



SUOMI-FINLAND

(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

(B) (11) KUULUTUSJULKAISU
UTLAGGNINGSSKRIFT

89707

C (15) Patentti julkaisu
Patent meddelat 10 11 1988

(51) Kv.1k.5 - Int.cl.5

C 07C 211/30, A 01N 33/04

(21) Patenttihakemus - Patentansökning	870342
(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag	27.01.87
(24) Alkupäivä - Löpdag	27.01.87
(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig	30.07.87
(44) Nähtäväksipanon ja kuul.julkaisun pvm. - Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad	30.07.93
(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet	

29.01.86 DE 3602579 P
26.05.86 DE 3617635 P

19.03.86 DE 3609123 P
26.05.86 DE 3617637 P

(71) Hakija - Sökande

1. Sandoz AG, Lichtstrasse 35, 4002 Basel, Switzerland, (CH)

(72) Keksijä - Uppfinnare

1. Stütz, Anton, Lindauergasse 35, 1238 Wien, Österreich, (AT)
2. Nussbaumer, Peter, Franz-Joseph Strasse 81/3, 2344 Maria Enzersdorf, Österreich, (AT)

(74) Asiamies - Ombud: Papula Rein Lahtela Oy

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning

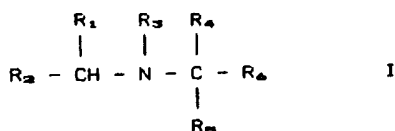
Menetelmä uuden amiinijohdannaisen valmistamiseksi
Förfarande för framställning av en ny aminderivata

(56) Viitejulkaisut - Anförda publikationer

FI A 771185 (C 07D 209/10), FI A 834400 (C 07C 65/24), EP B 164697 (C 07C 211/27)

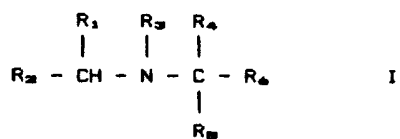
(57) Tiivistelmä - Sammandrag

Kaavan I mukaiset yhdisteet,



joissa R₁ tarkoittaa substituotua tai substituomaton-
ta mono-, bi- tai trisyklistä aromaattista tai hetero-
aromaattista ryhmää ja R₂ tarkoittaa vetyä tai alempaa
alkyyliä; tai R₁ ja R₂ yhdessä hiiliatomin kanssa,
johon ne ovat liittyneet, tarkoittaa trisyklistä karbo-
syklistä; R₃ ja R₅ tarkoittavat toisistaan riippumatta
vetyä tai alempaa alkyyliä; R₃ tarkoittaa vetyä, alkyy-
liä, sykloalkyyliä tai halogeenialkyyliä; ja R₄ tarkoi-
taa substituotua, karbosyklistä tai heterosyklistä
ryhmää; tai R₂ ja R₃ yhdessä muodostavat -(CH₂)_u-ryhmän,
jossa u on kokonaisluku väliltä 1 - 8 ja R₁, R₃, R₅
ja R₆ tarkoittavat samaa kuin edellä; joita yhdisteitä
voidaan käyttää farmaseuttisina aineina ja agrokemika-
leina.

Föreningar enligt formeln



vari R_1 avser en substituerad eller osubstituerad mono-, bi- eller tricyklisk aromatisk eller heteroaromatisk grupp och R_2 avser väte eller en lägre alkyl; eller R_1 och R_2 tillsammans med den kolatom till vilken de är anslutna avser en tricyklisk karbocyklisk grupp; R_4 och R_6 avser oberoende av varandra väte eller en lägre alkyl; R_3 avser väte, alkyl, cykloalkyl eller halogenalkyl; och R_5 avser en substituerad, karbocyklisk eller heterocyklisk grupp; eller R_2 och R_3 tillsammans bildar en $-(CH_2)_u$ -grupp vari u är ett helt tal mellan 1-8 och R_1 , R_4 , R_5 och R_6 avser detsamma som ovan; vilka föreningar kan brukas som farmaceutiska ämnen och som agrokemikalier.

