

РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ

(19) **BG**

(11) **64673 B1**
7(51) C 07 C 213/02, 217/12



ОПИСАНИЕ КЪМ ПАТЕНТ

ЗА

ИЗОБРЕТЕНИЕ

ПАТЕНТНО ВЕДОМСТВО

(21) Регистров № 104417
(22) Заявено на 10.05.2000
(24) Начало на действие
на патента от:

Приоритетни данни

(31) 9901559 (32) 11.05.1999 (33) HU

(41) Публикувана заявка в
бюлетин № 3 на 30.03.2001
(45) Отпечатано на 30.11.2005
(46) Публикувано в бюлетин № 11
на 30.11.2005
(56) Информационни източници:
HU 179164; HU 212574

(62) Разделена заявка от рег. №

(73) Патентоприитежател(и):
EGIS GYOGYSZERGYAR RT., BUDAPEST,
KERESZTURI UT. 30-38 (HU)

(72) Изобретател(и):
Gyula Lukacs
Gyula Simig
Tibor Mezei
Zoltan Budai
Marta Porcs-Makkay
Gyoergy Krasznai
Kalman Nagy
Gyorgyi Donath Vereczkey
Tibor Szabo
Norbert Nemeth
Janos Szulagyi, Budapest (HU)

(74) Представител по индустриална
собственост:
Юлиан Иванов Върбанов, 1000 София,
ул. "Позитано" 3, ет. 2

(86) № и дата на РСТ заявка:

(87) № и дата на РСТ публикация:

(54) МЕТОД ЗА ПОЛУЧАВАНЕ НА (1R,2S,4R)-(-)-2-[(2'-{N,N-ДИМЕТИЛАМИНО}-ЕТОКСИ)]-2-[ФЕНИЛ]-1,7,7-ТРИ-[МЕТИЛ]-БИЦИКЛО [2.2.1]ХЕПТАН И НЕГОВИ ФАРМАЦЕВТИЧНО ПРИЕМЛИВИ С КИСЕЛИНА СОЛИ

(57) Изобретението се отнася до метод за получаване на (1R,2S,4R)-(-)-2-[(2'-{N,N-диметиламино}-етокси)]-2-[фенил]-1,7,7-три-[метил]-бицикло[2, 2, 1]хептан и негови фармацевтично приемливи с киселина соли с увеличени добиви и повишени степени на чистота.

10 претенции

BG 64673 B1

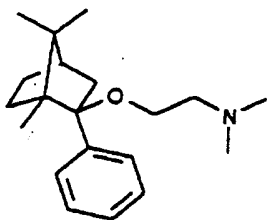
(54) МЕТОД ЗА ПОЛУЧАВАНЕ НА (1R, 2S, 4R)-(-)-2-[(2'-{N,N-ДИМЕТИЛАМИНО}-ЕТОКСИ)]-2-[ФЕНИЛ]-1,7,7-ТРИ-[МЕТИЛ]-БИЦИКЛО[2.2.1] ХЕПТАНИ НЕГОВИ ФАРМАЦЕВТИЧНО ПРИЕМЛИВИ С КИСЕЛИНА СОЛИ

Област на техниката

Изобретението се отнася до метод за получаване на (1R, 2S, 4R)-(-)-2-[(2'-{N,N-диметиламино}-етокси)]-2-[фенил]-1,7,7-три-[метил]-бицикло[2.2.1] хептан и негови фармацевтично приемливи с киселина соли.

Предшестващо състояние на техниката

2-(Е)-бутендионатна (1:1) сол (фумарат) на (1R, 2S, 4R)-(-)-2-[(2'-{N,N-диметиламино}-етокси)]-2-[фенил]-1,7,7-три-[метил]-бицикло[2.2.1] хептан с формула



е известен по принцип активен анксиолитик, притежаващ INN "дерамцикланов фумарат".

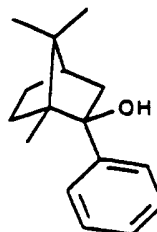
Съединението с формула I спада към общата формула I HUN 179,164 но не съществува в действителност пълното му разкриване в това патентно описание, нито е илюстрирано неговото получаване. Съгласно HUN 179,164 алканоловите амин циклоалкилови етери с обща формула I се получават чрез взаимодействие на (+)-1,7,7-три-[метил]-бицикло[2.2.1] хептан-2-он, т.е. (+)-камфор с формула



със съответно органично метално съединение, подчинявайки получения адукт на хидролиза и въвеждане в хидроксилната група на получения продукт на основната странична верига чрез етерификация. Като органично метално съединение-Гриняrdово съединение или органично съединение на алкален метал, за предпочитане се използва литиево или натриево съединение.

Получаването на съединението с формула I

действително е разкрито в HUN 212,574. Същността на този процес е, че пречистването на продукта се извършва в по-късен етап на синтезата. Съгласно метода (+)-камфор с формула II се подчинява на Гриняrdовата реакция с фенил магнезиев бромид в диетилов етер, за да се получи (1R, 2S, 4R)-(-)-2-фенил-1,7,7-три-[метил]-бицикло[2.2.1] хептан-2-ол с формула



