



ГОСУДАРСТВЕННЫЙ КОМИТЕТ СССР
ПО ДЕЛАМ ИЗОБРЕТЕНИЙ И ОТКРЫТИЙ

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

К ПАТЕНТУ

(21) 3219704/23-04

(22) 12.12.80

(31) ЕЕ-2715

(32) 14.12.79

(33) НУ

(46) 23.08.86. Бюл. № 31

(71) Эдът Дьедьсерведьесети Дьяр (НУ)

(72) Зонтан Будаи, Ласло Магданы,
Аранка Лан, Тибор Мезен, Каталин
Грашпер, Луиза Петёц и Иболиа Кошочки
(НУ)

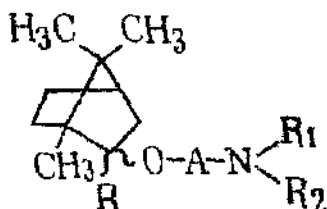
(53) 547,233.07(088,8)

(56) Патент США № 4118499,
кл. С 07 D 211/14, опублик. 1978.

Машковский М.Д. Лекарственные
средства. - М.: Медицина, 1972,
с. 68, 110.

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ЗАМЕЩЕННЫХ
2-АМИНОАЛКОКСИ-1,7,7-ТРИМЕТИЛ-БИЦИК-
ЛО(2,2,1)ГЕПТАНОВ ИЛИ ИХ СОЛЕЙ

(57) Способ получения замещенных 2-
аминоалкокси-1,7,7-триметил-бицикло
(2,2,1)гептанов общей формулы



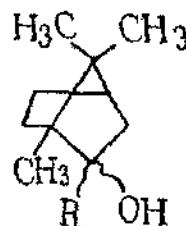
где R - фенил, хлорфенил, C₁-C₃-
-алкоксифенил, фенил-(C₁-
-C₃-алкил), хлорфенил-
-(C₁-C₃-алкил) или тие-
нил;

R₁ и R₂ - одинаковые или различные
C₁-C₅-алкил, C₃-C₆-цикло-
алкил или вместе образуют

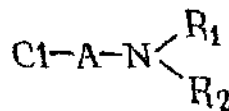
α,ω-C₄-C₇-алкилен, α, ω -
-C₄-C₇-оксаалкилен или
α,ω-C₄-C₇-азаалкилен с бен-
зильной группой у атома
азота,

A - C₂-C₅-н- или изоалкилен;
~ значит простую связь α -
или β -конфигурации,

или их солей, о т л и ч а ю щ и й с я
тем, что 1,7,7-триметил-бицикло(2,2,
1)гептанол-2 общей формулы



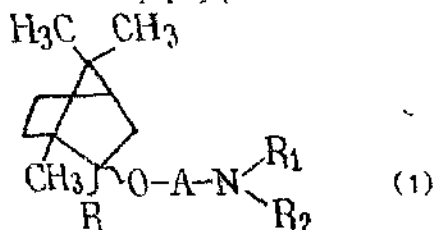
где R имеет указанное значение,
вводят во взаимодействие со щелочным
металлом, его амидом или гидридом в
среде инертного органического раство-
рителя и затем полученный промежуточ-
ный алкоголь вводят во взаимодей-
ствие с замещенным аминоклхлори-
дом общей формулы



где R₁, R₂ и A имеют указанные значе-
ния,

в среде инертного органического рас-
творителя при нагревании с последую-
щим выделением целевого продукта в
свободном виде или в виде соли.

Изобретение относится к способу получения новых замещенных 2-амино-алкокси-1,7,7-триметил-бицикло(2,2,1)-гептанов общей формулы



где R - фенил, хлорфенил, C₁-C₃-алкоксифенил, фенил-(C₁-C₃-алкил), хлорфенил-(C₁-C₃-алкил) или тиенил;

R₁ и R₂ - одинаковые или различные C₁-C₄-алкил, C₃-C₆-циклоалкил или вместе образуют α,ω-C₄-C₇-алкилен, α,ω-C₄-C₇-оксидалкилен или α,ω-C₄-C₇-дизалкилен с бензильной группой у атома азота,

A - C₂-C₅-н- или изоалкилен, ω-значит простую связь α- или β-конфигурации, или их солей, обладающих анальгетическим, антиэпилептическим и успокаивающим действием.

Цель изобретения - получение новых соединений с широким спектром действия и низкой токсичностью.

Пример 1. (1)-2-бензил-2-(3'-диметиламинопропокси)-1,7,7-триметил-бицикло(2,2,1)гептан.

