

Brevet N°

86 866

BREVET D'INVENTION

du 6 mai 1987

Titre délivré

13 JUIN 1988

Ministère du Ministre

de l'Economie et des Classes Moyennes

Service de la Propriété Intellectuelle

LUXEMBOURG

Demande de Brevet d'Invention

(1)

I. Requête

La société dite: F.HOFFMANN-LA ROCHE & CO. Aktiengesellschaft, 124-184 Grenzacherstrasse, CH-4002 BASEL, Suisse, représentée par Monsieur Jacques de Muyser, agissant en qualité de mandataire

(3)

déposeur, ce six mai 1988 quatre-vingt sept

(4)

à 15 heures, au Ministère de l'Economie et des Classes Moyennes, à Luxembourg:

1. la présente requête pour l'obtention d'un brevet d'invention concernant:

"Tetrahydronaphthalinderivate."

(5)

2. la description en langue allemande de l'invention en trois exemplaires:

3. les plans de dessin en trois exemplaires:

4. la quittance des taxes versées au Bureau de l'Enregistrement à Luxembourg, le 6 mai 1987

5. la délégation de pouvoir datée de Basel le 25 mars 1987

6. la déclaration de l'inventeur:

déclare, en assumant la responsabilité de cette déclaration, que l'essence inventée est:

(6)

1. Michael KLAUS, 6 Am Hellensrain, D-7858 WEIL/RHEIN, R.F.A.

2. Peter LOELIGER, 19 Hauptstrasse, CH-4132 MUTTENZ, Suisse

revendiqueur, pour la susdite demande de brevet la priorité d'une des demandes de

(7)

brevets déposés en Suisse

le (9) 13 mai 1986 et le 26 février 1987

sous le N° (10) 1938/86 et N° 742/87

au nom de (11) la déposante

établissent domicile pour lui (elles) et, si désigné, pour son mandataire, à Luxembourg:

35 boulevard Royal

(12)

sollicite la délivrance d'un brevet d'invention pour l'objet décrit et représenté dans les annexes susmentionnées

avec ajournement de cette délivrance à

12

mois (13)

Le déposant mandataire:

(14)

II. Procès-verbal de Dépôt

La susdite demande de brevet d'invention a été déposée au Ministère de l'Economie et des Classes Moyennes, Service de la Propriété Intellectuelle à Luxembourg, en date du 6 mai 1987

à 15 heures

Par le Ministère de l'Economie et des Classes Moyennes.

Le chef du service de la propriété intellectuelle.

86866

6 mai 1987

Date délivrée

Ministère de l'Économie
et des Classes Moyennes
Service de la Propriété Intellectuelle
LUXEMBOURG

Demande de Brevet d'Invention

I. Requête

La société dite: F.HOFFMANN-LA ROCHE & CO. Aktiengesellschaft,
124-184 Grenzacherstrasse, CH-4002 BASEL, Suisse, représentée
par Monsieur Jacques de Muyser, agissant en qualité de
mandataire

déposent et six mai 1986 quatre-vingt sept
15 heures, au Ministère de l'Économie et des Classes Moyennes, à Luxembourg

la présente requête pour l'obtention d'un brevet d'invention concernant:
"Tetrahydronaphthalinderivate."

2. la description en langue allemande de l'invention en trois exemplaires:

3. // planches de dessin, en trois exemplaires:

4. la quittance des taxes versées au Bureau de l'Enregistrement à Luxembourg, le 6 mai 1987

5. la délégation de pouvoir, datée de Basel le 25 mars 1987

6. ~~signature des inventeurs~~

déclarent, en assumant la responsabilité de cette déclaration, que l'es inventeurs, est(sont):

1. Michael KLAUS, 6 Am Hellenrain, D-7858 WEIL/RHEIN, R.F.A.
2. Peter LOELIGER, 19 Hauptstrasse, CH-4132 MUTTENZ, Suisse

revendiquent pour la susdite demande de brevet la priorité d'une (des) demande(s) de
brevets déposée(s) en (s) Suisse

le (s) 13 mai 1986 et le 26 février 1987

sous le No (s) 1938/86 et No. 742/87

au nom de (s) la déposante

élit(sont) domicile pour lui (elle) et, si désigné, pour son mandataire, à Luxembourg

35 boulevard Royal

sollicitent la délivrance d'un brevet d'invention pour l'objet décrit et représenté dans les annexes susmentionnées
avec ajournement de cette délivrance à 12 mois

La (s) mandataire.

