



Erteilt gemäß § 17 Absatz 1
Patentgesetz der DDR
vom 27. 10. 1983
in Übereinstimmung mit den entsprechenden
Festlegungen im Einigungsvertrag

4(51) C 07 C 87/28
C 07 C 85/26

DEUTSCHES PATENTAMT

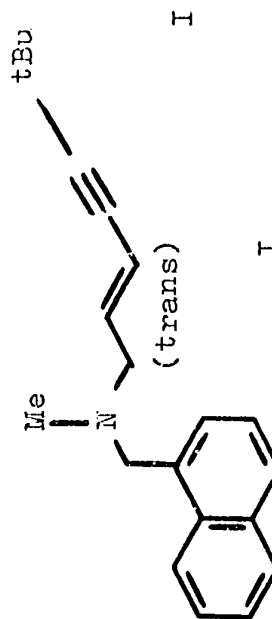
In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21)	DD C 07 C / 330 642 8	(22)	10.07.89	(44)	31.10.90
(71)	siehe (73)				
(72)	Fünfschilling, Peter, Dr., CH; Rucktäschel, Rudolf, Dr., DE				
(73)	Sandoz AG, Basel, CH				
(74)	Internationales Patentbüro Berlin, Wallstraße 23/24, Berlin, 1020, DD				

(54) Neues Verfahren zur Herstellung eines N-(1-Naphthylmethyl)-Heptenamirals

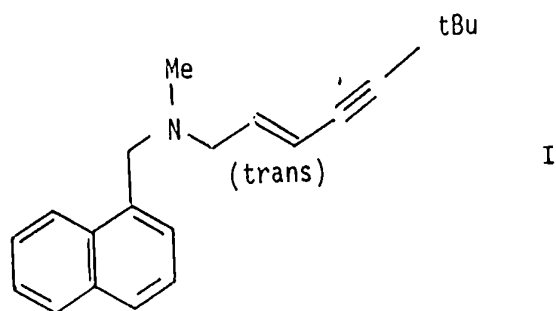
(55) (E)-N-Methyl-6,6-dimethyl-N-(1-naphthylmethyl)-hept-2-en-4-ynyl-1-amin-Herstellung, Antimykotikum

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung des (E)-N-Methyl-6,6-dimethyl-N-(1-naphthylmethyl)-hept-2-en-4-ynyl-1-amins der Formel I in freier Form oder in Säureadditionssalzform, wobei man ein Roh-Gemisch, enthaltend die Verbindung der Formel I und deren cis(Z)-Isomeres in freier Form als Base, einer Salzbildung unter simultaner Fällung des trans(E)-Isomeren unterwirft. Die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen finden als Antimykotikum zur Behandlung von insbesondere durch Dermatophyten verursachte Mykosen Verwendung.
Formel I



Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung des (E)-N-Methyl-6,6-dimethyl-N-(1-naphthylmethyl)-hept-2-en-4-yn-1-amins der Formel I



in freier Form oder in Säureadditionssalzform, dadurch gekennzeichnet, dass man ein Roh-Gemisch, enthaltend die Verbindung der Formel I und deren cis(Z)-Isomeren in freier Form als Base, einer Salzbildung unter simultaner Fällung des trans(E)-Isomeren unterwirft, und

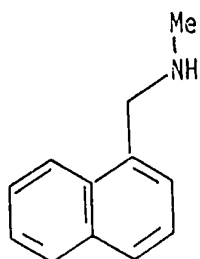
gewünschtenfalls anschliessend die so erhaltene Verbindung der Formel I in Salzform in die freie Form der Base oder in eine weitere Säureadditionssalzform überführt.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man die Umsetzung in Gegenwart eines Esters einer organischen Säure oder eines Gemisches eines Esters einer organischen Säure und weiterer organischer Lösungsmittel durchführt.

3. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man die Umsetzung in Gegenwart eines Esters einer organischen Säure oder eines Gemisches eines Esters einer organischen Säure und des entsprechenden Alkohols durchführt.

