



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY  
A OBJEVY

# POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

204997  
(11) (B2)

(51) Int. Cl.<sup>3</sup>  
C 07 C 13/465

(22) Přihlášeno 07 02 75  
(21) (PV 2826-78)

(32) (31) (33) Právo přednosti od 16 12 74  
(54292/74) Velká Británie

(40) Zveřejněno 31 07 80

(45) Vydáno 15 12 83

(72)

Autor vynálezu

TEULON JEAN-MARIE ing., LA CELLE SAINT-CLOUD (Francie)

(73)

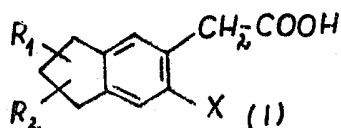
Majitel patentu

HEXACHIMIE, RUEIL-MALMAISON (Francie)

## (54) Způsob výroby derivátů indanu

1

Vynález se týká způsobu výroby derivátu indanu obecného vzorce I



ve kterém

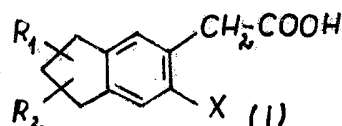
X znamená atom vodíku nebo atom halogenu a

R1 a R2, které mohou být totožné nebo odlišné, znamenají alkylovou skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až 7 atomy uhlíku, přičemž alespoň jeden ze substituentů R1 a R2 může rovněž znamenat atom vodíku.

Uvedené sloučeniny obecného vzorce I se vyznačují významnými farmakologickými vlastnostmi a mohou být použity jako léčiva, a to zejména jako analgetika a protizánětlivé látky. Sloučenin obecného vzorce I, připravených způsobem podle vynálezu je zejména možné použít například jako léčiv proti zánětům reumatického typu.

Předmětem vynálezu je způsob výroby derivátů indanu obecného vzorce I

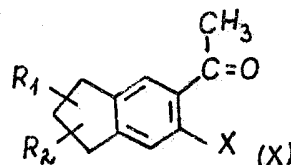
2



ve kterém

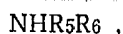
X znamená atom vodíku nebo atom halogenu a

R1 a R2, které jsou totožné nebo odlišné, znamenají alkylovou skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až 7 atomy uhlíku, přičemž alespoň jeden ze substituentů R1 a R2 může znamenat atom vodíku, jehož podstata spočívá v tom, že se keton obecného vzorce X



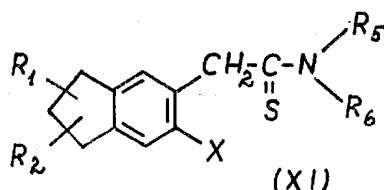
ve kterém

$R_1$  a  $R_2$  a  $X$  mají výše uvedený význam, uvede v reakci Willgerodta s primárním nebo sekundárním aminem obecného vzorce



kde

$R_5$  a  $R_6$  znamenají odštěpitelné skupiny, s výhodou alkylové skupiny s 1 až 5 atomy uhlíku, nebo  $R_5$  a  $R_6$  tvoří společně s atomem dusíku, na který jsou vázány, N-heterocyklickou skupinu s 5 až 7 členy, k získání thioamidu obecného vzorce XI



načež se tento thioamid podrobí kyselé hydrolýze za vzniku sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém  $R_1$ ,  $R_2$  a  $X$  mají výše uvedený význam.

Sloučeniny obecného vzorce I připravených způsobem podle vynálezu, je možné použít pro přípravu léčivých prostředků, použitelných zejména pro léčení zánětů a reumatických bolestí a bolestivých syndromů. Tyto farmaceutické prostředky obsahují vedle účinného množství alespoň jedné sloučeniny obecného vzorce I nebo alespoň jedné netoxické soli sloučeniny obecného vzorce I vhodný fyziologicky přijatelný excipient.

Sloučeniny obecného vzorce I se mohou podávat ve formě pilulek, obsahujících 50 až 250 mg účinné látky, v celkové denní dávce 2 až 6 pilulek; uvedené sloučeniny mohou být rovněž podávány ve formě čípků, obsahujících 100 až 500 mg účinné látky, v celkové denní dávce 2 až 5 čípků, ve formě pitných suspenzí, obsahujících 25 mg účinné látky v 5 ml suspenze, v celkové denní dávce 10 až 40 ml suspenze nebo ve formě injekčních roztoků, obsahujících 50 mg účinné látky ve 2 ml injekčního roztoku, v celkové denní dávce 2 až 4 injekcí.

Sloučeniny obecného vzorce I mají pro krysy při perorální aplikaci hodnotu letální dávky  $DL_{50}$  rovnou přibližně 250 mg/kg; tyto sloučeniny mají jen zanedbatelný ulcerogenní účinek a mají rovněž vyšší poměr farmaceutická účinnost/toxicita než dosud známé sloučeniny, které mají analogické farmakologické vlastnosti.

Způsob přípravy sloučenin obecného vzorce I podle vynálezu bude dále blíže objasněn formou příkladů provedení.

### Příklad 1

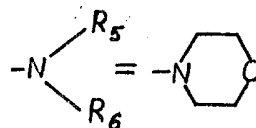
Morfolinthioamid kyseliny [(2-isopropyl)-5-indanyl]octové

Obecný vzorec XI, ve kterém

$R_1$  = atom vodíku,

$R_2$  = isopropyl

skupina



### Š T O Č E K

Směs 100 g [(2-isopropyl)-5-indanyl]-methylketonu, 22,2 g síry a 75 g morfolinu se zahřívá po dobu 12 hodin při teplotě 140 st. Celsia. Pak se reakční směs zahustí za sníženého tlaku a přidá se 200 ml 95% ethanolu. Vzniklé krystaly se odsají a promyjí za studena malým množstvím 55% ethanolu.