II. Procès-verbal de Dépôt

La susdite demande de brevet d'invention a été déposée au Ministère de l'Économie et des Classes Moyennes,
Service de la Propriété Intellectuelle à Luxembourg, en date du 6 mai 1987

Par le Ministre de l'Économie et des Classes Moyennes,

Le chef du service de la propriété intellectuelle

BEANSPRUCHUNG DER PRIORITÄT

der Patent/~~Chen~~ - Anmeldung

In: der Schweiz

Vom: 13. Mai 1986 (No. 1938/86) und

vom 26. Februar 1987 (No. 742/87)

PATENTANMELDUNG

in

Luxemburg

Anmelder: F. HOFFMANN-LA ROCHE & CO. Aktiengesellschaft
CH-4002 BASEL (Schweiz)

Betr.: "Tetrahydronaphthalinderivate."

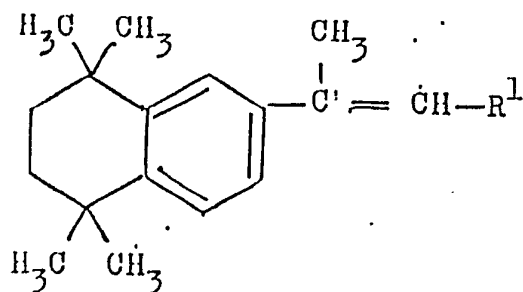
10

Tetrahydronaphthalinderivate

15

Die vorliegende Erfindung betrifft neue Tetrahydro-
naphthalinderivate der allgemeinen Formel

20



I

25

worin R^1 o-, m- oder p-Hydroxyphenyl; 2,3-, 2,4-,
2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Dihydroxyphenyl; oder 2,3,4-,
2,3,5-, 2,4,5-, 2,4,6-, 3,4,5- oder 2,3,6-Trihydroxy-
phenyl darstellt.

30

Die Verbindungen der Formel I können als trans- oder
cis-Isomere oder cis/trans-Isomerengemische vorliegen. Im
allgemeinen sind die trans-Verbindungen der Formel I bevor-
zugt, weiterhin diejenigen, in denen R^1 o-, m- oder

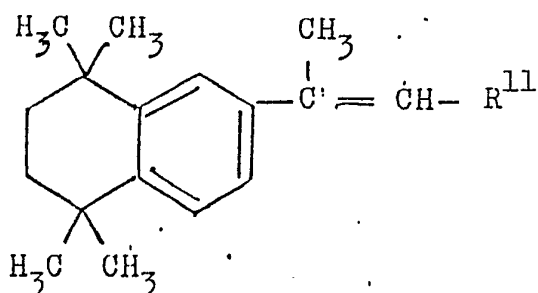
35

p-Hydroxyphenyl, insbesondere p-Hydroxyphenyl ist.

Die Erfindung betrifft weiterhin ein Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel I, pharmazeutische
5 Präparate auf Basis der Verbindungen der Formel I, die Verbindungen der Formel I bei der Behandlung und Prophylaxe von Neoplasien und Dermatosen sowie der Verwendung der Verbindungen der Formel I bei der Herstellung von pharmazeutischen Präparaten zur Behandlung und Prophylaxe solcher
10 Erkrankungen.

Die Verbindungen der Formel I können erfindungsgemäss dadurch hergestellt werden, dass man aus einer Verbindung der allgemeinen Formel

15



II

20

worin R¹¹ einen Rest R¹ bedeutet, in dem die
25 Hydroxygruppe(n) geschützt ist bzw. sind,
die Schutzgruppe abspaltet.

