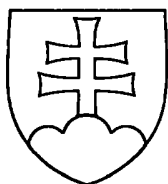


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) SK



ÚRAD  
PRIEMYSELNÉHO  
VLASTNÍCTVA  
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

ZVEREJNENÁ  
PRIHLÁŠKA VYNÁLEZU

- (22) Dátum podania prihlášky: 8. 9. 1999  
(31) Číslo prioritnej prihlášky:  
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky:  
(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority:  
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: 11. 6. 2001  
Vestník ÚPV SR č.: 06/2001  
(62) Číslo pôvodnej prihlášky v prípade vylúčenej prihlášky:  
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky podľa PCT:  
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky podľa PCT:

(21) Číslo dokumentu:

1219-99

(13) Druh dokumentu: A3

(51) Int. Cl.7 :

C07C 209/00

C07C 209/82

(71) Prihlasovateľ: SLOVAKOFARMA, a. s., Hlohovec, SK;

(72) Pôvodca: Kakalik Ivan, Ing., Šenkvice, SK;  
Oremus Vladimír, Ing., CSc., Bratislava, SK;  
Šmahovský Vendelín, Ing., Pezinok, SK;

(74) Zástupca:

(54) Názov: Spôsob výroby terbinafinu a medziprodukt jeho prípravy E-izomér tozylátovej soli (E)-N3-chlór-2-propenyl)-N-metyl-1-naftalén-metylamínu

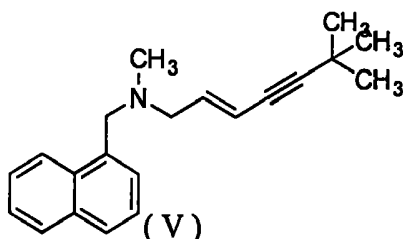
(57) Anotácia:  
Opisuje sa spôsob výroby farmaceutickej substancie terbinafin, t. j. (E)-N-(6,6-dimetyl-2-heptén-4-ynyl)-N-metyl-1-naftalénmetylamínu, cez nový medziprodukt čistý E-izomér tozylátovej soli N-(3-chlór-2-propenyl)-N-metyl-1-naftalénmetylamínu, ktorý sa získa novým delením zmesi E a Z izomérov N-(3-chlór-2-propenyl)-N-metyl-1-naftalénmetylamínu. Tozylátová soľ (E)-N-(3-chlór-2-propenyl)-N-metyl-1-naftalén metylamínu sa používa ako východisková látka pri príprave farmaceutickej substancie terbinafin v humánnej medicíne.

SK 1219-99 A3

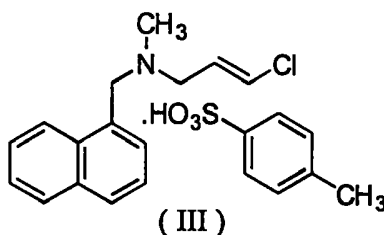
**Spôsob výroby terbinafinu a medziprodukt jeho prípravy E-izomér tozylátovej soli (E)-N-(3-chlór-2-propenyl)-N-metyl-1-naftalénmetylamínu.**

**Oblasť techniky:**

Tento vynález sa týka spôsobu výroby (E)-N-(6,6-dimetyl-2-heptén-4-ynyl)-N-metyl-1-naftalénmetylamínu (terbinafinu) vzorca V, resp. jeho hydrochloridu.



Ďalej sa tento vynález týka jeho nového medziproduktu E-izoméru tozylátovej soli N-(3-chlór-2-propenyl)-N-metyl-1-naftalénmetylamínu vzorca III využitého pri príprave terbinafinu



a nového spôsobu delenia E a Z izomérov N-(3-chlór-2-propenyl)-N-metyl-1-naftalénmetylamínu za účelom získania čistého E-izoméru tozylátovej soli N-(3-chlór-2-propenyl)-N-metyl-1-naftalénmetylamínu vzorca III.

**Doterajší stav techniky:**

Terbinafin patrí do skupiny alylamínových fungistatických antimykotík s relatívne širokým spektrom zahrňujúcim dermatofyzy, kvasinky, dimorfné huby a aspergily. Mechanizmus účinku spočíva v inhibícii syntézy ergosterolu nezávisle na cytochróme P-450 (inhibuje skvalén epoxidázu). Má výhodné farmakokinetické vlastnosti (dlhý biologický polčas) a veľmi dobrý prienik do tukového tkaniva (kože a nechtov). Jeho príprava je opísaná v patentovej prihláške a v publikácii: A. Stuetz, Eur. pat. Appl. 24,587 (1981 Sandoz), A. Stuetz, G. Petranyi a kol., *J. Med. Chem.* **27**, 1539 (1984).

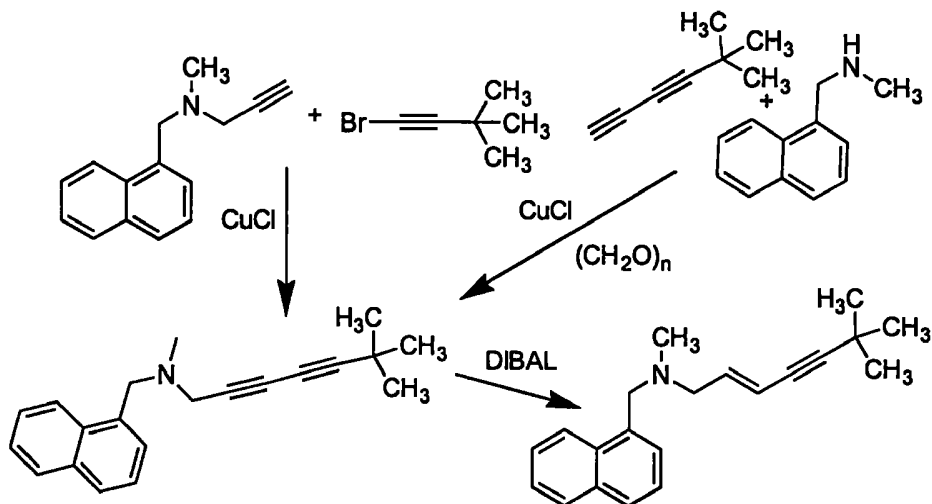
Ako špecifický inhibítor skvalén epoxidázy, kľúčového enzýmu v biosyntéze ergosterolu v hubách je opísaný v G. Petranyi a kol., *Science*, **224**, 1239 (1984) a N. S. Ryder, *Antimicrob. Ag. Chemother.* **27**, 252 (1985).

Terbinafin môžeme pripraviť rôznymi spôsobmi.

Prvý spôsob (*J. Med. Chem.*, **27**, 1539 (1984), *Tetrahedron Lett.*, 3145 (1979) a *Tetrahedron*, **41**, 5685 (1985)) popisuje parciálnu redukciu 1,3-diinyl amínov s diizobutylalumiňium hydridom s dobrou selektivitou a vysokým výťažkom (Schéma 1.). 1,3-diinyl amíny získame reakciou s acetylénom propargyl amínového derivátu a brómocetylénu v prítomnosti chloridu medného, alebo Manichovou reakciou sekundárneho amínu, 1,3-

diinovej zlúčeniny a paraformaldehydu. Tento spôsob sa v priemyselnom merítku nedá použiť.

