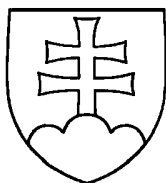


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

ZVEREJNENÁ PRIHLÁŠKA
VYNÁLEZU

(21) Číslo dokumentu:

689-2000

- (22) Dátum podania: 10.05.2000
(31) Číslo prioritnej prihlášky: P 99 01559
(32) Dátum priority: 11.05.1999
(33) Krajina priority: HU
(40) Dátum zverejnenia: 11.12.2000
(86) Číslo PCT:

(13) Druh dokumentu: A3

(51) Int. Cl.7:

C 07C 217/00

(71) Prihlasovateľ: EGIS GYÓGYSZERGYÁR RT., Budapest, HU;

(72) Pôvodca vynálezu: Lukács Gyula, Budapest, HU;
Simig Gyula, Buda-pest, HU;
Mezei Tibor, Budapest, HU;
Budai Zoltán, Budapest, HU;
Porcs-Makkay Márta, Budapest, HU;
Krasznai György, Budapest, HU;
Nagy Kálmán, Budapest, HU;
Donáth Vereczkey Györgyi, Budapest, HU;
Szabó Tibor, Budapest, HU;
Németh Norbert, Budapest, HU;
Szulágyi János, Budapest, HU;

(74) Zástupca: Rott, Růžička, Guttman, v. o. s., Bratislava, SK;

(54) Názov prihlášky vynálezu: **Vysoko čistý (1R,2S,4R)-(-)-2-[(2'-{N,N-dimetylamino}-etoxy)]-2-[fenyl]-1,7,7-tri-[metyl]-bicyklo[2.2.1]heptán, spôsob jeho prípravy, farmaceutický prostriedok s jeho obsahom a jeho použitie**

(57) Anotácia:
Opisuje sa (1R,2S,4R)-(-)-2-[(2'-{N,N-dimetylamino}-etoxy)]-2-[fenyl]-1,7,7-tri-[metyl]-bicyklo[2.2.1]heptán vysokej čistoty, jeho farmaceuticky prijateľné adičné soli s kyselinami obsahujúcimi nie viac než 0,2 % (1R,3S,4R)-3-[(2'-{N,N-dimetylamino}-etyl)]-1,7,7-tri-[metyl]-bicyklo[2.2.1]heptan-2-ónu a/alebo jeho farmaceuticky prijateľné adičné soli s kyselinou. Ďalej sa vynález týka spôsobu prípravy týchto zlúčenín a tiež liečiv obsahujúcich 1 alebo viac týchto zlúčenín a ich použitia.

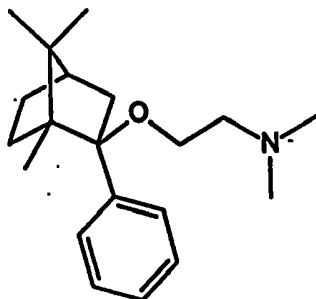
Vysoko čistý (1R,2S,4R)-(-)-2-[(2'-{N,N-dimetylamino}-etoxy)]-2-[fenyl]-1,7,7-tri-[metyl]-bicyklo[2.2.1]heptán a jeho farmaceuticky prijateľné adičné soli a spôsob prípravy týchto zlúčenín tak ako aj liečivá obsahujúce 1 alebo viac týchto zlúčenín a ich použitie

Oblasť techniky

Predkladaný vynález sa týka (1R,2S,4R)-(-)-2-[(2'-{N,N-dimetylamino}-etoxy)]-2-[fenyl]-1,7,7-tri-[metyl]-bicyklo[2.2.1]heptánu vysokej čistoty, jeho farmaceuticky prijateľných adičných solí s kyselinami a spôsobu prípravy týchto zlúčenín a tiež liečiv obsahujúcich 1 alebo viac týchto zlúčenín a ich použitia.

Doterajší stav techniky

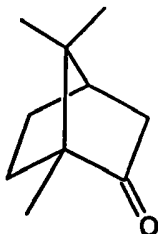
2-(E)-buténdioátová (1:1) soľ (fumarát) (1R,2S,4R)-(-)-2-[(2'-{N,N-dimetylamino}-etoxy)]-2-[fenyl]-1,7,7-tri-[metyl]-bicyklo[2.2.1]heptánu vzorca



je známe anxiolyticky aktívne činidlo majúce v INN názov deramciclan fumarát.

Zlúčenina vzorca I spadá pod všeobecný vzorec I maďarského patentu č. 179 164, ale v tomto patente nie je konkrétne a explicitne opísaná, ani nie sú uvedené príklady jej prípravy. Podľa maďarského patentu č. 179 164 sa alkanola-

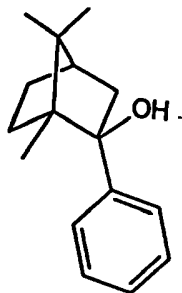
míncykloalkylétery všeobecného vzorca I pripravíva reakciou (+)-1,7,7-tri-[metyl]-bicyklo[2.2.1]heptan-2-ónu, tj. (+)-gáfru vzorca



(II)

so zodpovedajúcou organokovovou zlúčeninou s následnou hydrolyzou aduktu a na OH skupinu produktu sa naviaže zásaditý vedľajší reťazec éterifikáciou. Ako organokovová zlúčenina sa používa Grignardovo činidlo alebo organická zlúčenina alkalického kovu, výhodne zlúčenina lítia alebo sodíka.

Príprava zlúčeniny vzorca I je opísaná v maďarskom patente č. 212 574. Základom tohto postupu je, že čistenie produktu sa vykonáva v neskoršom stupni syntézy. Podľa postupu sa (+)-gáfor vzorca II podrobí Grignardovej reakcii s fenylmagnéziumbromidom v dietylétery a získa sa (1R,2S,4R)-(-)-2-[fenyl]-1,7,7-tri-[metyl]-bicyklo[2.2.1]heptan-2-ol vzorca



