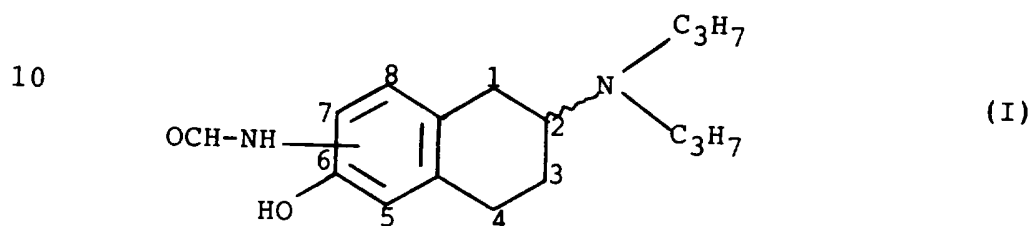




Menetelmä terapeutisesti aktiivisten 2-amino-1,2,3,4-tetrahydronaftaleenijohdannaisten valmistamiseksi

Keksinnön kohteena on analogiamenetelmä 2-amino-1,2,3,4-tetrahydronaftaleenijohdannaisten valmistamiseksi.

Keksinnön mukaisesti valmistettavien yhdisteiden yleinen kaava on (I)



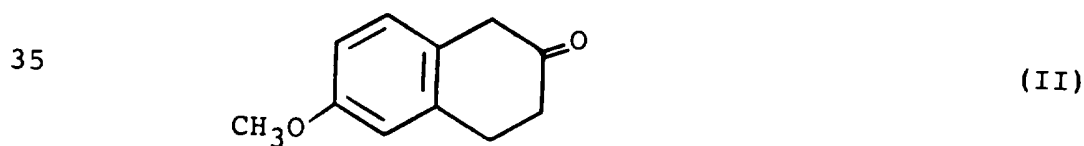
15 jossa ryhmä -NH-CHO on orto-asemassa ryhmään -OH nähden, jolloin yhdisteet ovat vapaiden emästen tai farmaseuttisesti hyväksyttävien happoadditiosuolojen muodossa.

Koska keksinnön mukaiset yhdisteet sisältävät molekyyllisään asymmetrisen hiiliatomin (asema 2), niitä voidaan käyttää rasemaattien tai enantiomeerien muodossa.

20 DE-hakemusjulkaisusta 2 803 582 tunnetaan keksinnön mukaisesti valmistetuille yhdisteille rakenteeltaan läheisiä 2-amino-1,2,3,4-tetrahydronaftaleenijohdannaisia, jotka kuitenkin eroavat uusista yhdisteistä siinä, että niiden naftaleenirenkaassa ei ole formyyliminosubstituenttia.

25 Lisäksi tunnettujen yhdisteiden terapeutinen aktiiviteetti on huonompi kuin uusien yhdisteiden vastaava aktiiviteetti kuten jäljempänä esitetyissä farmakologisissa vertailukokeissa on osoitettu.

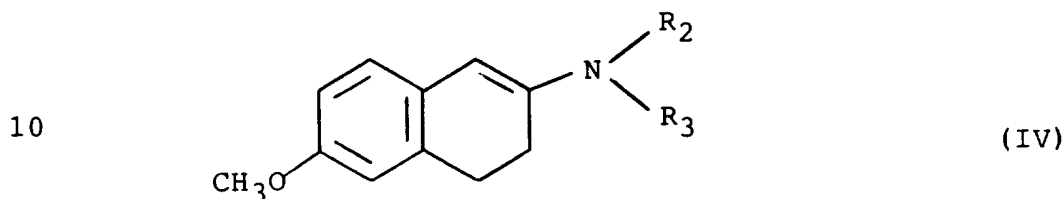
30 Keksinnön mukaiset yhdisteet voidaan valmistaa 6-metoksi-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-onista, joka on kaupallinen tuote ja jonka kaava on



ja joka saatetaan reagoimaan bentsyyliamiinin tai kaavan (III) mukaisen dipropyliamiinin kanssa

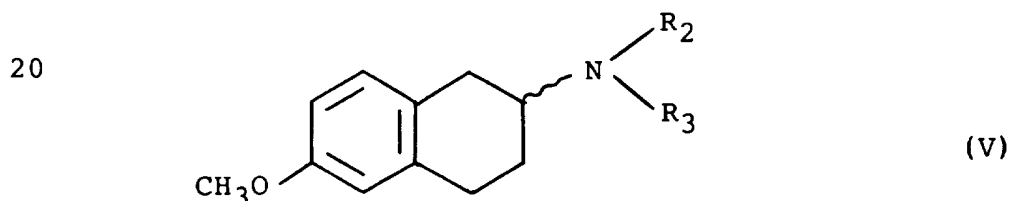


5 jotta saataisiin 2-amino-6-metoksi-3,4-dihydronaftaleeni, jonka kaava on



jossa  $R_2$  ja  $R_3$  tarkoittavat vetyä (primäärinen aminoryhmä) tai propyyliä (dipropyliaminoryhmä).

Hydrogenoimalla paineen alaisena saadaan 2-amino-tetrahydronaftaleeni, jonka kaava on

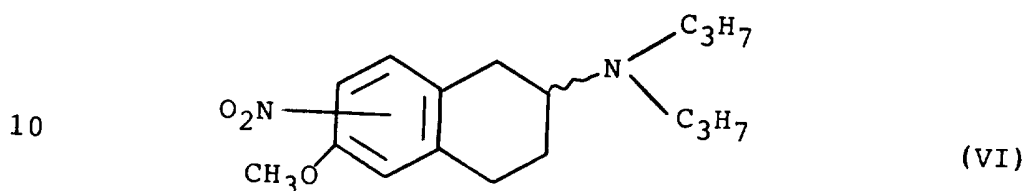


25 jossa  $R_2$  ja  $R_3$  tarkoittavat samaa kuin edellä.