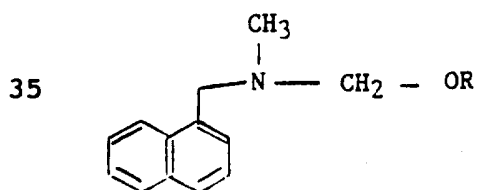
MENETELMÄ UUDEN AMIINIJOHDANNAISEN VALMISTAMISEKSI -
FÖRFARANDE FÖR FRAMSTÄLLNING AV EN NY AMINDERIVATA

Esillä oleva keksintö koskee menetelmää uuden,
5 terapeuttisesti käyttökelpoisen amiinijohdannaisen valmistamiseksi.

Patenttijulkaisussa EP 164 697 on kuvattu esillä olevaan keksintöön nähden tekniikan tasoa kuvaavia amiinijohdannaisia, jotka omaavat fungisidista
10 vaikutusta mutta joiden rakenne poikkeaa oleellisesti esillä olevasta keksinnön mukaisen yhdisteen rakenteesta. Patenttihakemusjulkaisussa FI 771185 on kuvattu menetelmä eräiden indolijohdisteiden pelkistämiseksi stereospesifisesti. Ko. indolijohdisteet voivat omata
15 farmaseuttista aktiivisuutta, antifungisidista vaikutusta ei näille ole kuitenkaan ehdotettu. Patenttihakemusjulkaisussa FI 834400 on puolestaan kuvattu yhdisteitä, jotka säätelevät lipoksigenaasin muodostumista ja joita voidaan käyttää anti-inflammatorisina ja anti-
20 tiallergisina aineina.

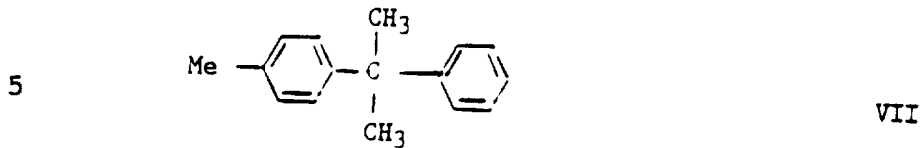
Esillä oleva keksintö tuo esiin uuden yhdisteen, N-metyyli-N-(1-naftyyylimetyyli)-4-(2-fenyyli-2-propyyli)bentsyyliamiinin, jonka on yllättäen todettu omaavan voimakasta antifungisidista aktiivisuutta aikaisempiin tunnettuihin, rakenteeltaan samankaltaisiin yhdisteisiin nähden.
25

Esillä oleva keksintö tuo edelleen esiin menetelmän uuden yhdisteen, N-metyyli-N-(1-naftyylimetyyli)-4-(2-fenyyli-2-propyyli)bentsyyliamiinin valmistamiseksi vapaan emäksen muodossa tai happoadditiosuolan muodossa, jolloin menetelmän mukaisesti:
30
1) yhdisteen, jolla on kaava VI,

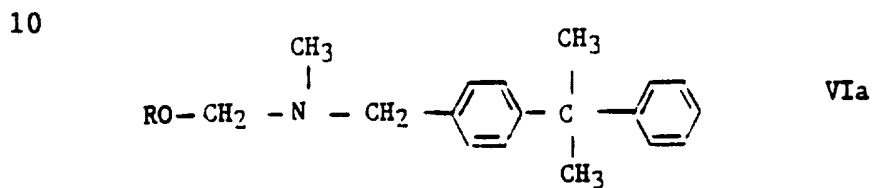


VI

jossa R on alempi alkyyli, annetaan reagoida yhdisteen kanssa, jolla on kaava VII,



jossa Me on metalliekvivalentti, tai ii) yhdisteen, jolla on kaava VIa,



15 jossa R tarkoittaa samaa kuin edellä, annetaan reagoida yhdisteen kanssa, jolla on kaava VIIa,



jossa Me tarkoittaa samaa kuin edellä, ja saatu keksinnön mukainen yhdiste otetaan talteen vapaassa muodossa tai happoadditiosuolan muodossa.

25 Keksinnön mukaiset menetelmävaiheet voidaan suorittaa organometalliyhdisteiden reaktioihin liittyvillä tunnetuilla tekniikoilla. Menetelmävaiheet suoritetaan edullisesti inertissä liuottimessa, esim. eetterissä, lämpötilavälillä -20°C - $+50^{\circ}\text{C}$.

