

Даний винахід стосується нових похідних 1,7,7-триметил-біцикло[2,2,1]гептану, способу їх одержання і застосування зазначених сполук у якості фармацевтично активного інгредієнта.

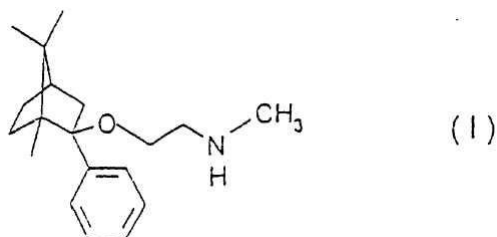
Відомо, що (1R,2S,4R)-(-)-2-феніл-2-диметиламіноетокси-1,7,7-триметил-біцикло[2,2,1]гептан є сполукою не бензодіазепінового типу, що підсилює анксиолітичну дію. Міжнародна непатентована назва (1R,2S,4R)-(-)-2-феніл-2-диметиламіноетокси-1,7,7-триметил-біцикло[2,2,1]гептану-дерамциклан (Угорський патент № 179 164).

Метою цього винаходу було одержання нових похідних 1,7,7-триметил-біцикло[2,2,1]гептану, що мають структуру, подібну структурі (1R,2S,4R)-(-)-2-феніл-2-диметиламіноетокси-1,7,7-триметил-біцикло[2,2,1]гептану, але відрізняються від них способом взаємодії з рецептором, механізмом дії і моделлю анксиолітичного тесту на тварин.

Зазначена мета була досягнута в результаті одержання нових сполук.

Відповідно до одного аспекту за даним винаходом було отримано нову сполуку формули I.

Відповідно до іншого аспекту за даним винаходом був розроблений спосіб одержання нової сполуки формули:



і її фармацевтично прийнятних солей приєднання кислот.

Відповідно до ще одного аспекту за цим винаходом були отримані фармацевтичні композиції, що включають у якості активного інгредієнта сполуку формули I і її фармацевтично прийнятні солі приєднання кислот.

Відповідно до ще одного аспекту за цим винаходом був розроблений спосіб одержання зазначених фармацевтичних композицій.

Відповідно до ще одного аспекту за цим винаходом був розроблений спосіб застосування сполуки формули I і її фармацевтично прийнятних солей приєднання кислот в якості активного інгредієнта фармацевтичних композицій, що мають, зокрема, анксиолітичну дію.

Сполука формули I і її фармацевтично прийнятні солі приєднання кислот мають цінні анксиолітичні властивості.

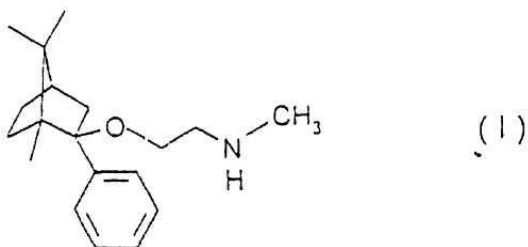
Сполука формули I може існувати в рацемічній або оптично активній формі. Даний винахід включає як рацемічну, так і оптично активну форму.

Відповідно до особливо кращої реалізації даного винаходу був отриманий (1R,2S,4R)-(-)-2-феніл-2-метиламіноетокси-1,7,7-триметил-біцикло[2,2,1]гептан і його фармацевтично прийнятні солі приєднання кислот.

Сполука формули I і її фармацевтично прийнятні солі приєднання кислот можуть застосовуватися для анксиолітичного лікування шляхом введення пацієнту, який потребує такого лікування, фармацевтично активної кількості сполуки формули I і її фармацевтично прийнятних солей приєднання кислот. В якості активного інгредієнта для такого лікування краще застосовувати (1R,2S,4R)-(-)-2-феніл-2-метиламіноетокси-1,7,7-триметил-біцикло[2,2,1]гептан і його солі.

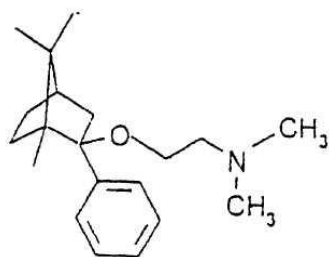
Фармацевтично прийнятні солі приєднання кислот сполуки формули I одержують за допомогою реакції з неорганічними або органічними кислотами. Для одержання, наприклад, галогенідів водню використовують хлористоводневу або бромистоводневу кислоти; також можна використовувати сірчану, азотну, фосфорну, оцтову, пропіонову, яблучну, молочну, малеїнову, фумарову, винну, бурштинову, метансульфокислоту, паратолуолсульфокислоту і т.д. Найкращими солями є солі фумарової кислоти.

