



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21), (22) Заявка: 2004138682/04, 29.12.2004

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
29.12.2004

(45) Опубликовано: 20.04.2006 Бюл. № 11

(56) Список документов, цитированных в отчете о
поиске: RU 2217414 C1, 27.11.2003. EP 0024587
A1, 06.08.1980. US 4680291 A, 14.07.1987. JP
06-145116 A, 24.05.1994. JP 2000-053619 A,
22.02.2000. P.D.CROCE ET AL, A simple
procedure for N-propenylation and N-
propynylation of secondary amines. Gazzetta
Chimica Italiana, 1996, vol.126, №2, p.p.107-109.

Адрес для переписки:

111024, Москва, ш. Энтузиастов, 23, ФГУП
ГосНИИОХТ, Заместителю главного директора
Ю.И.Баранову

(72) Автор(ы):

Казakov Павел Васильевич (RU),
Баранов Юрий Иванович (RU),
Голосов Сергей Николаевич (RU)

(73) Патентообладатель(и):

Федеральное государственное предприятие
Государственный научно-исследовательский
институт органической химии и технологии
(ФГУП ГосНИИОХТ) (RU)

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ТЕРБИНАФИНА ИЛИ ЕГО ГИДРОХЛОРИДА

(57) Реферат:

Изобретение относится к химии аллиламинов, а
именно к способу получения тербинафина или его
гидрохлорида. Способ включает взаимодействие
избытка N-метил-нафт-1-илметиламина с 1-
галоген-6,6-диметилгептен-2-ен-4-ином в воде или
в водном растворе неорганического основания с
последующей, при необходимости, обработкой
полученного продукта соляной кислотой. Как
правило, в качестве исходного реагента

используют как 1-бром-6,6-диметилгепт-2-ен-4-ин,
так и 1-хлор-6,6-диметилгепт-2-ен-4-ин. Обычно
используют 5-50% мольный избыток N-метил-нафт-
1-илметиламина в случае использования
неорганического основания. Способ позволяет
повысить выход целевого соединения, упростить
процесс, а также расширить сырьевую базу
использованием более дешевого алкилирующего
агента - 1-хлор-6,6-диметилгепт-2-ен-4-ина. 2
з.п. ф-лы.



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,
PATENTS AND TRADEMARKS

(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 274 635** ⁽¹³⁾ **C1**

(51) Int. Cl.

C07C 211/30 (2006.01)

C07C 209/08 (2006.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21), (22) Application: **2004138682/04, 29.12.2004**

(24) Effective date for property rights: **29.12.2004**

(45) Date of publication: **20.04.2006 Bull. 11**

Mail address:

**111024, Moskva, sh. Ehntuziastov, 23, FGUP
GosNIIOKhT, Zamestitelju glavnogo direktora
Ju.I.Baranovu**

(72) Inventor(s):

**Kazakov Pavel Vasil'evich (RU),
Baranov Jurij Ivanovich (RU),
Golosov Sergej Nikolaevich (RU)**

(73) Proprietor(s):

**Federal'noe gosudarstvennoe predpriatie
Gosudarstvennyj nauchno-issledovatel'skij
institut organicheskoy khimii i tekhnologii
(FGUP GosNIIOKhT) (RU)**

(54) METHOD FOR PREPARING TERBINAFINE OR ITS HYDROCHLORIDE

(57) Abstract:

FIELD: organic chemistry, chemical technology, pharmacy.

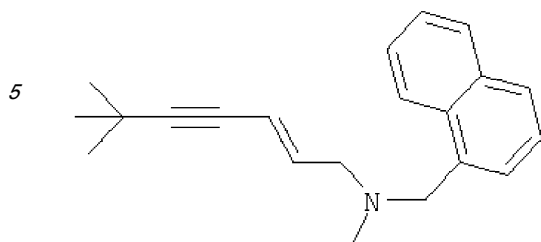
SUBSTANCE: invention relates to derivatives of allylamines, namely, to a method for preparing terbinafine or its hydrochloride. Method involves interaction of N-methyl-naphth-1-yl-methylamine taken in excess with 1-halogen-6,6-dimethylheptene-2-ene-4-ine in water or inorganic base an aqueous solution followed by, if necessary, treatment of prepared product with hydrochloric acid. As a rule, as the parent

reagent both 1-bromo-6,6-dimethylhept-2-ene-4-ine and 1-chloro-6,6-dimethylhept-2-ene-4-ine is used. Usually 5-50% mole excess of N-methyl-naphth-1-yl-methylamine is used in case using inorganic base. Method provides enhancing yield of the end compound, to simplify the process and to expand the raw base by using the more low-priced 1-chloro-6,6-dimethylhept-2-ene-4-ine as an alkylating agent.

