

(19) Országkód:

HU



**MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG**

**MAGYAR
SZABADALMI
HIVATAL**

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

211 997 B

(21) A bejelentés ügyszáma: 117/87
(22) A bejelentés napja: 1987. 01. 15.
(30) Elsőbbségi adatok:
P 36 17 635 1986. 05. 26. DE

(51) Int. Cl.⁶

C 07 C 211/30
A 61 K 31/135

(40) A közzététel napja: 1988. 11. 28.
(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi
Közlönyben: 1996. 01. 29.

(72) Feltalálók:

dr. Stütz, Anton, Bécs (AT)
dr. Nussbaumer, Peter, Enzersdorf (AT)

(73) Szabadalmas:

Sandoz AG., Bazel (CH)

(74) Képviselő:

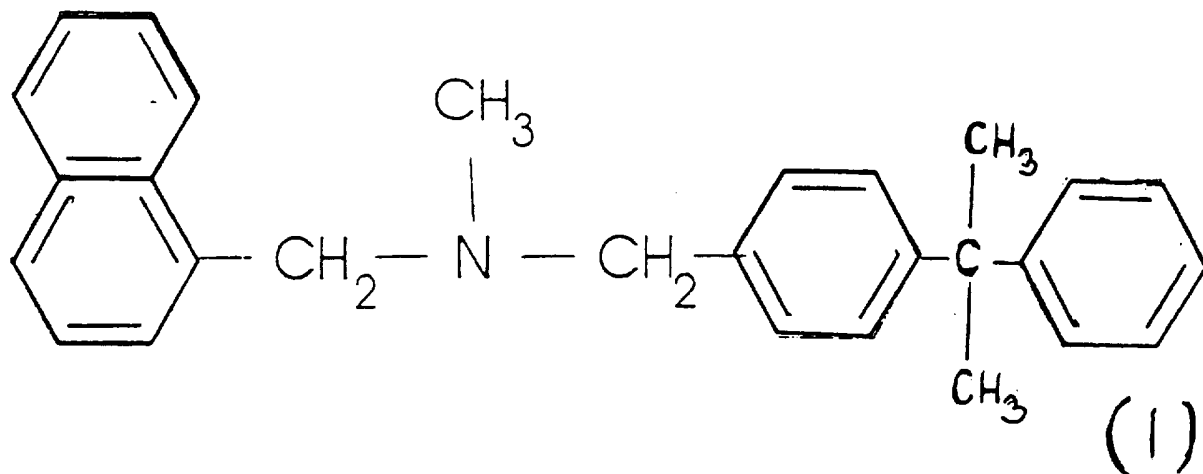
S.B.G. & K. Budapesti Nemzetközi Szabadalmi
Iroda, Budapest

(54) **Eljárás N-metil-N-(1-naftil-metil)-4-(2-fenil-propil)-benzil-amin és azt tartalmazó
gyógyszerkészítmények előállítására**

(57) KIVONAT

A találmány eljárás az (I) képletű, új N-metil-N-(1-naftilmetil)-4-(2-fenil-2-propil)-benzil-amin és gyógyászatiilag elfogadható savaddíciós sói, valamint ezeket tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására.

Az (I) általános képletű vegyület és gyógyászatiilag elfogadható savaddíciós sói gombaellenes hatásúak, és antimikotikumként használhatók.



HU 211 997 B

A találmány eljárás az (I) képletű, új N-metil-N-(1-naftilmetil)-4-(2-fenil-2-propil)-benzil-amin és gyógyászatilag elfogadható savaddíciós sói, valamint ezeket tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására

Az (I) általános képletű vegyület és gyógyászatilag elfogadható savaddíciós sói gombaellenes hatásúak, és antimikotikumként használhatók.

Szubsztituált benzil-amin-származékokat ismertet a J. Chem. Soc. 1966 (11) 1573–1579 és 1967 (9) 1426–1429 közlemény, továbbá a Chem. Abst. 98 (1983) 34 514j.

A találmány szerint az (I) képletű vegyületet úgy állítjuk elő, hogy egy (VI) általános képletű vegyületet – a képletben R kevés szénatomos alkilcsoport – egy (VII) általános képletű Grignard-reagenssel – a képletben Me egy egyenérték fématom – reagáltatunk, és a kapott vegyületet szabad bázis vagy savaddíciós só formában kinyerjük.

A (VI) általános képletben a kevés szénatomos alkilcsoport előnyösen 1–4 szénatomos, például metil- vagy etilcsoport. A (VII) általános képletben a fématom előnyösen magnéziumatom.

Az eljárást a szerves fémvegyületekkel végzett reakciókhoz hasonló módon valósíthatjuk meg. Előnyösen közömbös oldószerben, például éterben –20 és 50 °C közötti hőmérsékleten dolgozunk.

A termék elkülönítését és tisztítását szokásos módszerekkel végezhetjük.

Az (I) képletű vegyület savaddíciós sója például szervesetlen vagy szerves savakkal alkotott addíciós sója, például a hidroklorid, hidrogén-fumarát vagy naftalin-1,5-diszulfonát lehet.

A (VI) képletű kiindulási vegyületet például (IV) általános képletű aminből – Y kilépőcsoport – formaldehiddel és kevés szénatomos ROH alkohollal állítjuk elő.