III

с добив 28 % (съгласно GC). Съединението (1R, 2S, 4R)-(-)-2-фенил-1,7,7-три-[метил]-бицикло[2.2.1] хептан-2-ол с формула III е в реакционната смес и не е изолирано. Комплексът се разлага, реакционната смес се превръща без пречистване в натриевата сол чрез взаимодействие с натриев амид или натриев хидрид и получената натриева сол реагира с безводен 2-{хлоро}-етил-диметиламин в толуен като среда. Реакционната смес съдържа накрая базата (1R, 2S, 4R)-(-)-2-[(2'-{N,N-диметиламино}-етокси)]-2-фенил-1,7,7-три-[метил]-бицикло[2.2.1] хептан с формула I (по същество присъства в количество 20 до 30 %) при значително количество от нежелателни примеси и изходни материали, например, нереагирал (+)-камфор с формула II, (1R, 2S, 4R)-(-)-2-фенил-1,7,7-три-[метил]-бицикло[2.2.1] хептан-2-ол, 1,7,7-три-[метил]-бицикло[2.2.1] хептан-2-ол и бифенилови и трифенилови нежелателни примеси и т.н. Базата (1R, 2S, 4R)-(-)-2-[(2'-{N,N-диметиламино}-етокси)]-2-фенил-1,7,7-три-[метил]-бицикло[2.2.1] хептан с формула I се отделя от споменатите онечиствания чрез екстракция с воден разтвор на винена киселина, при което базата се втвърдява свободно и се образува фумаратна сол. Общото количество на нереагирал (+)-камфор с формула II и (1R, 2S, 4R)-(-)-2-фенил-1,7,7-три-[метил]-бицикло[2.2.1] хептан-2-ол с формула III остава в органичната фаза на винената киселина при екстракционния етап, което може да бъде използвано повторно при Гриняrdовата реакция след отделяне на разтворителя и водата (т.е. то може да бъде върнато в процеса). Така използвания камфор може да бъде по-ефективно оползотворен; без повторно връщане само около 16 % топлинни от използвания (+)-камфор могат да бъдат оползотворени, докато в случай на еднократно и трикратно връщане тази стойност се увеличава

съответно до 22 % тегловни и 25 % тегл. Така, добивите също са ниски, специално от гледна точка на търговската реализация.

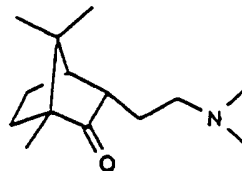
Значителна част от (+)-камфор с формула II, използван при Гринярдовата реакция, не реагира, и този изходен материал не може технически да се отдели от желаните продукти поради физичните качества на (+)-камфора и неустойчивостта на съединението (1R, 2S, 4R)-(-)-2-[фенил]-1,7,7-три-[метил]-бицикло[2.2.1] хептан-2-ол с формула III и поради това, че образуваното отдавна съединение (1R, 2S, 4R)-(-)-2-[фенил]-1,7,7-три-[метил]-бицикло[2.2.1] хептан-2-ол с формула III е податливо на разлагане. Поради тази причина съгласно метода, описан в HU N 212,574, етапът на алкилиране винаги заема мястото, когато присъства (+)-камфор с формула II.

Гореспоменатите забележки стават недостатъци на описания метод в HU N 212,574. Алкалните хидриди и амиди, използвани в първия етап на алкилиращата реакция, образуват соли не само с алкохола (1R, 2S, 4R)-(-)-2-[фенил]-1,7,7-три-[метил]-бицикло[2.2.1] хептан-2-ол с формула III, но също с (+)-камфора с формула II и други съединения, съдържащи активен водороден атом, присъстващи в реакционната смес. По тази причина желаното съединение (1R, 2S, 4R)-(-)-2-[(2'-{N,N-диметиламино}-етокси)]-2-[фенил]-1,7,7-три-[метил]-бицикло[2.2.1] хептан с формула I и по-нататък образуваните алкилирани производни са получени, например, от нереагирал (+)-камфор и желаното съединение (1R, 2S, 4R)-(-)-2-[(2'-{N,N-диметиламино}-етокси)]-2-[фенил]-1,7,7-три-[метил]-бицикло[2.2.1] хептан с формула I се възстановява от смес, съдържаща такива нежелателни примеси и също нереагирали съединения (+)-камфор и (1R, 2S, 4R)-(-)-2-[фенил]-1,7,7-три-[метил]-бицикло[2.2.1] хептан-2-ол с формули II и III. Непречистеното съединение (1R, 2S, 4R)-(-)-2-[(2'-{N,N-диметиламино}-етокси)]-2-[фенил]-1,7,7-три-[метил]-бицикло[2.2.1] хептан с формула I, може само да бъде пречистено, въпреки дефекта, посредством прекристализация от диметил формамид. С помощта на споменатата прекристализация само неосновни онечиствания могат да бъдат изцяло отстранени, което води до необразуване на соли.

По-нататъшен недостатък на прекристализацията от диметил формамид е, че следите от разтворителя не могат да бъдат отделени от желаните фармацевтично активни елементи до желаната степен.

Установено е, че в случай на алкилираща реакция на (1R, 2S, 4R)-(-)-2-[фенил]-1,7,7-три-[метил]-бицикло[2.2.1] хептан-2-ол с формула III, осъществена с (2-{хлоро}-етил)-диметиламин, (+)-камфора с

формула II по същество винаги присъства, като допринася за повишаване образуването на значителни количества странични продукти, например, (1R, 3S, 4R)-3-[(2'-{N,N-диметиламино}-етил)]-1,7,7-три-[метил]-бицикло[2.2.1] хептан-2-он с формула



