ROMANIA
OFICIUL DE STAT PENTRU INVENŢII ŞI MĂRCI

BREVET DE INVENŢIE (19) RO (11) 103771

(12) **DESCRIEREA INVENŢIEI**

(21) Cerere de brevet nr.: 140742
(22) Data înregistrării : 10.07.89
(61) Complementară la invenţia brevet nr. :
(45) Data publicării : 15.04.93

(51) Int. Cl.[4]: C 07 C 211/30

(30) Prioritate :
(32) Data :
(33) Ţara :
(31) Certificat nr.

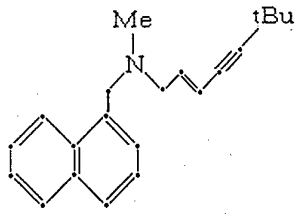
(86) Cerere internaţională(PCT)
nr.: data:
(87) Publicarea cererii internaţionale
nr.: data:
(89)

(71) Solicitant; (73) Titular: Sandoz AG, Basel, Elveţia
(72) Inventator: Fünfschilling Peter, Elveţia, Rucktaschel Rudolf, Germania

(54)Procedeu pentru prepararea unei N - (naftilmetil) - heptenamine

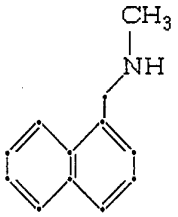
(57) Rezumat

Invenţiă se referă la un procedeu pentru prepararea (E)-N-metil-6,6-dimetil-N-(1-naftilmetil)-hept-t-2-en-4-inil-1-aminei cu formula I:



(I)

caracterizat prin aceea că N-metil-naftalin-1-metilamină cu formula II:

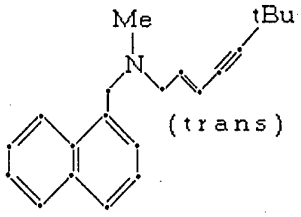


(II)

reacţionează cu un compus cu formula generală III: $Z\text{-}CH_2\text{-}CH{=}CH\text{-}C{\equiv}C\text{-}(CH_3)_3$ în care Z este o grupă scindabilă, de preferinţă brom, în mediu alcalin, în solvent organic inert, de preferinţă toluen sau etanol, la o temperatură cuprinsă între temperatura camerei şi 100°C, obţinîndu-se un amestec brut care conţine compusul cu formula I sub formă de izomeri *trans*(E) şi *cis*(Z) în raport cuprins între 4:1 şi 7:1,5, de preferinţă 3:1, care se supune sub formă de bază liberă unei formări de sare, de preferinţă cu acid clorhidric gazos, prin precipitare simultană în prezenţă de ester alchilic al acidului acetic şi alcanol inferior şi, dacă se doreşte, compusul cu formula I sub formă de sare este transformat într-o bază liberă sau într-o altă sare acidă de adiţie, în mod cunoscut.

(19)RO(11)103771

Prezenta invenţie se referă la un procedeu pentru prepararea (E)-N-metil-6,6-dimetil-N-(1-naftilmetil)-hept-2-en-4-inil-1--aminei cu formula I:



(I)

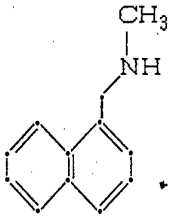
în formă liberă sau sub forma de sare de adiţie acidă, utilizat drept antimicotic pentru tratamentul micozelor, rezultate în special datorită dermatofitelor.

Este cunoscută prepararea compusului cu formula I: fie drept bază fie sub formă de amestec, format din izomerii *cis* (E) - şi *trans* (E) -, iar din acest amestec de izomeri se obţine compusul *trans* (E) - prin cromatografie pe gel de siliciu, utilizîndu-se drept agent de eludare toluen /ester acetic. Conform procedeului cunoscut, se elutriază mai întîi izomerul *trans* (E), urmat de izomerul *cis* (Z), apoi se transformă baza, dacă se doreşte, într-o sare acidă de adiţie. Acest mod de preparare prezintă dezavantajul că partea de izomer *cis* nedorită este luată împreună cu produsele secundare existente în timpul cromatografierii. Mai există un alt dezavantaj, faptul că cromatografia nu este de dorit a fi utilizată pentru fabricarea unor cantităţi mai mari, iar soluţiile rezultate cu acest prilej ale bazelor nu sînt adecvate pentru o formare ulterioară de măsură, de aceea ele trebuie din nou evaporate şi reziduul dizolvat din nou. Cu această ocazie, solicitarea termică a bazei este nedorită. Izomerii se pot separa şi prin cristalizare fracţionată a sărurilor de clorhidrat, dar desigur este nevoie pentru obţinerea izomerului *trans* (E) pur a două recristalizări într-un amestec 2-propanol /dietileter.

