



УКРАЇНА

(19) UA (11) 19042 (13) U
(51) МПК (2006)

C07C 211/00

C07C 213/00

C07C 227/00

C07C 237/00

C07C 251/42 (2006.01)

C07C 255/00

C07C 259/00

C07C 263/00

A61P 31/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ
НА КОРИСНУ МОДЕЛЬвидається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ СОЛЕЙ ПРИРОДНИХ КИСЛОТ 2-(2'-АМІНОЕТИЛ)БІЦИКЛО[2.2.1]ГЕПТАНУ

1

(21) u200610541

(22) 05.10.2006

(24) 15.11.2006

(46) 15.11.2006, Бюл. № 11, 2006 р.

(72) Левандовський Ігор Анатолійович, Шубіна
Тетяна Євгеніївна(73) Левандовський Ігор Анатолійович, Шубіна
Тетяна Євгеніївна(57) 1. Спосіб одержання солей природних кислот
2-(2'-аміноетил)біцикло[2.2.1]гептану, що включає
взаємодію еквімолярних кількостей 2-(2'-
аміноетил)біцикло[2.2.1]гептану та природної кис-
лоти в присутності полярних розчинників з наступ-
ним видаленням останніх.2. Спосіб за п.1, який відрізняється тим, що як
природну кислоту використовують лимонну кис-
лоту.3. Спосіб за п.1, який відрізняється тим, що як
природну кислоту використовують аскорбінову
кислоту.4. Спосіб за п.1, який відрізняється тим, що як
природну кислоту використовують яблучну кис-
лоту.5. Спосіб за п.1, який відрізняється тим, що як
природну кислоту використовують глутарову кис-
лоту.

2

6. Спосіб за п.1, який відрізняється тим, що як
природну кислоту використовують салицилову кис-
лоту.7. Спосіб за п.1, який відрізняється тим, що як
природну кислоту використовують D винну кис-
лоту.8. Спосіб за п.1, який відрізняється тим, що як
природну кислоту використовують рацемічну вин-
ну кислоту.9. Спосіб за п.1, який відрізняється тим, що при-
родну трьохосновну кислоту та 2-(2'-
аміноетил)біцикло[2.2.1]гептан беруть у мольному
співвідношенні 1:2 відповідно.10. Спосіб за п.1, який відрізняється тим, що
природну трьохосновну кислоту та 2-(2'-
аміноетил)біцикло[2.2.1]гептан беруть у мольному
співвідношенні 1:1 відповідно.11. Спосіб за п.1, який відрізняється тим, що
природну двохосновну кислоту та 2-(2'-
аміноетил)біцикло[2.2.1]гептан беруть у мольному
співвідношенні 1:1 відповідно.12. Спосіб за п.1, який відрізняється тим, що як
полярний розчинник використовують етиловий
спирт.

Корисна модель відноситься до галузі хімічної
промисловості та може бути використаний у фар-
мацевтиці для одержання противірусних препара-
тів на основі 2-(2'-аміноетил)біцикло[2.2.1]гептану.

Найбільш близьким до заявленої корисної мо-
делі є спосіб одержання гідрохлориду 2-(2'-
аміноетил)біцикло[2.2.1]гептану, що відомий як

противірусний препарат дейтифорін [UA, деклара-
ційний патент на винахід №55027] та широко ви-
користовується як засіб від грипу. Але даний пре-
парат має недоліки у дії на організм людини. Так
гідрохлорид 2-(2'-аміноетил)біцикло[2.2.1]гептану є
джерелом токсичної соляної кислоти, яка може
викликати виразку та порушення роботи шлунку,

(13) U
(11) 19042
(19) UA

що робить препарат небажаним у застосуванні для хворих на підвищену кислотність. Зайве виділення соляної кислоти призводить до розвитку гіперхлоридрії.