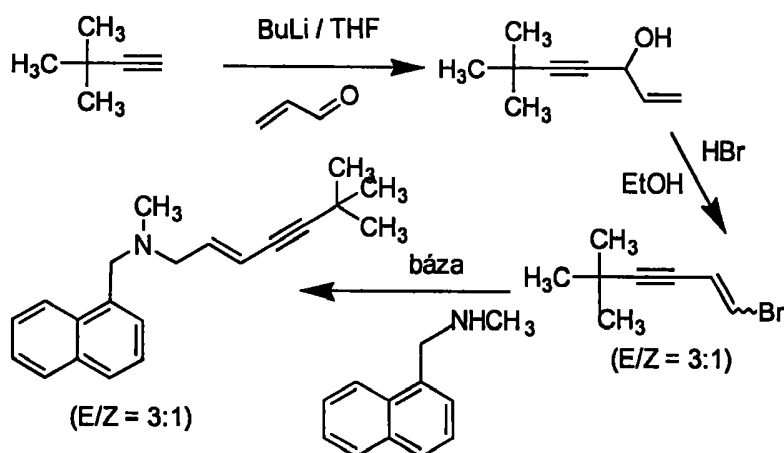
Schéma 1.



Ďalším spôsobom (*J. Med. Chem.*, 27, 1539 (1984) a *J. Med. Chem.*, 36, 2820 (1993) z ktorých vychádza európsky patentový spis č. 24587 (Sandoz)) pripravíme 6,6-dimetylheptén-4-ynyl-1-bromid v pomere E:Z = 3:1, ktorý následne reaguje s N-metyl-1-naftalénmetylamínom za vzniku izomérskej zmesi (E/Z = 3:1) terbinafinu. Žiadaný E-izomer sa izoluje chromatografiou cez silikagel (Schéma 2.).

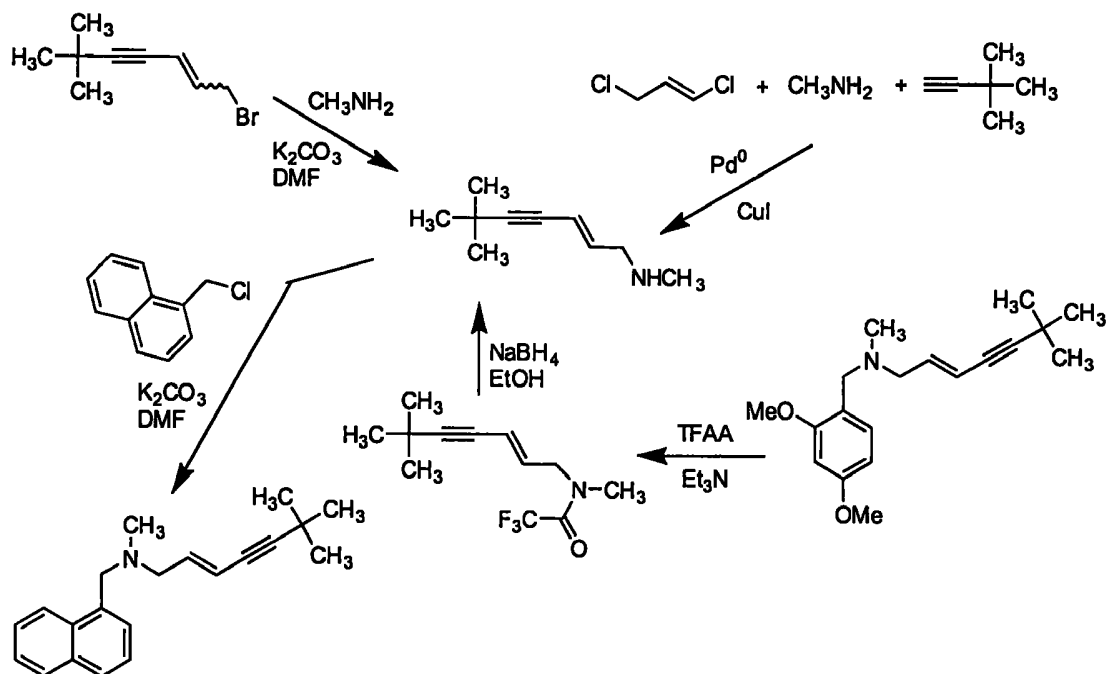
Neskôr Sandoz opísal spôsob delenia E a Z izomérov terbinafinu cez jeho adičnú soľ s anorganickou kyselinou, najmä s kyselinou chlorovodíkovou v českom patente 280412 a v analogickom slovenskom patente 279896. Zo zmesi E a Z izomérov (asi 3:1) terbinafinu hydrochloridu v etylacetáte sa vyzráža len čistý E izomér. Týmto spôsobom firma Sandoz v súčasnosti priemyselne pripravuje terbinafin hydrochlorid.

Schéma 2.



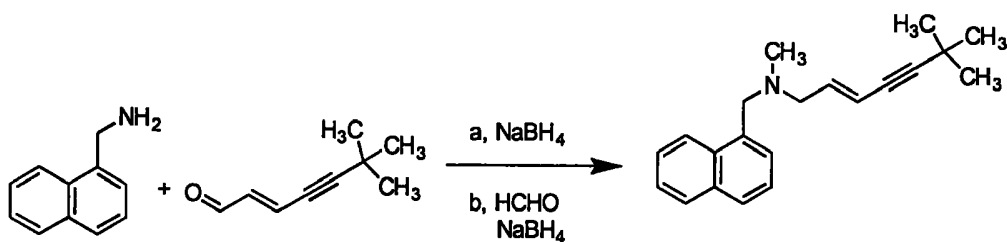
*Tetrahedron*, **47**, 4591 (1991), JP 257310 (Banyu), ES 8605761 (Inke, S.A.) a *Tetrahedron Lett.*, **37**, 56 (1996) opisujú rôznymi spôsobmi prípravu (*E*)-6,6-dimetylheptén-4-ín-1-metylamínu (Schéma 3.), ktorý v ďalšom stupni reaguje s chlórmetylnaftalénom.

Schéma 3.