К суспензии 3,9 г (0,1 моль) амида натрия в 100 мл безводного бензола добавляют раствор 24,4 г (0,1 моль) (1)-2-бензил-1,7,7-триметил-бицикло(2,2,1)гептан-2-ола в 100 мл безводного бензола при постоянном перемешивании при температуре кипения. По окончании добавления реакционную смесь нагревают до кипения до окончания образования аммиака. К реакционной смеси при перемешивании добавляют раствор 13,4 г (0,11 моль) 1-диметиламино-3-хлорпропана в 20 мл безводного бензола. Реакционную смесь нагревают до температуры кипения в течение 6 ч, затем охлаждают до 30°C, трижды промывают водой порциями по 40 мл и экстрагируют раствором 15 г (0,1 моль) винной кислоты в 50 мл воды или 0,11 М водным раствором соляной кислоты. Водный кислый раствор при охлаждении до температуры 0-(-5)°C подщелачивают концентри-

рованным раствором аммиака до значения pH 10. Выделившееся маслообразное основание экстрагируют дихлорэтаном. После удаления растворителя полученный остаток подвергают фракционной перегонке при пониженном давлении. Получают 30,2 г (92%) целевого продукта в виде светло-желтого масла. T_{кип} 140-146°C/26, 7Па.

10 Получение кислого фумарата.

16,5 г (0,05 моль) названного основания растворяют в 20 мл ацетона и к раствору добавляют 5,8 г (0,05 моль) фумаровой кислоты и 60 мл горячей воды. После охлаждения выпавшие кристаллы отфильтровывают и высушивают. Выход: 20,5 г (92%). T_{пл} 103-104°C.

K ($\frac{\text{октанол}}{\text{вода}}$) = 6,4.

20 Найдено, %: C 69,04; H 9,02; N 3,09.
C₂₆H₃₉NO₅ (455,606)

Вычислено, %: C 70,08; H 8,82;

N 3,14.

25 Получение гидрохлорида.

3,3 г (0,01 моль) названного основания растворяют в 25 мл безводного этилацетата и раствор подкисляют насыщенным раствором хлористого водорода в этилацетате до значения pH 5. Выпавшие кристаллы отфильтровывают и высушивают. Выход 3,5 г (95%). T_{пл} 146-148°C.

Найдено, %: C 72,01; H 9,78; N 3,67;
N 3,80.

35 C₂₇H₃₆ClNO (365,99).

Вычислено, %: C 72,19; H 9,90;

Cl 9,69; N 3,83.

Получение цитрата.

40 6,6 г (0,02 моль) названного основания растворяют в 10 мл ацетона. К полученному раствору добавляют раствор 3,8 г (0,02 моль) лимонной кислоты в 300 мл этанола. Выпавшую соль отфильтровывают и высушивают. Выход 9,59 г (89%). T_{пл} 131-133°C.

Найдено, %: C 62,13; H 8,37; N 2,68.

C₂₈H₄₅NO₂ (539,68)

Вычислено, %: C 62,31; H 8,40;

50 N 2,60.

Получение тартрата.

К раствору 6,6 г (0,02 моль) названного основания в 10 мл ацетона приливают раствор 3,0 г (0,02 моль) винной кислоты в 30 мл этанола. Выпавший тартрат отфильтровывают и высушивают. Выход 8,82 г (92%).

T_{пл} 92-94°C.

Найдено, %: С 65,37; Н 8,73; N 2,87.
 $C_{26}H_{41}NO_7$ (479,62)
 Вычислено, %: С 65,11; Н 8,62;
 N 2,92.

Получение иодметилата.

К раствору 6,6 г (0,02 моль) названного основания в 50 мл ацетона добавляют раствор 2,82 г (0,02 моль) метилиодида в 50 мл ацетона. Реакционную смесь оставляют стоять в течение ночи при комнатной температуре в темноте. Выпавший продукт отфильтровывают и высушивают. Выход 8,3 г (88%). $T_{пл}$ 187–189°C (с разл.).

Найдено, %: С 58,68; Н 8,24; N 2,05;
 N 2,93.

$C_{23}H_{38}JNO$ (471,48)
 Вычислено, %: С 58,59; Н 8,12;
 J 26,92; N 2,97.

Пример 2. (+)-2-Бензил-2-(3'-диметиламино-2'-метилпропокси)-1,7,7-триметил-бицикло(2,2,1)гептан.

К суспензии 2,4 г (0,1 моль) гидроксида натрия в 100 мл безводного толуола добавляют по каплям при 90°C при перемешивании раствор 24,4 г (0,1 моль) (+)-2-бензил-1,7,7-триметил-бицикло(2,2,1)-гептан-2-ола в 100 мл безводного толуола. Реакционную смесь нагревают при 130°C 2 ч, после этого добавляют раствор 16,5 г (0,11 моль) 1-диметиламино-3-хлор-2-метилпропана в 20 мл безводного толуола, смесь нагревают при 130°C 8 ч, затем охлаждают, встряхивают с раствором 16,5 г (0,11 моль) винной кислоты и 80 мл воды. Водную фазу подщелачивают концентрированным водным раствором аммиака при 0–5°C до значения pH 10, экстрагируют дихлорэтаном. Фазу дихлорэтана высушивают над безводным сульфатом магния и упаривают. Полученное неочищенное основание без очистки переводят в кислый фумарат. Выход 31 г (90%). Кислый фумарат плавится при 140–146°C.

Найдено, %: С 71,02; Н 8,90; N 3,01.
 $C_{27}H_{41}NO_5$ (459,633)
 Вычислено, %: С 70,55; Н 8,99;
 N 3,04.