Задачею корисної моделі є одержання солей природних кислот на основі 2-(2'-аміноетил)біцикло[2.2.1]гептану шляхом взаємодії відповідних реагентів при встановлених режимах, в результаті чого мають утворюватися сполуки, що мали б менш токсичну дію на організм людини ніж гідрохлорид 2-(2'-аміноетил)біцикло[2.2.1]гептану.

Поставлену задачу було вирішено шляхом одержання солей природних кислот 2-(2'-аміноетил)біцикло[2.2.1]гептану, що включає взаємодію еквімолярних кількостей 2-(2'-аміноетил)біцикло[2.2.1]гептану та природної кислоти в присутності полярних розчинників з наступним видаленням останніх.

Авторами була визначена сукупність дій, режимів, реагентів та їх співвідношень, що необхідні для отримання солей природних кислот 2-(2'-аміноетил)біцикло[2.2.1]гептану зі зниженою токсичною дією.

Автори встановили, що використання кислот, які є продуктами метаболізму, значно знижує токсичну дію препаратів на їх основі. Тому за зразок були взяті яблучна, аскорбінова, лимонна, глутарова, D винна та рацемічна винна кислоти.

Аскорбінова кислота є ефективним антиоксидантом та охороняє мембрани клітин (особливо лімфоцитів) від негативної дії перекисного окислення, що є основою її імуномодельюючого ефекту. Вона також зменшує дію багатьох алергенів та підвищує стійкість організму до інфекцій. Ці її властивості роблять використання аскорбінової кислоти особливо бажаним у синтезі противірусних препаратів.

Лимонна, D винна, глутарова та яблучна кислоти є складовими біохімічних циклів. Наприклад, лимонна кислота утворюється на першій стадії циклу Кребса - важливого циклу в процесі аеробного дихання, під час якого в організмі людини

утворюється АТФ. Це дало можливість авторам відібрати вище згадані кислоти для синтезу солей 2-(2'-аміноетил)біцикло[2.2.1]гептану зі зниженою токсичністю. Авторами встановлено, що при додатковому вивільненні цих речовин у організмі не відбуватимуться такі порушення, які спостерігаються при вивільненні соляної кислоти. Навіть при розкладі солі рацемічної винної кислоти, коли разом з характерною організму D формою буде вивільнюватися L форма винної кислоти, не спостерігатиметься небажане підвищення кислотності, як у випадку соляної кислоти.

Хоча саліцилова кислота не виробляється в організмі людини, але такі її властивості, як протимікробна активність та жарознижуюча здатність є бажаними для будь якого противірусного препарату, оскільки при розкладі такої солі будуть вивільнюватися одразу два активних противірусних компонента.

Було встановлено, що як 2-(2'-аміноетил)біцикло[2.2.1]гептан так і природні кислоти гарно розчиняються у полярних розчинниках. Наприклад, автори використали діетиловий ефір, метанол та етиловий спирт. Але оскільки продукт буде використовуватися у фармацевтичній промисловості, то доцільно обрати етанол, як доступний, ефективний та не токсичний (в тій залишковій кількості, в якій він може бути присутній у препараті) розчинник.

Автори дійшли висновку, що токсичність препарату можна знизити не тільки змінивши кислоту, що входить до його складу, а й зміною кількості активної речовини, що приходить на молекулу кислоти. У іншому випадку, коли активною речовиною препарату виступатимуть як 2-(2'-аміноетил)біцикло[2.2.1]гептан так і природна кислота, доцільно використовувати сіль по одній (або по двох у випадку триосновною кислоти) кислотній групі багато основної кислоти. Таким чином, можливе регулювання кількості активних речовин, що вивільнюються, залежно від призначення препарату.