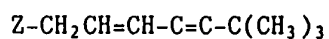
4. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man die Umsetzung in Gegenwart von Essigsäureethylester und Ethanol durchführt.
5. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man die Umsetzung in Gegenwart von Essigsäureethylester durchführt.
6. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man die Umsetzung anhand eines Rohgemisches durchführt, das die trans(E)- und cis(Z)-Isomeren im Verhältnis von etwa 4:1 bis etwa 7:1,5 enthält.
7. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man die Umsetzung anhand eines Rohgemisches durchführt, das die trans(E)- und cis(Z)-Isomeren im Verhältnis von etwa 3:1 enthält.
8. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man die Umsetzung anhand eines Rohgemisches durchführt, das etwa 70 bis etwa 40 % (w/w) an trans(E)-Isomeren, etwa 15 bis etwa 30 % (w/w) an cis(Z)-Isomeren und etwa 15 bis etwa 30 % (w/w) an weiteren Verunreinigungen oder Nebenprodukten enthält.
9. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man die Umsetzung anhand eines Rohgemisches durchführt, das etwa 60 % (w/w) an trans(E)-Isomeren, etwa 20 % (w/w) an cis(Z)-Isomeren und etwa 20 % (w/w) an weiteren Verunreinigungen oder Nebenprodukten enthält.

10. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, dass man die Verbindung der Formel II



II

mit einer Verbindung der Formel III



III

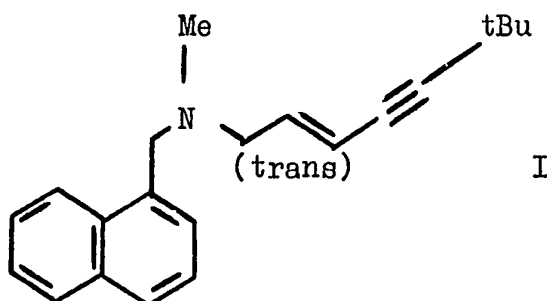
worin Z für eine Abgangsgruppe steht, umgesetzt und anschliessend das erhaltene Roh-Gemisch, enthaltend die Verbindung der Formel I und deren cis(Z)-Isomeren in freier Form als Base, einer Salzbildung unter simultaner Fällung des trans(E)-Isomeren unterwirft, und

gewünschtenfalls anschliessend die so erhaltene Verbindung der Formel I in Salzform in die freie Form der Base oder in eine weitere Säureadditionssalzform überführt.

Verfahren zur Herstellung von (E)-N-Methyl-6,6-dimethyl-N-(1-naphthylmethyl)-hept-2-en-4-yn-1-amin

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein neues Verfahren zur Herstellung des (E)-N-Methyl-6,6-dimethyl-N-(1-naphthyl-methyl)-hept-2-en-4-yn-1-amins der Formel I



in freier Form oder in Säureadditionssalzform.

Die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen finden als Antimykotikum zur Behandlung von insbesondere durch Dermatophyten verursachte Mykosen Verwendung.

Charakteristik des bekannten Standes der Technik

Die Verbindung der Formel I und deren Anwendung als Antimykotikum zur Behandlung von insbesondere durch Dermatophyten verursachten Mykosen sind beispielsweise aus der Europäischen Patentschrift Nr. 24 587 bekannt.

Im Beispiel 16 von EP 24 587 wird die o. e. Verbindung der Formel I spezifisch beschrieben und angegeben, daß sie nach

den Verfahren a), c) und e) der EP 24 587 hergestellt wird, analog zu den in der EP 24 587 ausführlich beschriebenen Beispielen 1, 3 und 6, die die Verfahren a), c) bzw. e) näher erläutern.

