

(19)



(10) **LT 5051 B**

(12) **PATENTO APRAŠYMAS**

(11) Patento numeris: **5051**

(51) Int. Cl. ⁷: **C07C209/68**
C07C211/30

(21) Paraiškos numeris: **2002 103**

(22) Paraiškos padavimo data: **2002 09 19**

(41) Paraiškos paskelbimo data: **2003 05 26**

(45) Patento paskelbimo data: **2003 08 25**

(62) Paraiškos, iš kurios dokumentas išskirtas, numeris: —

(86) Tarptautinės paraiškos numeris: **PCT/SK01/00008**

(86) Tarptautinės paraiškos padavimo data: **2001 04 05**

(85) Nacionalinio PCT lygio procedūros pradžios data: **2002 09 19**

(30) Prioritetas: **PV 0520-2000, 2000 04 07, SK**

(72) Išradėjas:

Ivan KAKALIK, SK
Vladimir OREMUS, SK
Vendel ŠMAHOVSKY, SK
Vladislav ŠNUPAREK, SK
Dušan VANDAK, SK
Ivan VARGA, SK
Ladislav JEŽEK, SK
Marian ZEMANEK, SK
Valdemar ŠTALMACH, SK

(73) Patento savininkas:

SLOVAKOFARMA, a. s., Nitrianska 100, 920 27 Hlohovec, SK

(74) Patentinis patikėtinis:

Rita LAURINAVIČIŪTĖ, UAB „Metida“, Gedimino pr. 45-6, LT-2600 Vilnius, LT

(54) Pavadinimas:

(E)-N-(6,6-DIMETIL-2-HEPTEN-4-INIL)-N-METIL-1-NAFTALENOMETANAMINO
(TERBINAFINO) GAMYBOS BŪDAS

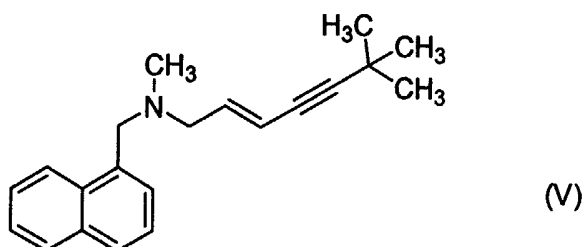
(57) Referatas:

(E) -N-(6,6-dimetil-2-hepten-4-inil)-n-metil-1-naftalenmetanamino (terbinafino) pagaminimo būdas iš n-metil-1-naftalenmetanamino ir (E) -1,3-dichlorpropeno ir po to veikiant 3,3-dimetilbut-1-inu, besiskiriantis tuo, kad reakcijų seka yra vykdoma neišskiriant tarpinių junginių. Visos viena po kitos einančios reakcijos yra vykdomos

tirpiklių sistemoje, kuri yra bendra visai reakcijų sekai ir yra inertiška procese esantiems reagentams ir tarpiniams junginiams. Šio išradimo būdas taip pat gali turėti ir papildomas gryninimo stadijas.

Technikos sritis

Šis išradimas yra susijęs su V formulės (*E*)-*N*-(6,6-dimetil-2-hepten-4-inil)-*N*-metil-1-naftalenmetanamino (terbinafino) gavimo būdu, kur šis dvistadijinis gavimo būdas yra be jokio tarpinių medžiagų išskyrimo arba gryninimo (taip vadinama "reakcija viename puode"). Be to yra aprašytos optimalios gryninimo operacijos, duodančios farmaciškai tinkamą terbinafino hidrochloridą.



Išradimo prielaidos

Terbinafinas priklauso alilamininių fungistatinių antimikotikų grupei. Terbinafinas blokuoja ergosterolio sintezę inhibuodamas skvaleno epoksidazę, fungicidiškai veikia dermatofitus, mieles, dimorfinius grybus ir mikromicetas. Jis turi platų antimikotinį spektrą, ir taip pat jį galima vartoti peroraliniu būdu. Jo farmakokinetinės charakteristikos yra labai palankios (ilgas biologinis puslaikis), ir jis labai gerai įeina į adipozinį audinį (odą ir nagus).

Terbinafino gavimas buvo aprašytas patentinėje paraiškoje ir po to A. Stuetz publikacijoje (A. Stuetz: Eur. Pat. Appl. 24587 (1981, Sandoz), A. Stuetz, G. Petranyi et al: *J. Med. Chem.* 27, 1539 (1984)).

