

ČESKOSLOVENSKÁ
SOCIALISTICKÁ
REPUBLIKA
(19)



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

235547

(11) (B2)

(51) Int. Cl.³

C 07 C 13/465
C 07 C 13/48

(22) Přihlášeno 14 01 82

(21) (PV 7494-83)

(32) (31)(33) Právo přednosti od 13 02 81
(974/81) Švýcarsko

(40) Zveřejněno 31 08 84

(45) Vydáno 15 11 86

(72) Autor vynálezu

KLAUS MICHAEL, WEIL/RHEIN (NSR)

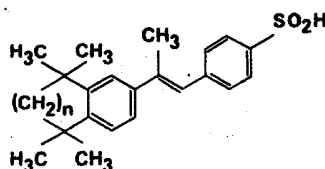
(73) Majitel patentu

F. HOFFMANN - LA ROCHE and CO., AKTIENGESELLSCHAFT, BASILEJ (ŠVÝCARSKO)

(54) Způsob výroby nových derivátů tetrahydronaftalenu a indanu

1

Předložený vynález se týká způsobu výroby nových derivátů tetrahydronaftalenu a indanu obecného vzorce I



v němž

n znamená číslo 1 nebo 2,

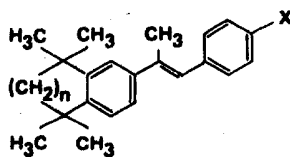
a farmaceuticky upotřebitelných solí těchto sloučenin.

Jako farmaceuticky upotřebitelné soli přicházejí v úvahu například soli s alkalickými kovy nebo soli s kovy alkalických zemin jakož i soli amonné.

Výhodnými sloučeninami vzorce I jsou takové, ve kterých n znamená číslo 2.

Postup podle vynálezu spočívá v tom, že se na [2-(5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetramethyl-2-naftyl)-propenyl]- popřípadě [2-(1,1,3,3-tetramethyl-5-indonyl)-propenyl] halogenbenzeny obecného vzorce II

235547



v němž

n znamená totéž co ve vzorci I

X znamená halogen,

působí v přítomnosti silné báze kysličníkem siřičitým a popřípadě se získaná sůl sulfinové kyseliny přemění na volnou kyselinu.

Podle vynálezu se na sloučeninu obecného vzorce II, v němž X znamená halogen, výhodně brom, působí silnou bází, jako butyllithiem, a kysličníkem siřičitým. Tato reakce se může provádět v inertním organickém rozpouštědle, například v etheru, jako diethyletheru, nebo uhlovodíku, jako hexanu, nebo v jejich směsích, účelně při teplotách pod teplotou místnosti, například při asi 0 °C. Získané soli sulfinových kyselin vzorce I, se mohou převést působením kyseliny, například minerální kyseliny, jako chlorovodíkové kyseliny, na odpovídající sulfinovou kyselinu, tj. sloučeninu vzorce I.

Výchozí látky obecného vzorce II se mohou, pokud jejich výroba není známa nebo pokud není dále popsána, vyrábět analogicky podle známých postupů nebo analogicky podle dále popsaných postupů.

Reakční produkty vzorce I a jejich farmaceuticky použitelné soli představují farmakodynamicky cenné sloučeniny. Tyto sloučeniny se mohou používat k topické a systemické terapii benigních a maligních novotvarů, premaligních lézí jakož i dále také k systemické a topické profylaxi uvedené afekce.

Tyto sloučeniny jsou dále vhodné pro topickou a systemickou terapii akne, psoriasis a dalších dermatóz, kterým je společné zesílené nebo patologicky změněné zrohovatění kůže, jakož i zánětlivých a alergických dermatologických afekcí. Reakční produkty vzorce I a jejich farmaceuticky použitelné soli se mohou dále používat také k boji proti onemocněním sliznice se zánětlivými nebo degenerativními popřípadě metaplastickými změnami.

Nové sloučeniny náležející ke skupině retinoidů se oproti známým retinoidům vyznačují například tím, že u pokusných zvířat způsobují nepatrnou ztrátu hmotnosti, ke které jakožto k vedlejšímu účinku dochází při aplikaci retinoidů (hypervitaminosa A).

Za účelem léčení těchto onemocnění se sloučeniny podle vynálezu aplikují orálně, účelně v dávce od asi 5 do 200 mg na 1 den, výhodně 10 až 50 mg/den pro dospělé pacienty. Případné předávkování se může projevit hypervitaminosou na vitamín A a dá se snadno zjistit podle jejich příznaků (olupování pokožky, vypadávání vlasů).

Tato dávka se může aplikovat jako jednotlivá dávka nebo se může rozdělit na několik dílčích dávek.

Sloučeniny vzorce I a jejich farmaceuticky použitelné soli se mohou tudíž používat jako léčiva, například ve formě farmaceutických přípravků.

Přípravky sloužící k systemické aplikaci se mohou vyrábět například tím, že se ke sloučenině vzorce I nebo k její farmaceuticky použitelné soli jakožto účinné složce přidají netoxické, inertní pevné nebo kapalné nosné látky, které jsou obvyklé v takovýchto přípravcích.

Uvedené přípravky se mohou aplikovat enterálně, parenterálně nebo místně. Pro enterální aplikaci jsou vhodné například přípravky ve formě tablet, kapslí, dražé, sirupů, suspenzí, roztoků a čípků. Pro parenterální aplikaci jsou vhodné přípravky ve formě infusních roztoků nebo injekčních roztoků.