EFFECT: improved preparing method.

3 cl, 3 ex

Изобретение относится к химии аллиламинов, а именно к способу получения (Е)-N-(6,6-диметилгепт-2-ен-4-инил)-N-метил-нафт-1-илметиламина (I) (тербинафина).



(I)

10 Тербинафин гидрохлорид - эффективный антимикотический препарат нового поколения, применение которого позволяет полностью излечивать грибковые заболевания без побочных явлений.

К настоящему времени известно несколько методов получения тербинафина. Так, восстановлением N-(6,6-диметил-2,4-гептадиинил)-N-метил-нафт-1-илметиламина диизобутилалюминий гидридом образуется тербинафин с выходом 46% после хроматографического выделения (Европейский патент 0024587, Chem. Abstr., 1981, v.95, 169006d; A.Stutz and G.Petranyi, J. Med. Chem., 1984, v.27, p.1539-1543, A.Stutz, and W.Granitzer, and S.Roth, Tetrahedron, 1985, v.41, p.5685-5696). Тербинафин также может быть получен восстановительным аминированием из (Е)-6,6-диметил-гепт-2-ен-4-ин-1-аля и N-метил-нафт-1-илметиламина (Европейский патент 0024587, Chem. Abstr., 1981, v.95, 169006d). Однако применение пожароопасных и дорогостоящих элементоорганических восстановителей затрудняет широкое использование данных способов для получения тербинафина.

25 Конденсация N-метил-N-(3-галогенпроп-2-енил)-нафт-1-илметиламина (III) с элементоорганическими (олово, бор) производными трет-бутилацетилена в присутствии гомогенных палладиевых катализаторов позволяет получить тербинафин с выходом 87-98% (D.E.Radisill, and L.A.Castonguay, and J.K.Still, Tetrahedron Lett, 1988, v.29, p.1509-1512; C.H.Oh, and S.H.Jung, Tetrahedron Lett, 2000, v.41, p.8513-8516; M.Alami, and F.Ferri, and Y.Gaslain, Tetrahedron Lett, 1996, v.37, p.57-58; M.Alami, and B.Crousse, and F.Ferri, J. Organomet. Chem., 2001, v.624, p.114-123; Европейский патент 0421302; Chem. Abstr., 1991, v.115, 48409k). Практическое использование этого способа затруднено из-за высокой стоимости катализаторов и исходных элементоорганических соединений.

35 Известен способ получения тербинафина алкилированием N-метил-нафт-1-илметиламина 1-бром-6,6-диметилгепт-2-ен-4-ином (в виде смеси Е- и Z-изомеров, соотношение 3:1) (P.D.Croce, and R.Ferraccioli, and C.L.Rosa, Gazz. Chim. Ital., 1996, v.126, p.107-110). Конденсацию осуществляют в толуоле при комнатной температуре в течение 16-24 часов в присутствии твердого карбоната калия и катализатора межфазного переноса - тетрабутиламмоний бромид. Однако для очистки целевого соединения (в том числе и катализатора межфазного переноса) требуется колоночная хроматография.

45 Наиболее близким к предлагаемому является способ получения тербинафина алкилированием N-метил-нафт-1-илметиламина 1-бром-6,6-диметилгепт-2-ен-4-ином (в виде смеси Е- и Z-изомеров, соотношение 3:1) в диметилформамиде (Европейский патент 0024587; Chem. Abstr., 1981, v.95, 169006d). Выход целевого соединения составляет 43,5%.

50 Так, 601 г (3 моля) 1-бром-6,6-диметилгепт-2-ен-4-ина (смесь Е- и Z-изомеров, соотношение 3:1) добавляют при охлаждении льдом к смеси 536,7 г (3,13 моля) N-метил-нафт-1-илметиламина, 332 г (3,13 моля) карбоната натрия в 3 л диметилформамида (высушен над молекулярными ситами) и смесь перемешивают ночь при комнатной температуре. Растворитель отгоняют в вакууме, остаток распределяют между водой и эфиром. Органический слой промывают 2% раствором винной кислоты, насыщенным раствором бикарбоната натрия, сушат сульфатом натрия, эфир отгоняют. Остаток наносят

на 1,5 кг силикагеля и промывают смесью толуол/этилацетат (4/1). Растворители отгоняют, вязкий остаток (633,4 г) растворяют в этаноле, добавляют эквимольное количество хлороводорода, растворенного в этаноле. Растворитель отгоняют, кристаллический остаток растворяют в 1,2 л горячего изопропанола, добавляют 4 л эфира. Осадок фильтруют, промывают смесью изопропанол/эфир (1/1). После перекристаллизации из смеси изопропанол/эфир получают 427,9 г тербинафина гидрохлорида (в виде Е-изомера) (выход 43,5%).

