

(19)



(10) **LT 4928 B**

(12) **PATENTO APRAŠYMAS**

(11) Patent numeris: **4928**

(51) Int. Cl. ⁷: **C07C213/02**
C07C217/12

(21) Paraiškos numeris: **2001 108**

(22) Paraiškos padavimo data: **2001 11 08**

(41) Paraiškos paskelbimo data: **2002 03 25**

(45) Patent paskelbimo data: **2002 07 25**

(62) Paraiškos, iš kurios dokumentas išskirtas, numeris: **—**

(86) Tarptautinės paraiškos numeris: **PCT/HU00/00043**

(86) Tarptautinės paraiškos padavimo data: **2000 05 10**

(85) Nacionalinio PCT lygio procedūros pradžios data: **2001 11 08**

(30) Prioritetas: **P 9901559, 1999 05 11, HU**

(72) Išradėjas:

Gyula LUKACS, HU

Gyula SIMIG, HU

Tibor MEZEI, HU

Zoltan BUDAI, HU

Marta PORCS-MAKKAY, HU

Gyoergy KRASZNAI, HU

Gyoergyi VERECZKEYNE DONATH, HU

Janos SZULAGYI, HU

Kalman NAGY, HU

Norbert NEMETH, HU

Tibor SZABO, HU

(73) Patent savininkas:

EGIS GYOGYSZERGYAR RT., Kereszturi ut. 30-38, H-1106 Budapest, HU

(74) Patentinis patikėtinis:

Reda ŽABOLIENĖ, UAB "Metida", Gedimino pr. 45-6, 2600 Vilnius, LT

(54) Pavadinimas:

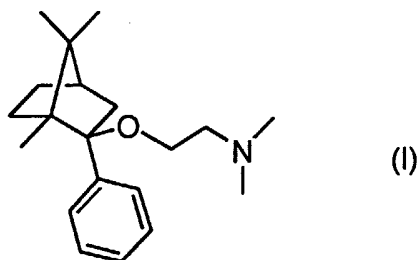
**(1R,2S,4R)-(-)-2-[(2'-{N,N-dimetilamino}-etoksi)]-2-fenil-1,7,7-trimetil-
biciklo[2.2.1]heptano ir jo farmaciškai priimtinių adityvinių druskų su rūgštimis
gavimo būdas**

(57) Referatas:

Šis išradimas yra susijęs su (1R,2S,4R)-(-)-2-[(2'-(N,N-dimetilamino)etoksi)]-2-fenil-1,7,7-trimetil-biciklo[2.2.1]heptano ir jo farmaciškai priimtinių adityvinių druskų su rūgštimis gavimo būdu, duodančiu didesnes išeigas ir didesnio grynumo produktą.

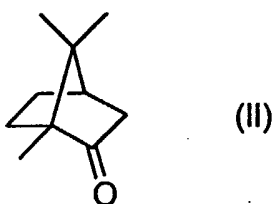
Šis išradimas yra susijęs su (1R,2S,4R)-(-)-2-[(2'-(N,N-dimetilamino)etoksi)]-2-fenil-1,7,7-trimetil-biciklo[2.2.1]heptano ir jo farmaciškai priimtinių adityvinių druskų su rūgštimis gavimo būdu.

(1R,2S,4R)-(-)-2-[(2'-(N,N-dimetilamino)etoksi)]-2-fenil-1,7,7-trimetil-biciklo[2.2.1]heptano, kurio formulė



2-(E)-butendioatas (1:1) (fumaratas) yra žinomas kaip anksiolitinė veiklioji medžiaga, kurios INN yra "deramciklano fumaratas".

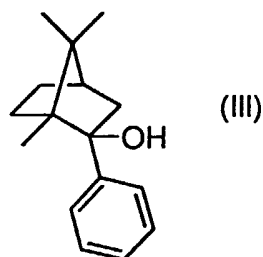
I formulės junginys patenka į Vengrijos patento Nr. 179164 bendrąją formulę I, bet šio patento aprašyme jis nebuvo nei tiksliai ir aiškiai parodytas, nei duotas jo gavimo pavyzdys. Pagal Vengrijos patentą Nr. 179164 I bendrosios formulės alkanolamincikloalkilo eteriai yra gaunami veikiant (+)-1,7,7-trimetil-biciklo[2.2.1]heptan-2-oną, t.y. (+)-kamparą, kurio formulė



atitinkamu metaloorganiniu junginiu, hidrolizuojant gautą aduktą ir prie gauto produkto hidroksilo grupės prijungiant bazinę šoninę grandinę eterifikacijos būdu. Metaloorganiniu junginiu yra naudojamas Grinjaro junginys arba organinis šarminio metalo, geriausia ličio arba natrio, junginys.

I formulės junginio gavimas iš esmės buvo aprašytas Vengrijos patente Nr.212574. Šio būdo esmė yra tai, kad produktas yra gryninamas paskutinėje sintezės stadijoje. Pagal šį būdą II formulės (+)-kamparas yra leidžiamas į Grinjaro reakciją su fenilmagnio bromidu dietilo eteryje, ir 28 % išeiga (pagal

DC) gaunamas (1R,2S,4R)-(-)-2-fenil-1,7,7-trimetil-biciklo[2.2.1]heptan-2-olis, kurio formulė