Gemäß den Beispielen 1, 3 und 6 in der EP 24 587 wird das Produkt jeweils als Base und in der Form eines Gemisches, bestehend aus dem cis(Z)- und trans(E)-Isomeren erhalten, und aus diesem Isomeren-Gemisch wird die trans(E)-Verbindung durch Chromatographie über Kieselgel erhalten, wobei als Laufmittel jeweils Toluol/Essigester verwendet wird, bei den Verfahren a) (Beispiel 1) und e) (Beispiel 6) im Verhältnis 4/1, und beim Verfahren c) (Beispiel 3) im Verhältnis 95/5.

Gemäß den Angaben in der EP 24 587 eluiert das trans(E)-Isomere zuerst, gefolgt vom cis(Z)-Isomeren. Danach wird die Base gewünschtenfalls in ein Säureadditionssalz umgewandelt.

Diese Herstellungsweise bietet den Nachteil, daß jeweils der Anteil des unerwünschten cis-Isomeren zusammen mit allfällig vorhandenen Nebenprodukten während der Chromatographie mitgeführt werden muß. Weiterhin ist ein Nachteil, abgesehen davon, daß die Chromatografie für die Herstellung größerer Mengen unerwünscht ist, daß die dabei anfallenden Lösungen der Basen für eine anschließende Salzbildung ungeeignet sind und somit erneut eingedampft und der Rückstand erneut gelöst werden muß. Die dabei auftretende thermische Belastung der Base ist unerwünscht.

In J. Med. Chem. 27 (1984) 1539-1543 ist offenbart, daß die Isomeren auch durch fraktionierte Kristallisation der Hydro-

chloridsalze aufgetrennt werden können, allerdings bedarf es zur Gewinnung des reinen trans(E)-Isomeren zweier Umkristallisierungen in 2-Propanol/Diethylether. Dieser Weg ist sehr umständlich und erfolgt unter Verwendung eines Ethers.

Ziel der Erfindung

Mit der Erfindung wird ein neues, vereinfachtes Verfahren zur Herstellung von hochreinen (E)-N-Methyl-6,6-dimethyl-N-(1-naphthyl-methyl)-hept-2-en-4-ynyl-1-amin bereitgestellt.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Der vorliegenden Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein neues Verfahren zur Herstellung eines N-(1-naphthylmethyl)-heptenamins zur Verfügung zu stellen.

Es wurde nunmehr überraschenderweise gefunden, daß die aufwendige chromatographische Trennung der Basen bzw. die ungünstige Umkristallisierung der Hydrochloride ausbleiben und durch eine einmalige, einstufige Salzbildung mit gleichzeitiger Fällung des trans(E)-Isomeren ausgehend von einem Gemisch der beiden Isomeren in Form der Basen ersetzt werden kann. Außerdem bleiben sämtliche vorhandenen Verunreinigungen in den Mutterlaugen der Fällung, wodurch ein hochreines Produkt erhalten wird.

Das erfindungsgemäße Verfahren besteht darin, daß man ein Roh-Gemisch- enthaltend die Verbindung der Formel I und deren cis(Z)-Isomeres in freier Form als Base, einer Salzbildung unter simultaner Fällung des trans(E)-Isomeren unterwirft,

und gewünschtenfalls anschließend die so erhaltene Verbindung der Formel I in Salzform in die freie Form der Base oder in eine weitere Säureadditionssalzform überführt.

Dabei kann aus einem Roh-Gemisch umgesetzt werden, das

neben dem trans(E)- und dem cis(Z)-Isomeren noch hohe Anteile, z.B. etwa 15 bis etwa 30 % (w/w) an allfälligen weiteren Verunreinigungen oder Nebenprodukten, usw. enthält. Das Ausgangsmaterial enthält z.B. etwa 15 bis etwa 30 % (w/w) an cis(E)-Isomeren, und etwa 70 bis etwa 40 % (w/w) an trans(E)-Isomeren. Das Verhältnis trans/cis liegt bei etwa 4:3 bis etwa 7:1,5, vorzugsweise bei etwa 3:1.

Zur Durchführung des erfindungsgemässen Verfahrens arbeitet man in einem Ester einer organischen Säure, oder in einem Gemisch eines Esters einer organischen Säure mit weiteren organischen Lösungsmitteln.