(III)

s výťažkom 28 % (podľa plynovej chromatografie). Zlúčenina (1R,2S,4R)-(-)-2-[fenyl]-1,7,7-tri-[metyl]-bicyklo[2.2.1]heptan-2-ol vzorca III zostáva v reakčnej zmesi a neizoluje sa. Komplex sa rozloží, reakčná zmes sa konvertuje bez čistenia na sodnú soľ reakciou s amidom sodným alebo hydridom sodným a získaná sodná soľ reaguje s bezvodým (2-{chlór}-etyl)dimetylaminom v prostredí toluénu. Reakčná zmes obsahuje okrem bázy (1R,2S,4R)-(-)-2-[(2'-{N,N-dimetylamino}-etoxy)]-2-[fenyl]-1,7,7-tri-[metyl]-bicyklo[2.2.1]heptánu vzorca I (ktorá je prítomná v množstve od 20 do 30 %) značné množstvo nečistôt a východiskových materiálov, napríklad nezreagovaný (+)-gáfor vzorca II, (1R,2S,4R)-(-)-2-[fenyl]-1,7,7-tri-[metyl]-bicyklo[2.2.1]heptan-2-ol, 1,7,7-tri[metyl]-bicyklo[2.2.1]heptan-2-ol a bifenylové a trifenylové nečistoty atď. Báza (1R,2S,4R)-(-)-2-[(2'-{N,N-dimetylamino}-etoxy)](-2-[fenyl]-1,7,7-tri-[metyl]-bicyklo[2.2.1]heptánu vzorca I sa oddelí od uvedených nečistôt extrakciou vodnou kyselinou vínou, načo sa báza uvoľní a vytvorí sa fumarátová soľ. Celé množstvo nezreagovaného (+)-gáfru vzorca II a (1R,2S,4R)-(-)-2-[fenyl]-1,7,7-tri-[metyl]-bicyklo[2.2.1]heptan-2-olu vzorca III zostáva v organickej fázy extrakčného stupňa s kyselinou vínou a môže byť opäť použité v Grignardovej reakcii po odstránení rozpúšťadla a vody (tj. môže byť vrátené do procesu). Takto sa použitý (+)-gáfor efektívnejšie využije; bez recirkulácie by sa využilo len 16 % hmotnostných (+)-gáfru, zatiaľ čo v prípade jednonásobnej a trojnásobnej recirkulácie sa táto hodnota zvýši na 22 % hmotnostných, respektíve 25 % hmotnostných.

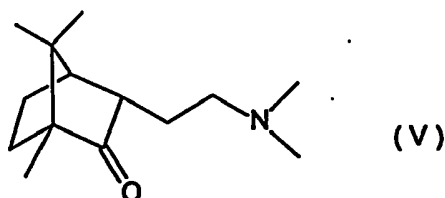
Je veľmi dôležité a malo by byť zdôraznené, že podstatná časť (+)-gáfru vzorca II použitého v Grignardovej reakcii nezreaguje a tento východiskový materiál nemôže byť technicky odstránený zo žiadaného produktu vzhľadom na fyzikálne vlastnosti (+)-gáfru a labilitu vzniknutej zlúčeniny (1R,2S,4R)-(-)-2-[fenyl]-1,7,7-tri-[metyl]-bicyklo[2.2.1]heptan-2-olu vzorca III, keďže zlúčenina (1R,2S,4R)-(-)-2-[fenyl]-1,7,7-tri-[metyl]-bicyklo[2.2.1]heptan-2-ol vzorca III je náchylná na rozklad. Z tohto dôvodu podľa postupu opísaného v maďarskom patentovom patente č. 212 574 alkylačný stupeň vždy prebieha v prítomnosti (+)-gáfru vzorca II.

Vyššie uvedené podáva vysvetlenie nevýhod postupu opísaného v maďarskom patente č. 212 574. Alkalické hydridy a amidy použité v prvom stupni alkylačnej reakcie tvoria soli nie len s alkoholom (1R,2S,4R)-(-)-2-[fenyl]-1,7,7-tri-[metyl]-bicyklo[2.2.1]heptan-2-olom vzorca III, ale tiež s (+)-gáfrom vzorca II a ostatnými zlúčeninami obsahujúcimi aktívny vodík, prítomnými v reakčnej zmesi. Z tohto dôvodu sa tvoria okrem žiadaného (1R,2S,4R)-(-)-2-[(2'-{N,N-dimetylamino}-etoxy)]-2-[fenyl]-1,7,7-tri-[metyl]-bicyklo[2.2.1]heptánu vzorca I ďalej alkylované deriváty, napríklad z nezreagovaného (+)-gáfru, a žiadaná zlúčenina (1R,2S,4R)-(-)-2-[(2'-{N,N-dimetylamino}-etoxy)]-2-[fenyl]-1,7,7-tri-[metyl]-bicyklo[2.2.1]heptán vzorca I musí byť získavaná zo zmesi obsahujúcej tiež nečistoty a tiež nezreagované zlúčeniny (+)-gáfor a (1R,2S,4R)-(-)-2-[fenyl]-1,7,7-tri-[metyl]-bicyklo[2.2.1]heptan-2-ol vzorca II a III. Surová zlúčenina (1R,2S,4R)-(-)-2-[(2'-{N,N-dimetylamino}-etoxy)]-2-[fenyl]-1,7,7-tri-[metyl]-bicyklo[2.2.1]heptán vzorca I môže byť čistená, aj keď neúplne, len rekryštalizáciou z dimetylformamidu. Viac-menej touto rekryštalizáciou sa úplne odstránia len nebázické nečistoty, ktoré netvoria soli.

Ďalšia nevýhoda rekryštalizácie z dimetylformamidu spočíva v tom, že nemôžu byť z farmaceuticky aktívnej látky odstránené zvyšky rozpúšťadla v požadovanom rozsahu. V tomto ohľade je treba poznamenať, že podľa ICH (medzinárodne analytické požiadavky akceptované v US, Japonsku a EU) je limit pre dimetylformamid 880 ppm (0,088 % hmotnostných). Dôvodom pre to, že dimetylformamid nemôže byť odstránený v takom rozsahu, ale že ho väčšie množstvo zostáva v produkte, spočíva na jednej strane vo vysokej teplote varu dimetylformamidu a na druhej strane v citlivosti (1R,2S,4R)-(-)-2-[(2'-{N,N-dimetylamino}-etoxy)]-2-[fenyl]-1,7,7-tri-[metyl]-bicyklo[2.2.1]heptánu vzorca I na tepelné spracovanie.

