

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS
PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN
FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 872736 A7**

(12) **JULKISEKSI TULLUT PATENTTIHAKEMUS
PATENTANSÖKAN SOM BLIVIT OFFENTLIG
PATENT APPLICATION MADE AVAILABLE TO THE
PUBLIC**

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **872736**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
**C07D213/24
C07D333/08
C07D307/36
C07D239/26**

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **18.06.1987**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **18.06.1987**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **16.01.1988**

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date **12.06.2019**

(32) (33) (31) Etuokeus - Prioritet - Priority

15.07.1986 CH 2826/86

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • F. Hoffmann-La Roche AG, 4002 Basel, Switzerland, SVEITSI, (CH)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Klaus, Michael, Weil/Rhein, SAKSA, (DE)

2 • Weiss, Ekkehard, BRD, SAKSA, (DE)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

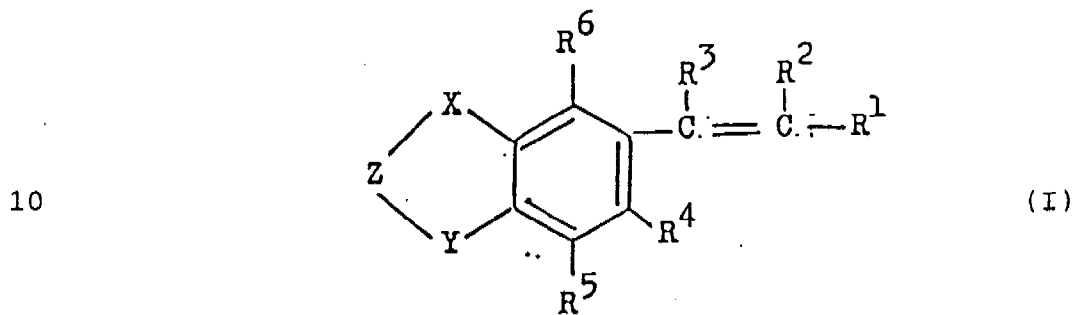
(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

Tetrahydronaftaliini- ja indaanijohdannaisia

Tetrahydronaftalin- och indanderivat

Tetrahydronaftaliini- ja indaanijohdannaisia

Tämä keksintö koskee uusia tetrahydronaftaliini- ja indaanijohdannaisia, joilla on yleinen kaava



jossa X ja Y ovat $-\text{CH}_2-$ tai $>\text{CH}(\text{CH}_3)_2$; Z on ryhmä $-\text{CHR}^8-$,
 15 $>\text{CO}$, $>\text{CR}^8\text{OR}^7$, $-\text{CHR}^8-\text{CHR}^8-$, $-\text{CHOR}^7-\text{CH}_2-$, $-\text{CO}-\text{CHOR}^7$ tai
 $-\text{CHOR}^7-\text{CHOR}^7-$; R^1 on 5- tai 6-jäseninen, monosyklis-heterosyklinen ryhmä, jonka C-atomi voi olla substituoitu halogeenilla, alemmalla alkyylillä, alemmalla alkoksilla, asyylioksilla, nitrolla, hydroksilla, aminolla, alemmalla
 20 alkyyliaminolla tai di-alempi alkyyli-aminolla ja/tai
 renkaassa oleva NH-ryhmä voi olla substituoitu alemmalla alkyylillä, trifluorimetyylillä tai halogeenillä; R^2 ja R^3 ovat vety, alempi alkyyli, trifluorimetyyli tai halogeeni ja yksi ryhmistä R^2 ja R^3 on trifluorimetyyli tai
 25 alempi alkyyli, R^4 ja R^5 ovat vety, alkyyli, alkoksi tai halogeeni; R^6 on vety, alempi alkyyli tai ryhmä $-\text{OR}^7$; R^7 on vety, alempi alkyyli tai asyyli; R^8 on vety tai alempi alkyyli; ja useat läsnäolevat ryhmät R^7 ja R^8 voivat olla keskenään erilaiset.