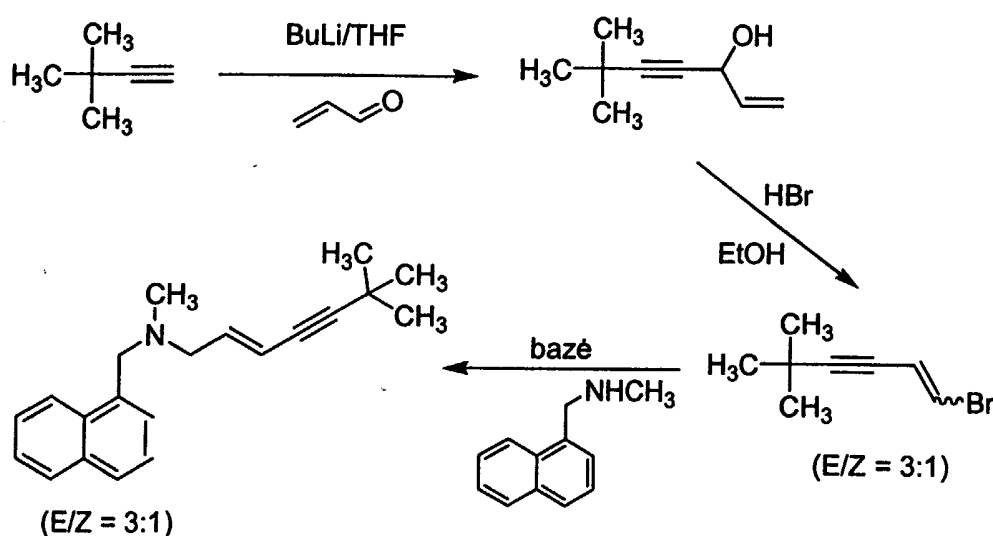
Terbinafinas kaip specifinis skvaleno epoksidazės – pagrindinio grybų ergosterolio biosintezės fermento - inhibitorius buvo aprašytas G. Petranyi et al. *Science*, 224, 1239 (1984) ir N.R. Ryder, *Antimicrob. Ag. Chemother.* 27, 252 (1985).

Terbinafino gavimas iš N-metil-1-naftalenmetanamino buvo aprašytas keliuose dokumentuose.

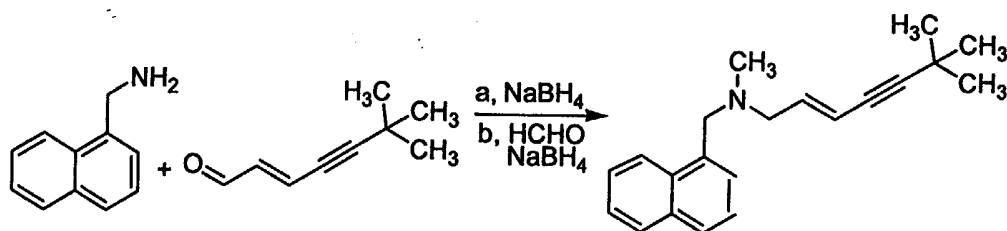
Europos patentinėje paraiškoje 24587 ir po to *J. Med. Chem.*, 27, 1539 (1984) bei *J. Med. Chem.*, 36, 2820 (1993) buvo aprašytas toks terbinafino gavimas: pirmiausia yra pagaminamas 6,6-dimetilhepten-4-inil-1-bromidas (E:Z = 3:1), kuris po to veikiamas N-metil-1-naftalenmetanaminu, gaunant terbinafino izomerų mišinį (E:Z = 3:1). Norimas E-izomeras išskiriamas chromatografuojant per silikagelį (1 schema).

Vėliau Šveicarijos Sandoz kompanijos patente CH 678527 buvo aprašytas terbinafino E ir Z izomerų atskyrimas per jo adityvinę druską su neorganine rūgštimi, geriausia hidrochlorido rūgštimi. Iš terbinafino hidrochlorido E ir Z izomerų mišinio (3:1) etilacetate nusodinamas tik grynas E izomeras.

1 schema



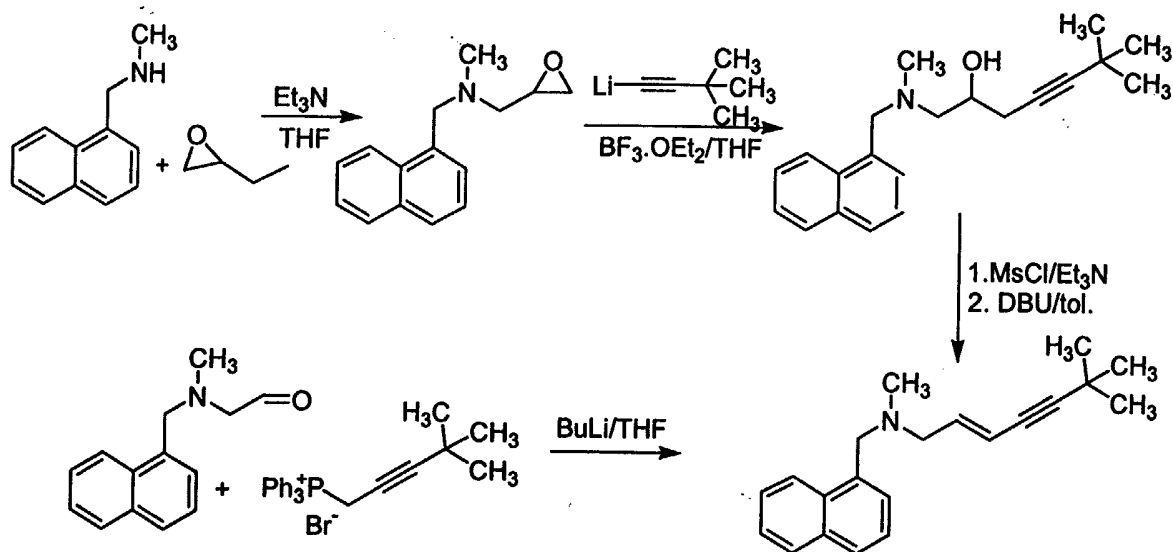
Kanados patentas CA 1 157023 yra susijęs su terbinafino gavimo būdu, panaudojant naftilamino redukciniį aminorinimą (E)-6,6-dimetilhept-2-en-4-in-1-aliu esant formaldehido ir natrio borhidrido (2 schema).