Bolo zistené, že v prípade alkylačnej reakcie (1R,2S,4R)-(-)-2-[fenyl]-1,7,7-tri-[metyl]-bicyklo[2.2.1]heptan-2-olu vzorca III vykonávanej s (2-{chlór}-etyl)-dimetylamínom, (+)-gáfor vzorca II, ktorý je vždy prítomný, dáva vzniknúť značnému množstvu vedľajších produktov, napríklad (1R,3S,4R)-3-

[(2'-{N,N-dimetylamino}-etyl)]-1,7,7-tri-[metyl]-bicyklo[2.2.1]heptan-2-ónu
vzorca



Vedľajší produkt (1R,3S,4R)-3-[(2'-{N,N-dimetylamino}-etyl)]-1,7,7-tri-[metyl]-bicyklo[2.2.1]heptan-2-ón vzorca V sa tvorí nasledovne: pri podmienkach použitých pri éterifikácii (+)-gáfor vzorca II tvorí alkalickú soľ v polohe 3, ktorá potom reaguje s (2-{chlór}-etyl)-dimetylamínom použitým ako alkylačné činidlo za získania zlúčeniny vzorca V. Množstvo vedľajšieho produktu vzorca V môže byť až 1 až 10 %. Rozpustnosť fumarátu 2-(E)-buténdioátu (1:1) zlúčeniny (1R,3S,4R)-3-[(2'-{N,N-dimetylamino}-etyl)]-1,7,7-tri-[metyl]-bicyklo[2.2.1]heptan-2-ónu vzorca V je približne rovnaká s rozpustnosťou fumarátu žiadanej zlúčeniny (1R,2S,4R)-(-)-2-[(2'-{N,N-dimetylamino}-etoxy)]-2-[fenyl]-1,7,7-tri-[metyl]-bicyklo[2.2.1]heptánu vzorca I a preto kryštalizuje spoločne s fumarátom zlúčeniny (1R,2S,4R)-(-)-2-[(2'-{N,N-dimetylamino}-etoxy)]-2-[fenyl]-1,7,7-tri-[metyl]-bicyklo[2.2.1]heptán vzorca I a znečisťuje žiadaný konečný produkt. Ak sa éterifikácia vykonáva v toluéne, ako je opísané v maďarskom patente č. 212 574, produkt získaný po tvorbe soli v etanole obsahuje značné množstvo nečistoty (1R,3S,4R)-3-[(2'-{N,N-dimetylamino}-etyl)]-1,7,7-tri-[metyl]-bicyklo[2.2.1]heptan-2-ónu vzorca V.

Soľ je veľmi nerozpustná zlúčenina a môže byť rekryštalizovaná len z dimetylformamidu. Viac-menej rekryštalizácia z dimetylformamidu nie je úspešná na poskytnutie zlúčeniny (1R,2S,4R)-(-)-2-[(2'-{N,N-dimetylamino}-etoxy)]-2-[fenyl]-1,7,7-tri-[metyl]-bicyklo[2.2.1]heptánu vzorca I v čistote požadovanej liekopismi z nasledujúcich dôvodov:

a) Produkt získaný po rekryštalizácii z dimetylformamidu ešte obsahuje zlúčeninu (1R,3S,4R)-3-[(2'-{N,N-dimetylamino}-etyl)]-1,7,7-tri-[metyl]-bicyklo[2.2.1]heptan-2-ón vzorca V v množstve prevyšujúcom prahovú hodnotu povolenú liekopisom (okolo 0,5 %).

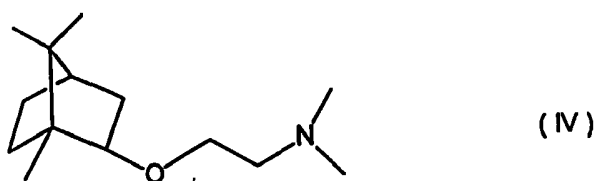
b) Dimetylformamid má vysokú teplotu varu a nemôže byť odstránený z produktu v požadovanom stupni, keďže pri vysokej teplote dochádza k rozkladu produktu.

Vyčistenie získaného produktu na čistotu dostatočnú pre liečiva podľa liekopisov nemôže byť dosiahnuté známymi postupmi čistenia, ako je rekryštalizácia z rozpúšťadla alebo frakčná destilácia. Špecifickejšie, známymi spôsobmi sa nemôže získať (1R,2S,4R)-(-)-2-[(2'-{N,N-dimetylamino}-etoxy)]-2-[fenyl]-1,7,7-tri-[metyl]-bicyklo[2.2.1]heptán vzorca I, ktorý by obsahoval maximálne 0,2 % (1R,3S,4R)-3-[(2'-{N,N-dimetylamino}-etyl)]-1,7,7-tri-[metyl]-bicyklo[2.2.1]heptan-2-ónu vzorca V, ale len s obsahom tejto nečistoty vo výške viac než 0,5 %.

Ak vezmeme do úvahy prísne požiadavky kladené liekopismi, nečistoty, ktoré sú prítomné v množstve vyššom než 0,2 % hmotnostných môžu ohroziť použitie aktívnej zlúčeniny na farmaceutické účely. Nečistota (1R,3S,4R)-3-[(2'-{N,N-dimetylamino}-etyl)]-1,7,7-tri-[metyl]-bicyklo[2.2.1]heptan-2-ón vzorca V môže pôsobiť problémy pri použití zlúčeniny vzorca I ako aktívnej látky.

Je možné zhrnúť, že pri čistení (1R,2S,4R)-(-)-2-[(2'-{N,N-dimetylamino}-etoxy)]-2-[fenyl]-1,7,7-tri-[metyl]-bicyklo[2.2.1]heptánu vzorca I pripraveného známym spôsobom je dimetylformamid jediné možné rozpúšťadlo. Viac-menej táto rekryštalizácia je nevhodná na prípravu farmaceuticky aktívnej zložky, ktorá vyhovuje požiadavkám liekopisov, keďže dimetylformamid má tak vysokú teplotu varu, že jeho stopy nemôžu byť odstránené z produktu v dostatočnej miere. Pri vyžadovanej vysokej teplote dochádza k rozkladu zlúčeniny (1R,2S,4R)-(-)-2-[(2'-{N,N-dimetylamino}-etoxy)]-2-[fenyl]-1,7,7-tri-[metyl]-bicyklo[2.2.1]heptánu vzorca I.

