



УКРАЇНА

(19) UA (11) 49974 (13) C2

(51) 6 C07B49/00, C07B43/04

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ (1R, 2S, 4R)-(-)-2-[(2'-{N,N-ДИМЕТИЛАМІНО}-ЕТОКСИ)]-2-[ФЕНІЛ]-1, 7, 7-ТРИ-[МЕТИЛ]-БІЦИКЛО[2.2.1]ГЕПТАНУ І ЙОГО ФАРМАЦЕВТИЧНО ПРИЙНЯТНИХ КИСЛОТНИХ АДИТИВНИХ СОЛЕЙ

1

(21) 2000052641

(22) 10 05 2000

(24) 15 10 2002

(31) 1559/99

(32) 11 05 1999

(33) HU

(46) 15 10 2002, Бюл. № 10, 2002 р

(72) Лукач Дьюла, HU, Шиміг Дьюла, HU, Мезеі  
Тібор, HU, Будаі Золтан, HU, Порч-Маккаі Марта,  
HU, Краснаі Дьйордь, HU, Надь Калман, HU, До-  
нат Верецкеі Дьйордь, HU, Сабо Тібор, HU, Не-  
мет Норберт, HU, Сулады Янош, HU

(73) ЕПШ ДЬЙОДЬСЕРДЬЯР РТ, HU

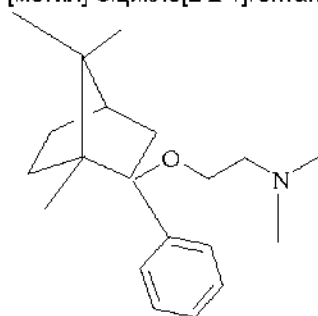
(56) GB 2065122, 1981

HU 179164, 1986

HU 212574, 1990

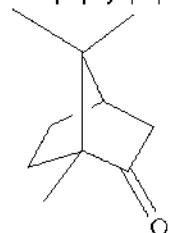
WO 9817230, 1998

US 4342762, 1982

(57) 1 Спосіб одержання (1R, 2S, 4R)-(-)-2-[(2'-  
{N,N-диметиламіно}-етокси)]-2-[феніл]-1,7,7-три-  
[метил]-біцикло[2.2.1]гептану формули

I

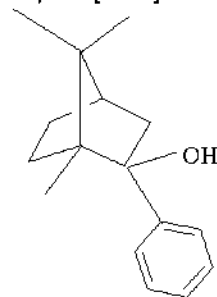
і його фармацевтично прийнятних кислотних ади-  
тивних солей, що включає перетворення (+)-1,7,7-  
три-[метил]-біцикло[2.2.1]гептан-2-ону {(+)-  
камфори} формули



II

2

у (1R, 2S, 4R)-(-)-2-[феніл]-1,7,7-три-[метил]-  
біцикло[2.2.1]гептан-2-ол формули



III

шляхом реакції сполуки формули II з металор-  
ганічною сполукою, зі здійсненням, якщо не-  
обхідно, руйнування продукту реакції, і реакцію  
одержаного в такий спосіб (1R,2S,4R)-(-)-2-[феніл]-  
1,7,7-три-[метил]-біцикло-[2.2.1]гептан-2-олу фор-  
мули III з (2-{галогено}-етил)-диметиламіном у  
присутності агента, що утворює основну сіль, в  
органічному розчиннику, і, якщо потрібно, пере-  
творення в такий спосіб одержаної основи (1R, 2S,  
4R)-(-)-2-[(2'-{N,N-диметиламіно}-етокси)]-2-  
[феніл]-1,7,7-три-[метил]-біцикло[2.2.1]гептану  
формули I у сіль, який відрізняється тим, що ре-  
акцію (1R, 2S, 4R)-(-)-2-[феніл]-1,7,7-три-[метил]-  
біцикло[2.2.1]гептан-2-олу формули III з (2-  
{галогено}-етил)-диметиламіном проводять у се-  
редовищі, що містить 1 або більше сполуку(и), що  
має(ють) 5- або 6-членне насичене гетероциклічне  
кільце з 2 атомами кисню в кільці, узятому як роз-  
чинник(и)

2 Спосіб згідно з п 1, який відрізняється тим, що  
як розчинник використовують діоксан

3 Спосіб згідно з пп 1 або 2, який відрізняється  
тим, що як металорганічну сполуку в реакції Грі-  
ньяра використовують фенілмагній галогенід

4 Спосіб згідно з будь-яким з пп від 1 до 3, який  
відрізняється тим, що використовують фенілмаг-  
ній бромід

5 Спосіб згідно з будь-яким з пп від 1 до 3, який  
відрізняється тим, що використовують фенілмаг-  
ній хлорид

6 Спосіб згідно з будь-яким з пп від 1 до 5, який  
відрізняється тим, що як 2-(2'-{галогено}-етил)-  
диметиламін використовують 2-(2'-{хлоро}-етил)-

(13) C2

(11) 49974

(19) UA

диметиламін

7 Спосіб згідно з будь-яким з пп від 1 до 6, який відрізняється тим, що як агент, що утворює основну сіль, використовують амід натрію

8 Спосіб згідно з будь-яким з пп від 1 до 7, який відрізняється тим, що реакцію алкилювання (1R, 2S, 4R)-(-)-2-[(2'-{N,N-диметиламіно}-етокси)]-2-[феніл]-1,7,7-три-[метил]-біцикло[2,2,1]гептан-2-олу формули III з 2-(2'-{галогено}-етил)-диметиламіном здійснюють при нагріванні, зокрема при температурі кипіння реакційної суміші