30 Lopputuote voidaan eristää ja puhdistaa tavanomaiseen tapaan. Keksinnön mukaisen yhdisteen vapaa emäsmuoto voidaan muuttaa suolamuodoiksi ja päinvastoin. Sopivia happoadditiosuoloja ovat hydrokloridi, vetyfumaraatti tai naftaliini-1,5-disulfonaatti.

35 Kaavojen VI ja VIa mukaiset lähtöaineet voidaan valmistaa antamalla vastaavan amiinin reagoida formaldehydin ja kaavan ROH mukaisen alemman alkoholin

kanssa.

Keksinnön mukainen yhdiste omaa edullisia kemoterapeuttisia ominaisuuksia ja erityisesti se omaa paikallisesti tai oraalisesti annettuna antimykoottista aktiivisuutta, ja siten sitä voidaan käyttää farmaseuttisena aineena, erityisesti antimykoottina. Tämä aktiivisuus voidaan osoittaa erilaisten sieniperheiden ja -lajien, esim. *Trichophyton* spp., *Aspergillus* spp., *Microsporum* spp., *Sporothrix schenckii* ja *Candida* spp., avulla sekä in vitro-laimennuskokeilla konsentraatioilla 0.003-50 µg/ml ja marsujen in vivo ihomykoosikokeella ja intravaginaali-intrauterinäärissä tai hajapesäkkeisillä infektioilla. Ihomykoosikokeessa testiaine sekoitetaan polyetyleeniglykoliin ja seosta hierotaan päivittäin 7 päivän ajan infektoituneen ihon pinnalle. Antimykoottinen aktiivisuus voidaan havaita konsentraatiolla 0.1-2%. Oraalinen aktiivisuus voidaan osoittaa in vivo marsun trikofytoosikokeessa annoksilla 2-70 mg/kg ruumiin paino.

Indikoitu päiväannos on esim. välillä 70-2000 mg annettuna sopivasti jaettuina annoksina 2-4 kertaa päivässä tai kontrolloidusti vapautuvassa muodossa; esim. oraaliseen antoon sopivat annosmuodot sisältävät 17.5-1000 mg aktiivista aineosaa.

Keksinnön mukaista yhdistettä voidaan käyttää vapaan emäksen muodossa tai farmaseuttisesti hyväksyttävän happoadditiosuolan muodossa. Tavallisesti nämä muodot omaavat saman aktiivisuusasteen kuin vapaan emäksen muodot. Esimerkkeinä tällaisista happoadditiosuoloista voidaan mainita hydrokloridi, vetyfumaraatti ja naftaliini-1,5-disulfonaatti.

Yhdiste voidaan sekoittaa tavanomaisten farmaseuttisesti hyväksyttävien laimennusaineiden ja kantajien kanssa ja, valinnaisesti, muiden täyteaineiden kanssa, ja se voidaan antaa oraalisesti, paikallisesti, i.v. tai parenteraalisesti esim. tablettien, kapselien, voiteiden, tinktuuroiden tai injektoitavien val-

misteiden muodossa.

Keksintö liittyy myös tällaisiin ainekokoomuksiin.

5 Keksinnön mukaista yhdistettä voidaan siten käyttää sienien aiheuttamien infektioiden ja tautien hoitoon, jolloin vapaassa muodossa tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävän suolan muodossa olevaa keksinnön mukaista yhdistettä annetaan vaikuttava määrä tällaista hoitoa tarvitsevalle kohteelle.

10 Keksinnön mukainen yhdiste vapaassa muodossa tai maataloudellisesti hyväksyttävän suolan tai metallikompleksin muodossa sopii myös käytettäväksi kasvi-
tauteja aiheuttavia sieniä vastaan. Tämä sieniä hävittävä aktiivisuus voidaan osoittaa mm. in vivo-kokeilla
15 leikkopavuiissa olevaa *Uromyces appendiculatus* (papuruste) vastaan, kuin myös muita kahvissa, vehnässä, pellavassa ja koristekasveissa (esim. pelargonia, leijonankita) esiintyviä ruostesieniä (esim. *Hemileia*, *Puccinia*) vastaan; kurkussa olevaa *Erysiphe cichoracearumia* vastaan, kuin myös muita vehnässä, ohrassa, omenassa ja viiniköynnöksessä esiintyviä homepölyjä
20 (esim. *E. Graminis* f. sp. *tritici*. *E. gram.* f. sp. *hordei*, *Podosphaera leucotricha*, *Uncinula recator*) vastaan.