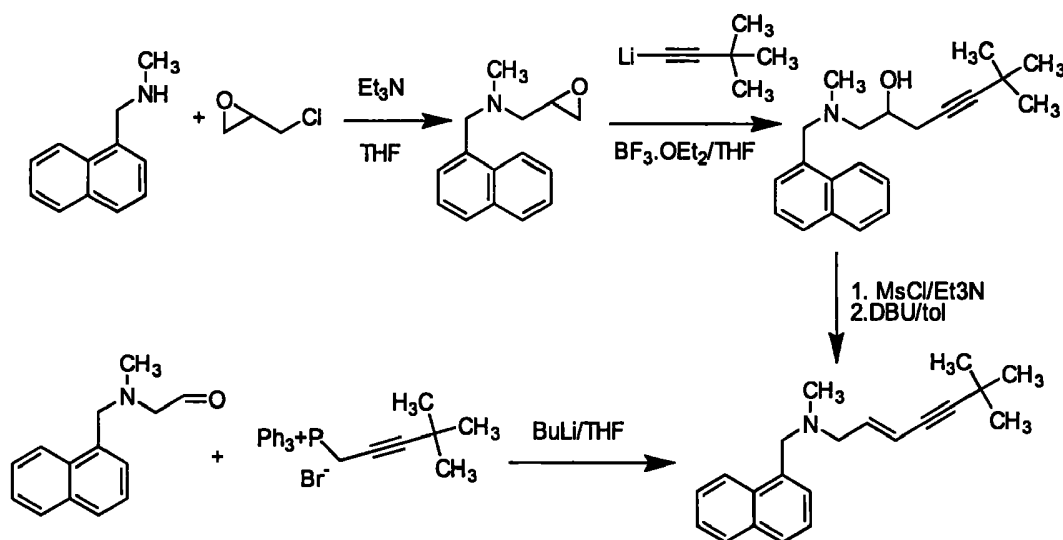
Kanadský patent 1 157023 sa týka metódy prípravy terbinafinu redukčnou amináciou naftylamínu s (*E*)-6,6-dimetylhept-2-en-4-ín-1-alom v prítomnosti formaldehydu a sodium borohydridu (Schéma 4.).

Schéma 4.



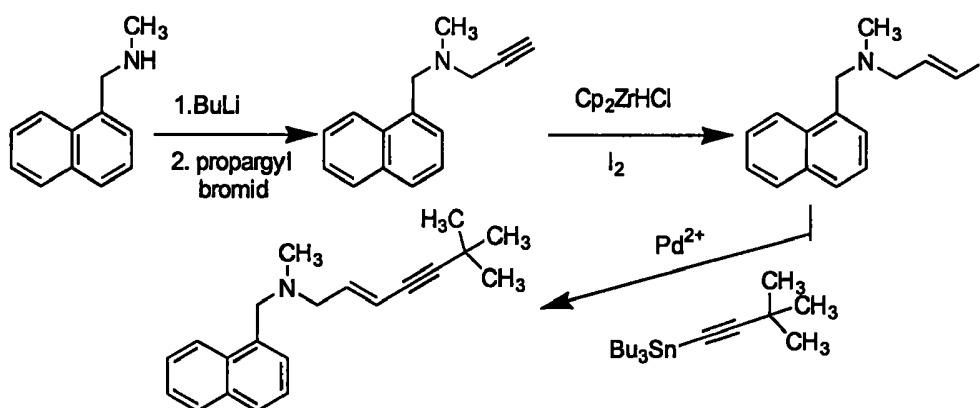
V novozélandskom patente 280065 sa vychádza z 2,3-epoxipropánu alebo s (3-alkyl-1-propargyl)trifenylfosfónium bromidu (Schéma 5.). V prvom prípade *N*-metyl-1-naftalénmetylamín reaguje s epichlórhydrínom v bazickom prostredí za vzniku *N*-metyl-1-naftylmetyl-2,3-epoxipropánu. Vzniknutý epoxid sa ďalej otvára s lítium *tert*-butylacetylénom v prítomnosti eterátu borón trifluoridu za vzniku sekundárneho alkoholu. Voľná hydroxy skupina sa ochráni ľahko odstupujúcou skupinou ako je metánsulfonát alebo tozylát. V poslednom kroku sa ľahko odstupujúca skupina odstráni silnou bázou 1,8-diazabicyklo[5.4.0]undekán-7-énu za vzniku zmesi izomérov terbinafinu. V druhom procese *N*-metyl-1-naftalénmetylamín reaguje s brómacetaldehyd dialkylacetáлом v bazickom prostredí za vzniku amín acetátu, ktorý sa hydrolyzuje v kyslom prostredí, čím vzniká aldehyd, z ktorého Wittigovou reakciou pripravíme izomérenú zmes terbinafinu. Obidvomi metódami sa pripraví izomérená zmes terbinafinu, čo nie je žiadúce.

Schéma 5.



V *Tetrahedron Lett.*, 29, 1509 (1988), príprava začína lítnou soľou *N*-metyl-1-naftalénmetylamínu, ktorá ďalej reaguje s propargyl bromidom za vzniku propargyl amínového derivátu. Vzniknutý produkt podlieha hydrozirkonácii so zirkonocén chlórhydridom a po pridani jódú vzniká (*E*)-3-jódalyl amín, ktorý reaguje so zinočnatou soľou 3,3-dimetyl-1-butínu za použitia dvojmočného paládiového katalyzátora (Schéma 6.). Táto príprava je z komerčného hľadiska náročná a hlavne drahá.

Schéma 6.

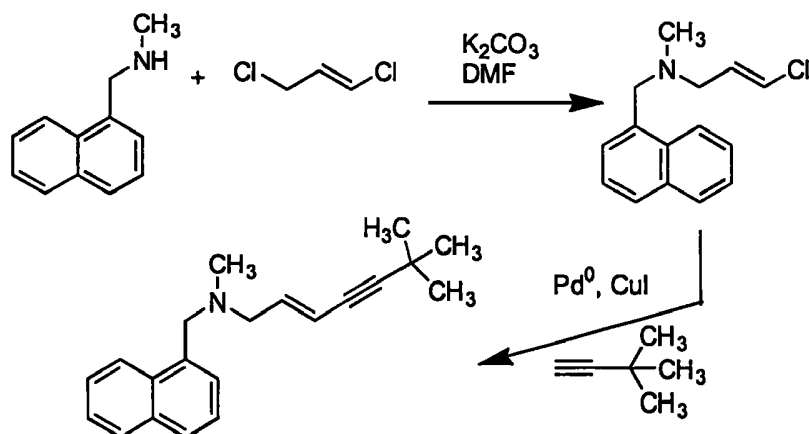


Najjednoduchšia príprava využíva reakciu (*E*)-1,3-dichlórpropénu s *N*-metyl-1-naftalénmetylamínom a vzniknutý produkt (*E*)-*N*-(3-chlór-2-propenyl)-*N*-metyl-1-naftalénmetylamín ďalej reaguje s *tert*-butylacetylénom v prítomnosti paládiového katalyzátora, bázy a CuI (Schéma 7).

Príprava zmesi *E* a *Z* (9:1) izomérov *N*-(3-chlór-2-propenyl)-*N*-metyl-1-naftalénmetylamínu je podrobne opísaná v patentoch *EP 0421302 A2* a *US 5231183 (JP 257310/89)*, kde sa vychádzalo zo zmesi *E* a *Z* izomérov 1,3-dichlórpropénu a následným chromatografickým prečistením cez stĺpec silikagelu sa získal čistý *E* izomér, z ktorého v druhom stupni sa pripravil čistý *E*-izomér terbinafinu.