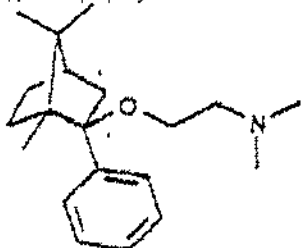
9 Спосіб згідно з будь-яким з пп від 1 до 8, який

відрізняється тим, що шляхом перетворення основи (1R, 2S, 4R)-(-)-2-[(2'-{N,N-диметиламіно}-етокси)]-2-[феніл]-1,7,7-три-[метил]-біцикло[2,2,1]гептану формули I у сіль одержують 2-(E)-бутендіоатну (1 1) сіль (фумарат)

10 Спосіб згідно з будь-яким з пп від 1 до 9, який відрізняється тим, що перетворення (1R, 2S, 4R)-(-)-2-[(2'-{N,N-диметиламіно}-етокси)]-2-[феніл]-1,7,7-три-[метил]-біцикло[2,2,1]гептану формули I у 2-(E)-бутендіоатну (1 1) сіль (фумарат) здійснюють без виділення сполуки формули I

Винахід стосується способу одержання (1R, 2S, 4R)-(-)-2-[(2'-{N,N-диметиламіно}-етокси)]-2-[феніл]-1,7,7-три-[метил]-біцикло[2,2,1]гептану і його фармацевтичне прийнятних кислотних адитивних солей

2-(E)-бутендіоатна (1 1) сіль (фумарат) (1R, 2S, 4R)-(-)-2-[(2'-{N,N-диметиламіно}-етокси)]-2-[феніл]-1,7,7-три-[метил]-біцикло[2,2,1]гептану згідно з формулою



1

є відомим седативним активним компонентом, що має МНН "дерамциклан фумарат"

Сполука згідно з формулою 1 підпадає під загальну Формулу 1 Угорського патенту № 179, 164, але в описі винаходу до цього патенту вона фактично не була виразно розкрита, а також її одержання не було підтверджено в прикладах. Згідно з Угорським патентом № 179, 164, циклоалкільні ефіри алканопаміну за загальною формулою 1 одержували шляхом реакції (+)-1,7,7-три-[метил]-біцикло[2,2,1]гептан-2-олу, тобто (+)-камфори згідно з формулою

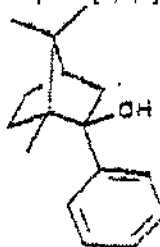


II

з відповідною металоорганічною сполукою, з подальшим гідролізом одержаного адукту, і введенням у гідроксильну групу одержаного продукту основного бічного ланцюга шляхом етерифікації. В якості металоорганічної сполуки використовується реактив Грин'єра або органічна сполука лужного металу, бажано, сполука літію або натрію

Одержання сполуки згідно з формулою 1 було фактично розкрито в Угорському патенті № 212, 574. Сутність цього способу така, що очищення продукту здійснюється на більш пізній стадії синтезу. Згідно з цим способом, (+)-камфору згідно з формулою II вступає в реакцію Грин'єра з феніл-

магнієм бромідом у діетиловому ефірі з одержанням (1R, 2S, 4R)-(-)-2-[феніл]-1,7,7-три-[метил]-біцикло[2,2,1]гептан-2-олу згідно з формулою



III

з 38%-им виходом (згідно з газовою хроматографією). Сполука (1R, 2S, 4R)-(-)-2-[феніл]-1,7,7-три-[метил]-біцикло[2,2,1]гептан-2-ол згідно з формулою III знаходиться в реакційній суміші і не виділяється з неї. Далі комплекс руйнується, реакційна суміш переводиться без очищення в натрієву сіль шляхом реакції з амідом натрію або підридом натрію, і одержана натрієва сіль вступає в реакцію з безводним (2-{хлоро}-етил)-диметиламіном у середовищі толуолу. Реакційна суміш містить крім основного (1R, 2S, 4R)-(-)-2-[(2'-{N,N-диметиламіно}-етокси)]-2-[феніл]-1,7,7-три-[метил]-біцикло[2,2,1]гептану згідно з формулою I (що є присутнім у кількості від 20 до 30%) значна кількість домішок і вихідних продуктів, тобто (+)-камфори згідно з формулою II, (1R, 2S, 4R)-(-)-2-[феніл]-1,7,7-три-[метил]-біцикло[2,2,1]гептан-2-олу, 1,7,7-три-[метил]-біцикло[2,2,1]гептан-2-олу і біфенільних, трифенільних домішок і т.д., що не прореагували. Основа (1R, 2S, 4R)-(-)-2-[(2'-{N,N-диметиламіно}-етокси)]-2-[феніл]-1,7,7-три-[метил]-біцикло[2,2,1]гептан згідно з формулою I відокремлюється від цих домішкових речовин екстракцією у водний розчин винної кислоти, після чого основа звільняється й утворюється фумаратна сіль. Загальна кількість (+)-камфори згідно з формулою II і (1R, 2S, 4R)-(-)-2-[феніл]-1,7,7-три-[метил]-біцикло[2,2,1]гептан-2-олу згідно з формулою III, що не прореагували, залишається в органічній фазі після стадії екстракції винною кислотою, вона може бути використана повторно в реакції Грин'єра після видалення розчинника і води (тобто можлива його рециркуляція у виробництві). Таким чином, відпрацьована (+)-камфора може бути більш ефективно використана, без рециркуляції тільки 16% за вагою узятій (+)-камфори

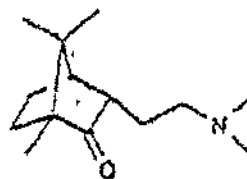
може бути використано, у той час як у випадку однократної і триразової рециркуляції ця кількість зростає до 22% і 25% за вагою відповідно. Таким чином, виходи занадто малі, особливо з погляду комерційної здійсненості.