Пример 3. (+)-2-Бензил-2-(2'-диизопропиламинопропокси)-1,7,7-триметил-бицикло(2,2,1)гептан.

Процесс проводят по аналогии с примером 1 с тем различием, что в

качестве исходных веществ применяют 3,9 г (0,1 моль) амида натрия, 24,4 г (0,1 моль) (+)-2-бензил-1,7,7-триметил-бицикло(2,2,1)гептан-2-ола и 18,0 г (0,11 моль) 1-диизопропил-амино-2-хлорэтана. Получают целевой продукт в виде светло-желтого масла в количестве 30 г (80,7%). $T_{кип}$ 190–191°C/133 Па. Кислый фумарат плавится при 128–130°C. $K(-\frac{\text{октанол}}{\text{вода}}) = 1,15$.

Найдено, %: С 71,9; Н 9,33; N 2,89;
 $C_{29}H_{45}NO_5$ (487,687)
 Вычислено, %: С 71,42; Н 9,3;
 N 2,87.

Пример 4. (+)-2-Бензил-2-[(4-бензилпиперазинил)-пропокси]-1,7,7-триметил-бицикло(2,2,1)гептан.

Процесс проводят по аналогии с примером 2 с тем различием, что в качестве исходных соединений применяют 3,9 г (0,1 моль) амида натрия, 24,4 г (0,1 моль) (+)-2-бензил-1,7,7-триметил-бицикло(2,2,1)гептан-2-ола и 27,8 г (0,11 моль) 1-бензил-4-(3'-хлорпропил)-пиперазина. Получают целевой продукт в виде желтого вязкого масла в количестве 38 г (82,6%). Двукислый фумарат плавится при 207–209,5°C.

Найдено, %: С 67,25; Н 7,68; N 4,04.
 $C_{39}H_{52}N_2O_5$ (692,861).

Вычислено, %: С 67,5; Н 7,57;
 N 4,03.

Пример 5. (+)-2-Бензил-2-(3'-диизопропиламинопропокси)-1,7,7-триметил-бицикло(2,2,1)гептан.

Процесс проводят по аналогии с примером 2 с тем различием, что в качестве исходных веществ применяют 2,4 г (0,1 моль) гидроксида натрия, 24,4 г (0,01 моль) (+)-2-бензил-1,7,7-триметил-бицикло(2,2,1)гептан-2-ола и 19,65 г (0,11 моль) 1-диизопропил-амино-3-хлорпропана. Выход целевого продукта 36,05 г (93,5%). Кислый фумарат плавится при 93–95°C.

Найдено, %: С 71,50; Н 9,61; N 2,69.
 $C_{30}H_{47}NO_5$ (501,714)

Вычислено, %: С 71,82; Н 9,44;
 N 2,79.

Пример 6. (+)-2-Бензил-2-(3'-диэтиламинопропокси)-1,7,7-триметил-бицикло(2,2,1)гептан.

Процесс проводят по аналогии с примером 2 с тем различием, что в качестве исходных веществ применяют 2,4 г (0,1 моль) гидроксида натрия,

24,4 (0,1 моль) (+)-2-бензил-1,7,7-триметил-бицикло-(2,2,1) гептан-2-ола и 16,46 г (0,11 моль) 1-диэтил-амино-3-хлорпропана. Выход целевого продукта 33 г (92,4%). Кислый фумарат плавится при 123,5-125,5°C.

Найдено, %: С 71,40; Н 9,06; N 2,98,

$C_{28}H_{43}NO_5$ (473,66)

Вычислено, %: С 71,00; Н 9,15;

N 2,96.

Пример 7. D-(-)-2-Бензил-(3'-диметиламинопропокси)-1,7,7-триметил-бицикло(2,2,1)гептан.

Процесс проводят по аналогии с примером 1 с тем различием, что в качестве исходных веществ применяют 3,9 г (0,1 моль) амида натрия, 24,4 г (0,1 моль) D-(+)-2-бензил-1,7,7-триметил-бицикло(2,2,1)гептан-2-ола.

$(\alpha)_D^{20} = +13,72^\circ$ (C=2, этанол) и 13,4 г (0,11 моль) 1-диметиламино-3-хлорпропана. Целевой продукт получают в виде светло-желтого масла в количестве 30,87 г (93,7%). $T_{кип}$ 180-186°C/133,3 Па. $(\alpha)_D^{20} = -2,175^\circ$ (C=2, этанол). Кислый фумарат плавится при

144-146°C. $K \left(\frac{\text{октанол}}{\text{вода}} \right) = 5,57$.

$(\alpha)_D = -1,66^\circ$ (C=2, этанол).

Найдено, %: С 70,48; Н 8,89; N 3,10,

$C_{26}H_{39}NO_5$ (445,608)

Вычислено, %: С 70,08; Н 8,82;

N 3,14.

Пример 8. D-(+)-2-Бензил-2-(2'-диэтиламиноэтоксид)-1,7,7-триметил-бицикло(2,2,1)гептан.