Naujosios Zelandijos patente NZ 280065 pradinis junginys yra 2,3-epoksipropanas arba (3-alkil-1-propargil)trifenilfosfonio bromidas (3 schema). Pirmuoju atveju *N*-metil-1-naftalenmetanaminas veikiamas epichlorhidrinu bazinėje terpėje, gaunant *N*-metil-1-naftilmetil-2,3-epoksipropaną. Po to susidaręs epoksidas atidaromas, veikiant ličio *treč*-butilacetilenu, esant boro trifluorido eterato, ir gaunamas antrinis alkoholis. Laisva hidroksilo grupė blokuojama lengvai atskylančia grupe, tokia kaip metansulfonatas arba tozilas. Paskutinėje stadijoje lengvai atskylanti grupė pašalinama stipria 1,8-diazobiciklo[5.4.0]undekan-7-eno baze ir gaunamas terbinafino izomerų mišinys.

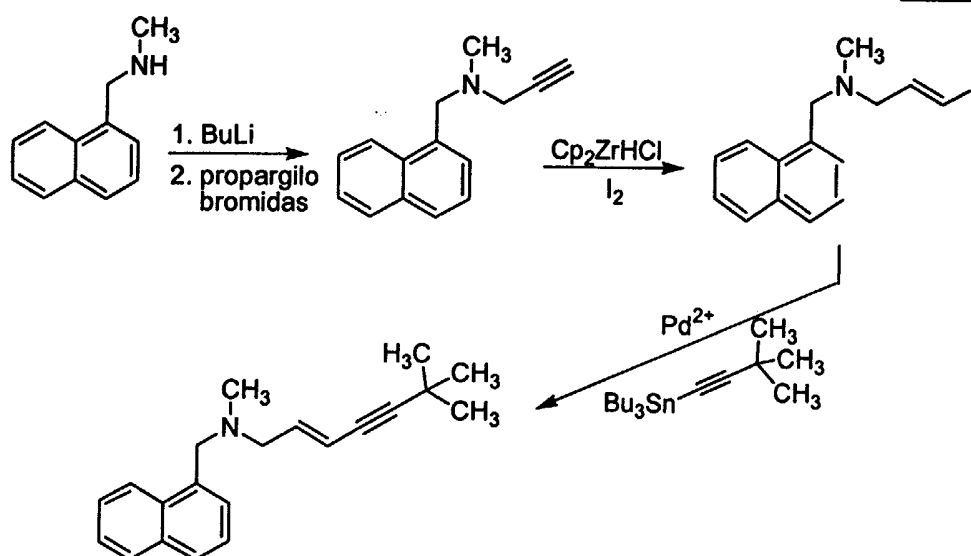
Antrajame gavimo būde *N*-metil-1-naftalenmetanaminas yra veikiamas bromacetaldehido dialkilacetaliu bazinėje terpėje, gaunant aminoacetalį, kuris yra hidrolizuojamas rūgščioje terpėje, susidarant aldehidui, iš kurio pagal Wittig'o reakciją yra gaunamas terbinafino izomerų mišinys. Abu minėti būdai duoda terbinafino izomerų mišinį, o tai yra nepageidautina.

3 schema



Pagal *Tetrahedron Lett.*, 29, 1509 (1988) aprašytą būdą gavimas pradedamas nuo *N*-metil-1-naftalenmetanamino ličio druskos, kuri po to veikiama propargilbromidu ir gaunamas propargilamino darinys. Gautas produktas hidrocirkoninamas veikiant cirkonoceno chlorhidridu ir, pridėjus jodo, gaunamas (*E*)-3-jodalilaminas, kuris yra veikiamas 3,3-dimetilbut-1-ino cinko druska, naudojant divalenčio paladžio katalizatorių (4 schema).

