

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4536265号
(P4536265)

(45) 発行日 平成22年9月1日(2010.9.1)

(24) 登録日 平成22年6月25日(2010.6.25)

(51) Int. Cl.

F 1

C07C 217/12	(2006.01)	C07C 217/12	
A61K 31/135	(2006.01)	A61K 31/135	
A61P 25/22	(2006.01)	A61P 25/22	
C07B 53/00	(2006.01)	C07B 53/00	G
C07C 213/00	(2006.01)	C07C 213/00	

請求項の数 16 (全 20 頁)

(21) 出願番号 特願2000-617164 (P2000-617164)
 (86) (22) 出願日 平成12年5月10日 (2000.5.10)
 (65) 公表番号 特表2002-544185 (P2002-544185A)
 (43) 公表日 平成14年12月24日 (2002.12.24)
 (86) 国際出願番号 PCT/HU2000/000044
 (87) 国際公開番号 W02000/068183
 (87) 国際公開日 平成12年11月16日 (2000.11.16)
 審査請求日 平成15年4月17日 (2003.4.17)
 審判番号 不服2007-16367 (P2007-16367/J1)
 審判請求日 平成19年6月12日 (2007.6.12)
 (31) 優先権主張番号 P 9901559
 (32) 優先日 平成11年5月11日 (1999.5.11)
 (33) 優先権主張国 ハンガリー (HU)

(73) 特許権者 591010077
 エギシュ チョチセルチャール ニルヴァ
 ーノサン ミケデ レースヴェーニタール
 ササーグ
 ハンガリー国 1106 ブダペスト ケ
 レストアリウート 30-38
 (74) 代理人 100060759
 弁理士 竹沢 莊一
 (74) 代理人 100087893
 弁理士 中馬 典嗣
 (72) 発明者 ジューラ ルカーチュ
 ハンガリー国 ハー-1163 ブダペス
 ト ブロンツ ウツァ 5

最終頁に続く

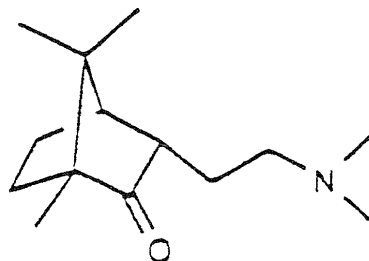
(54) 【発明の名称】 高純度 (1R, 2S, 4R) - (-) - 2 - [(2' - {N, N-ジメチルアミノ} - エトキシ)] - 2 - [フェニル] - 1, 7, 7-トリ - [メチル] - ビシクロ [2.2.1] ヘプタン、

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

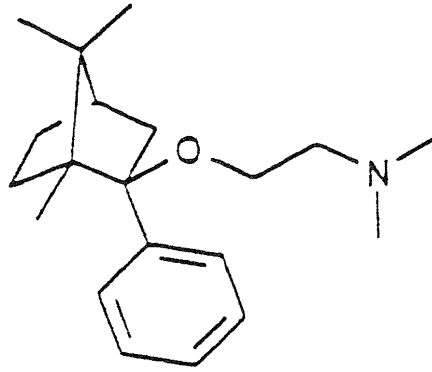
式 V

【化1】



の (1R, 3S, 4R) - 3 - [(2 - {N, N-ジメチルアミノ} - エチル)] - 1, 7, 7-トリ - [メチル] - ビシクロ [2.2.1] ヘプタン - 2 - オン、あるいはその薬理的に許容し得る酸付加塩の含量が 0.2% を超えないことを特徴とする、式 I

【化2】



10

の(1R, 2S, 4R) - (-) - 2 - [(2 - {N, N - ジメチルアミノ} - エトキシ)] - 2 - [フェニル] - 1, 7, 7 - トリ - [メチル] - ビシクロ[2.2.1]ヘプタンまたはその薬理的に許容し得る酸付加塩。

【請求項2】

(1R, 3S, 4R) - 3 - [(2 - {N, N - ジメチルアミノ} - エチル)] - 1, 7, 7 - トリ - [メチル] - ビシクロ[2.2.1]ヘプタン - 2 - オン・フマレート(1:1)の含量が0.2%を超えないことを特徴とする、請求項1に記載の(1R, 2S, 4R) - (-) - 2 - [(2 - {N, N - ジメチルアミノ} - エトキシ)] - 2 - [フェニル] - 1, 7, 7 - トリ - [メチル] - ビシクロ[2.2.1]ヘプタン・フマレート(1:1)。

20

【請求項3】

式Vの(1R, 3S, 4R) - 3 - [(2 - {N, N - ジメチルアミノ} - エチル)] - 1, 7, 7 - トリ - [メチル] - ビシクロ[2.2.1]ヘプタン - 2 - オン、あるいはその薬理的に許容し得る酸付加塩の含量が0.05%を超えないことを特徴とする、請求項1または2に記載の式Iの(1R, 2S, 4R) - (-) - 2 - [(2 - {N, N - ジメチルアミノ} - エトキシ)] - 2 - [フェニル] - 1, 7, 7 - トリ - [メチル] - ビシクロ[2.2.1]ヘプタンまたはその薬理的に許容し得る酸付加塩。

30

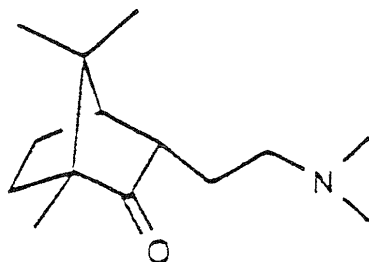
【請求項4】

(1R, 3S, 4R) - 3 - [(2 - {N, N - ジメチルアミノ} - エチル)] - 1, 7, 7 - トリ - [メチル] - ビシクロ[2.2.1]ヘプタン - 2 - オン・フマレート(1:1)の含量が0.05%を超えないことを特徴とする、請求項1~3のいずれかに記載の(1R, 2S, 4R) - (-) - 2 - [(2 - {N, N - ジメチルアミノ} - エトキシ)] - 2 - [フェニル] - 1, 7, 7 - トリ - [メチル] - ビシクロ[2.2.1]ヘプタン・フマレート(1:1)。

【請求項5】

式V

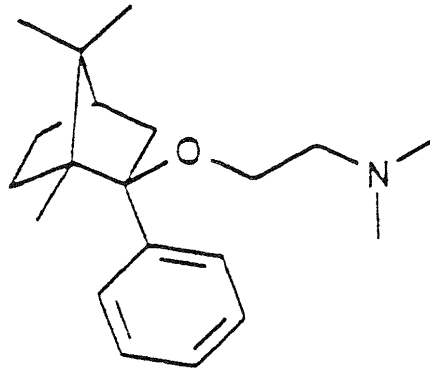
【化1】



40

50

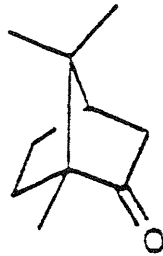
の(1R, 3S, 4R) - 3 - [(2 - {N, N - ジメチルアミノ} - エチル)] - 1, 7, 7 - トリ - [メチル] - ビシクロ[2.2.1]ヘプタン - 2 - オン、あるいはその薬理的に許容し得る酸付加塩の含量が0.2%を超えないものである、式I
【化2】



10

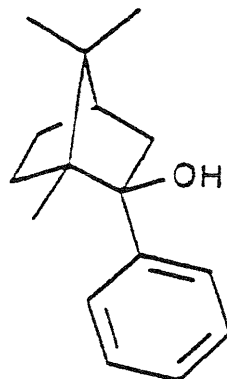
の(1R, 2S, 4R) - (-) - 2 - [(2 - {N, N - ジメチルアミノ} - エトキシ)] - 2 - [フェニル] - 1, 7, 7 - トリ - [メチル] - ビシクロ[2.2.1]ヘプタンまたはその薬理的に許容し得る酸付加塩であって、式II
【化3】

20



の(+)-1, 7, 7 - トリ - [メチル] - ビシクロ[2.2.1]ヘプタン - 2 - オンを有機金属化合物と反応させ、必要に応じて、反応生成物の分解を行って、式III
【化4】

30



40

の(1R, 2S, 4R) - (-) - 2 - 「フェニル」 - 1, 7, 7 - トリ - [メチル] - ビシクロ[2.2.1]ヘプタン - 2 - オールに変換し、得られた式IIIの(1R, 2S, 4R) - (-) - 2 - [フェニル] - 1, 7, 7 - トリ - [メチル] - ビシクロ[2.2.1]ヘプタン - 2 - オールを、(2 - {ハロゲン} - エチル) - ジメチルアミンと、塩基性塩形成剤の存在下、有機溶媒中で反応させ、所望ならば、このようにして得られ