Als Ester verwendet man vorzugsweise einen Ester der Essigsäure, z.B. einen C₁₋₄Alkylester der Essigsäure, wie den Methyl-, Ethyl-, n-Butyl oder i-Butylester, insbesondere den Essigsäureethylester.

Als weitere organische Lösungsmittel, die im Gemisch mit dem obengenannten Ester der organischen Säure verwendet werden können, sind insbesondere die dem Ester entsprechenden Alkohole geeignet, z.B. Ethanol zusammen mit Essigsäureethylester, i-Propanol zusammen mit Essigsäureisopropylester, usw., vorzugsweise Ethanol zusammen mit Essigsäureethylester.

Vorzugsweise verwendet man den Ester einer organischen Säure allein, insbesondere den Essigsäureethylester.

Als Salzformen verwendet man vorzugsweise Salze mit Mineralsäuren, insbesondere das Hydrochlorid.

Die übrigen Reaktionsbedingungen sind analog zu ähnlichen bekannten Methoden. Man arbeitet vorzugsweise bei einer Temperatur von etwa -25° bis etwa 100°C, vorzugsweise bei Raumtemperatur von etwa 20 bis etwa 25°C.

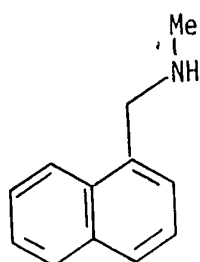
Das erfindungsgemässe Verfahren gestattet die Trennung der cis/trans-Isomeren mittels eines einzigen Arbeitsganges. Dies ist höchst überraschend. Als ausserdem höchst vorteilhaft erweist sich, das bei der einmaligen Fällung auch sämtliche Verunreinigungen in der Mutterlauge verbleiben und somit ein sehr reines Produkt in der notwendigen trans(E)-Form erhalten wird. Bevorzugt ist hierfür das Hydrochlorid.

Somit können überraschenderweise in einem einzigen, einmaligen Arbeitsschritt drei verschiedene Effekte, nämlich Salzbildung, Isomerentrennung und Reinigung, erreicht werden.

Als Ausgangsmaterial dient das Rohprodukt der Vorstufe mit dem gegebenen Isomerengemisch und allfällig vorhandenen Verunreinigungen, z.B. mit einem 3:1 trans(E)/cis(Z)-Verhältnis, in Form der Basen.

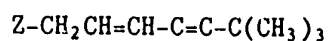
Die Verbindung der Formel I in freier Form lässt sich in bekannter Weise in weitere Säureadditionssalze überführen und umgekehrt. Bevorzugt ist das Hydrochlorid. So kann man aus dem erfindungsgemäss erhaltenen Säureadditionssalz der reinen trans-Form auf bekannte Weise die Verbindung der Formel I in freier Form als Base und daraus wieder weitere Säureadditionssalze herstellen. Man kann aber auch das so ursprünglich erhaltene Salz erneut umkristallisieren, um galenisch noch vorteilhafter zu verwendende Kristallformen und Korngrössen zu erzeugen. Dabei können auch andere als die oben angeführten Lösungsmittel und Lösungsmittelgemische verwendet werden, auch zusammen mit Wasser, wie z.B. Ethanol/Wasser-Gemische.

In einer bevorzugten Ausführungsform des erfindungsgemässen Verfahrens wird ein Roh-Gemisch, bestehend aus den beiden Isomeren trans(E)/cis(Z) in freier Form als Base eingesetzt, das erhalten wird durch Umsetzung der Verbindung der Formel II



II

mit einer Verbindung der Formel III



III

worin Z für eine Abgangsgruppe steht.