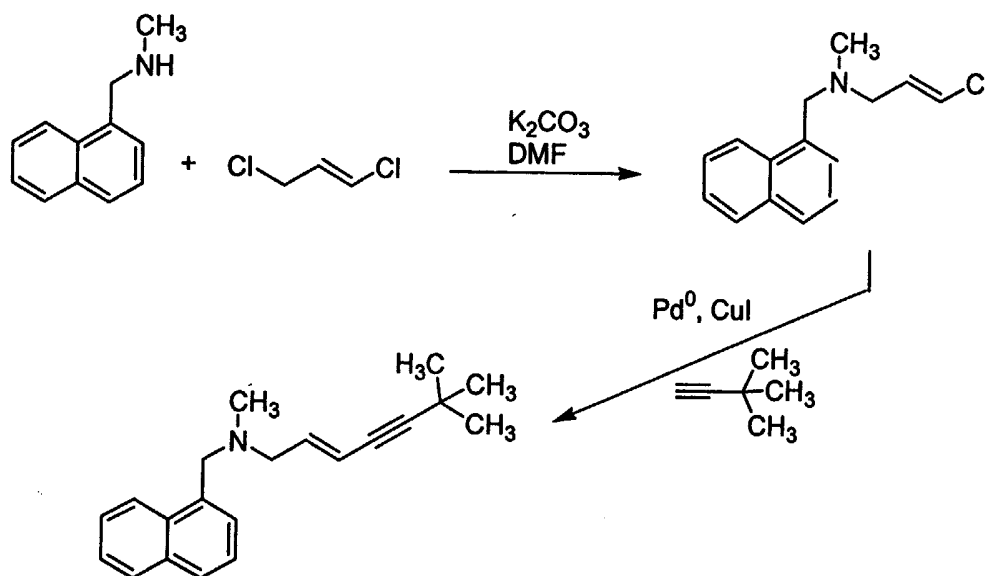
4 schema



Paprasčiausiame gavimo būde yra naudota (*E*)-1,3-dichlorpropeno reakcija su *N*-metil-1-naftalenmetanaminu ir gautas produktas – (*E*)-*N*-(3-chlor-2-propenil)-*N*-metil-1-naftalenmetanaminas – toliau veikiamas tret-butilacetilenu, esant paladžio katalizatoriaus, bazės ir CuI (5 schema).

N-(3-chlor-2-propenil)-*N*-metil-1-naftalenmetanamino *E* ir *Z* (9:1) izomerų mišinio gavimas buvo smulkiai aprašytas EP 0421302 ir US 5231183 (JP 257310/89) patentuose, kur pradiniu reagentu buvo 1,3-dichlorpropeno *E* ir *Z* izomerų mišinys, ir po to, išgryninus kolonėlių chromatografijos per silikagelį metodu, buvo gautas grynas *E* izomeras, iš kurio antroje stadijoje buvo gautas grynas terbinafino *E* izomeras.