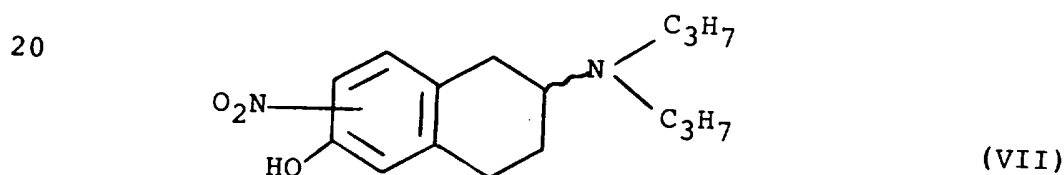
Kaavan (V) mukainen yhdiste, jonka  $R_2$  ja  $R_3$  merkitsevät identtisiä propyyliiryhmiä, voidaan saada myös propyloimalla kaavan (V) mukainen yhdiste, jossa kaavassa  $R_2$  ja  $R_3$  merkitsevät kukin vetyä. Propylointi voidaan tehdä tunnetulla tavalla, esimerkiksi propyloimalla suspensiossa primäärinen amiini (V) sopivan propyylihalogenidin kanssa, edullisesti propyylijodidin kanssa, jonkin emäksen, kuten kaliumkarbonaatin läsnäollessa. Tämä valmistusmenetelmä on edullisin silloin, kun halutaan valmistaa kaavan I mukaisen

35 yhdisteen yksi ainoa enantiomeeri.

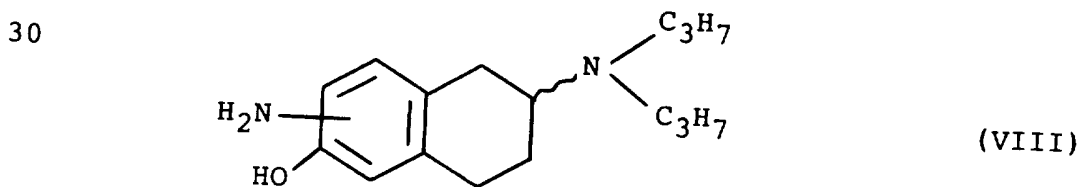
On helpompaa erottaa kaavan V mukaiset ( $-NR_2R_3=NH_2$ ) primäärisen amiinin enantiomeeri kuin lopullisen yhdisteen enantiomeerit. Sen jälkeen amiini (V) nitrataan. Tämän tuloksena on kahden isomeerin seos, jotka isomeerit on nitratu asemassa 5 tai 7 ja joiden kaava on (VI)



Kaavan (VI) mukaiset nitratut johdannaiset ovat uusia. Reaktiota jatketaan haluttaessa toisen kaavan (VI) mukainen nitratu johdannainen, sitten kun se on erotettu asemaisomeeristään, demetyloimalla, jolloin saadaan kaavan (VII) mukainen 6-hydroksi-2-aminotetrahydronaftaleenisuola.



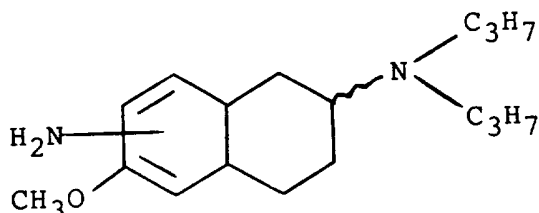
25 Pelkistämällä katalyyttisesti kaavan (VII) mukaisen yhdisteen nitroriikka (Raney-Pd tai -Ni) päädytään kaavan (VIII) mukaiseen diamiiniin



35 joka lopuksi N-formyloidaan jollakin formyloivalla johdannaisella, jotta saataisiin kaavan (I) mukainen yhdiste.

Kaavan (VIII) mukaisen yhdisteen valmistus kaavan (VI) mukaisesta yhdisteestä voidaan suorittaa myös siten, että ensin pelkistetään kaavan (VI) mukainen yhdiste, jolloin saadaan yhdiste, jonka kaava on (VII')

5



10

(VII')

ja joka sen jälkeen demetyloidaan kaavan (VIII) mukaisen yhdisteen saamiseksi.

15 Diamiinin (III) kondensointi tetrahydronaftalenonin kanssa (II) voidaan tehdä kuumentamalla ei-polaarisessa liuottimessa, kuten bentseenissä, tai jonkin hapon, kuten paratolueenisulfonin läsnäollessa. Sen jälkeen hydrogenointi suoritetaan samassa reaktioastiassa hydrogenointikatalysaattorin läsnäollessa vetypaineen alaisena.

20 2-aminotetrahydronaftaleenin (V) nitraus voidaan suorittaa tunnetulla tavalla, kolonnissa.

Sen jälkeen kaksi nitrattua isomeeriä (VI) erotetaan tunnetulla tavalla esimerkiksi pylväskromatografoimalla. Isomeeristään erotetun nitrattun johdannaisen demetylointi 25 tapahtuu esimerkiksi bromivetyhapolla tai booritribromidilla, minkä jälkeen suoritetaan suolan muodostus.

Kaavan (VII) mukaisen yhdisteen nitroryhmä pelkistetään sitten vedyllä jonkin hiilikantajalla olevan katalysaattorin kuten palladiumin läsnäollessa ja paineen alaisena. 30 Lopullisen yhdisteen (I) tuottava formylointi voidaan suorittaa tunnetulla tavalla, kylmänä, muurahaishapolla, etikkahappoanhydridin läsnäollessa.

Haluttaessa valmistaa kaavan I mukainen yhdiste yhden ainoan enantiomeerin muodossa lisätään menetelmään kaavan (V) mukainen primäärinen amiinin enantiomeerin erotus- 35 vaihe (tässä tapauksessa kaavan (I) mukaisia lopullisia

yhdisteitä, jossa kaavassa  $-NR_2R_3$  on dipropyyliminoryhmä, ei valmisteta saattamalla dipropyylimino reagoimaan kaavan (II) mukaisen ketonin kanssa, vaan kaavan V mukaisen primäärin amiinin erotetun enantiomeerin suoralla propyloinnilla).

Resoluutio voidaan suorittaa muodostamalla diastereoisomeerisuoloja lähtien optisesti aktiivisista hapoista kuten viinihappo, mantelihappo, kamfosulfonihappo edullisesti dibentsoyyliviinihappo.

Suolan muodostaminen suoritetaan lähtien kaavan (V) mukaisen primäärin amiinin enantiomeeriseoksesta esimerkiksi rasemaatista, joka on saatu ketonista (II) emäksen muodossa, joka on liuotettu sopivaan liuottimeen, kuten alkoholiin, edullisesti etanoliin.

