



УКРАЇНА

ДЕРЖАВНЕ
ПАТЕНТНЕ
ВІДМОВСТВО

(19) У А о» 11235

(13)

(5i)5 C 07 C 225/16; A 61 K
31/135

НА ВИНАХІД

(54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ 4-[[6-(ДИМЕТИЛАМИНО)ГЕКСИЛ]ОКСИ]-2-ФЕНИЛАЦЕТОФЕНОНУ ТА ЙОГО ФАРМАЦЕВТИЧНО ПРИЙНЯТНИХ СОЛЕЙ С КИСЛОТАМИ

1

(20) 94321906 17 09 93

(21) 4830814/SU

(22) 26 07 90 (24) 25 12

96 (31) 2798/89

(32) 27 07 89

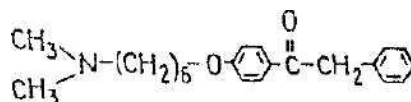
(33) СН

(46) 25 12 96. Бюл. Н 4 (56) Машковский М. Д. Лекарственные средства, т. 2, М., Медицина, 1986, с. 362

(72) Філіпп Гуеррі (СН), Зінъз Жолідон (СН), Рене Цурфлю (СН)

(73) Ф. Хоффманн-Ля Рош АГ (СН)

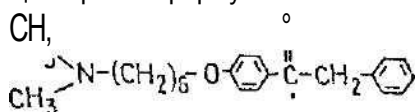
(57) Способ получения 4-[[6-(диметиламино)гексил]окси]-2-фенилацетофенона формулы



и его фармацевтически приемлемых солей с кислотами отличающийся тем, что, 4-окси-2-фенилацетофенон подвергают взаимодействию с N,N-диметил-6-амино-1-гексанолам в присутствии трифенилфосфина и сложного диэтилового эфира азодикарбоновой кислоты с последующим выделением продукта в чистом виде или в виде соли

Изобретение относится к органической химии

4-[[6-(Диметиламино)гексил]окси]-2-фенилацетофенон формулы I



и его фармацевтически приемлемые соли с кислотами можно использовать для подавления или предупреждения грибковых инфекций, в частности локальных инфекций или инфекций всего организма, которые вызываются патогенными грибами, а также для приготовления средств, обладающих антигрибковым действием. Соединение I обладает не только ярко выраженным антигрибковым действием, но и показывает синергетические эффекты в комбинации с другими известными веществами, обладающими антигрибковым действием, которые тормозят биосинтез стеролов, как кетоконазол и тербинафин.

Целью изобретения является разработка способа получения нового соединения формулы I, обладающего повышенным антигрибковым действием.

Соединение I и его фармацевтически приемлемые соли с кислотами получают взаимодействием 4-окси-2-фенилацетофенона с N,N-диметил-6-амино-1-гексанолам в присутствии трифенилфосфина и сложного диэтилового эфира азодикарбоновой кислоты, а продукт реакции выделяют в чистом виде или в виде соли.

В случае проводимой согласно изобретению реакции речь идет об известном методе, а именно о так называемом 'связывании Мицунобу'. Реакция проводится преимущественно в инертном органическом растворителе и в температурном диапазоне от приблизительно 0°C до температуры кипения реакционной смеси. Подходящим растворителем являются например, хлорированные низшие углеводороды, как мети-

У

ел

О

ленхлорид и хлороформ, и простые эфиры ~ с открытой цепью и циклические - как диэтиловый эфир, метил-трет, бутиловый эфир и тетрагидрофуран, а также их

Приготовление фармацевтически приемлемых солей с кислотами соединения I можно осуществлять известным и привычным каждому специалисту методом. При этом имеются в виду соли с фармацевтически приемлемыми неорганическими и органическими кислотами. Предпочтительными солями с кислотами являются гидрохлориды, гидробромиды, сульфаты, мигрлата, цитраты, ацетаты, сукцинаты, фумараты, мстапсульфоматы и п-толуолсульфонаты. 15

