

(19) Országkód:

HU



MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG
ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

198183 B

(51) Int. Cl.⁴

(22) Bejelentés napja: 1987.07.13. (21) 3175/87

C 07 D 213/24

C 07 D 239/26

(30) Bejelentés elsőbbsége:

C 07 D 307/06

2826/86

1986.07.15.

CH

C 07 D 333/06

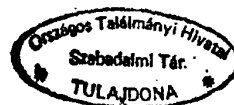
A 61 K 31/395

A 61 K 31/34

A 61 K 31/38

(40) Közzététel napja: 1988.03.28.

(45) Megadás meghirdetésének dátuma
a Szabadalmi Közlönyben: 1989.11.28.



(72) Feltalálók:

dr. KLAUS Michael, Weil/Rhein,
dr. WEISS Ekkehard, Inzlingen,
(DE)

(73) Szabadalmaz:

F. Hoffmann-La Roche Et Co.,
Ag., Bazel, (CH)

(54) ELJÁRÁS TETRAHIDRONAFTALIN-SZÁRMAZÉKOK ÉS AZ E VEGYÜLETEKET TARTALMAZÓ GYÓGYÁSZATI KÉSZÍTMÉNYEK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

(57) KIVONAT

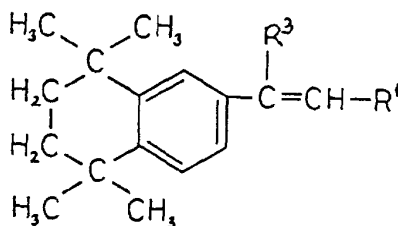
Az (I) általános képletű vegyületek

(a képletben

R¹ jelentése piridil-, pirimidinil-, furil-
vagy tienilcsoport és

R³ 1-4 szénatomos alkilcsoportot képvisel)
a gyógyászatban alkalmazhatók, pl. neoplázi-
ák vagy dermatózisok kezelésére.

Az (I) általános képletű vegyületek a
megfelelő biciklikus vegyületekből és az R¹
csoportot tartalmazó heterociklikus vegyüle-
tekből Wittig-, Horner- vagy Grignard-reak-
cióval állíthatók elő.



(I)

HU 198183B

A leírás terjedelme: 5 oldal, 1 rajz, 3 ábra

Találmányunk (I) általános képletű új tetra-hidronaftalin-származékok és az e vegyületeket tartalmazó gyógyászati készítmények előállítására vonatkozik

(a képletben

R^1 jelentése piridil-, pirimidinil-, furil- vagy tienilcsoport és

R^3 1-4 szénatomos alkilcsoportot képvisel).

A leírásban használt „kis szénatomszámú” jelző 1-6 szénatomos csoportokat jelöl (pl. metil-, etil-, propil-, izopropil-, butil-, szekunder butil-csoport).

R^1 előnyösen 4-piridil-csoport; 2- vagy 4-pirimidinil-csoport; tienilcsoport vagy furilcsoport.

Az (I) általános képletű vegyületek transz- vagy cisz-izomerek vagy cisz/transz izomer-keverékek alakjában lehetnek jelen. Az (I) általános képletű transz-vegyületek általában előnyösebbek.

A találmányunk tárgyát képező eljárás szerint az (I) általános képletű vegyületeket oly módon állíthatjuk elő, hogy valamely (II) általános képletű vegyületet valamely (III) általános képletű vegyülettel reagáltatunk (a képletekben

A jelentése $-CH(R^3)P^*(Q)_3Y^-$ vagy $-CH(R^3)-P(O)(OAlkil)_2$ képletű csoport és B jelentése $R^{21}-CO-$ csoport; vagy

A jelentése $R^{31}-CO-$ csoport és B jelentése $-CH(R^2)P^*(Q)_3Y^-$ vagy $-CH(R^2)-P(O)(OAlkil)_2$ vagy $-CH(R^{21})MgHal$ általános képletű csoport; vagy

A jelentése $-CH(R^{31})MgHal$ általános képletű csoport és B jelentése R^2-CO- általános képletű csoport;

Q jelentése fenilcsoport;

Y- jelentése valamely szerves vagy szervetlen sav anionja;

Alk jelentése kis szénatomszámú alkilcsoport;

Hal jelentése halogénatom;

R^{21} jelentése hidrogénatom és R^{31} jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport; és R^2 jelentése hidrogénatom; és

R^1 és R^3 jelentése a fent megadott).

A (II) és (III) általános képletű vegyületek reakcióját a Wittig-, Horner- vagy Grignard-reakciók önmagukban ismert módszereivel végezhetjük el.