50

た式 I の塩基 (1 R , 2 S , 4 R) - (-) - 2 - [(2 - { N , N - ジメチルアミノ } - エトキシ)] - 2 - [フェニル] - 1 , 7 , 7 - トリ - [メチル] - ビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタンを塩に変換することをより、前記式 I の (1 R , 2 S , 4 R) - (-) - 2 - [(2 - { N , N - ジメチルアミノ } - エトキシ)] - 2 - [フェニル] - 1 , 7 , 7 - トリ - [メチル] - ビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタンおよびその薬理的に許容し得る酸付加物を調製する方法であって、式 I I I の (1 R , 2 S , 4 R) - (-) - 2 - [フェニル] - 1 , 7 , 7 - トリ - [メチル] - ビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - オールと (2 - { ハロゲノ } - エチル) - ジメチルアミンとの反応を、溶媒としてジオキサンを含有する媒体中で行う方法によって得られたものであることを特徴とする、式 I の (1 R , 2 S , 4 R) - (-) - 2 - [(2 - { N , N - ジメチルアミノ } - エトキシ)] - 2 - [フェニル] - 1 , 7 , 7 - トリ - [メチル] - ビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタンまたはその薬理的に許容し得る酸付加物。

10

【請求項 6】

フェニルマグネシウムハライドを有機金属化合物としてグリニャール型反応に使用することを特徴とする、請求項 5 に記載の式 I の (1 R , 2 S , 4 R) - (-) - 2 - [(2 - { N , N - ジメチルアミノ } - エトキシ)] - 2 - [フェニル] - 1 , 7 , 7 - トリ - [メチル] - ビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタンまたはその薬理的に許容し得る酸付加物。

【請求項 7】

フェニルマグネシウムプロマイドを使用することを特徴とする、請求項 5 または 6 に記載の式 I の (1 R , 2 S , 4 R) - (-) - 2 - [(2 - { N , N - ジメチルアミノ } - エトキシ)] - 2 - [フェニル] - 1 , 7 , 7 - トリ - [メチル] - ビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタンまたはその薬理的に許容し得る酸付加物。

20

【請求項 8】

フェニルマグネシウムクロライドを使用することを特徴とする、請求項 5 または 6 に記載の式 I の (1 R , 2 S , 4 R) - (-) - 2 - [(2 - { N , N - ジメチルアミノ } - エトキシ)] - 2 - [フェニル] - 1 , 7 , 7 - トリ - [メチル] - ビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタンまたはその薬理的に許容し得る酸付加物。

【請求項 9】

(2 - { ハロゲノ } - エチル) - ジメチルアミンとして、(2 - { クロロ } - エチル) - ジメチルアミンを使用することを特徴とする、請求項 5 ~ 8 のいずれかに記載の式 I の (1 R , 2 S , 4 R) - (-) - 2 - [(2 - { N , N - ジメチルアミノ } - エトキシ)] - 2 - [フェニル] - 1 , 7 , 7 - トリ - [メチル] - ビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタンまたはその薬理的に許容し得る酸付加物。

30

【請求項 10】

塩基性塩形成剤として、ナトリウムアミドを使用することを特徴とする、請求項 5 ~ 9 のいずれかに記載の式 I の (1 R , 2 S , 4 R) - (-) - 2 - [(2 - { N , N - ジメチルアミノ } - エトキシ)] - 2 - [フェニル] - 1 , 7 , 7 - トリ - [メチル] - ビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタンまたはその薬理的に許容し得る酸付加物。

【請求項 11】

式 I I I の (1 R , 2 S , 4 R) - (-) - 2 - [フェニル] - 1 , 7 , 7 - トリ - [メチル] - ビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - オールと (2 - { ハロゲノ } - エチル) - ジメチルアミンとの反応を加熱下に、特に反応混合物の沸騰点で行うことを特徴とする、請求項 5 ~ 10 のいずれかに記載の式 I の (1 R , 2 S , 4 R) - (-) - 2 - [(2 - { N , N - ジメチルアミノ } - エトキシ)] - 2 - [フェニル] - 1 , 7 , 7 - トリ - [メチル] - ビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタンまたはその薬理的に許容し得る酸付加物。

40

【請求項 12】

式 I の (1 R , 2 S , 4 R) - (-) - 2 - [(2 - { N , N - ジメチルアミノ } - エトキシ)] - 2 - [フェニル] - 1 , 7 , 7 - トリ - [メチル] - ビシクロ [2 . 2 .

50

1] ヘプタンのフマレート(1:1)への変換を前者の単離なしに行うことを特徴とする、請求項5~11のいずれかに記載の式Iの(1R, 2S, 4R) - (-) - 2 - [(2 - {N, N - ジメチルアミノ} - エトキシ)] - 2 - [フェニル] - 1, 7, 7 - トリ - [メチル] - ビシクロ[2.2.1]ヘプタンまたはその薬理的に許容し得る酸付加物

【請求項13】

活性成分として、請求項1~12のいずれかに記載の、式Vの(1R, 3S, 4R) - 3 - [(2' - {N, N - ジメチルアミノ} - エチル)] - 1, 7, 7 - トリ - [メチル] - ビシクロ[2.2.1]ヘプタン - 2 - オンの含量が0.2%を超えない式Iの(1R, 2S, 4R) - (-) - 2 - [(2 - {N, N - ジメチルアミノ} - エトキシ)] - 2 - [フェニル] - 1, 7, 7 - トリ - [メチル] - ビシクロ[2.2.1]ヘプタンまたはその薬理的に許容し得る酸付加物の一つまたはそれ以上を、薬剤調製に一般に用いられている賦形剤とともに含有することを特徴とする、薬剤。

10

【請求項14】

活性成分として、請求項2または4に記載の、(1R, 3S, 4R) - 3 - [(2 - {N, N - ジメチルアミノ} - エチル)] - 1, 7, 7 - トリ - [メチル] - ビシクロ[2.2.1]ヘプタン - 2 - オン・フマレート(1:1)の量が、それぞれ、0.2%を超えない、あるいは0.05%を超えない(1R, 2S, 4R) - (-) - 2 - [(2 - {N, N - ジメチルアミノ} - エトキシ)] - 2 - [フェニル] - 1, 7, 7 - トリ - [メチル] - ビシクロ[2.2.1]ヘプタン・フマレート(1:1)を含有することを特徴とする、請求項13に記載の薬剤。

20

【請求項15】

請求項1~12のいずれかに記載の、式Vの(1R, 3S, 4R) - 3 - [(2 - {N, N - ジメチルアミノ} - エチル)] - 1, 7, 7 - トリ - [メチル] - ビシクロ[2.2.1]ヘプタン - 2 - オンの量が0.2%を超えない式Iの(1R, 2S, 4R) - (-) - 2 - [(2 - {N, N - ジメチルアミノ} - エトキシ)] - 2 - [フェニル] - 1, 7, 7 - トリ - [メチル] - ビシクロ[2.2.1]ヘプタンまたはその薬理的に許容し得る酸付加物の、抗不安剤の調製における使用。

【請求項16】

式Iの(1R, 2S, 4R) - (-) - 2 - [(2 - {N, N - ジメチルアミノ} - エトキシ)] - 2 - [フェニル] - 1, 7, 7 - トリ - [メチル] - ビシクロ[2.2.1]ヘプタンまたはその薬理的に許容し得る酸付加物として、請求項2または4に記載の、(1R, 3S, 4R) - 3 - [(2 - {N, N - ジメチルアミノ} - エチル)] - 1, 7, 7 - トリ - [メチル] - ビシクロ[2.2.1]ヘプタン - 2 - オン・フマレート(1:1)の量が、それぞれ、0.2%を超えない、あるいは0.05%を超えない(1R, 2S, 4R) - (-) - 2 - [(2 - {N, N - ジメチルアミノ} - エトキシ)] - 2 - [フェニル] - 1, 7, 7 - トリ - [メチル] - ビシクロ[2.2.1]ヘプタン・フマレート(1:1)を使用することを特徴とする、請求項15に記載の使用。

30

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、高純度(1R, 2S, 4R) - (-) - 2 - [(2 - {N, N - ジメチルアミノ} - エトキシ)] - 2 - [フェニル] - 1, 7, 7 - トリ - [メチル] - ビシクロ[2.2.1]ヘプタン、その薬理上許容し得る酸付加塩、これら化合物およびこれら化合物の一つまたはそれ以上を含む薬剤の調製方法、ならびにその使用に関する。