30 Merkintä "alempi" tarkoittaa ryhmiä, joissa on 1-6 C-atomia. Alkyyli- ja alkoksiryhmät voivat olla suoraketjuisia tai haaroittuneita kuten metyyli, etyyli, propyyli, isopropyyli, butyyli, sek.-butyyli tai metoksi, etoksi, propoksi, isopropoksi, butoksi ja sek.-butoksi. Alkyyli- ja alkoksiryhmät R^4 ja R^5 sisältävät edullisesti

35

- korkeintaan 10 C-atomia kuten oktyyli, nonyyli, dekyyli ja 2,2-dimetyylioktyyli tai oktyylioksi, nonyylioksi, dekyylioksi ja 2,2-dimetyylioktyylioksi. Esimerkkejä asyylioksiryhmistä ovat alkanoyylioksiryhmät, edullisesti
- 5 alempi-alkanoyylioksiryhmät kuten asetoksi, propionyylioksi, butyryylioksi, pivaloyylioksi ja kaproyylioksi; tai aroyylioksiryhmät kuten bentsoyylioksi, p-nitrobentsoyylioksi ja toluoyylioksi; tai aryylialkanoyylioksiryhmät kuten fenyyliasetoksi. Halogeenilla tarkoitetaan
- 10 fluoria, klooria, bromia ja jodia. Heterosyklinen ryhmä R^1 voi sisältää heteroatomina O-, N- ja/tai S-atomin. Esimerkkejä tällaisista ryhmistä ovat pyridyyli, pyrimidinyyli, furyyli, tienyyli, imidatsolyyli, isoksatsolyyli, oksatsolyyli ja tiatsolyyli.
- 15 Esimerkkejä heterosyklisistä ryhmistä R^1 ovat pyridyyli, erityisesti 4-pyridyyli; pyrimidinyyli, erityisesti 2- ja 4-pyrimidinyyli; tienyyli; furyyli; oksatsolyyli, erityisesti 5-isoksatsolyyli; tiatsolyyli, erityisesti 5-tiatsolyyli; pyrrolyyli, erityisesti 2-pyrrolyyli, imidatsolyyli, erityisesti 5-imidatsolyyli; ja pyratsolyyli, erityisesti 5-pyratsolyyli. Kuten sanottu, heterosyklisten ryhmien R^1 C-atomit voivat olla substituoitu
- 20 ja mainituilla ryhmillä ja/tai renkaassa oleva NH-ryhmä voi olla substituoitu alemmalla alkyyllillä, eli substituentit voivat korvata heterosyklisen ryhmän yhden tai useamman C-atomin tai NH-ryhmän, jolloin NH-ryhmässä oleva substituentti on alempi alkyyli. Esimerkkejä tällaisista substituoiduista heterosyklisistä ryhmistä R^1 ovat
- 25 3-substituoitu 4-pyridyyli, 2,4-disubstituoitu 3-pyridyyli; 1-substituoitu 2-pyrrolyyli ja 1,4-disubstituoitu imidatsolyyli.
- 30

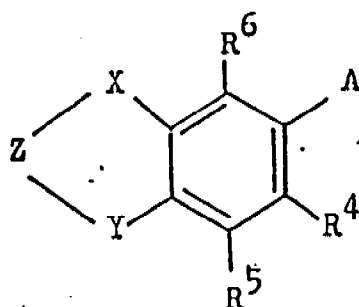
Kaavan I mukaiset yhdisteet voivat olla trans- tai cis-isomeereinä tai cis/trans-isomeeriseoksina. Tavallisesti kaavan I mukaiset trans-yhdisteet ovat edullisia.

- 35 Kaavan I mukaisista yhdisteistä ovat lisäksi edul-

5 lisia ne, joissa merkinnät X ja Y tarkoittavat ryhmää
 $>C(CH_3)_2$ ja Z ryhmää $-CH_2-CH_2-$. R^1 on edullisesti substi-
 tuoimaton heterosyklinen ryhmä. Tarkasteltaessa substi-
 tuentteja R^2 ja R^3 vety on edullinen ryhmälle R^2 ja alem-
 pi alkyyli, erityisesti metyyli ryhmälle R^3 . R^4 on edul-
 lisesti vety tai alkyyli tai alkoksi, jossa on korkein-
 taan 10 C-atomia. R^5 ja R^6 ovat edullisesti vety.