A Wittig-reakciónál - azaz A helyén $-CH(R^3)P^*(Q)_3Y^-$ csoportot tartalmazó (II) általános képletű vegyületek vagy B helyén $-CH(R^2)P^*(Q)_3Y^-$ általános képletű csoportot tartalmazó (III) általános képletű vegyületek alkalmazása esetén - a komponenseket savmegkötő szer (pl. erős bázisok, mint pl. butillitium, nátrium-hidrid vagy dimetil-szulfoxid nátriumsója; előnyösen adott esetben kis szénatomszámú alkil-helyettesített etilén-oxid, mint pl. 1,2-butilén-oxid) jelenlétében és adott esetben oldószerben (pl. valamely éterben, mint pl. dietil-éterben vagy tetrahidrofuranban; vagy aromás szénhidrogénben, pl. benzolban) szobahőmérséklet és a reakció-

elegy forráspontja közötti hőmérsékleten reagáltathatjuk.

Y- mint szervetlen sav anionja előnyösen klorid- vagy bromidiont, míg szerves sav anionja jelentésében előnyösen tozil-oxi-aniont képviselhet.

A Horner-reakciónál - azaz A helyén $-CH(R^3)-P(O)(OAlkil)_2$ általános képletű csoportot vagy B helyén $CH(R^2)-P(O)(OAlkil)_2$ általános képletű csoportot tartalmazó (III) általános képletű vegyületek alkalmazása esetén - a komponenseket szerves bázis segítségével és előnyösen inert szerves oldószer jelenlétében (pl. nátrium-hidrid segítségével benzolban, toluolban, dimetil-formamidban, dimetil-szulfoxidban, tetrahidrofuranban, dioxánban vagy 1,2-dimetoxi-alkánban; vagy nátrium-alkoholát segítségével valamely alkoholban, előnyösen nátrium-metiát segítségével metanolban) $0^\circ C$ és a reakcióelegy forráspontja közötti hőmérsékleten kondenzálhatjuk.

Az „OAlkil” alkoxics csoport előnyösen 1-6 szénatomos kis szénatomszámú alkoxics csoport (pl. metoxi- vagy etoxics csoport) lehet.

Az A helyén $-CH(R^{31})MgHal$ általános képletű csoportot illetve B helyén $-CH(R^{21})MgHal$ általános képletű csoportot tartalmazó (III) általános képletű vegyületek reagáltatását önmagában ismert módon, a Grignard-reakciók szokásos körülményei között hajthatjuk végre. Így pl. valamely éterben (pl. dietil-éterben vagy tetrahidrofuranban) szobahőmérsékleten dolgozhatunk és az ezután következő vízlehasítást savas szerekkel (pl. szerves savakkal, mint pl. p-toluolszulfonsavval) hajthatjuk végre.

Az (I) általános képletű vegyületek - mint már említettük - transz- vagy cisz-formában lehetnek jelen. Az előállítás során általában a transz-forma keletkezik. Az adott esetben képződő cisz-komponenseket kívánt esetben önmagukban ismert módszerekkel elválaszthatjuk.

Az (II) és (III) általános képletű kiindulási anyagok - amennyiben nem ismertek vagy előállításukat a továbbiakban nem ismertettük - ismert és a későbbiekben ismertett módszerekkel analóg eljárásokkal állíthatók elő.

Az Al 98 591 sz. európai szabadalmi bejelentés az (I) általános képletnek megfelelő szerkezetű olyan vegyületeket irtak le, amelyekben R^1 jelentése karboxilcsoporttal vagy karboxilcsoport-származékkal helyettesített piridil-, furil- vagy tienilcsoport. Ezek a vegyületek azonban rendkívül toxikusak és gyógyászatban nem alkalmazhatók.

Az (I) általános képletű vegyületek gyógyászatilag hatásosak és különösen anti-sebhorreás, anti-keratinizálódó, anti-neoplasztikus és anti-allergiás/gyulladásgátló hatást mutatnak. A fenti hatásokat az alábbiakban ismertetésre kerülő tesztekkel igazoljuk:

A) Az anti-keratinizálódó hatást az alábbi módszerrel rhinoegérmodellel határozzuk meg. A rhinoegér bőrére az jellemző, hogy szőrtüszőkkel egyaránt érintkező, keratinnal töltött felhám utriculusok és szubkután ciszták vannak jelen. Retinoidok adagolására a felhám túlbujjánzásához és az utriculi epiteliás kitüremléséhez vezet. A felhám megvastagodása és az utriculusok nagyságának csökkenése a felhám réteg megváltozott szerkezetének normalizálódását eredményezi. A rhinoegér bőrére naponta helyileg 0,1 ml/cm² mennyiségben a teszt-vegyület 3%-os acetonos oldatát három héten át juttatva, illetve a hatóanyag arachisólajjal képezett oldatát 3 héten át orálisan beadagolva a felhám szignifikáns burjánzása és a keratinnal töltött utriculusok markáns kisebbedése figyelhető meg.