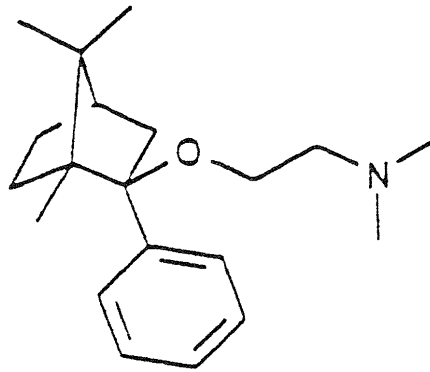
40

【0002】

【従来の技術】

式I

【化2】



10

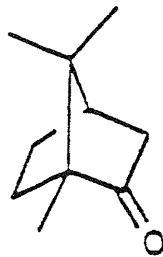
の(1R, 2S, 4R) - (-) - 2 - [(2 - {N, N - ジメチルアミノ} - エトキシ)] - 2 - [フェニル] - 1, 7, 7 - トリ - [メチル] - ビシクロ[2.2.1]ヘプタンの2 - (E) - プテンジオエート(1:1)塩(フマレート)はINN "デラムシクレーン・フマレート(deramciclanc fumarate)"を有する公知の抗不安活性成分である。

【0003】

式Iの化合物は、ハンガリー国特許第179, 164号の一般式Iに含まれるが、この特許明細書には実際に、また明確に開示されていないし、またその調製も示されていない。ハンガリー国特許第179, 164号によれば、一般式Iのアルカノールアミンシクロアルキルエーテル類は、式II

20

【化3】



30

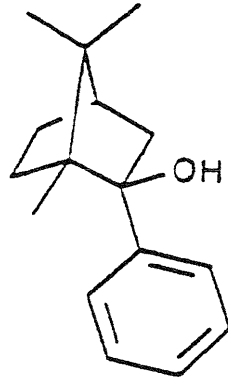
の(+)-1, 7, 7 - トリ - [メチル] - ビシクロ[2.2.1]ヘプタン - 2 - オン、すなわち(+)-カンファー(ショウノウ)と対応する有機金属化合物を反応させ、得られた付加物を加水分解に供し、そして得られた生成物のヒドロキシル基に塩基性側鎖をエーテル化によって導入して調製される。有機金属化合物としては、グリニャール化合物、あるいは有機アルカリ金属化合物、好ましくはリチウムあるいはナトリウム化合物が用いられる。

【0004】

式Iの化合物の調製はハンガリー国特許第212, 574号に実際に開示されている。この方法のエッセンスは、化合物の精製を合成の後段で行うことである。この方法によれば、式IIの(+)-ショウノウをジエチルエーテル中でフェニルマグネシウムプロマイドをもってグリニャール反応に供して、式II

40

【化4】



10

(1R, 2S, 4R) - (-) - 2 - [フェニル] - 1, 7, 7 - トリ - [メチル] - ビシクロ「2.2.1」ヘプタン - 2 - オールを28%の収率(GCによる)で得る。

【0005】

式IIIの化合物(1R, 2S, 4R) - (-) - 2 - [フェニル] - 1, 7, 7 - トリ - [メチル] - ビシクロ「2.2.1」ヘプタン - 2 - オールは反応混合物中にあり、単離されていない。錯体は分解され、反応混合物は、精製なしに、ナトリウムアミドまたはナトリウムハイドライドとの反応によってナトリウム塩に変換され、得られたナトリウム塩を媒体としてのトルエン中で無水の(2 - {クロロ} - エチル) - ジメチルアミンと反応させる。反応混合物は式Iの塩基(1R, 2S, 4R) - (-) - 2 - [(2 - {N, N - ジメチルアミノ} - エトキシ)] - 2 - [フェニル] - 1, 7, 7 - トリ - [メチル] - ビシクロ[2.2.1]ヘプタン(20~30%の量で存在する)のほか、かなりの量の不純物および出発物質、例えば、未反応の式IIの(+)-ショウノウ、(1R, 2S, 4R) - (-) - 2 - [フェニル] - 1, 7, 7 - トリ - [メチル] - ビシクロ「2.2.1」ヘプタン - 2 - オール、1, 7, 7 - トリ - [メチル] - ビシクロ[2.2.1]ヘプタン - 2 - オールおよびビフェニル、トリフェニル不純物などを含んでいる。

20

【0006】

式Iの塩基(1R, 2S, 4R) - (-) - 2 - [(2 - {N, N - ジメチルアミノ} - エトキシ)] - 2 - [フェニル] - 1, 7, 7 - トリ - [メチル] - ビシクロ[2.2.1]ヘプタンを上記混合物から水性酒石酸を用いた抽出によって分離すると、塩基はフリーになり、フマレート塩が形成される。未反応の式IIの(+)-ショウノウおよび式IIIの(1R, 2S, 4R) - (-) - 2 - [フェニル] - 1, 7, 7 - トリ - [メチル] - ビシクロ「2.2.1」ヘプタン - 2 - オールの全量が酒石酸抽出工程の有機層中に残るが、これらは溶媒と水を除去した後、グリニャール反応に再使用することができる(すなわち、反応方法に再循環することができる)。

30

【0007】

これにより、使用した(+)-ショウノウはより効果的に利用することができる;再循環なしでは、たった約16%の(+)-ショウノウが利用されるが、一回および三回の再循環の場合は、この値は、それぞれ、22質量%および25質量%に増加する。

40

【0008】

グリニャール反応に使用した、式IIの(+)-ショウノウのかなりの部分が反応せず、この出発原料は、(+)-ショウノウの物理的性質および式IIIの化合物(1R, 2S, 4R) - (-) - 2 - [フェニル] - 1, 7, 7 - トリ - [メチル] - ビシクロ「2.2.1」ヘプタン - 2 - オールの不安定性(式IIIの化合物(1R, 2S, 4R) - (-) - 2 - [フェニル] - 1, 7, 7 - トリ - [メチル] - ビシクロ「2.2.1」ヘプタン - 2 - オールは分解を受けやすい)のために、目的とする生成物から技術的に除去できないことは、非常に重要であり、また強調されるべきである。

50

【0009】

このような理由により、ハンガリー国特許第212,574号に開示された方法によっては、アルキル化工程がいつも式IIの(+)-ショウノウの存在下で起こる。

【0010】

上述のことが、ハンガリー国特許第212,574号に開示された方法の欠点となる。アルキル化反応の第一工程で使用したアルカリハイドライド類およびアミド類は式IIIのアルコール、(1R,2S,4R)-()-2-[フェニル]-1,7,7-トリ-[メチル]-ピシクロ「2.2.1」ヘプタン-2-オールとだけではなく、反応混合物中に存在する、式IIの(+)-ショウノウおよび活性水素原子を含有する他の化合物とも塩を形成する。

10

【0011】

このため、目的物の式Iの(1R,2S,4R)-()-2-[(2-{N,N-ジメチルアミノ}-エトキシ)]-2-[フェニル]-1,7,7-トリ-[メチル]-ピシクロ[2.2.1]ヘプタンのほかに、さらに、例えば、未反応(+)-ショウノウから、形成されたアルキル化誘導体を得られ、目的物の式Iの(1R,2S,4R)-()-2-[(2-{N,N-ジメチルアミノ}-エトキシ)]-2-[フェニル]-1,7,7-トリ-[メチル]-ピシクロ[2.2.1]ヘプタンは、このような不純物、また式IIおよびIIIの、未反応(+)-ショウノウおよび(1R,2S,4R)-()-2-[フェニル]-1,7,7-トリ-[メチル]-ピシクロ「2.2.1」ヘプタン-2-オールを含む混合物から回収される。

20

【0012】

式Iの粗製化合物、(1R,2S,4R)-()-2-[(2-{N,N-ジメチルアミノ}-エトキシ)]-2-[フェニル]-1,7,7-トリ-[メチル]-ピシクロ[2.2.1]ヘプタンは、不完全ではあるが、ジメチルホルムアミドからの再結晶によってのみ精製することができる。しかし、再結晶によっては、非塩基性汚染物が完全に除去できるだけであり、これは塩を形成しない。

