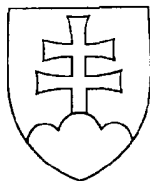


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

286804

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl. (2009):

C07C 209/00

C07C 211/00

- (21) Číslo prihlášky: **468-2002**
(22) Dátum podania prihlášky: **22. 10. 1999**
(24) Dátum nadobudnutia účinkov patentu: **7. 5. 2009**
Vestník ÚPV SR č.: **5/2009**
(31) Číslo prioritnej prihlášky:
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky:
(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority:
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: **2. 7. 2002**
Vestník ÚPV SR č.: **07/2002**
(47) Dátum sprístupnenia patentu verejnosti:
(62) Číslo pôvodnej prihlášky v prípade vylúčenej prihlášky:
(67) Číslo pôvodnej prihlášky úžitkového vzoru v prípade odbočenia:
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **PCT/HU99/00071**
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **WO01/28976**
(96) Číslo podania európskej patentovej prihlášky:

(73) Majiteľ: **RICHTER GEDEON VEGYÉSZETI GYÁR RT., Budapest, HU;**

(72) Pôvodca: **Bod Péter, Gyömrő, HU;**
Terdy László, Budapest, HU;
Trischler Ferenc, Budapest, HU;
Fekecs Éva, Budapest, HU;
Demeter Mária, Budapest, HU;
Laukó Anna, Budapest, HU;
Domány György, Budapest, HU;
Szabóné Komlósi György, Budapest, HU;
Varga Katalin, Budapest, HU;

(74) Zástupca: **ROTT, RŮŽIČKA & GUTTMANN, v.o.s., Bratislava, SK;**

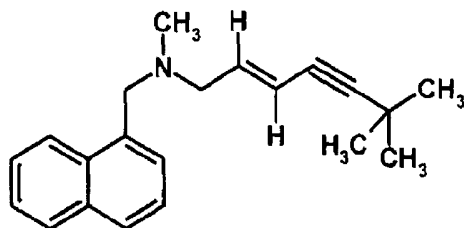
(54) Názov: **Spôsob prípravy substituovaného derivátu alylamínu a jeho soli**

(57) Anotácia:
Opisuje sa spôsob prípravy (E)-N-metyl-N-(1-naftylmetyl)-6,6-dimetylhept-2-en-4-yl-1-amínu všeobecného vzorca (I) a jeho adičných solí s kyselinou, kde chlór-derivát vzorca (IIb) obsahujúci E a Z izoméry v pomere 3,3 – 3,4 : 1 získaný reakciou sekundárneho alkoholu vzorca (IV) s chlorovodíkovou kyselinou, potom reaguje so sekundárnym aminom vzorca (II) v rozpúšťadle typu alifatického ketónu v prítomnosti bázy a voliteľne tiež jodidu ako katalyzátora. Získaná zlúčenina vzorca (I) vo forme bázy a v pomere izomérov 3,3 – 3,4 : 1 je prevedená vodnou kyselinou chlorovodíkovou priamo na hydrochlorid, vyzrážaný hydrochlorid E-izoméru sa oddelí a voliteľne sa uvoľní báza a prevedie sa známymi spôsobmi na farmaceuticky prijateľné adičné soli s kyselinou. Produkt získaný uvedeným postupom je aktívne činidlo známych antifungálnych liečiv.

SK 286804 B6

Oblasť techniky

Tento vynález sa týka nového spôsobu prípravy (E)-N-metyl-N(1-naftylmetyl)-6,6-dimetylhept-2-en-4-ynyl-1-aminu so vzorcom (I) a jeho adičných solí s kyselinou.

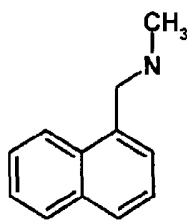


(I)

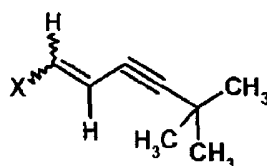
Doterajší stav techniky

Zlúčenina so vzorcom (I) - s medzinárodným nechráneným názvom: ter-binafín - bola prvý raz publikovaná v európskom patentovom spise č. 24587 (priorita: 22.08.1979), ako dobré antifungálne činidlo používané predovšetkým proti mykózam spôsobeným dermatofytónmi na koži a nechtoch. Príklad 16 tohto patentového spisu opisuje konkrétnu molekulu a je tu uvedené, že ide o trans izomér. Podľa tohto patentového spisu bol terbinafín pripravený tromi rôznymi chemickými postupmi. Z patentového spisu je zrejmé, že molekula bola vždy získaná v základnej forme - menovite teda ako zmes cis (Z) a trans (E) izomérov. Separácia bola uskutočnená kolónovou chromatografiou, čo nie je spôsob preferovaný vo veľkoobjemovej priemyselnej výrobe.