B) Kémiaileg indukált emlőtumорок megelőzésére gyakorolt hatást az alábbi módszerrel határozzuk meg. Nőstény Sprague-Dewley patkányokat ellenőrzött és szabályozott hőmérsékleti és megvilágítási körülmények között tartunk. Az állatok szabadon kapnak ivóvizet és táplálékot. Minden patkánynak 50 napos korban 15 mg dimetil-benz(a)antracén arachisólajjal képezett oldatát adjuk be gyomorszonda segítségével. A teszt-vegyülettel történő kezelést egy nappal a karcinogén anyag beadása után kezdjük meg. A kísérleti állatok testsúlyát feljegyezzük és a tumorokat hetente palpáljuk és tolmércével megmérjük. A térfogatot a

D^2 képlet alapján számítjuk ki, ahol D^* a 2

tumor ellipszoid nagyobb és d^* a kisebb átmérőjét jelenti. A kísérletet 11 hét után befejezzük és kiértékeljük. A kísérletben 30 állatból álló kontrollcsoportot (normál táplálékot tartott kontrollcsoportot) és a két alábbi kezelt csoportot alkalmazzuk:

1) 33 patkány; ezek táplálékába naponta 30 mg/kg teszt-vegyületet keverünk be.

2) 36 patkány; ezek naponta 90 mg/kg teszt-vegyületet tartalmazó tápot kapnak.

C) A tumorokra kifejtett hatást patkányon transzplantálható kondroszarkómán az alábbi teszt segítségével határozzuk meg. A donor-állat szolid tumorját finoman aprítjuk és foszfát-puffer/nátrium-klorid-oldat elegyben szuszpendáljuk. 0,5 ml 30%-os tumorpépet Albinópatkányokba szubkután úton implantálunk.

A transzplantált patkányokat 8-8 állatból álló csoportokba osztjuk. A teszt-vegyületet arachisólajban szuszpendáljuk és nyelészonda segítségével 24 napon át hetente ötször orálisan adjuk be. A tumorokat a 24. napon kivágjuk és lemérjük. Az eredményeket az alábbi egyenlettel kiszámított C/T hányados segítségével fejezzük ki:

kontroll-állatok átlagos tumorsúlya

C/T=

kezelt állatok átlagos tumorsúlya

D) Az antimetaplasztikus hatást patkányon az alábbi módszerrel határozzuk meg. Mintegy 100 g testsúlyú nőstény Holzmänn-patkányokat nyolcnapos szoktatási idő után tiogenál-narkózisban ovariectomizálunk és 14 nap eltelté után a kísérlethez felhasználunk. Minden ketrecbe két-két állatot helyezünk; a patkányok szabadon hozzáférhetnek az analitikailag meghatározott kb. 2000 nemzetközi egység A-vitamint tartalmazó táplálékhoz. A teszt-vegyület orális beadása előtt az állatokat hat egymásután következő napon naponta 1 µg ösztadiol-benzoát és 250 µg tesztoszteron-propionát 0,1 ml szezámolajjal képezett oldatával szubkután kezeljük. A hormon parenterális beadása a vaginális körzetben tiszta stádium kialakulásához - azaz szkvamózus metapláziához - vezet. A teszt-vegyület orális beadása után két nappal a reakcióeredményt a vaginális felhám ismét leolvassuk. Az átlagos hatásos dózis kiszámításához Behrens és Kärber felületi módszerét alkalmazzuk.