Страничният продукт (1R, 3S, 4R)-3-[(2'-{N,N-диметиламино}-етил)]-1,7,7-три-[метил]-бицикло[2.2.1] хептан-2-он с формула V се образува както следва: при условията, използвани в естерификационната реакция (+)-камфора с формула II образува алкална сол на 3 позиция, която при превръщане реагира с (2-{хлоро}-етил)-диметиламин, използван като алкилиращ агент, за да се получи съединението с формула V. Количеството на страничния продукт с формула V може да бъде високо като 1 до 10 %. Разтворимостта на фумарат 2-(Е)-бутендиолат (1:1) на съединението (1R, 3S, 4R)-3-[(2'-{N,N-диметиламино}-етил)]-1,7,7-три-[метил]-бицикло[2.2.1] хептан-2-он с формула V е приблизително идентична с тази на фумарата на желаното съединение (1R, 2S, 4R)-(-)-2-[(2'-{N,N-диметиламино}-етокси)]-2-[фенил]-1,7,7-три-[метил]-бицикло[2.2.1] хептан с формула I и затова кристализират заедно фумарата на съединението (1R, 2S, 4R)-(-)-2-[(2'-{N,N-диметиламино}-етокси)]-2-[фенил]-1,7,7-три-[метил]-бицикло[2.2.1] хептан с формула I и онечистванията на желаните краен продукт. Ако естерификацията се осъществява в толуен, както е описано в HU N 212,574, полученият продукт след образуването на сол в етанол съдържа значителни количества от нежелателния примес (1R, 3S, 4R)-3-[(2'-{N,N-диметиламино}-етил)]-1,7,7-три-[метил]-бицикло[2.2.1] хептан-2-он с формула V.

Солта е съединение с висока степен на неразтворимост и може да бъде рекристализирано само от диметил формамид. Обаче рекристализиране от диметил формамид не позволява да се осигури съединението (1R, 2S, 4R)-(-)-2-[(2'-{N,N-диметиламино}-етокси)]-2-[фенил]-1,7,7-три-[метил]-бицикло[2.2.1] хептан с формула I при чистота, изисквана от фармакопейата поради следните причини:

а) Продуктът, получен след рекристализация от диметил формамид, все още съдържа съединението (1R, 3S, 4R)-3-[(2'-{N,N-диметиламино}-етил)]-1,7,7-три-[метил]-бицикло[2.2.1] хептан-2-он с формула V в количество над граничната стойност, раз-

решена от фармакопееята (около 0.5 %).

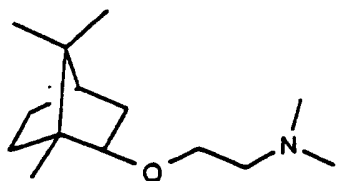
б) Диметил формамидът има висока точка на кипене и не може да бъде отделен от продукта в необходимата степен, понеже при високата температура става разлагане на продукта.

Пречистване с цел получаване на продукти с чистота, достатъчна за лекарства съгласно фармакопееята, може да не бъде постигнато по обичайните методи за пречистване, такива като рекристализация от разтворители или фракционна дестилация.

Строгите изисквания на фармакопееята се нарушават, когато нежелателните примеси присъстват в количество, по-високо от 0.2 % тегл., което може да застраши използването на активния елемент за фармацевтични цели. Нежелателният примес (1R, 3S, 4R)-3-[(2'-{N,N-диметиламино}-етил)]-1,7,7-три-[метил]-бицикло[2.2.1] хептан-2-он с формула V може затова да причини проблеми при използването на съединението (1R, 2S, 4R)-(-)-2-[(2'-{N,N-диметиламино}-етокси)]-2-[фенил]-1,7,7-три-[метил]-бицикло[2.2.1] хептан с формула I като активен елемент.

Накратко, когато пречистването на (1R, 2S, 4R)-(-)-2-[(2'-{N,N-диметиламино}-етокси)]-2-[фенил]-1,7,7-три-[метил]-бицикло[2.2.1] хептан с формула I се прави по известен метод, диметил формамидът би могъл да бъде само мислим разтворител. Този рекристализационен метод е неподходящ за получаването на фармацевтично активен компонент, който да отговаря на изискванията на фармакопееята, понеже диметил формамидът има такава висока точка на кипене, при която неговите следи не могат да бъдат отстранени от продукта до необходимата степен. При необходимата висока температура съединението (1R, 2S, 4R)-(-)-2-[(2'-{N,N-диметиламино}-етокси)]-2-[фенил]-1,7,7-три-[метил]-бицикло[2.2.1] хептан с формула I се подлага на разлагане.

Както вече е разкрито по-горе, (+)-камфор с формула II присъства по време на алкилиращата реакция. От (+)-камфора по-нататък се образува (1R, 4R)-2-[(2'-{N,N-диметиламино}-етокси)]-1,7,7-три-[метил]-бицикло[2.2.1] хептан с формула



IV

Ако хидрид на алкален метал или амид на алкален метал се използва като базова сол, образуваша реактива, количеството на онечистването (1, 4R)-2-[(2'-{N,N-диметиламино}-етокси)]-1,7,7-три-[метил]-бицикло[2.2.1] хептан с формула IV е 1 до 10%.

Съединението (1R,4R)-2-[(2'-{N,N-диметиламино}-етокси)]-1,7,7-три-[метил]-бицикло [2.2.1] хептан с формула IV е известно от нивото на техниката [Yakugaku Zasshi, 75, 1377, (1955); Chem. Abstr. 9340 (1956)]. Съединението (1R, 4R)-2-[(2'-{N,N-диметиламино}-етокси)]-1,7,7-три-[метил]-бицикло [2.2.1] хептан с формула IV се образува както следва: хидридът на алкален метал или амидът на алкален метал се използва за образуване на натриева сол в етерификационния етап, за да редуцира с 1 до 10 % (+)-камфора с формула II до борнеол, който се превръща при използваните реакционни условия в сол на алкален метал и солта влиза с (2-{хлоро}-етил)-диметиламина в алкилиращата реакция. Борнеоловият етер (1R, 4R)-2-[(2'-{N,N-диметиламино}-етокси)]-1,7,7-три-[метил]-бицикло [2.2.1] хептан с формула IV може да бъде отделен от желаното съединение (1R, 2S, 4R)-(-)-2-[(2'-{N,N-диметиламино}-етокси)]-2-[фенил]-1,7,7-три-[метил]-бицикло[2.2.1] хептан с формула I по време на работа от реакционната смес.