【0013】

ジメチルホルムアミドからの再結晶のさらなる欠点は、痕跡量の溶媒を目的の薬剤活性成分から所望の程度まで除去できないことである。この点については、ICH(米国、日本国およびEUによって受け入れられた、国際分析要件)によれば、ジメチルホルムアミドの限界は880ppm(0.088質量%)である。ジメチルホルムアミドをその程度まで除去できず、その大部分が生成物中に存在する理由は、一つには、ジメチルホルムアミドが高沸点であること、他には、式Iの(1R,2S,4R)-()-2-[(2-{N,N-ジメチルアミノ}-エトキシ)]-2-[フェニル]-1,7,7-トリ-[メチル]-ピシクロ[2.2.1]ヘプタンが熱処理に対し敏感であることである。

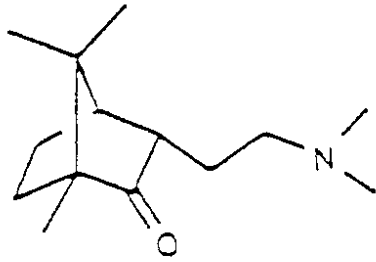
30

【0014】

式IIIの(1R,2S,4R)-()-2-[フェニル]-1,7,7-トリ-[メチル]-ピシクロ「2.2.1」ヘプタン-2-オールと(2-{クロロ}-エチル)-ジメチルアミンとで行われたアルキル化反応の場合、常時存在する、式IIの(+)-ショウノウが、かなりの量の副生物、例えば、式V

40

【化8】



10

の(1R, 3S, 4R) - 3 - [(2 - {N, N - ジメチルアミノ} - エチル) - 1, 7, 7 - トリ - [メチル] - ビシクロ[2.2.1]ヘプタン - 2 - オンを生成する。

【0015】

式Vの副生物(1R, 3S, 4R) - 3 - [(2 - {N, N - ジメチルアミノ} - エチル) - 1, 7, 7 - トリ - [メチル] - ビシクロ[2.2.1]ヘプタン - 2 - オンは次のようにして形成される。エーテル化反応に用いた条件下では、式IIの(+)-シウノウは位置3でアルカリ塩を形成し、これが次に、アルキル化剤として用いた(2 - {クロロ} - エチル) - ジメチルアミンと反応して式Vの化合物を生成する。式Vの副生物の量は、1~10%程度の高さになり得る。

20

【0016】

式Vの(1R, 3S, 4R) - 3 - [(2 - {N, N - ジメチルアミノ} - エチル) - 1, 7, 7 - トリ - [メチル] - ビシクロ[2.2.1]ヘプタン - 2 - オンの化合物のフマレート 2 - (E) - プテンジオエートの溶解度は、目的物の式Iの(1R, 2S, 4R) - (-) - 2 - [(2 - {N, N - ジメチルアミノ} - エトキシ)] - 2 - [フェニル] - 1, 7, 7 - トリ - [メチル] - ビシクロ[2.2.1]ヘプタンのフマレートのそれとほぼ同じであり、このため式Iの化合物(1R, 2S, 4R) - (-) - 2 - [(2 - {N, N - ジメチルアミノ} - エトキシ)] - 2 - [フェニル] - 1, 7, 7 - トリ - [メチル] - ビシクロ[2.2.1]ヘプタンのフマレートとともに晶出し、目的最終物を汚染する。もし、エーテル化反応を、ハンガリー国特許第212, 574号に述べられているように、トルエン中で行うと、エタノール中で塩形成後に得られた生成物はかなりの量の不純物、式Vの(1R, 3S, 4R) - 3 - [(2 - {N, N - ジメチルアミノ} - エチル) - 1, 7, 7 - トリ - [メチル] - ビシクロ[2.2.1]ヘプタン - 2 - オンを含んでいる。

30

【0017】

塩は非常に不溶性の化合物であり、ジメチルホルムアミドによってのみ再結晶できる。しかし、ジメチルホルムアミドからの再結晶によっては、以下のような理由により、薬局方によって要求される純度で式Iの化合物(1R, 2S, 4R) - (-) - 2 - [(2 - {N, N - ジメチルアミノ} - エトキシ)] - 2 - [フェニル] - 1, 7, 7 - トリ - [メチル] - ビシクロ[2.2.1]ヘプタンを得ることができない。

40

【0018】

(a) ジメチルホルムアミドから再結晶した後の得られた生成物は、未だ式Vの(1R, 3S, 4R) - 3 - [(2 - {N, N - ジメチルアミノ} - エチル) - 1, 7, 7 - トリ - [メチル] - ビシクロ[2.2.1]ヘプタン - 2 - オンを薬局方によって許可される閾値(約0.5%)を超える量で含んでいる。

【0019】

(b) ジメチルホルムアミドは高い沸点を有し、生成物の高温分解が起こるので、生成物から要求される程度に除去することができない。

薬局方にしたがって薬剤に要求されるに十分な純度を持った生成物を得るための精製は、公知の精製方法、例えば、溶媒からの再結晶あるいは分別蒸留によっては達成できなかつ

50

た。更に詳しくは、公知の方法によっては、式 I の (1 R , 2 S , 4 R) - (-) - 2 - [(2 - { N , N - ジメチルアミノ } - エトキシ)] - 2 - [フェニル] - 1 , 7 , 7 - トリ - [メチル] - ビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタンは、0 . 2 を超えない、式 V の (1 R , 3 S , 4 R) - 3 - [(2 - { N , N - ジメチルアミノ } - エチル)] - 1 , 7 , 7 - トリ - [メチル] - ビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - オンをもって得ることはできず、この不純物は 0 . 5 % を超えていた。

【 0 0 2 0 】

薬局方の厳しい要求を考慮すると、0 . 2 質量 % を超える量で存在する不純物は、活性成分を医薬的目的のために使用することを危なくするものである。このため、不純物、式 V の (1 R , 3 S , 4 R) - 3 - [(2 - { N , N - ジメチルアミノ } - エチル)] - 1 , 7 , 7 - トリ - [メチル] - ビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 -オンは式 I の化合物を活性成分として使用するのに問題を引き起こす。

10

【 0 0 2 1 】

要するに、公知の方法によって得られる、式 I の (1 R , 2 S , 4 R) - (-) - 2 - [(2 - { N , N - ジメチルアミノ } - エトキシ)] - 2 - [フェニル] - 1 , 7 , 7 - トリ - [メチル] - ビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタンを精製するとき、ジメチルホルムアミドは唯一考えられる溶媒となるであろうといえることができる。

【 0 0 2 2 】

しかし、この再結晶法は、薬局方の要件を満たす医薬活性成分の調製には適していないのであり、これはジメチルホルムアミドが、その痕跡を生成物から十分な程度まで除去できないような沸点を有しているからである。必要とされる高温では、式 I の化合物 (1 R , 2 S , 4 R) - (-) - 2 - [(2 - { N , N - ジメチルアミノ } - エトキシ)] - 2 - [フェニル] - 1 , 7 , 7 - トリ - [メチル] - ビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタンが分解される。

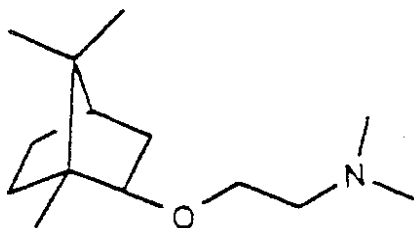
20

【 0 0 2 3 】

既に述べたように、式 I I の (+) - ショウノウはアルキル化反応中存在する。(+) - ショウノウからは、さらなる汚染物として、式 I V

【 化 9 】

30



(1 R , 4 R) - 2 - [(2 - { N , N - ジメチルアミノ } - エトキシ)] - 1 , 7 , 7 - トリ - [メチル] - ビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタンが生成する。アルカリ金属ハライドまたはアルカリ金属アミドを塩基性塩形成剤として用いると、汚染物、式 I V の (1 R , 4 R) - 2 - [(2 - { N , N - ジメチルアミノ } - エトキシ)] - 1 , 7 , 7 - トリ - [メチル] - ビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタンの量は 1 から 1 0 % である。

40

【 0 0 2 4 】

式 I V の化合物、(1 R , 4 R) - 2 - [(2 - { N , N - ジメチルアミノ } - エトキシ)] - 1 , 7 , 7 - トリ - [メチル] - ビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタンは先行技術から知られている [薬学雑誌、75、1377 (1955) ; ケミカル アブストラクト、9340 (1956)]。