III formulės (1R,2S,4R)-(-)-2-fenil-1,7,7-trimetil-biciklo[2.2.1]heptan-2-olis yra reakcijos mišinyje ir yra neišskiriamas. Komplexas skaldomas, negrynintas reakcijos mišinys paverčiamas natrio druska, veikiant natrio amidu arba natrio hidridu, ir gauta natrio druska yra veikama bevandeniu (2-chloretil)dimetilaminu toluene, kaip tirpiklyje. Apart pagrindinio I formulės (1R,2S,4R)-(-)-2-[(2'-{N,N-dimetilamino}etoksi)]-2-fenil-1,7,7-trimetil-biciklo[2.2.1]heptano (jo yra 20-30 %), yra didelis kiekis priemaišų ir pradinių medžiagų, pvz. nesureagavusio II formulės (+)-kamparo, (1R,2S,4R)-(-)-2-fenil-1,7,7-trimetilbicyclo[2.2.1]heptan-2-olio, 1,7,7-trimetil-biciklo[2.2.1]heptan-2-olio ir bifenilo, trifenilo priemaišų ir t.t. Pagrindinis I formulės (1R,2S,4R)-(-)-2-[(2'-{N,N-dimetilamino}etoksi)]-2-fenil-1,7,7-trimetil-biciklo[2.2.1]heptanas atskiriamas nuo minėtų priemaišų ekstrahuojant vandenine vyno rūgštimi, po to išlaisvinama bazė ir pagaminamas fumaratas. Visas nesureagavęs II formulės (+)-kamparas ir III formulės (1R,2S,4R)-(-)-2-fenil-1,7,7-trimetil-biciklo[2.2.1]heptan-2-olis, ekstrahuojant vyno rūgštimi, lieka organinėje fazėje, kurie, nugarinus tirpiklį ir vandenį, gali būti vėl naudojami Grinjaro reakcijoje (t.y. gali būti vėl leidžiami į cirkuliaciją). Tokiu būdu gali būti efektyviau panaudojamas naudotas (+)-kamparas; be recirkuliacijos gali būti panaudojama tik apie 16 masės % (+)-kamparo, o tuo atveju, kai naudojama vienkartinė arba trijų kartų recirkuliacija, ši reikšmė padidėja atitinkamai iki 22 ir 25 masės %. Taigi išėigos yra per mažos, ypatingai komercinio taikymo prasme.

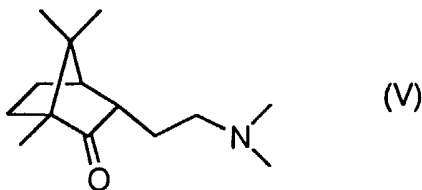
Labai svarbu ir tą reikia pabrėžti, kad didelė dalis Grinjaro reakcijoje panaudoto II formulės (+)-kamparo nesureaguoja, ir ši pradinė medžiaga techniškai negali būti atskiriama nuo norimo produkto dėl (+)-kamparo fizikinių savybių ir susidariusio III formulės (1R,2S,4R)-(-)-2-fenil-1,7,7-trimetil-

biciklo[2.2.1]heptan-2-olio labilumo, nes III formulės (1R,2S,4R)-(-)-2-fenil-1,7,7-trimetil-biciklo[2.2.1]heptan-2-olis yra linkęs skilti. Dėl šios priežasties Vengrijos patente Nr. 212574 aprašytame būde alkilinio stadija visada vyksta esant II formulės (+)-kamparo.

Dėl aukščiau paminėtų priežasčių atsiranda Vengrijos patente Nr. 212574 aprašyto būdo trūkumai. Pirmoje alkilinio reakcijos stadijoje naudojami šarminių metalų hidridai ir amidai sudaro druskas ne tik su alkoholiu – III formulės (1R,2S,4R)-(-)-2-fenil-1,7,7-trimetilbiciklo[2.2.1]heptan-2-oliu, bet taip pat ir su II formulės (+)-kamparu ir kitais reakcijos mišinyje esančiais junginiais, turinčiais aktyvų vandenilio atomą. Dėl šios priežasties, apart norimo I formulės (1R,2S,4R)-(-)-2-[(2'-(N,N-dimetilamino)etoksi)]-2-fenil-1,7,7-trimetil-biciklo[2.2.1]heptano, yra gaunami ir kiti alkilinti dariniai, pvz. iš nesureagavusio (+)-kamparo, ir norimą I formulės (1R,2S,4R)-(-)-2-[(2'-(N,N-dimetilamino)etoksi)]-2-fenil-1,7,7-trimetil-biciklo[2.2.1]heptaną reikia išgauti iš tokių priemaišų, o taip pat ir II ir III formulių nesureagavusių junginių – (+)-kamparo ir (1R,2S,4R)-(-)-2-fenil-1,7,7-trimetil-biciklo[2.2.1]heptan-2-olio, turinčio mišinio. Negrynas I formulės (1R,2S,4R)-(-)-2-[(2'-(N,N-dimetilamino)etoksi)]-2-fenil-1,7,7-trimetil-biciklo[2.2.1]heptanas gali būti išgrynintas, deja nepilnai, panaudojant perkristalinimą iš dimetilformamido. Tačiau panaudojant šį perkristalinimą, gali būti visiškai pašalintos tik nebazinės priemaišos, kurios nesudaro druskų.

Kitas perkristalinimo iš dimetilformamido trūkumas yra tai, kad negalima iki reikalaujamo kiekio pašalinti tirpiklio pėdsakų iš norimos farmaciškai veiklios medžiagos.

Buvo rasta, kad III formulės (1R,2S,4R)-(-)-2-fenil-1,7,7-trimetil-biciklo[2.2.1]heptan-2-olio alkilinio reakcijos, vykdomos su (2-chloretil)dimetilaminu, atveju visada esantis II formulės (+)-kamparas, sukelia didelių kiekių pašalinių produktų, pvz. (1R,3S,4R)-3-[(2'-(N,N-dimetilamino)etil)]-1,7,7-trimetil-biciklo[2.2.1]heptan-2-ono, kurio formulė



susidarymą.

Šalutinis produktas - V formulės (1R,3S,4R)-3-[(2'-{N,N-dimetilamino}etil)]-1,7,7-trimetilbiciklo[2.2.1]heptan-2-onas - susidaro tokiu būdu: II formulės (+)-kamparo eterifikacijos reakcijos sąlygomis 3-padėtyje susidaro šarminio metalo druska, kuri savo ruožtu reaguoja su (2-chloretil)dimetilaminu, naudojamu kaip alkilavimo agentas, ir gaunamas V formulės junginys. Šio V formulės šalutinio junginio kiekis gali būti net 1-10 %.