V neskorších publikáciách (J. Med. Chem. 27, 1539-1543/1984) bol hydrochlorid trans izoméru pripravený zo zmesi bázy pomocou kolónovej chromatografie na stĺpci silikagélú a utvorením soli prídavkom kyseliny chlorovodíkovej v etanole a následnou rekryštalizáciou. Po úspechu terbinafinu na trhu boli publikované ďalšie postupy prípravy. Niekoľko syntetických metód prípravy terbinafinu bolo opísaných v Pesticide Science, 1991, 31, strany 437-455, Elsevier Applied Science Publisher, GB. Jedna z týchto metód, presne metóda (b), vychádza z 3,3-dimetyl-1-butínu. Po 1,2-adícii sa vzniknutý 6,6-dimetyl-hept-1-en-4-yl-3-ol nechá reagovať s naftalénovou zlúčeninou, čím vznikne terbinafín. Skoro rovnaký postup je opísaný v švajčiarskom patentovom spise č. 678 527 alebo v jej maďarskom ekvivalente, patente č. 209 284. Podľa tejto metódy bola ako východisková látka použitá geometrická izomerická (E : Z) zmes 3 : 1 1-brom-6,6-dimetyl-hept-2-en-4-inu so vzorcom (IIIa) a N-metyl-1-naftalénmetylamín hydrochlorid so vzorcom (II).



(II)



(III)

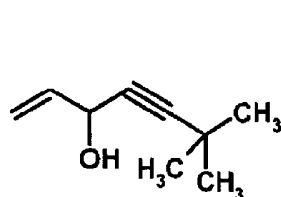
Vzorec (IIIa) znamená vzorec (III), kde X = -CH₂-Br

Základom postupu bola alkylácia sekundárneho amínu bróm-derivátom so vzorcom (IIIa) - surový produkt a zmes geometrických izomérov - v prítomnosti vodného hydroxidu sodného. Báza terbinafinu bola utvorená ako zmes trans- a cis-izomérov vo forme olejovej substancie. Surový terbinafín (stále zmes izomérov) získaný extrakciou toluénom a následným odparením toluénu mal rovnaký pomer zmesi ako zlúčenina so vzorcom (IIIa). Surový terbinafín bol rozpustený v etylacetáte a do roztoku bol zavedený plyný chlorovodík. Po dlhom čase (4 - 15 hodín) miešania precipitovaného trans-terbinafin hydrochloridu so vzorcom (I), bol tento produkt centrifugovaný, premytý etylacetátom a sušený.

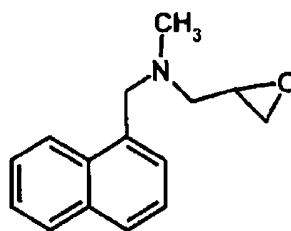
Nevýhodou tohto postupu je práca s reaktívnym a nestabilným brómderivátom so vzorcom (IIIa) a jedovatým, aromatickým rozpúšťadlom (extrakcia a odparenie toluénu) a tiež príprava hydrochloridu terbinafinu, ktorá vyžaduje suchý plyný chlorovodík a bezvodý etylacetát ako rozpúšťadlo.

Zlúčenina so vzorcom (IIIb) - kde vo vzorci (III) X znamená -CH₂-Cl- je analógom bróm-derivátu so vzorcom (IIIa), ktorý je známy z literatúry (európsky patentový spis č. 341 048). Táto zlúčenina bola pripravená zo známeho

3-hydroxy-6,6-dimetyl-hept-1-en-4-ínu so vzorcom (IV), nebola však udaná charakteristika chlór-derivátu so vzorcom (IIIb) a ako zvyšok po odparení bola táto zlúčenina priamo podrobená reakcii s N-hydroxy-ftalimidom. Je teda dôležité podotknúť, že chlór-derivát nebol opísaný kdekoľvek v literatúre.