Відповідно до способу за цим винаходом сполука формули



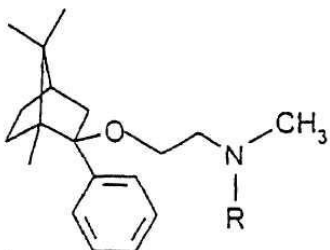
і її фармацевтично прийнятні солі приєднання кислот можуть бути отримані

а) деметилюванням сполуки формули



(II)

або
b) видаленням захисної групи з сполуки загальної формули

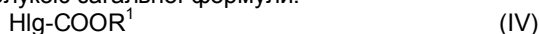


(III)

(де R є захисною групою);

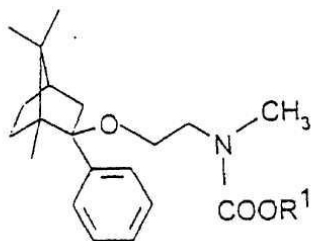
і, якщо необхідно, поділом отриманої в такий спосіб рацемічної сполуки формули I на оптично активні ізомери, і, якщо необхідно, перетворенням сполуки формули I у фармацевтично прийнятні солі приєднання кислот або виділенням вільної основи з солі.

Відповідно до способу а) деметилування краще можна проводити шляхом реакції сполуки формули II із сполукою загальної формули:



(IV)

(де R¹ є алкілом або арилом і Hlg є галогеном) і обробки отриманої в такий спосіб сполуки загальної формули:



(V)

(де R¹ має значення, зазначені вище) основою.

У вихідних сполуках загальної формули IV R¹ є переважно нижчим алкілом з прямим або розгалуженим ланцюгом з 1-4 атомами вуглецю або необов'язково заміщеним фенолом. Краще використовувати сполуки загальної формули IV, де R¹ є метилом, етилом або фенолом, найкращим є етилхлорформіат.

Реакцію сполуки формули II і хлорформіату загальної формули IV можна проводити в органічному розчиннику. В якості реакційного середовища можна краще використовувати ароматні вуглеводні (наприклад, бензол, толуол, ксилол). Реакцію можна проводити при нагріванні, краще при температурі від 80°C до 110°C, найкраще при 80-85°C. Реакцію можна проводити краще, використовуючи галогенформіат загальної формули IV - краще хлорформіат - у 2-4 молярному надлишку. Час реакції - декілька годин, краще - 4-8 годин.

Реакція між сполуками формул II і IV приводить до утворення сполуки загальної формули V (де R¹ має значення, зазначені вище). Після закінчення реакції реакційну суміш можна краще випарювати і перетворювати сполуку загальної формули V у сполуку формули I без виділення.

Сполуку загальної формули V обробляють основою. Для цього використовують краще гідроксиди лужних металів (наприклад, гідроксид натрію або гідроксид калію). Реакцію проводять у розчиннику. В якості реакційного середовища можна використовувати аліфатичні спирти (наприклад, метанол, етанол і т.д.). Краще використовувати етанол. Реакцію проводять при нагріванні, краще зі зворотним холодильником. Час реакції - 10-20 годин.

Реакцію можна проводити відомим способом. Краще можна видаляти осажені неорганічні солі шляхом фільтрації, випарювати розчинник, розчиняти осад в органічному розчиннику (наприклад, у галогенопохідних вуглеводнях, наприклад, дихлоретані), екстрагувати органічний розчин водою, випарювати водяний екстракт і фракціонувати залишок у вакуумі.

Відповідно до способу b) цього винаходу захисна група видаляється із сполуки загальної формули III. Захисною групою R може бути краще необов'язково заміщений бензил, найкраще - бензил.

Бензильну групу можна видаляти відомим способом шляхом каталітичного гідрування. У якості каталізатора можна використовувати краще паладій або платину, краще паладій на вугіллі. Гідрування можна проводити при нагріванні. Краще при 40-80°C. Відновлення можна проводити під тиском 1-50 бар, краще 5-10 бар. Гідрування можна проводити в розчиннику, краще в нижчому спирті, особливо в етанолі.