Získá se tak 95 g morfolinthioamidu kyseliny [(2-isopropyl)-5-indanyl]octové ve formě světležlutých krystalů o teplotě tání 120 °C.

### Příklad 2

Kyselina [(2-isopropyl)-5-indanyl]octová

Obecný vzorec I, ve kterém

$R_1$  = H,

$R_2$  = isopropyl a

$X$  = H.

Roztok 95 g morfolinthioamidu kyseliny [(2-isopropyl)-5-indanyl]octové ve 125 ml kyseliny octové a 175 ml kyseliny chlorovodíkové ( $D = 1,18$ ) se zahřívá po dobu 18 hodin pod zpětným chladičem.

Potom se reakční směs vlije na led a organické látky se extrahují etherem. Etherový extrakt se důkladně promyje vodou a vysuší nad síranem sodným, načež se ether odpaří za sníženého tlaku. Po překrystalování získaného zbytku z petroletheru se získá 63 g kyseliny [(2-isopropyl)-5-indanyl]octové ve formě bílých krystalů o teplotě tání 80 až 81 °C.

Farmakologické vlastnosti sloučenin obecného vzorce I, připravených způsobem podle vynálezu, jsou doloženy níže uvedenými testy.

#### A) Protizánětlivá účinnost

Skupinám 12 sameček krys SPF kmene OFA o hmotnosti 120 až 130 g se orálně podávají zkoušené látky 2,5 hodiny (vždy polovina dávky) před subkutánní injekcí 0,05 ml 1% roztoku karageninu do tlapy. V pra-

videlných intervalech se měří objem zadní tlapky, do níž byl vstříknut roztok karageninu. Účinná dávka DE<sub>50</sub> se stanoví při vyvrcholení zánětu u kontrolních zvířat.

Výsledky těchto pokusů jsou uvedeny v tabulce I, kde je uvedeno snížení stupně zánětu v procentech.

Tabulka I

| mg/kg orálně                     | Sloučenina<br>z příkladu 2 |
|----------------------------------|----------------------------|
| 4                                | —                          |
| 8                                | —                          |
| 16                               | —                          |
| 32                               | 10                         |
| 64                               | 19                         |
| 128                              | 47                         |
| 256                              | 63                         |
| DE <sub>50</sub> (mg/kg, orálně) | 120                        |

DE<sub>50</sub> = účinná dávka

B) Analgetická účinnost

Skupinám 6 sameček myší (SPF1 kmene OF1) o jednotkové hmotnosti 19 až 20 g se orálně podávají zkoušené látky.

Jednu hodinu potom se každé myši intraperitoneálně vstříkne 0,3 ml 0,02% roztoku fenylobenzochinonu a počínaje pátou až po desátou minutu po vstříknutí tohoto roztoku se počítá počet bolestivých reakcí (abdominální torze).

Výsledky jsou uvedeny v následující tabulce II, kde je uvedena inhibice těchto reakcí v procentech.

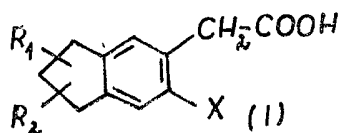
Tabulka 2

| mg/kg, orálně             | Sloučenina<br>z příkladu 2 |
|---------------------------|----------------------------|
| 2                         | —                          |
| 4                         | —                          |
| 8                         | —                          |
| 16                        | 6                          |
| 32                        | 33                         |
| 64                        | 70                         |
| 128                       | 99                         |
| 256                       | —                          |
| DE <sub>50</sub> , orálně | 40                         |

DE<sub>50</sub> = účinná látka

## PŘEDMĚT VYNÁLEZU

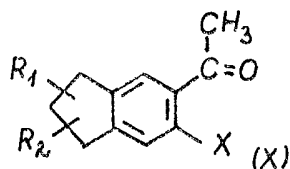
Způsob výroby derivátů indanu obecného vzorce I



ve kterém

X znamená atom vodíku nebo atom halogenu a

R<sub>1</sub> a R<sub>2</sub>, které jsou totožné nebo odlišné, znamenají alkylovou skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až 7 atomy uhlíku, přičemž alespoň jeden ze substituentů R<sub>1</sub> a R<sub>2</sub> může znamenat atom vodíku, vyznačený tím, že se keton obecného vzorce X



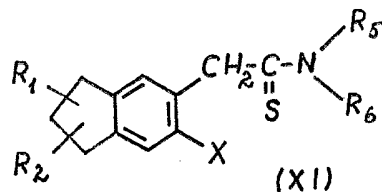
ve kterém

R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> a X mají výše uvedený význam, uvede v reakci podle Willgerodta s primárním nebo sekundárním aminem obecného vzorce



kde

R<sub>5</sub> a R<sub>6</sub> znamenají odštěpitelné skupiny, s výhodou alkylové skupiny s 1 až 5 atomy uhlíku, nebo R<sub>5</sub> a R<sub>6</sub> tvoří společně s atomem dusíku, na který jsou vázány, N-heterocyklickou skupinu s 5 až 7 členy, k získání thioamidu obecného vzorce XI



načež se tento thioamid podrobí kyselé hydrolýze za vzniku sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> a X mají výše uvedený význam.