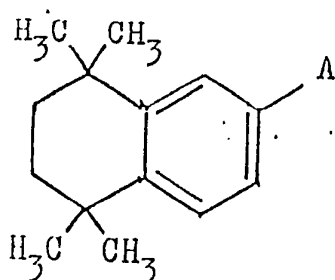
Als Schutzgruppen kommen alle konventionellen Hydroxy-
schutzgruppen in Betracht. Beispiele solcher Schutzgruppen
30 sind Aether, insbesondere der 2-Tetrahydropyranyläther und Silyläther, wie der Trimethylsilyläther; ferner Alkyläther wie der Methyläther; und Ester, z.B. nieder-Alkancarbonsäureester, wie Acetate und Carbonate. Die Abspaltung der Schutzgruppen kann in an sich bekannter Weise durch Behandlung mit Säuren, Basen oder Reduktionsmitteln vorgenommen
35 werden. Aetherschutzgruppen wie Tetrahydropyranyl und Trimethylsilyl lassen sich durch Behandlung mit Säuren, wie

p-Toluolsulfosäure oder Lewis-Säuren wie BF_3 oder BBr_3 abspalten. Esterschutzgruppen wie Acetate oder Carbonate werden durch Behandlung mit Basen, z.B. alkoholischer oder wässrig-alkoholischer Alkalihydroxidlösung entfernt.

5

Die Verbindungen der allgemeinen Formel II können dadurch erhalten werden, dass man eine Verbindung der allgemeinen Formel

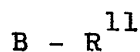
10



III

15

mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



IV

20

umsetzt,

wobei entweder

A einen der Reste $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{P}^+(\text{Q})_3\text{Y}^-$ oder $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{P}(\text{O})(\text{OAlk})_2$ und B Formyl darstellt,

25 oder

A Acetyl und B einen der Reste $-\text{CH}_2\text{P}^+(\text{Q})_3\text{Y}^-$ oder $-\text{CH}_2\text{P}(\text{O})(\text{OAlk})_2$ darstellt;

und

Q Aryl, insbesondere Phenyl,

30 Y^- das Anion einer organischen oder anorganischen Säure, z.B. Br^- und Alk nieder-Alkyl, z.B. Methyl

und

R^{II} dasselbe wie oben bedeuten.

35

Die Umsetzung der Verbindungen der Formeln III und IV kann nach den bekannten Methoden der Wittig- oder Horner-

-Reaktion durchgeführt werden.

Bei der Wittig-Reaktion, d.h., bei Verwendung einer Verbindung der Formel III mit $A = -CH(CH_3)P^+(Q)_3Y^-$ oder
5 der Formel IV mit $B = -CH_2P^+(Q)_3Y^-$, werden die Komponenten in Gegenwart eines säurebindenden Mittels, z.B. in Gegenwart einer starken Base, wie z.B. Butyllithium, Natriumhydrid oder dem Natriumsalz von Dimethylsulfoxyd, vornehmlich aber in Gegenwart eines gegebenenfalls durch
10 niederes Alkyl substituierten Äthylenoxyds wie 1,2-Butylenoxyd, gegebenenfalls in einem Lösungsmittel, z.B. in einem Äther, wie Diäthyläther oder Tetrahydrofuran, oder in einem aromatischen Kohlenwasserstoff, wie Benzol in einem zwischen der Raumtemperatur und dem Siedepunkt des Reaktionsgemisches
15 liegenden Temperaturbereich miteinander umgesetzt.

Von den anorganischen Säureanionen Y^- ist das Chlor- und Brom-ion oder das Hydrosulfat-ion, von den organischen Säureanionen ist das Tosyloxy-ion bevorzugt. Der Arylrest Q
20 ist vorzugsweise ein Phenylrest oder ein substituierter Phenylrest wie p-Tolyl.

Bei der Horner-Reaktion, d.h. bei Verwendung einer Verbindung der Formel III mit $A = -CH(CH_3)-P(O)(OAlk)_2$ oder
25 der Formel IV mit $B = -CH_2-P(O)(OAlk)_2$ werden die Komponenten mit Hilfe einer Base und vorzugsweise in Gegenwart eines inerten organischen Lösungsmittels, z.B. mit Hilfe von Natriumhydrid in Benzol, Toluol, Dimethylformamid, Tetrahydrofuran, Dioxan oder 1,2-Dimethoxyäthan, oder auch
30 mit Hilfe eines Natriumalkoholates in einem Alkanol, z.B. Natriummethylat in Methanol, in einem zwischen 0° und dem Siedepunkt des Reaktionsgemisches liegenden Temperaturbereich kondensiert.