Ako bolo uvedené vyššie, (+)- gáfor vzorca II je prítomný počas alkylačnej reakcie. Z (+)-gáfru vzniká ako ďalšia nečistota (1R,4R)-2-[(2'-{N,N-dimetylamino}-etoxy)]-1,7,7-tri-[metyl]-bicyklo[2.2.1]heptán vzorca



Ak sa použije ako bázičné činidlo tvoriace soľ hydrid alkalického kovu alebo amid alkalického kovu, množstvo nečistoty (1R,4R)-2-[(2'-{N,N-dimetylamino}-etoxy)]-1,7,7-tri-[metyl]-bicyklo[2.2.1]heptánu vzorca IV je 1 až 10 %. Zlúčenina (1R,4R)-2-[(2'-{N,N-dimetylamino}-etoxy)]-1,7,7-tri-[metyl]-bicyklo[2.2.1]heptán vzorca IV je známa zo stavu techniky [Yakugaku Zasshi, 75, 1377, (1985); Chem. Abstr. 9340 (1956)]. Zlúčenina (1R,4R)-2-[(2'-{N,N-dimetylamino}-etoxy)]-1,7,7-tri-[metyl]-bicyklo[2.2.1]heptán vzorca IV vzniká nasledovne: hydrid alkalického kovu alebo amid alkalického kovu používaný na tvorbu sodnej soli v éterifikačnom stupni redukuje 1 až 10 % (+)-gáfru vzorca II na borneol, ktorý prechádza pri použitých reakčných podmienkach na soľ alkalického kovu a uvedená alkalická soľ vstupuje s (2-{chlór}-etyl)-dimetylamínom do alkylačnej reakcie. Viac-menej, borneoléter (1R,4R)-2-[(2'-{N,N-dimetylamino}-etoxy)]-1,7,7-tri-[metyl]-bicyklo[2.2.1]heptánu vzorca IV sa môže oddeliť od žiadanej zlúčeniny (1R,2S,4R)-(-)-2-[(2'-{N,N-dimetylamino}-etoxy)]-2-[fenyl]-1,7,7-tri-[metyl]-bicyklo[2.2.1]heptánu vzorca I v priebehu spracovania reakčnej zmesi.

Základný problém predkladaného vynálezu spočíva v poskytnutí (1R,2S,4R)-(-)-2-[(2'-{N,N-dimetylamino}-etoxy)]-2-[fenyl]-1,7,7-tri-[metyl]-bicyklo[2.2.1]heptánu vzorca I a jeho farmaceuticky prijateľných adičných solí obsahujúcich také malé množstvo (1R,3S,4R)-3-[(2'-{N,N-dimetylamino}-etyl)]-1,7,7-tri-[metyl]bicyklo[2.2.1]heptan-2-ónu vzorca V, že splňuje požiadavky

kladené pre použitie na farmaceutické účely, a spôsobu prípravy takých zlúčenín bez nutnosti rekryštalizačných čistiacich stupňov, ktoré by taktiež viedli len k nedostatočnému čisteniu a znižovali by výťažok a navyše by mali nevýhodu v tom, že zvyšok rozpúšťadla by nemohol byť odstránený z konečného produktu v dostatočnej miere ani s použitím zložitých metód, a tiež liečiv obsahujúcich 1 alebo viac týchto zlúčenín a ich použitie.

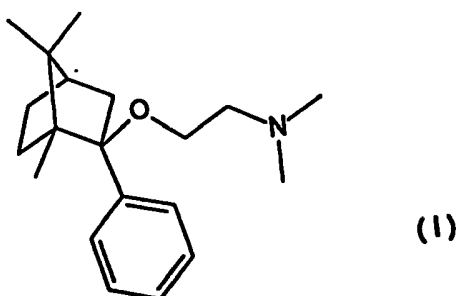
Vyššie uvedené bolo prekvapivo vyriešené predkladaným vynálezom, ktorý poskytuje nový produkt, ktorý dosiaľ nemohol byť pripravený.

Podstata vynálezu

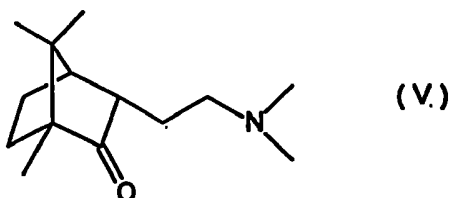
Predkladaný vynález je založený na prekvapujúcom zistení, že ak sa reakcia medzi reakčnou zmesou obsahujúcou zlúčeninu (1R,2S,4R)-(-)-2-[fenyl]-1,7,7-tri-[metyl]-bicyklo[2.2.1]heptan-2-ol vzorca III a (2-{chlór}-etyl)-dimetylamín vykoná v prítomnosti hydridu alkalického kovu alebo amidu alkalického kovu v prostredí obsahujúcom dioxán ako rozpúšťadlo, reakcia prebieha omnoho viac v prospech tvorby žiadaného (1R,2S,4R)-(-)-2-[(2'-{N,N-dimetylamino}-etoxy)]-2-[fenyl]-1,7,7-tri-[metyl]-bicyklo[2.2.1]heptánu vzorca I a vedľajší produkt (1R,3S,4R)-3-[(2'-{N,N-dimetylamino}-etyl)]-1,7,7-tri-[metyl]-bicyklo[2.2.1]heptan-2-ón vzorca V sa tvorí len v minimálnom množstve. Vyššie uvedené zistenie umožňuje pripraviť žiadanú zlúčeninu (1R,2S,4R)-(-)-2-[(2'-{N,N-dimetylamino}-etoxy)]-2-[fenyl]-1,7,7-tri-[metyl]-bicyklo[2.2.1]heptán vzorca I obsahujúcu menej než 0,2 % zlúčeniny (1R,3S,4R)-3-[(2'-{N,N-dimetylamino}-etyl)]-1,7,7-tri-[metyl]-bicyklo[2.2.1]heptan-2-ónu vzorca V. Zlúčenina (1R,2S,4R)-(-)-2-[(2'-{N,N-dimetylamino}-etoxy)]-2-[fenyl]-1,7,7-tri-[metyl]-bicyklo[2.2.1]heptán vzorca I získaná týmto spôsobom priamo splňuje požiadavky liekopisu pokiaľ sa týka čistoty a obsahu zvyškového rozpúšťadla.

Percentá týkajúce sa obsahu zlúčenín vzorcov I a V a ďalších zlúčenín v celom texte sú výsledkom analýzy plynovou chromatografiou a sú dané pomerom plochy pod daným píkom k celkovej ploche pod všetkými píkmami.

Z tohto dôvodu je predmetom vynálezu (1R,2S,4R)-(-)-2-[(2'-{N,N-dimetylamo}-etoxy)]-2-[fenyl]-1,7,7-tri-[metyl]-bicyklo[2.2.1]heptán vzorca



a jeho farmaceuticky prijateľné adičné soli s kyselinami, ktoré neobsahujú viac než 0,2 % (1R,3S,4R)-3-[(2'-{N,N-dimetylamo}-etyl)]-1,7,7-tri-[metyl]-bicyklo[2.2.1]heptan-2-ónu vzorca



alebo jeho farmaceuticky prijateľné adičné soli s kyselinou.