10 Keksintö koskee lisäksi menetelmää kaavan I mu-
 kaisten yhdisteiden valmistamiseksi, kaavan I mukaisiin
 yhdisteisiin perustuvia farmaseuttisia valmisteita, joita
 käytetään neoplastisten sairauksien ja dermatoosien hoi-
 toon ja ehkäisyyn, sekä kaavan I mukaisten yhdisteiden
 käyttöä valmistettaessa lääkevalmisteita tällaisten sai-
 rauksien hoitoon ja ehkäisyyn.

15 Kaavan I mukaisia yhdisteitä voidaan saada keksin-
 nönmukaisesti niin, että yhdisteen, jolla on yleinen kaa-
 va



(II)

25 annetaan reagoida yhdisteen kanssa, jolla on yleinen kaa-
 va



30

jolloin joko A on ryhmä $-CH(R^3)P^+(Q)_3Y^-$ tai
 $-CH(R^3)-P(O)(OAlk)_2$ ja B on ryhmä $R^{21}-CO-$; tai A on ryhmä
 $R^{31}-CO-$ ja B on jokin ryhmistä $-CH(R^2)P^+(Q)_3Y^-$ tai
 $-CH(R^2)-P(O)(OAlk)_2$ tai $-CH(R^{21})MgHal$; tai A on ryhmä
 35 $-CH(R^{31})MgHal$ ja B on ryhmä R^2-CO- ; jolloin yllä olevissa

kaavoissa Q on aryyli; Y⁻ on orgaanisen tai epäorgaanisen hapon anioni; Alk on alempi alkyyli-ryhmä; Hal on halogeeni; R²¹ ja R³¹ ovat vety, trifluorimetyyli tai alempi alkyyli; ja merkinnöillä R¹, R², R³, R⁴, R⁵, X, Y ja Z on edellä annettu merkitys, minkä jälkeen jokin ryhmässä R¹ substituenttina oleva nitro-ryhmä pelkistyy halutulla tavalla aminoryhmäksi, ja tämä mono- tai dialkyloidaan halutulla tavalla, asyylioksi-ryhmä R⁷ tai ryhmässä R¹ substituenttina oleva asyylioksi-ryhmä saippuoidaan halutulla tavalla, ryhmän Z sisältämä karbonyyli-ryhmä pelkistetään hydroksi-ryhmäksi ja hydroksi-ryhmä R⁷ tai ryhmässä R¹ substituenttina oleva tai ryhmän Z sisältämä hydroksi-ryhmä alkyloidaan tai asyloidaan halutulla tavalla.

15 Kaavojen II mukaisten yhdisteiden ja yhdisteen R¹-B reaktio voidaan suorittaa tunnetuilla Wittig-, Horner- tai Grignard-reaktioiden menetelmillä.

Wittig-reaktiossa eli käytettäessä kaavan II mukaista yhdistettä, jossa $A = -CH(R^3)P^+(Q)_3Y^-$, tai kaavan R^1-B mukaista yhdistettä, jossa $B = -CH(R^2)P^+(Q)_3Y^-$, komponenttien annetaan reagoida keskenään happoa sitovan aineen, esim. vahvan emäksen kuten esim. butyyllitiumin, natriumhydridin tai dimetyylisulfoksidin natriumsuolan kanssa kuitenkin mahdollisesti alemmalla alkyyllillä substituoidun etyleenioksidin kuten 1,2-butyleenioksidin läsnäollessa, mahdollisesti liuottimessa, esim. eetterissä kuten dietyylieetterissä tai tetrahydrofuraanissa, tai aromaattisessa hiilivedyssä kuten bentseenissä lämpötila-alueella, joka on huoneen lämpötilan ja reaktioseoksen kiehumispisteen välillä.

30 Epäorgaanisista happoanioneista Y^- on edullinen kloori- ja bromi-ioni tai vetysulfaatti-ioni, orgaanisista happoanioneista on edullinen tosyylioni. Aryyli-ryhmä Q on edullisesti fenyyli-ryhmä tai substituoitu fenyyli-ryhmä kuten p-tolyyli.