35 Die Alkoxyreste OAlk sind vornehmlich niedere Alkoxyreste mit 1-6 Kohlenstoffatomen, wie Methoxy oder Äthoxy.

Die Verbindungen der Formel I können in trans- oder cis-Form vorliegen. Bei der Herstellung fallen sie mehrheitlich in der trans-Form an. Gegebenenfalls anfallende cis-Anteile können in an sich bekannter Weise, falls erwünscht, abgetrennt werden.

Die Ausgangsverbindungen der Formeln III und IV können, soweit ihre Herstellung nicht bekannt oder nachstehend beschrieben ist, in Analogie zu bekannten oder den nachstehend beschriebenen Methoden hergestellt werden.

Die Verbindungen der Formel I sind therapeutisch wirksam. Sie besitzen insbesondere anti-seborrhoische, anti-keratinisierende, anti-neoplastische und anti-allergische/anti-inflammatorische Wirksamkeit, die mit den nachstehend beschriebenen Versuchsanordnungen gezeigt werden kann:

A) Die Wirkung bei der Verhütung chemisch induzierter Mammatumoren kann nach dem folgenden Prozedere bestimmt werden. Weibliche Sprague-Dawley-Ratten werden unter Temperatur- und Licht-kontrollierten Bedingungen gehalten, bei freiem Zugang zu Trinkwasser und Futter. Im Alter von 50 Tagen werden jeder Ratte 15 mg in Arachisöl gelöstes Dimethylbenz(a)anthracen mittels einer Magensonde verabreicht. Die Behandlung mit den Versuchs-Verbindungen beginnt 1 Tag nach der Verabreichung des Karzinogens. Die Körpergewichte der Versuchstiere werden aufgezeichnet und die Tumoren wöchentlich palpiert und mit einer Schublehre ausgemessen. Die Volumina werden nach der Formel $\frac{D}{2} \cdot d^2$ berechnet, wobei D der grössere und d der kleinere Durchmesser des Tumorellipsoids darstellt. Der Versuch wird nach 11 Wochen beendet und ausgewertet. In diesem Versuch werden neben den 30 Kontrolltieren, welche ausschliesslich normale Futter erhalten die folgenden zwei Gruppen von Versuchstieren eingesetzt:

1. 33 Ratten, denen mit dem Futter vermischt täglich
30 mg/kg Versuchs-Verbindung verabreicht werden.
2. 36 Ratten, denen mit dem Futter vermischt täglich
5 90 mg/kg Versuchs-Verbindung verabreicht werden.

B) Die Wirkung auf Tumoren kann weiterhin am transplantablen Chondrosarkom der Ratte nach der folgenden Methode bestimmt werden. Der feste Tumor eines Spendertiers wird fein
10 zerteilt und in Phosphatpuffer/Kochsalzlösung suspendiert. 0,5 ml des 30%igen Tumorbreis wird Albinoratten subkutan implantiert.

Die transplantierten Ratten werden auf Versuchsgruppen
15 von je 8 Tieren verteilt. Die Versuchsverbindungen werden in Arachisöl suspendiert und während 24 Tagen fünfmal wöchentlich mittels Schlundsonde oral verabreicht. Die Tumoren werden am Tag 24 exzidiert und gewogen. Die Resultate werden im Quotienten C/T ausgedrückt, der sich wie folgt berechnet:

20

$$C/T = \frac{\text{Mittleres Tumorgewicht der Kontrolle}}{\text{Mittleres Tumorgewicht der Behandelten.}}$$

C) Die antimetaplastische Wirkung kann auch nach der folgenden Methode bei Ratten bestimmt werden. Weibliche Holtzman-Ratten mit einem Gewicht von ca. 100 g werden nach
25 einer Eingewöhnungszeit von 8 Tagen unter Thiogenalnarkose ovariectomiert und nach weiteren 14 Tagen in den Versuch genommen. Je zwei Tiere werden in einem Käfig untergebracht
30 mit freiem Zugang zu Futter, das ca. 2000 IE analytisch bestimmtes Vitamin A enthält. Vor der oralen Verabreichung der Testverbindung werden die Tiere an 6 aufeinanderfolgenden Tagen täglich mit 1 µg Oestradiolbenzoat und 250 µg Testosteronpropionat, gelöst in 0,1 ml Sesamöl, subkutan
35 behandelt. Die parenterale Hormonapplikation führt zur Ausbildung eines reinen Schollenstadiums im Vaginalbereich, d.h. einer squamösen Metaplasie. 2 Tage nach der oralen