Процесс проводят по аналогии с примером 1 с тем различием, что в качестве исходных соединений применяют 3,9 г (0,1 моль) амида натрия, 24,4 г (0,1 моль) D-(+)-2-бензил-1,7,7-триметил-бицикло-(2,2,1)гептан-2-ола и 14,9 г (0,11 моль) 1-диэтиламино-2-хлорэтана. Целевой продукт получают в виде светло-желтого масла в количестве 29,9 г (87%). $T_{кип}$ 157-163°C/53,3 Па. $(\alpha)_D^{20} = +3,48^\circ$ (C=2, этанол).

Найдено, %: С 70,74; Н 9,12; N 3,09,

$C_{27}H_{41}NO_5$ (459,633)

Вычислено, %: С 70,55; Н 8,99,

N 3,05.

Пример 9. (+)-2-Бензил-2-(3'-морфолинопропокси)-1,7,7-триметил-бицикло-(2,2,1)гептан.

Процесс проводят по аналогии с примером 2 с тем различием, что в качестве исходных веществ применяют

24,4 г (0,10 моль) (+)-2-бензил-1,7,7-триметил-бицикло(2,2,1)гептан-2-ола и 18,0 г (0,11 моль) 1-хлор-3-морфолинопропана. Выход целевого продукта 30,57 г (82,3%). Кислый фумарат плавится при 76-78°C.

Найдено, %: С 68,26; Н 8,40; N 2,84.

$C_{28}H_{41}NO_5$ (487,62)

10 Вычислено, %: С 68,96; Н 8,48;

N 2,87.

Пример 10. (+)-2-(3'-Диметиламинопропокси)-2-(4'-метоксифенил)-1,7,7-триметил-бицикло(2,2,1)гептан.

Процесс проводят по аналогии с примером 2 с тем различием, что в качестве исходных веществ применяют 3,9 г (0,1 моль) амида натрия, 26,0 г (0,1 моль) (+)-2-(4'-метоксифенил)-бицикло(2,2,1)гептан-2-ола и 13,4 г (0,11 моль) 1-диметиламино-3-хлорпропана. Выход целевого продукта 26,8 г (77,5%). Кислый фумарат плавится при 148-149°C.

Найдено, %: С 67,6; Н 8,48; N 3,00.

$C_{28}H_{39}NO_6$ (461,606)

Вычислено, %: С 67,65; Н 8,52;

N 3,03.

Пример 11. (+)-2-(n-Хлорбензил)-2-(3'-диметиламинопропокси)-1,7,7-триметил-бицикло(2,2,1)гептан.

Процесс проводят по аналогии с примером 1 с тем различием, что в качестве исходных соединений применяют 3,9 г (0,1 моль) амида натрия, 27,9 г (0,1 моль) (+)-2-(n-хлорбензил)-1,7,7-триметил-бицикло(2,2,1)гептан-2-ола и 13,4 г (0,1 моль) 1-диметиламино-3-хлорпропана. Целевой продукт получают в виде вязкого масла в количестве 32,5 г (89,3%).

$T_{кип}$ 171-173°C/46,7 Па. Кислый фума-

рат плавится при 145-146°C, $K \left(\frac{\text{октанол}}{\text{вода}} \right) = 3,64$.

Найдено, %: С 64,90; Н 8,64; Cl 7,24; N 2,83.

$C_{26}H_{38}ClNO_5$ (480,06)

Вычислено, %: С 65,05; Н 7,98;

Cl 7,39; N 2,91.

Пример 12. (+)-2-(n-Хлорбензил)-2-(2'-диметиламиноэтоксид)-1,7,7-триметил-бицикло(2,2,1)гептан.

Процесс проводят по аналогии с примером 1 с тем различием, что в качестве исходных соединений применяют

3,9 г (0,1 моль) амида натрия, 27,9 г (0,1 моль) (+)-2-(н-Хлорбензил)-1,7,7-триметил-бицикло(2,2,1)гептан-2-ола и 14,9 г (0,11 моль) 1-диэтил-амино-2-хлорэтана. Целевое соединение получают в виде вязкого масла в количестве 35,4 г (93,7%). $T_{\text{кип}}$ 162-167°C/26,7 Па. Кислый фумарат плавится при 110-112°C. $K(-\frac{\text{октанол}}{\text{вода}}) = 5,64$.

Найдено, %: С 65,12; Н 8,31; Cl 7,08; N 2,77.

$C_{27}H_{40}ClNO_5$ (494,08)

Вычислено, %: С 65,54; Н 8,16; Cl 7,17; N 2,83.

Пример 13. (+)-2-[(3'-Диметиламино-2'-метил)-пропокси]-2-(н-хлорфенил)-1,7,7-триметил-бицикло(2,2,1)гептан.

Процесс проводят по аналогии с примером 1 с тем различием, что в качестве исходных веществ применяют 3,9 г (0,1 моль) амида натрия, 26,5 г (0,1 моль) (+)-2-(н-хлорфенил)-1,7,7-триметил-бицикло(2,2,1)гептан-2-ола и 16,5 (0,1 моль) 1-диметиламино-2-метил-3-хлорпропана. Целевое соединение получают в виде светло-желтого масла в количестве 32,3 г (88,7%). $T_{\text{кип}}$ 154-158°C/26,7 Па. Кислый фумарат плавится при 159,5-162,5°C, $K(-\frac{\text{октанол}}{\text{вода}}) = 2,47$.