Siten saadut kaksi diastereoisomeerisuolaa erotetaan sen jälkeen fraktiokiteyttämällä.

Erotuksen jälkeen ne voidaan saattaa uudelleen emäksen muotoon, sitten toisen happoadditiosuolan muotoon.

Kaavan V mukainen enantiomeeri voidaan samoin saada lähtien emäksestä, johon on osittain rikastunut tätä enantiomeeria, ja joka on peräisin esimerkiksi diastereoisomeerisuolojen seoksen uudelleenkiteytysemäliuoksista. Sellaisen rikastetun seoksen erottamiseen käytetty optisesti aktiivinen happo on siis sen hapon antipodi joka on mahdollistanut rikastetun yhdistetyn syntymisen.

Seuraavat esimerkit kuvaavat keksinnön mukaisten yhdisteiden valmistusmenetelmiä.

Analyysit ja spektrit IR ja NMR vahvistetut yhdisteiden rakenteen.

#### 30 Esimerkki 1

2-dipropyylimino-5-formyylimino-6-hydroksi-1,2,3,4-tetrahydronaftaleenihiydrobromidi

a) 2-dipropyylimino-6-metoksi-1,2,3,4-tetrahydronaftaleeni

35 300 ml:aan bentseeniä, typpikehässä lisätään 20 g 6-metoksitetrahydronaftalen-2-onia, 20 ml dipropyyliminiä

ja 200 mg paratolueenisulfonihappoa. Mustaksi tullutta seosta kuumennetaan palautusjäähdyttäen 12 tuntia, kondensatiovesi poistetaan atseotrooppisella tislauksella. Sen jälkeen liuos konsentroidaan, noin 100 ml:n tilavuuteen. Liuos sisältää yhdisteen (IV). Hydrogenointia varten siihen lisätään 150 ml etanolia, 300 mg PtO<sub>2</sub> ja hydrogenointi suoritetaan noin 0,3 MPa:n paineessa, kunnes absorptio lakkaa.

Katalysaattorin poistamisen jälkeen liuottimet poistetaan alennetussa paineessa ja musta jäännösöljy otetaan tolueeniin, minkä jälkeen se uutetaan 1-normaalisella suolahapolla. Sen jälkeen kloorivetyliuos neutraloidaan alkalisella, uutetaan tolueenilla ja orgaaninen faasi kuivataan, suodatetaan 200 g:lla neutraalia alumiinioksidia ja eluoidaan metyleenikloridilla.

15           b) 2-dipropyylimino-6-metoksi-5- ja 7-nitro-1,2,3,4-tetrahydronaftaleeni

Samanaikaisesti kun seosta jäähdytetään lisätään 21 g 2-dipropyylimino-6-metoksitetrahydronaftaleenia 60 ml:aan trifluorietikkahappoa. Sen jälkeen pitäen lämpötila noin 20 0°C:ssa lisätään tipoittain 7 ml typpihappoa (d=2,42). Sen jälkeen sekoitetaan 10 minuuttia ja kaadetaan kaikki veteen ja liukenematon osa uutetaan metyleenikloridilla. Orgaanista faasia sekoitetaan kaliumkarbonaattiliuokseen ja pestään vedellä.

25           Kuivauksen ja haihduttamisen jälkeen saatu ruskea hartsi kromatografoidaan pylväässä, jossa on neutraalia alumiinioksidia (800 g) eluoimalla tolueenin kanssa. Vähi-ten polaarinen yhdiste on asemassa 5 nitrattu isomeeri. Kutakin isomeeriä saadaan 9 g. Asemassa 5 nitrattu yhdiste sulaa 198-200°C:ssa, asemassa 7 nitrattu yhdiste sulaa 30 158-160°C:ssa (hydrokloridin muodossa).

c) 2-dipropyylimino-6-hydroksi-5-nitro-1,2,3,4-tetrahydronaftaleenin hydrobromidi

Lisätään 9 g 2-dipropyylimino-6-metoksi-5-nitro-35 tetrahydronaftaleenia 100 ml:aan 48-%sta bromivetyhappoa ja kuumennetaan palautusjäähdyttäen kaksi tuntia. Sen jäl-

keen happo poistetaan alennetussa paineessa ja jäännös uutetaan kolme kertaa veden kanssa, joka vesi haihdutetaan, jotta kaikki hapon jäljet poistuvat. Saatu kiinteä aine, joka on uudelleen kiteytetty vedestä, muodostuu monohydraatin, joka sulaa 236°C:ssa (hajoten),

d) 2-dipropyylimino-5-amino-6-hydroksi-1,2,3,4-tetrahydronaftaleenin hydrobromidi

Suspendoidaan 7 g 2-dipropyylimino-6-hydroksi-5-nitro-tetrahydronaftaleenin hydrobromidia 250 ml:aan etanolia ja suoritetaan hydrogenointi huoneen lämpötilassa 5 %:sella hiilellä olevan palladiumin (1 g) läsnäollessa noin 0,3 MPa:n paineessa. Sen jälkeen liuotin haihdutetaan pois ja jännös hienonnetaan eetteriin. Saatu yhdiste sulaa 215-218°C:ssa (hajoten).

e) 2-dipropyylimino-5-formyylimino-6-hydroksi-1,2,3,4-tetrahydronaftaleenin hydrobromidi

2 ml:aan 98-%:ista muurahaishappoa, joka on pidetty 0°C:ssa lisätään yhdellä kertaa 0,42 ml etikkahappoanhydridiä ja annetaan seistä 0°C:ssa 15 min. Sen jälkeen, yhä jääkylvyssä, siihen lisätään lastalla 1,34 g 2-dipropyylimino-5-amino-6-hydroksitetrahydronaftaleenin hydrobromidia ja seosta sekoitetaan tunnin ajan 0°C:ssa. Kun eetteri on lisätty ja kiinteä aine suodatettu, jälkimmäinen uudelleen kiteytetään minimimäärästä etanolia. Saadaan yhdiste, joka sulaa 199°C:ssa.