Verabreichung der Testsubstanz wird das Reaktionsergebnis wiederum am Vaginalepithel abgelesen. Für die Berechnung der mittleren wirksamen Dosen wird die Flächenmethode nach Behrens und Kärber herangezogen.

5

Die Resultate der Versuche A-C mit der Verbindung der Formel I, p-[(E)-2-(5,6,7,8-Tetrahydro-5,5,8,8-tetramethyl-2-naphthyl)propenyl]phenol sind in den nachstehenden Tabellen I-III aufgeführt.

10

Tabelle I

A) Prophylaxe des chemisch induzierten Mammatumors

15

Dosis [mg/kg] p.o.	Ratten mit Tumoren [%]	Durchschnitt- liche Anzahl von Tumoren pro Ratte [% von Kon- trollen]	Durchschnitt- liche Tumor- volumen pro Ratte in mm ³ [% von Kon- trollen]
30	68	52,4	72,6
90	35	14,1	3,9

20

Tabelle II

25

B) Wirkung am transplantablen Chondrosarkom der Ratte

30

Dosis [mg/kg] p.o.	Quotient C/T von Tumorgewicht der unbe- handelten Kontrolltiere und der be- handelten Tiere
120	3,8

35

Tabelle III

C) Antimetaplastische Wirkung an der Ratte

5

	Verbindung	relative Aktivität
	all-trans-Retinsäure	1
10	Verbindung I	0,91

Die Verbindungen der Formel I können zur topischen und systemischen Therapie von benignen und malignen Neoplasien, von prämaligen Läsionen, sowie ferner auch zur systemischen und topischen Prophylaxe der genannten Affektion verwendet werden.

Sie sind des weiteren für die topische und systemische Therapie von Akne, Psoriasis und anderen mit einer verstärkten oder pathologisch veränderten Verhornung einhergehenden Dermatosen, wie auch von entzündlichen und allergischen dermatologischen Affektionen geeignet. Die Verfahrensprodukte der Formel I können ferner auch zur Bekämpfung von Schleimhauterkrankungen mit entzündlichen oder degenerativen bzw. metaplastischen Veränderungen eingesetzt werden. Die Verbindungen der Formel I zeichnen sich insbesondere durch eine geringe Toxizität bzw. eine bessere Verträglichkeit im Vergleich zu bekannten Retinoiden aus.

Die Mittel können in galenischen Anwendungsformen enteral, parenteral oder topisch verabreicht werden. Für die enterale Applikation eignen sich z.B. Mittel in Form von Tabletten, Kapseln, Dragées, Sirupen, Suspensionen, Lösungen und Suppositorien. Für die parenterale Applikation sind Mittel in Form von Infusions- oder Injektionslösungen geeignet.

Die Dosierungen, in denen die Präparate verabreicht werden, können je nach Anwendungsart und Anwendungsweg sowie nach den Bedürfnissen der Patienten variieren. Im allgemeinen kommen für den Erwachsenen tägliche Dosen von etwa
5 0,1-50 mg/kg, vorzugsweise 1-15 mg/kg in Betracht.

Die Präparate können in einer oder mehreren Dosierungen verabreicht werden. Eine bevorzugte Darreichungsform sind Kapseln mit einem Gehalt von ca. 5-200 mg Wirkstoff.

10

Die Präparate können inerte oder auch pharmakodynamisch aktive Zusätze enthalten. Tabletten oder Granula z.B. können eine Reihe von Bindemitteln, Füllstoffen, Trägersubstanzen oder Verdünnungsmitteln enthalten. Flüssige Präparate können
15 beispielsweise in Form einer sterilen, mit Wasser mischbaren Lösung vorliegen. Kapseln können neben dem Wirkstoff zusätzlich ein Füllmaterial oder Verdickungsmittel enthalten. Des weiteren können geschmacksverbessernde Zusätze, sowie die üblicherweise als Konservierungs-, Stabilisierungs-, Feucht-
20 halte- und Emulgiermittel verwendeten Stoffe, ferner auch Salze zur Veränderung des osmotischen Druckes, Puffer und andere Zusätze vorhanden sein.