Найдено, %: С 65,30; Н 8,15; С 17,38; N 3,03.

$C_{26}H_{38}ClNO_5$ (480,06)

Вычислено, %: С 65,05; Н 7,98; Cl 7,38; N 2,91.

Пример 14. (+)-2-(3'-Диметиламинопропокси)-2-фенил-1,7,7-триметил-бицикло(2,2,1)гептан.

Процесс проводят по аналогии с примером 1 с тем различием, что в качестве исходных веществ применяют 3,6 г (0,1 моль) амида натрия, 23,04 г (0,1 моль) (+)-2-фенил-1,7,7-триметил-бицикло(2,2,1)гептан-2-ола и 13,4 г (0,11 моль) 1-диметиламино-3-хлорпропана. Целевое соединение получают в виде светло-желтого масла в количестве 28,6 (90,64%). $T_{\text{кип}}$ 157-160°C/160 Па. Кислый фумарат плавится при 169,5-171,5°C.

Найдено, %: С 39,65; Н 8,38; N 3,18.

$C_{25}H_{37}NO_5$ (431,58)

Вычислено, %: С 39,58; Н 8,64; N 3,24.

Пример 15. (+)-2-(2'-Ди-метиламиноэтоксид)-2-фенил-1,7,7-триметил-бицикло(2,2,1)гептана.

3,9 г (0,1 г-атом) калия взвешивают в 100 мл безводного ксилола. Суспензию в атмосфере азота при интенсивном перемешивании при 100°C вводят во взаимодействие с 23,04 г (0,1 моль) (+)-2-фенил-1,7,7-триметил-бицикло(2,2,1)гептан-2-ола до окончания выделения водорода. Продолжая перемешивание, добавляют раствор 10,3 г (0,11 моль) 1-диметиламино-2-хлорэтана в 30 мл безводного ксилола и реакционную смесь продолжают перемешивать 6 ч при 100°C, после чего трижды промывают водой порциями по 50 мл и экстрагируют раствором 15 г (0,1 моль) уксусной кислоты в 80 мл воды (или 0,11 М водным раствором соляной кислоты). Водную кислотную фазу при охлаждении до 0-5°C подщелачивают 20%-ным водным раствором гидроокиси калия. Выделившееся маслянистое основание экстрагируют эфиром и растворитель удаляют. Остаток подвергают фракционной дистилляции при пониженном давлении или переводят в соль без очистки. Целевой продукт получают в виде светло-желтого масла в количестве 25,2 г (83,6%). $T_{\text{кип}}$ 131-135°C/26,7 Па. Кислый фумарат плавится при 180-182°C.

Найдено, %: С 69,05; Н 8,59; N 3,44.

$C_{27}H_{35}NO_5$ (417,55)

Вычислено, %: С 69,03; Н 8,45; N 3,35.

Пример 16. (+)-2-(3'-Диэтиламинопропокси)-2-фенил-1,7,7-триметил-бицикло(2,2,1)гептан.

Процесс проводят по аналогии с примером 1 с тем различием, что в качестве исходных соединений применяют 3,9 г (0,1 моль) амида натрия, 23,04 г (0,1 моль) (+)-2-фенил-1,7,7-триметил-бицикло(2,2,1)гептан-2-ола и 16,46 г (0,11 моль) 1-диэтиламино-3-хлорпропана. Выход целевого продукта 23,5 г (68,4%). Кислый фумарат плавится при 160-163°C.

Найдено, %: С 70,58; Н 8,95; N 3,05.

$C_{27}H_{41}NO_5$ (459,63)

Вычислено, %: С 70,55; Н 8,99; N 3,05.

Пример 17. (+)-2-(2'-Диэтиламиноэтоксид)-2-(2"-тиенил)-1,7,7-триметил-бицикло(2,2,1)гептан.

Процесс проводят по аналогии с примером 2 с тем различием, что в

качестве исходных веществ применяют 3,9 г (0,10 моль) амида натрия, 23,6 г (0,10 моль) (\pm) -2-(2'-тиенил)-1,7,7-триметил-бицикло(2,2,1)гептан-2-ола и 14,9 г (0,11 моль) 1-диэтиламино-2-хлорэтана. Выход целевого продукта 27,4 г (81,7%). Кислый фумарат плавится при 132,5-135,5°C.

$K(\frac{\text{октанол}}{\text{вода}}) = 1,19$.

Найдено, %: С 64,10; Н 8,27; N 3,15; S 7,05.

$C_{24}H_{37}NO_5S$ (451,61)

Вычислено, %: С 63,83; Н 8,25; N 3,10; S 7,10.

Пример 18. (\pm) -2-(3'-Диметиламинопропокси)-2-(2'-тиенил)-1,7,7-триметил-бицикло(2,2,1)гептан.