Scopul invenţiei este eliminarea separării cromatografice dificile a bazelor, respectiv recristalizarea dezavantajoasă a clorhidraţilor, pentru a se obţine un produs de puritate înaltă.

Problema pe care o rezolvă invenţia constă în formarea într-o singură treaptă a sării, cu precipitare simultană a izomerului *trans* (E), plecînd de la un amestec al ambilor izomeri sub formă de baze, impurităţile rămînînd în leşiile mumă de la precipitare.

Procedeul, conform invenţiei, înlătură dezavantajele arătate, prin aceea că N-metil-naftalin-1-metilamină cu formula II:



(II)

reacţionează cu un compus cu formula generală III:

$Z\text{-}CH_2\text{-}CH{=}CH\text{-}C{\equiv}C\text{-}(CH_3)_3$ (III)

în care Z este o grupă scindabilă, de preferinţă brom, în mediu alcalin, în solvent organic inert, de preferinţă toluen sau etanol, la o temperatură cuprinsă între temperatura camerei şi 100°C, obţinîndu-se un amestec brut, care conţine compusul cu formula I sub formă de izomeri *trans* (E) şi *cis* (Z) în raport cuprins între 4:1 şi 7: 1,5, de preferinţă, 3:1, care se supune sub formă de bază liberă unei formări de sare, de preferinţă cu acid clorhidric gazos, prin precipitare simultană în prezenţă de ester alchilic al acidului acetic şi alcanol inferior şi, dacă se doreşte, compusul cu formula I sub formă de sare este transformat într-o bază liberă sau într-o altă sare acidă de adiţie, în mod cunoscut.

Se dă în continuare un exemplu de realizaree a procedeului conform invenţiei.

Clorhidratul (E)-N-metil-6,6-dimetil-N--(1-naftilmetil)-hept-2-en-4-inil-1-aminei.

a) *Prepararea bazei brute.*

Într-un reactor de 1000 l se introduc, sub azot, 200 l apă, 85,0 Kg de clorhidrat de N-metilnaftalin-1-metilamină şi, sub agitare timp de circa 10 min, se lasă să se scurgă 102 l de leşie sodică 30% în interior, la temperatura interioară de circa 20 pînă la

30°C. Adaosul este numai slab exoterm. În continuare se încălzeşte amestecul de reacţie de reflux (temperatura interioară de circa 100 pînă la 105°C. Timp de 90 de min se adaugă 94,4 Kg 1-brom-6,6-dimetil-2-hepta-4-ină (amestec compus 3:1 E/Z) în mod uniform, prin tubul de reflux. După 3 h durată de reacţie se răceşte amestecul de reacţie timp de circa 90 de min la temperatura interioară de 30°C. La răcire poate avea loc o suspensie, care, după apariţie şi adaos de 565 l toulen, se transformă într-un amestec bifazic ce se separă foarte bine. Se agită încă 10 min la temperatura de 30°C temperatură interioară, se separă faza apoasă interioară circa 325 l, *p*H circa 12), nu lasă faza în toluen, superioară (circa 700 l) să treacă într-un al doilea rezervor. Faza apoasă inferioară este agitată şi amestecată cu 115 l toluen timp de 5 min, fazele se lasă să se separe circa 30 min şi se adaugă această a doua fază toluenică la cel de-al doilea rezervor menţionat mai sus. Fazele toluenice reunite se agită şi se amestecă de patru ori cu cîte 110 l de apă timp de cîte 5 min şi se lasă să se separe cîte 15 min de fiecare dată. După separarea fazelor apoase inferioare, se filtrează faza toluenică superioară (circa 810 l) se utilizează un agent de filtrare ajutător, sub presiune uşoară de azot. Filtrul este spălat în continuare cu 25 l toluen şi filtratele reunite (circa 825 l) sînt adăugate într-un reactor de 630 l volum în porţii (prima porţie circa 400 l). La o temperatură inferioară de la circa 40 la 55°C şi vid parţial de circa 120 - 140 milibari, timp de circa 5 h, unde se evaporă. Toluenul distilat este reciclat. Reziduul lichid este degresat (circa 40 milibari, temperatură 60°C) şi este răcit la 40°C. Se obţine N-metil-5,5-dimetil-N-(1-naftilmetil)-hept--2-en-4-inil-1-amină sub formă de bază, circa 3:1 amestec de izomeri (E) şi (Z), sub formă de ulei vîscos galben-maroniu şi randament circa 140 kg conţinînd cam 79,3 kg izomer *trans* (E) = 66,5% din teorie; calitate = conţinut bromură circa 100 pp sau puţin de 2% produs iniţial, cromatografie în strat subţire, utilizată pentru identificare.