Реакційну суміш можна обробляти відомим способом. Наприклад, можна відфільтровувати каталізатор і випарювати фільтрат.

Рацемічну сполуку формули I можна розділяти на оптично активні ізомери. Поділ можна проводити відомим способом. Таким чином, можна проводити реакцію рацемату формули I з оптично активною кислотою (наприклад, оптично активною винною кислотою, дитолуолвинною кислотою, камфорсульфою кислотою і т.д.), розділяючи отримані діастереомеричні солі шляхом фракційної кристалізації і виділяючи із солі оптично активну вільну основу формули I за допомогою обробки основою (наприклад, гідроксидом лужного металу). Також можна використовувати фізичний поділ (наприклад, на хіральній колонці).

Сполуку формули I можна перетворювати у фармацевтично прийнятні солі приєднання кислот відомими способами. Можна проводити реакцію сполуки формули I із відповідною кислотою у відповідному розчиннику в якості середовища, в результаті чого осаджується отримана сіль.

Відповідно до кращої реалізації даного винаходу (1R,2S,4R)-(-)-2-феніл-2-метиламіноетокси-1,7,7-триметил-біцикло[2,2,1]гептан і його фармацевтично прийнятні солі приєднання кислот можна одержати

a) деметилуванням (1R,2S,4R)-(-)-2-феніл-2-диметиламіноетокси-1,7,7-триметил-біцикло[2,2,1]гептану; або

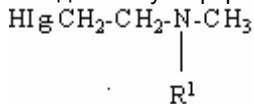
b) видаленням бензильної групи з (1R,2S,4R)-(-)-2-бензилметиламіноетокси-1,7,7-триметил-біцикло[2,2,1]гептану; або

c) поділом рацемічного (1R,2S,4R)-(-)-2-феніл-2-метиламіноетокси-1,7,7-триметил-біцикло[2,2,1]гептану формули I на оптично активні ізомери;

і, якщо необхідно, перетворенням (1R,2S,4R)-(-)-2-феніл-2-метиламіноетокси-1,7,7-триметил-біцикло[2,2,1]гептану в його фармацевтично прийнятну сіль приєднання кислоти або виділенням вільної основи із солі.

Вихідну сполуку формули II можна одержати, як описано в Угорському патенті № 179 164 або викладений Угорській заявці № 5997/90 (Т/60996).

Вихідні сполуки формули III можна одержати реакцією фенілборнеолу з аміном загальної формули:



(VI)

(де R₁ має значення, зазначені вище і Hlg є галогеном).

Таким чином, наприклад, вихідну сполуку формули III, де R' є бензилом, можна одержати реакцією фенілборнеолу з бензилметиламіноетилхлоридом.

Сполуки загальної формули IV є в продажі або можуть бути отримані відомими способами.

Сполука формули I і її фармацевтично прийнятні солі приєднання кислот мають цінні анксиолітичні властивості. Їхній терапевтичний ефект може бути продемонстрований наступними тестами.

У тестових системах використовувалися такі сполуки:

Фумарат (1R,2S,4R)-(-)-2-феніл-2-метиламіноетокси-1,7,7-триметил-біцикло[2,2,1]гептану (Сполука А);

Фумарат (1R,2S,4R)-(-)-2-феніл-2-диметиламіноетокси-1,7,7-триметил-біцикло[2,2,1]гептану (Сполука В).

Механізми взаємодії цих двох сполук із рецепторами значно відрізняються (Таблиця II).

Серед 5-HT рецепторів, Сполука А зв'язується тільки з 2C, а Сполука В не селективна до 2C. Більш того, ці дві сполуки мають різну спорідненість до інших груп рецепторів, наприклад, Сполука В показує значне зв'язування із сигма рецепторами, а Сполука А - ні.

Також, мають місце явні відмінності в механізмі анксиолітичної дії цих двох сполук. Сполука А виявилася ефективною у тесті на піднятому плюс-лабіринті, а сполука В, що дивно, не виявила ніякого ефекту. Більш того, Сполука В значно протидіяла індукованому mCPP почуттю страху в тесті на пацюках, а сполука А була зовсім не ефективна в дозі 3,0мг/кг при внутрішньобрюшинному введенні (Таблиця III). Ці відмінності були не передбаченими.

