

ČESKOSLOVENSKÁ
SOCIALISTICKÁ
REPUBLIKA
(19)



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

235550

(11) (B2)

(51) Int. Cl.³

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

(22) Přihlášeno 14 01 82
(21) (PV 7497-83)

(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

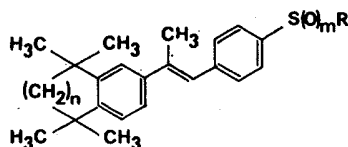
KLAUS MICHAEL, WEIL/RHEIN (NSR)

(73) Majitel patentu

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

(54) Způsob výroby nových derivátů tetrahydronaftalenu a indanu

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



(I)

v němž

n znamená číslo 1 nebo 2,

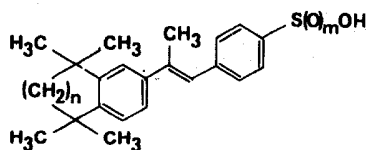
m znamená číslo 1 nebo 2,

R znamená monoalkylaminoskupinu nebo dialkylaminoskupinu vždy s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylových zbytcích.

Jako příklady alkylaminoskupin lze uvést methylaminoskupinu, ethylaminoskupinu, isopropylaminoskupinu, dimethylaminoskupinu a diethylaminoskupinu.

Výhodnými sloučeninami vzorce I jsou takové sloučeniny vzorce I, v němž n znamená číslo 2. Dále jsou výhodné sloučeniny vzorce I, ve kterých m znamená číslo 2.

Podle vynálezu se sloučeniny obecného vzorce I vyrábějí tím, že se [2-(5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetramethyl-2-naftyl)propenyl]- popřípadě [2-(1,1,3,3-tetramethyl-5-indonyl)propenyl]fenylsulfonové kyseliny nebo -sulfonové kyseliny obecného vzorce II



(II)

v němž

m a n mají shora uvedené významy, převedou na monoalkylamid nebo dialkylamid s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylových zbytcích.

Přeměna sulfonové kyseliny nebo sulfinové kyseliny vzorce II na sloučeninu vzorce I se může provádět známým způsobem, například převedením kyseliny na halogenid kyseliny (například působením thionylchloridu) a reakcí halogenidu kyseliny s odpovídajícím monoalkylaminem nebo dialkylaminem.

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 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, psoriasy 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).

Účinek reakčních produktů projevující se potlačováním tumorů je výrazný. Tak lze pozorovat při testu na papilomu u myši (Europ. J. Cancer 10, 732 /1974/) ústup tumorů indukovaných dimethylbenzanthracenem a krotonovým olejem.

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 vitamin 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 asi 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 vedle účinné látky obsahovat navíc plnidla nebo zahušňovadla. 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, pufry 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, lationů, 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 antioxidačních činidel, například tokoferolu, N-methyl- γ -tokoferaminu jakož i butylovaného hydroxyanisolu nebo butylovaného hydroxytoluenu.

Vynález blíže objasňuje následující příklad:

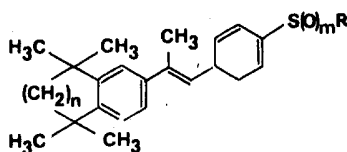
P ř í k l a d

a) 4,05 g hydridu sodného (50% suspenze v minerálním oleji) se promyje absolutním pentanem, vysuší se ve vakuu vodní vývěvy a suspenduje se ve 100 ml dimethylformamidu. Při teplotě 0 °C se přikape suspenze 43 g [1-(5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetramethyl-2-naftyl)-ethyl]trifenylfosfoniumbromidu a reakční směs se míchá 1 hodinu při teplotě 0 °C. Při stejné teplotě se k takto získanému sytému červenému roztoku přikape suspenze 16 g sodné soli p-formylbenzensulfonové kyseliny ve 200 ml dimethylformamidu. Po 3 hodinách míchání při teplotě místnosti se hnědý červený roztok vylije na led a směs se odpaří ve vakuu vodní vývěvy k suchu. Krystalický, šedý zbytek se suspenduje v ethylacetátu, směs se zfiltruje a zbytek na filtru se několikrát promyje ethylacetátem. Dvojnásobným překrystalováním zbytku z vroucí vody se získá 10 g natrium-p-[2-(5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetramethyl-2-naftyl)propenyl]benzensulfonátu o teplotě rozkladu, která je vyšší než 300 °C.

b) 4,8 g natrium sulfonátu získaného podle odstavce a) se suspenduje v 50 ml dimethylformamidu a k suspenzi se přidá 2,0 g thionylchloridu. Po půlhodinovém míchání při teplotě místnosti se ke žluté suspenzi přidá 15 ml ethyleminu a reakční směs se míchá ještě 1 hodinu při teplotě místnosti. Reakční směs se poté vylíje na led, provede se extrakce ethylacetátem, organická fáze se promyje nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší se síranem sodným a odpaří se. Získá se hnědý olej, který se spolu se směsí hexanu a etheru (1:1) filtruje přes krátký sloupec silikagelu a potom se překrystaluje ze směsi hexanu a etheru. Získá se 1,6 g N-ethyl-p-[2-(5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetramethyl-2-naftyl)propenyl]benzulfonamidu (bezbarvé krystaly) o teplotě tání 137 až 138 °C.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby nových derivátů tetrahydronaftalenu s indanem obecného vzorce I

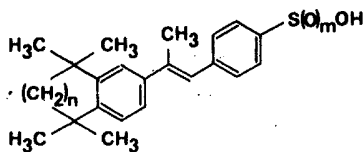


v němž

n znamená číslo 1 nebo 2,

m znamená číslo 1 nebo 2,

R znamená monosalkylaminoskupinu nebo disalkylaminoskupinu vždy s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylech, vyznačujících se tím, že se [2-(5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetramethyl-2-naftyl)propenyl]- popřípadě [2-(1,1,3,3,3-tetramethyl-5-indonyl)propenyl]fenylsulfonové kyseliny nebo -sulfonové kyseliny obecného vzorce II



v němž

m a n mají shora uvedené významy,

převědou na monoalkylamid nebo dialkylamid s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylových zbytcích.

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

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