Пример 1. Смесь из 2,5 г N,N-Диметил-6-амино-1-гексонола, 3/ г 4-окси-2-фенилацетофенона, 4,5 г трифэнилфосфина и 140 мл тетрагидрофурана при 20° медленно смешивают с раствором 2,7 мл диэтилового эфира азидикарбонной кислоты D 15 мл тетрагидрофуранз. После окончания смешивания (прикапывания) смесь еще в течение 1 ч перемешивают при комнатной температуре. Затем реакционную смесь упаривают на 25 роторной испарителе, а остаток хроматографируют на оксиде алюминия. Получают 4-[[[(6-диметиламино)гексил]окси]-2-фенилацетофенон в виде бесцветного твердого вещества с температурой плавления 80 - 71° 30 (выход 25%).

Пример 2. Соединение 4-[[[(6-Диметилэмипо)гексил]окси]-2- фенилацетофенона может следующим образом использоваться для приготовления таблеток в качестве биологически активного вещества:

Составные части	мг/таблетка	
биологически активное вещество	200	
молочный сахар порошок	100	40
гшаидон к 30	15	
Na-карбоксимет ил -крахмал	10	
тальк	3	
стеарат магния	2	
сес таблетки	330	45

Биологически активное вещество и молочный сахар (пульверизованными) интенсивно перемешивают. Полученную смесь затем смачивают раствором Повидона К 30 и месят, после чего полученную массу градулируют, высушивают и просеивают. Гранулы смешивают с остальными составными частями и прессуют о таблетки требуемого размера.

Соединение I и его фармацевтически приемлемые соли с кислотами обладают весьма ценными антигрибковыми свойствами. Они являются действенными против большого числа патогенных грибов, которые обуславливают локальные инфекции и

инфекции всего организма, как Candida albicans и Histoplasma capsulatum 2,3-Эпоксисквален-лапостерол-циклаза, энзим, участвующий в биосинтезе стеролов эукариотических клеток, является существенным энзимом для грибов. Так, например S. cerevisiae, в котором этот энзим отсутствует, является нежизнеспособным. Тормозящее (подавляющее) действие соединения I на названный энзим из C. albicans было принято как мера для оценки действия. Торможение может быть измерено, например, посредством описанного метода,

Определение IC50-значения для подавления 2,3-Эпоксисквален-лапостерол-циклазы Candida albicans.

Клетки культуры Candida albicans в конце логарифмической фазы роста были собраны и промывались 100 мМ фосфатным буфером (pH=6,9), пищеварительным буфером и 50 мМ фосфатным буфером (pH=7,4), который содержал 1 М маниитола и 5 мМ ДТТ.

1 г этих клеток взвешиваются D 5 мл пищеварительного буфера, смешиваются с 1 мг Цимоллазы 100Т и 12,5 мкл N-меркаптоэтанол и инкубируются в течение 30 минут при 30°С. Образующиеся протопласты изолируются посредством центрифугирования (10 мин при 2500 г) и, в заключение, посредством добавления 2 мл 100 мМ фосфатного буфера (pH = 6,9) обрабатываются до растрескивания. Посредством нового центрифугирования (10 мин при 10000 г) получают свободный от клеток экстракт (CFE). Он будет разбавляться 10 мг протеина/мл, и pH будет устанавливаться 6,9.

Активность 2,3-Эпоксисквален-лапостерол-циклазы в CFE измеряется посредством превращения С-Сквален-эпоксида в присутствии n-децилпентаоксиэтилена как детергента. Титрование с подходящим количеством тестового вещества позволяет определить IC50-значение (концентрация тестового вещества, которая снижает активность энзима наполовину),

Опыт проводится следующим образом.

Посредством обработки УФ-излучением подготавливают 250 мкм раствор С-Сквален-эпоксида в 100 мМ фосфатном буфере (pH = 6,9) при добавлении 1% n-децилпентаоксиэтилена. 100 мкл этого раствора смешиваются с 20 мкл раствора тестового вещества в диметилсульфоксиде (или же 20 мкл чистого диметилсульфоксида в качестве контроля). После добавления 880 мкл CFE хорошо перемешанный раствор а течение 1 ч, при 30°С. при встряхивании, инкубируется. В заключение, реакция

останавливается посредством добавления GOO мкл 15%-го гидроксида калия в 90%-м этаноле.