V formulės (1R,3S,4R)-3-[(2'-{N,N-dimetilamino}etil)]-1,7,7-trimetilbiciklo[2.2.1]heptan-2-ono fumarato (2-(E)-butendioato) (1:1) tirpumas yra maždaug toks pats, kaip ir norimo I formulės (1R,2S,4R)-(-)-2-[(2'-{N,N-dimetilamino}etoksi)]-2-fenil-1,7,7-trimetil-biciklo[2.2.1]heptano fumarato, ir todėl jis kristalინasi kartu su I formulės (1R,2S,4R)-(-)-2-[(2'-{N,N-dimetilamino}etoksi)]-2-fenil-1,7,7-trimetil-biciklo[2.2.1]heptano fumaratu ir užteršia norimą galutinį produktą. Jeigu eterifikacija vykdoma toluene, kaip aprašyta Vengrijos patente Nr. 212574, produktas, gautas po druskos pagaminimo etanolyje, turi nemažą kiekį priemaišos - V formulės (1R,3S,4R)-3-[(2'-{N,N-dimetilamino}etil)]-1,7,7-trimetil-biciklo[2.2.1]heptan-2-ono.

Ši druska yra labai netirpus junginys ir gali būti perkristalinta tik iš dimetilformamido. Tačiau, perkristalinant iš dimetilformamido, nepasiseka gauti Farmakopėjos reikalaujamo grynumo I formulės (1R,2S,4R)-(-)-2-[(2'-{N,N-dimetilamino}etoksi)]-2-fenil-1,7,7-trimetil-biciklo[2.2.1]heptano dėl tokių priežasčių:

- a) produkte, gautame po perkristalinimo iš dimetilformamido, dar yra V formulės (1R,3S,4R)-3-[(2'-{N,N-dimetilamino}etil)]-1,7,7-trimetilbiciklo[2.2.1]heptan-2-ono, kurio kiekis viršija Farmakopėjos leidžiamą slenkstį (apie 0,5 %);
- b) dimetilformamidas turi aukštą virimo temperatūrą ir negali būti pašalintas iš produkto reikalaujamu laipsniu, kadangi aukštoje temperatūroje skyla produktas.

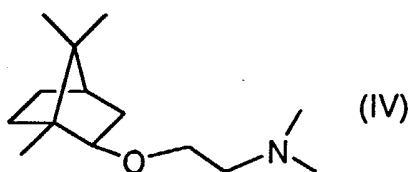
Išgryninimas, norint gauti vaistams tinkamo grynumo produktus pagal Farmakopėją, negali būti pasiektas žinomais gryninimo būdais, tokiais kaip perkristalinimas iš tirpiklių arba frakcinė distiliacija.

Priimant dėmesin griežtus Farmakopėjos reikalavimus, jeigu yra per didelis kiekis priemaišų, veikliosios medžiagos naudojimas farmacijos tikslams gali būti pavojingas. Todėl V formulės (1R,3S,4R)-3-[(2'-{N,N-

dimetilamino}etil]]-1,7,7-trimetil-biciklo[2.2.1]heptan-2-ono priemaiša gali sukelti problemas, veiklią medžiagą naudojant I formulės (1R,2S,4R)-(-)-2-[(2'-{N,N-dimetilamino}etoksi)]-2-fenil-1,7,7-trimetil-biciklo[2.2.1]heptaną.

Reziumuojant galima pažymėti, kad gryninat žinomu būdu pagamintą I formulės (1R,2S,4R)-(-)-2-[(2'-{N,N-dimetilamino}etoksi)]-2-fenil-1,7,7-trimetil-biciklo[2.2.1]heptaną, dimetilformamidas yra vienintelis galimas tirpiklis. Tačiau šis perkristalinimo būdas yra netinkamas farmaciškai veikliam ingredientui, atitinkančiam Farmakopėjos reikalavimus, gauti, nes dimetilformamidas turi tokią aukštą virimo temperatūrą, kad iš produkto negalima pašalinti jo pėdsakų iki leistino kiekio. Aukštose reikalaujamosose tam tikslui temperatūrose I formulės (1R,2S,4R)-(-)-2-[(2'-{N,N-dimetilamino}etoksi)]-2-fenil-1,7,7-trimetil-biciklo[2.2.1]heptanas skyla.

Kaip aprašyta aukščiau, alkilinio reakcijos metu yra II formulės (+)-kamparo. Iš (+)-kamparo susidaro kita priemaiša - (1R,4R)-2-[(2'-{N,N-dimetilamino}etoksi)]-2-fenil-1,7,7-trimetil-biciklo[2.2.1]heptanas, kurio formulė:



Jeigu baziniu druską sudarančiu agentu yra naudojamas šarminio metalo hidridas arba šarminio metalo amidas, IV formulės (1R,4R)-2-[(2'-{N,N-dimetilamino}etoksi)]-2-fenil-1,7,7-trimetil-biciklo[2.2.1]heptano, kaip priemaišos, kiekis yra 1-10 %. IV formulės (1R,4R)-2-[(2'-{N,N-dimetilamino}etoksi)]-2-fenil-1,7,7-trimetil-biciklo[2.2.1]heptanas yra žinomas iš ankstesnių darbų (Yakugaku Zasshi, 75, 1377, (1955); Chem. Abstr. 9340 (1956)). IV formulės (1R,4R)-2-[(2'-{N,N-dimetilamino}etoksi)]-2-fenil-1,7,7-trimetil-biciklo[2.2.1]heptanas susidaro tokiu būdu: eterifikacijos stadijoje natrio druskos sudarymui naudojamas šarminio metalo hidridas arba šarminio metalo amidas redukuoja 1-10 % II formulės (+)-kamparo iki borneolio, kuris naudojamos reakcijos sąlygomis yra paverčiamas šarminio metalo druska ir ši šarminio metalo druska dalyvauja su (2-chloretil)dimetilaminu vykdomoje alkilinio reakcijoje. Tačiau borneolio eteris - IV formulės (1R,4R)-2-[(2'-{N,N-dimetilamino}etoksi)]-2-fenil-1,7,7-trimetil-biciklo[2.2.1]heptanas – gali būti

atskirtas nuo norimo I formulės (1R,2S,4R)-(-)-2-[(2'-{N,N-dimetilamino}etoksi)]-2-fenil-1,7,7-trimetil-biciklo[2.2.1]heptano reakcijos mišinio apdorojimo metu.