25 Seuraava esimerkki havainnollistaa keksintöä. Kaikki lämpötilat on annettu asteina celsiusta.

ESIMERKKI 1: N-Metyyli-N-(1-naftyyylimetyyli)-4-(2-fenylyli-2-propyyli)bentsyyliamiini

30 Grignard-reagenssi valmistetaan 3 g 2-(4-bromofenylyli)-2-fenyylipropaanista ja 265 mg magnesiumista 25 ml eetterissä. 2.5 g N-etoksimetyyli-N-metyyli-1-naftyyylimetyyliamiinia 5 ml eetterissä lisätään seokseen tipoittain huoneen lämpötilassa samalla seosta voimakkaasti sekoittaen, jonka jälkeen seosta refluksoidaan 4 h ajan. Tämän jälkeen lisätään kyllästettyä ammoniumkloridin vesiliuosta ja 1/2 h sekoituksen jälkeen vesifaasia uutetaan eetterillä. Yhdistetyt

orgaaniset faasit kuivataan ja liuos tislataan pois. Pylväskromatografiolla silikageelissä (eluenttina tolueni/etyyliasetatti = 95/5) saadaan puhdas tuote öljynä.

5 Tarvittava lähtöaine voidaan valmistaa esim. seuraavasti:

A) N-etoksimetyyli-N-metyyli-1-naftyyylimetyyliamiini.

21 g N-metyyli-1-naftyyylimetyyliamiinia ja 9 g
10 abs. etanolia käsitellään jäähauteessa vähin erin 3.6 g paraformaldehydillä ja seosta sekoitetaan 1 h ajan huoneen lämpötilassa. Reaktioseosta käsitellään dikloorimetaanilla, se suodatetaan ja konsentroidaan. Puhdas
15 tuote saadaan vaaleankeltaisena öljynä vaakuumitislauksen jälkeen (1.3 mbar/135-138°).

NMR-spektrit

Esim. spektri

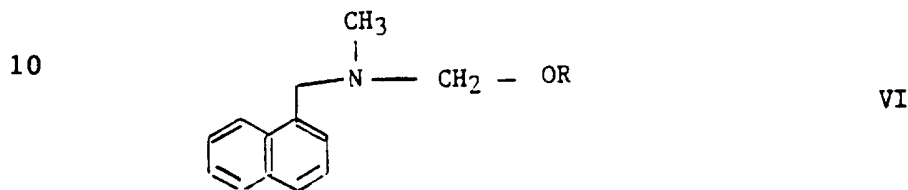
20 1 8.10-8.34 (m, 1H); 7.64-7.95 (m, 2H); 7.03-7.58 (m, 13H); 3.92 (s, 2H); 3.55 (s, 2H); 2.19 (s, 3H); 1.65 (s, 6H).

A 8.05-8.35 (m, 1H); 7.15-8.0 (m, 6H); 4.15 (s, 4H); 3.48 (qua, J = 7 Hz, 2H); 2.45 (s, 3H); 1.2 (t, J = 7 Hz, 3H).

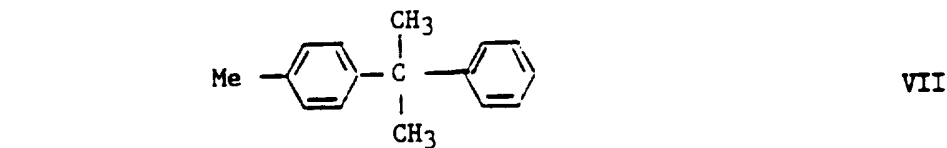
PATENTTIVAATIMUKSET

1. Menetelmä terapeuttisesti käyttökelpoisen
N-metyyli-N-(1-naftyyylimetyyli)-4-(2-fenyyli-2-propyy-
5 li)bentsyyliamiinin vapaan emäsmuodon tai happoaddi-
tiosuolamuodon valmistamiseksi, t u n n e t t u s i i -
ttä, että