Дуже важливим є той факт, і це варто особливо підкреслити, що значна частина (+)-камфори згідно з формулою II, використаної в реакції Гріньяра, не вступає в реакцію, і цей вихідний продукт технічно не може бути вилучений з одержуваного продукту через фізичні властивості (+)-камфори і лабільності сполуки, що утворюється, (1R, 2S, 4R)-(-)-2-[феніл]-1,7,7-три-[метил]-біцикло[2,2,1]гептан-2-ол згідно з формулою III, оскільки речовина (1R, 2S, 4R)-(-)-2-[феніл]-1,7,7-три-[метил]-біцикло[2,2,1]гептан-2-ол піддана розкладанню. Тому згідно із способом, розкритим в Угорському патенті № 212, 574, стадія алкілювання завжди протікає в присутності (+)-камфори згідно з формулою II.

Усе вищесказане обумовлює недоліки способу, розкритого в Угорському патенті № 212, 574. Гідриди й амідні лужних металів, використані на першій стадії реакції алкілювання, утворюють солі не тільки зі спиртом (1R, 2S, 4R)-(-)-2-[феніл]-1,7,7-три-[метил]-біцикло[2,2,1]гептан-2-ол згідно з формулою II, але також і (+)-камфорою згідно з формулою II і з іншими присутніми в реакційній суміші сполуками, що містять активний атом водню. Тому, крім необхідної сполуки (1R, 2S, 4R)-(-)-2-[(2'-{N,N-диметиламіно}-етокси)]-2-[феніл]-1,7,7-три-[метил]-біцикло[2,2,1]гептану згідно з формулою I, утворюються інші алкільовані похідні, утворені, наприклад, з (+)-камфори, що не прореагувала, і необхідна сполука (1R, 2S, 4R)-(-)-2-[(2'-{N,N-диметиламіно}-етокси)]-2-[феніл]-1,7,7-три-[метил]-біцикло[2,2,1]гептан згідно з формулою I повинна бути виділена із суміші, що містить такі домішки і також (н-)-камфору, що не прореагувала, і (1R, 2S, 4R)-(-)-2-[феніл]-1,7,7-три-[метил]-біцикло[2,2,1]гептан-2-ол згідно з формулою II і III. Неочищена речовина (1R, 2S, 4R)-(-)-2-[(2'-{N,N-диметиламіно}-етокси)]-2-[феніл]-1,7,7-три-[метил]-біцикло[2,2,1]гептан згідно з формулою I може бути очищена, причому не повністю, тільки за допомогою перекристалізації з диметилформамідом. Однак за допомогою перекристалізації цілком вилучені можуть бути тільки домішки неосновного характеру, що не утворюють солей.

Іншим недоліком перекристалізації з диметилформамідом є те, що слідові кількості розчинника не можуть бути вилучені в потрібному ступені з необхідного фармацевтичного активного компонента.

Було виявлено, що у випадку проведення реакції алкілювання (1R, 2S, 4R)-(-)-2-[феніл]-1,7,7-три-[метил]-біцикло[2,2,1]гептан-2-олу згідно з формулою III із застосуванням (2-хлоро)-етил-диметиламіну в присутності (+)-камфори згідно з формулою II завжди утворюються значні кількості побічних продуктів, наприклад, (1R, 3S, 4R)-3-[(2'-{N,N-диметиламіно}-етил)]-1,7,7-три-[метил]-біцикло[2,2,1]гептан-2-он згідно з формулою



V

Побічний продукт (1R, 3S, 4R)-3-[(2'-{N,N-диметиламіно}-етил)]-1,7,7-три-[метил]-біцикло[2,2,1]гептан-2-он згідно з формулою V утворюється за такою схемою в умовах, використовуваних для проведення реакції етерифікації, (+)-камфора згідно з формулою II утворює соль лужного металу в позиції 3, що, у свою чергу, реагує з (2-хлоро)-етил-диметиламіном, використовуваним в якості алкілюючого агента, у результаті утворюється сполука згідно з формулою V. Кількість побічного продукту згідно з формулою V може складати від 1 до 10%. Розчинність фумарату 2-(Е)-бутендіоату (1) сполуки (1R, 3S, 4R)-3-[(2'-{N,N-диметиламіно}-етил)]-1,7,7-три-[метил]-біцикло[2,2,1]гептан-2-ону згідно з формулою V приблизно ідентична з розчинністю фумарату необхідної речовини (1R, 2S, 4R)-(-)-2-[(2'-{N,N-диметиламіно}-етокси)]-2-[феніл]-1,7,7-три-[метил]-біцикло[2,2,1]гептану згідно з формулою I, і тому він кристалізується разом з фумаратом сполуки (1R, 2S, 4R)-(-)-2-[(2'-{N,N-диметиламіно}-етокси)]-2-[феніл]-1,7,7-три-[метил]-біцикло[2,2,1]гептану згідно з формулою I і забруднює необхідний кінцевий продукт. Якщо етерифікація виконується в толуолі, як описано в Угорському патенті № 212, 574, то продукт, одержаний після утворення солі в етанолі, містить значні кількості домішки (1R, 3S, 4R)-3-[(2'-{N,N-диметиламіно}-етил)]-1,7,7-три-[метил]-біцикло[2,2,1]гептан-2-ону згідно з формулою V.

Сіль є дуже нерозчинною сполукою і може бути перекристалізована тільки з диметилформамідом. Однак при проведенні перекристалізації з диметилформамідом неможливо одержати сполуку (1R, 2S, 4R)-(-)-2-[(2'-{N,N-диметиламіно}-етокси)]-2-[феніл]-1,7,7-три-[метил]-біцикло[2,2,1]гептан згідно з формулою I, що відповідає за чистотою вимогам Фармакопеї, за такими причинами:

а) Продукт, одержуваний після перекристалізації з диметилформамідом, усе-таки містить сполуку (1R, 3S, 4R)-3-[(2'-{N,N-диметиламіно}-етил)]-1,7,7-три-[метил]-біцикло[2,2,1]гептан-2-он згідно з формулою V у кількості, що перевищує гранично припустиму за Фармакопею (приблизно 0,5%).