Същност на изобретението

Основният проблем на изобретението е да осигури метод за получаване на (1R, 2S, 4R)-(-)-2-[(2'-{N,N-диметиламино}-етокси)]-2-[фенил]-1,7,7-три-[метил]-бицикло[2.2.1] хептан с формула I и неговите фармацевтично приемливи с киселина соли с по-висока степен на чистота, без необходимост от етапи за рекристализационно пречистване, които във всички случаи водят само до недостатъчно пречистване и намаляване на добива и също имат недостатъка, че остатъчният разтворител не може да бъде отделен от крайния продукт в достатъчна степен даже и чрез сложни методи.

Посоченият проблем е разрешен чрез настоящото изобретение.

Настоящото изобретение се базира на изненадващото разпознаване, че ако реакцията между реакционната смес, съдържаща съединението (1R, 2S, 4R)-(-)-2-[(2'-{N,N-диметиламино}-етокси)]-2-[фенил]-1,7,7-три-[метил]-бицикло [2.2.1] хептан -2-ол с формула III и (2-{хлоро}-етил)-диметиламин се осъществи в присъствието на хидрид на алкален метал или амид на алкален метал в среда, съдържаща 1 или повече съединение(я), притежаващо 5-или 6-членен наситен хетероциклен пръстен с 2 кислородни атоми в пръстена като [a] разтворител(и), специално диоксан, реакцията се насочва много в полза на образуването на желания (1R, 2S, 4R)-(-)-2-[(2'-{N,N-диметиламино}-етокси)]-2-[фенил]-1,7,7-три-[метил]-бицикло [2.2.1] хептан с формула I и страничният продукт (1R, 3S, 4R)-3-[(2'-{N,N-

диметиламино}-етил]-1,7,7-три-[метил]-бицикло[2.2.1] хептан-2-он с формула V се образува само в минимално количество. Горното разпознаване дава възможност за получаване на желаното съединение (1R, 2S, 4R)-(-)-2-[(2'-{N,N-диметиламино}-етокси)]-2-[фенил]-1,7,7-три-[метил]-бицикло[2.2.1] хептан с формула I при по-високи добиви и с по-висока степен на чистота, специално предвид на примеса (1R, 3S, 4R)-3-[(2'-{N,N-диметиламино}-етил)]-1,7,7-три-[метил]-бицикло[2.2.1] хептан-2-он с формула V. Чрез това може да бъде получено съединението (1R, 2S, 4R)-(-)-2-[(2'-{N,N-диметиламино}-етокси)]-2-[фенил]-1,7,7-три-[метил]-бицикло[2.2.1] хептан с формула I, което директно отговаря на изискванията на фармакопееята, отнасящи се до чистотата и съдържанието на остатъчни разтворители.

В целия текст процентите, отнасящи се до съдържанието на съединенията с формули I до V и на други съединения са резултат на газ хроматографски анализ, на по същество съотношението на площта, даваща максимума и общата площ на всички максимуми.

Терминът "фармацевтично приемливи с киселина соли", използван в настоящото патентно описание, означава соли, образувани с неорганични киселини, например, солна киселина, бромна киселина, сярна киселина или фосфорна киселина, или органични киселини, например, оцетна, винена, янгарна, ябълчна, млечна, лимонена, малеинова или фумарова киселина. Солта, образувана с фумарова киселина, притежава специални полезни свойства.

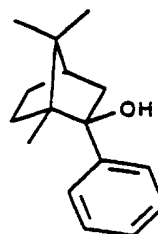
(1R,2S,4R)-(-)-2-[(2'-{N,N-диметиламино}-етокси)]-2-[фенил]-1,7,7-три-[метил]-бицикло[2.2.1] хептан с формула I има три асиметрични центрове, именно в позиции 1, 2 и 4.

Оттук следва, че съдържанието на изобретението е метод за получаване на (1R, 2S, 4R)-(-)-2-[(2'-{N,N-диметиламино}-етокси)]-2-[фенил]-1,7,7-три-[метил]-бицикло[2.2.1] хептан с формула I и негови фармацевтично приемливи с киселина соли чрез конверсия на (+)-1,7,7-три-[метил]-бицикло[2.2.1] хептан-2-он {(+)-камфор} с формула



II

в (1R, 2S, 4R)-(-)-2-[фенил]-1,7,7-три-[метил]-бицикло[2.2.1] хептан-2-ол с формула



III

чрез взаимодействие на предишното съединение с метало-органично съединение, като ако е необходимо, се осъществява разлагане, удобна хидролиза, на реакционния продукт, и взаимодействие на така получения (1R, 2S, 4R)-(-)-2-[фенил]-1,7,7-три-[метил]-бицикло[2.2.1] хептан-2-ол с формула III с (2-{халогено}-етил)-диметиламин в присъствието на базова сол, образуваща реагент в органичен разтворител и, ако е необходимо, конверсия на така получената база (1R, 2S, 4R)-(-)-2-[(2'-{N,N-диметиламино}-етокси)]-2-[фенил]-1,7,7-три-[метил]-бицикло[2.2.1] хептан с формула I в сол, характеризиращ се с това, че се осъществява взаимодействието на (1R, 2S, 4R)-(-)-2-[фенил]-1,7,7-три-[метил]-бицикло[2.2.1] хептан-2-ол с формула III и (2-{халогено}-етил)-диметиламин в среда, съдържаща 1 или повече съединение(я), притежаващо 5- или 6-членен наситен хетероциклен пръстен с 2 кислородни атоми в пръстена като [a] разтворител(и).