【 0 0 2 5 】

式 I V の化合物、(1 R , 4 R) - 2 - [(2 - { N , N - ジメチルアミノ } - エト

50

キシ)] - 1, 7, 7 - トリ - [メチル] - ビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタンは次のように生成される。エーテル化工程においてナトリウム塩の形成に用いるアルカリ金属ハイドライドまたはアルカリ金属アミドは式 I I の (+) - ショウノウの 1 ~ 10 % をボルネオールに還元し、このボルネオールは用いた反応条件下でアルカリ金属塩に変換され、このアルカリ塩は、(2 - { クロロ } - エチル) - ジメチルアミンとともにアルキル化反応に入る。

【 0 0 2 6 】

しかし、式 I V のボルネオール エーテル、(1 R , 4 R) - 2 - [(2 - { N , N - ジメチルアミノ } - エトキシ)] - 1, 7, 7 - トリ - [メチル] - ビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタンは目的化合物である式 I の (1 R , 2 S , 4 R) - (-) - 2 - [(2 - { N , N - ジメチルアミノ } - エトキシ)] - 2 - [フェニル] - 1, 7, 7 - トリ - [メチル] - ビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタンから反応混合物を処理する過程で分離することができる。

10

【 0 0 2 7 】

【 発明が解決しようとする課題 】

本発明の目的は、式 V の (1 R , 3 S , 4 R) - 3 - [(2 - { N , N - ジメチルアミノ } - エチル)] - 1, 7, 7 - トリ - [メチル] - ビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - オンを製薬目的の使用の要件を満たすに十分な少ない量で含有する、式 I の (1 R , 2 S , 4 R) - (-) - 2 - [(2 - { N , N - ジメチルアミノ } - エトキシ)] - 2 - [フェニル] - 1, 7, 7 - トリ - [メチル] - ビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタンおよびその薬理的に許容し得る酸付加塩、これらを、不十分な精製に至るに過ぎず、収率を低下させ、さらに残存溶媒を目的生成物から複雑な方法によっても十分な程度まで除去することのできないという欠点を有する再結晶精製工程を必要とすることなしに調製する方法、これら化合物の一つまたはそれ以上を含有する薬剤、およびその使用を提供することにある。

20

【 0 0 2 8 】

【 発明の実施の形態 】

驚くべきことに、上記目的は、従来技術によって調製することができなかつた新規な生成物を提供する本発明によって達成された。

【 0 0 2 9 】

本発明は、式 I I I の化合物 (1 R , 2 S , 4 R) - (-) - 2 - [フェニル] - 1, 7, 7 - トリ - [メチル] - ビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - オールおよび (2 - { クロロ } - エチル) - ジメチルアミンを含む反応混合物の反応をアルカリ金属ハライドまたはアルカリ金属アミドの存在下に溶媒としてジオキサンを含む媒体中で行うと、反応は目的とする式 I の (1 R , 2 S , 4 R) - (-) - 2 - [(2 - { N , N - ジメチルアミノ } - エトキシ)] - 2 - [フェニル] - 1, 7, 7 - トリ - [メチル] - ビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタンの形成に好都合に進行し、副生物である式 V の (1 R , 3 S , 4 R) - 3 - [(2 - { N , N - ジメチルアミノ } - エチル)] - 1, 7, 7 - トリ - [メチル] - ビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - オンは僅かな量でのみ生成される、という驚くべき知見に基づくものである。

30

40

【 0 0 3 0 】

上記知見は、式 V の化合物 (1 R , 3 S , 4 R) - 3 - [(2 - { N , N - ジメチルアミノ } - エチル)] - 1, 7, 7 - トリ - [メチル] - ビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - オンの含有量が 0 . 2 % より少ない、式 I の目的生成物 (1 R , 2 S , 4 R) - (-) - 2 - [(2 - { N , N - ジメチルアミノ } - エトキシ)] - 2 - [フェニル] - 1, 7, 7 - トリ - [メチル] - ビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタンを調製することを可能とする。

【 0 0 3 1 】

このようにして得られる、式 I の化合物 (1 R , 2 S , 4 R) - (-) - 2 - [(2 - { N , N - ジメチルアミノ } - エトキシ)] - 2 - [フェニル] - 1, 7, 7 - トリ - [

50

メチル]-ビシクロ[2.2.1]ヘプタンは純度および残存溶媒の量に関し薬局方の要件を満たしている。

【0032】

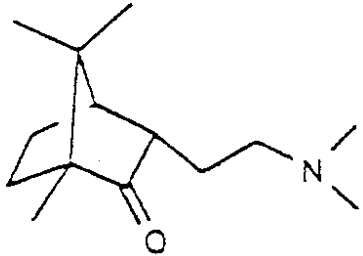
この明細書において、式IないしVの化合物および他の化合物の含量に係わるパーセンテージはガスクロマトグラフィー分析の結果であり、これらは所定ピークの面積と全ピークの全面積との割合である。

【0033】

かくして、本発明の主題は、式V

【化10】

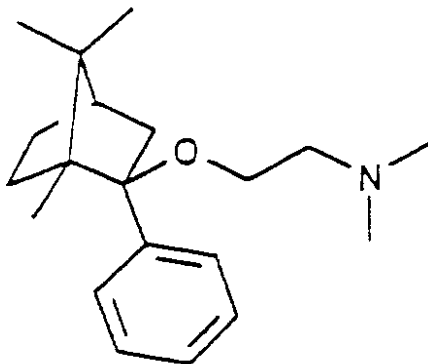
10



20

の(1R, 3S, 4R)-3-[(2-{N,N-ジメチルアミノ}-エチル)]-1,7,7-トリ-[メチル]-ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-オン、あるいはその薬理的に許容し得る酸付加塩を0.2%を超えない量で含有することを特徴とする、式I

【化11】



30

の(1R, 2S, 4R)-(-)-2-[(2-{N,N-ジメチルアミノ}-エトキシ)]-2-[フェニル]-1,7,7-トリ-[メチル]-ビシクロ[2.2.1]ヘプタンおよびその薬理的に許容し得る酸付加塩である。

【0034】

本発明で用いる用語「薬理的に許容し得る酸付加塩」は、無機酸、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸またはリン酸、あるいは有機酸、例えば、酢酸、酒石酸、コハク酸、リンゴ酸、乳酸、クエン酸、マレイン酸またはフマル酸で形成される塩を意味する。フマル酸で形成される塩は特に有用な性質を有する。

【0035】

式Iの(1R, 2S, 4R)-(-)-2-[(2-{N,N-ジメチルアミノ}-エトキシ)]-2-[フェニル]-1,7,7-トリ-[メチル]-ビシクロ[2.2.1]

50

]ヘプタンは3つの不整中心を1、2および4の位置に有する。

【0036】

本発明の好適な態様によれば、(1R, 3S, 4R) - 3 - [(2 - {N, N - ジメチルアミノ} - エチル)] - 1, 7, 7 - トリ - [メチル] - ビシクロ[2.2.1]ヘプタン - 2 - オン・フマレート(1:1)の含有量が0.2%を超えないことを特徴とする、(1R, 2S, 4R) - (-) - 2 - [(2 - {N, N - ジメチルアミノ} - エトキシ)] - 2 - [フェニル] - 1, 7, 7 - トリ - [メチル] - ビシクロ[2.2.1]ヘプタン・フマレート(1:1)が提供される。

【0037】

特に好ましくは、本発明の、式Iの(1R, 2S, 4R) - (-) - 2 - [(2 - {N, N - ジメチルアミノ} - エトキシ)] - 2 - [フェニル] - 1, 7, 7 - トリ - [メチル] - ビシクロ[2.2.1]ヘプタンおよびその薬理的に許容し得る酸付加塩は、0.1%を超えない、特に0.05%を超えない、式Vの(1R, 3S, 4R) - 3 - [(2 - {N, N - ジメチルアミノ} - エチル)] - 1, 7, 7 - トリ - [メチル] - ビシクロ[2.2.1]ヘプタン - 2 - オン、あるいはその薬理的に許容し得る酸付加塩を含有することを特徴とする。

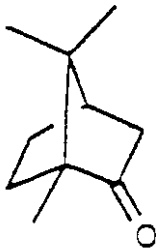
【0038】

さらに特に好ましくは、上記(1R, 2S, 4R) - (-) - 2 - [(2 - {N, N - ジメチルアミノ} - エトキシ)] - 2 - [フェニル] - 1, 7, 7 - トリ - [メチル] - ビシクロ[2.2.1]ヘプタン・フマレート(1:1)は、0.1%を超えない、特に0.05%を超えない、(1R, 3S, 4R) - 3 - [(2 - {N, N - ジメチルアミノ} - エチル)] - 1, 7, 7 - トリ - [メチル] - ビシクロ[2.2.1]ヘプタン - 2 - オン・フマレート(1:1)を含有することを特徴とする。