Die vorstehend erwähnten Trägersubstanzen und Verdünnungsmittel können aus organischen oder anorganischen
25 Stoffen, z.B. aus Wasser, Gelatine, Milchzucker, Stärke, Magnesiumstearat, Talkum, Gummi arabicum, Polyalkylenglykolen und dgl. bestehen. Voraussetzung ist, dass alle bei der Herstellung der Präparate verwendeten Hilfsstoffe untoxisch
30 sind.

Zur topischen Anwendung werden die Wirkstoffe zweckmässig in Form von Salben, Tinkturen, Crèmen, Lösungen, Lotionen, Sprays, Suspensionen und dgl. verwendet. Bevorzugt sind
35 Salben und Crèmen sowie Lösungen. Diese zur topischen Anwendung bestimmten Präparate können dadurch hergestellt werden, dass man die Verfahrensprodukte als wirksamen Bestandteil

nichttoxischen, inerten, für topische Behandlung geeigneten, an sich in solchen Präparaten üblichen festen oder flüssigen Trägern zumischt.

- 5 Für die topische Anwendung sind zweckmässig ca. 0,1-5%ige, vorzugsweise 0,3-2%ige Lösungen, sowie ca. 0,1-5%ige, vorzugsweise ca. 0,3-2%ige Salben oder Crèmen geeignet.
- 10 Den Präparaten kann gegebenenfalls ein Antioxydationsmittel, z.B. Tocopherol, N-Methyl- γ -tocopheramin sowie butyliertes Hydroxyanisol oder butyliertes Hydroxytoluol beigemischt sein.
- 15 Die nachstehenden Beispiele erläutern die Erfindung weiter. Die Temperaturen sind in Celsiusgraden angegeben.

Beispiel 1

- 20 82,3 g p-[2-(5,6,7,8-Tetrahydro-5,5,8,8-tetramethyl-2-naphthyl)propenyl]phenylacetat werden in 2 l Aethanol suspendiert und eine Lösung von 130 g Kaliumhydroxid in 600 ml Wasser dazugegeben. Nach 1-stündigem Rühren bei Raumtemperatur säuert man unter Eiskühlung mit verdünnter Salzsäure an
- 25 und extrahiert mehrfach mit Essigester. Die organische Phase wird viermal mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der kristalline Rückstand lässt sich aus Hexan/Essigester umkristallisieren und ergibt 66 g
- 30 p-[(E)-2-(5,6,7,8-Tetrahydro-5,5,8,8-tetramethyl-2-naphthyl)propenyl]phenol, Schmelzpunkt 140-142°C.

Das Ausgangsmaterial kann wie folgt hergestellt werden:

- 360 g [1-(5,6,7,8-Tetrahydro-5,5,8,8-tetramethyl
- 35 -2-naphthyl)äthyl]-triphenylphosphoniumbromid werden in 500 ml Tetrahydrofuran suspendiert und bei 0°C mit 410 ml n-Butyllithium (1,6 molar in Hexan) versetzt. Nach 1-stün-

digem Rühren bei 0°C tropft man eine Lösung von 94,5 g
4-Acetoxy-benzaldehyd in 300 ml Tetrahydrofuran hinzu und
rührt weitere 2 Stunden bei Raumtemperatur. Anschliessend
giesst man das Reaktionsgemisch in 2 l Methanol/Wasser (6:4)
5 und extrahiert mehrfach mit Hexan. Die organische Phase wird
dreimal mit Wasser gewaschen und nach dem Trocknen mit
Natriumsulfat eingedampft. Nach Filtration des Rückstandes
über Kieselgel (Eluierungsmittel Hexan/Essigester = 9:1) und
Kristallisation aus Hexan erhält man 83 g p-[2-(5,6,7,8-
10 -Tetrahydro-5,5,8,8-tetramethyl -2-naphthyl)propenyl]phenyl-
acetat in farblosen Kristallen, Schmelzpunkt 114-116°C.