б) Диметилформамід характеризується дуже високою температурою кипіння і не може бути вилучений із продукту в потрібному ступені, тому що при високій температурі має місце руйнування продукту.

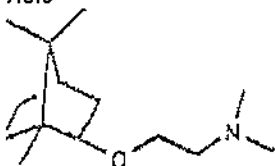
Очищення з одержанням продукту зі ступенем чистоти, що задовольняє вимогам Фармакопеї для лікарських засобів, не могла бути досягнута із застосуванням звичайних способів, таких, як перекристалізація з розчинника або фракційна перегонка.

З урахуванням твердих вимог Фармакопеї домішки, що присутні в занадто великих кількостях, можуть привести до заборони застосування активного компонента для фармацевтичних цілей. Домішка (1R, 3S, 4R)-3-[(2'-{N,N-диметиламіно}-

етил)]-1,7,7-три-[метил]-біцикло[2,2,1]гептан-2-ону згідно з формулою V може тому створити проблеми в застосуванні сполуки (1R, 2S, 4R)-(-)-2-[(2'-{N,N-диметиламіно}-етокси)]-2-[феніл]-1,7,7-три-[метил]-біцикло[2,2,1]гептану згідно з формулою I в якості активного компонента

В якості висновку можна припустити, що при очищенні (1R, 2S, 4R)-(-)-2-[(2'-{N,N-диметиламіно}-етокси)]-2-[феніл]-1,7,7-три-[метил]-біцикло[2,2,1]гептану згідно з формулою I, одержаного за допомогою відомого способу, диметилформамід, очевидно, є єдиною можливим розчинником. Однак цей спосіб перекристалізації не підходить для одержання фармацевтичного активного інгредієнта, що задовольняє вимогам Фармакопеї, тому що диметилформамід має таку високу температуру кипіння, що його слідові кількості не можуть у достатньому ступені бути вилучені з продукту. При необхідній високій температурі сполуки (1R, 2S, 4R)-(-)-2-[(2'-{N,N-диметиламіно}-етокси)]-2-[феніл]-1,7,7-три-[метил]-біцикло[2,2,1]гептан згідно з формулою I піддається руйнуванню.

Як було показано раніше, (+)-камфора згідно з формулою II є присутньою у реакції алкілювання 3 (+)-камфори утворюється інший контамінант - (1R, 4R)-2-[(2'-{N,N-диметиламіно}-етокси)]-1,7,7-три-[метил]-біцикло[2,2,1]гептан згідно з формулою



IV

Якщо гідриди лужних металів або аміді лужних металів використовуються в якості агентів для одержання основних солей, кількість домішки (1R, 4R)-2-[(2'-{N,N-диметиламіно}-етокси)]-1,7,7-три-[метил]-біцикло[2,2,1]гептану згідно з формулою IV знаходиться в межах від 1 до 10%. Речовина (1R, 4R)-2-[(2'-{N,N-диметиламіно}-етокси)]-1,7,7-три-[метил]-біцикло[2,2,1]гептан згідно з формулою IV була відома з існуючого рівня техніки [Yakugaku Zasshi, 75 1377, (1955), Chem Abstr 934U (1956)]. Сполука (1R, 4R)-2-[(2'-{N,N-диметиламіно}-етокси)]-1,7,7-три-[метил]-біцикло[2,2,1]гептан згідно з формулою IV утворюється за такою схемою: гірид лужного металу або амід лужного металу, використовуваний для утворення натрієвої солі на стадії етерифікації, відновлюють від 1 до 10% (+)-камфори згідно з формулою II у борнеолі, що перетворюється у використуваних умовах реакції в сіль лужного металу, і ця сіль лужного металу вступає в реакцію алкілювання з (2-{хлоро}-етил)-диметиламіном. Однак ефір борнеолу (1R, 4R)-2-[(2'-{N,N-диметиламіно}-етокси)]-1,7,7-три-[метил]-біцикло[2,2,1]гептан згідно з формулою IV може бути відділений від необхідного продукту (1R, 2S, 4R)-(-)-2-[(2'-{N,N-диметиламіно}-етокси)]-2-[феніл]-1,7,7-три-[метил]-біцикло[2,2,1]гептану згідно з формулою I у процесі обробки реакційної суміші.

Рішенням задачі, поставленої у винаході, повинний бути спосіб одержання (1R, 2S, 4R)-(-)-2-[(2'-{N,N-диметиламіно}-етокси)]-2-[феніл]-1,7,7-

