



MINISTERO DELLO SVILUPPO ECONOMICO  
DIREZIONE GENERALE PER LA LOTTA ALLA CONTRAFFAZIONE  
UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI

DOMANDA NUMERO	102001900912754
Data Deposito	02/03/2001
Data Pubblicazione	02/09/2002

Titolo

METODO PER LA SINTESI DI TERBINAFINA.

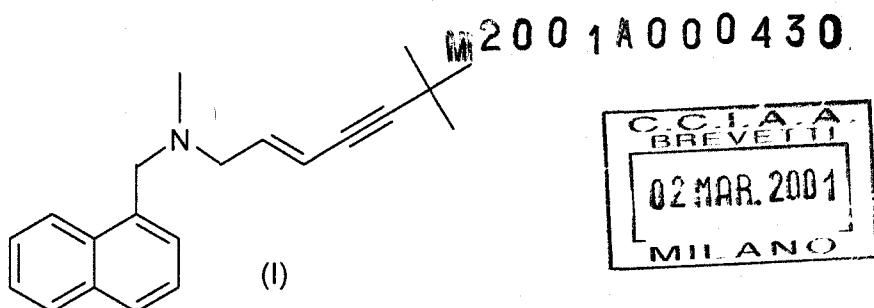
6463 M Descrizione del brevetto per invenzione industriale avente per  
FM/mgg titolo:

**"METODO PER LA SINTESI DI TERBINAFINA"**

a nome : Dinamite Dipharma SPA in forma abbreviata Dipharma SpA  
con sede a : Basiliano (Udine)

\*\*\*

La presente invenzione riguarda un processo per la preparazione di terbinafina o (E)-N-(6,6-dimetil-2-epen-4-inil)-N-metil-1-naftalenmetilammina, un noto farmaco ad attività antimicotica per uso topico appartenente alla classe delle propenilammime, la cui formula è riportata di seguito.



**Tecnica Antecedente**

La terbinafina è stata descritta in US 4755538 che riporta diversi metodi per la sua preparazione. In particolare, sono descritti procedimenti che prevedono:

- la alchilazione della N-metil-1-naftalenmetilammina con trans-6,6-dimetilept-2-ene-4-inil-1-bromuro;
- l'idrogenazione catalitica di N-metil-N-(1-naftalenmetil)-6,6-dimetilept-2,4-dienil-1-ammina;
- amminazione riducente di 1-naftilmethylammina con trans-6,6-dimetilept-2-ene-4-ino-1-ale in presenza di formaldeide e sodio boroidruro.

Tali procedimenti non sono convenienti in quanto portano anche alla formazione dello stereoisomero indesiderato (Z) che deve quindi essere rimosso con metodi cromatografici.

US 5817875 descrive altri processi che comprendono la reazione di N-metil-1-naftalenmetilammina con epicloridrina o con bromoacetaldeide dialchilacetale, seguita dall'introduzione della catena laterale alchinica per reazione del gruppo epossi con un litio terutilacetilene e successiva disidratazione, oppure per reazione del carbonile acetalico con una ilide opportuna secondo Wittig. Anche in questo caso, l'isomero desiderato E è accompagnato dall'isomero Z.

Sono state inoltre descritte vie sintetiche stereospecifiche per l'ottenimento della terbinafina impiegando reagenti organometallici.

In un lavoro di A. Stutz et al., (Int. Conf. Organomet. Chem. 1274; 1985 Abs. 329) il 6,6-dimetilept-1-ene-4-inil-3-idrossi dopo acetilazione e condensazione con N-metil-1-naftalenmetilammina in presenza di palladio(0)tetrakis(trifenilfosfina) e trietilammina fornisce la terbinafina e il suo (Z)-isomero. Una parziale selettività a favore di uno degli isomeri può essere ottenuta modificando le condizioni sperimentali e utilizzando un catalizzatore di palladio legato a un polimero (B.M. Trost et al., J. Am. Chem. Soc., 100, 7779;1978).

Una ulteriore sintesi stereoselettiva della terbinafina è descritta da D.E. Rudisile, L.A. Castonguay e J.K. Stille in Tetrahedron Lett., 29. 13. 1509-15; 1988.