(b) *formare de sare şi separare izomeri.*

Circa 50 kg din baza obţinută descrisă la a), conţinînd 30 kg izomeri *trans* (E), 10 kg izomer *cis* (Z) şi 10 kg produse secundare, impurităţi şi resturi de solvenţi, se introduc împreună cu 10 l ester etilic de acid acetic într-un reactor de 400 l şi se reacţionează cu 205 l ester etilic de acid acetic. La temperatură de 20°C interioară se agită pînă la dizolvare completă. Apoi, se filtrează peste un filtru Hall de 2 µm într-un al doilea reactor de 400 l şi se reglează temperatura inferioară la 20°C şi presiune de 0,5 bari (400 tori). După aceasta se introduc sub presiune 6,2 kg acid clorhidric gazos la temperatura inferioară de 20 pînă la 25°C. Presiunea nu creşte peste 0,3 bari suprapresiune. După terminarea adăugirii se conduce aer de evacuare peste spălătorul cu leşie şi în continuare se controlează cu hîrtie indicatoare ca *p*H suspensiei să fie de cifra 2. Suspensia (circa 280 l) se mai agită încă 4 la 10 h la temperatura inferioară de 20°C şi deci se centrifughează, reactorul se clăteşte cu 9 l ester etilic de acid acetic. Produsul umed din centrifugă se spală în patru porţii cu 80 l ester etilic de acid acetic şi se centrifughează la circa 1000 rot/min (concentratele de ester etilic de acid acetic şi solvenţii se reciclează). Se obţine circa 40 kg produs umed care se usucă 10 h la temperatura exterioară 50°C/50 tori şi 5 h la temperatură exterioară 60°C/5-10 tori. Se obţine clorhidratul pur al *trans* (E)-N-metil-6,6-dimetil-N-(1-naftilmetil)-hept-2-on-4-inil-1-aminei. Randament: 29,1 kg izomer *trans* (Z) = 86,2% din teorie. Calitate: prin cromatografie în strat subţire (titrare $HClO_4$): 100% ± 2% conţinut de bromură: mai puţin de 500 ppm; punct de topire 203... ... 205° C; pierderi prin uscare: mai puţin de 0,5%.

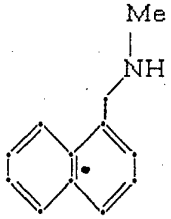
Procedeul conform cu invenţia de faţă constă în aceea că se supune un amestec brut, conţinînd compusul de formula I şi izomerul său *cis* (Z) sub formă liberă drept bază, unei formări de sare cu acizi