E) Az (I) általános képletű vegyületeknek a szébum-kiválasztásra kifejtett hatását patkányon az alábbi módszerrel határozzuk meg. Kb. 50-60 g testsúlyú himpatkányokat 21-22 napos korukban kasztrálunk. A műtét után egy héttel a patkányokat tisztítóoldatban lemoszuk, a kísérleti időszak előtt kiválasztott szébum eltávolítása céljából. A kontrollcsoport patkányai csak hordozóanyagot kapnak. További patkánycsoport állatainak egyidejűleg 100 µg tesztoszteron-propionátot is beadunk 0,2 ml szezámolajban, patkányonként és naponta. Egy másik csoport patkányainak naponta és patkányonként 100 µg tesztoszteron-propionátot 0,2 ml szezámolajban szubkután és a teszt-vegyületet különböző dózisokban 0,2 ml propilénlikolban orálisan adagoljuk be. A patkányokat 14 napon át kezeljük a fenti módon. A 15. napon a szébumot a bőrfelületről és a szőrzetről eltávolítjuk oly módon, hogy a kísérleti állatok testét meghatározott térfogatú acetona mártjuk és az állatokat 2 percen át fürdetjük. Az oldószer-fürdő aliquot részét bepároljuk és a szilárd maradékot gravimetriásan meghatározzuk. A szébum-kiválasztás tesztoszteron által stimulált növekedését a teszt-vegyület gátolja. E gátlásnak a csak tesztoszteron-propionáttal kezelt patkányokon mért értékekhez viszonyított nagysága szolgál a hatás mértékéül.

Az (I) általános képletű vegyületeket jó- és rosszindulatú neopláziák és pre-rosszindulatú sérülések helyi és szisztémás kezelésére, valamint a fenti behatások szisztémás és helyi megelőzésére alkalmazhatjuk.

Az (I) általános képletű vegyületek továbbá akné, psoriasis és fokozott vagy patológiasan elváltozott szarusodással járó más

dermatózisok, továbbá gyulladásos és allergiás dermatológiai sérülések helyi és szisztémás kezelésére használhatók. Az (I) általános képletű vegyületeket továbbá gyulladásos vagy degeneratív illetve metaplázisos elváltozásokkal járó nyálkahártya-betegségek kezelésére alkalmazhatjuk.

Találmányunk tárgya továbbá eljárás hatóanyagként (I) általános képletű vegyületeket tartalmazó gyógyászati készítmények előállítására. A gyógyászati készítmények enterális alkalmazás esetén pl. tabletta, kapszula, draszté, szirup, szuszpenzió, oldat vagy kúp, míg parenterális alkalmazás esetében infúziós vagy injekciós oldat alakjában készíthetők ki.

A készítmények illetve a hatóanyag dózisa több tényezőtől - pl. a felhasználási módtól és úttól, a beteg szükségleteitől stb. - függ. A napi hatóanyag-dózis felnőtteken általában kb. 0,1-50 mg/kg, előnyösen 1-15 mg/kg.

A készítményeket egyszeri vagy többszöri adagolásra alkalmas formában állíthatjuk elő. Előnyösen alkalmazhatók a kb. 5-200 mg hatóanyag-tartalmú kapszulák.

A gyógyászati készítmények inert vagy farmakodinamikailag aktív adalékokat tartalmazhatnak. A tabletták vagy granulák pl. sokféle kötő-, töltő-, hordozó- vagy hígítóanyagot tartalmazhatnak. A folyékony készítmények pl. steril vízzel elegyedő oldatok lehetnek. A kapszulák a hatóanyag mellett töltő- vagy sűrítőanyagokat tartalmazhatnak. A készítményekhez továbbá izjavító adalékokat (pl. szokásos konzerváló-, stabilizáló-, nedvesítő- vagy emulgeálószerkeket, az ozmózisnyomás változását előidéző sókat, puffereket és más adalékokat) is adhatunk.

A fenti hordozó- és hígítóanyagok szerves vagy szervetlen anyagok lehetnek [pl. víz, zselatin, tejcukor, keményítő, magnézium-sztearát, talkum, gumiarábikum, poli(alkilén-glikol), stb.]. A készítmények előállításához csak nem-toxikus segédanyagokat alkalmazhatunk.

A helyi felhasználásra szolgáló készítmények előállítása során a hatóanyagot célszerűen kenőcs, tinktúra, krém, oldat, öblítőfolyadék, spray, szuszpenzió stb. formájában alkalmazhatjuk. Előnyösek a kenőcsök és krémek. A helyi felhasználásra szolgáló készítményeket oly módon állíthatjuk elő, hogy a hatóanyagot nem-toxikus, inert, helyi felhasználásra alkalmas, az ilyen készítményekben használatos szilárd vagy folyékony hordozóanyagokkal összekeverjük.

A helyi felhasználásra szolgáló készítmények célszerűen kb. 0,5-5%-os, előnyösen 0,3-2,0%-os oldatok vagy kb. 0,1-5%-os, előnyösen kb. 0,3-2% kenőcsök vagy krémek lehetnek.