три-[метил]-біцикло[2,2,1]гептану згідно з формулою I і його фармацевтичне прийняття адитивних кислотних солей високого ступеня чистоти без необхідності проведення стадії очищення перекристалізацією, що так або інакше не забезпечила б потрібного ступеня чистоти препарату і зменшила б його вихід, більш того, мала б той недолік, що залишкові кількості розчинника не могли б бути вилучені з кінцевого продукту в достатньому ступені навіть за допомогою складних способів очищення. Несподівано ця задача була вирішена в даному винаході. Даний винахід базується на дивному відкритті, що якщо реакція в реакційній суміші, що містить сполуки (1R, 2S, 4R)-(-)-2-[феніл]-1,7,7-три-[метил]-біцикло[2,2,1]гептан-2-ол згідно з формулою III і (2-{хлоро}-етил)-диметиламін, здійснюється в присутності гідриду лужного металу або аміді лужного металу у середовищі, що складається з 1 або більше сполуки(ук), що мають 5- або 6-членне насичене гетероциклічне кільце з 2 атомами кисню в кільці, узятій(их) в якості розчинника(ів), наприклад, діоксану, той напрямок реакції зміщується у бік утворення необхідного (1R, 2S, 4R)-(-)-2-[(2'-{N,N-диметиламіно}-етокси)]-2-[феніл]-1,7,7-три-[метил]-біцикло[2,2,1]гептану згідно з формулою I, а побічний продукт (1R, 3S, 4R)-3-[(2'-{N,N-диметиламіно}-етил)]-1,7,7-три-[метил]-біцикло[2,2,1]гептан-2-он згідно з формулою V утворюється в мінімальних кількостях. Вищеописане відкриття уможливило одержання необхідної сполуки (1R, 2S, 4R)-(-)-2-[(2'-{N,N-диметиламіно}-етокси)]-2-[феніл]-1,7,7-три-[метил]-біцикло[2,2,1]гептану згідно з формулою I з більш високим виходом і з більш високим ступенем чистоти, особливо по відношенню до домішки (1R, 3S, 4R)-3-[(2'-{N,N-диметиламіно}-етил)]-1,7,7-три-[метил]-біцикло[2,2,1]гептан-2-он згідно з формулою V. Таким чином, може бути одержана сполука (1R, 2S, 4R)-(-)-2-[(2'-{N,N-диметиламіно}-етокси)]-2-[феніл]-1,7,7-три-[метил]-біцикло[2,2,1]гептан згідно з формулою I, що цілком задовольняє вимогам Фармакопеї по відношенню до чистоти і вмісту залишкових кількостей розчинника.

Скрізь по тексті процентні вираження, що показують вміст сполук за формулами I і V і інших речовин, є результатами газохроматографічного аналізу, причому вони обчислюються як відношення площі піка індивідуальної речовини до загальної площі всіх піків.

Термін "фармацевтичне прийнятні кислотні адитивні солі", застосовуваний в описі даного патенту, означає солі, утворені з неорганічними кислотами, наприклад, соляною кислотою, бромистоводневою кислотою, сірчаною кислотою або фосфорною кислотою, або органічною кислотою, наприклад, оцтовою кислотою, винною кислотою, бурштиною кислотою, яблучною кислотою, молочною кислотою, лимонною кислотою, малеїною кислотою або фумаровою кислотою. Сіль, утворена з фумаровою кислотою, має особливо корисні властивості.

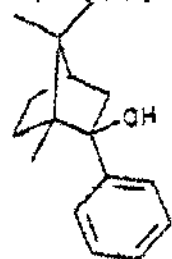
(1R, 2S, 4R)-(-)-2-[(2'-{N,N-диметиламіно}-етокси)]-2-[феніл]-1,7,7-три-[метил]-біцикло[2,2,1]гептан згідно з формулою I має три асиметричних центри, а саме, у позиції 1, 2 і 4.

Таким чином, предметом винаходу є спосіб одержання (1R, 2S, 4R)-(-)-2-[(2'-{N,N-диметиламіно}-етокси)]-2-[феніл]-1,7,7-три-[метил]-біцикло[2,2,1]гептану згідно з формулою I і його фармацевтично прийнятних кислотних адитивних солей шляхом перетворення (+)-1,7,7-три-[метил]-біцикло[2,2,1]гептан-2-ону {(+)-камфори} згідно з формулою



II

у (1R, 2S, 4R)-(-)-2-[феніл]-1,7,7-три-[метил]-біцикло[2,2,1]гептан-2-ол згідно з формулою



III

за допомогою реакції сполуки згідно з формулою II з металоорганічною сполукою, зі здійсненням, при необхідності, руйнування продукту реакції, як правило, гідролізу, і реакції одержаного в такий спосіб (1R, 2S, 4R)-(-)-2-[феніл]-1,7,7-три-[метил]-біцикло[2,2,1]гептан-2-олу згідно з формулою III з (2-{галогено}-етил)-диметиламіном у присутності агента, що утворює основну сіль, в органічному розчиннику, і, якщо потрібно, перетворення в такий спосіб одержаної основи (1R, 2S, 4R)-(-)-2-[(2'-{N,N-диметиламіно}-етокси)]-2-[феніл]-1,7,7-три-[метил]-біцикло[2,2,1]гептану згідно з формулою I у сіль, який відрізняється тим, що реакцію (1R, 2S, 4R)-(-)-2-[феніл]-1,7,7-три-[метил]-біцикло[2,2,1]гептан-2-олу згідно з формулою III з (2-{галогено}-етил)-диметиламіном проводять у середовищі, що містить 1 або більше сполуку(и), що має(ють) 5- або 6-членне насичене гетероциклічне кільце з 2 атомами кисню в кільці, взятого(их) як розчинник(и). Винахід не обмежується використанням 1 або більше сполуку(ук), що має(ють) 5- або 6-членне насичене гетероциклічне кільце з 2 атомами кисню в кільці, таких, як діоксан, використовуваного(их) в якості розчинника(ів) солей, але також містить у собі використання розчинників, що містять, принаймні, 50% за вагою, переважно, 75% за вагою, однієї або більше сполуку(ук), що має(ють) 5- або 6-членне насичене гетероциклічне кільце з 2 атомами кисню в кільці, таких, як діоксан.

Істотною ознакою способу за винаходом є те, що алкілювання здійснюється в розчиннику, який не підходить для алкілювання в позиції 3 (+)-камфори згідно з формулою II у присутності агента, що утворює основну сіль. Було виявлено, що сполуки, які мають 5- або 6-членне насичене гетероциклічне кільце з 2 атомами кисню в кільці, особливо діоксан, можуть бути переважно використані для цієї мети.

Як особливо кращий розчинник використову-

ється діоксан. Іншим прикладом є діоксолан.