35 Horner-reaktiossa eli käytettäessä kaavan II mu-

kaista yhdistettä, jossa $A = -CH(R^3)-P(O)(OAlk)_2$, tai kaavan R^1-B mukaista yhdistettä, jossa $B = -CH(R^2)-P(O)(OAlk)_2$, komponentit kondensoidaan emäksen avulla ja edullisesti inertin orgaanisen liuottimen läsnäollessa, esim. natriumhydridin avulla bentseenissä, toluenissa, dimetyyliformamidissa, DMSO:ssa, tetrahydrofuraanissa, dioksaanissa tai 1,2-dimetoksiaalkaanissa, tai myös natriumalkoholaatin avulla alkanolissa, esim. natriummetylaatilla metanolissa, lämpötila-alueella, joka on lämpötilan $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ ja reaktioseoksen kiehumispisteen välillä.

Alkoksiryhmät $OAlk$ ovat edullisesti alempia alkoksiryhmiä, joissa on 1-6 hiiliatomia, kuten metoksi tai etoksi.

Kaavan II mukaisen yhdisteen, jossa $A = -CH(R^{31})MgHal$, tai kaavan R^1-B mukaisen yhdisteen, joissa $B = -CH(R^{21})MgHal$, reaktio voidaan suorittaa sinänsä tunnetulla tavalla Grignard-reaktion olosuhteissa, esim. eterissä kuten dietyylieetterissä tai tetrahydrofuraanissa huoneen lämpötilassa, ja sen jälkeen suoritetaan veden lohkaaisu happamilla aineilla, esim. orgaanisilla hapoilla kuten p-tolueenisulfohapolla.

Kaavan I mukaisia yhdisteitä, joiden heterosykli-
sessä renkaassa on aminosubstituentti, valmistetaan tarkoituksenmukaisesti vastaavan nitroyhdisteen kautta. Kaavan I mukaisen yhdisteen sisältämä nitroryhmä voidaan muuttaa sinänsä tunnetulla tavalla pelkistämällä esim. vasta muodostetulla vedyllä aminoryhmäksi. Yhdisteessä I oleva aminoryhmä voidaan mono- tai dialkyloida sinänsä tunnetulla tavalla, esim. käsittelemällä alkyloivilla aineilla kuten alkyylihalogenideillä tai -sulfaateilla, tai aldehydeillä suoritettuna pelkistävän alkyloinnin avulla kuten formaldehydillä tai asetaldehydillä ja natriumsyanoboorihydridillä. Ryhmän Z sisältämän karbonyyliryhmän pelkistys sekä hydroksiryhmien alkylointi ja asylointi

voidaan suorittaa sinänsä tunnetulla tavalla. Esimerkiksi karbonyyliryhmä voidaan pelkistää hydroksiryhmäksi käsittelemällä pelkistimillä kuten natriumboorihydridillä.

5 Kaavan I mukaiset yhdisteet voivat olla, kuten edellä on mainittu, trans- tai cis-muodossa. Valmistuksen yhteydessä ne syntyvät pääasiassa trans-muodossa. Mahdollisesti syntyvät cis-osuudet voidaan erottaa sinänsä tunnetulla tavalla, jos se on toivottua.

10 Kaavojen II ja R¹-B mukaiset lähtöaineet voidaan valmistaa, mikäli niiden valmistus ei ole tunnettua tai ellei sitä ole esitetty myöhemmin, tunnettujen tai myöhemmin kuvattujen menetelmien mukaisesti.