5 schema

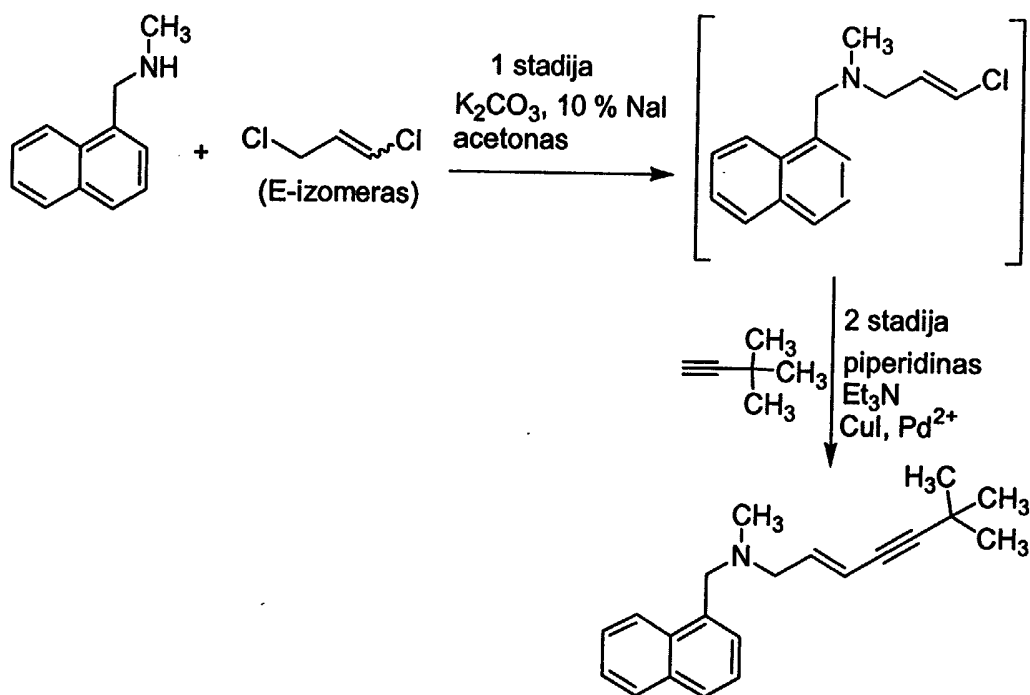


Sandoz kompanija taip pat įvedė supaprastintą terbinafino gavimą tuo pačiu sintezės keliu, bet (*E*)-*N*-(3-chlor-2-propenil)-*N*-metil-1-naftalenmetanaminui gauti buvo naudojamas grynas (*E*)-dichlorpropenas (*Chimia* 50, No.4, 154 (1996)).

(*E*)-*N*-(3-chlor-2-propenil)-*N*-metil-1-naftalenmetanamino gavimas taip pat buvo aprašytas kitoje publikacijoje: *Tetrahedron Lett.*, **37**, 57 (1996), kur pradiniu reagentu taip pat naudojamas izomeriškai grynas (*E*)-1,3-dichlorpropenas.

Išradimo esmės aprašymas

Toliau bus aprašytas būdas pagal šį išradimą. 6 schemeje aprašyta terbinafino gavimo reakcijų seka tinkamiausiame šio išradimo įgyvendinimo variante. Pradinės medžiagos ir visi reagentai yra prekyboje.

6 schema

Šiame išradime aprašyto būdo privalumai gali būti suvesti į tokius punktus:

- šiame išradime aprašomas terbinafino gavimo per dvi stadijas būdas, parodytas 6 schemeje, neišskiriant ir negryninant tarpinių junginių (taip vadinama "reakcija viename puode");
- procesas vykdomas vienoje tirpiklių sistemoje, kuri yra bendra visai reakcijų sekai;
- pagal šiuo būdu vykdomą procesą sutaupomas laikas, reikalingas tarpinių junginių išskyrimui ir išgryninimui, ir atitinkamai nereikia keisti tirpiklių sistemos; todėl jis yra efektyvesnis nei stadijinis gavimo būdas, kas leidžia padidinti gamybos našumą;

- netikėta, kad šio išradimo būdu pagamintas terbinafinas yra kokybiškai toks pats, kaip ir stadijiniu būdu pagamintas terbinafinas, o dar didesnis netikėtumas yra kiekybinė terbinafino išeiga;
- gryno (E)-1,3-dichlorpropeno izomero panaudojimas duoda galimybę pagaminti negrynintą terbinafiną be antrojo (Z) izomero priemaišų.

Šio išradimo būdu pagamintas negrynintas terbinafinas gali būti gryninamas papildomoje stadijoje ir/arba gali būti paverčiamas farmaciškai priimtinais druskomis. Optimalių terbinafino gryninimo stadijų metodas yra aprašytas toliau.

Smulkus išradimo aprašymas

Pirmojoje stadijoje N-metil-1-naftalenmetanaminas veikiamas (E)-1,3-dichlorpropenu, imant vidutinį jo perteklių, esant bazės ir katalizatoriaus - natrio jodido, inertiniame tirpiklyje.

Gali būti naudojamas nuo 0 iki 100 % (E)-1,3-dichlorpropeno perteklius, o optimalus šio reagento perteklius yra 10 % (molinių procentų).

Tinkamiausia šioje stadijoje naudojama bazė yra kalio karbonatas, bet taip pat gali būti naudojamas ir natrio karbonatas, natrio hidroksidas, kalio hidroksidas, natrio rūgštusis karbonatas, kalio rūgštusis karbonatas, trietilaminas, piridinas, n-butilaminas, N,N-dimetilanilinas, diizopropilaminas arba jų mišiniai.

Katalizatoriumi naudojamo natrio jodido kiekis gali būti 1-20 % ribose, geriausia 10 % (molinių procentų).

Inertiniu tirpikliu gali būti naudojamas acetonas, etilmetilketonas, metilizobutilketonas, dimetilformamidas arba jų mišiniai; tinkamiausias yra acetonas.

Reakcija yra vykdoma temperatūrų intervale nuo kambario temperatūros iki naudojamo tirpiklio virimo temperatūros. Geriausia yra imti virimo temperatūrą acetono ir etilmetilketono atveju ir 80 °C temperatūrą dimetilformamido atveju.

Reakcijos laikas priklauso nuo reakcijos temperatūros ir gali būti nuo 1 iki 48 valandų; naudojant tinkamiausių tirpiklių tinkamiausias temperatūras reakcijos laikas yra dvi valandos.

Antrojoje stadijoje į reakcijos mišinį pridedama katalizatoriaus ir kokatalizatoriaus kartu su vidutiniu pertekliumi 3,3-dimetilbut-1-ino ir pertekliumi bazės. Tirpikliu yra išlaikoma pirmosios stadijos tirpiklių sistema.