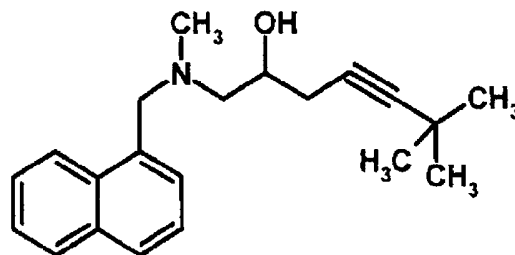


(IV)



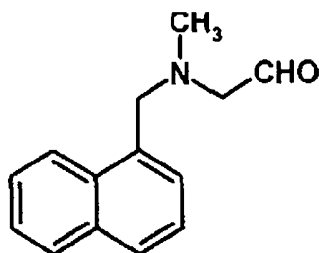
(V)

V kanadskom patentovom spise č. 2 185 599 bola opísaná príprava terbinafinu, ktorá využíva odlišný princíp syntézy. Tu bol epoxid so vzorcom (V) získaný zo sekundárneho amínu so vzorcom (II) s prebytkom epichlórhydrínu. Zo sekundárneho alkoholu so vzorcom (VI) bola jeho dehydratáciou pripravená nedefinovaná geometrická izomerická zmes (I).

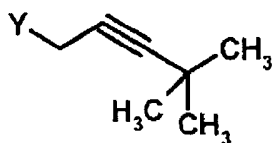


(I)

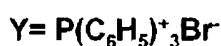
Podľa ďalšej verzie derivát aldehydu so vzorcom (VII) získaný tiež zo sekundárneho amínu so vzorcom (II) reagoval s fosforečnou zlúčeninou so vzorcom (VIII) Wittigovou reakciou a bola tiež získaná nedefinovaná izomerická zmes zlúčeniny so vzorcom (I).



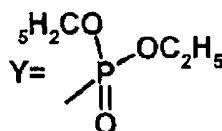
(VII)



(VIII)



(VIIIa)



(VIIIb)

- Tieto dva uvedené postupy majú niekoľko nevýhod, a to:
- požadujú veľký prebytok činidiel (epichlórhydrín, 3,3-dimetyl-butín),
 - občas bolo použité nedefinované množstvo a pomer činidiel,

- komplikovaná izolácia pomocou stĺpcovej chromatografie,
- produkt vzniká vo veľmi nevýhodnej (a eventuálne nedefinovanej) geometrickej izomerickkej zmesi (E : Z — 1:9 → 1:1).

Cieľom tohto vynálezu je vytvorenie postupu bez nevýhod predchádzajúcich známych postupov a aplikovateľnosť tohto postupu pre veľkoobjemovú produkciu.

Podstata vynálezu

Počas našich experimentov bolo prekvapivo zistené, že adičná soľ terbinafinu s kyselinou, môže byť pripravená zo známeho sekundárneho aminu so vzorcom (II) a zo sekundárneho alkoholu so vzorcom (IV), a to bez izolácie bá-
zickej formy zlúčeniny so vzorcom (I) pomocou špecifického rozpúšťadla.

Toto objavenie malo ďalšie neočakávané následky, a to:

- Reakciou sekundárneho alkoholu so vzorcom (IV) s konc. kyselinou chlorovodíkovou vzniká chlór-derivát so vzorcom (IIIb) kvantitatívne, zatiaľ čo podľa európskeho patentového spisu č. 341 048 táto zlúčenina mohla by byť pripravená pomocou tionylchloridu so surovým výťažkom len 88 %.
- Kvantitatívna príprava zlúčeniny so vzorcom (IIIb) je prekvapujúca, pretože reaktivita vodného chlorovodíka použitého na prípravu je nižšia než reaktivita kyseliny bromovodíkovej použitej na prípravu zlúčeniny so vzorcom (IIIa).
- Výsledkom reakcie pomocou HCl namiesto HBr je, že menej objemný atóm chlóru sa naviaže na koniec molekuly. Získaný pomer trans : cis izomérov sa celkovo nezhoršil, naopak je o niečo lepší (3 : 1 → 3,4 : 1).
- Tiež prekvapujúca je reaktivita chlór-derivátu so vzorcom (IIIb), ktorá je podobná alebo o niečo lepšia, než je reaktivita bróm-analóga známeho z literatúry. Menovite ide o alkyláciu amínu so vzorcom (II) generujúcu produkt so vzorcom (I) s dobrým výťažkom.
- Použitím alifatických ketónov ako rozpúšťadiel boli dosiahnuté neočakávané a prekvapujúce výsledky. Tieto rozpúšťadla sú výborné na extrakciu alkylačného činidla so vzorcom (IIIb) a sú preukázateľne účinné pri príprave zlúčeniny so vzorcom (I). Ďalej je potom použitie alifatických ketónov, špeciálne metylizobutylketónu, ako rozpúšťadla prekvapujúco výhodné, nakoľko po oksylení pomocou chlorovodíka a utvorení hydrochloridovej soli konečného produktu, nežiaduca báza cis-izomér hydrochloridu a ďalšie chemické nečistoty konečného produktu zostanú v roztoku, a môžu byť teda ľahšie odstránené.