Tento spôsob prípravy má nevýhodu pri čistení pripravenej reakčnej izomérskej zmesi chromatografovaním. Chromatografia je pre prípravu väčších množstiev nevhodná, z hľadiska ceny a čistoty produktu. Roztoky bázy, ktoré chromatografiou získame sú tiež na prípravu terbinafinovej bázy nevhodné a musia sa znovu odparovať a odparok sa musí opäť rozpúšťať. Takéto tepelné zaťaženie bázy (*E*)-*N*-(3-chlór-2-propenyl)-*N*-metyl-1-naftalénmetylamínu, ku ktorému pritom dochádza, je nežiadúce.

Schéma 7.



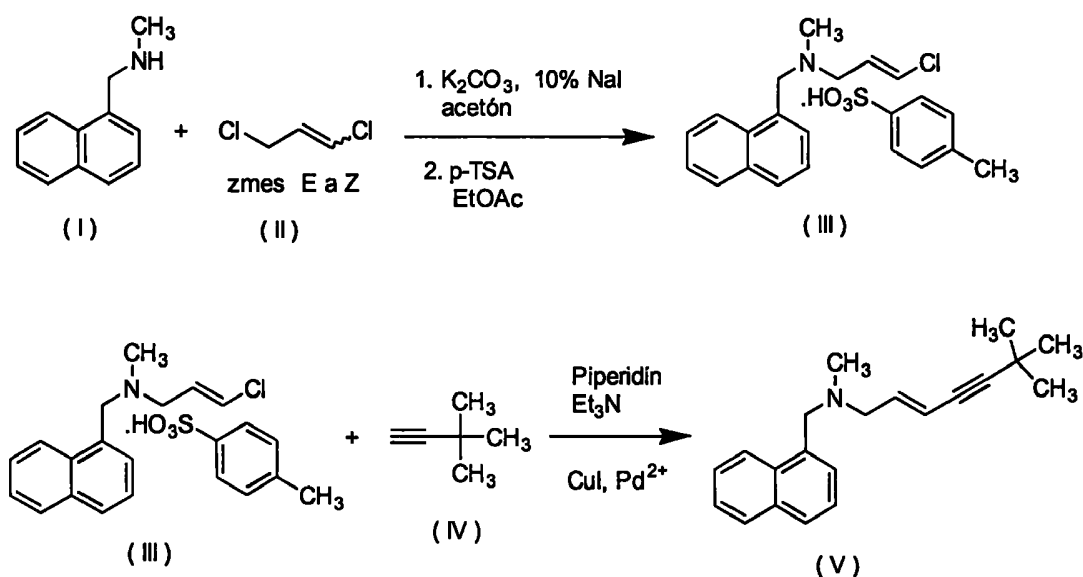
Firma Sandoz tiež uviedla zjednodušenú prípravu terbinafinu rovnakou syntetickou cestou, pri ktorej ale na prípravu (*E*)-*N*-(3-chlór-2-propenyl)-*N*-metyl-1-naftalénmetylamínu použila čistý (*E*)-1,3-dichlórpropén (*Chimia* 50, č.4, 154, (1996)).

Príprava (*E*)-*N*-(3-chlór-2-propenyl)-*N*-metyl-1-naftalénmetylamínu je opísaná aj v ďalšej publikácii: *Tetrahedron Lett.*, 37, 57, (1996), kde sa tiež vychádzalo z izomérmie čistého (*E*)-1,3-dichlórpropénu, ktorý je veľmi drahou a nedostupnou východiskovou surovinou.

### Podstata vynálezu

Uvedené nedostatky prípravy terbinafinu vo veľkej miere odstraňuje spôsob prípravy terbinafinu podľa predloženého vynálezu, ktorý využíva delenie zmesi E a Z geometrických izomérov *N*-(3-chlór-2-propenyl)-*N*-metyl-1-naftalénmetylamínu cez adičnú soľ s *para*-toulénsulfónovou kyselinou (zlúčenina III), ktorej veľmi čistý E izomér sa vyžráža z roztoku etylacetátu vo forme kryštálov, pričom v druhom stupni kryštalický tozylát reaguje s 3,3-dimetyl-1-butínom (zlúčenina IV) za použitia paládiového katalyzátora, CuI a organickej bázy, výhodne piperidínu a trietylamínu za vzniku terbinafinu ((*E*)-*N*-(6,6-dimetyl-2-heptén-4-ynyl)-*N*-metyl-1-naftalénmetylamínu) podľa reakčnej schémy (8).

Schéma 8.



Kľúčovým stupňom celého postupu je príprava čistého E izoméru tozylátovej soli *N*-(3-chlór-2-propenyl)-*N*-metyl-1-naftalénmetylamínu vzorca III, ktorá sa izoluje v kryštalickej forme zo zmesi E a Z izomérov v roztoku etylacetátu.

S prekvapením sme zistili, že nákladné chromatografické delenie izomérmie zmesi bázy *N*-(3-chlór-2-propenyl)-*N*-metyl-1-naftalénmetylamínu, ktoré bolo spomenuté v patente JP 257310/98, alebo použitie veľmi drahého čistého E izoméru 1,3-dichlórpropénu pri jeho príprave môžeme úplne nahradiť jednorázovou, jednostupňovou tvorbou adičnej soli s *para*-toulénsulfónovou kyselinou so súčasným vyžrážaním len čistého *trans* (*E*)- izoméru soli za použitia zmesi oboch izomérov vo forme bázy. Okrem tohto všetky prítomné nečistoty zostanú po vyžrážaní v matečnom lúhu, čím sa získa veľmi čistý produkt.

Nami navrhovaný spôsob získavania čistého E-izoméru tozylátovej soli *N*-(3-chlór-2-propenyl)-*N*-metyl-1-naftalénmetylamínu zefektívni v konečnom dôsledku prípravu terbinafinu z komerčného hľadiska.

Spôsob prípravy veľmi čistého E izoméru tozylátovej soli (*E*)-*N*-(3-chlór-2-propenyl)-*N*-metyl-1-naftalénmetylamínu, podľa predloženého vynálezu spočíva v tom, že sa surová zmes, ktorá obsahuje oba izoméry vo forme bázy, ako aj iné reakčné nečistoty, prevedie v prítomnosti C<sub>1-4</sub> esteru kyseliny octovej alebo v zmesi C<sub>1-4</sub> esteru kyseliny octovej s alkoholom odpovedajúceho esteru, na adičnú soľ za súčasného zrážania tozylátovej soli *trans* (*E*)- izoméru.

Pri príprave môžeme vychádzať zo surovej zmesi, ktorá vedľa *trans* (*E*)- a *cis* (*Z*)- izoméru obsahuje aj vysoké podiely ďalších nečistôt alebo vedľajších produktov (napríklad 5 až 40 % hmotnostných).

V procese používame estery kyseliny octovej, ako metylester, etylester, izopropylester, n-butylester alebo izobutylester, pričom najvhodnejší je etylacetát. Môžeme použiť aj zmesi už uvedených esterov kyseliny octovej s alkoholmi, ktoré zodpovedajú príslušnému esteru. Ako napríklad metylester kyseliny octovej spolu s metanolom alebo izopropylester kyseliny octovej s izopropanolom, atď.. Najvýhodnejšie je použiť etanol spolu s etylacetátom. Dá sa použiť aj kombinácia izopropanolu s izohexánom, čo je vhodná zmes na ďalšie dočistenie adičnej soli.