Šioje stadijoje katalizatoriais gali būti naudojami paladžio kompleksai su tretiniais fosfinais arba paladžio druskų ir paladžio kompleksų su tretiniais fosfinais deriniai.

Terminas "paladžio kompleksas su tretiniais fosfinais" reiškia nulinio valentingumo paladžio arba divalenčio paladžio kompleksą su tretiniais fosfinais, tokiais kaip trialkil- arba triarilfosfinai, apimantis pvz. bis(trifenilfosfin)paladžio chloridą, bis(trimetilfosfin)paladžio chloridą, bis(trifenilfosfin)paladžio bromidą, tetrakis(trifenilfosfin)paladį.

Terminas "paladžio druskos" reiškia divalenčio paladžio sudaromas druskas, kaip antai, pvz., paladžio(II) chloridą, paladžio(II) bromidą, paladžio acetatą arba paladžio sulfatą.

Terminas "paladžio kompleksai" reiškia aukščiau minėtus paladžio-tretinio fosfino kompleksus ir kitus nulinio valentingumo arba divalenčio paladžio kompleksus, kaip antai, pvz., bis(benzonitril)paladžio chloridą, bis(benzonitril)paladžio bromidą, bis(acetonitril)paladžio chloridą, bis(feniletilamin)paladžio chloridą.

Geriausia naudoti bis(benzonitril)paladžio chloridą arba bis(acetonitril)paladžio chloridą. Naudojamo katalizatoriaus kiekis gali būti nuo 0,2 iki 10,0 %, geriausia nuo 0,5 iki 1,0 % (molinių procentų).

Kokatalizatoriumi yra naudojamos vario(I) arba vario(II) druskos, pvz. vario(I) chloridas, vario(I) bromidas, vario(I) jodidas, vario(II) chloridas, vario(II) bromidas arba vario(II) jodidas.

Geriausia naudoti vario(I) jodidą. Naudojamo kokatalizatoriaus kiekis gali būti nuo 0,4 iki 20,0 %, geriausia nuo 1,0 iki 2,0 % (molinių procentų).

Bazė antrojoje stadijoje gali būti naudojamos organinės bazės, tokios kaip trietilaminas, piridinas, piperidinas, N,N-dimetilanilinas, pirolidinas, 1-metilpiperazinas, heksametileniminas, 4-dimetilaminopiridinas, arba neorganinės bazės, tokios kaip natrio hidroksidas, kalio hidroksidas, natrio karbonatas arba kalio karbonatas, arba jų mišiniai. Geriausia naudoti piperidiną, kurio imamas kiekis yra nuo 1 iki 10 molinių ekvivalentų, optimaliausia – 5 moliniai ekvivalentai.

Antroji reakcijos stadija gali būti vykdoma nuo 5 iki 40 °C, geriausia nuo 20 iki 30 °C, temperatūrų intervale.

Toliau duodami pavyzdžiai yra skirti išradimo pailiustravimui, neapribojant jo apimties.

Pavyzdžiai

1 pavyzdys

(E)-N-(6,6-dimetil-2-hepten-4-inil)-N-metil-1-naftalenmetanaminas

Į 1 litro talpos trigurklę kolbą su magnetiniu maišikliu, termometru ir grįžtamuoju šaldytuvu atsveriamą N-metil-1-naftalenmetanamino hidrochlorido (20,77 g, 0,1 mol), kalio karbonato (29,02 g, 0,21 mol), (E)-1,3-dichlorpropeno (12,2 g, 0,11 mol), natrio jodido (1,50 g, 0,01 mol) ir pridedama acetono (280 ml). Šis mišinys maišant virinamas su grįžtamuoju šaldytuvu dvi valandas. Po to mišinys atšaldomas iki kambario temperatūros, pridedama bis(benzonitril)paladžio dichlorido (0,38 g, 0,001 mol), vario(I) jodido (0,38 g, 0,002 mol), piperidino (49,5 ml, 0,5 mol) ir 3,3-dimetilbut-1-ino (16,0 ml, 0,13 mol) ir mišinys maišomas dar 18 valandų kambario temperatūroje.

Po to mišinys sukonzentruojamas sumažintame slėgyje, gautas koncentratas maišomas izoheksanų mišinyje (300 ml), nufiltruojamas per aliuminio oksido sluoksnį (4 cm), po to šis sluoksnis dar kartą perplaunamas izoheksanų mišiniu (300 ml). Sumaišyti filtratai sukonzentruojami sumažintame slėgyje ir gaunama apie 31,0 g negryninto terbinafino (kiekybinė išeiga). HPLC 96,3 % (pagal plotą).