Šiam išradimui išskylanti problema yra pateikti didesnio grynumo laipsnio I formulės (1R,2S,4R)-(-)-2-[(2'-{N,N-dimetilamino}etoksi)]-2-fenil-1,7,7-trimetil-biciklo[2.2.1]heptano ir jo farmaciškai priimtinių adityvinių druskų su rūgštimis gavimo būdą, kuriame būtų nereikalingos gryninimo perkristalinant stadijos, kurios bet kuriuo atveju duos tikrai nepakankamą išgryninimą, sumažins išeigą ir turės dar tokį trūkumą, kad iš galutinio produkto nebus pakankamai pašalintas liekamasis tirpiklis net ir komplikuotais metodais.

Aukščiau minėtą problemą netikėtai išsprendžia šis išradimas.

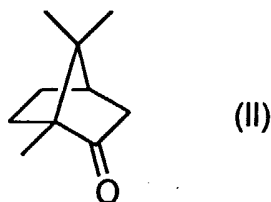
Šis išradimas yra paremtas netikėtai atrastu faktu, kad, jeigu reakcija tarp reakcijos mišinyje esančio III formulės (1R,2S,4R)-(-)-2-fenil-1,7,7-trimetil-biciklo[2.2.1]heptan-2-olio ir (2-chloretil)dimetilamino, esant šarminio metalo hidrido arba šarminio metalo amido, yra vykdoma terpėje, kurioje yra 1 arba daugiau junginių, turinčių 5- arba 6-narį sotų heterociklinį žiedą su 2 deguonies atomais žiede (kaip tirpiklyje), ypatingai dioksane, reakcija yra labai nukreipiama norimo I formulės (1R,2S,4R)-(-)-2-[(2'-{N,N-dimetilamino}etoksi)]-2-fenil-1,7,7-trimetil-biciklo[2.2.1]heptano susidarymo linkme ir susidaro tik minimalus kiekis šalutinio V formulės (1R,3S,4R)-3-[(2'-{N,N-dimetilamino}etil)]-1,7,7-trimetil-biciklo[2.2.1]heptan-2-ono. Šis faktas duoda galimybę pagaminti norimą I formulės (1R,2S,4R)-(-)-2-[(2'-{N,N-dimetilamino}etoksi)]-2-fenil-1,7,7-trimetil-biciklo[2.2.1]heptaną didesnėmis išeigomis ir didesnio grynumo laipsnio, ypatingai V formulės (1R,3S,4R)-3-[(2'-{N,N-dimetilamino}etil)]-1,7,7-trimetil-biciklo[2.2.1]heptan-2-ono priemaišos atžvilgiu. Tokiu būdu gali būti gaunamas I formulės (1R,2S,4R)-(-)-2-[(2'-{N,N-dimetilamino}etoksi)]-2-fenil-1,7,7-trimetil-biciklo[2.2.1]heptanas, tiesiogiai atitinkantis Farmakopėjos reikalavimus dėl grynumo ir liekamojo tirpiklio kiekio.

Visame tekste I ir V formulių junginių ir kitų junginių procentai yra nustatyti iš dujų chromatografijos analizės ir jie yra duotos smailės ploto santykis su bendru visų smailių plotu.

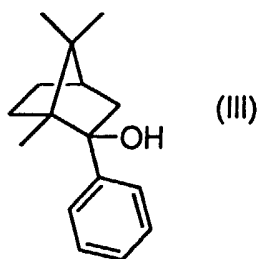
Šio patento aprašyme naudojamas terminas "farmaciškai priimtinos adityvinės druskos su rūgštimis" reiškia druskas, sudarytas su neorganinėmis rūgštimis, pvz. hidrochlorido rūgštimi, hidrobromido rūgštimi, sulfato rūgštimi arba fosfato rūgštimi, arba organinėmis rūgštimis, pvz., acto rūgštimi, vyno rūgštimi, gintaro rūgštimi, obuolių rūgštimi, pieno rūgštimi, citrinų rūgštimi, maleino rūgštimi arba fumaro rūgštimi. Druskos su fumaro rūgštimi turi ypatingai naudingas savybes.

I formulės (1R,2S,4R)-(-)-2-[(2'-{N,N-dimetilamino}etoksi)]-2-fenil-1,7,7-trimetil-biciklo[2.2.1]heptanas turi tris asimetrinius centrus, konkrečiai 1, 2 ir 4 padėtyse.

Taigi šio išradimo objektas yra I formulės (1R,2S,4R)-(-)-2-[(2'-{N,N-dimetilamino}etoksi)]-2-fenil-1,7,7-trimetil-biciklo[2.2.1]heptano ir jo farmaciškai priimtinių adityvinių druskų su rūgštimis gavimo būdas, paverčiant (+)-1,7,7-trimetil-biciklo[2.2.1]heptan-2-oną ((+)-kamparą), kurio formulė