Інші відмінності були виявлені в тестах по перевірці седативно-снотворної побічної дії цих сполук. Сполука А інгібувала спонтанну рухову активність тільки у високих дозах і підсилювала наркоз, індукований гексабарбиталом, у меншій мірі, в порівнянні з Сполукою В (Таблиця IV).

Методи

Випробування по зв'язуванню рецепторів

Для випробувань по зв'язуванню рецепторів використовували різні області головного мозку самців пацюків Wistar вагою 120-200г, за винятком 5-HT_{2C} рецепторів, випробування яких проводили на хоріодальних сплетеннях свиней. Вміст білку в мембранній фракції визначали, як описано Лоурі (Lowry) [Lowry, O.H., Rosenbrough, M.J., Farr, A.L. and Randall, R.Y.: J. Biol. Chem., 193: 265-275, 1951]. Результати наведені в Таблиці I.

Таблиця I

Рецептор	Ліганд	Область мозку	NSB/(КОНЦ.)	Посилання
5-HT _{1A}	³ H-8-OH-DPAT 0,7нМ	лобова частина кори головного мозку	5-HT (10мкМ)	Peroutka, S. J.J. Neurochem. 47:529 (1986).
5-HT _{2A}	³ H- кетансерин 1,0нМ	лобова частина кори головного мозку	ципрогепгадин (10мкМ)	Leysen, J. E. et al.: Mol. Pharmacol. 21:301 (1982).
5-HT _{2C}	³ H- месупергін 1,0нМ	хоріодальне сплетення	міансерин (1мкМ)	Pazos, A. Et al. Eur. J. Pharmacol. 106:539 (1984)
D ₁	³ H-SCH 23390 0,78нМ	неостріатум	цис-флупентиксол (1мкМ)	Hietala J. Et al., Neurosci. Lett 108:289(1990)

D ₂	³ H- спіперон 0,5нМ	неостріатум	бутакамол (1мкМ)	Leff. S.et al.,Eur. J. Pharmacol. 70:71 (1981).
Сигма	³ H- пентазоцин 3.0нМ	мозочок	галоперідол (10мкМ)	Costa B. R. et al., Febs Lett. 251: 1.253 (1989).

Таблиця II

Рецептор	Сполука В К _i (нМ)	Сполука А К _i (нМ)
5-HT _{1A}	>10,000	>10,000
5-HT _{2A}	35.0	>100.0
5-HT _{2C}	9.0	20.0
D ₁	>1000.0	10,000
D ₂	>100.0	>100.0
Сигма	52.0	>100.0

Піднятий плюс-лабіринт

Піднятий плюс-лабіринт мав два відкритих і два закритих канали із стінкою 40см однакового розміру (50х15см), зібраних у виді хреста. Перегородки одного типу розташовувалися навпроти одна одної. Зчленування чотирьох каналів утворювало квадратну область у центрі (15х15см). Ця конструкція була виготовлена з дерева, піднята над підлогою на висоту 50см і освітлена слабким світлом зверху.

За 60 хвилин до випробування самцям пацюків Sprague-Dawley вагою 220-260г вводили тестувальні і контрольні речовини. Потім пацюків поміщали в квадратну область лабіринту і проводили випробування протягом 5 хвилин. Визначали такі параметри:

- Час, проведений у відкритих перегородках;
- Час, проведений у закритих перегородках;
- Кількість входів у відкриті перегородки;
- Кількість входів у закриті перегородки.

Речовину вважали ефективною, якщо спостерігалось істотне збільшення або часу, проведеного у відкритих каналах, або кількості входів у відкриті канали в порівнянні з контрольною групою тварин. Визначення мінімальних ефективних доз (МЕД) було засновано на часі, проведеному у відкритих каналах, для кожної досліджуваної речовини (Таблиця II) [Pelow et.al., J. Neurosci. Methods, 14: 149-169, 1985].