V tabuľke 1 sú zhrnuté obsahy cis-izomérov konečného produktu získaného v rôznych rozpúšťadlách. Výsledky demonštrujú naše prekvapujúce zistenie, a to výhodnosť použitia alifatických ketónov, špeciálne metylizobutylketónu, ktorým je možné dosiahnuť nízke percento znečistenia cis-izomérom.

Ako východiskový materiál bola použitá báza terbinafinu ako zmes izomérov, a to v pomere 75 % trans - a 25 % cis izoméru (hmotnostné %).

Tabuľka 1

Použité rozpúšťadlo	% cis-izoméru obsiahnuté v soli terbinafinu
Toluén	10,7
n-hexán	11,7
Diizopropyléter	18,9
Etanol	10,6
Metylizobutylketón	0,9

A teda na základe uvedeného cieľom tohto vynálezu je nový spôsob prípravy aminu so vzorcom (I) a jeho adičných solí s kyselinou. To môže byť vykonané nasledovne: chlór-derivát so vzorcom (IIIb) - obsahujúci E a Z izoméry v hmotnostnom pomere 3,3 - 3,4 : 1 - získaný reakciou sekundárneho alkoholu so vzorcom (IV) reaguje s chlorovodíkom v rozpúšťadle. Potom sa nechá reagovať so sekundárnym amínom so vzorcom (II) v rozpúšťadle typu alifatických ketónov v prítomnosti bázy a voliteľne tiež jodidu ako katalyzátora. Získaná zlúčenina so vzorcom (I) vo forme bázy a v izomerickom pomere 3,3 - 3,4 : 1 sa prevedie pomocou vodného chlorovodíka priamo na hydrochloridovú soľ. Vyzrážaný E-izomér-hydrochlorid sa separuje a voliteľne sa uvoľní báza a známym spôsobom sa pomocou inej farmaceuticky akceptovateľnej kyseliny prevedie na adičnú soľ s kyselinou.

Vo výhodnejšom uskutočnení spôsobu podľa tohto vynálezu reaguje 3 až 7 molov sekundárneho alkoholu so vzorcom (IV) výhodne 5,0 až 5,5 molov a výhodne ľadovo vychladenej konc. kyseliny chlorovodíkovej. Prakticky sa reakčná zmes mieša pod atmosférou dusíka cez noc.

Chlór-derivát so vzorcom (IIIb) získaný ako geometrická izomerická zmes s hmotnostným pomerom trans : cis (E : Z) 3,3 - 3,4 : 1 sa extrahuje rozpúšťadlom typu alifatického ketónu, najlepšie metylizobutylketónom. Potom sa chlór-derivát so vzorcom (IIIb) získaný ako extrakt v roztoku zriedi metylizobutylketónom a nechá sa reagovať s amínom so vzorcom (II). Táto alkylačná reakcia prebieha v prítomnosti amínu-bázy pri teplote 20 až 80 °C, počas 1 až 16 hodín, výhodne v prítomnosti ekvimolárneho množstva N,N-diizopropyletylamínu a 5 - 7 mol. % soli jodidu ako katalyzátora počas 3 až 5 hodín.

Bázická forma rozpustenej zlúčeniny so vzorcom (I) získanej vo fáze metylizobutylketónu sa prevedie na hydrochloridovú soľ pridaním vodnej chlorovodíkovej kyseliny. pH zmesi dvojfázového systému sa upraví na 1,0 až 3,0, výhodne na hodnotu 1,5 až 2,0. Potom sa za stáleho miešania schladí, vyzrážaná pevná látka sa odfiltruje a premyje vodou a metylizobutylketónom a suší sa.