Ako forma soli sa používa výlučne soľ s organickou kyselinou, a to najmä s *para*-toulénsulfónovou, prípadne metánsulfónovou.

V patentoch EP 0421302 A2 a US 5231183 sú spomenuté adičné soli *N*-(3-chlór-2-propenyl)-*N*-metyl-1-naftalénmetylamínu s anorganickými kyselinami ako hydrochlorid, sulfát alebo nitrát, ktoré sa však nedajú pripraviť, pretože *N*-(3-chlór-2-propenyl)-*N*-metyl-1-naftalénmetylamín sa v prítomnosti anorganických kyselín rozkladá na polymérne produkty.

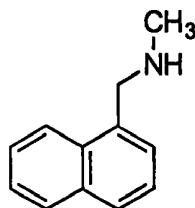
Reakčné podmienky sú analogické ako pri podobných známych metódach. Pracuje sa pri teplote od 20 do 100°C, najvýhodnejšie je však pracovať pri teplote od 50 do 80°C.

Spôsob podľa vynálezu umožňuje delenie zmesi *cis* / *trans* izomérov v jednom operačnom stupni. Veľmi výhodné sa ukázalo, že pri jednorázovom zrážaní ostanú v matečnom lúhu i všetky nečistoty a týmto sa získa veľmi čistý produkt v potrebnej *trans* (*E*) forme. Výhodný je pre tento účel použiť tozylát.

Týmto spôsobom dosiahneme tri efekty:

- a, prípravu soli
- b, delenie geometrických izomérov
- c, čistenie surovej zmesi

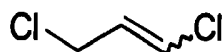
Pri príprave čistého E izoméru tozylátovej soli *N*-(3-chlór-2-propenyl)-*N*-metyl-1-naftalénmetylamínu (zlúčenina III) vychádzame zo surovej zmesi, ktorá pozostáva z oboch izomérov *trans* (*E*) a *cis* (*Z*) vo voľnej forme ako bázy, ktorá sa získa reakciou *N*-metyl-1-naftalénmetylamínu vzorca I.



(I)



zo zmesou E a Z geometrických izomérov 1,3-dichlórpropénu vzorca II.



( II )

Táto reakcia sa uskutočňuje analogicky podľa známych metód. Zlúčenina vzorca I sa používa ako voľná báza, alebo vo forme adičnej soli s kyselinou, napríklad vo forme hydrochloridu.

Zlúčenina vzorca II (1,3-dichlórpropén) je prítomná v reakcii vo forme čistého E izoméru, alebo zmesi oboch izomérov v pomeroch E : Z od 95 : 5 (% hmotnostných) až po pomer 45 : 55 (% hmotnostných) v neprospech E izoméru, čo je lacná a komerčne dostupná zmes 1,3-dichlórpropénu.

Reakcia sa uskutočňuje v alkalických podmienkach uhličitanu sodného, uhličitanu draselného, hydrogénuhličitanu sodného alebo draselného za prítomnosti katalyzátora.

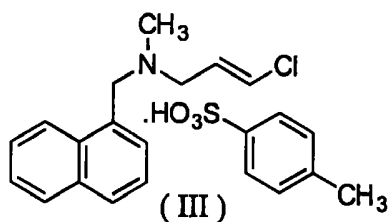
Katalyzátorom reakcie je jodid sodný alebo draselný. Množstvo použitého katalyzátora sa pohybuje v rozmedzí od 1 do 10 % molárnych, pričom najvýhodnejšie je použiť 10 % molárnych. Bez použitia katalyzátora reakcia prebieha len s nízkou konverziou.

Vhodnými rozpúšťadlami sú ketóny ako acetón, etyl metyl ketón alebo metyl izobutyl ketón.

Zlúčeninu vzorca III je možné izolovať a čistiť konvenčnými technikami akou je filtrácia a prípadne ďalšia kryštalizácia, ktorá sa prevádza v zmesi izopropanolu a izohexánu. Pod pojmom izohexán rozumieme zmes rozvetvených a nerozvetvených alkánov s teplotou varu od 50 do 80°C.

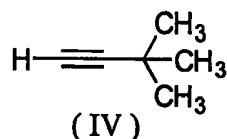
Čistý E izomér tozylátovej soli (*E*)-*N*-(3-chlór-2-propenyl)-*N*-metyl-1-naftalénmetylamínu sa používa priamo pri príprave veľmi čistého E izoméru (*E*)-*N*-(6,6-dimetyl-2-heptén-4-ynyl)-*N*-metyl-1-naftalénmetylamínu (terbinafin).

Ide tu o kapling tozylátovej soli (*E*)-*N*-(3-chlór-2-propenyl)-*N*-metyl-1-naftalénmetylamínu vzorca III,



( III )

s 3,3-dimetyl-1-butínom vzorca IV,



( IV )

za použitia paládiovej katalýzy v prostredí organického amínu a prídavku CuI.

Obdobné typy paládiom katalyzovanej cross-coupling reakcie sú opísané v prehľadných článkoch: *Tetrahedron Lett.*, **32**, 6109, (1991), *Tetrahedron Lett.*, **34**, 6403, (1993), *Tetrahedron*, **50**, 5335, (1994) a *Tetrahedron Lett.*, **37**, 57, (1996).

V reakcii sa používajú nasledovné typy paládiových katalyzátorov: tetrakis(trifenylfosfin) paládium, bis(trifenylfosfin) paládium chlorid a bis(benzonitril) paládium chlorid, pričom je preferovaný bis(benzonitril) paládium chlorid. Množstvo použitého paládiového katalyzátora sa pohybuje od 0,1 % až po 5 % molárnych.

Ako organické amíny sa používajú piperidín a trietylamín, samostatne alebo v ich vzájomnej kombinácii v pomeroch od 1 : 1 až po 5 : 1 v prospech piperidínu.

Ako vhodné rozpúšťadlá je možné uviesť alkoholy ako etanol, metanol alebo izopropanol, ketóny ako acetón, metyl etyl ketón a metyl izobutyl ketón, chlórované rozpúšťadlá ako chloroform, dichlórmetán a 1,2-dichlóretán alebo iné rozpúšťadlá ako tetrahydrofurán, dioxán, acetonitril, dimetylformamid a dimetylsulfoxid. Rozpúšťadlom môžu byť aj spomínané organické amíny.

Reakčná teplota sa pohybuje obvykle od  $-5^{\circ}\text{C}$  do laboratórnej teploty a reakčný čas od 30 min. až po 24 hodín v závislosti od použitého množstva paládiového katalyzátora.

Množstvo použitého CuI sa pohybuje od 0,1% až po 10 % molárnych.

Pripravený terbinafín je možné izolovať a čistiť konvenčnými technikami akou je extrakcia, filtrácia a kryštalizácia.