Індуковане mCPP почуття страху

Тести проводили на самцях пацюків Wistar вагою 160-220г за Кеннеттом (Kennett) [Kennett, GA, Whitton, P., Shan, K. And Curzon, G. Eur. J. Pharmacol., 164: 445-454, 1989.]. Тваринам вводили або тестувальну речовину, або "наповнювач" (0,4% розчин метилцелюлози). Через 20 хвилин вводили підшкірно або mCPP (метахлорфенілпіперазин), або фізіологічний розчин. Тварин витримували в темряві ще 20 хвилин, потім поміщали в апарат, що має темне і світле відділення (Omnitech, Digiscan, Model RXYZCM 16), і реєстрували їхню рухову активність протягом 5 хвилин. Апарат для тестування мав одне темне і одне світле відділення однакового розміру (39х20х29см) з отвором 8х8 для вільного проходу тварин з одного відділення в інше. Світле відділення освітлювалося червоною лампою 40Ват, розташованою на відстані 30см над підлогою. Рухову активність реєстрували за кількістю перетинань тваринними інфрачервоних променів (16 променів на відстані 2см над підлогою і 16 променів - 8см над підлогою). Кількість перетинань у світлому відділенні вважали мірою протидії на індуковане mCPP почуття страху. Дані статистично обробляли за методом ANOVA, після чого проводили t-тест Даннету (Dunnett). Значення МЕД для двох сполук наведені в Таблиці III.

Таблиця III

Анксиолітичні тести	Сполука В МЕД* (мг/кг)	Сполука А МЕД* (мг/кг)
Піднятий плюс-лабіринт	>10,0	1,0
Інгібування індукованого mCPP почуття страху (внутрішньобрюшинне введення)	0,5	>3,0

*= мінімальна ефективна доза

Інгібування спонтанної рухової активності

Спонтанну рухову активність вимірювали, як описано раніше [Borsy et.al.. Arch. Int. Pharmacodyn. 124: 1-, 1960.], в апараті з 10 відділеннями (Dews) по 3-3 миші в кожному відділенні. Мишам вводили або тестуючу речовину, або "наповнювач" за 60 хвилин перед тестом. Підраховували кількість перетинань інфрачервоних променів. Значення ID₅₀ розраховували за допомогою аналізу лінійної регресії (Таблиця IV).

Посилення наркозу, індукованого гексабарбіталом

Самцям мишей NMRI вагою 20-25г вводили перорально або тестуючу речовину, або "наповнювач" у кількості 20мл/кг за 60 хвилин до внутрішньовенного введення 40мг/кг (10мл/кг) гексабарбіталу. Сплячих мишей поміщали на рівну поверхню на лівий бік і реєстрували точний час сну і пробудження. Тварини вважалися такими, що прокинулися, якщо вони переверталися з лівого боку.

Час сну був в 2,5 рази більше, ніж середнє в контрольній групі, що було критерієм посилення дії наркозу

(метод обмеження), результати виражали у відсотках збільшення в порівнянні з контрольними значеннями. Значення ED₅₀ розраховували з кривих відповіді на дозу за методом Litchfield-Wilcoxon. Значення ED₅₀ показані в таблиці IV.

Таблиця IV

Тест	Сполука В ED ₅₀	Сполука А ED ₅₀
Інгібування спонтанної рухової активності	31,5	57,0
Посилення наркозу, індукованого гексабарбіталом	0,5	4,0

Подані результати ясно показують, що Сполука А значно відрізняється від Сполуки В, що використовується в якості контрольної речовини, як за способом взаємодії з рецептором (механізмом дії), так і за моделями почуття страху на тварин. Описана тут дія Сполуки А істотно відрізняється від дії Сполуки В, що є надзвичайним, якщо взяти до уваги подібність цих сполук.

Відповідно до даного винаходу були отримані фармацевтичні композиції, що включають в якості активного інгредієнта сполуку формули I або її фармацевтично прийнятні солі приєднання кислот. Краще використовувати в якості активного інгредієнта (1R,2S,4R)-(-)-2-феніл-2-метиламіноетокси-1,7,7-триметилбіцикло[2,2,1]гептан або його фармацевтично прийнятну сіль приєднання кислоти - особливо його фумарат.

Фармацевтичні композиції за даним винаходом підходять для орального (наприклад, у виді таблеток, таблеток в оболонці, твердих або м'яких желатинових капсул, розчинів, суспензій, сиропів); парентерального (наприклад, у виді підшкірних, внутрішньом'язових або внутрішньовенних ін'єкцій); ректального (наприклад, у виді супозиторіїв) або назального (наприклад, у виді спрею, аерозоля) введення. Активний інгредієнт може миттєво розчинятися, тому період дії фармацевтичної композиції буде визначатися тільки періодом дії самого активного інгредієнта. Також можуть бути отримані довго розчинні композиції, у цьому випадку період дії також буде залежати від форми і компонентів фармацевтичної композиції.