A készítményekhez adott esetben antioxidánsokat (pl. tokoferolt, N-metil- γ -tokoferamint), továbbá butilezett hidroxizolt

vagy butilezett hidroxizolt is keverhetünk.

Eljárásunk további részleteit az alábbi példában ismertetjük anélkül, hogy találmányunkat a példára korlátoznánk.

Példa

378 g [1-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-etil]-trifenil-foszfonium-bromidot 4 liter butilén-oxidban szuszpendálunk. Ezután 51 ml 4-piridin-karbaldehydet adunk hozzá, a reakcióelegyet másfél órán át visszafolyatós hűtő alkalmazása mellett forraljuk, majd az oldószer nagy részét vizsugár-szivattyúval előidézett vákuumban eltávolítjuk. A maradékot 1,5 liter 6:4 arányú metanol-víz elegybe öntjük és hexánnal többször extraháljuk. A szerves fázist vízzel háromszor mossuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk és bepároljuk. Flash-kromatográfálás (eluálószer: 3:1 arányú hexán-éter elegy) és hexános átkristályosítás után szintelen, 84-85 °C-on olvadó kristályok alakjában 216 g 4-[(E)-2-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-propenil]-piridint kapunk.

A fenti eljárással analóg módon az alábbi vegyületeket állítjuk elő:
3-[(E)-2-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-propenil]-piridin, op.: 93-95 °C;
2-[(E)-2-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-propenil]-piridin, op.: 77-79 °C;
2-[(E)-2-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-propenil]-tiofén, op.: 52-54 °C;
3-[(E)-2-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-propenil]-tiofén, op.: 80-82 °C;
2-[(E)-2-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-propenil]-furan, op.: 52-54 °C;
4-[(E)-2-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-propenil]-pirimidin, op.: 114 °C.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás (I) általános képletű vegyületek (a képletben
R¹ jelentése piridil-, pirimidinil-, furil- vagy tienilcsoport és
R³ 1-4 szénatomos alkilcsoportot képvisel)
előállítására, *azzal jellemezve*, hogy valamely (II) általános képletű vegyületet valamely (III) általános képletű vegyülettel reagáltatunk (a képletekben
A jelentése -CH(R³)P⁺(Q)₃Y⁻ vagy -CH(R³)P(O)(OAlkil)₂ képletű csoport és
B jelentése R²¹-CO- csoport; vagy
A jelentése R³¹-CO- csoport és B jelentése -CH(R²)P⁺(Q)₃Y⁻ vagy -CH(R²)-P(O)(OAlkil)₂ vagy -CH(R²¹)MgHal általános képletű csoport; vagy
A jelentése -CH(R³¹)MgHal általános képletű csoport és B jelentése R²-CO- általános képletű csoport;
Q jelentése fenilcsoport;

Y- jelentése valamely szerves vagy szervetlen sav anionja;

Alk jelentése kis szénatomszámú alkilcsoport;

Hal jelentése halogénatom;

R²¹ jelentése hidrogénatom és R³¹ jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport; és R² jelentése hidrogénatom; és

R¹ és R³ jelentése a fent megadott).

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás 4-
-[(E)-2-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-
-2-naftil)-propenil]-piridin;
3-[(E)-2-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-
-2-naftil)-propenil]-piridin;
2-[(E)-2-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-
-2-naftil)-propenil]-piridin;

2-[(E)-2-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-
-2-naftil)-propenil]-tiofén;

3-[(E)-2-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-
-2-naftil)-propenil]-tiofén és

5 2-[(E)-2-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-
-2-naftil)-propenil]-furan
előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

3. Eljárás gyógyászati készítmények előállítására, *azzal jellemezve*, hogy valamely, az 10
1. igénypont szerinti eljárással előállított (I) általános képletű vegyületet (a képletben R¹ és R³ jelentése az 1. igénypontban megadott) mint hatóanyagot inert gyógyászati hordozó-
15 anyagokkal összekeverünk, és gyógyászati készítménnyé alakítunk.

Kiadja az Országos Találmányi Hivatal, Budapest - A kiadásért felel: Himer Zoltán osztályvezető
R-4858 - KJK

90.2147.66-4 Alföldi Nyomda Debrecen - Felelős vezető: Benkő István vezérigazgató

HU 198183 B
 Int Cl⁴ C 07 D 213/24
 C 07 D 239/26
 C 07 D 307/06
 C 07 D 333/06
 A 61 K 31/395
 A 61 K 31/34
 A 61 K 31/38