15 Kaavan I mukaiset yhdisteet ovat terapeuttisesti vaikuttavia. Niillä on erityisesti antiseborrooinen, antikeratinisoiva, antineoplastinen ja antiallerginen/anti-inflammatorinen vaikutus, joka voidaan osoittaa seuraavassa kuvatuissa koejärjestelyissä:

A) Antikeratinisoiva vaikutus voidaan määrittää seuraavan proseduurin mukaan Rhino-hiirimallilla. Rhino-
20 hiiren iholle on tunnusomaista epidermoksen keratiinilla täyttyneiden rakkuloiden ja ihonalaisten rakkojen olemassaolo, jotka molemmat saavat alkunsa karvafollikkeleista. Retinoidien anto johtaa epidermoksen lisääntyvään liikkasvuun ja rakkojen epiteeliseen pienenemiseen. Epider-
25 moksen paksuneminen ja rakkojen koon pieneneminen johtavat epiteelikerroksen muuttuneen rakenteen normalisoitumiseen. Antamalla Rhino-hiiren iholle päivittäin paikallisesti 0,1 ml/cm² vaikuttavan koeyhdisteen 3 %:sta asetoniliuosta kolmen viikon ajan tai kolme kertaa viikossa
30 oraalisesti maapähkinäöljyssä kolmen viikon ajan johtaa merkittävään epidermoksen lisääntyvään kasvuun ja keratiinilla täyttyneiden rakkojen huomattavaan pienenemiseen.

35 B) Vaikutus hoidettaessa kemiallisesti aikaansaatuja rintatuumoreita voidaan määrittää seuraavalla menet-

telytavalla. Sprague-Dawley-naarasrottia pidetään lämpötilan ja valon suhteen kontrolloiduissa olosuhteissa, niin että rotat pääsevät vapaasti juomaveden ja ravinnon luokse. 50 vuorokauden iässä jokaiselle rotalle annetaan mahaletkun kautta 15 mg maapähkinäöljyyn liuotettua dimetyyli-
 5 bents(a)antraseenia. Hoito kokeiltavilla yhdisteillä alkaa yhden päivän kuluttua karsinogeenin antamisesta. Koe-eläinten ruumiinpaino merkitään muistiin ja tuumoreita tunnustellaan viikoittain ja mitataan työntömitalla.
 10 Tilavuudet lasketaan kaavan $(D/2) \cdot d^2$ mukaan, jolloin D on tuumoriellipsoidin suurempi halkaisija ja d pienempi halkaisija. Koe lopetetaan 11 viikon kuluttua ja tulokset analysoidaan. Tässä kokeessa käytettiin 30 vertailueläimen lisäksi, jotka saivat yksinomaan normaalia ruokaa,
 15 seuraavaa kahta koe-eläinryhmää:

1. 33 rottaa, jotka saivat päivittäin ravintoon sekoitettuna 30 mg/kg kokeiltavaa yhdistettä.

2. 36 rottaa, jotka saivat päivittäin ravintoon sekoitettuna 90 mg/kg kokeiltavaa yhdistettä.

20 C) Vaikutus tuumoreihin voidaan määrittää vielä rotan siirrettävän rustosarkooman avulla seuraavalla menetelmällä. Luovuttajaeläimen kiinteä tuumori jaetaan pieniin osiin ja suspendoidaan fosfaattipuskuri/keittosuolaliuokseen. 0,5 ml 30 %:sta tuumoriseosta istutetaan
 25 albiinorottiin.

Kudossiirroksen saaneet rotat jaetaan 8 eläimen ryhmiin. Kokeiltavat yhdisteet suspendoidaan maapähkinäöljyyn ja seosta annetaan 24 vuorokauden ajan viidesti viikossa nieluletkun avulla. Tuumorit leikataan pois 24
 30 vuorokauden kuluttua ja punnintaan. Tulokset ilmoitetaan lukuna C/T, joka lasketaan seuraavasti:

$$C/T = \frac{\text{Vertailueläinten keskim. tuumorin paino}}{\text{Käsiteltyjen eläinten keskim. tuumorin paino}}$$