Beispiel 2

15 In Analogie zu Beispiel 1 wurde durch Hydrolyse von
m-[2-(5,6,7,8-Tetrahydro-5,5,8,8-tetramethyl -2-naphthyl)-
propenyl]phenylacetate das m-[(E)-2-(5,6,7,8-Tetrahydro-
-5,5,8,8-tetramethyl -2-naphthyl)propenyl]phenol herge-
stellt, Schmelzpunkt 91-93°C.

20

Beispiel 3

In Analogie zu Beispiel 1 wurde durch Hydrolyse von
o-[2-(5,6,7,8-Tetrahydro-5,5,8,8-tetramethyl -2-naphthyl)-
25 propenyl]phenylacetat das o-[(E)-2-(5,6,7,8-Tetrahydro-
-5,5,8,8-tetramethyl -2-naphthyl)propenyl]phenol herge-
stellt, Schmelzpunkt 97-99°C.

Die Herstellung von Gebrauchsformen der Verbindungen der
30 Formel I kann in üblicher Weise, z.B. anhand der nachstehen-
den Beispiele erfolgen.

Beispiel A

Hartgelatinekapseln können wie folgt hergestellt werden:

5	<u>Bestandteile</u>	<u>mg/Kapsel</u>
	1. sprühgetrocknetes Pulver enthaltend	
	75% Verbindung I	200
	2. Natriumdioctylsulfosuccinat	0,2
10	3. Natriumcarboxymethylcellulose	4,8
	4. mikrokristalline Cellulose	86,0
	5. Talk	8,0
	6. Magnesiumstearat	<u>1,0</u>
	Total	300

15

Das sprühgetrocknete Pulver, das auf dem Wirkstoff, Gelatine und mikrokristalliner Cellulose basiert und eine mittlere Korngrösse des Wirkstoffes von $<1 \mu$ aufweist (mittels Autokorrelationsspektroskopie gemessen), wird mit einer wässrigen Lösung von Natriumcarboxymethylcellulose und Natriumdioctylsulfosuccinat befeuchtet und geknetet. Die resultierende Masse wird granuliert, getrocknet und gesiebt, und das erhaltene Granulat mit mikrokristaliner Cellulose, Talk und Magnesiumstearat vermischt. Das Pulver wird in Kapseln der Grösse 0 abgefüllt.

25

30

35

Beispiel B

Tabletten können wie folgt hergestellt werden:

5	<u>Bestandteile</u>	<u>mg/Tablette</u>
	1. Verbindung I als feingemahlenes Pulver	500
	2. Milchzucker pulv.	100
	3. Maisstärke weiss	60
10	4. Povidone K30	8
	5. Maisstärke weiss	112
	6. Talk	16
	7. Magnesiumstearat	<u>4</u>
	Total	800

15

Die feingemahlene Substanz wird mit Milchzucker und einem Teil der Maisstärke gemischt. Die Mischung wird mit einer wässrigen Lösung von Povidone K30 befeuchtet und geknetet, und die resultierende Masse granuliert, getrocknet und gesiebt. Das Granulat wird mit der restlichen Maisstärke, Talk und Magnesiumstearat vermischt und zu Tabletten geeigneter Grösse verpresst.

20

Beispiel C

25

Weichgelatine kapseln können wie folgt hergestellt werden:

	<u>Bestandteile</u>	<u>mg/Kapsel</u>
30	1. Verbindung I	50
	2. Triglycerid	<u>450</u>
	Total	500

10 g Verbindung I werden unter Rühren, Inertbegasung und Lichtschutz in 90 g mittelkettigem Triglycerid gelöst. Diese

35

Lösung wird als Kapselfüllmasse zu Weichgelatine kapseln à 50 mg Wirkstoff verarbeitet.