Výraz "farmaceuticky prijateľné adičné soli s kyselinami" ako sa používa v predkladanej patentovej prihláške, znamená soli tvorené s anorganickými kyselinami, ako je kyselina chlorovodíková, kyselina bromovodíková, kyselina sírová alebo kyselina fosforečná, alebo organickými kyselinami, ako je kyselina octová, kyselina vínna, kyselina jantárová, kyselina jablčná, kyselina mliečna, kyselina citrónová, kyselina maleínová alebo kyselina fumarová. Najmä užitočné vlastnosti vykazujú soli tvorené s kyselinou fumarovou.

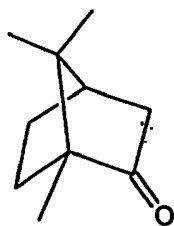
(1R,2S,4R)-(-)-2-[(2'-{N,N-dimetylamino}-etoxy)]-2-[fenyl]-1,7,7-tri-[metyl]-bicyklo[2.2.1]heptán vzorca I má tri asymetrické centrá, menovite v polohách 1, 2 a 4.

Podľa výhodného uskutočnenia predkladaný vynález poskytuje (1R,2S,4R)-(-)-2-[(2'-{N,N-dimetylamino}-etoxy)]-2-[fenyl]-1,7,7-tri-[metyl]-bicyklo[2.2.1]heptán fumarát (1:1), ktorý neobsahuje viac než 0,2 % (1R,3S,4R)-3-[(2'-{N,N-dimetylamino}-etyl)]-1,7,7-tri-[metyl]-bicyklo[2.2.1]heptan-2-ón fumarátu (1:1).

Zvlášť výhodne vyššie uvedený (1R,2S,4R)-(-)-2-[(2'-{N,N-dimetylamino}-etoxy)]-2-[fenyl]-1,7,7-tri-[metyl]-bicyklo[2.2.1]heptán vzorca I a jeho farmaceuticky prijateľné adičné soli s kyselinami podľa vynálezu neobsahujú viac než 0,1 %, najmä viac než 0,05 % (1R,3S,4R)-3-[(2'-{N,N-dimetylamino}-etyl)]-1,7,7-tri-[metyl]-bicyklo[2.2.1]heptan-2-ónu vzorca V alebo jeho farmaceuticky prijateľnej adičnej soli s kyselinou.

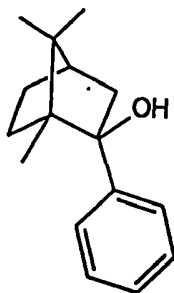
Ďalej zvlášť výhodne neobsahuje vyššie uvedený (1R,2S,4R)-(-)-2-[(2'-{N,N-dimetylamino}-etoxy)]-2-[fenyl]-1,7,7-tri-[metyl]-bicyklo[2.2.1]heptán fumarát (1:1) viac než 0,1 %, najmä viac než 0,05 % (1R,3S,4R)-3-[(2'-{N,N-dimetylamino}-etyl)]-1,7,7-tri-[metyl]-bicyklo[2.2.1]heptan-2-ón fumarátu (1:1).

Ďalším predmetom predkladaného vynálezu je spôsob prípravy (1R,2S,4R)-(-)-2-[(2'-{N,N-dimetylamino}-etoxy)]-2-[fenyl]-1,7,7-tri-[metyl]-bicyklo[2.2.1]heptánu vzorca I a jeho farmaceuticky prijateľných adičných solí s kyselinami podľa vynálezu konverziou (+)-1,7,7-tri-[metyl]-bicyklo[2.2.1]heptan-2-ónu {(+)-gáfru} vzorca



(II)

na (1R,2S,4R)-(-)-2-[fenyl]-1,7,7-tri-[metyl]-bicyklo[2.2.1]heptan-2-ol vzorca



(III)

reakciou skôr uvedenej zlúčeniny s organokovovou zlúčeninou, pokiaľ je to nevyhnutné, vykonaním rozkladu, výhodne hydrolýzou, reakčného produktu a reakciou takto získaného (1R,2S,4R)-(-)-2-[fenyl]-1,7,7-tri-[metyl]-bicyklo[2.2.1]heptan-2-olu vzorca III s (2-{halogén}-etyl)-dimetylamínom v prítomnosti bázičného činidla tvoriaceho soľ v organickom rozpúšťadle, a ak je to žiaduce, prevedením bázy takto získaného (1R,2S,4R)-(-)-2-[(2'-{N,N-dimetylamino}-etoxy)]-2-[fenyl]-1,7,7-tri-[metyl]-bicyklo[2.2.1]heptánu vzorca I na soľ, spočívajúcou v tom, že sa reakcia (1R,2S,4R)-(-)-2-[fenyl]-1,7,7-tri-[metyl]-bicyklo[2.2.1]heptan-2-olu vzorca III a (2-{halogén}-etyl)-dimetylamínu realizuje v prostredí obsahujúcom ako rozpúšťadlo dioxán. Vynález nie je obmedzený na použitie dioxánu ako samotného rozpúšťadla, ale zahrnuje tiež použitie rozpúšťadla obsahujúceho aspoň 50 % hmotnostných, výhodne 75 % hmotnostných dioxánu.

Podstatným znakom spôsobu podľa predkladaného vynálezu je, že alkylácie sa vykonáva v rozpúšťadle, ktoré neuprednostňuje alkylačnú reakciu v polohe 3 (+)-gáfru vzorca II, v prítomnosti bázičného činidla tvoriaceho soľ. Bolo zistené, že na tieto účely môže byť výhodne použitý dioxán.

Výhodne sa ako organokovová zlúčenina pri reakcii Grignardovho typu používa fenylnagnéziuhalogenid. Ďalšie príklady sú fenylnalkalické zlúčeniny, ako je napríklad fenylítium.

Výhodne sa používa fenylnagnéziumbromid. Tiež môže byť použitý fenylnagnéziunchlorid.

Výhodne sa postup podľa predkladaného vynálezu môže vykonať nasledujúcim spôsobom.