Фармацевтичні композиції за даним винаходом можуть бути виготовлені традиційними способами фармацевтичної промисловості.

Таблетки або капсули можуть містити в якості наповнювача різні види лактози (моногідрат, безводну, висушену), маніту або целюлози (висушеної, мікрокристалічної). У якості зв'язуючого агента можна використовувати, наприклад, желатину, полівінілпіролідон (молекулярна вага може бути різною), різні види ефірів целюлози (наприклад, гідроксипропілцелюлозу, гідроксипропілметилцелюлозу, етилцелюлозу і т.д.), гідролізований крохмаль, різні рослинні смоли (наприклад, гуміарабік, смолу хьюару і т.д.) у водяних розчинах аліфатичних спиртів із 1-4 атомами вуглецю або їхніх сумішей. У якості розщеплюючого агента можна використовувати, наприклад, різні види крохмалю (картопляного, кукурудзяного, пшеничного) і так звані супер-дезінтегранти, наприклад, карбоксиметилцелюлозу (торгова назва Ац-дісол (Ac-disol)), натрієвий карбоксиметилкрохмаль (Примойел) (Primojel), Ультраамілопектин, Експло-Таб (Explo-Tab)), полівінілпіролідон (торгова назва Поліпласдон (Poliplasdone)) і т.д. У якості допоміжної речовини для поліпшення текучості можна використовувати стеарати лужноземельних металів (наприклад, стеарат магнію, стеарат кальцію), жирні кислоти (наприклад, стеаринову кислоту), гліцериди (наприклад, торгові назви - Прецирол (Precirol), Кутіна Н (Cutina H)) парафінове масло, силіконове масло, емульсії силіконових масел, тальк або кремнієву кислоту.

Таблетування і капсулювання можна проводити за методом сухого або вологого гранулювання, або простою гомогенізацією порошку.

Тверді фармацевтичні композиції, що довго розчиняються, можуть бути отримані будь-яким відповідним способом. У такий спосіб можна приготувати тверді таблетки, використовуючи в якості агента, що сповільнює розчинення, гідрофільні полімери, наприклад, гідроксипропілцелюлозу, гідроксипропілметилцелюлозу, карбоксиметилцелюлозу, похідні поліакрилової кислоти, полісахарозу (смола хьюару, ксантанову смола) або їхні суміші, або гідрофобні полімери, наприклад, етилцелюлозу, співполімери ефірів метакрилової кислоти, полівінілацетат, полівінілбутират, і т.д. або їхні суміші). Також розчинення активного інгредієнта можна сповільнити використанням сумішей гідрофільних і гідрофобних полімерів або сумішей полімеру і речовини, що містить жир. Тверді таблетки також можна одержати у формі багатошарових таблеток, у яких активні інгредієнти введені в різні шари, за допомогою цього методу можна щонайкраще сполучити механізм розчинення з індивідуальними фармакокінетичними характеристиками активних інгредієнтів.

Сполука формули I і її фармацевтично прийнятні солі приєднання кислот також можна використовувати у формі довгорозчинних драже в оболонці. Такі драже можна приготувати окремо з кожного активного інгредієнта або із суміші активних інгредієнтів. Драже можна приготувати за допомогою методів екструзійної грануляції, роторної грануляції або за допомогою нанесення на драже плацебо. Драже можна покрити оболонкою, використовуючи роторну апаратуру або устаткування з псевдозрідженим шаром. Для одержання оболонки можна використовувати розчини водонерозчинних полімерів в органічних розчинниках (переважно, у C₁₋₃ аліфатичних спиртах і/або C₁₋₂ поліхлорованих вуглеводнів, і/або ацетоні, і/або етилацетаті) або водяні дисперсії.

Активні інгредієнти за даним винаходом можна використовувати у формі осмотичних або дифузійно-осмотичних композицій. Такі композиції можна одержати шляхом виготовлення таблеток, що містять активний інгредієнт і гідрофільні полімери (наприклад, гідроксипропілметилцелюлозу), покриття цих таблеток оболонкою, що є напівпроникливою (наприклад, з ацетату целюлози) або проникною (наприклад, із співполімеру амінометакрилату) стосовно активного інгредієнта, за допомогою відомих методів і створення в

цій оболонці отворів, через які активний інгредієнт може проникати у водяне середовище під дією осмотичного тиску.