Смесь дважды экстрагируется 1 мл н-гексана, гексан упаривается и липидный остаток вносится из 200 мкл диэтилового эфира. После тонкослойной хроматографии на силикагеле с метилхлоридом в качестве растворителя пластины исследуются на радиоактивном тонкослойном сканирующем устройстве.

В приведенных условиях обнаружили ингибиторную активность в качестве радиоактивного продукта. Его количество сравнивается с количеством радиоактивного ламостерола на контроле. Таким образом, определили для соединения 1 IC₅₀ ~ значение, составляющее 0,065 мкг/кл.

Уже упомянутое синергическое действие соединения I и его фармацевтически приемлемых кислых солей в комбинации с другими веществами, тормозящими (подавляющими) биосинтез стеролов, такими как кетоконазол и тербинафин, может быть показано, например, посредством метода агар-разбавления. Для этого используют казитоагар и пунктку (10 клеток/мл) культуры *Candida albicans*, возраст которой составляет 48 ч. Тестовые вещества (TS, соединения I) используются в концентрациях 80 - 1,25 мкг/мл, а вещества, подавляющие биосинтез стеролов (SBH) - в концентрациях 20 - 0,001 мкг/мл, причем шаг разбавления составляет каждый раз 1:2. Культуры каждый раз инкубируются в течение 2 дней при 37°C. Затем устанавливают минимальные подавляющие концентрации (MIC) различных биологически активных веществ при их индивидуальном и комбинированном применении, и из установленных MIC-значений рассчитывают подавляющие концентрации (FIC) по следующей формуле:

$$FIC = \frac{MIC(TS \text{ индивидуальное})}{MIC(TS \text{ с комбинации})}$$

$$с - \frac{MIC(S \text{ OH индивидуальное})}{MIC(S \text{ BI в комбинации})}$$

Синергический эффект существует, когда FIC < 0,5. Содержащиеся в приведенной ниже таблице данные для соединения I, в комбинации с кетоконазолом или тербинафином, представляющими вещества, подавляющие стерол-биосинтез, подтверждают синергическое действие (см. табл. 1 и 2).

Пригодными для комбинации с соединением I веществами, подавляющими (тормозящими) биосинтез стеролов, являются,

например, обладающие системным, антигрибковым действием азолы типа миконазола, например, кетоконазол, итраконазол и флюконазол, а также обладающие системным, антигрибковым действием аллилами типа нафтифинов, например, нафтифин и тербинафин.

Соединение f и его фармацевтически приемлемые кислые соли могут найти применение в качестве лекарств, например, в форме фармацевтических препаратов, для энтерального, парентерального или топического применения. Они могут применяться, например, через рот - в форме таблеток, 10 драже, твердых и мягких (желатиновых) капсуль, растворов, эмульсий или суспензий; через прямую кишку - в форме свеч; парентерально ~ например, в форме инъекционных растворов или инфузионных растворов: 15 или топически (локально) - например, в форме мазей, кремов или масел.

Приготовление фармацевтических препаратов может быть осуществлено известным каждому специалисту методом, а именно тем, что 4-[(6-диметиламино)гексил]окси-2-фенилацетофенон и его фармацевтически приемлемые соли с кислотами, при необходимости в комбинации с другими, терапевтически ценными веществами, к 25 примеру, упоминавшимися веществами, подавляющими биосинтез стеролов, совместно с пригодными, не токсичными, инертными, терапевтически переносимыми твердыми или жидкими материалами-носителями и, при необходимости, с прочими 30 фармацевтически вспомогательными веществами приводятся в подходящую для подачи форму.