#### Esimerkki 2

2-dipropyylimino-7-formyylimino-6-hydroksi-1,2,3,4-tetrahydronaftaleenin hydrobromidi

a) 2-dipropyylimino-7-amino-6-metoksi-1,2,3,4-tetrahydronaftaleeni

9 g 2-dipropyylimino-6-metoksi-7-nitro-tetrahydronaftaleenia, joka on saatu esimerkin 1b) mukaan lisätään 200 ml:aan etanolia kuten myös 1 g Raney-nikkeliä. Hydrogenointi suoritetaan paineen alaisena huoneen lämpötilassa, kunnes absorptio lakkaa. Liuottimen haihtumisen jälkeen jää jäljelle öljy, joka hapettuu ilmassa melkoisesti.



b) 2-dipropyylimino-7-amino-6-hydroksi-1,2,3,4-tetrahydronaftaleenin dihydrobromidi

Edellä saatu yhdiste lisätään 100 ml:aan 48-%:sta bromivetyhappoa, kuumennetaan palautusjäähdyttään 10 tunnin ajan, minkä jälkeen happo poistetaan alennetussa paineessa poistamalla se sitten täydellisesti tislaamalla tolueeni/-etanoli-seoksella pyörivässä haihduttajassa. Uudelleenki-

teytyksen jälkeen isopropyylialkoholista dihydrobromidi sulaa 205°C:ssa (hajoten).

10 c) 2-dipropyylimino-7-amino-6-hydroksi-1,2,3,4-tetrahydronaftaleenin monohydrobromidi

3 g:aan dihydrobromidia, joka on liuotettu 50 ml:aan vettä, lisätään 5 ml "Amberlite LA2"-hartsia, joka on liuotettu 50 ml:aan petrolieetteriä. Sekoitetaan 15 min.

15 ajan huoneen lämpötilassa, vesifaasi erotetaan ja se haihdutetaan kuiviin, jotta raaka monohydrobromidi saadaan eristetyksi, amorfisessa ja värillisessä muodossa, jolloin sitä käytetään sellaisenaan formyyliryhmän liittämiseen.

20 d) 2-dipropyylimino-7-formyylimino-6-hydroksi-1,2,3,4-tetrahydronaftaleenin hydrobromidi

3 ml:aan 98-%:ista muurahaishappoa, joka on pidetty 0°C:ssa lisätään 0,7 ml etikkahappoanhydridiä ja seoksen annetaan seistä 15 minuuttia 0°C:ssa. Sen jälkeen lisätään

25 2,2 g 2-dipropyylimino-7-amino-6-hydroksi-tetrahydronaftaleenin hydrobromidia ja seosta sekoitetaan tunnin ajan 0°C:ssa. Sen jälkeen, kun on lisätty 50 ml eetteriä ja kiinteä aine on suodatettu, viimeksi mainittu uudelleenki-

30 tetytetään seoksesta, jossa on 50/50 metanolia/etyyliasettaattia. Saadaan 1 g lopullista yhdistettä, joka sulaa 213°C:ssa (hajoten).

#### Esimerkki 3

2-dipropyylimino-5-formyylimino-6-hydroksi-1,2,3,4-tetrahydronaftaleeni hydrobromidin enantiomeerit

a) Seuraavassa kuvataan primäärisen amiinin, nim.

35 2-amino-6-metoksi-1,2,3,4-tetrahydronaftaleenin hydrokloridin valmistus

Seosta, jossa on 10 g 6-metoksitetrahydronaftalen-2-onia(II) 150 ml:ssa bentseeniä ja 5,9 ml bentsyyliamiinia kuumennetaan palautusjäähdyttäen 2 h ajan 100 mg:n kanssa paratolueenisulfonihappoa tyypikehässä. Kondensaatiovesi  
5 poistetaan atseotrooppisella tislauksella. Seos haihdutetaan 100 ml:n tilavuuteen ja hydrogenoidaan kun läsnä on 100 mg PtO<sub>2</sub> paineessa 0,3 MPa huoneen lämpötilassa. Katalysaattori poistetaan suodattamalla ja suodokseen lisätään 4,7 ml 12N suolahappoa.

10 Jatketaan toisella hydrogenoinnilla kun läsnä on 1 g palladiumia hiilikantajalla noin 60°C:n lämpötilassa ja paineessa noin 0,35 MPa.

Katalysaattori poistetaan ja liuotin haihdutetaan pois alennetussa paineessa ja saatu tuote kiteytetään  
15 uudelleen isopropyylialkoholista. Saatu yhdiste sulaa 254°C:ssa.

b) 2-amino-6-metoksi-1,2,3,4-tetrahydronaftaleeni  
Muutetaan hydrokloridi emäksen muotoon tunnetulla tavalla esimerkiksi haihduttamalla orgaaninen faasi metyleenikloridin, veden ja soodan seoksesta, johon hydrokloridi on lisätty.  
20

c) 2-amino-6-metoksi-1,2,3,4-tetrahydronaftaleenin enantiomeerien erottaminen

5,5 g:aan rasemaattista amiinia (emäs), joka on saatu  
25 kuten edellä ja joka on liuotettu 100 ml:aan etanolia, lisätään nopeasti 6 g L(-)-dibentsoyyliviinihappoa, joka on liuotettu 100 ml:aan etanolia. Siten saatu heterogeeninen seos konsentroidaan alennetussa paineessa otetaan eetteriin ja suodatuksen ja kuivauksen jälkeen, saadaan talteen 11 g  
30 suolaa, joka sisältää 1/2 moolia L(-)-dibentsoyyliviinihappoa, joka kiteytetään uudelleen kaksi kertaa etanolista, jossa on 30 % vettä. Saatu tuote sulaa 220-221°C:ssa. Kun siitä muodostetaan hydrokloridi, saadaan optisesti aktiivinen suola, joka sulaa 254°C:ssa (hajoten) ja jonka kiertokyky on  $[\alpha]_D^{25} = -73^\circ$  (c=1, MeOH). Toisen enantiomeerin  
35 eristämiseksi konsentroidaan L(-)-dibentsoyyliviinihapon

uudelleenkiteytyksen etanolipitoiset emäliuokset, palaute-  
taan amiiniemäksen muotoon sen jälkeen kun se on uutettu,  
D(+)-dibentsoyyliviinihappo saostetaan lisäämällä vastaavaa  
5 happoa. Uudelleenkiteyttämisen jälkeen D(+)-dibentsoyyliviinihappoa sulaa 220-221°C:ssa. Hydrokloridin muodostamisella saadaan optisesti aktiivinen suola, jonka kiertokyky on  $[\alpha]_D^{25} = +73^\circ$  (c=1, MeOH).