Изобретението не се ограничава до използването на 1 или повече съединение(я), притежаващо 5- или 6-членен наситен хетероциклен пръстен с 2 кислородни атоми в пръстена, такова като диоксан като единствен разтворител(и), но също включва използването на разтворители, съдържащи най-малко 50 % тегловни, за предпочитане 75 % тегловни, 1 или повече съединение(я), притежаващо 5- или 6-членен наситен хетероциклен пръстен с 2 кислородни атоми в пръстена, такова като диоксан.

Съществена особеност на метода от настоящото изобретение е, че алкилирането се осъществява в разтворител, който не благоприятства алкилиращата реакция в позиция 3 на (+)-камфора с формула II в присъствието на основна сол, образуваща реактив. Установено е, че съединения, притежаващи 5- или 6-членен наситен хетероциклен пръстен с 2 кислородни атома, специално диоксан, може да бъде използван с предимство за тази цел.

Специално се предпочита да се използва като разтворител диоксан.

Фенил магнезиевият халид се използва удобно като метало-органично съединение в Гриняров тип реакция. По-нататъшни примери са фенилалкални съединения, такива като фениллитий.

За предпочитане се използва магнезиев бромид. Също може да се използва магнезиев хлорид.

Методът съгласно изобретението може да бъде осъществен подходящо, както следва:

В първия етап на метода от настоящото изобретение (+)-камфор с формула II се подлага на Гринярдова реакция с, например, фенил магнезиев бромид. Реакцията се осъществява по известен начин *per se*. Като реакционна среда за предпочитане може да бъде използван тетрахидрофуран. Фенил магнезиев бромид може да бъде използван в количество 1 до 3 mol, за предпочитане около 1.5 mol, отнесено към 1 mol (+)-камфор с формула II. Може да се продължи за предпочитане най-напред с приготвянето на Гринярдовия реагент от магнезий и бром бензен в използвания разтворител и след това да се добави разтвор на (+)-камфор с формула II в органичен разтворител при точката на кипене на реакционната смес. Предпочита се да се използва същия разтворител за получаването на Гринярдовия реагент и разтварянето на (+)-камфора с формула II. Като разтворител с предимство може да бъде използван тетрахидрофуран. Реакцията се осъществява с предимство при точката на кипене на реакционната смес.

След това реакционната смес се охлажда и полученият адукт се хидролизира. Хидролизата може да бъде осъществена по известен начин, за предпочитане в кисела среда. Предпочита се за тази цел да се използва солна киселина.

(1R, 2S, 4R)-(-)-2-[фенил]-1,7,7-три-[метил]-бицикло [2.2.1] хептан-2-ол с формула III, получен след разлагане на Гринярдовия комплекс, може да бъде подложен на алкилиране без пречистване на реакционната смес, съдържаща същия. Реакцията се осъществява в присъствието на нереагирал (+)-камфор с формула II. Това води до образуването само на по-малко количество алкилирани странични продукти, понеже съгласно метод от настоящото изобретение, образуването на (1R, 3S, 4R)-3-[(2'-{N,N-диметиламино} етил)]-1,7,7-три-[метил]-бицикло [2.2.1] хептан-2-он с формула V се забавя.

Както е посочено по-горе, алкилирането се осъществява в разтворител, който не благоприятства алкилиращата реакция в позиция 3 на (+)-камфор с формула II, т.е. при която (+)-камфор с формула II се алкилира в позиция 3 в повечето случаи само до много малка степен. Специално се предпочита диоксан да се използва като органичен разтворител, понеже в среда, съдържаща диоксан, алкилирането на (+)-камфор с формула II става в повечето случаи само до много малка степен и, следователно, коли-

чеството на нежелания (1R, 3S, 4R)-3-[(2'-{N,N-диметиламино}-етил)]-1,7,7-три-[метил]-бицикло [2.2.1] хептан-2-он с формула V в крайния продукт (1R, 2S, 4R)-(-)-2-[(2'-{N,N-диметиламино}-етокси)]-2-[фенил]-1,7,7-три-[метил]-бицикло [2.2.1] хептан с формула I е ниско.

Асиметричните центрове на (1R, 2S, 4R)-(-)-2-[(2'-{N,N-диметиламино}-етокси)]-2-[фенил]-1,7,7-три-[метил]-бицикло [2.2.1] хептан с формула I в позиция 1 и 4 се получават от (+)-1,7,7-три-[метил]-бицикло [2.2.1] хептан-2-он {(+)-камфор} с формула II.

Алкилирането се осъществява в присъствието на алкална сол, образуваща реагент. Терминът "алкална сол, образуваща реагент" означава алкални съединения, които превръщат хидроксилната група в сол. За тази цел могат да бъдат използвани с предимство алкални метални амиди, например, натриев амид, или алкални метални хидриди, например, натриев хидрид. Предпочита се да се използва натриев амид.

За предпочитане като (2-{халогено}-етил)-диметиламин се използва (2-{хлоро}-етил)-диметиламин.