35

D) Antimetaplastinen vaikutus voidaan määrittää rotilla myös seuraavalla menetelmällä. Holzmänn-naarasrotilta, joiden paino on n. 100 g, poistettiin munasarjat tiogenaalinarkoosissa 8 vuorokauden totuttautumisajan jälkeen ja otettiin kokeisiin seuraavan 14 vuorokauden kuluttua. Aina kaksi rottaa laitettiin häkkiin, jossa niillä oli vapaa pääsy ravinnon luokse, joka sisälsi n. 2000 IE analyyttisesti määritettyä vitamiini A:ta. Ennen kokeiltavan yhdisteen antamista eläimet saivat 6 peräkäisenä päivänä subkutaanisesti päivittäin 1 µg estradiolibentsoaattia ja 250 µg testosteronipropionaattia liuotettuna 0,1 ml:an sesamöljyä. Parenteraalinen hormonin antaminen johtaa puhtaan suomuisen tilan kehittymiseen emättimen alueella eli suomumaiseen muuntumiseen. 2 päivää kokeiltavan aineen oraalisesta annostelusta jälkeen reaktiotulos nähdään taas emättimen epiteelistä. Keskimääräisten vaikuttavien annosten laskemiseksi käytetään Behrensian ja Kärberin pintamenetelmää.

E) Yhdisteiden I vaikutus talin erittymiseen rotilla määritettiin seuraavalla menetelmällä. Urosrotat, joiden ruumiinpaino oli noin 50-60 g, kastroidiin 21-22 vuorokauden ikäisinä. Viikon kuluttua tästä leikkauksesta rotat pestiin puhdistusliuoksessa ennen kokeilukautta erittyneen talin poistamiseksi. Yhdelle ryhmälle rottia annettiin ainoastaan käytettyjä kantaja-aineita. Toinen ryhmä rottia sai samanaikaisesti lisäksi myös 100 µg testosteronipropionaattia 0,2 ml:ssa sesamöljyä rottia kohti vuorokaudessa. Yhdelle ryhmälle rottia annosteltiin päivittäin rottia kohti subkutaanisesti 100 µg testosteronipropionaattia 0,2 ml:ssa sesamöljyä ja oraalisesti vaihtelevat annokset kokeiltavaa yhdistettä 0,2 ml:ssa propyleeniglykolia. Rottia käsiteltiin näin 14 vuorokauden ajan. 15. päivänä tali poistettiin iholta ja karvoista upottamalla koe-eläinten koko ruumis tiettyyn tilavuuteen asetonilla ja uitettiin siinä 2 min:n ajan. Tietty

määrä liuotinkylpyä haihdutettiin ja määritettiin kiinteä jäännös gravimetrisesti. Vaikutuksen mittana käytettiin testosteronin stimuloiman talinerityksen estoa verrattuna vastaaviin arvoihin, jotka saatiin vain testosteronipropionaatilla käsitellyille rotille.

Kaavan I mukaisia yhdisteitä voidaan käyttää hyvänlaatuisten ja pahanlaatuisten neoplastien sekä pahanlaatuisten sairauksien esiasteiden paikalliseen ja systeemiseen hoitoon sekä lisäksi myös mainittujen sairauksien systeemiseen ja paikalliseen ennaltaehkäisyyn.

Ne sopivat lisäksi aknen, psoriasiksen ja muiden etenevien dermatoosien, joihin kuuluu voimakas tai patologisesti muuttunut sarveistuminen, paikalliseen ja systeemiseen hoitoon sekä myös tulehduksellisten ja allergisten ihosairauksien hoitoon. Kaavan I mukaisia tuotteita voidaan lisäksi käyttää myös torjuttaessa limakalvosairauksia, joissa on tulehduksellisia tai degeneratiivisia tai metaplastisia muutoksia.

Aineet voidaan antaa sisäisesti, parenteraalisesti tai paikallisesti. Sisäiseen antotapaan sopivat esim. aineet tablettien, kapseleiden, rakeiden, siirappien, suspensioiden, liuosten ja peräpuikkojen muodossa. Parenteraaliseen antotapaan ovat sopivia aineiden infuusio- tai injektio-liuokset.

Annokset, joina valmisteita annetaan, voivat vaihdella aina käytön laadun ja käyttötavan sekä potilaan tarpeiden mukaan. Tavallisesti aikuisilla tulevat kyseen päivittäiset annokset noin 0,1-50 mg/kg, edullisesti 1-15 mg/kg.