V prvom stupni postupu podľa predkladaného vynálezu sa (+)-gáfor vzorca II podrobí Grignardovej reakcii s napríklad fenylnagnéziumbromidom. Reakcia sa vykonáva spôsobom, ktorý je sám o sebe známy. Ako reakčné prostredie sa môže výhodne použiť tetrahydrofurán. Fenylnagnéziumbromid môže byť použitý v množstve 1 až 3 moly, výhodne okolo 1,5 molu na 1 mol (+)-gáfru vzorca II. Výhodne sa postupuje tak, že sa najprv pripraví Grignardovo činidlo z horčíka a brómbenzénu v použitom rozpúšťadle a potom sa pridá roztok (+)-gáfru vzorca II v organickom rozpúšťadle pri teplote varu reakčnej zmesi. Je výhodné použiť rovnaké rozpúšťadlo na prípravu Grignardovho činidla a na rozpustenie (+)-gáfru vzorca II. Ako rozpúšťadlo sa výhodne môže použiť tetrahydrofurán. Výhodne sa reakcia vykonáva pri teplote varu reakčnej zmesi.

Reakčná zmes sa potom ochladí a získaný adukt sa hydrolyzuje. Hydrolyza sa môže vykonať známym spôsobom, výhodne v kyslom prostredí. Na tieto účely je výhodné použiť kyselinu chlorovodíkovú.

(1R,2S,4R)-(-)-2-[fenyl]-1,7,7-tri-[metyl]-bicyklo[2.2.1]heptan-2-ol vzorca III získaný po rozklade Grignardovho komplexu sa môže podrobiť alkylácii bez čistenia reakčnej zmesi, ktorá ho obsahuje. Reakcia sa môže vykonať v prítomnosti nezreagovaného (+)-gáfru vzorca II. Avšak toto vedie k tvorbe len malého množstva alkylovaných vedľajších produktov, keďže podľa postupu predkladaného vynálezu je potlačená tvorba (1R,3S,4R)-3-[(2'-(N,N-dimetylamino)-etyl)]-1,7,7-tri-[metyl]-bicyklo[2.2.1]heptan-2-ónu vzorca V.

Ako bolo uvedené vyššie, alkylácia sa vykonáva v rozpúšťadle, ktoré nepodporuje alkylačnú reakciu v polohe 3 (+)-gáfru vzorca II, tj. kde (+)-gáfor vzorca II je alkylovaný v polohe 3 len vo veľmi malom rozsahu. Ako organické rozpúšťadlo sa používa dioxán, pretože v médiu obsahujúcom dioxán prebieha alkylácia (+)-gáfru vzorca II nanajvýš len vo veľmi malom rozsahu a následkom toho nie je množstvo nežiaduceho (1R,3S,4R)-3-[(2'-{N,N-dimetylamino}-etyl)]-1,7,7-tri-[metyl]-bicyklo[2.2.1]heptan-2-ónu vzorca V v konečnom produkte (1R,2S,4R)-(-)-2-[(2'-{N,N-dimetylamino}-etoxy)]-2-[fenyl]-1,7,7-tri-[metyl]-bicyklo[2.2.1]heptánu vzorca I väčšie než 0,2 % hmotnostných.

Asymetrické centrá (1R,2S,4R)-(-)-2-[(2'-{N,N-dimetylamino}-etoxy)]-2-[fenyl]-1,7,7-tri-[metyl]-bicyklo[2.2.1]heptánu vzorca I v polohách 1 a 4 sú odvodené od (+)-1,7,7-tri-[metyl]-bicyklo[2.2.1]heptan-2-ónu {(+)-gáfor} vzorca II.

Alkylácia sa vykonáva v prítomnosti bázičného činidla tvoriaceho soľ. Výraz "bázičné činidlo tvoriace soľ" znamená bázičné zlúčeniny, ktoré prevádzajú hydroxyskupinu na soľ. Na tieto účely sa môžu výhodne použiť amidy alkalických kovov, napríklad amid sodný alebo hydridy alkalických kovov, napríklad sa môže použiť hydrid sodný. Je výhodné použiť amid sodný.

Výhodne sa ako (2-{halogén}-etyl)-dimetylamín použije (2-{chlór}-etyl)-dimetylamín.

Výhodne sa bázičné činidlo tvoriace soľ použije v množstve 1 až 3 molov, výhodne 1,5 až 2 moly na 1 mol (1R,2S,4R)-(-)-2-[fenyl]-1,7,7-tri-[metyl]-bicyklo[2.2.1]heptan-2-olu vzorca III. Alkylačné činidlo sa výhodne používa v množstve 1,0 až 2,5 molov, výhodne 1 až 1,1 molu vzhľadom na bázičné činidlo tvoriace soľ. Alkylačná reakcia (1R,2S,4R)-(-)-2-[fenyl]-1,7,7-tri-[metyl]-bicyklo[2.2.1]heptan-2-olu vzorca III s (2-{halogén}-etyl)-dimetylamínom sa výhodne vykoná za zahrievania, najmä pri teplote varu reakčnej zmesi. Vhodne sa reakcia vykonáva po dobu okolo 3 až 5 hodín. Výhodne je reakčná doba okolo 4 hodín.

(1R,2S,4R)-(-)-2-[(2'-{N,N-dimetylamo}-etoxy)]-2-[fenyl]-1,7,7-tri-[metyl]-bicyklo[2.2.1]heptán vzorca I sa môže previesť na farmaceuticky prijateľnú soľ, výhodne fumarát, prípadne bez izolácie skôr menovanej. Výhodne sa postupuje nasledovne: z reakčnej zmesi získanej po alkylácii sa odstránia filtráciou pri teplote 0 až 30 °C, výhodne 20 °C, anorganické soli, načo sa pridá k filtrátu farmaceuticky prijateľná kyselina, výhodne kyselina fumarová v približne ekvimolárnom množstve (1,0 až 1,5 molu). Kryštalický produkt vyzrážaný z prostredia ako je dioxán sa odfiltruje.