Questo lavoro è basato sul fatto che le reazioni di "coupling" tra alogenuri vinilici e alchinil-stannani catalizzate da palladio procedono con

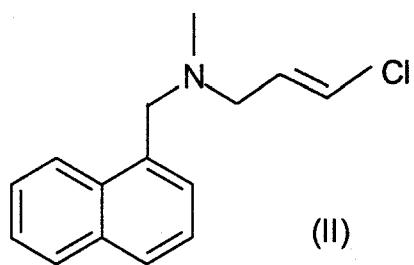
rese elevate e con ritenzione di stereochimica del doppio legame.

Una sintesi di terbinafina e, più in generale, di ammino-enin derivati è descritta da M. Alani et al., in Tetrahedron Lett., 37, 1, 57-8; 1996, e comprende la reazione di amminovinilcloruri 1-alchini in presenza di complessi di palladio in piperidina.

Gli autori descrivono che per amminazione di (E)-1,3-dicloropropene con N-metil-1-naftalenmetilammina in acetonitrile in presenza di carbonato potassico ed una quantità catalitica di potassio ioduro (10%) si ottiene selettivamente l'(E)-vinilcloruro corrispondente. Facendo reagire il prodotto così ottenuto con terbutilacetilene in presenza di piperidina e una quantità catalitica di palladio diclorodibenzonitrile e rame(I)ioduro si ottiene stereospecificatamente la terbinafina (I) con rese pressoché quantitative.

### DESCRIZIONE DELL'INVENZIONE

Si è ora trovato che la terbinafina può essere ottenuta vantaggiosamente per reazione di terbutilacetilene con un composto di formula (II)



in presenza di sali di rame (I) e di una base.

Il processo secondo l'invenzione costituisce un miglioramento del metodo descritto da Alani M et al, sopra citato, che prevede, per la stessa reazione, l'uso di due catalizzatori metallici, uno a base di palladio e uno a base di rame. Infatti, la possibilità di usare il solo sale di rame semplifica la

fase di lavorazione e purificazione ed evita rischi di contaminazione da palladio del prodotto finale.

Il procedimento dell'invenzione è inoltre vantaggioso in termini di rese e selettività.

Opportuni sali di rame (I) impiegabili secondo l'invenzione sono gli alogenuri, preferibilmente lo ioduro.

Come basi si possono preferibilmente impiegare ammine quali piridina, piperidina, piperazina, morfolina, diisopropilammina, trietilammina, n-ottilammina, n-butilammina, picolina etc. E' particolarmente preferito l'uso della n-butilammina.

La reazione viene condotta in presenza o non di solvente a una temperatura compresa fra 20°C e 100°C, preferibilmente 60°-90°C, in presenza di una quantità catalitica di sale di rame (I) compresa fra 1% e 30% molare, preferibilmente 10-20% molare.

I seguenti esempi illustrano l'invenzione in maggior dettaglio

Esempio 1: Preparazione di terbinafina grezza

Ad una soluzione di cloruro vinilico (II) (1,9 g; 7,73 mmoli) in n-butilammina (2,8 g; 38,6 mmoli), si aggiungono terbutilacetilene (0,8 g; 9,74 mmoli) e rame(I)ioduro (0,30 g; 1,55 mmoli). Si scalda la miscela in atmosfera inerte, alla temperatura di 80°C e si mantiene in queste condizioni per 22 ore.

Si raffredda la sospensione a temperatura ambiente, si diluisce con toluene (20 mL) e acqua (10 mL). Si separano le fasi e la fase toluenica sovrastante viene concentrata a residuo sotto vuoto.

Si ottiene un olio viscoso di g 2,3 costituito da terbinafina grezza.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ in ppm): 1,25 (s, 9H), 2,22 (s, 3H), 3,13 (dd, 2H), 3,90 (s, 2H), 5,67 (m, 1H), 6,15 (m, 1H), 7,36-8,31 (aromatici, 7H).

GC-MS (m/e): 291 (M<sup>+</sup>), 276, 234, 196, 141

Esempio 2: Preparazione di terbinafina grezza

Ad una soluzione di cloruro vinilico (II) (1,9 g; 7,73 mmoli) in piperidina (3,3 g; 38,6 mmoli), si aggiungono terbutilacetilene (0,8 g; 9,74 mmoli) e rame(I)ioduro (0,30 g; 1,55 mmoli). Si scalda la miscela in atmosfera inerte, alla temperatura di 80°C e si mantiene in queste condizioni per 22 ore.

Si raffredda la sospensione a temperatura ambiente, si diluisce con toluene (20 mL) e acqua (10 mL). Si separano le fasi e la fase toluenica sovrastante viene concentrata a residuo sotto vuoto.