d) (-)-2-dipropyylimino-6-metoksi-1,2,3,4-tetrahydro-naftaleenin hydrokloridi

10 1,9 g vasemmalle kiertävää hydrokloridia, joka on saatu kuten edellä, suspendoidaan 20 ml:aan bentseeniä, lisätään 15 ml kaliumkarbonaatin kyllästettyä liuosta, sen jälkeen 9 ml jodipropaania. Seosta sekoitetaan palautus-  
15 jäähdytyslämpötilassa 72 tunnin ajan. Orgaaninen faasi laimennetaan eetterillä, hydrokloridi muodostetaan lisäämällä eetterihydrokloridia ja eristetään tunnetulla tavalla. Yhdiste sulaa 154°C:ssa ja sen kiertokyky on  $[\alpha]_D^{25} = -2,2^\circ$  (c=1, MeOH).

20 e) (-)-2-dipropyylimino-5-formyylimino- tai 7-formyylimino-6-hydroksi-tetrahydronaftaleenin hydrobromidi

Suoritetaan esimerkkien 1b), c), d) ja e) mukainen menetelmä rasemaattisen seoksen asemesta enantiomeeria, joka on valmistettu kuten edellä. Asemissa 5 ja 7 nitrattujen  
25 välituoteyhdisteiden hydroklorideilla on kullakin kiertokyky  $[\alpha]_D^{25} = -140^\circ$  ja  $[\alpha]_D^{25} = -76^\circ$  (c=1, MeOH). Pelkistetyin välituotebromihydridin (NH<sub>2</sub> asemassa 5) kiertokyky on -32° (c=1, MeOH).

30 Lopullisin yhdisteen hydrobromidin, esimerkin 1 mukaisen vasemmalle kiertävän enantiomeerin kiertokyky on  $[\alpha]_D^{25} = -48^\circ$  (c=1, MeOH).

#### Farmakologiset ominaisuudet

35 Keksinnön mukaisia yhdisteitä käytettiin farmakologisissa kokeissa, jotka osoittivat niiden verenpainetta alentavan ja Parkinsonin-tautia ehkäisevän vaikutuksen. To-dettiin, että rotalla ja koiralla, jotka oli nukutettu soo-

dapentobarbitaalilla valtimopaine vähensi selvästi suonensisäisen ruiskeen 10-100  $\mu\text{g}/\text{kg}$  jälkeen. Toisaalta suonen tai pohjukaissuolen kautta annettuina keksinnön mukaiset yhdisteet estivät sydämen ja niktiinikalvon reagoinnit sähköisiin ärsytyksiin ja niiden aktiivisuus oli tässä tapauksessa 20 kertaa korkeampi kuin tunnetun dopaminergisen yhdisteen N,N-dipropyylidopamiinin vaikutus.

Keksinnön mukaisten yhdisteiden vaikutukset estää sulpiridi, joka on dopamiinin tunnettu vasta-aine.

Keksinnön mukaisten yhdisteiden Parkinsonin tautia ehkäisevä aktiviteetti todistetaan kokeella, jolla osoitetaan haloperodilla aiheutetun katalepsian vastainen vaikutus.

Tiedetään, että tietyt neuroleptit aiheuttavat rotalla kataleptisen tilan, jota pidetään dopaminergisten reseptoreiden salpautumisen merkinä extrapyramidaalisella tasolla: Juuri näin vaikuttaa haloperidoli, jonka kataleptisen vaikutuksen estävät dopaminergiset aineet kuten apomorfiini ja amfetamiini ja trisykliset antidepressiiviset aineet ja antikolinergiset aineet. Tässä käytetty menetelmä on muunnos Tedeschin et al. kuvaamasta menetelmästä Arch. Int. Pharma. codyn, (1959), 122, 129. Rotat saavat haloperidolia vatsakalvon kautta 1 mg/kg annoksina tilavuudeltaan 1 ml/100 g kehon painoa. 30 minuuttia tämän ruiskeen jälkeen annetaan tutkittavia yhdisteitä 6 rotalle/annos ja 3 annosta/tutkittava yhdiste. Eläimen katalepsia arvioidaan 30 min. (intraperoneaalinen annos) tai 60 min. (oraalinen annos) sen jälkeen kun on eläimelle annettu yhdistettä, sitten joka 30 min., kolmen tunnin ajan tai 4 tunnin ajan (oraalinen annos). Tätä tutkimusta varten kukin eläin asetetaan sellaiseen asentoon, että kukin jalka lepää 25 mm korkean ja 12 mm halkaisijaltaan olevan korkin päällä.

Eläintä pidetään kataleptisenä, jos se pysyy tässä asennossa vähintään 10 sekuntia. Kutakin annosta ja tuotetta kohti lasketaan kataleptisten eläinten keskimääräinen prosentti, sen jälkeen heikkenemisprosentti suhteessa tarkkailueläimiin.

DA50-annos, jolla on 50 % vasta-ainevaikutus haloperidolin kataleptiseen vaikutukseen, määritetään graafisesti. Siten on todettu, että keksinnön mukaisten yhdisteiden DA50-annos on 7 mg/kg yhtä hyvin intraperitoneaalisesti  
 5 kuin oraalisesti tapahtuvassa annostuksessa. Niiden akuutti toksisuus hiirellä on 90 mg/kg intravenöosisesti ja 150 ml/kg oraalisesti tapahtuvassa annostuksessa.

Ottaen huomioon keksinnön mukaisten yhdisteiden ominaisuudet voidaan yhdisteitä käyttää sydän- ja verisuonitautien hoitoon, erityisesti korkean verenpaineen hoidossa  
 10 samoin kuin Parkinsonin taudin hoidossa. Päivittäisen annoksen suuruus voi olla enintään 1-500 mg otettu yksikkö, joka sisältää esimerkiksi 1-100 mg aktiivista ainetta annettuna oraalisesti, rektaalisesti tai parenteraalisesti.