(1R,2S,4R)-(-)-2-fenil-1,7,7-trimetil-biciklo[2.2.1]heptan-2-oliu, kurio formulė



pirmąjį veikiant metaloorganiniu junginiu, jeigu reikia, suskaldant, paprastai hidrolizuojant, reakcijos produktą, ir veikiant tokiu būdu gautą III formulės (1R,2S,4R)-(-)-2-fenil-1,7,7-trimetil-biciklo[2.2.1]heptan-2-olį (2-halogenetil)-dimetilaminu, esant bazinę druską sudarančio agento, organiniame tirpiklyje ir, jeigu reikia, paverčiant tokiu būdu gautą I formulės (1R,2S,4R)-(-)-2-[(2'-{N,N-dimetilamino}etoksi)]-2-fenil-1,7,7-trimetil-biciklo[2.2.1]heptano bazę druska, besiskiriantis tuo, kad III formulės (1R,2S,4R)-(-)-2-fenil-1,7,7-trimetil-biciklo[2.2.1]heptan-2-olio ir (2-halogenetil)dimetilamino reakcija yra vykdoma terpėje, kurioje yra 1 arba daugiau junginių, turinčių 5- arba 6-narį sotų

heterociklinį žiedą su 2 deguonies atomais žiede, kaip tirpiklyje. Išradimas nėra apribotas 1 arba daugiau junginių, turinčių 5- arba 6-narį sotų heterociklinį žiedą su 2 deguonies atomais, tokio kaip dioksanas, kaip vienintelio tirpiklio, panaudojimu, bet taip pat apima tirpiklio, turinčio bent 50 % pagal masę, geriau 75 % pagal masę, 1 arba daugiau junginių, turinčių 5- arba 6-narį sotų heterociklinį žiedą su 2 deguonies atomais, tokio kaip dioksanas, panaudojimą.

Esminė šio išradimo būdo ypatybė yra tai, kad alkilimas yra vykdomas tirpiklyje, kuris neskatina II formulės (+)-kamparo alkilavimo į 3 padėtį reakcijos, esant bazinę druską sudarančiam agentui. Buvo rasta, kad palankiausia šiam tikslui naudoti junginius, turinčius 5- arba 6-narį sotų heterociklinį žiedą su 2 deguonies atomais, ypač dioksana.

Ypatingai tinka tirpikliu naudoti dioksana. Kitas pavyzdys yra dioksolanas.

Grinjaro tipo reakcijoje metaloorganiniu junginiu patogiausia naudoti fenilmagnio halogenidą. Kitais pavyzdžiais yra fenil-šarminio metalo junginiai, tokie kaip fenillitis.

Geriausia naudoti fenilmagnio bromidą. Taip pat gali būti naudojamas ir fenilmagnio chloridas.

Būdas pagal šį išradimą gali būti tinkamai įgyvendinamas taip:

Pirmojoje šio išradimo būdo stadijoje II formulės (+)-kamparas yra leidžiamas į Grinjaro reakciją su, pavyzdžiui, fenilmagnio bromidu. Reakcija vykdoma gerai žinomu būdu. Reakcijos terpe geriausia naudoti tetrahidrofurana. Gali būti naudojama nuo 1 iki 3 molių, geriau apie 1,5 molio, fenilmagnio bromido, 1 moliui II formulės (+)-kamparo. Geriausia reakciją vykdyti iš pradžių pagaminant Grinjaro reagentą iš magnio ir brombenzeno naudojamame tirpiklyje ir po to supilti II formulės (+)-kamparo tirpalą organiniame tirpiklyje reakcijos mišinio virimo temperatūroje. Pageidautina naudoti tą patį tirpiklį Grinjaro reagentui pagaminti ir II formulės (+)-kamparui ištirpinti. Tirpikliu palankiausia naudoti tetrahidrofurana. Palankiausia reakciją vykdyti reakcijos mišinio virimo temperatūroje.

Po to reakcijos mišinys atšaldomas, ir gautas aduktas hidrolizuojamas. Hidrolizė gali būti vykdoma žinomu būdu, geriausia rūgštinėje terpėje. Šiam tikslui geriausia naudoti hidrochlorido rūgštį.

Gautas suskaldžius Grinjaro kompleksą III formulės (1R,2S,4R)-(-)-2-fenil-1,7,7-trimetil-biciklo[2.2.1]heptan-2-olis gali būti alkilinamas, neišskiriant iš reakcijos mišinio, kuriame yra šis junginys. Reakcija gali būti vykdoma esant nesureagavusio II formulės (+)-kamparo. Tačiau šiuo atveju susidaro tik nedideli kiekiai alkilintų šalutinių produktų, kadangi pagal šio išradimo būdą V formulės (1R,3S,4R)-3-[(2'-{N,N-dimetilamino}etil)]-1,7,7-trimetil-biciklo[2.2.1]heptan-2-ono susidarymas yra nuslopintas.

Kaip jau minėta, alkilinimas yra vykdomas tirpiklyje, kuris neskatina alkilinimo į II formulės (+)-kamparo 3 padėtį, t.y. jame II formulės (+)-kamparas yra alkilinamas į 3 padėtį labai nedidideliu mastu. Ypatingai pageidautina organiniu tirpikliu naudoti dioksana, kadangi dioksano turinčioje terpėje II formulės (+)-kamparas yra alkilinamas tik labai nedidideliu mastu ir todėl nepageidaujamo V formulės (1R,3S,4R)-3-[(2'-{N,N-dimetilamino}etil)]-1,7,7-trimetil-biciklo[2.2.1]heptan-2-ono kiekis galutiniame produkte – I formulės (1R,2S,4R)-(-)-2-[(2'-{N,N-dimetilamino}etoksi)]-2-fenil-1,7,7-trimetil-biciklo[2.2.1]heptane – yra mažas.

I formulės (1R,2S,4R)-(-)-2-[(2'-{N,N-dimetilamino}etoksi)]-2-fenil-1,7,7-trimetil-biciklo[2.2.1]heptano asimetriniai centrai 1 ir 4 padėtyse yra išvesti iš II formulės (+)-1,7,7-trimetil-biciklo[2.2.1]heptan-2-ono ((+)-kamparo).

Alkilinimas yra vykdomas esant bazinio druską sudarančio agento. Terminas "bazinis druską sudarantis agentas" reiškia bazinius junginius, kurie hidroksilo grupę paverčia druska. Šiam tikslui palankiausia naudoti šarminių metalų amidus, pvz., natrio amidą, arba šarminių metalų hidridus, pvz. natrio hidridą. Geriausia naudoti natrio amidą.

(2-Halogenetil)dimetilaminu geriausia naudoti (2-chloretil)dimetilaminą.