Pavyzdžio Nr.	Metodikos pakeitimai, lyginant su 1 pavyzdyje aprašyta metodika	Išeiga (%)	HPLC (ploto %)
2	vietoj bis(benzonitril)paladžio chlorido (0,38 g, 0,001 mol) naudotas bis(acetonitril)paladžio chloridas (0,26 g, 0,001 mol)	kiekybinė	
3	vietoj kalio karbonato (29,02 g, 0,21 mol) naudotas natrio karbonatas (22,26 g, 0,21 mol)	kiekybinė	96,1
4	vietoj kalio karbonato (29,02 g, 0,21 mol) naudotas trietilaminas (29,3 ml, 0,21 mol)	kiekybinė	94,8
5	vietoj acetono (280 ml, virinama su grįžtamuoju šaldytuvu) naudotas etilmetilketonas (280 ml, virinama su grįžtamuoju šaldytuvu)	kiekybinė	95,3
6	vietoj acetono (280 ml, virinama su grįžtamuoju šaldytuvu) naudotas dimetilformamidas (280 ml, 80 °C)	85	90,2
7	vietoj piperidino (49,5 ml, 0,5 mol) naudotas pirolidinas (41,7 ml, 0,5 mol)	kiekybinė	94,7
8	vietoj vario(I) jodido (0,38 g, 0,002 mol) naudotas vario(I) bromidas (0,29 g, 0,002 mol)	kiekybinė	92,7
9	vietoj piperidino (49,5 ml, 0,5 mol) naudotas trietilaminas (69,7 ml, 0,5 mol)	23	85,9
10	vietoj piperidino (49,5 ml, 0,5 mol) naudotas kalio karbonatas (69,1 g, 0,5 mol)		

11 pavyzdys

(E)-N-(6,6-dimetil-2-hepten-4-inil)-N-metil-1-naftalenmetanamino hidrochloridas

Negrynintas 1 pavyzdžio terbinafinas (31,0 g) ištirpinamas izopropilo alkoholyje (10 ml) ir po to į šį tirpalą 5 °C temperatūroje lašinamas 10 % vandenilio chlorido tirpalas izopropilo alkoholyje (40 ml). Pabaigus lašinti, pridedama izoheksanų mišinio (40 ml) ir tirpalas maišomas 0-5 °C temperatūroje dvi valandas. Nusėdęs baltas kristalinis produktas

nusiurbiamas, perplaunamas izoheksanų mišiniu (10 ml) ir išdžiovinus gaunama 29,8 g (91 %) terbinafino hidrochlorido.

Lydimosi temperatūra: 205-208 °C. HPLC: 99,7 % pagal masę.

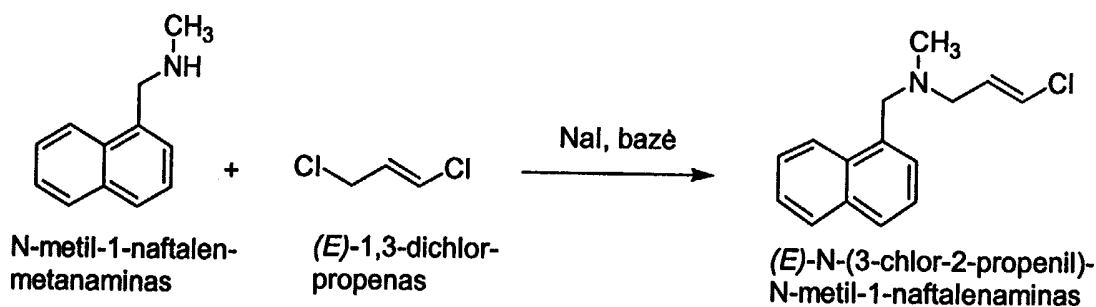
Pramoninio pritaikymo galimybės

Šio išradimo būdas duoda galimybę pagaminti terbinafiną arba bet kurią iš jo farmaciškai priimtinių druskų labai efektyviai ir ekonomiškai, gaunant vaistų gamybai tinantį grynumą ir kokybę.