Придатною металоорганічною сполукою для реакції Грин'єра є фенілмагній галогенід. Іншими прикладами є фенілпужні сполуки, такі, як фенілітій.

Переважно використовується фенілмагній бромід. Фенілмагній хлорид також може бути використаний.

Переважно, спосіб згідно з винаходом здійснюють у такий спосіб:

на першій стадії способу згідно з даним винаходом (+)-камфору згідно з формулою II піддається реакції Грин'єра, наприклад, з фенілмагній бромідом. Реакція здійснюється способом, відомим per se. Як реакційне середовище переважно може бути використаний тетрагідрофуран. Фенілмагній бромід може бути використаний у кількості від 1 до 3 моль, переважно, близько 1,5 моль, по відношенню до 1 моль (+)-камфори згідно з формулою II. Краще здійснення може відбуватися при одержанні спочатку реактиву Грин'єра з магнію і бромбензолу у використовуваному розчиннику і далі додаванні розчину (+)-камфори згідно з формулою II в органічному розчиннику в реакційну суміш при температурі кипіння. Краще використовувати той самий розчинник для одержання реактиву Грин'єра і розчину (+)-камфори згідно з формулою II. Як розчинник переважно може бути використаний тетрагідрофуран. Краще здійснювати реакцію при температурі кипіння реакційної суміші.

Реакційна суміш потім охолоджується, і одержаний адукт гідролізується. Гідроліз здійснюється відомим способом, бажано, у кислому середовищі. Переважно використовувати для цієї мети соляну кислоту.

(1R, 2S, 4R)-(-)-2-[феніл]-1,7,7-три-[метил]-біцикло[2,2,1]гептан-2-ол згідно з формулою III, одержаний після руйнування комплексу Грин'єра, може бути підданий алкілюванню без очищення реакційної суміші. Реакція може бути здійснена в присутності (+)-камфори згідно з формулою II, що не прореагувала. У результаті утворюється невелика кількість алкільованих побічних продуктів, тому що згідно із способом за даним винаходом утворення (1R, 3S, 4R)-3-[(2'-{N,N-диметиламіно}-етил)]-1,7,7-три-[метил]-біцикло[2,2,1]гептан-2-ону згідно з формулою V подавлено.

Як уже було показано вище, алкілювання здійснюється в розчиннику, який не підходить для алкілювання в позиції 3 (+)-камфори згідно з формулою II, тобто в який (+)-камфору згідно з формулою II алкілюється тільки в дуже невеликій кількості. Особливо переважно використовувати діоксан як органічний розчинник, тому що в середовищі, що містить діоксан, алкілювання (+)-камфори згідно з формулою II відбувається в невеликому ступені і, отже, вміст небажаної домішки (1R, 3S, 4R)-3-[(2'-{N,N-диметиламіно}-етил)]-1,7,7-три-[метил]-біцикло[2,2,1]гептан-2-ону згідно з формулою V у кінцевому продукті (1R, 2S, 4R)-(-)-2-[(2'-{N,N-диметиламіно}-етокси)]-2-[феніл]-1,7,7-три-[метил]-біцикло[2,2,1]гептану згідно з формулою I мало.

Асиметричні центри (1R, 2S, 4R)-(-)-2-[(2'-{N,N-диметиламіно}-етокси)]-2-[феніл]-1,7,7-три-

[метил]-біцикло [2,2,1]гептану згідно з формулою I у позиції 1 і 4 утворюються з (+)-1,7,7-три-[метил]-біцикло[2,2,1]гептан-2-ону {(+)-камфори} згідно з формулою II

Апелювання виконують у присутності агента, що утворює основну сіль Термін "агент, що утворює основну сіль" означає сполуки основного характеру, що перетворюють гідроксильну групу в сіль Для цієї мети можуть бути використані переважно аміди лужних металів, наприклад, амід натрію, або гідриди лужних металів, наприклад, гідрид натрію Краще використання аміду натрію

В якості (2-{галогено}-етил)-диметиламіну краще використовувати (2-{хлоро}-етил)-диметиламін

Оптимальним є використання агента, що утворює основну сіль, у кількості від 1 до 3 моль, переважно від 1,5 до 2 моль, по відношенню до 1 моля (1R, 2S, 4R)-(-)-2-[феніл]-1,7,7-три-[метил]-біцикло[2,2,1]гептан-2-олу згідно з формулою III Кількість алкілюючого агента переважно складає від 1,0 до 2,5 моль, переважно від 1 до 1,1 моль по відношенню до агента, що утворює основну сіль Переважно реакцію алкілювання (1R, 2S, 4R)-(-)-2-[феніл]-1,7,7- три-[метил]-біцикло[2,2,1]гептан-2-олу згідно з формулою III з (2-{хлоро}-етил)-диметиламіном проводять при нагріванні, зокрема, при температурі кипіння реакційної суміші Реакцію варто проводити протягом від 3 до 5 годин, кращим часом реакції є приблизно 4 години

(1R, 2S, 4R)-(-)-2-[(2'-{N,N-диметиламіно}-етокси)]-2-[феніл]-1,7,7-три-[метил]-біцикло[2,2,1]гептан згідно з формулою I може бути перетворений у фармацевтичне прийнятну сіль, переважно фумарат, без його виділення Це кращим образом можна зробити так з реакційної суміші, одержаної після алкілювання, неорганічні солі віддаляються фільтруванням при температурі від 0 до 30°C, переважно при 20°C, після чого відповідна фармацевтичне прийнятна кислота, переважно фумарова кислота,

додається до фільтрату в еквімолярному кількості (від 1,0 до 1,5 моль) Відфільтровується кристалічний продукт, осаджений із середовища, наприклад, з діоксану