【0039】

本発明の他の主題は、式II

【化12】



の(+)-1, 7, 7 - トリ - [メチル] - ビシクロ[2.2.1]ヘプタン - 2 - オン {(+)-ショウノウ}を有機金属化合物と反応させ、必要に応じて、反応生成物の分解、便宜的には加水分解を行って、式II

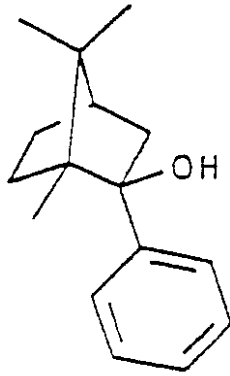
【化13】

10

20

30

40



10

の(1R, 2S, 4R) - (-) - 2 - 「フェニル」 - 1, 7, 7 - トリ - [メチル] - ビシクロ[2.2.1]ヘプタン - 2 - オールに変換し、得られた式IIIの(1R, 2S, 4R) - (-) - 2 - [フェニル] - 1, 7, 7 - トリ - [メチル] - ビシクロ[2.2.1]ヘプタン - 2 - オールを(2 - {ハロゲノ} - エチル) - ジメチルアミンと塩基性塩形成剤の存在下に有機溶媒中で反応させ、所望ならば、このようにして得られた式Iの塩基(1R, 2S, 4R) - (-) - 2 - [(2 - {N, N - ジメチルアミノ} - エトキシ)] - 2 - [フェニル] - 1, 7, 7 - トリ - [メチル] - ビシクロ[2.2.1]ヘプタンを塩に変換して、式Iの(1R, 2S, 4R) - (-) - 2 - [(2 - {N, N - ジメチルアミノ} - エトキシ)] - 2 - [フェニル] - 1, 7, 7 - トリ - [メチル] - ビシクロ[2.2.1]ヘプタンおよびその薬理的に許容し得る酸付加物を調製する方法であって、式IIIの(1R, 2S, 4R) - (-) - 2 - [フェニル] - 1, 7, 7 - トリ - [メチル] - ビシクロ[2.2.1]ヘプタン - 2 - オールと(2 - {ハロゲノ} - エチル) - ジメチルアミンとの反応を溶媒としてジオキサンを含有する媒体中で行うことを特徴とする、式Iの(1R, 2S, 4R) - (-) - 2 - [(2 - {N, N - ジメチルアミノ} - エトキシ)] - 2 - [フェニル] - 1, 7, 7 - トリ - [メチル] - ビシクロ[2.2.1]ヘプタンおよびその薬理的に許容し得る酸付加物を調製する方法である。

20

30

【0040】

本発明は唯一の溶媒としてジオキサンを使用することに限定されるものではなく、少なくとも50質量%、好ましくは75質量%のジオキサンを含む溶媒の使用を包含するものである。

【0041】

本発明の方法の本質的特徴は、アルキル化を、塩基性塩形成剤の存在下で式IIの(+)-ショウノウの3の位置でのアルキル化反応を進めない溶媒中で行うことである。ジオキサンはこの目的に有利に使用できることがわかった。

【0042】

フェニルマグネシウムハライドをグリニャール反応の有機金属化合物として使用するのが好都合である。さらなる例はフェニルアルカリ化合物、例えば、フェニルリチウムである。

40

好ましくは、フェニルマグネシウムブロマイドが用いられる。フェニルマグネシウムクロライドもまた使用することができる。

好ましくは、本発明の方法は次のようにして行う。

【0043】

本発明の方法の第一工程では、式IIの(+)-ショウノウを、例えば、フェニルマグネシウムブロマイドを用いてグリニャール反応に供する。反応はそれ自体公知の方法により行う。反応媒体としては、好ましくはテトラヒドロフランが用いられる。フェニルマグネシウムブロマイドは式IIの(+)-ショウノウ1モルに対し1~3モル、好ましくは

50

約 1.5 モルの量で用いられる。

【0044】

好ましくは、最初にグリニャール試薬をマグネシウムとブロムベンゼンとから使用した溶媒中で調製し、その後、式 I I の (+) - ショウノウの有機溶媒溶液を反応混合物の沸騰点で添加して進行させる。グリニャール試薬の調製および式 I I の (+) - ショウノウの溶解には同じ溶媒を用いるのが好ましい。

【0045】

溶媒としては、テトラヒドロフランを用いるのが有利である。反応は反応混合物の沸騰点で行うのが有利である。

次いで、反応混合物は冷却され、得られた付加物は加水分解する。加水分解は公知の方法により、好ましくは酸性媒体中で行う。このためには、塩酸を用いるのが好ましい。

10

【0046】

グリニャール錯体の分解後に得られた、式 I I I の (1 R, 2 S, 4 R) - (-) - 2 - [フェニル] - 1, 7, 7 - トリ - [メチル] - ビシクロ [2.2.1] ヘプタン - 2 - オールは、これを含む反応混合物を精製することなく、アルキル化に供することができる。反応は未反応の式 I I の (+) - ショウノウの存在下に行うことができる。

【0047】

しかし、これは少量のアルキル化副生物の生成をもたらすに過ぎない、なぜならば本発明の方法によれば、式 V の (1 R, 3 S, 4 R) - 3 - [(2 - {N, N - ジメチルアミノ} - エチル)] - 1, 7, 7 - トリ - [メチル] - ビシクロ [2.2.1] ヘプタン - 2 - オンの生成を抑えられるからである。

20

【0048】

上述のとおり、アルキル化は、式 I I の (+) - ショウノウの 3 の位置でのアルキル化反応を促進しない、すなわち式 I I の (+) - ショウノウは 3 の位置では高々非常に少ない程度までアルキル化されるに過ぎない溶媒中で行う。ジオキサンは有機溶媒として用いられるが、それは、ジオキサンを含む媒体中では、式 I I の (+) - ショウノウのアルキル化は高々非常に少ない程度まで起こるだけで、その結果、最終生成物である、式 I の (1 R, 2 S, 4 R) - (-) - 2 - [(2 - {N, N - ジメチルアミノ} - エトキシ)] - 2 - [フェニル] - 1, 7, 7 - トリ - [メチル] - ビシクロ [2.2.1] ヘプタン中の、望ましくない式 V の (1 R, 3 S, 4 R) - 3 - [(2 - {N, N - ジメチルアミノ} - エチル)] - 1, 7, 7 - トリ - [メチル] - ビシクロ [2.2.1] ヘプタン - 2 - オンの量が 0.2 質量% を超えないからである。

30

【0049】

式 I の (1 R, 2 S, 4 R) - (-) - 2 - [(2 - {N, N - ジメチルアミノ} - エトキシ)] - 2 - [フェニル] - 1, 7, 7 - トリ - [メチル] - ビシクロ [2.2.1] ヘプタンの 1 および 4 の位置における不整中心は、式 I I の (+) - 1, 7, 7 - トリ - [メチル] - ビシクロ [2.2.1] ヘプタン - 2 - オン { (+) - ショウノウ } から誘導される。

【0050】

アルキル化は塩基性塩形成剤の存在下に行う。用語「塩基性塩形成剤」とは、ヒドロキシル基を塩に変換する塩基性化合物を意味する。この目的には、アルカリ金属アミド、例えば、ナトリウムアミド、あるいはアルカリ金属 ハイドライド、例えば、ナトリウムハイドライド が好適に用いられる。ナトリウムアミド を用いるのが好ましい。

40

(2 - {ハロゲノ} - エチル) - ジメチルアミンとしては、(2 - {クロロ} - エチル) - ジメチルアミンが好適に用いられる。

【0051】

塩基性塩形成剤は式 I I I の (1 R, 2 S, 4 R) - (-) - 2 - [フェニル] - 1, 7, 7 - トリ - [メチル] - ビシクロ [2.2.1] ヘプタン - 2 - オール 1 モルに対し 1 ~ 3 モル、好ましくは 1.5 ~ 2 モルの量で用いるのが好適である。アルキル化剤の量は、塩基性塩形成剤に関し、1.0 ~ 2.5 モル、好ましくは 1 ~ 1.1 モルが好適である