Valmisteet voidaan antaa yhtenä tai useampana annoksena. Edullisen antomuodon muodostavat kapselit, jotka sisältävät n. 5-200 mg vaikuttavaa ainetta.

Valmisteet voivat sisältää inerttejä tai farmakodynaamisesti aktiivisia lisäaineita. Tabletit tai rakeiset tuotteet voivat sisältää joukon sideaineita, täyteai-

neita, kantaja-aineita tai laimennusaineita. Nestemäiset valmisteet voivat olla esimerkiksi steriilinä, veteen sekoittuvana liuoksena. Kapselit voivat sisältää vaikuttavan aineen lisäksi täyteainetta tai paksunnosainetta. Lisäksi mukana voi olla makua parantavia lisäaineita sekä tavallisesti säilöntä-, stabilointi-, kostutus- ja emulgointiaineita, lisäksi myös suoloja osmoottisen paineen muuttamiseen, puskureita ja muita lisäaineita.

Edellä mainitut kantaja-aineet ja laimentimet voivat koostua orgaanisista tai epäorgaanisista aineista, esim. vedestä, gelatiinista, maitosokerista, tärkkelyksestä, magnesiumstearaatista, talkista, arabikumista, polyalkyleeniglykoleista yms. Edellytyksenä on, että mitkään valmisteiden valmistuksen yhteydessä käytetyt apuaineet eivät ole myrkyllisiä.

Paikalliseen käyttöön käytetään vaikuttavia aineita tarkoituksenmukaisesti salvoina, tinktuuroina, voiteina, liuoksina, pesunesteinä, sumutteina, suspensioina yms. Edullisia ovat salvat ja voiteet sekä liuokset. Näitä paikalliseen käyttöön tarkoitettuja valmisteita voidaan valmistaa siten, että vaikuttavat aineet sekoitetaan myrkyttömiin, inertteihin, paikalliseen hoitoon sopiviin, sinänsä tällaisissa valmisteissa tavallisiin kantaja-aineisiin.

Paikalliseen käyttöön sopivat tarkoituksenmukaisesti n. 0,1-5 %:set, edullisesti 0,3-2 %:set liuokset sekä n. 0,1-5 %:set, edullisesti n. 0,3-2 %:set salvat tai voiteet.

Valmisteisiin voidaan lisäksi mahdollisesti sekoittaa antioksidanttia, esim. tokoferolia, N-metyyli- α -tokoferamiinia sekä butyloitua hydroksitolueenia.

Seuraava esimerkki selventää keksintöä edelleen. Lämpötilat on ilmoitettu Celsius-asteina.