Bazinio druską sudarančio agento tinka naudoti 1-3 molių, geriau 1,5-2 molių, vienam moliui III formulės (1R,2S,4R)-(-)-2-fenil-1,7,7-trimetil-biciklo[2.2.1]heptan-2-olio. Palankiausias alkilinančio agento kiekis yra 1,0-2,5 molio, geriau 1-1,1 molio, skaičiuojant pagal bazinį druską sudarantį agentą. Geriausia III formulės (1R,2S,4R)-(-)-2-fenil-1,7,7-trimetil-biciklo[2.2.1]heptan-2-olio alkilinimo (2-halogenetil)dimetilaminu reakciją vykdyti šildant, ypatingai reakcijos mišinio virimo temperatūroje. Paprastai reakcija įvyksta per 3-5 valandas. Tinkamiausias reakcijos laikas yra maždaug 4 valandos.

I formulės (1R,2S,4R)-(-)-2-[(2'-{N,N-dimetilamino}etoksi)]-2-fenil-1,7,7-trimetil-biciklo[2.2.1]heptanas gali būti paverčiamas farmaciškai priimtina druska, geriausia fumaratu, esant reikalui, neiškiriant I formulės junginio. Tą galima atlikti tokiu būdu: iš po alkilavimo gauto reakcijos mišinio pašalinamos neorganinės druskos, jį nufiltruojant 0-30 °C, geriau 20 °C, temperatūroje, po to į filtratą pridedamas maždaug ekvimolinis kiekis (nuo 1,0 iki 1,5 molio) farmaciškai priimtinos rūgšties, geriausia fumaro rūgšties. Iš terpės, tokios kaip dioksano terpė, iškritęs kristalinis produktas nufiltruojamas.

Kadangi šio išradimo būdu gautas I formulės (1R,2S,4R)-(-)-2-[(2'-{N,N-dimetilamino}etoksi)]-2-fenil-1,7,7-trimetil-biciklo[2.2.1]heptanas arba jo farmaciškai priimtinos adityvinės druskos su rūgštimis, ypač (1R,2S,4R)-(-)-2-[(2'-{N,N-dimetilamino}etoksi)]-2-fenil-1,7,7-trimetil-biciklo[2.2.1]heptano fumaratas (1:1), turi ne daugiau kaip mažus kiekius V formulės (1R,3S,4R)-3-[(2'-{N,N-dimetilamino}etil)]-1,7,7-trimetil-biciklo[2.2.1]-heptan-2-ono arba atitinkamai jo farmaciškai priimtinos adityvinės druskos su rūgštimi, šio išradimo būde galima apsieiti be perkristalinimo iš dimetilformamido, kuris bet kuriuo atveju žinomais būdais duoda nepakankamą išgryninimą, ir todėl nėra reikalo pašalinti dimetilformamido pėdsakus iš farmaciškai aktyvios medžiagos šiam tikslui netinkamais metodais. Pastarasis dalykas taip pat yra žymus privalumas negalimumo pašalinti dimetilformamido iki reikiamo kiekio požiūriu dėl jo aukštos virimo temperatūros, kurioje suskiltų I formulės (1R,2S,4R)-(-)-2-[(2'-{N,N-dimetilamino}etoksi)]-2-fenil-1,7,7-trimetil-biciklo[2.2.1]heptanas.

Šio išradimo būdo privalumas yra tai, kad produktą galima gauti puikiais išeigomis ir yra gaunamas grynas produktas. Pavyzdžiuose parodyta 46 % išeiga yra daug didesnė, nei ankstesniame būde, kuriame ji neviršija 25 % net ir tada, kai (+)-kamparas yra recirkuliuojamas keletą kartų.

Toliau šis išradimas yra iliustruojamas sekančiais pavyzdžiais. Pavyzdžiuose duotos lydymosi temperatūrų reikšmės yra nekoreguotos.

1 pavyzdys

**(1R,2S,4R)-(-)-2-[(2'-(N,N-dimetilamino)etoksi)]-2-fenil-1,7,7-trimetil-
biciklo[2.2.1]heptano fumaratas (1:1) (I formulė)**

Grinjaro reakcija

Į 48,6 g (1,5 g-atomo) magnio drožlių ir 600 ml bevandenio tetrahidrofurano suspensiją virimo temperatūroje supilama 20 ml mišinio, sudaryto iš 236 g (1,5 mlo) brombenzeno ir 200 ml bevandenio tetrahidrofurano. Kai prasideda Grinjaro reakcija, per vieną valandą sulašinama likusioji brombenzeno mišinio dalis. Reakcijos mišinys šildomas iki virimo, kol visiškai ištirpsta magnis. Į Grinjaro junginį, pastoviai šildant iki virimo temperatūros, per maždaug pusę valandos supilamas 152,2 g (1,0 mol.) II formulės (+)-kamparo tirpalas 300 ml bevandenio tetrahidrofurano, ir reakcijos mišinys šildomas iki virimo temperatūros dar 5 valandas.

Hidrolizė

Reakcijos mišinys atšaldomas iki 25 °C ir supilamas į 500 ml heptano, 400 g ledo, 30 g natrio chlorido ir 150 ml koncentruotos hidrochlorido rūgšties mišinį, maišant 0 °C temperatūroje. Organinė fazė atskiriama ir pašarminama iki pH 10, pilant 25 masės/tūrio % vandeninio amonio hidroksido tirpalo. Po pakartotino atskyrimo, tirpalas džiovinamas ir nugarinamas vakuume. Tokiu būdu gaunama 220 g bespalvės alyvos.

Analizė pagal DC

- Tyrimas vykdomas Perkin Elmer Autosystem dujiniu chromatografu.
- Ilgis 10 m (0,25 mm).
- Naudojama 14 % cianopropilo, 14 % metilpolisiloksano fiksuotos fazės (CPSil-19CB, Chrompack [Handelsprodukt] kapiliarinė kolonėlė.
- Įleidžiama 200 °C temperatūroje.
- Kaitinimo greitis: 10 °C/min.
- Nešančiosios dujos: helis.
- Detektorius: FID, įleidimo temperatūra 200 °C, galutinė temperatūra 250 °C, dujų slėgis 40 kPa.