### **Príklady uskutočnenia vynálezu:**

#### **Príklad 1**

#### **Príprava tozylátovej soli (E)-N-(3-chlór-2-propenyl)-N-metyl-1-naftalénmetylamínu**

Do roztoku 5 g (24.1 mmol) *N*-metyl-naftalénmetylamínu hydrochloridu v 30 ml etyl metyl ketónu sa pridá pri laboratórnej teplote práškové  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (7.6 g, 55.4 mmol), NaI (0,18 g, 12 mmol) a 1,3-dichlópropén (pomer E:Z -3:1) (3.2 g, 28.9 mmol) a následne sa zmes refluxuje 7 hodín za stáleho miešania. Po odsatí anorganických solí sa filtrát zahutí do sucha vo vákuu. Zvyšok sa rozpustí v 35 ml etylacetátu pri teplote  $50^{\circ}\text{C}$ . Potom sa za miešania pomaly pridá monohydrát *p*-toluénsulfónovej kyseliny (4.6 g, 24.1 mmol). Zmes sa mieša 1 hodinu pri laboratórnej teplote, počas ktorej vypadáva zo zmesi biela kryštalická látka. Potom sa suspenzia ešte mieša pri teplote  $0-5^{\circ}\text{C}$  ešte 2 hodiny. Vypadnuté kryštály sa odsajú a premyjú 10 ml studeného etylacetátu. Získa sa 5.4 g (60 %) *E* izoméru tozylátu *N*-(3-chlór-2-propenyl)-*N*-metyl-1-naftalénmetylamínu.

Izoméerna čistota HPLC: 98.5 % hmotnostných

Teplota topenia:  $154-156^{\circ}\text{C}$ .

IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3050, 2700, 1640, 1470, 1440, 1210, 1160, 1000, 795, 680, 560

$^1\text{HNMR}$  (200 Hz, DMSO)  $\delta$ : 2.29(3H,  $\text{CH}_3$ , s), 2.68(3H,  $\text{CH}_3\text{N}$ , d, 4.6 Hz), 4.00(2H,  $\text{CH}_2\text{N}$ , m, 4.6 Hz), 4.88(2H,  $\text{CH}_2\text{N}$ , m, 8 Hz), 6.30(1H, CH, dt, 8 Hz, 13.3 Hz), 6.82(1H, CH, d, 13.2 Hz), 7.10- 8.31(11H,  $\text{CH}_{\text{arom.}}$ , m), 9.69(11H,  $\text{SO}_3\text{H}$ , s)

## Príklad 2

### Príprava tozylátovej soli (E)-N-(3-chlór-2-propenyl)-N-metyl-1-naftalénmetylamínu

Do roztoku 5 g (24.1 mmol) *N*-metyl-naftalénemetylamínu hydrochloridu v 30 ml acetónu sa pridá pri laboratórnej teplote práškové NaHCO<sub>3</sub> (4.6 g, 55.4 mmol), KI (0,4 g, 2.41 mmol) a 1,3-dichlórpropén (*Nematocid*, pomer E:Z –45:55) (3.2 g, 28.9 mmol). Zmes sa refluxuje 15 hodín za stáleho miešania. Po odsatí anorganických solí sa filtrát zahustí do sucha vo vákuu. Zvyšok sa rozpustí v 15 ml etylacetátu a 5 ml etanolu pri teplote 50<sup>0</sup>C. Potom sa za miešania pomaly pridá monohydrát *p*-toluénsulfónovej kyseliny (4.6 g, 24.1 mmol), zmes sa mieša 1 hodinu pri laboratórnej teplote, počas ktorej vypadáva zo zmesi biela kryštalická látka. Potom sa suspenzia ešte mieša pri teplote 0-5<sup>0</sup>C ešte 1 hodiny. Vypadnuté kryštály sa odsajú a premyjú 10 ml studeného etylacetátu. Získa sa 3.1 g (34.4 %) E izoméru tozylátu *N*-(3-chlór-2-propenyl)-*N*-metyl-1-naftalénmetylamínu.

Izoména čistota HPLC: 97.1 % hmotnostných

Teplota topenia: 153 -156<sup>0</sup>C.

## Príklad 3

### Príprava tozylátovej soli (E)-N-(3-chlór-2-propenyl)-N-metyl-1-naftalénmetylamínu

Do roztoku 5 g (24.1 mmol) *N*-metyl-naftalénemetylamínu hydrochloridu v 30 ml metyl izobutyl ketónu sa pridá pri laboratórnej teplote práškové Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (5.8 g, 55.4 mmol), NaI (0,4 g, 2.41 mmol) a 1,3-dichlórpropén (pomer E:Z –9:1) (3.2 g, 28.9 mmol) a následne sa zmes refluxuje 10 hodín za stáleho miešania. Po odsatí anorganických solí sa filtrát zahustí do sucha vo vákuu. Zvyšok sa rozpustí v 40 ml izopropylesteru kyseliny octovej pri teplote 70<sup>0</sup>C. Potom sa za miešania pomaly pridá monohydrát *p*-toluénsulfónovej kyseliny (4.6 g, 24.1 mmol). Zmes sa mieša 1 hodinu pri laboratórnej teplote, počas ktorej vypadáva zo zmesi biela kryštalická látka. Potom sa suspenzia ešte mieša pri teplote 5<sup>0</sup>C asi 2 hodiny. Vypadnuté kryštály sa odsajú a premyjú 10 ml studeného etylacetátu. Získa sa 7.1 g (79 %) E izoméru tozylátu *N*-(3-chlór-2-propenyl)-*N*-metyl-1-naftalénmetylamínu.

Izoména čistota HPLC: 99.4 % hmotnostných

Teplota topenia: 156 -157<sup>0</sup>C.

## Príklad 4

### Príprava tozylátovej soli (E)-N-(3-chlór-2-propenyl)-N-metyl-1-naftalénmetylamínu

Do 2-litrovej trojhrdlej guľatej banky opatrenej spätným chladičom a teplomerom sa vloží *N*-metyl-naftalénemetylamín hydrochlorid (1057 g, 6.172 mol), práškové K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (938 g, 6.789 mol), NaI (92.5 g, 0,617 mol) a acetón (5000 ml). Potom sa do roztoku pri laboratórnej teplote prikvapká 1,3-dichlórpropén (pomer E:Z – 86 : 11) (753.4 g, 6.789 mol) a následne sa zmes refluxuje 5 hodín za stáleho miešania. Po odsatí anorganických solí sa filtrát zahustí do sucha vo vákuu. Zvyšok sa rozpustí v dichlórmetáne (1000 ml) a následne prefiltruje cez vrstvičku Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (300 g), aktívneho uhlia (200 g) a znovu Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (300 g), ktorá sa ešte premyje dichlórmetánom (2000 ml). Po zahutnení spojených dichlórmetánových roztokov sa zvyšok rozpustí v 3000 ml etylacetátu a zahreje na 50<sup>0</sup>C. Potom sa za miešania pomaly prikvapká monohydrát *p*-toluénsulfónovej kyseliny (1174.1 g, 6.172 mol) rozpustený v etylacetáte (1000 ml) (teplota roztoku 60<sup>0</sup>C) počas 5 min. Zmes sa mieša asi 1 hodinu pri laboratórnej teplote, počas ktorej vypadáva zo zmesi biela kryštalická látka. Potom sa suspenzia mieša pri teplote

0-5°C ešte tri hodiny. Vypadnuté kryštály sa odsajú a premyjú 500 ml studeného etylacetátu. Získa sa 1811 g (70,2%) čistého E izoméru tozylátu *N*-(3-chlór-2-propenyl)-*N*-metyl-1-naftalénmetylamínu.