Keďže (1R,2S,4R)-(-)-2-[(2'-{N,N-dimetylamo}-etoxy)]-2-[fenyl]-1,7,7-tri-[metyl]-bicyklo[2.2.1]heptán vzorca I alebo jeho farmaceuticky prijateľné adičné soli s kyselinami, najmä (1R,2S,4R)-(-)-2-[(2'-{N,N-dimetylamo}-etoxy)]-2-[fenyl]-1,7,7-tri-[metyl]-bicyklo[2.2.1]heptán fumarát (1:1), získané postupom podľa vynálezu obsahujú v súlade s liekopisom nie viac než 0,2 % (1R,3S,4R)-3-[(2'-{N,N-dimetylamo}-etyl)]-1,7,7-tri-[metyl]-bicyklo[2.2.1]heptan-2-ónu vzorca V, resp. jeho farmaceuticky prijateľnej adičnej soli s kyselinou, eliminuje sa postupom podľa vynálezu rekryštalizácia z dimetylformamidu, používaná pri známych metódach, ktorá aj tak vedie len k nedostatočnému čisteniu, a preto tu nie je tiež treba odstraňovať stopy dimetylformamidu z farmaceuticky aktívnej zlúčeniny spôsobmi, ktoré nie sú pre daný účel vhodné. To je tiež významným pokrokom s ohľadom na nemožnosť odstrániť dimetylformamid v nevyhnutnom rozsahu vzhľadom na jeho vysokú teplotu varu, pri ktorej by sa (1R,2S,4R)-(-)-2-[(2'-{N,N-dimetylamo}-etoxy)]-2-[fenyl]-1,7,7-tri-[metyl]-bicyklo[2.2.1]heptán vzorca I rozkladal.

Výhoda postupu podľa predkladaného vynálezu spočíva, okrem poskytnutia produktu vysokej čistoty splňujúceho striktné požiadavky liekopisu, v tom, že môže byť vykonaný s vynikajúcim výťažkom. Tak výťažok okolo 46 % uvedený v príkladoch je podstatne vyšší než výťažky opísané v stave techniky, ktoré neprevyšujú 25 %, dokonca i v prípade, ak sa (+)-gáfor recirkuluje niekoľkokrát.

Ďalším predmetom predkladaného vynálezu sú liečiva, ktoré sú charakterizované tým, že obsahujú ako účinnú zložku 1 alebo viac zlúčenín podľa vynálezu vyššie uvedenej definície, výhodne spoločne s jedným alebo viacerými excipientami používanými pre farmaceutické prostriedky.

Výhodne obsahujú liečiva podľa predkladaného vynálezu ako účinnú zložku (1R,2S,4R)-(-)-2-[(2'-{N,N-dimetylamino}-etoxy)]-2-[fenyl]-1,7,7-tri-[metyl]-bicyklo[2.2.1]heptán fumarát (1:1) podľa definície uvedenej vyššie.

Výhodne sú liečiva podľa vynálezu vo forme farmaceutických prostriedkov. Môžu sa pripraviť známymi spôsobmi farmaceutickej techniky. Prostriedky sú výhodne vhodné na orálne podanie, napríklad tablety, potiahnuté tablety, kapsule, roztoky, emulzie, suspenzie alebo na parenterálne podanie, napríklad intravenózne, perkutánne alebo intramuskulárne injektovateľné roztoky. Prostriedky môžu obsahovať obvyklé nosiče, napríklad škrob, laktózu a/alebo uhličitan vápenatý, a/alebo vodu, polyalkylénglykoly, roztok chloridu sodného a/alebo roztok dextrózy. Farmaceutické prostriedky môžu tiež obsahovať obvyklé farmaceutické pomocné činidlá, napríklad emulgačné, stabilizačné, suspenzačné a/alebo dezintegračné činidlá, soli na modifikáciu osmotického tlaku, pufrý a/alebo anti-oxidanty.

Ďalším predmetom predkladaného vynálezu je použitie zlúčenín podľa vynálezu vyššie uvedenej definície na prípravu anxiolytických liečiv.

Výhodne sa ako zlúčenina podľa vynálezu v rámci vyššie uvedenej definície použije (1R,2S,4R)-(-)-2-[(2'-{N,N-dimetylamino}-etoxy)]-2-[fenyl]-1,7,7-tri-[metyl]-bicyklo[2.2.1]heptán fumarát (1:1).

Vynález je ďalej ilustrovaný nasledujúcimi príkladmi, ktoré však majú len ilustratívny charakter a v žiadnom prípade neobmedzujú rozsah vynálezu. Teploty topenia udávané v príkladoch majú nekorigované hodnoty.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Príklad 1

(1R,2S,4R)-(-)-2-[(2'-{N,N-dimetylamino}-etoxy)]-2-[fenyl]-1,7,7-tri-
[metyl]-bicyklo[2.2.1]heptán fumarát (1:1) [vzorec I]

Grignardova reakcia

K suspenzii 48,6 g (1,5 g atóm) horčíkových hobliniek a 600 ml bezvodého tetrahydrofuránu sa pridá pri teplote varu 20 ml časti zmesi 236 g (1,5 mol) brómbenzénu a 200 ml bezvodého tetrahydrofuránu. Hneď ako začne Grignardova reakcia, pridá sa po kvapkách počas 1 hodiny k suspenzii zvyšok brómbenzénovej zmesi. Reakčná zmes sa zahrieva do varu, pokiaľ sa horčík úplne nerozpustí. Za stáleho zahrievania sa ku Grignardovej zlúčenine pridá počas okolo 1/2 hodiny roztok 152,2 g (1,0 mol) (+)-gáfru vzorca II a 300 ml bezvodého tetrahydrofuránu a reakčná zmes sa zahrieva do varu ďalších 5 hodín.

Hydrolyza

Reakčná zmes sa ochladí na 25 °C a za miešania pri 0 °C sa vleje do zmesi 500 ml heptánu, 400 g ľadu, 30 g chloridu sodného a 150 ml koncentrovanej kyseliny chlorovodíkovej. Organická fáza sa oddelí a alkalizuje sa na pH 10 pridaním 25% hmotn./objem. vodného roztoku hydroxidu amónneho. Separácia sa opakuje a roztok sa suší a odparí sa vo vákuu. Tak sa získa 220 g bezfarebného oleja.

Analýza na základe plynovej chromatografie

- Skúška sa vykonáva na plynovom chromatografe Perkin Elmer Autosystem.
- Dĺžka 10 m (0,25 mm).
- Pevná fáza 14% kyanopropyl 14% metylpolysiloxán (CPSil-19CB, Chrompack [Handelsprodukt]), kapilárna kolóna.
- Vstrekovanie sa vykonáva pri 200 °C.
- Vyhrievacia rýchlosť 10 °C/minútu
- Nosný plyn: hélium
- Detektor: FID, teplota vstrekovania 200 °C, konečná teplota 250 °C, tlak plynu 40 kPa

Obsah (1R,2S,4R)-(-)-2-[fenyl]-1,7,7-tri-[metyl]-bicyklo[2.2.1]heptan-2-olu: 66,5 %

Obsah (+)-gáfru: 25 %.