Подходящо е алкалната сол, образуваща реагент, да се използва в количество от 1 до 3 mol, за предпочитане 1.5 до 2 mol, отнесени към 1 mol (1R, 2S, 4R)-(-)-2-[фенил]-1,7,7-три-[метил]-бицикло [2.2.1] хептан-2-ол с формула III. Изгодно е количеството на алкилиращия агент да бъде 1.0 до 2.5 mol, за предпочитане 1 до 1.1 mol, отнесени към алкалната сол, образуваща реагент. За предпочитане алкилиращата реакция на (1R, 2S, 4R)-(-)-2-[фенил]-1,7,7-три-[метил]-бицикло [2.2.1] хептан-2-ол с формула III с (2-{халогено}-етил)-диметиламина се осъществява при загряване, специално при точката на кипене на реакционната смес. Подходящо е реакцията да става за около 3 до 5 h. Изгодно е реакционното време да е около 4 h.

(1R, 2S, 4R)-(-)-2-[(2'-{N,N-диметиламино}-етокси)]-2-[фенил]-1,7,7-три-[метил]-бицикло [2.2.1] хептан с формула I може да бъде превърнат във фармацевтично приемлива сол, за предпочитане фумарат, по желание без изолиране на предишното съединение. Може за предпочитане да се продължи както следва: от получената реакционна смес след алкилиране неорганичните соли се отделят чрез филтруване при 0 до 30°C, за предпочитане при 20°C, при което съответната фармацевтично приемлива киселина, за предпочитане фумарова киселина, се добавя към филтратата в подходящо еквиволантно количество (1.0 до 1.5 mol). Кристалният продукт утаен от средата, такава като диоксанова среда, се отфилтрува.

(1R, 2S, 4R)-(-)-2-[(2'-{N,N-диметиламино}-етокси)]-2-[фенил]-1,7,7-три-[метил]-бицикло [2.2.1] хептан с формула I или негови фармацевтично приемливи с киселина соли, специално (1R, 2S, 4R)-(-)-2-[(2'-N,N-диметиламино}-етокси)]-2-[фенил]-1,7,7-три-[метил]-бицикло [2.2.1] хептан фумарат (1:1), получен по метода съгласно изобретението, съдържа [m] в много малки количества (1R, 3S, 4R)-3-[(2'-{N,N-диметиламино}-етил)]-1,7,7-три-[метил]-бицикло [2.2.1] хептан-2-он с формула V или негова фармацевтично приемлива с киселина сол, съответно по метода съгласно изобретението, може да се работи без рекристализация от диметил формамид, във всеки случай водеща само до недостатъчно пречистване, като се използват известните методи, и следователно, без да се отделят следи на диметил формамид от фармацевтично активния елемент по методи, неподходящи за дадената цел. Това по-късно е значителен напредък от гледна точка на невъзможността да се отдели диметил формамида до необходимата степен, понеже при неговата висока температура на кипене (1R, 2S, 4R)-(-)-2-[(2'-{N,N-диметиламино}-етокси)]-2-[фенил]-1,7,7-три-[метил]-бицикло [2.2.1] хептан с формула I би могъл да се разложи.

Предимството на метода от настоящото изобретение е, че той може да бъде осъществен с отлични добиви и че се получава продукт с висока чистота. Така добивът от около 46 %, показан в примерите, е значително по-висок от добивите разкрити в нивото на техниката, които не превишават 25% даже, ако (+)-камфора е рециркулиран няколко пъти.

По-нататък изобретението е илюстрирано със следните примери. Точките на топене, дадени в примерите, са непоправени стойности.

Примери за изпълнение на изобретението

Пример 1.

(1R, 2S, 4R)-(-)-2-[(2'-{N,N-диметиламино}-етокси)]-2-[фенил]-1,7,7-три-[метил]-бицикло [2.2.1] хептан фумарат (1:1) [формула I]

Гринярдова реакция

Към суспензия на 48.6 g (1.5 g атом) магнезиев парченца и 600 ml безводен тетраhydroфуран се добавя 20 ml -ова част от смес на 236 g (1.5 moles) бромобензен и 200 ml безводен тетраhydroфуран при точката на кипене. След като започне Гринярдовата реакция, остатъчната част от бромобензеновата смес се добавя към суспензията на капки за един час. Реакционната смес се загрява до кипене, докато магнезият се разтвори напълно. Към Гринярдовото съединение се добавя разтвор на 152.2 g

(1.0 mole) (+)-камфор с формула II и 300 ml безводен тетраhydroфуран при постоянно загряване до кипене за около половин час и реакционната смес се загрява до кипене за по-нататъшен период от 5 h.

Хидролиза

Реакционната смес се охлажда до 25 °C и се излива върху смес от 500 ml хептан, 400 g лед, 30 g натриев хлорид и 150 ml концентрирана солна киселина при разбъркване при 0°C. Органичната фаза се отделя и се прави алкална до pH 10 чрез добавяне на 25 % тегловни/обем воден разтвор на амониев хидроксид. След повторно разделяне разтворът се суши и изпарява под вакуум. Така се получават 220 g безцветно масло.

GC анализ на базата

- Изследването се осъществява с газов хроматограф Perkin Elmer Autosystem

- Дължина 10 m (0.25 mm).

- Използва се капилярна колона с неподвижна фаза 14 % цианопропил 14 % метил полисилоксан (CPSil-19CB, Chrompack [Handelsprodukt]).

- Инжектирането се извършва при 200°C.

- Скорост на загряване 10 °C/min.

- Газ-носител: хелий.

- Детектор: FID, температура на инжектиране 200 °C, крайна температура 250 °C, налягане на газа 40 kPa.

Съдържание на (1R, 2S, 4R)-(-)-2-[фенил]-1,7,7-три-[метил]-бицикло [2.2.1] хептан-2-ол: 66.5 %.