Izoména čistota HPLC: 99.8 % hmotnostných

Teplota topenia: 156 -158°C.

#### Príklad 5

##### Príprava (E)-N-(6,6-dimetyl-2-heptén-4-ynyl)-N-metyl-1-naftalénmetylamínu hydrochloridu (Terbinafin)

Do zmesi 14 ml piperidínu a 20 ml trietylamínu sa pridá tozylátová soľ (*E*)-*N*-(3-chlór-2-propenyl)-*N*-metyl-1-naftalénmetylamínu (10 g, 24 mmol), CuI (0,046 g, 0,24 mmol) a bis(benzonitril)paládium chloridu (0,046 g, 0,11 mmol). Zmes sa za miešania ochladí na 5 až 10°C a následne sa opatrne pridá 3,3-dimetyl-1-butín (2.4 g, 28.8 mmol). Zmes sa mieša pri laboratórnej teplote 15 hodín. Potom sa zo zmesi odfiltruje vylúčená soľ, ktorá sa premyje 10 ml dichlórmetánu a filtrát sa zahustí za vákua pri teplote kúpeľa 60 až 70°C. Zvyšok sa rozpustí v 40 ml izohexánu a preextrahuje 4 x 20 ml 1N hydroxidu sodného a 10 ml vody. Izohehexánová vrstva sa filtruje cez vrstvu Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, ktorá sa premyjeme 20 ml izohexánu. Filtrát sa zahustí do sucha za vákua pri teplote kúpeľa 60°C. Zvyšok sa rozpustí v 20 ml izopropanolu a následne sa prikvapká pri teplote 5°C do 10% roztok chlór vodíka v izopropanole (15 ml). Po úplnom pridaní sa ešte prileje 30 ml izohexánu a roztok sa nechá miešať pri teplote 0 až 5°C dve hodiny. Vypadnutá biela kryštalická látka sa odsaje, premyje 10 ml izohexánu a vysuší. Takto sa získa 6.4 g (82 %) terbinafinu hydrochloridu.

Teplota topenia: 206-207°C

HPLC: 98.7% hmotnostných

IR(KBr) cm<sup>-1</sup>: 2971, 2400, 1465, 1400, 1360, 955, 780

<sup>1</sup>HNMR (200 Hz, CDCl<sub>3</sub>)δ: 1.26(9H, 3xCH<sub>3</sub>, s), 2.63(3H, CH<sub>3</sub>N, s), 3.74(2H, CH<sub>2</sub>N, d, 8 Hz), 4.62(2H, CH<sub>2</sub>N, s), 6.14(1H, CH, d, 15 Hz), 6.38(1H, CH, dt, 15 Hz, 8 Hz), 7.30- 8.31(7H, CH<sub>arom.</sub>, m)

#### Príklad 6

##### Príprava (E)-N-(6,6-dimetyl-2-heptén-4-ynyl)-N-metyl-1-naftalénmetylamínu hydrochloridu (Terbinafin)

Do zmesi 14 ml piperidínu a 10 ml etanolu sa pridá tozylátová soľ (*E*)-*N*-(3-chlór-2-propenyl)-*N*-metyl-1-naftalénmetylamínu (10 g, 24 mmol), CuI (0,46 g, 2.4 mmol) a bis(trifenylfosfin)paládium chloridu (0,84 g, 1.2 mmol). Zmes sa za miešania ochladí na 5°C a následne sa opatrne pridá 3,3-dimetyl-1-butín (2.4 g, 28.8 mmol). Zmes sa mieša pri laboratórnej teplote 5 hodín. Potom sa zo zmesi odfiltruje vylúčená soľ, ktorá sa premyje 10 ml izohexánu a filtrát sa zahustí za vákua pri teplote kúpeľa 60 až 70°C. Zvyšok sa rozpustí v 40 ml izohexánu a preextrahuje 4 x 20 ml 1N hydroxidu sodného a 10 ml vody. Izohehexánová vrstva sa filtruje cez vrstvu Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, ktorá sa premyjeme 20 ml izohexánu. Filtrát sa zahustí do sucha za vákua pri teplote kúpeľa 60°C. Zvyšok sa rozpustí v 20 ml izopropanolu a následne sa prikvapká pri teplote 5°C do 10% roztok chlór vodíka v izopropanole (15 ml). Po úplnom pridaní sa ešte prileje 30 ml izohexánu a roztok sa nechá miešať pri teplote 0°C dve

hodiny. Vypadnutá biela kryštalická látka sa odsaje, premyje 10 ml izohexánu a vysuší. Takto sa získa 5.9 g (76 %) terbinafinu hydrochloridu.

Teplota topenia: 209-211°C.

HPLC: 99.1% hmotnostných

#### Príklad 7

##### Príprava (E)-N-(6,6-dimetyl-2-heptén-4-inyl)-N-metyl-1-naftalénmetylamínu hydrochloridu (Terbinafin)

Do zmesi 10 ml trietylamínu a 15 ml DMSO sa pridá tozylátová soľ (E)-N-(3-chlór-2-propenyl)-N-metyl-1-naftalénmetylamínu (10 g, 24 mmol), CuI (0,46 g, 0,24 mmol) a tetrakis(trifenyfosfín) paládia (1.4 g, 1.2 mmol). Zmes sa za miešania ochladí na 10°C a následne sa pridá 3,3-dimetyl-1-butín (2.4 g, 28.8 mmol). Zmes sa mieša pri laboratórnej teplote 15 hodín. Potom sa zmes vleje do 50 ml vody a extrahuje 3 krát 20 ml dietyléteru. Organická vrstva sa premyje soľankou, vysuší MgSO<sub>4</sub>, prefiltruje a zahustí za vákua. Zvyšok sa rozpustí v 20 ml izopropanolu a následne sa prikvapká pri teplote 10°C do 10% roztoku chlór vodíka v izopropanole (15 ml). Po úplnom pridaní sa ešte prileje 30 ml dietyléteru a roztok sa nechá miešať pri teplote 0 až 5°C dve hodiny. Vypadnutá biela kryštalická látka sa odsaje, premyje 10 ml dietyléteru a vysuší. Takto sa získa 4.3 g (55 %) terbinafinu hydrochloridu.