Процесс проводят по аналогии с примером 2 с тем различием, что в качестве исходного вещества применяют 3,9 г (0,1 моль) амида натрия, 23,6 г (0,1 моль) (\pm) -2-(2'-тиенил)-1,7,7-триметил-бицикло(2,2,1)гептан-2-ола и 13,4 г (0,11 моль) 1-диметиламино-3-хлорпропана. Выход целевого продукта 30,7 (95,6%). Кислый фумарат плавится при 147-149°C. $K(\frac{\text{октанол}}{\text{вода}}) = 1,12$.

Найдено, %: С 63,45; Н 9,20; N 3,14; S 7,36.

$C_{23}H_{35}NO_5S$ (437,61)

Вычислено, %: С 63,13; Н 8,06; N 3,20; S 7,32.

Пример 19. (\pm) -2-(3'-Диметиламинопропокси)-2-(2'-тиенил)-1,7,7-триметил-бицикло(2,2,1)гептан.

Процесс проводят по аналогии с примером 2 с тем различием, что в качестве исходных соединений применяют 3,9 г (0,1 моль) амида натрия, 23,6 г (0,1 моль) (\pm) -2-(2'-тиенил)-1,7,7-триметил-бицикло(2,2,1)гептан-2-ола и 16,46 г (0,11 моль) 1-диэтиламино-3-хлорпропана. Выход целевого продукта 32,4 г (96,6%). Кислый фумарат плавится при 113-115°C.

Найдено, %: С 64,25; Н 8,64; N 3,04; S 6,80.

$C_{25}H_{33}NO_5S$ (465,6)

Вычислено, %: С 64,48; Н 8,44; N 3,01; S 6,88.

Пример 20. (\pm) -2-Диметиламиноэтоксид-2-фенил-1,7,7-триметил-бицикло(2,2,1)гептан.

В колбу, заполненную азотом и снабженную мешалкой, помещают 60 мл

безводного эфира и 3,3 г тонко нарезанного лития. К смеси при охлаждении добавляют 1-2 мл 31,3 г (0,2 моль) бромбензола. Дополнительное количество бромбензола разбавляют 60 мл

безводного эфира и с такой скоростью добавляют к реакционной смеси, чтобы она оставалась при постоянном кипении. По окончании добавления реакционную смесь нагревают до кипения еще 1 ч, охлаждают до комнатной температуры и отфильтровывают избыточное количество лития. Полученный раствор вводят во взаимодействие с раствором 27,4 г (0,18 моль) (\pm) -1,7,7-триметил-бицикло(2,2,1)гептан-2-она в 50 мл безводного эфира при кипении в течение 2 ч, после чего добавляют раствор 18,54 г (0,198 моль) 1-диметиламино-2-хлорэтана в 20 мл безводного эфира. Реакционную смесь нагревают до температуры кипения с обратным холодильником в течение нескольких часов до окончания реакции.

Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и промывают водой до нейтральной реакции. Добавляют раствор 20,88 г (0,18 моль) фумаровой кислоты в воде (200 мл). Выпавшие кристаллы отфильтровывают и высушивают. Получают 68,9 г (91,7%) кислого фумарата (\pm) -2-диметиламиноэтоксид-2-фенил-1,7,7-триметил-бицикло(2,2,1)гептана. T_m 180-182°C.

Найдено, %: С 68,93; Н 8,40; N 3,27.

$C_{24}H_{35}NO_5$ (417,55)

Вычислено, %: С 59,03; Н 8,45; N 3,35.

Пример 21. (\pm) -2-Бензил-2-[3'-(N-циклогексил-N-метил)-аминопропокси]-1,7,7-триметил-бицикло(2,2,1)гептан.

Процесс проводят по аналогии с примером 2 с тем различием, что в качестве исходных веществ применяют 2,4 г (0,1 моль) гидрида натрия, 24,4 г (0,1 моль) (\pm) -2-бензил-1,7,7-триметил-бицикло(2,2,1)гептан-2-ола и 41,5 г (0,11 моль) 1-(N-циклогексил-N-метил)-амино-3-хлорпропана и в качестве растворителя 140 мл безводного толуола и 60 мл безводного диметилформамида. Выход целевого продукта 37,56 г (94,7%). Кислый фумарат плавится при 186°C (с разл.).

Найдено, %: С 72,50; Н 9,31; N 2,70.

$C_{31}H_{47}NO_5$ (513,73)

После обработки за животными наблюдают в течение 4 дн. Токсичность (LD_{50} , мг/кг) определяют графическим методом Litchfield-Wilcoxon.

Терапевтический индекс рассчитывают по следующему уравнению:

$$\text{Терап. индекс} = \frac{LD_{50}, \text{ мг/кг}}{ED_{50}, \text{ мг/кг}}$$

Антиэпилептическое действие определяют на белых мышах, при этом исследуемое соединение вводят орально. Торможение максимального электрошока определяют по методу Swingard. Белые мыши (вес 20–25 г) с помощью зернистых электродов приведены в состояние паралича действием электрического тока. Параметры: 50 Гц, 45 мА, 0,4 с. В качестве критерия антиконвульсивного действия принимают полное торможение тонической сгибающей судороги нижних конечностей. Испытываемые вещества вводят за 1 ч до электрошока. Торможение пентетразольной судороги определяют по модифицированному методу Banzinger на белых мышах. Результаты приведены в табл. 2.