Získaný hydrochlorid - obsahujúci požadovaný E izomér - sa nechá pôsobiť s bázou napr. hydroxidom amónnym v miernych podmienkach. Báza so vzorcom (I) získaná touto cestou sa prevedie pomocou farmaceuticky prijateľnej kyseliny na adičnú soľ s kyselinou.

Jednou z východiskových látok postupu podľa tohto vynálezu je sekundárny alkohol so vzorcom (IV), ktorý je známou zlúčeninou. Táto zlúčenina môže byť pripravená napr. podľa patentu EP 24 587 zo zlúčeniny 3,3-dimetyl-1-butínu a akroleínu (J. Med. Chem. 27, 1539-42 (1984)).

Ďalšia východisková látka podľa tohto vynálezu je sekundárny amín so vzorcom (II), ktorý je opísaný ako hydrochlorid v Beilstein 12, II, 740, III. 3097, a IV. 3192.

Zhrnutie výhod postupu podľa tohto vynálezu:

- (1) Sekundárny alkohol so vzorcom (IV) môže byť prevedený jednoduchou cestou pomocou konc. vodného chlorovodíka na alkylačný chlór-derivát so vzorcom (IIIb).
- (2) Zlúčenina so vzorcom (IIIb) získaná kvantitatívne z reakčnej zmesi jednoduchou extrakciou pomocou alifatického ketónu môže ďalej reagovať v rovnakom prostredí. Hydrochlorid konečného produktu so vzorcom (I) ľahko precipituje z vodného ketónu, dvojfázovej reakčnej zmesi konečným okyslením kyselinou chlorovodíkovou.
- (3) Ketón, výhodne metylizobutylketón, použitý v reakčných krokoch, má v tomto postupe tri funkcie: je to extrakčné činidlo, rozpúšťadlo a nakoniec spolurozpúšťadlo, ktoré udržuje nepolárne a vo vode ťažko rozpustné nečistoty konečného produktu v roztoku.
- (4) Náš postup je v porovnaní s predchádzajúcimi postupmi jednoduchší v mnohých operáciách. Sekundárny alkohol so vzorcom (IV) môže byť pridaný do zariadenia a na konci postupu získame hydrochlorid zlúčeniny so vzorcom (I) ako čistý (E) trans-izomér.
- (5) Zatiaľ čo v postupoch dosiaľ opísaných v stave techniky je na prevedenie zlúčeniny so vzorcom (I) použitý plyný chlorovodík, náš postup používa vhodnejšiu vodnú kyselinu chlorovodíkovú.
- (6) V našom postupe precipituje hydrochlorid konečného produktu z heterogénneho systému, kde dve fázy tvoria horný ketón a dolná okyslená vodná fáza. Tým je daná vysoká čistota produktu získaného týmto postupom. Celkové nečistoty produktu (príklad 1, kde je to menej než 0,19 %) sú nižšie než v postupoch dosiaľ opísaných (0,3 %). Ďalej potom produkt neobsahuje nečistoty vo forme bromidu.
- (7) Náš postup nevyžaduje drahé bezvodé rozpúšťadlá.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Príklad 1

Krok A

Príprava 1 -chlór-6,6-dimetyl-hept-2-en-4-ínu

Do 13,82 g (0,1 mol) 6,6-dimetyl-hept-1-en-4-in-3-olu so vzorcom (IV) sa pridá po kvapkách za stáleho miešania a chladenia na teplotu 2 až 6 °C 54 g (0,54 mol, 46 ml) konc. chlorovodíkovej kyseliny. Po 8 hodinách miešania a chladenia ľadom sa reakčná zmes ďalej mieša cez noc (15 až 16 hodín). Do dvojfázového systému sa pridá 40 g (50 ml) metylizobutylketónu. Po odseparovaní ťažšej fázy obsahujúcej vodu a kyselinu sa horná organická vrstva extrahuje trikrát 10 g vody. Separáciou vodnej fázy sa prakticky kvantitatívne získa 1-chlór-6,6-dimetyl-hept-2-en-4-ín so vzorcom (IIIa) vo forme zmesi trans-cis izoméru ako voľná kyselina v metylizobutylketónovom extrakte.