За допомогою відповідних способів приготування довгорозчинних композицій можна регулювати швидкість розчинення активного інгредієнта таким чином, щоб *in vitro* принаймні 80% активного інгредієнта розчинялося за 2-24 години (виміри проводять відповідно до методів, які описані у Фармакопеї).

Доза сполуки формули I може змінюватися в широких межах, її величина визначається в кожному конкретному випадку, приймаючи в увагу стан і вагу тіла пацієнта, серйозність захворювання, схему введення і т.д. В загальному випадку оральна денна доза складає біля 0,01-1,0мг/кг, краще 0,05-0,5мг/кг.

Додаткові деталі даного винаходу описані в Прикладах, причому ці Приклади не обмежують об'єм охорони винаходу.

Приклад 1

Одержання (1R,2S,4R)-(-)-2-феніл-2-метиламіноетокси-1,7,7-триметил-біцикло[2,2,1]гептану

До розчину 57,14г (0,19 моль) (1R,2S,4R)-(-)-2-феніл-2-диметиламіноетокси-1,7,7-триметил-біцикло[2,2,1]гептану в 150мл безводного толуолу добавляли по краплях 61,8г (0,57 моль) етилхлорформіату при 80-85°C протягом 1,5 годин. Реакційну суміш нагрівали при 80-85°C протягом 6 годин, потім охолоджували до 20°C, промивали водою, сушили і випарювали.

Отриманий маслянистий продукт (58,5г) розчиняли в 60мл етанолу, потім цей розчин добавляли по краплях при 50°C до розчину 72,5г (1,29 моль) гідроксиду калію в 270мл 96% етанолу. Реакційну суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 20 годин. Осаджений продукт відфільтровували при 20°C, фільтрат випарювали. Кубовий залишок розчиняли в 100мл дихлоретану, розчин екстрагували водою, сушили і випарювали. Осад фракціонували у вакуумі. У такий спосіб було отримано 27,09г потрібної сполуки у виді жовтого масла з виходом 49,6% і температурою кипіння 130°C/25 Па.

НЯМР: ЯМР (CDCl₃)

δ 0,60-0,80 [m, 1H, C(6)-H(ax)]; 0,88-0,90 [ss, 6H, 2xCH₃],

1,17 [s, 3H, -CH₃], 1,00-1,30 [m, 2H, C(5)-H(ax), C(6)-H(eq)];

1,53[s, 1H, -NH],

1,6-1,70 [m, 1H, C(5)-H(eq)]; 1,86 [t, J=4.3, C(4)-H], 2,00

[d, 1H, J=13,8, C(3)-H(ax)]; 2,25 [dt, 1H, J=13,3 J=3,9, C(3)-H(eq)];

2,42 [s, 3H, -N-CH₃]; 2,50-2,75 [m, 2H, -N-CH₂]; 2,80-2,90

[m, 1H -O-CH₂(1)]; 3,25-3,35 [m, 1H, -O-CH₂(2)-1]; 7,20-7,40

[m, 4H, Ph-H]; 7,55 [d, 1H, J=7.5, Ph-H].

Сіль фумарової кислоти одержували шляхом додавання 11,5г (0,04 моль) (1R,2S,4R)-(-)-2-феніл-2-метиламіноетокси-1,7,7-триметил-біцикло[2,2,1]гептану до киплячого розчину 4,64г (0,04 моль) фумарової кислоти в 50мл безводного етанолу. Осаджений кристалічний продукт відфільтровували, промивали етанолом і сушили. Отриманий (1R,2S,4R)-(-)-2-феніл-2-метиламіноетокси-1,7,7-триметил-біцикло[2,2,1]гептан-(Е)-бутендіоат (1/1) мав температуру плавлення 178-180°C.

Аналіз сполуки формули: C₂₃H₃₃NO₅ (403,52)

	C	H	N
Розрахункові значення	68,46%	8,24%	3,47%
Визначені значення	68,15%	8,08%	3,52%

[α]_D²⁰ = -45,4° (C=0,4, DMSO).