(1R,2S,4R)-(-)-2-fenil-1,7,7-trimetil-biciklo[2.2.1]heptan-2-olio kiekis: 66,5 %.
(+)-kamparo kiekis: 25 %.

Eterifikacija

Į 45,5 g (1,05 mol) natrio amido (grynumas: 90 masė/masė %) ir 500 ml bevandenio dioksano suspensiją virimo temperatūroje per pusę valandos supilamas hidrolizės reakcijoje gautos alyvos, turinčios (1R,2S,4R)-(-)-2-fenil-1,7,7-trimetil-biciklo[2.2.1]heptan-2-olio, tirpalas 100 ml bevandenio dioksano. Mišinys šildomas iki virimo 2 val., po to pridedama 113,0 g (1,05 mol) (2-chloretil)dimetilamino, ir reakcijos mišinys šildomas iki virimo dar 4 val.

Fumarato druskos gavimas

Suspensija atšaldoma iki 20 °C, nufiltruojama ir į skaidrą filtratą, intensyviai maišant, pridedama 121,9 g (1,05 mol) fumaro rūgšties. Reakcijos mišinys kaitinamas iki virimo 10 min., atšaldomas iki 15 °C, pamaišomas dar 10 min. ir nufiltruojamas. Surinkta ant filtro medžiaga plaunama dioksanu, vandeniu ir etanolio ir džiovinama 80 °C temperatūroje, kol nelieta tirpiklio. Tokiu būdu gaunama 190,5 g (0,456 mol) baltų kristalų; 45,6 % išeiga (pagal (+)-kamparą). Šių baltų kristalų lydymosi temperatūra yra 214-216 °C.

Analizė pagal formulę $C_{20}H_{31}NO \cdot C_4H_4O_4$ (417,55)

apskaičiuota: C% = 69,03%; H% = 8,45%; N% = 3,35%;

rasta: C% = 69,06%; H% = 8,42%; N% = 3,39%.

$[\alpha]_D^{20} = -92,5^\circ$ (c = 0,4, dimetilsulfoksidas, 435 nm).

Produkte yra mažiau nei 0,05 % (1R,3S,4R)-3-[(2'-{N,N-dimetilamino}etil)]-1,7,7-trimetil-biciklo[2.2.1]-heptan-2-ono fumarato (1:1) priemaišų.

2 pavyzdys (palyginamasis pavyzdys)

(1R,2S,4R)-(-)-2-[(2'-{N,N-dimetilamino}etoksi)]-2-fenil-1,7,7-trimetil-biciklo[2.2.1]heptano fumaratas (1:1) (I formulė)

Vengrijos patente Nr. 212574 aprašyto būdo pakartojimas

Grinjaro reakcija

I iš 5,52 g (0,23 g-atomo) magnio drožlių ir 36,1 g (0,23 mol) brombenzeno pagamintą Grinjaro junginį 200 ml bevandenio dietilo eterio, supilamas 30,4 g (0,20 mol) (+)-kamparo tirpalas 50 ml bevandenio dietilo eterio. Reakcijos mišinys šildomas iki virimo 5 val. Grinjaro kompleksas skaldomas, pridedant ledu atšaldyto 20 g amonio chlorido vandeninio tirpalo, mišinys plaunamas tris kartus po 30 ml vandens, atskiriami sluoksniai, džiovinama bevandeniu magnio sulfatu ir tirpiklis nugarinamas. Tokiu būdu yra gaunama 40,5 g bespalvės alyvos, kurioje pagal DC yra:

57,5 %	II formulės (+)-kamparo;
5,8 %	1,7,7-trimetil-biciklo[2.2.1]heptan-2-olio (borneolio);
34,8 %	III formulės (1R,2S,4R)-(-)-2-fenil-1,7,7-trimetil-biciklo[2.2.1]heptan-2-olio; ir
2,2 %	kitų priemaišų mažesniais kiekiais.

Eterifikacija

I 3,4 g (67 milimoliai) natrio hidrido (47 masė/masė % dispersija) ir 50 ml bevandenio tolueno suspensiją pridedama 40,0 g Grinjaro reakcijoje gautos alyvos, turinčios III formulės (1R,2S,4R)-(-)-2-fenil-1,7,7-trimetil-biciklo[2.2.1]heptan-2-olio, ir 30 ml bevandenio tolueno. Reakcijos mišinys kaitinamas iki virimo 1 valandą, po to virimo temperatūroje supilamas 6,86 g (67 mmol) (2-chloretil)dimetilamino tirpalas 10 ml tolueno. Reakcijos mišinys šildomas iki virimo dar 4 val.

Išskyrimas

Reakcijos mišinys plaunamas tris kartus po 25 ml vandens. Produktas ekstrahuojamas trimis lygiomis dalimis tirpalo, turinčio 18 g (0,12 mol) vyno rūgšties 40 ml vandens. Atskiriamos fazės, vandeniniai sluoksniai sumaišomi, pašarminami iki pH 10 koncentruotu amonio hidroksido tirpalu, ekstrahuojami tris kartus po 20 ml dichloretno, džiovinami magnio sulfatu ir tirpiklis nugarinamas vakuume. Tokiu būdu gaunama 14,5 g bespalvės alyvos, kurioje pagal DC yra:

74,2 %	I formulės (1R,2S,4R)-(-)-2-[(2'-{N,N-dimetilamino}etoksi)]-2-fenil-1,7,7-trimetil-biciklo[2.2.1]heptano;
16,5 %	IV formulės (1R,4R)-2-[(2'-{N,N-dimetilamino}etoksi)]-1,7,7-trimetil-biciklo[2.2.1]heptano;
6,5 %	V formulės (1R,3S,4R)-3-[(2'-{N,N-dimetilamino}etil)]-1,7,7-trimetil-biciklo[2.2.1]heptan-2-ono; ir
keli %	kitų neidentifikuotų priemaišų, kur kiekvienos jų kiekis yra mažiau 1 %.