Si ottiene un olio viscoso di g 2,4 costituito da terbinafina grezza.

Esempio 3: Preparazione di terbinafina grezza

Ad una soluzione di cloruro vinilico (II) (1,9 g; 7,73 mmoli) in dimetilformammide (3,8 mL) si aggiungono n-butilammina (1,12 g; 15,5 mmoli), terbutilacetilene (0,8 g; 9,74 mmoli) e rame(I)ioduro (0,30 g; 1,55 mmoli). Si scalda la miscela in atmosfera inerte, alla temperatura di 100°C e si mantiene in queste condizioni per 24 ore.

Si raffredda la sospensione a temperatura ambiente, si diluisce con toluene (20 mL) e acqua (10 mL). Si separano le fasi e la fase toluenica sovrastante viene concentrata a residuo sotto vuoto.

Si ottiene un olio viscoso di g 2,6 costituito da terbinafina grezza.

Esempio 4: Preparazione di terbinafina grezza

Ad una soluzione di cloruro vinilico (II) (1,9 g; 7,73 mmoli) in

n-butilammina (2,8 g; 38,6 mmoli), si aggiungono terbutilacetilene (0,8 g; 9,74 mmoli) e rame(I)ioduro (0,07 g; 0,38 mmoli). Si scalda la miscela in atmosfera inerte, alla temperatura di 80°C e si mantiene in queste condizioni per 40 ore.

Si raffredda la sospensione a temperatura ambiente, si diluisce con toluene (20 mL) e acqua (10 mL). Si separano le fasi e la fase toluenica sovrastante viene concentrata a residuo sotto vuoto.

Si ottiene un olio viscoso di g 1,5 costituito da terbinafina grezza.

Esempio 5: Preparazione di terbinafina grezza

Ad una soluzione di cloruro vinilico (II) (1,9 g; 7,73 mmoli) in n-butilammina (2,8 g; 38,6 mmoli), si aggiungono terbutilacetilene (0,8 g; 9,74 mmoli) e rame(I)bromuro (0,33 g; 2,28 mmoli). Si scalda la miscela in atmosfera inerte, alla temperatura di 80°C e si mantiene in queste condizioni per 22 ore.

Si raffredda la sospensione a temperatura ambiente, si diluisce con toluene (20 mL) e acqua (10 mL). Si separano le fasi e la fase toluenica sovrastante viene concentrata a residuo sotto vuoto.

Si ottiene un olio viscoso di g 1,8 costituito da terbinafina grezza.

Esempio 6: Preparazione di terbinafina cloridrato

Ad una soluzione di terbinafina grezza (esempio 1, ~ 7,7 mmoli) in acetone (16 mL) si aggiunge acido cloridrico soluzione 37% p/p (0,76 g, 7,7 mmoli). Si innesca la cristallizzazione con terbinafina cloridrato puro e si raffredda a -10°C.