Таблиця 1

Природна кислота	pK_{a1}	pK_{a2}	pK_{a3}	Молекулярна маса	Брутто-формула
Аскорбінова	4,10	11,79	-	176,12	$C_6H_8O_6$
Саліцилова	3,7	13,82	-	180,2	$C_9H_8O_4$
Яблучна	3,40	5,05	-	134,09	$C_4H_6O_5$
Лимонна	3,06	4,74	5,40	192,12	$C_6H_8O_7$
Глутарова	4,31	5,41	-	132,02	$C_5H_8O_4$
L винна	3,02	4,54	-	150,09	$C_4H_6O_6$

Де pK_{a1} — константа кислотності за першим ступенем, pK_{a2} - константа кислотності за другим ступенем, pK_{a3} - константа кислотності за третім ступенем.

Саме використання природних кислот та 2-(2'-аміноетил)біцикло[2.2.1]гептану у різних співвідношеннях забезпечують отримання нових препаратів анти вірусної дії зі зниженою токсичністю на людський організм.

Наведені нижче приклади пояснюють, але не обмежують корисну модель.

Приклад 1.

У колбу завантажують 2г (0,014 моль) 2-(2'-аміноетил)біцикло[2.2.1]гептану та 25 мл етанолу. При перемішуванні по краплях додають розчин саліцилової кислоти (2,59г, 0014 моль) у етанолі (20мл). Після цього розчин витримують при кімнатній температурі протягом години та видаляють розчинник за зниженого тиску. Отримують 4.4г (96%) солі 2-(2'-аміноетил)біцикло[2.2.1]гептану (чистота солі 99%, 1%-розчинник) у вигляді білих кристалів.

Приклад 2.

У колбу завантажують 4г 2-(2'-аміноетил)біцикло[2.2.1]гептану (0,028 моль) та 40 мл етанолу. При перемішуванні по краплях додають розчин саліцилової кислоти (2,59г, 0,014моль) у 20мл етанолу. Після цього видаляють розчинник за зниженого тиску. Отримують 6.5г (98%) солі 2-(2'-аміноетил)біцикло[2.2.1]гептану (чистота солі 99%, 1%-розчинник) у вигляді білих кристалів.

Приклад 3.

У колбу завантажують 2г 2-(2'-аміноетил)біцикло[2.2.1]гептану (0,014моль) та 15мл етанолу. При перемішуванні по краплях додають розчин саліцилової кислоти (5,18г, 0,028моль) у 40мл етанолу. Після цього отриманий продукт очищають від залишку кислоти екстракцією етанолом з її содового розчину, сушать над сульфатом натрію. Видаляють розчинник за зниженого тиску. Отримують 4,9г (74%) солі 2-(2'-аміноетил)біцикло[2.2.1]гептану (чистота солі 99%, 1%-розчинник) у вигляді білих кристалів.

Приклад 4.

У колбу завантажують 7г 2-(2'-аміноетил)біцикло[2.2.1]гептану (0,05 моль) та 40мл етанолу. При перемішуванні по краплях додають розчин аскорбінової кислоти (8,8г, 0,05моль) у 50мл етанолу. Витримують 1,5 години. Видаляють розчинник за зниженого тиску. Отримують 15,81г (вихід 99%) солі 2-(2'-аміноетил)біцикло[2.2.1]гептану (чистота солі 99%, 1%-розчинник) у вигляді білих кристалів.

Приклад 5.

У колбу завантажують 4г 2-(2'-аміноетил)біцикло [2.2.1] гептану (0,029 моль) та 20мл етанолу. При перемішуванні по краплях додають розчин лимонної кислоти (2,78г, 0,0145моль) у 50мл етанолу. Витримують 2 години. Видаляють розчинник за зниженого тиску. Отримують 13,4г (вихід 98,5%) солі 2-(2'-аміноетил)біцикло[2.2.1]гептану (чистота солі 98,5%, 1,5%-розчинник) у вигляді білих кристалів.

З огляду на це, спосіб одержання солей природних кислот 2-(2'-аміноетил)біцикло[2.2.1]гептану є новим перспективним методом одержання активних речовин противірусних препаратів зі зниженою токсичною дією на організм людини.