Krok B

(E)-N-Metyl-N-(1-naftylmetyl)-6,6-dimetylhept-2-en-4-ynyl-1-amín-hydrochlorid

Do chlór-derivátu so vzorcom (IIIb), získaného ako roztok metylizobutylketónu v kroku A, sa pridá 16 g (20 ml) metylizobutylketónu, 17,4 g (0,1 mol) N-metyl-1-naftalénmetylamínu so vzorcom (II), 13,0 g (0,1 mol) N,N-diizopropyletylamínu, 26 g deionizovanej vody a 2,22 g (0,006 mol) tetrabutylammóniumjodidu, a to v tomto poradí a mieša sa počas 4 hodín pri teplote 70 až 80 °C. Zmes sa ochladí na izbovú teplotu a po priliatí metylizobutylketónu sa ťažšia vodná vrstva oddelí a do hornej organickej fázy sa po kvapkách a za stáleho miešania pridá 15,5 g (13 ml) konc. kyseliny chlorovodíkovej pri teplote 16 až 20 °C.

Potom, čo začne kryštalizácia, sa reakčná zmes mieša počas 1 až 2 hodín pri izbovej teplote a potom ešte ďalšie 1 až 2 hodiny pri teplote 2 až 6 °C.

Produkt sa odfiltruje, premyje dvakrát vodou, raz metylizobutylketónom. Po usušení sa získa 17,5 g (53,37 %) terbinafin-hydrochloridu (vypočítané pre sekundárny alkohol so vzorcom (IV), ktorý bol použitý ako východisková látka v kroku A.)

Teplota topenia: 205 až 207 °C.

Celkové nečistoty (HPLC metódou): 0,19 %.

Príklad 2

Postup sa vykoná rovnakým spôsobom ako v príklade 1 s tým rozdielom, že reakcia opísaná v kroku B prebieha bez tetrabutylammóniumjodidu.

Výťažok: 16,1 g (49,1 %).

Teplota topenia: 205 až 207 °C.

Celkové nečistoty (HPLC-metódou) : 0,195 %.

Príklad 3

Rovnakým spôsobom ako v príklade 1 s tým rozdielom, že 17,5 g terbinafin-hydrochloridu získaného v kroku B sa prevedie na bázu vodným amoniakom. Získaný produkt sa nechá reagovať s 5 g kyseliny mliečnej, čím sa získa 18,5 g terbinafin-laktátu.

Príklad 4

Do 250 ml banky sa umiestni 14,3 g 6,6-dimetyl-1-hepten-4-in-3-olu (96 %, to je ekvivalent s 0,1 mol 100 %). Potom sa po kvapkách a za stáleho miešania pridá 54 g (46 ml, 0,54 mol) konc. kyseliny chlorovodíkovej, a to pod atmosférou dusíka pri teplote 0 až -2 °C. Reakčná zmes sa pri tejto teplote mieša počas 22 hodín. Potom sa reakčná zmes ponechá ohriať na teplotu 20 až 25 °C a pridá sa 40 ml metylizobutylketónu, zmes sa mieša pri tejto teplote počas 15 minút. Organická vrstva sa oddelí a potom sa premyje 4 x 20 ml vody. Potom sa pridáva pod atmosférou dusíka cez 1 hodinu 20 ml metylizobutylketónu, 17,4 g (0,1 mol) N-metyl-1-naftylmetyl-amínu, 12,9 g, (17,5 ml, 0,1 mol) N,N-diizopropyletylamínu, 26 ml vody a 2,2 g tetrabutylammóniumjodidu a mieša sa bez akéhokoľvek chladienia či zahrievania. Potom sa zmes ohreje na teplotu 70 až 80 °C a mieša sa počas 1 hodiny. Reakčná zmes sa schladí na teplotu 20 až 25 °C a pridá sa 40 ml metylizobutylketónu. Organická vrstva sa oddelí a po kvapkách a za stáleho miešania pri teplote 15 až 20 °C sa pridá 10 ml kyseliny chlorovodíkovej. Zmes sa mieša pri tejto teplote počas 2 hodín a potom začne kryštalizácia. Potom sa zmes schladí na teplotu 5 až 10 °C a mieša sa počas 1 hodiny.