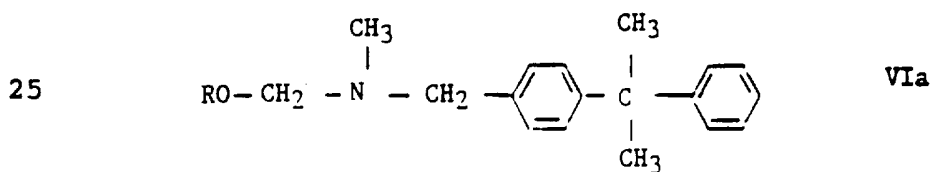
i) yhdisteen, jolla on kaava VI,



jossa R on alempi alkyyli, annetaan reagoida yhdisteen
15 kanssa, jolla on kaava VII



jossa Me on metalliekvivalentti, tai
ii) yhdisteen, jolla on kaava VIa,



jossa R tarkoittaa samaa kuin edellä, annetaan reagoida
yhdisteen kanssa, jolla on kaava VIIa,



35 jossa Me tarkoittaa samaa kuin edellä,
ja näin saatu N-metyyli-N-(1-naftyyylimetyyli)-4-(2-fe-
nyyli-2-propyyli)bentsyyliamiini otetaan talteen va-

paassa muodossa tai happoadditiosuolan muodossa.

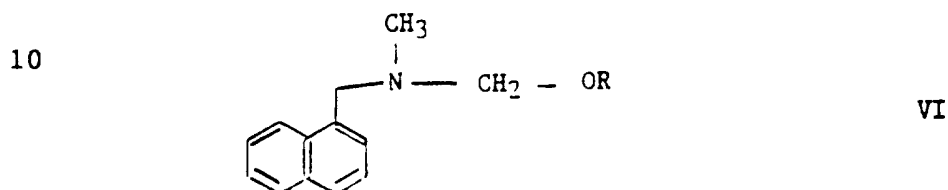
2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä,
t u n n e t t u siitä, että saatu yhdiste otetaan
talteen happoadditiosuolan muodossa.

89707

PATENTKRAV

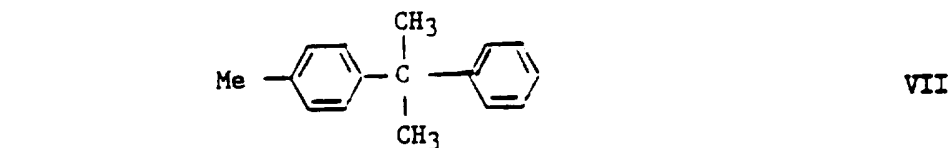
1. Förfarande för framställning av en terapeutiskt användbar N-metyl-N-(1-naftylmetyl)-4-(2-fenyl-2-propyl)benzylamin i fri basform eller i form av ett syraadditionssalt, k ä n n e t e c k n a t därav, att

i) en förening, enligt formel VI,

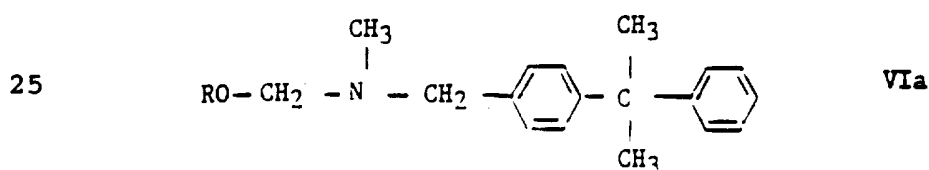


vari R är en lägre alkyl, får reagera med en förening, enligt formel VII

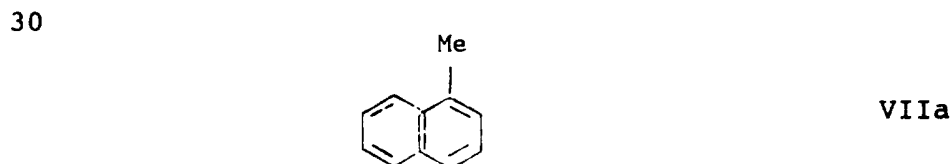
15



vari Me är en metallekvivalent, eller ii) en förening, enligt formel VIa,



vari R är detsamma som ovan, får reagera med en förening, enligt formel VIIa



35 vari Me är det samma som ovan, och att den på detta sätt erhållna N-metyl-N-(1-naftylmetyl)-4-(2-fenyl-2-propyl)benzylamin tas tillvara i