#### 15 Farmakologiset vertailukokeet

Tutkitut yhdisteet olivat esimerkkien 1 ja 2 keksinnön mukaiset yhdisteet. Vertailuyhdisteenä käytettiin DE-hakemusjulkaisun 2 803 582 tunnettua yhdistettä nro 37.

Mainitun kolmen yhdisteen vaikutus rottiin, joilla  
 20 oli spontaaninen korkea verenpaine, tutkittiin menetelmällä, joka on kuvattu julkaisussa F. Lefèvre-Borg et al., Clinical Science (1980), 59 p. 291-294. Tulokset on esitetty taulukossa I systolisen verenpaineen muutoksena.

Suoritettiin toinen tutkimus yhdisteiden vaikutuksesta systoliseen verenpaineeseen ja munuaisverenkiertoon nukutetulla koiralla seuraavalla menetelmällä:

Koirat nukutettiin antamalla niille laskimonsisäisenä ruiskeena 35 mg/kg "Nembutal":ia (natriumpentobarbitooli) ja sen jälkeen vielä 6 mg/kg/h samalla antotavalla,  
 30 jolloin koirien hengitys varmistettiin keinotekoisesti ilmalla. Aorttaan pantiin katetri reisivaltimon kautta verenpaineen määrittämistä varten. Vasempaan munuaisvaltimeen pantiin sondi verivirtauksen määrittämistä varten. Sen jälkeen kun verenpaine oli stabiloitunut annettiin tutkittavia  
 35 yhdisteitä reisolaskimoon katetrilla 25 tai 50  $\mu$ /kg/min 5 minuutin ajan. Tulokset on esitetty taulukossa II.

Taulukko I

| Annos<br>(anto-<br>tapa)    | Aika<br>(h) | Placebo | DE-A-2803582<br>Yhdiste nro<br>37 | Uusi yhdiste<br>esimerkki 1 | Uusi yh-<br>diste esi-<br>merkki 2 |
|-----------------------------|-------------|---------|-----------------------------------|-----------------------------|------------------------------------|
| 5<br>1 mg/kg<br>(p.o)       | 2           | -8±10   | +1±6                              | -10±5                       | -24±6                              |
|                             | 4           | +15±5   | +10±10                            | -21±14                      | -16±8                              |
| 10<br>0,3<br>mg/kg<br>(i.p) | 1           | -2±9    | -29±9(*)                          | -12±6                       | -30±12                             |
|                             | 3           | +22±8   | -25±5                             | -13±6                       | -20±6                              |
|                             | 24          | +4±10   | +5±13                             | +11±10                      | +9±9                               |

(\*): aiheutti diarreaa

Taulukko II

|  | DE-A-2803582<br>Yhdiste nro<br>37 |   | Uusi yhdiste<br>esimerkki 1 |       | Uusi yh-<br>diste esi-<br>merkki 2 |       |
|--|-----------------------------------|---|-----------------------------|-------|------------------------------------|-------|
| 15<br>Annos (µg/kg/min,<br>i.v., 5 min ajan) | 25                                |   | 25                          |       | 50                                 |       |
| 20<br>Systolinen veren-<br>paine             | A                                 | B | A                           | B     | A                                  | B     |
|  | -8 %                              | 0 | -29 %                       | -35 % | +20 %                              | -38 % |
| Munuaisverenkie-<br>rto                      | +20 %                             | 0 | +18 %                       | +28 % | -16 %                              | -10 % |

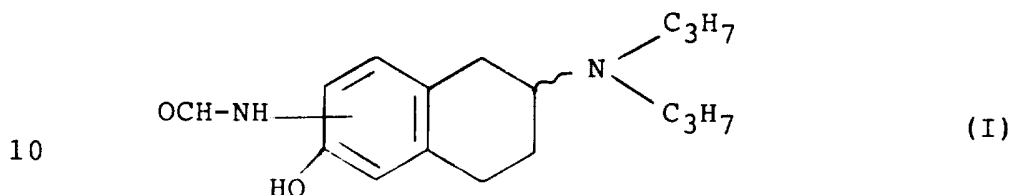
25 A: ruisketta annettaessa; B: 20 min myöhemmin

Taulukko I tuloksista ilmenee, että vertailuyhdiste on tehoton oraalisesti annettuna, kun taas uudet yhdisteet, erikoisesti esimerkin 2 yhdiste on aktiivinen. Interperitonaalisesti annettuna on tunnettu yhdiste aktiivinen, mutta aiheuttaa diarreaa, mikä ilmeisesti johtuu yhdisteen toksisuudesta.

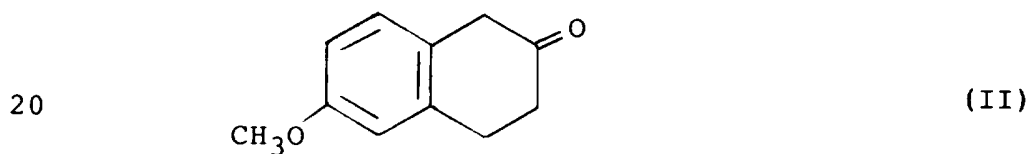
Taulukon II tuloksista ilmenee, että tunnettu yhdiste on tehoton myös intravenoosisesti annettuna.