Beispiel D

5

Eine Lotion kann wie folgt hergestellt werden:

Bestandteile

10	1. Verbindung I, feingemahlen	3,0 g
	2. Carbopol 934	0,6 g
	3. Natriumhydroxid	q.s. ad pH 6
	4. Aethanol, 94%	50,0 g
	5. entmineralisiertes Wasser	ad 100,0 g

15

Der Wirkstoff wird unter Lichtschutz in die Mischung Aethanol, 94%ig/Wasser eingearbeitet. Carbopol 934 wird bis zur vollständigen Gelierung eingerührt und der pH-Wert mit Natriumhydroxid eingestellt.

20

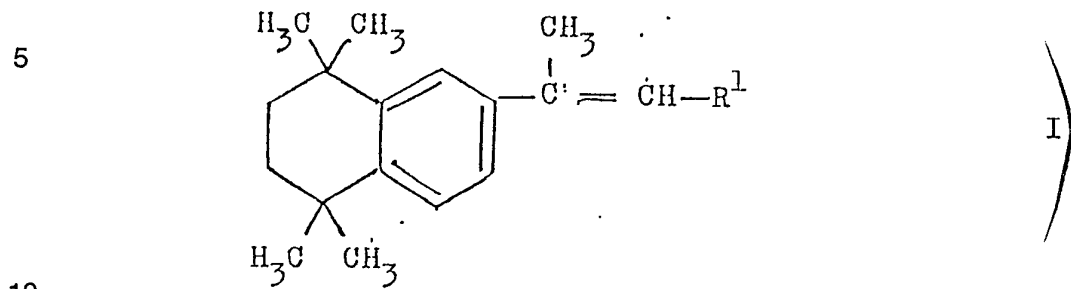
25

30

35

Patentansprüche

1. Verbindungen der allgemeinen Formel



worin R^1 o-, m- oder p-Hydroxyphenyl; 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Dihydroxyphenyl; oder 2,3,4-, 2,3,5-, 2,4,5-, 2,4,6-, 3,4,5- oder 2,3,6-Trihydroxyphenyl darstellt.

15

2. Verbindungen gemäss Anspruch 1, in denen die olefinische Doppelbindung trans-Konfiguration hat.

3. p-[(E)-2-(5,6,7,8-Tetrahydro-5,5,8,8-tetramethyl-2-naphthyl)propenyl]phenol.

20

4. m-[(E)-2-(5,6,7,8-Tetrahydro-5,5,8,8-tetramethyl-2-naphthyl)propenyl]phenol.

5. o-[(E)-2-(5,6,7,8-Tetrahydro-5,5,8,8-tetramethyl-2-naphthyl)propenyl]phenol.

25

6. Verbindungen der Formel I zur Verwendung als Heilmittel.

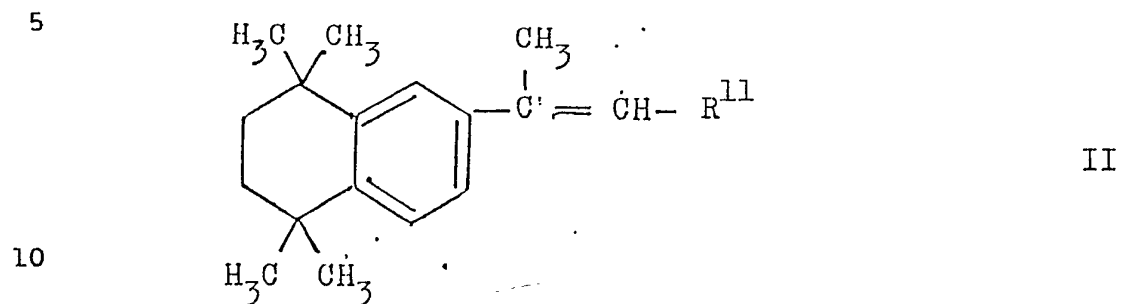
30

7. Pharmazeutische Präparate enthaltend eine Verbindung der allgemeinen Formel I und einen pharmazeutischen Träger.

8. Verwendung einer Verbindung der allgemeinen Formel I zur Herstellung von pharmazeutischen Präparaten zur Behandlung von Neoplasien und Dermatosen.

35

9. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I aus Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man aus einer Verbindung der allgemeinen Formel



worin R^{11} einen Rest R^1 bedeutet, in dem die Hydroxygruppe(n) geschützt ist bzw. sind,
 15 die Schutzgruppe abspaltet.

20

25

30

35