tare simultană a izomerului *trans* (E) şi, dacă se doreşte, în continuare, compusul obţinut de formula generală I sub formă de sare este transformat în forma liberă de bază sau de *trans* într-o altă formă de sare acidă de adiţie. Cu această ocazie se poate reacţiona dintr-un amestec brut, care, pe lîngă izomerul *trans* (E) şi *cis* (Z), mai conţine încă părţi înalte, de pildă circa 15 la circa 30% (greutate/greutate) de alte impurităţi sau produse secundare. Materialul iniţial conţine, de pildă, circa 15 la circa 30% (greutate/greutate) de izomer *trans* (E). Raportul *trans/cis* este de la circa 4:3 la circa 7:1,5, de preferinţă de circa 3:1. Pentru realizarea procedeului conform invenţiei de faţă se lucrează într-un ester al unui acid organic sau într-un amestec al unui ester al unui acid organic cu alţi solvenţi organici. Drept esteri se utilizează, de preferinţă, un ester al acidului acetic, de pildă un ester alchilic cu 1 la 4 atomi de carbon al acidului acetic, cum ar fi, metil-, etil-, *n*-butil sau *i*-butil esterul, în special esterul etilic al acidului acetic. Drept alţi solvenţi organici care se pot utiliza în amestec cu esterii menţionaţi mai sus ai acidului organic sînt adecvaţi, în special, alcooli corespunzători esterilor respectivi, de pildă etanul, împreună cu ester etilic al acidului acetic, 1-propanol, împreună cu ester izopropilic de acid acetic etc., de preferinţă etanol, împreună cu ester etilic de acid acetic. De preferinţă, se utilzează esterul unui acid organic singur, în special esterul etilic de acid acetic. Drept forme de căldură se utilizează, de preferinţă, săruri cu acid minerali, în special hidroclorura. Restul condiţiilor de reacţie sînt analoage cu cele ale metodelor cunoscute similare. Se lucrează, de preferinţă la o temperatură de circa -25 pînă la circa 100°C. Procedeul conform cu invenţia de faţă permite separarea amestecului *cis/trans* de izomeri cu ajutorul unei singure faze de lucru. Acest fapt este surprinzător, ca deosebit de avantajos se indică faptul că la precipitarea unică rămîn în leşia mumă şi

toate impurităţile şi astfel se obţine un produs foarte pur în forma necesară *trans* (E), de preferinţă în acest caz hidroclorura.

Deci astfel se pot atinge în mod surprinzător într-o singură fază de lucru trei efecte diferite, adică formarea de sare, separarea izomerilor şi purificarea. Drept materie primă serveşte produsul brut al treptelor şi purificarea. Drept materie primă serveşte produsul brut al treptei preliminare cu amestecul de izomeri dat de impurităţile existente de pildă cu un raport 3:1 *trans* (E)/*cis*(Z) sub formă de baze.

Compusul de formula generală I sub formă liberă se poate transforma în mod cunoscut în alte săruri acid de adiţie şi invers. Se preferă clorhidratul, astfel din sare acidă de adiţie obţinută conform cu invenţia de faţă, a formei *trans* pure, se poate obţine în mod cunoscut compusul de formula generală I în formă liberă drept bază şi din acesta din nou alte săruri acide de adiţie. Dar se poate şi aşa sarea obţinută iniţial să fie din nou recristalizată, pentru a produce forme de cristale şi mărimi de particule utilizabile galenic şi mai avantajos. Cu această ocazie se pot folosi şi alţi solvenţi decît cei menţionaţi mai sus, ca şi amestecuri de solvenţi şi împreună cu apă, ca, de pildă, amestecuri etanol/apă. Într-un mod de realizare preferat al procedeului conform cu invenţia de faţă se introduce un amestec brut, format din cei doi izomeri (Z)*cis*/*trans*(E) în formă liberă drept bază, care se obţine prin reacţionarea compusului de formula generală II:



(II)

cu un compus de formula generală III :

$Z\text{-}CH_2\text{-}CH{=}CH\text{-}C{\equiv}C\text{-}(CH_3)3_3$ (III)