Действие, оказываемое на ориентирующую активность (эффект торможения моторики), определяют на белых мышах в восьмиканальном Dews аппарате по

методу Borsi, регистрируют количество световых разрывов, обусловленных движениями животных (каждая группа состоит из 3 животных; применяют 30-минутную оральную обработку; время наблюдения 30 мин).

Потенционирование гексобарбитального наркоза изучают следующим образом.

- 10 Испытание проводят по методу Kaergaard. Каждая группа животных состоит из 3 мышей. Контрольная группа получает 0,9%-ный раствор хлористого натрия в дозе 20 мл/мг орально и после этого – гексобарбитал внутривенно в дозе 40 мг/кг. Животные с положительной реакцией подсчитываются в обработанной группе на основании 2,5-кратного средней продолжительности сна контрольной группы. 20 Результаты представлены в табл. 3.

Таким образом, как вытекает из данных табл. 1–3, предлагаемые соединения обладают выраженной антиэпилептической активностью и, кроме того, как было впервые обнаружено для соединений ряда 7,7-диметил-бизикло(2,2,1)гептана анальгетическим и успокаивающим действием, превосходящим по эффективности известные соединения, проявляющие аналогичную активность.

Т а б л и ц а 1

Исследуемое соединение, пример	LD_{50} , мг/кг	Анальгетический эффект	
		ED_{50} , мг/кг	Терапевтический индекс
1	1600	120	13,3
2	1700	85	20,0
3	1250	120	10,4
4	2000	200	10,0
5	2000	100	20,0
6	2000	50	40,0
7	1200	70	17,1
8	850	45	18,9
11	1500	75	20,0
12	2000	100	20,0

Вычислено, %: С 72,48, Н 9,22, N 2,73.

Пример 22. (+)-2-(н-Метоксифенил)-2-(3-диметиламинопропокси)-1,7,7-триметил-бицикло(2,2,1)гептан.

а) Получают реактив Гриньяра из 4,8 г (0,2 г-атом) магниевых стружек и 37,4 г (0,2 моль) 4-броманизола в 60 мл безводного эфира и подвергают взаимодействию с раствором 30 г (0,2 моль) (+)-1,7,7-триметил-бицикло(2,2,1)гептан-2-ола в 20 мл безводного эфира. Реакционную смесь перемешивают в течение нескольких часов и комплекс Гриньяра разлагают раствором 26 г хлорида аммония и 80 мл ледяной воды. Эфирный раствор отделяют, высушивают над безводным сульфатом натрия и упаривают при пониженном давлении. Остаток очищают фракционной перегонкой. Получают 43,9 г (+)-2-(н-метоксифенил)-1,7,7-триметил-бицикло(2,2,1)гептан-2-ола. Выход 84,4%. Температура кипения полученного вязкого бесцветного масла с характерным запахом составляет 155-165°C/173 Па.

б) Процесс проводят по аналогии с примером 1 с тем различием, что в качестве исходных продуктов применяют 50%-ную суспензию 7,8 г (0,1 моль) амида натрия в бензоле, 26,03 г (0,1 моль) (+)-2-(н-метоксифенил)-1,7,7-триметил-бицикло(2,2,1)гептан-2-ола и 13,4 г (0,11 моль) 1-диметиламино-3-хлорпропана. Целевой продукт получают в виде светло-желтого вязкого масла в количестве 29,7 г (85,96%). $T_{пл}$ кислого фумарата 149-151°C.

Найдено, %: С 8,01; Н 8,61; N 3,11.

$C_{26}H_{39}NO_6$ (461,6)

Вычислено, %: С 67,76, Н 8,52; N 3,03.

Пример 23. (+)-2-Бензил-2-(2'-метил-3'-диметиламинопропокси)-1,7,7-триметил-бицикло(2,2,1)гептан.

Процесс ведут, как описано в примере 1, с тем отличием, что в качестве исходных веществ используют 3,9 г (0,1 моль) амида натрия и 24,4 г (0,1 моль) (+)-2-бензил-1,7,7-триметил-бицикло(2,2,1)гептан-2-ола и 15,03 г (0,11 моль) 1-хлор-3-диметиламино-2-метилпропана. Выход целевого продукта 31,1 г (90,5%). Температура плавления кислого фумарата 155-157°C; $(\alpha)_D^{20} = +5,63^\circ$ (С=1, Et OH).

Найдено, %: С 70,51; Н 8,9; N 3,01.

$C_{27}H_{41}NO_5$ (459,63)

Вычислено, %: С 70,56, Н 8,99; N 3,05.

Пример 24. (+)-2-Бензил-2-(2'-диметиламиноэтоксифенил)-1,7,7-триметил-бицикло(2,2,1)гептан.

Процесс ведут, как описано в примере 1, с тем отличием, что в качестве исходных веществ используют 36,64 г (0,15 моль) (+)-2-бензил-1,7,7-триметил-бицикло(2,2,1)гептан-2-ола и 17,22 г (0,16 моль) 2-диметиламиноэтилхлорида. Выход целевого продукта 43,54 г (92%).