Teplota topenia: 205-207°C

HPLC: 98.6% hmotnostných

#### Príklad 8

##### Príprava (E)-N-(6,6-dimetyl-2-heptén-4-inyl)-N-metyl-1-naftalénmetylamínu hydrochloridu (Terbinafin)

Do zmesi 13 ml trietylamínu a 14 ml piperidínu sa pridá tozylátová soľ (E)-N-(3-chlór-2-propenyl)-N-metyl-1-naftalénmetylamínu (10 g, 24 mmol), CuI (0,46 g, 2.4 mmol) a bis(benzonitril)paládium chloridu (0,46 g, 0,12 mmol). Zmes sa za miešania ochladí na 10°C a následne sa pridá 3,3-dimetyl-1-butín (2.4 g, 28.8 mmol). Zmes sa mieša pri laboratórnej teplote 1 hodinu. Potom sa zmes vleje do 70 ml vody a extrahuje 3 krát 20 ml dietyléteru. Organická vrstva sa premyje soľankou, vysuší MgSO<sub>4</sub>, prefiltruje a zahustí do sucha za vákua. Zvyšok sa rozpustí v 20 ml izopropanolu a následne sa prikvapká pri teplote 10°C do 10% roztoku chlór vodíka v izopropanole (15 ml). Po úplnom pridaní sa ešte prileje 30 ml dietyléteru a roztok sa nechá miešať pri teplote 5°C dve hodiny. Vypadnutá biela kryštalická látka sa odsaje, premyje 10 ml dietyléteru a vysuší. Takto sa získa 7.2 g (92 %) terbinafinu hydrochloridu.

Teplota topenia: 205-207°C

HPLC: 98.3% hmotnostných

## Příklad 9

### Príprava (E)-N-(6,6-dimetyl-2-heptén-4-ynyl)-N-metyl-1-naftalénmetylamínu hydrochloridu (Terbinafin)

Do 15 litrového duplikátorového kotlíka sa predloží tozylátová soľ (E)-N-(3-chlór-2-propenyl)-N-metyl-1-naftalénmetylamínu (2000 g, 4.785 mol), CuI (9.11 g, 0,0478 mol), bis(benzonitril)paládium chloridu (9.18 g, 0,0239 mol), piperidín (2843 ml, 28.7 mol) a trietylamín (1327 ml, 9.570 mol). Zmes sa za miešania ochladí na 5 až 10°C a následne sa opatrne prikvapká 3,3-dimetyl-1-butín (472 g, 5.742 mol) a kotlík sa dobre utesní. Zmes sa ešte mieša pri laboratórnej teplote 15 hodín. Potom sa zo zmesi odfiltruje vylúčená soľ, ktorá sa premyje 300 ml piperidínu a filtrát sa zahustí za vákua pri teplote kúpeľa 60 až 70°C. Zvyšok sa rozpustí v 4000 ml izohexánu, prefiltrujeme cez 3 cm vrstvu Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (100 g) a filtrát sa preextrahuje 4 x 600 ml 1N hydroxidu sodného a následne 1000 ml vody. Izohexánová vrstva sa filtruje cez vrstvu pozostávajúcu z Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (100 g), aktívneho uhlia (100 g) a opäť Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (100 g) a premyjeme 500 ml izohexánu. Filtrát sa zahustí do sucha na RVO pri teplote kúpeľa 60°C. Zvyšok sa rozpustí v 500 ml izopropanolu a následne sa prikvapká pri teplote 5°C do 10% roztok chlór vodíka v izopropanole (2000 ml). Po úplnom pridaní sa ešte prileje 2000 ml izohexánu a roztok sa nechá miešať pri teplote 0 až 5°C dve hodiny. Vypadnutá biela kryštalická látka sa odsaje, premyje 200 ml izohexánu a vysuší. Takto sa získa 1428 g (91%) terbinafinu hydrochloridu.

Teplota topenia: 205-208°C

HPLC: 99.7% hmotnostných

### Priemyselná využiteľnosť

Tozylátová soľ (E)-N-(3-chlór-2-propenyl)-N-metyl-1-naftalénmetylamínu sa používa ako východisková látka pri príprave farmaceutickej substancie terbinafin používanej v humánnej medicíne.

## PATENTOVÉ NÁROKY

1. Spôsob výroby terbinafinu, t.j. (*E*)-*N*-(6,6-dimetyl-2-heptén-4-inyl)-*N*-metyl-1-naftalénmetylamínu, z *N*-metyl-1-naftalénmetylamínu a zmesi (*E*), (*Z*) izomérov 1,3-dichlórpropénu, **vyznačujúci sa tým**, že vzniknutá báza, zmes (*E*), (*Z*) izomérov *N*-(3-chlór-2-propenyl)-*N*-metyl-1-naftalénmetyl-amínu reaguje s *para*-toluénsulfónovou kyselinou v prostredí organických rozpúšťadiel, pričom z reakčnej zmesi sa v kryštalickej forme priamo získa ako medziprodukt čistý *E* izomér tozylátovej soli *N*-(3-chlór-2-propenyl)-*N*-metyl-1-naftalénmetylamínu, ktorý v ďalšom stupni reaguje s 3,3-dimetyl-1-butínom v prítomnosti katalyzátora a bázy za vzniku (*E*)-*N*-(6,6-dimetyl-2-heptén-4-inyl)-*N*-metyl-1-naftalénmetylamínu (terbinafinu).
2. Spôsob podľa nároku 1, **vyznačujúci sa tým**, že sa vzniknutá terbinafinová báza prevedie na hydrochlorid.
3. Spôsob podľa nároku 1, **vyznačujúci sa tým**, že organické rozpúšťadlo používané pri výrobe tozylátovej soli je ester kyseliny octovej zahrňujúci metylester, etylester, izopropylester, *n*-butylester, izobutylester alebo zmes uvedených esterov kyseliny octovej s alkoholmi s počtom uhlíkov C<sub>1</sub> až C<sub>4</sub>.
4. Spôsob podľa nároku 3, **vyznačujúci sa tým**, že organickým rozpúšťadlom je etylacetát.
5. Spôsob podľa nároku 1, **vyznačujúci sa tým**, že (*E*) izomér v zmesi (*E*), (*Z*) izomérov *N*-(3-chlór-2-propenyl)-*N*-metyl-1-naftalénmetylamínu použitého pri príprave tozylátovej soli je viac ako 45 % hmotnostných.
6. Spôsob podľa nároku 1, **vyznačujúci sa tým**, že ako katalyzátor sa použije paládiový katalyzátor (Pd(0), Pd(II)), výhodne tetrakis(trifenylfosfin) paládium, bis(trifenylfosfin) paládium chlorid a bis(benzonitril) paládium chlorid, najvýhodnejšie bis(benzonitril) paládium chlorid.
7. Spôsob podľa nároku 6, **vyznačujúci sa tým**, že množstvo použitého katalyzátora je od 0,1 % do 5 % molárnych, výhodne 0,5 % molárnych.
8. Spôsob podľa nárokov 6 a 7, **vyznačujúci sa tým**, že reakcia ďalej prebieha v prítomnosti halogenidu jednomocnej medi, výhodne jodidu meďného.
9. Spôsob podľa nároku 1, **vyznačujúci sa tým**, že ako organická báza sa použijú organické aminy a/alebo ich zmesi, výhodne piperidín a/alebo trietylamín.
10. Medziprodukt pre výrobu (*E*)-*N*-(6,6-dimetyl-2-heptén-4-inyl)-*N*-metyl-1-naftalénmetylamínu (terbinafinu) podľa nároku 1, ktorým je tozylátová soľ (*E*)-*N*-(3-chlór-2-propenyl)-*N*-metyl-1-naftalénmetylamínu.