Die Umsetzung erfolgt analog zu bekannten Methoden. Die Verbindung der Formel II wird vorzugsweise in Säureadditionssalzform, z.B. als Hydrochlorid, eingesetzt, allerdings unter den normalerweise angewendeten alkalischen Bedingungen als Base mit der Verbindung der Formel III zur Reaktion gebracht. Die Verbindungen der Formel III liegen als E/Z-Gemisch vor. Man arbeitet in wässriger Lösung, vorzugsweise unter alkalischen Bedingungen, z.B. unter Verwendung von Natronlauge. Gewünschtenfalls wird ein inertes organisches Lösungsmittel zugesetzt, z.B. Toluol oder Ethanol. Die Temperatur variiert zwischen etwa Raumtemperatur und Siedetemperatur, sie beträgt vorzugsweise etwa 100°C. Z bedeutet z.B. Halogen, vorzugsweise

Chlor, Brom oder Jod, vorzugsweise Chlor oder Brom, oder eine organische Sulfonyloxygruppe mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen, z.B. Alkylsulfonyloxy mit vorzugsweise 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, vorzugsweise Mesyloxy, oder Alkylphenylsulfonyloxy mit vorzugsweise 7 bis 10 Kohlenstoffatomen, vorzugsweise Tosyloxy. Z bedeutet insbesondere Brom.

Die Trennung der cis/trans-Isomeren könnte nicht oder nur unter erschwerten Umständen, z.B. aufwendige Derivatisierung und Rückumwandlung, auf der Stufe der Verbindungen der Formel III durchgeführt werden, da diese einerseits als Flüssigkeit vorliegen und andererseits auch thermische Instabilitäten und weitere ungeeignete physikalische Eigenschaften aufweisen, wie z.B. Toxizität und übermäßige Reaktivität.

Das erfindungsgemäße Verfahren, das bezüglich der Herstellung der darin verwendeten Verbindung der Formel I einen wesentlichen Vorteil hinsichtlich Ausbeuten, technische Durchführbarkeit (Scale Up) und Umweltverträglichkeit im Vergleich zum bekannten Verfahren darstellt, kann im einzelnen wie im nachfolgenden Beispiel beschrieben, durchgeführt werden.

Ausführungsbeispiel

Beispiel: (E)-N-Methyl-6,6-dimethyl-N-(1-naphthylmethyl)-hept-2-en-4-ynyl-1-amin-hydrochlorid

a) Herstellung der Roh-Base

In einem 1000 l eingestellten Reaktor werden unter Stickstoff 200 l Wasser vorgelegt, 85,0 kg N-Methyl-naphthalin-1-methylamin-hydrochlorid (J.Am.Chem.Soc. 65 [1943] 1984; J.Org.Chem. 12 [1947] 760) zugefügt, und unter Rühren innert ca. 10 Minuten bei Innentemperatur ca. 20 ° bis 30 °C 102 l 30%iger Natronlauge zufließen gelassen. Die Zugabe ist nur schwach exotherm. Anschließend wird das Reaktionsgemisch zum Rückfluß aufgeheizt (Innentemperatur etwa 100 ° bis 105 °C).

Innert 90 Minuten werden 94,4 kg 1-Brom-6,6-dimethyl-2-hepten-4-in (A. Stütz und G. Petranyi, J. Med. Chem. 27 (1984) 1539) (ca. 3:1 E/Z-Gemisch) gleichmäßig am Rückfluß zufließen gelassen. Nach 3 Stunden Reaktionsdauer wird das Reaktionsgemisch über ca. 90 Minuten auf Innentemperatur 30 °C abgekühlt. Beim Abkühlen kann eine Suspension entstehen, die sich nach Zugabe von 565 l Toluol in ein gut trennbares 2-Phasengemisch umwandelt. Man rührt noch 10 Minuten bei 30 °C Innentemperatur, trennt die untere, wässrige Phase (ca. 325 l, pH ca. 12) ab, läßt die obere, Toluolphase (ca. 700 l) in einen zweiten Tank ab. Die untere, wässrige Phase wird mit 115 l Toluol 5 Minuten ausgerührt, die Phasen läßt man ca. 30 Minuten trennen, und fügt diese zweite Toluolphase dem obigen zweiten Tank ebenfalls zu. Die vereinigten Toluolphasen werden viermal mit je 140 l Wasser je 5 Minuten ausgerührt und je 15 Minuten trennen gelassen. Nach Abtrennen der unteren, wässrigen Phasen wird die obere, Toluolphase (ca. 810 l) unter Verwendung eines Filterhilfsmittels, wie z. B. Cellflok^R unter leichtem Stickstoffdruck filtriert, das Filter mit 25 l Toluol nachgewaschen und die vereinigten Filtrate (ca. 835 l) in einem 630 l Reaktor portionsweise (erster Ansatz etwa 400 l) bei