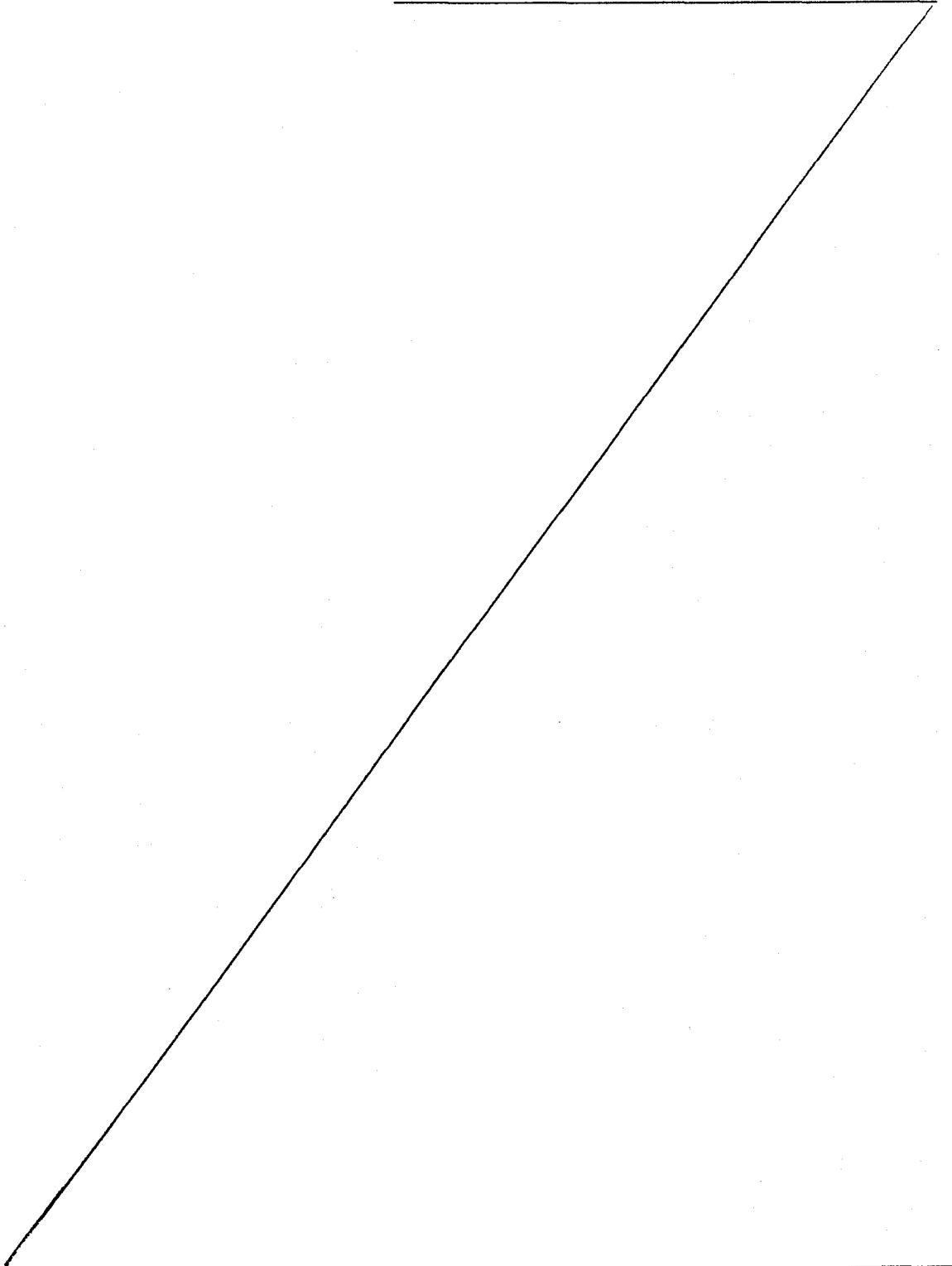
Dopo 1 ora si filtra e si lava il solido con acetone. Dopo essiccamiento si ottengono 2,0 g di terbinafina cloridrato puro come solido bianco (resa 80%

a partire dal cloruro vinilico II).

<sup>1</sup>H NMR (DMSO d<sub>6</sub>, δ in ppm): 1,18 (s, 9H), 2,52 (d, 3H), 3,90 (m, 2H), 4,78 (m, 2H), 6,00 (d, 1H), 6,24 (m, 1H), 7,43-8,43 (aromatici, 7H), 11,4 (s, 1H).

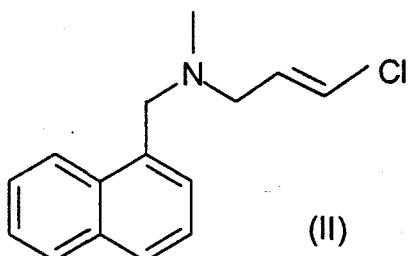
Purezza HPLC: 99,93%

Punto di fusione: 205° - 206°C



## RIVENDICAZIONI

1. Processo per la preparazione di terbinafina che comprende la reazione di terbutilacetilene con un composto di formula (II)



caratterizzato dal fatto che la reazione viene effettuata in presenza di sali di rame (I) e di una base, in assenza di palladio.

2. Processo secondo la rivendicazione 1 in cui i sali di rame (I) sono gli alogenuri.
3. Processo secondo la rivendicazione 2 in cui il sale di rame (I) è lo ioduro.
4. Processo secondo una delle rivendicazioni da 1 a 2 in cui le basi sono ammine.
5. Processo secondo la rivendicazione 4, in cui le basi sono scelte fra piridina, piperidina, piperazina, morfolina, diisopropilammina, trietilammina, n-ottilammina, n-butilammina, picolina.
6. Processo secondo la rivendicazione 5 in cui la base è n-butilammina.

Milano, 2 marzo 2001

Il Mandatario  
(Banfi Paolo)  
di Bianchetti Bracco Minoja S.r.l.