К недостаткам известного метода можно отнести невысокий выход и необходимость в сложном выделении целевого соединения из реакционной смеси с использованием значительного количества тщательно высушенных различных растворителей и нехимических операций (отгонка, растворение, промывки и т.д.).

Настоящее изобретение направлено на повышение выхода целевого соединения, упрощение процесса (сокращение количества нехимических операций, уменьшение количества растворителей), а также на расширение сырьевой базы (использование более дешевого алкилирующего агента - 1-хлор-6,6-диметилгепт-2-ен-4-ина).

Сущность предлагаемого изобретения состоит в способе получения тербинафина взаимодействием N-метил-нафт-1-илметиламина с 1-галоген-6,6-диметилгепт-2-ен-4-ином в воде или в водном растворе неорганического основания с использованием избытка исходного N-метил-нафт-1-илметиламина, что позволяет значительно упростить выделение целевого соединения. На синтез тербинафина не оказывает заметного влияния добавление дополнительного органического водонерастворимого растворителя, в качестве которого могут выступать углеводороды, простые эфиры и др.

Для связывания выделяющегося в ходе реакции галогеноводорода используют как неорганические основания, так и соответствующий мольный избыток N-метил-нафт-1-илметиламина. В качестве неорганических оснований используют водные растворы гидроксидов натрия или калия, карбоната калия, причем концентрация неорганического основания в водных растворах не оказывает существенного влияния на процесс получения тербинафина.

При использовании неорганических оснований в качестве акцептора галогеноводорода для достижения полного расходования алкилирующего агента используют 5-50% мольный избыток N-метил-нафт-1-илметиламина, при этом достигается количественный выход N-(6,6-диметилгепт-2-ен-4-инил)-N-метил-нафт-1-илметиламина, в котором содержание Е-изомера (тербинафина) соответствует количеству Е-изомера в исходном 1-галоген-6,6-диметилгепт-2-ен-4-ине.

Алкилирующий агент (1-галоген-6,6-диметилгепт-2-ен-4-ин) используют в виде смеси геометрических изомеров (Е- и Z-), с содержанием Е-изомера не менее 75%, при этом выделение тербинафина гидрохлорида из реакционной смеси осуществляют кристаллизацией в присутствии водного раствора соляной кислоты.

Заключительную очистку тербинафина гидрохлорида осуществляют стандартными операциями (промывка, перекристаллизация), при этом потери целевого соединения не превышают 5-10%.

Природа галогена (бром или хлор) в 1-галоген-6,6-диметилгепт-2-ен-4-ине не оказывает существенного влияния на выход целевого соединения.

Температурные параметры процесса не оказывают существенного влияния на выход целевого соединения в интервале от 0 до 100°C.

Сущность данного изобретения иллюстрируется, но не ограничивается следующими примерами.

Пример 1.

Смесь 20 мл 15% водного раствора гидроксида натрия, 14,4 г (0,084 моль) N-метил-нафт-1-илметиламина и 11,0 г (0,07 моль) (Е)-1-хлор-6,6-диметил-2-гепт-2-ен-4-ина (содержит 95% Е-изомера) перемешивают при 70°C 5 часов (по данным ВЭЖХ исходное хлорпроизводное отсутствует). Затем при охлаждении водой добавляют по каплям 4,0 мл соляной кислоты, осадок отделяют, моют водой, сушат. Получают 22,5 г бледно-кремового

вещества (по данным ВЭЖХ - 92% (I) и 6% (II)). Перекристаллизовывают из изо-пропанола. Получают 20,6 г (Е)-N-(6,6-диметилгепт-2-ен-4-инил)-N-метил-нафт-1-илметиламина гидрохлорида, выход 94,5%, т.пл. 205°C, содержание (Е)-изомера более 99%.