Získané kryštály sa prefiltrujú a premyjú 2 x 20 ml 5 °C vody, potom 2 x 20 ml 5 °C metylizobutylketónom. Vlhký produkt sa suspenduje v zmesi 100 ml metylizobutylketónu a 7 ml vody. Po kvapkách sa pri teplote 20 až 25 °C pridá 6,9 ml 25 % hydroxidu amónneho a mieša sa počas 15 minút. Roztok sa prefiltruje na sklenenom filtri a oddelia sa vrstvy. Po kvapkách sa do roztoku pridá 9,2 ml 6 N kyseliny chlorovodíkovej a roztok sa mieša počas 1 hodiny pri tejto teplote. Potom ešte ďalšiu 1 hodinu pri teplote 5 až 10 °C. Produkt sa odfiltruje, premyje 2 x 20 ml 5 °C vody a 2 x 20 ml 5 °C metylizobutylketónom.

Produkt sa suší na vzduchu pri teplote 40 °C.

Výťažok: 16,9 g (51,5 %).

Teplota topenia: 204 až 205 °C

Nečistoty (cis-izomér): menej než 0,1 %.

Príklad 5

Do 250 ml banky sa umiestni 14,3 g 6,6-dimetyl-1-hepten-4-in-3-olu a potom sa po kvapkách a za stáleho miešania pridá 54 g (46 ml, 0,54 mol) konc. kyseliny chlorovodíkovej, a to pod atmosférou dusíka pri teplote 0 až -2 °C. Zmes sa mieša počas 22 hodín pri tejto teplote. Potom sa reakčná zmes ponechá ohriať na teplotu 20 až 25 °C a do zmesi sa pridá 50 ml metylénchloridu. Reakčná zmes sa mieša počas 10 minút a potom sa oddelia vrstvy. Organická vrstva sa premyje 4 x 20 ml vody a odparí sa pri teplote 30 °C. 17 g olejového zvyšku sa rozpustí v 50 ml acetónu, a potom sa pridá 17,4 g (0,1 mol) N-metyl-1-naftalénmetylaminu, 26 ml vody, 12,9 g (17,5 ml, 0,1 mol) N,N-diizopropyletylamínu a 2,22 g tetrabutylammóniumjodidu. Zmes sa mieša pri izbovej teplote počas 1 hodiny pod atmosférou dusíka a ďalších 6 hodín pod refluxom. Získaný roztok sa ochladí na teplotu 20 až 25 °C a oddelia sa vrstvy. Do hornej vrstvy sa pridá 40 ml acetónu, a potom sa po kvapkách pridá pri teplote 5 až 10 °C 10 ml konc. kyseliny chlorovodíkovej. Zmes sa mieša pri tejto teplote počas 1 hodiny a ďalšiu 1 hodinu pri teplote 5 až 10 °C. Produkt sa filtruje, premyje 2x15 ml 5 °C vody a 2x15 ml 5 °C acetónu. Získaný produkt sa suší na vzduchu pri teplote 40 °C.

Výťažok: 13,1 g (40 %).

Teplota topenia: 204 až 205 °C.

Nečistoty (cis-izomér): 0,12 %.

Príklad 6

Do 250 ml banky sa umiestni 14,3 g 6,6-dimetyl-1-hepten-4-yn-3-olu a po kvapkách, za stáleho miešania a pod atmosférou dusíka, sa pridá 54 g (46 ml, 0,54 mol) konc. kyseliny chlorovodíkovej pri teplote 0 až -2 °C. Zmes sa mieša počas 22 hodín pri tejto teplote. Následne sa teplota zvýši na 20 až 25 °C a pridá sa 50 ml metylénchloridu. Zmes sa mieša počas 10 minút a oddelia sa vrstvy. Organická vrstva sa premyje 4x20 ml vody a odparí sa pri teplote 30 °C.

Olejový zvyšok sa rozpustí v 50 ml metyletylketónu a pridá sa 17,4 g (0,1 mol) N-metyl-1-naftalénmetylamínu, 2,22 g tetrabutylammóniumjodidu a 26 ml vody. Suspenzia sa potom mieša počas 1 hodiny pri izbovej teplote. Ďalej sa mieša ešte ďalšie 2 hodiny pod refluxom, ochladí sa na teplotu 20 až 25 °C a pridá sa 40 ml metyletylketónu. Organická vrstva sa oddelí a pri rovnakej teplote sa pridá 10 ml konc. kyseliny chlorovodíkovej a zmes sa mieša po dobu 1 hodiny. Získaná suspenzia sa mieša 4 hodiny pri teplote 0 až 4 °C, a potom sa produkt odfiltruje a premyje 5 ml 5 °C metyletylketónu.