Съдържание на (+)-камфор: 25 %.

Етерификация

Към суспензия на 45.5 g (1.05 mol) натриен амид (съдържание: 90 % тегл.) и 500 ml безводен диоксан се добавя смес от 220 g от безцветното масло, получено чрез хидролиза включващо (1R, 2S, 4R)-(-)-2-[фенил]-1,7,7-три-[метил]-бицикло [2.2.1] хептан-2-ол, и 100 ml безводен диоксан при точката на кипене в продължение на 0,5 h. Сместа се загрява до кипене за 2 h, и тогава се добавят 113.0 g (1.05 mol) (2-{хлоро}-етил)-диметиламин и реакционната смес се загрява до кипене за следващ период от 4 h.

Образуване на фумаратната сол

Суспензията се охлажда до 20°C, филтрува се, към бистрия филтрат се добавят при енергично разбъркване 121.9 g (1.05 mol) фумарова киселина. Реакционната смес се загрява до кипене за 10 min, охлажда се до 15°C, разбърква се за по-нататъшен период от един час и се филтрува. Утайката върху филтъра се промива с диоксан, вода и етанол и се суши при 80°C, докато се освободи разтворителя. Така се получават 190.5 g (0.456 mol) бели кристали, добив 45.6 % [базиран спрямо (+)-камфор]. Температу-

рата на топене на белите кристали възлиза на 214 до 216 °C.

Анализ за формулата $C_{20}H_{31}NO.C_4H_4O_4$ (417.55)

изчислено: C% = 69.03; H% = 8.45; N% = 3.35;

намерено: C% = 69.06; H% = 8.42; N% = 3.39;

$[\alpha]_D^{20} = -92.5^\circ$ (c=0.4, диметил сулфоксид, 435 nm).

Продуктът съдържа по-малко от 0.05 % замърсяване от (1R, 3S, 4R)-3-[(2'-{N,N-диметиламино}-етил)]-1,7,7-три-[метил]-бицикло [2.2.1] хептан-2-он фумарат (1:1).

Пример 2 (сравнителен пример)

(1R, 2S, 4R)-(-)-2-[(2'-{N,N-диметиламино}-етокси)]-2-[фенил]-1,7,7-три-[метил]-бицикло [2.2.1] хептан фумарат (1:1) [формула I]

Възпроизвеждане на метода, описан в HU N 212,574

Гринярдова реакция

Към Гринярдово съединение, получено от 5.52 g (0.23 g атома) магнезиеви парченца и 36.1 g (0.23 mol) бром бензен в 200 ml безводен диетилов етер, се добавя разтвор на 30.4 g (0.20 mol) (+)-камфор и 50 ml безводен диетилов етер. Реакционната смес се загрява до кипене за 5 h. Гринярдовият комплекс се разлага чрез добавяне на леденостуден воден разтвор на 20 g амониев хлорид, сместа се промива три пъти с по 30 ml вода, разделя се, суши се над безводен магнезиев сулфат и разтворителят се отделя чрез изпаряване. Така се получават 40.5 g безцветно масло, което съдържа съгласно GC в %:

57.5 (+)-камфор с формула II

5.8 1,7,7-три-[метил]-бицикло [2.2.1] хептан-2-ол [борнеол] 34.5 % (1R, 2S, 4R)-(-)-2-[фенил]-1,7,7-три-[метил]-бицикло [2.2.1] хептан-2-ол с формула III; и

2.2 следващи замърсявания в по-малки количества.

Етерификация

Към суспензия на 3.4 g (67 mmol) натриев хидрид (47.5 % тегло. дисперсия) и 50 ml безводен толуен се добавя разтвор от 40 g от маслото, получено при Гринярдовата реакция, включващо (1R, 2S, 4R)-(-)-2-[фенил]-1,7,7-три-[метил]-бицикло [2.2.1] хептан-2-ол с формула III, и 30 ml безводен толуен. Реакционната смес се загрява до кипене за 1 h, и тогава разтвор на 6.85 g (67 mmol) (2-хлоро)-етил-диметиламин и 10 ml толуен се добавя при точката на кипене. Реакционната смес се загрява до кипене за следващ период от 4 h.

Разделяне

Реакционната смес се промива три пъти с по 25 ml вода. Продуктът се екстрахира с три еквива-

лентни части от разтвор на 18 g (0.12 mol) винена киселина и 40 ml вода. Фазите се разделят, водните слоеве се събират, правят се алкални до pH 10 с концентриран разтвор на амониев хидроксид, екстрахират се три пъти с по 20 ml дихлор етан, сушат се над магнезиев сулфат и разтворителят се отделя под вакуум. Получават се 14.5 g безцветно масло, което съгласно GC анализа, съдържа

74.2 (1R, 2S, 4R)-(-)-2-[(2'-{N,N-диметиламино}-етокси)]-2-[фенил]-1,7,7-три-[метил]-бицикло [2.2.1] хептан с формула I;

16.5 (1R, 4R)-2-[(2'-{N,N-диметиламино}-етокси)]-1,7,7-три-[метил]-бицикло [2.2.1] хептан с формула IV;

6.5 (1R, 3S, 4R)-3-[(2'-{N,N-диметиламино}-етил)]-1,7,7-три-[метил]-бицикло [2.2.1] хептан-2-он с формула V; и

няколко % по-нататъшни неопределени замърсявания, всяко в количество под 1 %.