Fumarato druskos gavimas

[14,0 g išskirtos iš tartrato druskos I formulės (1R,2S,4R)-(-)-2-[(2'-{N,N-dimetilamino}etoksi)]-2-fenil-1,7,7-trimetil-biciklo[2.2.1]heptano bazės tirpalą 150 ml etanolio 70 °C temperatūroje pridedama 5,07 g (43,6 mmol) fumaro rūgšties. Produktas nufiltruojamas 0 °C temperatūroje ir perkristalinamas iš 50 ml dimetilformamido.

Tokiu būdu yra gaunama 13,5 g norimo produkto - I formulės (1R,2S,4R)-(-)-2-[(2'-{N,N-dimetilamino}etoksi)]-2-fenil-1,7,7-trimetil-biciklo[2.2.1]heptano fumarato (1:1), kuris yra balti kristalai. Išeiga 16,2 % (pagal (+)-kamparą). Pagal DC produkte galima rasti 0,5 % V formulės (1R,3S,4R)-3-[(2'-{N,N-dimetilamino}etil)]-1,7,7-trimetil-biciklo[2.2.1]heptan-2-ono. Lyd. temp.: 214-216 °C.

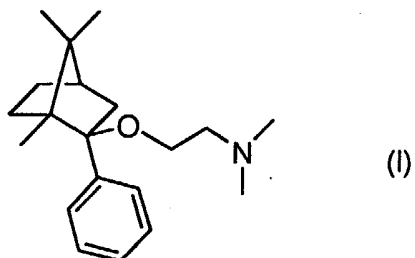
Analizė pagal formulę $C_{20}H_{31}NO \cdot C_4H_4O_4$ (417,55)

apskaičiuota: C% = 69,03%; H% = 8,45%; N% = 3,35%;

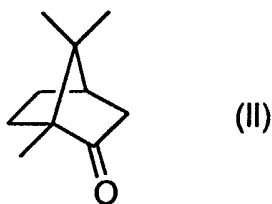
rasta: C% = 69,16%; H% = 8,52%; N% = 3,32%.

Išradimo apibrėžtis

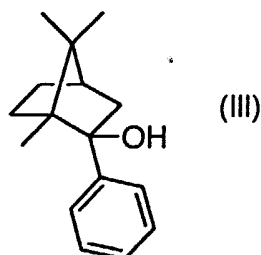
1. (1R,2S,4R)-(-)-2-[(2'-{N,N-dimetilamino}etoksi)]-2-fenil-1,7,7-trimetil-biciklo[2.2.1]heptano, kurio formulė:



ir jo farmaciškai priimtinių adityvinių druskų su rūgštimis gavimo būdas, paverčiant (+)-1,7,7-trimetil-biciklo[2.2.1]heptan-2-oną ((+)-kamparą), kurio formulė II:



(1R,2S,4R)-(-)-2-fenil-1,7,7-trimetil-biciklo[2.2.1]heptan-2-oliu, kurio formulė III:



pirmąjį veikiant fenilmagnio halogenidu arba fenil-šarminio metalo junginiais, jeigu reikia, hidrolizuojant reakcijos produktą, ir veikiant tokiu būdu gautą III formulės (1R,2S,4R)-(-)-2-fenil-1,7,7-trimetil-biciklo[2.2.1]heptan-2-olį (2-halogenetil)-dimetilaminu, esant šarminio metalo hidrido arba šarminio metalo amido, organiniame tirpiklyje ir, jeigu norima, paverčiant tokiu būdu gautą I formulės (1R,2S,4R)-(-)-2-[(2'-{N,N-dimetilamino}etoksi)]-2-fenil-1,7,7-trimetil-biciklo[2.2.1]heptano bazę druska, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad III formulės (1R,2S,4R)-(-)-2-fenil-1,7,7-trimetil-biciklo[2.2.1]heptan-2-olio ir (2-halogenetil)-dimetilamino reakcija yra vykdoma terpėje, kurioje yra 1 arba

daugiau junginių, turinčių 5- arba 6-narių sotų heterociklinį žiedą su 2 deguonies atomais žiede, kaip tirpiklyje.

2. Būdas pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad tirpikliu yra naudojamas dioksanas.

3. Būdas pagal 1 arba 2 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad yra naudojamas fenilmagnio bromidas.

4. Būdas pagal bet kurį iš 1 arba 2 punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad yra naudojamas fenilmagnio chloridas.

5. Būdas pagal bet kurį iš 1-4 punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad (2-halogenetil)dimetilaminu yra naudojamas (2-chloretil)dimetilaminas.

6. Būdas pagal bet kurį iš 1-5 punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad šarminio metalo amidu yra naudojamas natrio amidas.

7. Būdas pagal bet kurį iš 1-6 punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad III formulės (1R,2S,4R)-(-)-2-fenil-1,7,7-trimetil-biciklo[2.2.1]heptan-2-olio alkilinio (2-halogenetil)dimetilaminu reakcija yra vykdoma kaitinant, ypatingai reakcijos mišinio virimo temperatūroje.

8. Būdas pagal bet kurį iš 1-7 punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad paverčiant I formulės (1R,2S,4R)-(-)-2-[(2'-(N,N-dimetilamino)etoksi)]-2-fenil-1,7,7-trimetil-biciklo[2.2.1]heptaną druska yra pagaminamas jo 2-(E)-butandioatas (1:1) (fumaratas).

9. Būdas pagal bet kurį iš 1-8 punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad I formulės (1R,2S,4R)-(-)-2-[(2'-(N,N-dimetilamino)etoksi)]-2-fenil-1,7,7-trimetil-biciklo[2.2.1]heptano pavertimas 2-(E)-butandioatu (1:1) (fumaratu) yra vykdomas neišskiriant (1R,2S,4R)-(-)-2-[(2'-(N,N-dimetilamino)etoksi)]-2-fenil-1,7,7-trimetil-biciklo[2.2.1]heptano.