Innentemperatur etwa 40° bis 55°C und Teilvakuum ca. 120-40 mbar über ca. 5 Stunden eingedampft. Das abdestillierte Toluol wird recycelt. Der flüssige Rückstand wird entgast (ca. 40 mbar, 60°C) und auf 40°C gekühlt. Man erhält das N-Methyl-6,6-dimethyl-N-(1-naphthylmethyl)-hept-2-en-4-ynyl-1-amin in Form der Base (etwa 3:1 Gemisch der (E)- und (Z)-Isomeren) als braungelbes, viskoses Öl:

Ausbeute: ca. 140 kg (enthaltend ca. 79.3 kg
trans(E)-Isomer = 66.5% der Theorie)

Qualität: Bromidgehalt: ca. 100 ppm.

< 2% Ausgangsprodukt

dünnschichtchromatographisch
nachweisbar.

b) Salzbildung und Isomerentrennung

Ca. 50 kg der wie unter a) beschrieben erhaltenen Base, enthaltend 30 kg trans(E)-Isomere, 10 kg cis(Z)-Isomere und 10 kg Nebenprodukte, Verunreinigungen und Restlösungsmittel, werden zusammen mit 10 l Essigsäureethylester in einem 400 l Reaktor vorgelegt und mit 205 l Essigsäureethylester versetzt. Bei 20°C Innentemperatur wird bis zur vollständigen Lösung gerührt. Danach wird über ein 2 µm Pallfilter in einem zweiten 400 l-Reaktor filtriert, auf 20°C Innentemperatur und 0.5 bar (400 Torr) Unterdruck eingestellt. Dann werden 6.2 kg Salzsäuregas bei Innentemperatur 20° bis 25°C eingepresst. Der Druck steigt nicht über 0.3 bar Ueberdruck an. Nach beendeter Zugabe wird Abluft über Laugewäsche geleitet und anschliessend mit wasserfeuchtem Indikatorpapier kontrolliert, dass der pH der Suspension etwa 2 beträgt.

Die Suspension (etwa 280 l) wird noch 4 bis 15 Stunden bei Innentemperatur 20°C gerührt und danach zentrifugiert, der

Reaktor wird mit 5 l Essigsäureethylester gespült. Das Feuchtprodukt auf der Zentrifuge wird in vier Portionen mit 80 l Essigsäureethylester gewaschen und bei ca. 1000 rpm ausgeschwungen (die Essigsäureethylester-Filtrate werden eingeeengt und das Lösungsmittel recycclisiert). Man erhält etwa 40 kg Feuchtprodukt, das man 10 Stunden bei Aussentemperatur 50°C/50 Torr und 5 Stunden bei Aussentemperatur 60°C/5-10 Torr austrocknet. Man erhält das reine trans(E)-N-Methyl-6,6-dimethyl-N-(1-naphthylmethyl)-hept-2-en-4-ynyl-1-amin-hydrochlorid.

Ausbeute: 29,1 kg trans(E)-Isomer (= 86.2% der
Theorie)

Qualität: Dünnschichtchromatographie: ca. 0.3%
max. Nebenprodukte inkl. cis(Z)-Isomer

Gehalt (Titrierung HClO_4): 100% $\pm$ 2.0%

Bromidgehalt: < 500 ppm

Schmelzpunkt: 203-205°C

Trocknungsverlust : < 0,5 %