Тому що (1R, 2S, 4R)-2-[(2'-N,N- диметиламіно)-етокси]]-2-[феніл]-1,7,7-три-[метил]-біцикло[2,2,1]гептан згідно з формулою I або його фармацевтичне прийнятна кислотна адитивна сіль, особливо (1R, 2S, 4R)-(-)-2-[(2'-{N,N-диметиламіно}-етокси)]-2-[феніл]-1,7,7-три-[метил]-біцикло[2,2,1]гептану фумарат (1 1), одержані за способом згідно з винаходом, містять, головним чином, малі кількості (1R,3S,4R)-3-[(2'-{N,N-диметиламіно}-етил)]-1,7,7-три-[метил]-біцикло[2,2,1]гептан-2-олу згідно з формулою V або його фармацевтичне прийнятної кислотної адитивної солі, відповідно, то за способом згідно з винаходом можна працювати без перекристалізації з диметилформаміду, що використовується у відомих способах і що, в будь-якому випадку, приводить до недостатньої очищення без видалення слідових кількостей диметилформаміду з фармацевтичне активного - компонента Також спосіб згідно з винаходом має значні переваги в порівнянні з відовими способами, оскільки з їх допомо-

гою неможливо видалити диметилформамід у необхідному ступені через його високу температуру кипіння, при якій (1R, 2S, 4R)-(-)-2-[(2'-{N,N-диметиламіно}-етокси)]-2-[феніл]-1,7,7-три-[метил]-біцикло[2,2,1]гептан згідно з формулою I розкладається

Перевагою способу даного винаходу є те, що він може здійснюватися зі значним виходом, і при цьому утворюється продукт високого ступеня чистоти Вихід приблизно 46%, показаний у Прикладах, значно вище, ніж вихід, розкритий у документах відомого рівня техніки, що не перевищує 25%, навіть якщо (+)-камфора рециркулюється кілька разів

Винахід далі ілюструється Прикладами Температури плавлення, представлені в Прикладах, є неточними даними

#### Приклад 1

(1R, 2S, 4R)-(-)-2-[(2'-{N,N-диметиламіно}-етокси)]-2-[феніл]-1,7,7-три-[метил]-біцикло[2,2,1]гептан фумарат (1 1) [Формула I]

#### Реакція Грин'єра

До суспензії, що містить 48,6г (1,5г-атом) магнієвої стружки і 600мл безводного тетрагідрофурану, додається порція 20мл суміші 236г (1,5моль) бромбензолу і 200мл безводного тетрагідрофурану при температурі кипіння Після того, як реакція Грин'єра пішла, залишкова частина бромбензової суміші додається до суспензії по краплях протягом 1 години Реакційна суміш нагрівається до кипіння доти, поки магній цілком не розчиниться До реактиву Грин'єра додається розчин 183,2г (1,0моль) (+)-камфори згідно з формулою II і 300мл безводного тетрагідрофурану в умовах постійного нагрівання до кипіння протягом приблизно півгодини, і далі реакційна суміш нагрівається до кипіння протягом ще 5 годин

#### Гідроліз

Реакційна суміш охолоджується до 25°C і вливається в суміш 500мл гептану, 400г льоду, 30г хлориду натрію і 150мл концентрованої соляної кислоти при перемішуванні при температурі 0°C Органічна фаза відокремлюється і підлогується до pH10 шляхом додавання 25% за вагою/об'ємом водного розчину гідроксиду амонію Після повторного відділення розчин висушується й упарюється у вакуумі У такий спосіб одержують 220г безбарвного масла

#### Аналіз на основі газової хроматографії

Дослідження виконувалося в газовому хроматографії Perkin Elmer Autosystem

Довжина 10м (0,25мм)

Використано капілярний стовпчик (CPSil-19CB, Chrompack [Handelsprodukt]) з нерухомою фазою 14% ціанопропіл 14% метил полісилокеан

Інжекція при 200°C

Швидкість нагрівання 10°C/хв

Газ-носіє гелій

Детектор полуменево-іонізаційний, температура інжекції 200°C, кінцева

температура 250°C, тиск газу 40кПа

Вміст (1R,2S,4R)-2-[феніл]-1,7,7-три-[метил]-біцикло [2,2,1]гептан-2-олу 66,5% Вміст (+)-камфори 25%

#### Етерифікація

До суспензії, що містить 45,5г (1,05моль) аміду

натрію (вміст 90% вага/вага) і 500мл безводного діоксану додається суміш 220 г безбарвного масла, одержаного гідролізом і такого, що містить (1R, 2S, 4R)-(-)-2-[феніл]-1,7,7-три-[метил]-біцикло[2,2,1]гептан-2-ол, 100мл безводного діоксану при температурі кипіння протягом півгодини. Суміш кип'ятиться протягом 2 годин, після чого додається 113,0г (1,05моль) (2-{хлоро}-етил)-диметиламіну, і далі реакційна суміш нагрівається до температури кипіння протягом 4 годин.

#### Утворення фумаратної солі

Суспензія охолоджується до 20°C, фільтрується, до чистого фільтрату додається 121,9г (1,05моль) фумарової кислоти при енергійному перемішуванні. Реакційна суміш нагрівається до температури кипіння протягом 10хв, охолоджується до 15°C, перемішується далі протягом 1 години і фільтрується. Залишок після фільтрації промивається діоксаном, водою і етанолом і висушується при 80°C для видалення розчинника. У такий спосіб виходить 190,5г (0,456моль) білих кристалів, вихід 45,6% (у розрахунку на (+)-камфору). Точка плавлення білих кристалів має значення від 214 до 216°C.