Získaný produkt sa suší na vzduchu pri teplote 40 °C.

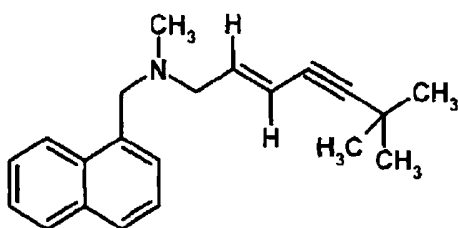
Výtazok: 11,7 g (38 %).

Teplota topenia: 204-204 °C.

Nečistoty (cis-izomér): 0,17 %.

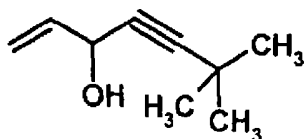
PATENTOVÉ NÁROKY

1. Spôsob prípravy (E)-N-metyl-N-(1-naftylmetyl)-6,6-dimetylhept-2-en-4-ynyl-1-amínu so vzorcom (I)



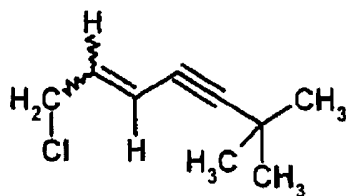
(I)

a jeho adičných solí s kyselinou, v y z n a ě u j ú c i s a t ý m , že sekundárny alkohol so vzorcom (IV)



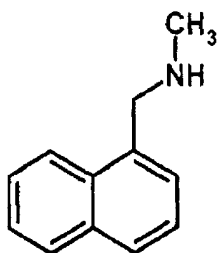
(IV)

reaguje s chlorovodíkovou kyselinou, získa sa zlúčenina so vzorcom (IIIb)



(IIIb)

obsahujúca E a Z izoméry v pomere 3,3 až 3,4 : 1, ktorá sa potom nechá reagovať so sekundárnym amínom so vzorcom (II)



(II)

v rozpúšťadle typu alifatického ketónu v prítomnosti bázy a voliteľne tiež jodidu ako katalyzátora, potom sa získaná zlúčenina so vzorcom (I) vo forme bázy a v pomere izomérov 3,3 až 3,4 : 1 prevedie vodnou kyselinou chlorovodíkovou priamo na hydrochloridovú soľ, vyžrážaný hydrochlorid E-izoméru sa oddelí a voliteľne sa známymi spôsobmi uvoľní báza a prevedie sa na farmaceuticky prijateľnú adičnú soľ s kyselinou.

2. Spôsob prípravy podľa nároku 1, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že na prípravu zlúčeniny so vzorcom (IIIb) sa použije 3 až 7 molov, výhodne 5 až 5,5 molov konc. vodnej kyseliny chlorovodíkovej.

3. Spôsob prípravy podľa nároku 1, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že zlúčenina so vzorcom (IIIb) reaguje so sekundárnym aminom so vzorcom (II) v prítomnosti bázy, výhodne N,N-diizopropyletylamínom pri teplote 20 až 80 °C počas 0 až 16 hodín, výhodne pri teplote 70 až 80 °C, počas 3 až 5 hodín.

4. Spôsob prípravy podľa nárokov 1 a 3, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že pri reakcii zlúčenín so vzorcami (II) a (IIIb) sa použije metylizobutylketón ako rozpúšťadlo typu alifatických ketónov.

5. Spôsob prípravy podľa nárokov 1, 3 a 4, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že reakcia zlúčenín so vzorcami (II) a (IIIb) v metylizobutylketóne prebieha v prítomnosti 1 až 10 mol. % jodidu, výhodne 5 až 7 mol. % tetrabutylammóniumjodidu.

6. Spôsob prípravy podľa nárokov 1, 3, 4 a 5, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že zlúčenina vzorci (I) získaná v metylizobutylketónovom roztoku sa prevedie na hydrochloridovú soľ pomocou 5 až 37 % kyseliny chlorovodíkovej upravením pH na hodnotu 1 až 3 pri teplote 10 až 30 °C, najlepšie pomocou 20 až 37 % kyseliny chlorovodíkovej na pH 1,5 až 2,0.

Koniec dokumentu