Образуване на фумаратната сол

Към разтвор на 14.0 g от базата (1R, 2S, 4R)-(-)-2-[(2'-{N,N-диметиламино}-етокси)]-2-[фенил]-1,7,7-три-[метил]-бицикло [2.2.1] хептан с формула I, освободен от тартаратната сол и 150 ml етанол, се добавят при 70 °C 5.07 (43.6 mmol) фумарова киселина. Продуктът се филтрува при 0 °C и рекристализира от 50 ml диметил формамид.

Така се получават 13.5 g от желания продукт (1R, 2S, 4R)-(-)-2-[(2'-{N,N-диметиламино}-етокси)]-2-[фенил]-1,7,7-три-[метил]-бицикло [2.2.1] хептан фумарат (1:1) с формула I под формата на бели кристали. Добив 16.2 % [базиран на (+)-камфор]. Съгласно GC анализа в продукта може да бъде открит 0.5 % (1R, 3S, 4R)-3-[(2'-{N,N-диметиламино}-етил)]-1,7,7-три-[метил]-бицикло [2.2.1] хептан-2-он . т.т.: 214 до 216 °C.

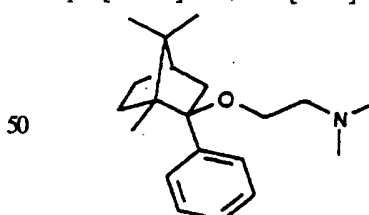
Анализ за формулата $C_{20}H_{31}NO.C_4H_4O_4$ (417.55)

изчислено: C% = 69.03; H% = 8.45; N = 3.35;

намерено: C% = 69.16; H% = 8.52; N% = 3.32;

Патентни претенции

1. Метод за получаване на (1R, 2S, 4R)-(-)-2-[(2'-{N,N-диметиламино}-етокси)]-2-[фенил]-1,7,7-три-[метил]-бицикло [2.2.1] хептан с формула

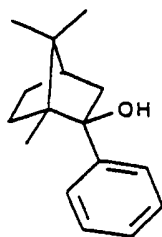


и негови фармацевтично приемливи присъединителни с киселина соли чрез превръщане (+)-1,7,7-три-[метил]-бицикло [2.2.1] хептан-2-он {(+)-камфор} с формула



II

в (1R, 2S, 4R)-(-)-2-[фенил]-1,7,7-три-[метил]-бицикло [2.2.1] хептан-2-ол с формула



III

чрез взаимодействие на предишното съединение с металоорганично съединение, като ако е необходимо, се извършва разлагане на реакционния продукт, и взаимодействие на така получения (1R, 2S, 4R)-(-)-2-[фенил]-1,7,7-три-[метил]-бицикло [2.2.1] хептан-2-ол с формула III с (2-{халогено}-етил)-диметиламин в присъствието на основна сол, образуваща реагент в органичен разтворител и, ако е желателно, конверсия на така получената база (1R, 2S, 4R)-(-)-2-[(2'-{N,N-диметиламино}-етокси)]-2-[фенил]-1,7,7-три-[метил]-бицикло [2.2.1] хептан с формула I в сол, характеризиращ се с това, че се извършва взаимодействие на (1R, 2S, 4R)-(-)-2-[фенил]-1,7,7-три-[метил]-бицикло [2.2.1] хептан-2-ол с формула III и (2-{халогено}-етил)-диметиламин в среда съдържаща 1 или повече съединение(я), притежаващо 5- или 6-членен наситен хетероциклен пръстен с 2 кислородни атоми в пръстена като [a] разтворител(и).

2. Метод съгласно претенция 1, характеризиращ се с това, че като разтворител се използва диоксан.

3. Метод съгласно претенция 1 или 2, характеризиращ се с това, че фенил магнезиев халид се използва като метало-органично съединение при реакцията от Гриняров тип.

4. Метод съгласно всяка от претенции 1 до 3, характеризиращ се с това, че се използва фенил магнезиев бромид.

5. Метод съгласно всяка от претенции 1 до 4, характеризиращ се с това, че се използва фенил магнезиев хлорид.

6. Метод съгласно всяка от претенции 1 до 5, характеризиращ се с това, че като 2-(2'-{халогено}-етил)-диметиламин се използва 2-(2'-{хлоро}-етил)-диметиламин.

7. Метод съгласно всяка от претенции 1 до 6, характеризиращ се с това, че като базова сол образуваща реагент се използва натриев амид.

8. Метод съгласно всяка от претенции 1 до 7, характеризиращ се с извършване на алкилиращата реакция на (1R, 2S, 4R)-(-)-2-[фенил]-1,7,7-три-[метил]-бицикло [2.2.1] хептан-2-ол с формула III с 2-(2'-{халогено}-етил)-диметиламин при загряване, специално при точката на кипене на реакционната смес.

9. Метод съгласно всяка от претенции 1 до 8, характеризиращ се с това, че чрез конверсията на базата (1R, 2S, 4R)-(-)-2-[(2'-{N,N-диметиламино}-етокси)]-2-[фенил]-1,7,7-три-[метил]-бицикло [2.2.1] хептан с формула I в сол се приготвя 2-(E)-бутендионатна (1 : 1) сол (фумарат).

10. Метод съгласно всяка от претенции 1 до 9, характеризиращ се с това, че конверсията на базата (1R, 2S, 4R)-(-)-2-[(2'-{N,N-диметиламино}-етокси)]-2-[фенил]-1,7,7-три-[метил]-бицикло [2.2.1] хептан с формула I в 2-(E)-бутендионатна (1:1) сол (фумарат) се извършва без изолиране на предното съединение.

Издание на Патентното ведомство на Република България
1113 София, бул. "Д-р Г. М. Димитров" 52-Б

Експерт: Б.Шикаланова

Редактор: Р.Георгиева

Пор. № 42994

Тираж: 40 MB