Найдено, %: С 69,62; Н 8,52; N 3,30.

$C_{25}H_{37}NO_5$ (431,579)

Вычислено, %: С 69,57; Н 8,64; N 3,24.

Пример 25. (+)-2-Бензил-2-(2'-гексаметиленаминоэтоксифенил)-1,7,7-триметил-бицикло(2,2,1)гептан.

Процесс ведут, как описано в примере 1, с тем отличием, что в качестве исходных веществ используют 5,85 г (1,5 моль) амида натрия, 36,6 г (0,15 моль) (+)-2-бензил-1,7,7-триметил-бицикло(2,2,1)гептан-2-ола и 28,46 г (0,176 моль) 2-гексаметиленаминоэтилхлорида. Выход целевого продукта 48 г (86,7%). Кислый фумарат имеет $T_{пл}$ 164-167°C, $(\alpha)_D^{20} = 2,47^\circ$ (С=1; Et OH).

Найдено, %: С 71,7, Н 9,0; N 2,9

$C_{29}H_{43}NO_5$ (458,67)

Вычислено, %: С 71,72; Н 8,92, N 2,88.

Анальгетическое, антиэпилептическое и успокаивающее действие предлагаемых соединений изучают следующим образом.

Анальгетическое действие описываемых соединений изучают по методу Wirth и др. Белым мышам вводят 0,4 мл 0,5%-ной уксусной кислоты и характерную болевую реакцию фиксируют через 5 мин. Исследуемое соединение вводят орально за 1 ч перед введением уксусной кислоты. Эффективность указывают в виде процентного торможения, считая на контрольную группу. В табл. 1 указаны соответствующие результаты, а также значения токсичности.

Акутную токсичность определяют на самцах и самках белых мышей (штамм: CFLP, вес 18-24 г). Исследуемое вещество вводят орально дозой 20 мл/кг.

Продолжение табл. 2

Исследуемое соединение, пример	Торможение максимального электрошока		Торможение пентетразольной судороги	
	ED ₅₀ , мг/кг	Терапевти- ческий ин- декс	ED ₅₀ , мг/кг	Терапевтиче- ский индекс
17	-	-	60	16,3
22	-	-	96	10,4
23	110	18	48	42
24	105	10	21	53
25	105	19	76	26
Триметандион (Птимал)	4,90	4,3	400	5,3

Т а б л и ц а 3

Исследуемое соединение, пример	Торможение моторики		Потенционирование наркотичес- кого действия гексоверонала	
	ED ₅₀ , мг/кг	Терапевти- ческий индекс	ED ₅₀ , мг/кг	Терапевтический индекс
1	110	14,5	90	17,7
2	-	-	15	113,3
7	90	13,3	-	-
3	-	-	120	10,4
5	190	10,5	120	16,7
6	100	20,0	80	25,0
8	60	14,2	60	14,2
11	130	11,5	130	11,5
12	-	-	200	10,0
13	170	11,8	-	-
14	38	26,3	64	15,6
15	-	-	40	22,5
16	-	-	20	35,0
19	-	-	50	20,0

Продолжение табл. 1

Исследуемое соединение, пример	LD ₅₀ , мг/кг	Анальгетический эффект	
		ED ₅₀ , мг/кг	Терапевтический индекс
13	2000	200	10,0
14	1000	50	20,0
15	900	23	39,0
16	700	70	10,0
17	980	50	19,6
18	1400	140	10,0
19	1000	120	8,3
22	1000	72	13,8
23	2000	120	17
24	1000	70	14
25	2000	120	17
Парацетамол (известное соединение)	510	180	2,8

Таблица 2

Исследуемое соединение, пример	Торможение максимального электрошока		Торможение пентетразольной судороги	
	ED ₅₀ , мг/кг	Терапевтический индекс	ED ₅₀ , мг/кг	Терапевтический индекс
1	130	12,3	88	—
2	120	14,2	88	18,3
5	380	5,3	140	14,3
6	120	16,7	54	37,0
7	56	21,4	66	18,2
8	30	28,3	20	42,5
12	72	27,7	110	18,2
13	140	14,3	140	14,3
16	30	23,3	60	11,7

Исследуемое соединение, пример	Торможение моторики		Потенционирование наркотичес- кого действия гексоверонала	
	ED ₅₀ , мг/кг	Терапевти- ческий индекс	ED ₅₀ , мг/кг	Терапевтический индекс
22	100	10	80	12,5
23	78	26	7	278
24	25	40	0,2	5000
25	80	25	4,8	417
Мепробамат	270	461	250	4,4

Редактор Е. Палп
 Составитель Ю. Хропов
 Техред В. Кадар
 Корректор И. Нуска
 Заказ 4635/60
 Тираж 379
 Подписное
 ВНИИПИ Государственного комитета СССР
 по делам изобретений и открытий
 113035, Москва, Ж-35, Раушская наб., д. 4/5
 Производственно-полиграфическое предприятие, г. Ужгород, ул. Проектная, 4