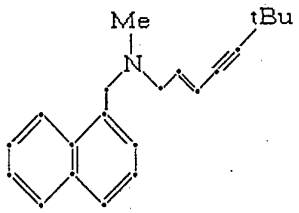
în care Z înseamnă o grupă scindabilă. Compusul de formula generală II este introdus, de preferinţă, sub formă de sare acidă de adiţie, de pildă drept hidroclorură, dar desigur se aduce în reacţie compu-

sul de formula generală III drept bază în condiţiile alcaline utilizate în mod normal. Compuşii de formula generală III apar sub formă de amestec E/Z, se lucrează în soluţie apoasă, de preferinţă în condiţii alcaline, de pildă cu utilizare de leşie sodică. Dacă se doreşte se adaugă un solvent organic inert de pildă toluen sau etanol. Temperatura variază între circa temperatura camerei şi temperatura de fierbere, ea este de preferinţă circa 100°-C, Z reprezintă halogen de preferinţă clor, brom sau iod, de preferinţă clor sau brom, sau o grupă organică sulfoniloxi cu 1 la 10 atomi de carbon, de pildă alchilsulfoniloxi cu de preferinţă 1 la 4 atomi de carbon, de preferinţă meziloxi, sau alchilfenilsulfoniloxi cu, de preferinţă, 7 la 10 atomi de carbon, de preferinţă tosiloxi, Z înseamnă, în special, brom. Separarea izomerilor *cis/trans* nu s-ar putea realiza sau numai în condiţii foarte grele, de pildă cu retransformare la treapta compuşilor de formula generală III, fiindcă aceştia, pe de o parte, se află sub formă lichidă şi, pe de altă parte, prezintă şi instabilităţi termice şi alte proprietăţi fizice neadecvate, cum ar fi, toxicitate şi reactivitate, prea mare.

Procedeul conform invenţiei prezintă ca avantaje obţinerea unui compus de puritate superioară.

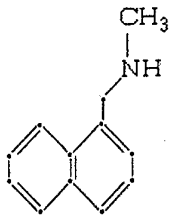
Revendicări

Procedeu pentru prepararea (E)-N-metil-6,6-dimetil-N-(1-naftilmetil)-hept-2--en-4-inil-1-aminei cu formula I:



(I)

caracterizat prin aceea că N-metil-naftalin-1-metilamină cu formula II:



(II)

reacţionează cu un compus cu formula generală III:

$Z\text{-}CH_2\text{-}CH{=}CH\text{-}C{\equiv}C\text{-}(CH_3)_3$ (III)

în care Z este o grupă scindabilă, de preferinţă brom, în mediu alcalin, în solvent organic inert, de preferinţă toluen sau etanol, la o temperatură cuprinsă între temperatura camerei şi 100°C, obţinîndu-se un amestec brut, care conţine compusul cu formula I sub formă de izomeri *trans* (E) şi *cis* (Z) în raport cuprins între 4:1 şi 7:1,5, de preferinţă 3:1, care se supune sub formă de bază liberă unei formări de sare, de preferinţă cu acid clorhidric gazos, prin precipitare simultană, în prezenţă de ester alchilic al acidului acetic şi alcanol inferior şi, dacă se doreşte, compusul cu formula I sub formă de sare este transformat într-o bază liberă sau într-o altă sare acidă de adiţie în mod cunoscut.

2. Procedeu, conform revendicării 1, **caracterizat prin aceea că** reacţia se efectuează cu un amestec brut, ce conţine circa 70...40% (greutate/greutate) de izomer *trans* (E), circa 15 ...30% (greutate/greutate) de izomer *cis* (Z) şi circa 15...30% (greutate/greutate) de alte impurităţi sau produse secundare.

3. Procedeu, conform cu revendicarea 1, **caracterizat prin aceea că** se efectuează reacţia cu ajutorul unui amestec brut, ce conţine circa 60% (greutate/greutate) de izomer *trans* (E), circa 20% (greutate/greutate) izomer *cis* (Z) şi circa 20% (greutate/greutate) de alte impurităţi sau produse secundare.

(56)Referinţe bibliografice

Brevet european nr. 24507
J.Med. Chem.27, (1984) 1539-1543
J.Am.Chem. Soc. 65, (1943), 1984
J.Org. Chem. 12, (1947) 760
J.Med.Chem. 27, (1984) 1539

Preşedintele comisiei de invenţii: biolog Nicola Nicolin
Examinator : ing. Marin Elena

Oficiul de Stat pentru Invenţii şi Mărci
Tehnoredactare computerizată şi multiplicare: "Societatea Autonomă de Informatică SAI" SRL