A (VII) általános képletű Grignard-reagens előállítható például 2-(4-bróm-fenil)-2-fenil-propán és megfelelő fém reagáltatásával.

Az (I) képletű vegyület és gyógyászatilag elfogadható savaddíciós sói értékes gyógyászati tulajdonságúak, helyileg vagy perorálisan alkalmazva gombaellenes hatást fejtenek ki, és így antimikotikumként használhatók. Ezt a hatást a gombák különböző családjai és fajtái, például *Trichophyton* spp., *Aspergillus* spp., *Microsporum* spp., *Sporothrix schenckii* és *Candida* spp. esetében mind in vitro hígítási vizsgálatokkal 0,003 és 50 µg/ml közötti koncentrációban, mind in vivo tengerimalacokon kísérleti bőrgombásodás, intravaginális-intrauterin és szétszórt fertőzések esetében meghatároztuk. A bőrgombásodás vizsgálatánál a hatóanyagot polietilén-glikolban vettük fel és a fertőzött bőrfelületet 7 napon át, naponta bedörzsöltük. A gombaellenes hatás 0,1 és 2 tömeg% közötti koncentrációban volt megfigyelhető. Az in vivo orális hatást tengerimalac trichophytosis modellen 2 és 70 mg/kg testtömeg közötti adaggal mutattuk ki.

Az ajánlott napi adag például 70 és 2000 mg között

lehet, általában naponta 2–4 alkalommal, osztott dózis vagy elnyújtott leadású készítmény formájában. A perorális adagolási forma például 17,5–1000 mg hatóanyagot tartalmaz.

A gyógyszerkészítményekben a hatóanyag szabad bázis vagy gyógyászatilag elfogadható savaddíciós só formájában lehet. A sók lényegében a szabad bázissal azonos nagyságrendű hatást fejtenek ki.

A találmány szerint a gyógyszerkészítményeket úgy állítjuk elő, hogy a hatóanyagot a szokásos gyógyszerészeti segédanyagokkal feldolgozzuk tabletákká, drázsékká, kúpokká, kapszulákká, krémekké, oldatokká stb. A beadás történhet perorálisan, parenterálisan vagy helyi kezelés révén.

Az (I) képletű vegyület előállítását a következő példában mutatjuk be:

Példa

3 g 2-(4-bróm-fenil)-2-fenil-propánból és 265 mg magnéziumból 25 ml éterben Grignard-reagenst készítünk. Ehhez szobahőmérsékleten, élénk keverés közben hozzátépetjük 2,5 g N-etoxi-metil-N-metil-1-naftil-metil-amin 5 ml éterrel készült oldatát, majd az elegyet 4 óra hosszat forraljuk. Ezután telített ammónium-klorid-oldatot adunk hozzá és 30 percig keverjük. A vizes fázist elválasztjuk, majd éterrel extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat szárítjuk, és az oldószert elpárologtatjuk. Kovasavgéll oszlopon toluol és etil-acetát 95:5 tf.-arányú elegyével végzett kromatografálás után a tiszta terméket olajként kapjuk.

NMR-spektruma: 8,10–8,34 (m, 1H), 7,64–7,95 (m, 2H), 7,03–7,58 (m, 13H), 3,92 (s, 2H), 3,55 (s, 2H), 2,19 (s, 3H), 1,65 (s, 6H).

A kiindulási anyagként alkalmazott N-etoxi-metil-N-metil-1-naftil-metil-amin úgy állítjuk elő, hogy 21 g N-metil-1-naftil-metil-amin és 9 ml vízmentes etanol elegyéhez részletekben 3,6 g paraformaldehidet adunk jeges hűtés közben és az elegyet 1 óra hosszat szobahőmérsékleten keverjük. Ezután diklór-metánt adunk hozzá, szűrjük és bepároljuk. A tiszta terméket vákuumdesztillációval (1,3 mbar/135–138 °C) halványsárga olajként kapjuk.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás (I) képletű N-metil-N-(1-naftil-metil)-4-(2-fenil-2-propil)-benzil-amin és gyógyászatilag elfogadható savaddíciós sói előállítására, *azzal jellemezve*, hogy egy (VI) általános képletű amin – a képletben R jelentése kevés szénatomos alkilcsoport – egy (VII) képletű Grignard-vegyülettel – a képletben Me egy egyenérték fématom – reagáltatunk, és a kapott vegyületet szabad bázis vagy gyógyászatilag elfogadható savaddíciós sója alakjában kinyerjük.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás N-metil-N-(1-naftil-metil)-4-(2-fenil-2-propil)-benzil-amin és gyógyászatilag elfogadható savaddíciós sói előállítására, *azzal jellemezve*, hogy 2-(4-bróm-fenil)-2-fenil-prop-

pán és magnézium reagáltatásával előállított Grignard-reagenst N-etoxi-metil-N-metil-1-naftil-metil-aminnal reagáltatunk.

3. Eljárás hatóanyagként N-metil-N-(1-naftil-metil)-4-(2-fenil-2-propil)-benzil-amint vagy gyógyásza-

tilag elfogadható savaddíciós sóját tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására, *azzal jellemezve*, hogy az 1. vagy 2. igénypont szerinti eljárással előállított hatóanyagot a szokásos segédanyagokkal együtt

5

gyógyszerkészítménnyé feldolgozzuk.