Аналіз для формули  $C_{20}H_{31}NO$   $C_4H_4O_4$  (417,55)

Розраховано C% = 69,03%, H% = 8,45%, N% = 3,35%

Виявлено C% = 69,06%, H% = 8,42%, N% = 3,39%

$[\alpha]^{22}_D = -92,5^\circ$  (с = 0,4 диметилсульфоксид, 435nm)

Продукт містить менше, ніж 0,05% домішки (1R, 3S, 4R)-3-[(2'-{N,N-диметиламіно}-етил)]-1,7,7-три-[метил]-біцикло[2,2,1]гептан-2-ону фумарату (1 1)

#### Приклад 2 (порівняльний приклад)

(1R, 2S, 4R)-(-)-2-[(2'-{N,N-диметиламіно}-етокси)]-2-[феніл]-1,7,7-три-[метил]-біцикло[2,2,1]гептан фумарат(1 1) [Формула I]

Відтворення способу, розкритого в Угорському патенті № 212 574 Реакція Гриньяра

До реактиву Гриньяра, приготовленого з 5,52г (0,23г-атом) магнієвої стружки і 38,1г (0,23моль) бромбензолу в 200 мл у безводному діетиловому ефірі, додається розчин 30,4г (0,20моль) (+)-камфори в 50мл безводного діетилового ефіру. Реакційна суміш нагрівається до кипіння протягом 5 годин. Комплекс Гриньяра руйнується додаванням охолодженого льодом водного розчину 20г хлориду амонію, суміш промивається 3 рази водою по 30мл, розділяється, висушується над безводним сульфатом магнію, і розчинник віддаляється випарюванням. Таким чином, виходить 40,5г безбарвного масла, що містить, згідно з газохроматографічним аналізом

57,5% (+)- камфори згідно з формулою II,

5,8% 1,7,7-три-[метил]-біцикло[2,2,1]гептан-2-олу (борнеолу),

34,5% (1R, 2S, 4R)-(-)- 2-[феніл]-1,7,7-три-[метил]-біцикло[2,2,1]гептан-2-олу згідно з форму-

лою III, і

2,2% інших домішок у менших кількостях

#### Етерифікація

До суспензії, що містить 3,4г (67мілімоль) гідриду натрію і 50мл безводного толуолу, додавали розчин 40г масла, одержаного в реакції Гриньяра, що містить (1R, 2S, 4R)-(-)-2-[феніл]-1,7,7-три-[метил]-біцикло[2,2,1]гептан-2-ол згідно з формулою III і 30мл безводного толуолу. Реакційну суміш нагрівали до кипіння протягом 1 години, після чого додавали розчин 685г (67мілімоль) (2-{хлоро}-етил)-диметиламіну в 10мл толуолу при температурі кипіння. Далі реакційна суміш нагрівалася до кипіння протягом 4 годин.

#### Розділення

Реакційна суміш промивалася водою три рази по 25мл. Продукт екстрагували трьома рівними порціями розчину з 10г (0,12моль) винної кислоти і 40мл води. Фази розділяли, водні шари збирали, підлугували до pH10 за допомогою концентрованого розчину гідроксиду амонію, екстрагували три рази дихлоретаном по 20мл, висушували над сульфатом магнію і розчинник видаляли у вакуумі. У такий спосіб одержували 14,5г безбарвного масла, що містило, згідно з газохроматографічним аналізом

74,2% (1R, 2S, 4R)-(-)-2-[(2'-{N,N-диметиламіно}-етокси)]-2-[феніл]-1,7,7-три-[метил]-біцикло[2,2,1]гептан фумарату згідно з формулою I,

16,5% (1R, 4R)-2-[(2'-{N,N-диметиламіно}-етокси)]-2-[феніл]-1,7,7-три-[метил]-біцикло[2,2,1]гептану згідно з формулою IV,

6,5% (1R, 3S, 4R)-3-[(21-{N,N-диметиламіно}-етил)]-1,7,7-три-[метил]-біцикло[2,2,1]-гептан-2-ону згідно з формулою V,

деяка кількість інших неідентифікованих домішок, кожна в кількості менше 1%

#### Утворення фумаратної солі

До розчину 14,0г основного (1R, 2S, 4R)-(-)-2-[(2'-{N,N-диметиламіно}-етокси)]-2-[феніл]-1,7,7-три-[метил]-біцикло[2,2,1]гептану згідно з формулою I, виділеного з тарtratної солі, і 150мл етанолу, додають 9,07г (43,6мілімоль) фумарової кислоти при 70°C. Продукт відфільтровують при 0°C і перекристалізують з 50мл диметилформаміду.

У такий спосіб одержують 13,5г необхідного продукту (1R, 2S, 4R)-(-)-2-[(2'-{N,N-диметиламіно}-етокси)]-2-[феніл]-1,7,7-три-[метил]-біцикло[2,2,1]гептану фумарату (1 1) згідно з формулою I у вигляді білих кристалів. Вихід 16,2% (у розрахунку на (+)-камфору). Згідно з газохроматографічним аналізом в продукті можна знайти 0,5% (1R, 3S, 4R)-3-[(2'-{N,N-диметиламіно}-етил)]-1,7,7-три-[метил]-біцикло[2,2,1]гептан-2-ону згідно з формулою V. Температура плавлення від 214 до 216°C.

Аналіз для формули  $C_{20}H_{31}NO$

$C_4H_4O_4$ (417,55) Розраховано C% = 69,03%, H% = 8,45%, N% = 3,35% Виявлено C% = 69,16%, H% = 8,52%, N% = 3,32%

---

ДП «Український інститут промислової власності» (Укрпатент)  
вул. Сим'ї Хохлових, 15, м. Київ, 04119, Україна  
(044) 456 – 20 – 90

---

ТОВ «Міжнародний науковий комітет»  
вул. Артема, 77, м. Київ, 04050, Україна  
(044) 216 – 32 – 71