5 Спектр ЯМР ^1H (в виде основания, CDCl_3 , δ , м.д. J, Гц): 1,32 с (9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 2,29 с (3H, CH_3N), 3,2 дд (J 6,4 Гц и 1,5 Гц, 2H, $\text{NCH}_2\text{CH=}$), 3,96 с (2H, $\text{NCH}_2\text{C}_{10}\text{H}_7$), 5,76 дт (J 15,8 Гц и 1,5 Гц, 1H, CH=CH-C=), 6,23 дт (J 15,8 Гц и 6,4 Гц, 1H, $\text{CH}_2\text{-CH=CH}$), 7,44-7,61 м (4H, аром. H), 7,83-7,91 м (2H, аром. H), 8,33-8,36 м (1H, аром. H).

Пример 2.

10 Смесь 26,7 г (0,156 моль) N-метил-нафт-1-илметиламина, 10,5 г (0,067 моль) 1-хлор-6,6-диметил-2-гепт-2-ен-4-ина (содержит 85% Е-изомера) и 50 мл воды перемешивают при комнатной температуре 15-20 часов (до отсутствия по данным ВЭЖХ исходного хлорпроизводного). Добавляют 100 мл диэтилового эфира, органический слой отделяют, промывают водой. При перемешивании и охлаждении к эфирному раствору добавляют 20
15 мл соляной кислоты (1:3). Осадок отделяют фильтрованием, промывают эфиром, сушат, после перекристаллизации из изо-пропанола получают 16,8 г (Е)-N-(6,6-диметилгепт-2-ен-4-инил)-N-метил-нафт-1-илметиламина гидрохлорида, выход 90%, содержание (Е)-изомера более 99%.

Пример 3.

20 К раствору 13,7 г (0,08 моль) N-метил-нафт-1-илметиламина в 20 мл диэтилового эфира добавляют 13,5 г (0,067 моль) 1-бром-6,6-диметил-2-гепт-2-ен-4-ина (содержит 75% Е-изомера). Перемешивают 1 час при 40°C и добавляют 20 мл 15% водного раствора гидроксида натрия. Энергично перемешивают 10-12 часов при 40°C (до отсутствия по
25 данным ВЭЖХ исходного хлорпроизводного). Далее, как в примере 2, получают 14,8 г (Е)-N-(6,6-диметилгепт-2-ен-4-инил)-N-метил-нафт-1-илметиламина гидрохлорида, выход 89%, содержание (Е)-изомера более 99%.

Спектральные параметры и физико-химические константы тербинафина в приведенных выше примерах идентичны.

30 Таким образом, предлагаемый способ легко реализуется в промышленных условиях и позволяет получать тербинафин гидрохлорид с высоким выходом.

Источники информации

1. Европейский патент 0024587; Chem. Abstr., 1981, v.95, 169006d.
2. A.Stutz and G.Petranyi, J. Med. Chem., 1984, v.27, p.1539-1543.
3. A.Stutz, and W.Granitzer, and S.Roth, Tetrahedron, 1985, v.41, p.5685-5696.
- 35 4. D.E.Radisill, and L.A.Castonguay, and J.K.Still, Tetrahedron Lett, 1988, v.29, p.1509-1512.
5. C.H.Oh, and S.H.Jung, Tetrahedron Lett, 2000, v.41, p.8513-8516.
6. M.Alami, and F.Ferri, and Y.Gaslain, Tetrahedron Lett, 1996, v.37, p.57-58.
7. M.Alami, and B.Crousse, and F.Ferri, J. Organomet. Chem., 2001, v.624, p.114-123.
8. Европейский патент 0421302; Chem. Abstr., 1991, v.115, 48409k.
- 40 9. P.D.Croce, and R.Ferraccioli, and C.L.Rosa, Gazz. Chim. Ital., 1996, v.126, p.107-110.

Формула изобретения

1. Способ получения тербинафина или его гидрохлорида взаимодействием N-метил-нафт-1-илметиламина с 1-галоген-6,6-диметилгепт-2-ен-4-ином с последующей при
45 необходимости обработкой полученного продукта соляной кислотой, отличающийся тем, что взаимодействие проводят в воде или в водном растворе неорганического основания с использованием избытка исходного N-метил-нафт-1-илметиламина.

2. Способ по п.1, отличающийся тем, что в качестве исходного реагента используют как 1-бром-6,6-диметилгепт-2-ен-4-ин, так и 1-хлор-6,6-диметилгепт-2-ен-4-ин.

50 3. Способ по п.1, отличающийся тем, что используют 5-50%-ный мольный избыток N-метил-нафт-1-илметиламина в случае использования неорганического основания.