50

。式IIIの(1R, 2S, 4R) - (-) - 2 - [フェニル] - 1, 7, 7 - トリ - [メチル] - ビシクロ[2.2.1]ヘプタン - 2 - オールと(2 - {ハロゲン} - エチル) - ジメチルアミンとの反応は加熱下、特に反応混合物の沸騰点で行うのが好ましい。反応は約3 ~ 5時間内で起こるのが好適である。有利な反応時間は約4時間である。

【0052】

式Iの(1R, 2S, 4R) - (-) - 2 - [(2 - {N, N - ジメチルアミノ} - エトキシ)] - 2 - [フェニル] - 1, 7, 7 - トリ - [メチル] - ビシクロ[2.2.1]ヘプタンは薬理的に許容し得る塩、好ましくはフマレートに、任意には前者を単離することなく、変換してもよい。これは好ましくは次のように進行する。アルキル化の後に得られた反応混合物から無機塩を0 ~ 30、好ましくは20でろ過により除去し、この時、対応する薬理的に許容し得る酸、好ましくはフマル酸をろ液に概ね等モル量(1.0 ~ 1.5モル)で添加する。媒体、例えば、ジオキサン媒体から沈殿した結晶生成物をろ別する。

10

【0053】

本発明の方法によって得られる、式Iの(1R, 2S, 4R) - (-) - 2 - [(2 - {N, N - ジメチルアミノ} - エトキシ)] - 2 - [フェニル] - 1, 7, 7 - トリ - [メチル] - ビシクロ[2.2.1]ヘプタン、あるいはその薬理的に許容し得る酸付加塩、特に(1R, 2S, 4R) - (-) - 2 - [(2 - {N, N - ジメチルアミノ} - エトキシ)] - 2 - [フェニル] - 1, 7, 7 - トリ - [メチル] - ビシクロ[2.2.1]ヘプタン・フマレート(1:1)は、薬局方の要求に対応して、それぞれ、0.2%を超えない、式Vの(1R, 3S, 4R) - 3 - [(2 - {N, N - ジメチルアミノ} - エチル)] - 1, 7, 7 - トリ - [メチル] - ビシクロ[2.2.1]ヘプタン - 2 - オン、あるいはその薬理的に許容し得る酸付加塩を含むので、本発明の方法によれば、公知の方法によって用いられる、不十分な精製に至るに過ぎない、ジメチルホルムアミドからの再結晶が除かれ、かくして、痕跡量のジメチルホルムアミドを薬理的に活性な成分から上記目的に不適当な方法により除去する必要もない。

20

【0054】

また、後者の点は、式Iの(1R, 2S, 4R) - (-) - 2 - [(2 - {N, N - ジメチルアミノ} - エトキシ)] - 2 - [フェニル] - 1, 7, 7 - トリ - [メチル] - ビシクロ[2.2.1]ヘプタンの分解が起こるようなジメチルホルムアミドの高沸点のために、ジメチルホルムアミドを必要程度まで除去できないことに照らすと、有意義な進歩である。

30

【0055】

本発明の方法の利点は、薬局方の厳しい要件を満たす高純度の生成物を提供するに加えて、優れた収率をもって行うことができることである。かくして、実施例に示された約46%の収率は、(+)-ショウノウを数回再循環しても25%を超えることのない、従来技術に開示された収率より著しく高いものである。

本発明の他の主題は、成分として、本発明の1またはそれ以上の化合物を前記規定の範囲内で、有利には薬剤の調製に一般に用いられている賦形剤と一緒に含有することを特徴とする薬剤である。

40

【0056】

本発明の薬剤は、本発明の(1R, 2S, 4R) - (-) - 2 - [(2 - {N, N - ジメチルアミノ} - エトキシ)] - 2 - [フェニル] - 1, 7, 7 - トリ - [メチル] - ビシクロ[2.2.1]ヘプタン・フマレート(1:1)を前記規定の範囲内で活性成分として含有するのが好ましい。

【0057】

本発明の薬剤は薬理的な製剤の形状にあるのが好適である。これらは公知の製剤方法により調製される。薬剤は口経投与に適した、例えば、錠剤、塗被錠剤、カプセル、溶液、乳化液または懸濁液、あるいは非口経投与に適した、例えば、静脈内、経皮または筋肉内注射溶液であるのが好ましい。組成物は通常のキャリアー、例えば、デンプン、ラクトー

50

スおよび/または炭酸カルシウム、および/または水、ポリアルキレングリコール、塩化ナトリウム溶液および/またはデキストロス溶液を含有してもよい。医薬製剤はまた通常の薬理助剤、例えば、乳化、安定化、懸濁化および/または分解剤、浸透圧を調整する塩、緩衝剤および/または抗酸化剤を含有していてもよい。

【0058】

本発明の他の主題は、本発明の化合物を前記規定の範囲内で抗不安薬剤の調製に使用することである。

【0059】

好ましくは、(1R, 2S, 4R) - (-) - 2 - [(2 - {N, N - ジメチルアミノ} - エトキシ)] - 2 - [フェニル] - 1, 7, 7 - トリ - [メチル] - ビシクロ[2.2.1]ヘプタン・フマレート(1:1)を本発明の化合物として前記規定の範囲内で使用する。

10

【0060】

【実施例】

以下、実施例を挙げて本発明を説明する。実施例中の融点は未修正値である。

実施例 1

(1R, 2S, 4R) - (-) - 2 - [(2 - {N, N - ジメチルアミノ} - エトキシ)] - 2 - [フェニル] - 1, 7, 7 - トリ - [メチル] - ビシクロ[2.2.1]ヘプタン・フマレート(1:1) [式 I]

グリニャール反応

20

マグネシウムspan (span) 48.6 g (1.5 g 原子) と無水テトラヒドロフラン 600 ml との懸濁液に、プロモベンゼン 236 g (1.5 モル) と無水テトラヒドロフラン 200 ml との混合物の 20 ml を沸騰点で添加する。グリニャール反応が開始したら、プロモベンゼン混合物の残りを懸濁液に 1 時間以内で滴下する。反応混合物をマグネシウムが完全に溶解するまで加熱沸騰させる。グリニャール化合物に、式 I I の (+) - ショウノウ 152.2 g (1.0 モル) と無水テトラヒドロフラン 300 ml との溶液を絶えず加熱沸騰させながら約 30 分以内で添加し、反応混合物をさらに 5 時間加熱沸騰させる。

【0061】

加水分解

30

反応混合物を 25 に冷却し、ヘプタン 500 ml、氷 400 g、塩化ナトリウム 30 g および濃塩酸 150 ml の混合物に攪拌下 0 で注入する。有機層を分離し、25% 質量/容量水酸化アンモニウム水溶液を加えて pH 10 にアルカリ性にする。分離を繰り返した後、溶液を乾燥し、真空蒸発させる。かくして、無色のオイル 220 g が得られる。

【0062】

GC に基づく分析

テストをパーキン・エルマー自動ガスクロマトグラフで行う。

長さ 10 m (0.25 mm)

14% シアノプロピル 14% メチルポリシロキサン 固定相 (CPSil - 19CB、Chrompack [Handelsprodukt]) キャピラリーカラムを用いる

40

注入は 200で行う。

加熱速度 10 /分

キャリアーガス：ヘリウム

検知器：FID、注入温度 200、最終温度 250、ガス圧 40 kPa

(1R, 2S, 4R) - (-) - 2 - [フェニル] - 1, 7, 7 - トリ - [メチル] - ビシクロ[2.2.1]ヘプタン - 2 - オール含量：66.5%

(+) - ショウノウ：25%

【0063】

エーテル化

50

ナトリウムアミド (含量: 90% 質量/質量) 45.5 g (1.05 モル) および無水ジオキサン 500 ml の懸濁液に、加水分解で得られた、(1R, 2S, 4R) - (-) - 2 - [フェニル] - 1, 7, 7 - トリ - [メチル] - ビシクロ [2.2.1] ヘプタン - 2 - オールを含む無色のオイル 220 g と無水ジオキサン 100 ml との混合物を沸騰点で 30 分以内に添加する。混合物は 2 時間加熱沸騰させ、(2 - {クロロ} - エチル) - ジメチルアミン 113.0 g (1.05 モル) を添加し、反応混合物をさらに 4 時間加熱沸騰させる。

【0064】

フマレート塩の形成

懸濁液を 20 に冷却し、ろ過し、透明なる液に、フマル酸 121.9 g (1.05 モル) を激しく攪拌しながら添加する。反応混合物を 10 分間加熱沸騰させ、15 に冷却し、さらに 1 時間攪拌して、ろ過する。ろ過ケーキはジオキサン、水およびエタノールで洗浄し、80 で溶媒がなくなるまで乾燥する。かくして、白い結晶 190.5 g (0.456 モル) が得られる。収率 (+) - ショウノウ基準) 45.6%。白色結晶の融点は 214 ~ 216 になる。