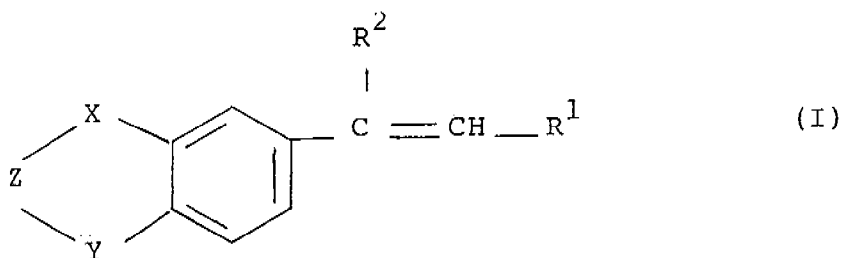
Esimerkki

378 g [1-(5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetrametyyli-

- 2-naftyyli)etyyli]trifenyylifosfoniumbromidia suspendoidaan 4 litraan butyleenioksidia. 4-pyridiinikarbaldehydin lisäyksen (51 ml) jälkeen seosta keitetään 1,5 tuntia refluksoiden. Seoksen jäähdyttyä haihdutetaan suurin osa
- 5 liuottimesta vesisuihkupumpulla aikaansaadussa vakuumis-
sa, kaadetaan jäännös 1,5 litraan metanoli/vesi-seosta
(suhde 6:4) ja uutetaan useita kertoja heksaanilla. Or-
gaaninen faasi pestään kolme kertaa vedellä ja natrium-
sulfaatilla kuivauksen jälkeen haihdutetaan. Flash-kroma-
10 tografoinnin (eluentti heksaani/eetteri = 2:1) ja heksaa-
nista suoritettun uudelleenkiteytyksen jälkeen saadaan 216
g 4-[(E)-2-(5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetrametyyli-2-
naftyyli)propenyli]pyridiiniä värittöminä kiteinä, sula-
mispiste 84-85°.
- 15 Samalla tavalla saadaan
3-[(E)-2-(5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetrametyy-
li-2-naftyyli)propenyli]pyridiini, sulamispiste 93-95°,
2-[(E)-2-(5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetrametyy-
li-2-naftyyli)propenyli]pyridiini, sulamispiste 77-79°,
20 2-[(E)-2-(5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetrametyy-
li-2-naftyyli)propenyli]tiofeeni, sulamispiste 52-54°,
3-[(E)-2-(5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetrametyy-
li-2-naftyyli)propenyli]tiofeeni, sulamispiste 80-82°,
2-[(E)-2-(5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetrametyy-
25 li-2-naftyyli)propenyli]furaani, sulamispiste 52-54°,
4-[(E)-2-(5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetrametyy-
li-2-naftyyli)propenyli]pyrimidiini, sulamispiste 114°.

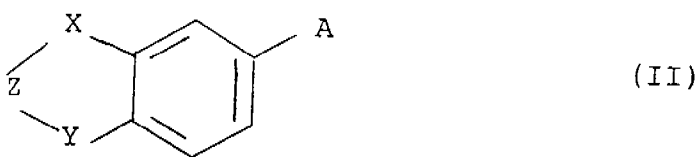
Patenttivaatimukset

1. Menetelmä terapeuttisesti käyttökelpoisten yhdisteiden valmistamiseksi, joilla on yleinen kaava



jossa X ja Y ovat $-\text{CH}_2-$ tai $>\text{C}(\text{CH}_3)_2$; Z on ryhmä $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ tai $-\text{CH}_2-$; R^1 on pyridyyli-, tienyyli-, furyyli- tai pyrimidyyli-ryhmä ja R^2 on alempi alkyyli, t u n n e t t u

15 siitä, että yhdiste, jolla on yleinen kaava



saatetaan reagoimaan yhdisteen kanssa, jolla on yleinen kaava



jolloin joko A on ryhmä $-\text{CH}(\text{R}^2)\text{P}^+(\text{Q})_3\text{Y}^-$ tai $-\text{CH}(\text{R}^2)-\text{P}(\text{O})(\text{OAlk})_2$ ja B on ryhmä $-\text{CHO}$; tai A on ryhmä $\text{R}^2-\text{CO}-$ ja B on jokin ryhmistä $-\text{CH}_2\text{P}^+(\text{Q})_3\text{Y}^-$ tai $-\text{CH}_2-\text{P}(\text{O})(\text{OAlk})_2$ tai $-\text{CH}_2\text{MgHal}$; tai A on ryhmä $-\text{CH}(\text{R}^2)\text{MgHal}$ ja B on ryhmä $-\text{CHO}$; jolloin yllä olevissa kaavoissa Q on aryyli; Y^- on orgaanisen tai epäorgaanisen hapon anioni; Alk on alempi alkyyli-ryhmä; Hal on halogeeni ja merkin-

30 nöillä R^1 , R^2 , X, Y ja Z on edellä mainittu merkitys.

Viitejulkaisu - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansökningar

853 626 (107D 261/18) , 830 163 (107C 63/66)
853 624 (107C 65/24)

Hakemus-, kuulutus- ja patenttijulkaisu: - Ansökningspublikationer,
utläggnings- och patentskrifter:

FI - P - 68804 (107C 63/66)

CH

DE

DK

FR

GB

NO

SE

US

Merkitse hakemusjulkaisun (esim. saksal. Offenlegungsschrift) numeron
etteen H ja vastaavasti kuulutus- ja patenttijulkaisun numeron K ja P.

EP - H - 98591 (1070 333/54)

WO

Muita julkaisuja: - Andra publikationer:

Antti Anttila

Allekirjoitus