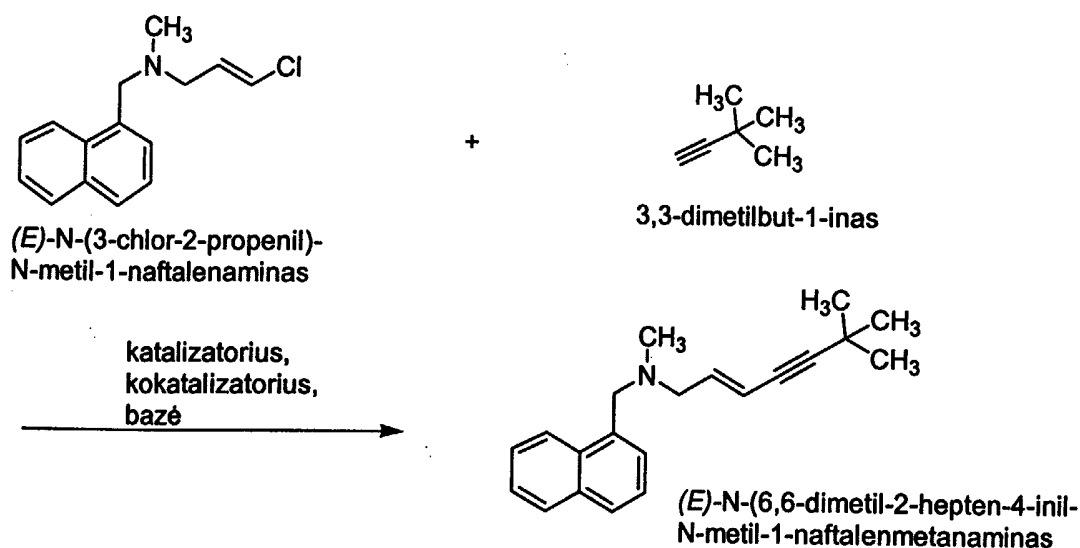
Išradimo apibrėžtis

1. (E)-N-(6,6-dimetil-2-hepten-4-inil)-N-metil-1-naftalenmetanamino (terbinafino) pagaminimo iš N-metil-1-naftalenmetanamino būdas, apimantis tokias reakcijos stadijas:

1 stadija:



2 stadija:



b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad yra naudojama nuo 1,0 iki 2,0 molinių ekvivalentų (E)-1,3-dichlorpropeno ir kad minėtos reakcijos stadijos yra vykdomos viena po kitos, neišskiriant ir negryninant šiame procese susidariusio tarpinio produkto, kaip "reakcija viename puode", naudojant vieną, abiem stadijoms bendrą tirpiklių sistemą.

2. Būdas pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad abiejose reakcijos stadijose naudojama tirpiklių sistema yra acetonas, etilmetilketonas, metilzobutylketonas, dimetilformamidas arba jų mišiniai, geriausia - acetonas.

3. Būdas pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad naudojamas (E)-1,3-dichlorpropeno kiekis yra 1,1-1,3 molinio ekvivalento intervale.
4. Būdas pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad pirmojoje stadijoje naudojama bazė yra kalio karbonatas, natrio karbonatas, natrio hidroksidas, kalio hidroksidas, natrio rūgštusis karbonatas, kalio rūgštusis karbonatas, trietilaminas, piridinas, n-butilaminas, N,N-dimetilanilinas, diizopropilaminas arba šių bazių mišiniai, geriausia - kalio karbonatas.
5. Būdas pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad pirmosios stadijos katalizatoriaus – natrio jodido – geriausias kiekis yra nuo 0,01 iki 0,2 molinio ekvivalento, o dar geriau, kai yra 0,1 molinio ekvivalento.
6. Būdas pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad pirmąją reakcijų sekos stadiją geriausia vykdyti temperatūrų intervale nuo kambario temperatūros iki naudojamos tirpiklių sistemos virimo temperatūros, o dar geriau – 50-80 °C temperatūrų intervale.
7. Būdas pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad katalizatorius antrojoje stadijoje yra paladžio junginys, turintis nulinio valentingumo arba divalentį paladį, geriau paladžio kompleksai su tretiniais fosfinais, arba paladžio druskų, arba paladžio kompleksų deriniai, geriausia – bis(benzonitril)paladžio chloridas arba bis(acetonitril)paladžio chloridas.
8. Būdas pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad antrosios reakcijų sekos stadijos kokatalizatorius yra vario(I) halogenidas arba vario(II) halogenidas, geriausia – vario(I) jodidas.
9. Būdas pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad antrojoje stadijoje naudojama bazė yra piperidinas, natrio karbonatas, kalio karbonatas, natrio hidroksidas, kalio hidroksidas, natrio rūgštusis karbonatas, kalio rūgštusis karbonatas, trietilaminas, piridinas, n-butilaminas, N,N-dimetilanilinas, pirolidinas, 1-metilpiperazinas, heksametileniminas, 4-dimetilaminopiridinas arba šių bazių mišiniai, kurių kiekis yra nuo 1,0 iki 10,0 molinių ekvivalentų, geriau – nuo 2,5 iki 6,0 molinių ekvivalentų, o geriausia – nuo 2 iki 5 molinių ekvivalentų.
10. Būdas pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad antrąją reakcijų sekos stadiją geriausia vykdyti temperatūrų intervale nuo +5 °C iki naudojamos tirpiklių sistemos virimo temperatūros, o dar geriau – 20-30 °C temperatūroje.

11. Būdas pagal bet kurį iš 1-10 punktu, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad gautas (E)-N-(6,6-dimetil-2-hepten-4-inil)-N-metil-1-naftalenmetanaminas dar yra gryninamas papildomoje gryninimo stadijoje.