10

【0065】

式 C₂₀H₃₁NO · C₄H₄O₄ (417.55) に対する分析

計算値: C% = 69.03%; H% = 8.45%; N% = 3.35%

実測値: C% = 69.06%; H% = 8.42%; N% = 3.39%

[] (20, D) = -92.5 (c = 0.4、ジメチルスルホキシド、435 n m)

20

生成物中の (1R, 3S, 4R) - 3 - [(2 - {N, N - ジメチルアミノ} - エチル)] - 1, 7, 7 - トリ - [メチル] - ビシクロ [2.2.1] ヘプタン - 2 - オン・フマレート (1:1) の含量は 0.05% より少ない。

【0066】

実施例 2 (比較例)

(1R, 2S, 4R) - (-) - 2 - [(2 - {N, N - ジメチルアミノ} - エトキシ)] - 2 - [フェニル] - 1, 7, 7 - トリ - [メチル] - ビシクロ [2.2.1] ヘプタン・フマレート (1:1) 式 [I]

ハンガリー国特許第 212, 574 号に開示された方法の再生

30

グリニャール反応

マグネシウムスパン (spans) 5.52 g (0.23 g 原子) とプロモベンゼン 36.1 g (0.23 モル) とから無水ジエチルエーテル 200 ml 中で調製したグリニャール化合物に、(+)-ショウノウ 30.4 g (0.20 モル) と無水ジエチルエーテル 50 ml との溶液を添加する。反応混合物を 5 時間加熱沸騰させる。グリニャール錯体は氷冷した塩化アンモニウム 20 g の水溶液を添加して分解し、混合物は各回水 30 ml で 3 回洗浄し、分離し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥し、溶媒を蒸発除去する。かくして、無色のオイル 40.5 g が得られるが、これは GC によれば

式 I I の (+) - ショウノウ 57.5% ;

1, 7, 7 - トリ - [メチル] - ビシクロ [2.2.1] ヘプタン - 2 - オール

40

(ボルナオール) 5.8% ;

式 I I I の (1R, 2S, 4R) - (-) - 2 - [フェニル] - 1, 7, 7 - トリ - [メチル] - ビシクロ [2.2.1] ヘプタン - 2 - オール 34.5% ; および

少量の汚染物 2.2%

を含んでいる。

【0067】

エーテル化

ナトリウムハイドライド 3.4 g (67 ミリモル) (47.5 質量/質量% 分散液) および無水トルエン 50 ml の分散液に、グリニャール反応で得られた、式 I I I の (1R, 2S, 4R) - (-) - 2 - [フェニル] - 1, 7, 7 - トリ - [メチル] - ビシクロ

50

[2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - オールを含むオイル 40 . 0 g および無水トルエン 30 ml の溶液を添加する。反応混合物を 1 時間加熱沸騰させ、(2 - { クロロ } - エチル) - ジメチルアミン 6 . 85 g (67 ミリモル) およびトルエン 10 ml の溶液を沸騰点で添加する。反応混合物はさらに 4 時間加熱沸騰させる。

【 0068 】

分離

反応混合物を 3 回それぞれ水 25 ml で洗浄する。生成物を酒石酸 18 g (0 . 12 モル) と水 40 ml との溶液により 3 回等量で抽出する。層を分離し、水層をまとめ、濃水酸化アンモニウム溶液で pH 10 のアルカリにし、3 回それぞれジクロロエタン 20 ml で抽出し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、溶媒を真空除去する。このようにして、無色のオイル 14 . 5 g が得られ、これは GC 分析によれば、

式 I の (1 R , 3 S , 4 R) - 3 - [(2 - { N , N - ジメチルアミノ } - エチル)] - 1 , 7 , 7 - トリ - [メチル] - ビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン 74 . 2 % ;

式 IV の (1 R , 4 R) - 2 - [(2 - { N , N - ジメチルアミノ } - エトキシ)] - 1 , 7 , 7 - トリ - [メチル] - ビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン 16 . 5 % ;

式 V の (1 R , 3 S , 4 R) - 3 - [(2 - { N , N - ジメチルアミノ } - エチル)] - 1 , 7 , 7 - トリ - [メチル] - ビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - オン 6 . 5 % ; および

さらに各々 1 % より少ない未確定の汚染物 数 % を含んでいる。

【 0069 】

フマレート塩の形成

酒石酸塩を除いた、式 I の塩基 (1 R , 3 S , 4 R) - 3 - [(2 - { N , N - ジメチルアミノ } - エチル)] - 1 , 7 , 7 - トリ - [メチル] - ビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン 14 . 0 g とエタノール 150 ml との溶液に、フマル酸 5 . 07 g (43 . 6 ミリモル) を 70 で添加する。生成物を 0 でろ過し、ジメチルホルムアミド 50 ml で再結晶する。

【 0070 】

このようにして、目的生成物の式 I の (1 R , 3 S , 4 R) - 3 - [(2 - { N , N - ジメチルアミノ } - エチル)] - 1 , 7 , 7 - トリ - [メチル] - ビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - オン・フマレート (1 : 1) 13 . 5 g を白色結晶の形で得る。収率 16 . 2 % ((+) - ショウノウ基準) 。 GC 分析によれば、生成物中には、0 . 5 % の式 V の (1 R , 3 S , 4 R) - 3 - [(2 - { N , N - ジメチルアミノ } - エチル)] - 1 , 7 , 7 - トリ - [メチル] - ビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - オンが見出される。Mp . : 214 - 216

式 C₂₀H₃₁NO · C₄H₄O₄ (417 . 55) に対する分析

計算値 : C % = 69 . 03 % ; H % = 8 . 45 % ; N % = 3 . 35 %

実測値 : C % = 69 . 16 % ; H % = 8 . 52 % ; N % = 3 . 32 %

10

20

30

フロントページの続き

- (72)発明者 ジューラ シミグ
ハンガリー国 ハー - 1 1 2 6 ブダペスト ホローシュイ ウツァ 2 5
- (72)発明者 チボル メゼイ
ハンガリー国 ハー - 1 2 2 1 ブダペスト ボルズ ウツァ 4
- (72)発明者 ゴルターン ブダイ
ハンガリー国 ハー - 1 0 2 3 ブダペスト ルカーチュ ウツァ 3
- (72)発明者 マールタ ポルチュ マッカイ
ハンガリー国 ハー - 1 0 3 9 ブダペスト ルカーチュ ジュ ウツァ 2 1
- (72)発明者 ジョルジィ クラスナイ
ハンガリー国 ハー - 1 1 7 2 ブダペスト ティゼンハルマディク ウツァ 3 8
- (72)発明者 カールマーン ナジ
ハンガリー国 ハー - 1 0 2 5 ブダペスト ツーリスタ ウツァ 2アー
- (72)発明者 ジョルジィ ヴェレツケイネー ドナート
ハンガリー国 ハー - 1 0 3 4 ブダペスト サンマルコ ウツァ 5 2
- (72)発明者 チボル サボー
ハンガリー国 ハー - 1 1 4 4 ブダペスト セントミハーリィ ウツァ 2 4ツェー
- (72)発明者 ノルベルト ネーメト
ハンガリー国 ハー - 1 1 1 3 ブダペスト バルトーク ベー ウート 9 2 - 9 4
- (72)発明者 ヤーノシュ スラージィ
ハンガリー国 ハー - 1 0 3 3 ブダペスト レヴィツキー エズレデシュ ウツァ 8

合議体

審判長 唐木 以知良

審判官 原 健司

審判官 松本 直子

- (56)参考文献 特開平 8 - 1 8 8 5 3 1 (J P , A)
特表 2 0 0 2 - 5 4 4 1 8 4 (J P , A)

- (58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

C07C 217/12

C07C 213/00

- (54)【発明の名称】高純度(1R, 2S, 4R) - (-) - 2 - [(2 - {N, N - ジメチルアミノ} - エトキシ)] - 2 - [フェニル] - 1, 7, 7 - トリ - [メチル] - ピシクロ[2.2.1]ヘプタン、その薬理的に許容し得る酸付加塩、これら化合物およびこれら化合物の一つまたはそれ以上を含む薬剤の調製方法、ならびにその使用