В качестве материалов-носителей используют как неорганические, так и органические материалы-носителя (наполнители). Так, например, для таблеток, драже и жестких желатиновых капсуль в качестве наполнителя могут использоваться лактоза. 40 А также кукурузный крахмал или его производные, тальк, стеариновая кислота или ее соли. Для мягких желатиновых капсуль в качестве наполнителя могут использоваться, например, растительные масла, воски, жиры и полутвердые жидкие полиолы (в зависимости от свойств (состояния) биологически активного вещества наполнитель, однако, может и не понадобиться в случае мягких капсуль). Для приготовления растворов и 50 сиропов в качестве наполнителя используются, например, вода, спирты, полиолы, глицерин и растительные масла. Для свеч в качестве наполнителей используются, например, натуральные или затвердевшие масла, соски, жиры и полужидкие и жидкие

полиолы. Для топических (местных) препаратов в качестве наполнителей используются глицериды, полусинтетические и синтетические глицериды, гидрированные масла, жидкие воски, жидкие парафины, жидкие жирные спирты, стеролы, полиэтиленгликоли и производные целлюлозы.

В качестве фармацевтических вспомогательных веществ рассматриваются стабилизирующие, консервирующие, смачивающие и эмульгирующие средства, средства для улучшения консистенции, средства для улучшения вкусовых качеств, соли для изменения осмотического давления, буферные вещества, растворители, красящие средства, средства для покрытия и антиоксиданты.

Дозирование соединения 1 может варьироваться, в зависимости от подлежащего подавлению патогенного грибка, возраста и индивидуального состояния пациента и от способа применения, в широких пределах, и, естественно, подбирается индивидуально в каждом отдельном случае. Для предупреждения и подавления локальных инфекций и инфекций всего организма, вызванных патогенными грибами, для взрослых пациентов, в случае монотерапии ежедневная доза составляет от, приблизительно, 0,01 г до,

приблизительно 4 г, в частности, от приблизительно 0,05 г до, приблизительно, 2 г. При этом является целесообразным распределить дневную дозу на несколько дозировок. В случае комбинированной терапии речь идет о ежедневной дозе, приблизительно, от 0,01 г до 2 г, в частности, приблизительно, от 0,02 г до 1 г соединения I, и, приблизительно, от 0,02 г до 0,2 г вещества, подавляющего биосинтез стеролов.

Фармацевтические монопрепараты содержат, в случае наибольшей целесообразности, приблизительно 10-1000 мг, преимущественно 50 - 500 мг, соединения I. Комбинированные препараты содержат, в случае наибольшей целесообразности, приблизительно 10 - 500 мг, преимущественно, 20 - 250 мг соединения I и, приблизительно 50 - 100 мг вещества, подавляющего биосинтез стеролов.

Таким образом, полученное в результате осуществления разработанного способа соединения обладает не только ярко выраженным антигрибковым действием, но и показывает синергетические эффекты в комбинации с другими известными веществами, обладающими антигрибковым действием, которые тормозят биосинтез стеролов, как кетоконазол и тербинафин.

Таблица 1

« C. albicans	MIC, мкг/мл				
	Соединение 1	Кетоконазол	Соединение I	Кетоконазол	FIC
	индивидуально		в комбинации		
Hir	40	5	1,25	1.155	0.062
H29	40	0,25	10	0,03	0,375
H42	40	10	0,6	0,155	0,032
B ₅	40 v	5	10	0,31	0.125
Bir	40	5	1,25	0.155	0.062

Таблица 2

C. albicans	MIC, мкг/мл				
	Соединение 1	Тербинафин	Соединение 1	Тербинафин	НС
	индивидуально		в комбинации		
I12	40		2,5	6,25	0.125
	40		10	1,55 *	0,50
		6,25			

Продолжение табл. ?

C. albicans	MIC, мкг/мл				
	Соединение I	Тербинафин	Соединенно I	Тербинафин	FIC
	индивідуально		в комбінації		
IA2	40	100	2.5	0,25	0,125
B5	40	6.25	5 5	0,75	0.25
B7	40	12,5		0,55	0,25

Упорядник

Техред М.Моргентал

Коректор А. Обручар

Замовлення 4U54

Тираж

-

Підписне

Державне патентне відомство України,
254655. ГСП, КиТв-53. Львівська пл., 8

Відкрите акціонерне товариство "Патент", м. Ужгород, вул.Гагаріна. 101