Dávky, ve kterých se aplikují sloučeniny podle vynálezu, se mohou měnit podle způsobu aplikace a podle typu přípravku jakož i podle požadavků pacienta.

Sloučeniny podle vynálezu se mohou aplikovat v jedné nebo v několika dávkách. Výhodnou aplikační formou jsou kapsle s obsahem 5, 20 nebo 50 mg účinné látky.

Tyto přípravky mohou obsahovat inertní, avšak také farmakodynamicky aktivní přísady. Tablety nebo granuláty obsahují například pojídla, plnidla, nosné látky nebo ředidla. Kapalně přípravky se mohou vyskytovat například ve formě sterilního roztoku, který je mísitelný s vodou. Kapsle mohou podle účinné látky obsahovat navíc plnidla nebo zahušťovadla. Dále mohou tyto přípravky obsahovat přísady zlepšující chuť, jakož i obvyklé látky používané jako konzervovadla, stabilizátory, prostředky k udržování vlhkosti a emulgátory, dále také soli ke změně osmotického tlaku, pufrů a další přísady.

Shora zmíněné nosné látky a ředidla mohou sestávat z organických nebo anorganických látek, například z vody, želatiny, laktózy, škrobu, hořečnaté soli kyseliny stearové, mastku, arabské gumy, polyalkylenglykolů apod. Předpokladem je, že všechny pomocné látky používané při výrobě těchto přípravků nejsou jedovaté.

Pro místní použití se sloučeniny podle vynálezu používají účelně ve formě mastí, tinktur, krémů, roztoků, lotionů, sprayů, suspenzí apod. Výhodné jsou masti a krémy jakož i roztoky. Tyto přípravky určené pro místní použití se mohou vyrábět tím, že se sloučeniny podle vynálezu jakožto účinná složka smísí s inertními pevnými nebo kapalnými nosnými látkami, obvyklými v takovýchto prostředcích, které jsou vhodné pro topické ošetření.

Pro topické použití jsou vhodné účelně asi 0,05 až 5%, výhodně 0,1 až 1% roztoky, masti nebo krémy.

Tyto přípravky lze popřípadě upravovat příměsí antioxidantních činidel, například tokoferolu, N-methyl- γ -tokoferaminu jakož i butylovaného hydroxyanisolu nebo butylovaného hydroxytoluenu.

Vynález blíže objasňuje následující příklad:

P ř í k l a d

13,0 g 6-(p-brom- α -methylstyryl)-1,2,3,4-tetrahydro-1,1,4,4-tetramethylnaftalenu se rozpustí v 300 ml absolutního etheru. Za chlazení ledem se přikape 20 ml 2N roztoku butyllithia v hexanu a směs se míchá další 1,5 hodiny při 0° C. Potom se do reakční směsi zavádí po 30 minut intenzivní proud oxidu siřičitého, reakční směs se vylije na směs vody a nasyceného roztoku uhličitany sodného, získaná vodná suspenze se dvakrát extrahuje etherem, vodný roztok se zfiltruje a bezbarvá sraženina se vysuší při 80° C ve vysokém vakuu. Po překrystalování z vroucí vody se získá 7,1 g natrium-p-[2-(5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tertarmethyl-2-naftyl)propenyl]benzensulfínátu o teplotě tání 312 až 320° C (rozklad).

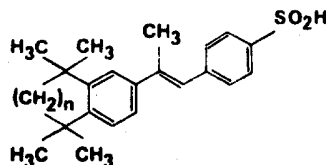
6-(p-brom- α -methylstyryl)-1,2,3,4-tetrahydro-1,1,4,4-tetramethylnaftalenu, který se používá jako výchozí látka, se může vyrobit následujícím způsobem:

50 g [1-(5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetramethyl-2-naftyl)ethyl]trifenylfosfoniumbromidu se zahřívá s 13,9 g p-brombenzaldehydu ve 400 ml butylenoxidu 3 hodiny k varu pod zpětným chladičem. Reakční směs se ochladí, vylije se na 500 ml směsi methanolu a vody (6:4), tři-

krát se provede extrakce hexanem, organická fáze se dvakrát promyje vodou, vysuší se síranem sodným a odpaří se. Takto se získá žlutooranžový olej, který se překrystaluje z ethylacetátu. Získá se 14,5 g 6-(p-brom- α -methylstyryl)-1,2,3,4-tetramethylnaftalenu ve formě bezbarvých krystalů o teplotě tání 133 až 136° C.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

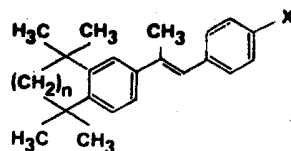
1. Způsob výroby nových derivátů tetrahydronaftalenu a indanu obecného vzorce I



v němž

n znamená číslo 1 nebo 2,

a jejich farmaceuticky použitelných solí, vyznačující se tím, že se na [2-(5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetramethyl-2-naftyl)propenyl]- popřípadě [2-(1,1,3,3-tetramethyl-5-indonyl)propenyl] halogenbenzeny obecného vzorce II



v němž

n má shora uvedený význam

X znamená halogen,

působí v přítomnosti silné báze kyslíčnickem siřičitým, načež se popřípadě získaná sůl sulfinové kyseliny přemění na volnou kyselinu.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky používá sloučeniny obecného vzorce II, v němž n znamená číslo 2, a X má význam uvedený v bodě 1.