## Patenttivaatimus

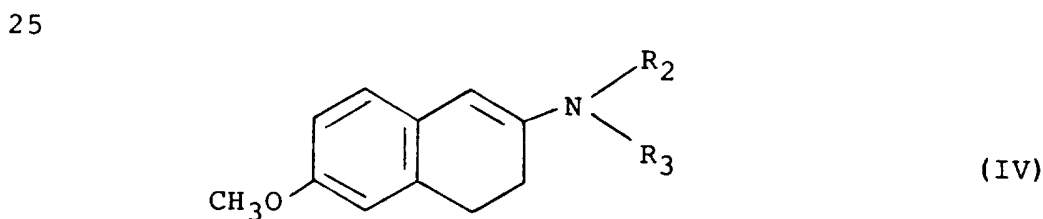
Menetelmä terapeuttisesti aktiivisten 2-amino-1,2,3,4-tetrahydronaftaleenijohdannaisten valmistamiseksi, jotka  
 5 ovat enantiomeerien tai rasemaatin muodossa ja joiden kaava on (I)



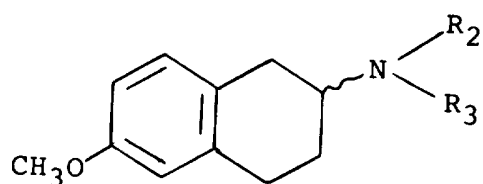
jossa ryhmä -NH-CHO on orto-asemassa ryhmään -OH nähden, ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävien happoadditiosuolojen  
 15 valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että 6-metoksi-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-oni, jonka kaava on (II)



saatetaan reagoimaan bentsyyliamiinin tai dipropyyliamiinin kanssa yhdisteen saamiseksi, jonka kaava on (IV)



30 jossa -NR<sub>2</sub>R<sub>3</sub> on primäärinen amino- tai dipropyyliaminoryhmä, minkä jälkeen yhdiste (IV) hydrogenoidaan yhdisteen saamiseksi, jonka kaava on (V)

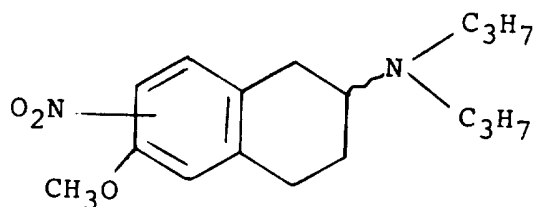


(V)

5

jolloin, kun  $-NR_2R_3$  on primäärinen amino, enantiomeerit tarvittaessa erotetaan kiraalisilla hapoilla suolan muodostuksella, minkä jälkeen enantiomeerin tai rasemaatin primäärinen aminoryhmä dipropyloidaan, näin saatu yhdiste (V) nitra-

10 rataa ja asemaisomeerit erotetaan dipropyyliaminoyhdisteen saamiseksi, jonka kaava on (VI)



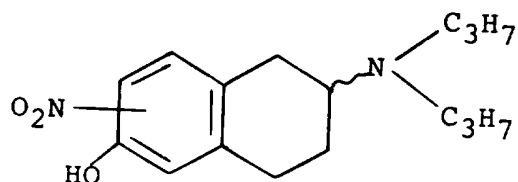
(VI)

15

jossa ryhmä  $-NO_2$  on orto-asemassa ryhmään  $-OCH_3$  nähden,

20 minkä jälkeen

a) yhdiste (VI) demetyloidaan yhdisteen saamiseksi, jonka kaava on (VII)

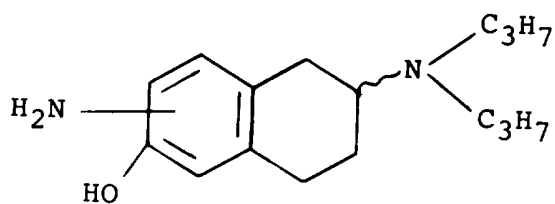


(VII)

25

ja joka pelkistetään katalyyttisesti vedyllä yhdisteen saamiseksi, jonka kaava on (VIII)

30



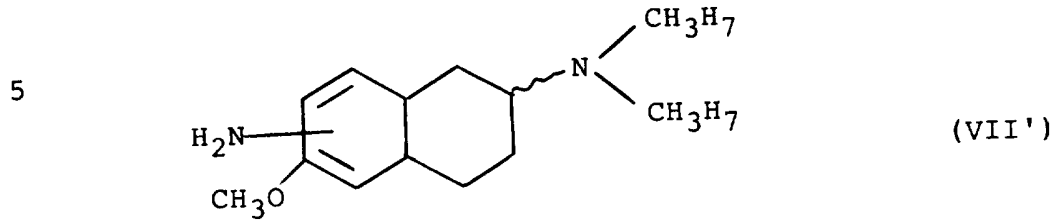
(VIII)

35

ja joka N-formuloidaan, tai



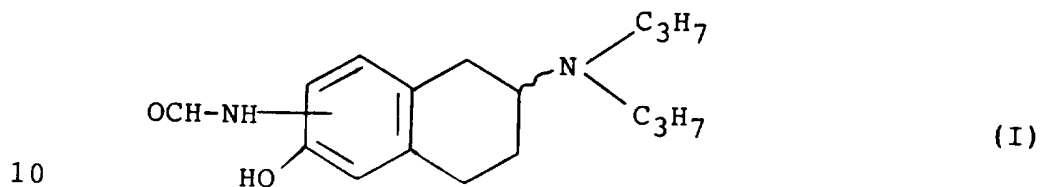
b) yhdiste (VI) pelkistetään yhdisteen saamiseksi, jonka kaava on (VII')



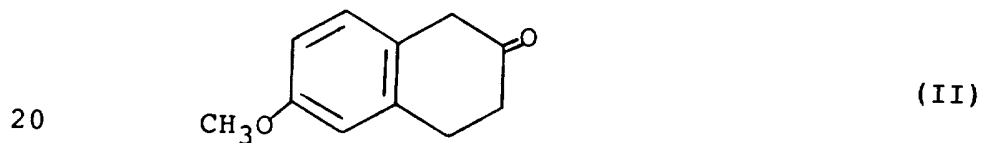
10 ja joka demetyloidaan kaavan (VIII) mukaisen yhdisteen saamiseksi, joka N-formuloidaan, ja että näin saadun kaavan (I) mukaisen yhdisteen happoadditiosuola haluttaessa muutetaan vapaaksi emäkseksi.