Приклад 2

Одержання (1R,2S,4R)-(-)-2-феніл-2-бензилметиламіноетокси-1,7,7-триметил-біцикло[2,2,1]гептану

2,0г (8,68 моль) (-)-фенілборнеолу кип'ятили в толуолі з 0,53г (11 мілімоль) 50%-ного гідриду натрію, потім добавляли 46,16 % розчин 3,9г (9,8 мілімоль) бензилметиламіноетилхлориду в толуолі при температурі кипіння і кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 3 годин. Реакційну суміш промивали водою, сушили і випарювали. Кубовий залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії (елюент: гексан : етилацетат = 10:1). У такий спосіб було отримано 2,6г потрібної сполуки з виходом 79,5%. Оксалат (1/1) мав температуру плавлення 194-196°C (з етанолу).

Аналіз сполуки формули: C₂₈H₃₇NO₃ (467,59)

	C	H	N
Розрахункові значення	71,92%	7,98%	2,99%
Визначені значення	72,08%	7,83%	3,08%

Одержання (1R,2S,4R)-(-)-2-феніл-2-метиламіноетокси-1,7,7-триметил-біцикло[2,2,1]гептану

0,4г (1,06 мілімоль) (1R,2S,4R)-(-)-2-феніл-2-бензилметиламіноетокси-1,7,7-триметил-біцикло[2,2,1]гептану гідрували в етанолі в присутності 5%-ного каталізатора паладія на вугіллі при 60°C і тиску 10 бар протягом 6 годин. Реакційну суміш відфільтровували, фільтрат випарювали. У такий спосіб було отримано 0,26г потрібної сполуки у виді безбарвного масла з виходом 85,2%. Сіль фумарової кислоти одержували, як описано в Прикладі 1. Температура плавлення 2-(Е)-бутендіоату (1/1) 179-180°C (з етанолу).

Аналіз сполуки формули: C₂₃H₃₃NO₅ (403,52)

C	H	N
---	---	---

Розрахункові значення	68,46%	8,24%	3,47%
Визначені значення	68,50%	8,18%	3,42%

Приклад 3

Одержання таблеток

6 вагових частин фумарату (1R,2S,4R)-(-)-2-феніл-2-метиламіноетокси-1,7,7-триметилбіцикло[2,2,1]гептану змішували з 9 ваговими частинами лактози і 3 ваговими частинами мікрокристалічної целюлози. Отриману порошкоподібну суміш гранулювали з розчином із 0,5 вагових частин полівінілпіролідону і 4 вагових частин води, очищеної на іонообміннику, в апаратурі для гранулювання з розпиленням у псевдозрідженому шарі. До висушених гранул добавляли 1,3 вагових частин карбоксиметилцелюлози і 0,2 вагових частин стеарату магнію, гранули просівали через 1,00мм сито. Отримані в такий спосіб гранули пресували на роторній машині для таблетування, використовуючи форму з діаметром 8мм, у таблетки, що мають середню масу 200мг. Отримані в такий спосіб таблетки масою 200мг мали вміст активного інгредієнта 60мг.

Приклад 4

Одержання капсул, вкритих оболонкою

Гранули, отримані, як описано в прикладі 3, поміщали в желатинові капсули розміром №2

Приклад 5

Одержання таблеток, що довго розчиняються

10 вагових частин фумарату (1R,2S,4R)-(-)-2-феніл-2-метиламіноетокси-1,7,7-триметилбіцикло[2,2,1]гептану змішували з 9 ваговими частинами гідроксипропілметилцелюлози (Methocel K 4M, виробництва Clorcon Ltd.) і 10 ваговими частинами лактози. Отриману порошкоподібну суміш гранулювали з розчином із 0,4 вагових частин полівінілпіролідону і 4 вагових частин ізопропанолу в апаратурі для турбулентного гранулювання. До висушених гранул добавляли 0,3 вагових частин тальку і 0,3 вагових частин стеарату магнію, гранули просівали через 1,00мм сито. Отримані у такий спосіб гранули пресували в таблетки масою 300мг, які мають вміст активного інгредієнта 100мг, на роторній машині для таблетування, використовуючи форму у виді сочевиці з діаметром 10мм.

Приклад 6

Одержання супозиторіїв

7 вагових частин фумарату (1R,2S,4R)-(-)-2-феніл-2-метиламіноетокси-1,7,7-триметилбіцикло[2,2,1]гептану диспергували з 53 ваговими частинами Witepsol S 58 основи для супозиторіїв із температурою плавлення 50°C. Ще рідку суспензію поміщали у форми для супозиторіїв і стверджували охолодженням до 25°C, потім супозиторії виймали з форм. У такий спосіб були отримані супозиторії масою 6г і вмістом активного інгредієнта 20мг.