## Patentkrav

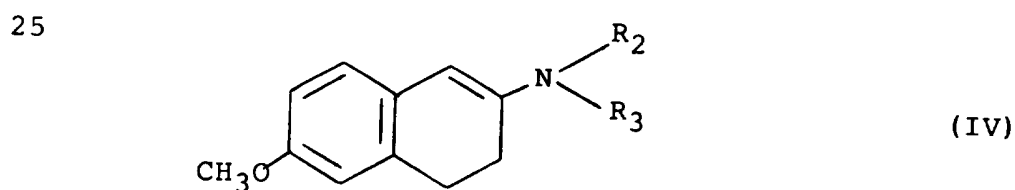
Förfarande för framställning av terapeutiskt aktiva  
 2-amino-1,2,3,4-tetrahydronaftalenderivat i form av enantio-  
 5 merer eller racemat och med formeln (I)



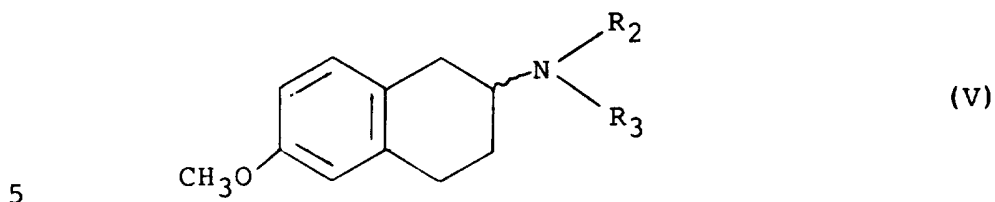
vari gruppen -NH-CHO föreligger i orto-ställningen med hän-  
 seende till gruppen -OH, och deras farmaceutiskt godtagbara  
 syraadditionssalter, k ä n n e t e c k n a t därav, att  
 15 6-metoxi-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-on med formeln (II)



omsätts med bensylamin eller dipropylamin för erhållande av  
 en förening med formeln (IV)

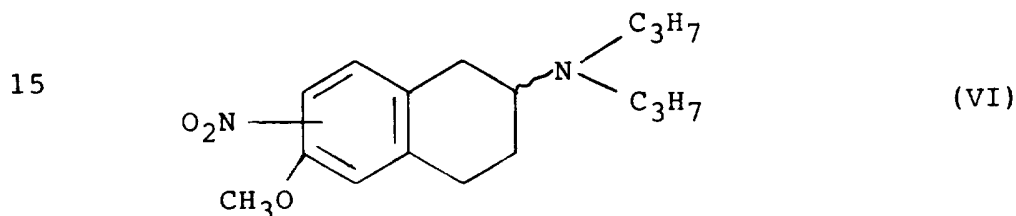


30 vari -NR<sub>2</sub>R<sub>3</sub> är en primär amino- eller dipropylaminogrupp,  
 varefter föreningen (IV) hydrogeneras för erhållande av en  
 förening med formeln (V)



varvid, då  $-NR_2R_3$  är primär amino, enantiomererna vid behov separeras med chirala syror under saltbildning, varefter den primära aminogruppen i enantiomeren eller racematet di-propyleras, den sålunda erhållna föreningen (V) nitreras

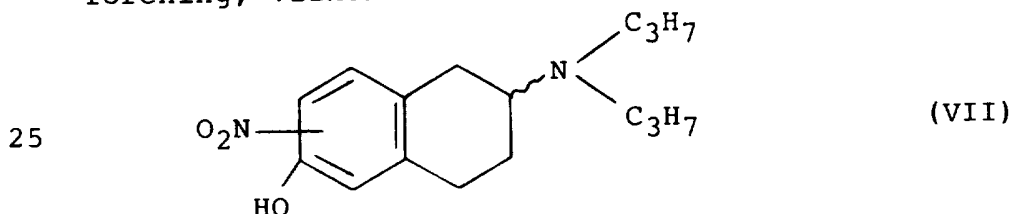
10 och ställningsisomererna separeras för erhållande av en di-propylaminoförening med formeln (VI)



vari gruppen  $-NO_2$  föreligger i ortoställning med hänseende till gruppen  $-OCH_3$ , varefter

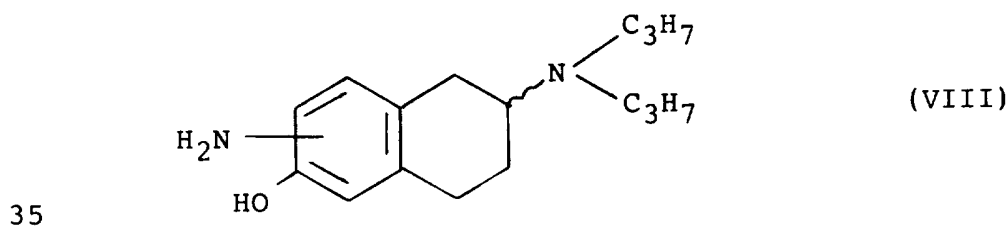
20

a) föreningen (VI) demetyleras för erhållande av en förening, vilken har formeln (VII)



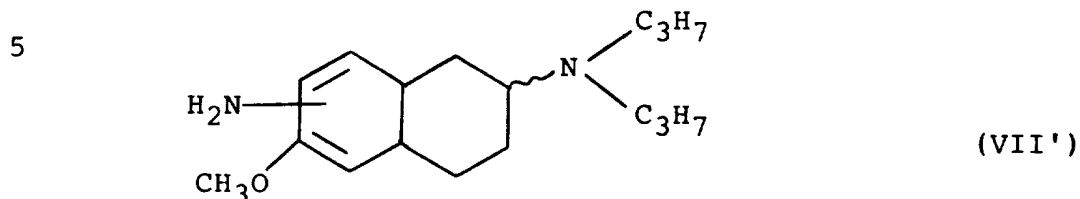
och vilken reduceras katalytiskt med väte för erhållande av en förening, vilken har formeln (VIII)

30



och vilken N-formuleras, eller

b) föreningen (VI) reduceras för erhållande av en förening, vilken har formeln (VII')



10 och vilken demetyleras för erhållande av en förening med formeln (VIII), vilken N-formuleras och att, om så önskas, det sålunda erhållna syraadditionssaltet av föreningen med formeln (I) omvandlas till en fri bas.

Viitejulkaisuja-Anförda publikationer

Hakemusjulkaisuja:-Ansökningspublikationer: Saksan liittotasavalta-Föbundsrepubliken Tyskland(DE) 2 803 582 (C 07 C 91/28).  
 Patenttijulkaisuja:-Patentskrifter: USA(US) 4 320 148 (A 01 N 33/02).  
 Muita julkaisuja:-Andra publikationer: Chem. Pharm. Bull., 1977, vol. 25, nro 12, A. Miyake et al., p. 3289-3300.