Éterifikácia

K suspenzii 45,5 g (1,05 mol) amidu sodného (obsah 90% hmotn./hmotn.) a 500 ml bezvodého dioxánu sa pridá pri teplote varu počas 0,5 hodiny zmes 220 g bezfarebného oleja získaného hydrolyzou obsahujúceho (1R,2S,4R)-(-)-2-[fenyl]-1,7,7-tri-[metyl]-bicyklo[2.2.1]heptan-2-ol a 100 ml bezvodého dioxánu. Zmes sa zahrieva pri teplote varu dve hodiny, potom sa pridá 113,0 g (1,05 mol) (2-{chlór}-etyl)-dimetylamínu a reakčná zmes sa zahrieva na teplotu varu ďalšie 4 hodiny.

Tvorba fumarátovej soli

Suspenzia ochladená na 20 °C sa filtruje a k číremu filtrátu sa pridá za intenzívneho miešania 121,9 g (1,05 mol) kyseliny fumarovej. Reakčná zmes sa zahrieva pri teplote varu po dobu 10 minút, potom sa ochladí na 15 °C, mieša sa ďalšiu hodinu a filtruje sa. Filtračný koláč sa premyje dioxánom, vodou a eta-

nolom a suší sa pri 80 °C dokiaľ sa nezbaví rozpúšťadla. Tak sa získa 190,5 (0,456 mol) bielych kryštálov, výťažok 45,6 % [vzťahnuté na (+)-gáfor]. Teplota topenia bielych kryštálov je 214 až 216 °C.

Analýza pre vzorec $C_{20}H_{31}NO \cdot C_4H_4O_4$ (417,55)

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

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

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

Produkt obsahuje menej než 0,05 % (1R,3S,4R)-3-[(2'-{N,N-dimetylamino}-etyl)]-1,7,7-tri-[metyl]-bicyklo[2.2.1]heptan-2-ón fumarátu (1:1).

Příklad 2 (porovnávací příklad)

(1R,2S,4R)-(-)-2-[(2'-{N,N-dimetylamino}-etoxy)]-2-[fenyl]-1,7,7-tri-[metyl]-bicyklo[2.2.1]heptán fumarát (1:1) [vzorec I]

Reprodukcia postupu opísaného v maďarskom patente č. 212 574

Grignardova reakcia

Ku Grignardovej zlúčenine pripravenej z 5,52 g (0,23 g atóm) horčíkových hobliniek a 36,1 g (0,23 mol) brómbenzénu v 200 ml bezvodého dietyléteri sa pridá roztok 30,4 g (0,20 mol) (+)-gáfru a 50 ml bezvodého dietyléteri. Reakčná zmes sa zahrieva do varu po dobu 5 hodín. Grignardov komplex sa rozloží pridaním ľadom chladeného vodného roztoku 20 g chloridu amónneho, zmes sa premyje trikrát vždy s 30 ml vody, rozdelí sa, suší sa nad bezvodým síranom hořečnatým a rozpúšťadlo sa odstráni odparením. Tak sa získa 40,5 g bezfarebného oleja, ktorý podľa plynovej chromatografie obsahuje

57,5 % gáfor vzorca II

5,8 % 1,7,7-tri-[metyl]-bicyklo[2.2.1]heptan-2-ólu [borneol];

34,5 % (1R,2S,4R)-(-)-2-[fenyl]-1,7,7-tri-[metyl]-bicyklo[2.2.1]heptan-2-olu vzorca III; a

2,2 % ďalších nečistôt v malom množstve.

Éterifikácia

K suspenzii 3,4 g (67 milimol) hydridu sodného (47,5 % hmotn./hmotn. disperzia) a 50 ml bezvodého toluénu sa pridá roztok 40,0 g oleja získaného Grignardovou reakciou obsahujúceho (1R,2S,4R)-(-)-2-[fenyl]-1,7,7-tri-[metyl]-bicyklo[2.2.1]heptan-2-ol vzorca III a 30 ml bezvodého toluénu. Reakčná zmes sa zahrieva do varu po dobu 1 hodiny, načo sa pridá pri teplote varu roztok 6,85 g (67 milimol) (2-{chlór}-etyl)-dimetylamínu a 10 ml toluénu. Reakčná zmes sa zahrieva do varu ďalšie 4 hodiny.

Separácia

Reakčná zmes sa premyje trikrát zakaždým 25 ml vody. Produkt sa extrahuje tromi rovnakými dielmi roztoku 18 g (0,12 mol) kyseliny vínnej a 40 ml vody. Fázy sa oddelia, vodná vrstva sa spojí, alkalizuje sa na pH 10 pomocou koncentrovaného roztoku hydroxidu amónneho, extrahuje sa trikrát vždy 20 ml dichlóretánu, suší sa nad síranom horečnatým a rozpúšťadlo sa odstráni vo vákuu. Tak sa získa 14,5 g bezfarebného oleja, ktorý podľa analýzy plynovou chromatografiou obsahuje

74,2 % (1R,2S,4R)-(-)-2-[(2'-{N,N-dimetylamino}-etoxy)]-2-[fenyl]-1,7,7-tri-[metyl]-bicyklo[2.2.1]heptánu vzorca I;

16,5 % (1R,4R)-2-[(2'-{N,N-dimetylamino}-etoxy)]-1,7,7-tri-[metyl]-bicyklo[2.2.1]heptánu vzorca IV;

6,5 % (1R,3S,4R)-3-[(2'-{N,N-dimetylamino}-etyl)]-1,7,7-tri-[metyl]-bicyklo[2.2.1]heptan-2-ónu vzorca V;

niekoľko % ďalších nedefinovaných nečistôt, každá v množstve pod 1 %.

Tvorba fumarátovej soli

K roztoku 14,0 g bázy (1R,2S,4R)-(-)-2-[(2'-{N,N-dimetylamino}-etoxy)]-2-[fenyl]-1,7,7-tri-[metyl]-bicyklo[2.2.1]heptánu vzorca I uvoľneného z tartrátovej soli a 150 ml etanolu sa pridá pri 70 °C 5,07 g (43,6 mmol) kyseliny fumarovej. Produkt sa filtruje pri 0 °C a rekryštalizuje sa z 50 ml dimetylformamidu.

Tak sa získa 13,5 g žiadaného produktu (1R,2S,4R)-(-)-2-[(2'-{N,N-dimetylamino}-etoxy)]-2-[fenyl]-1,7,7-tri-[metyl]-bicyklo[2.2.1]heptán fumarátu (1:1) vzorca I vo forme bielych kryštálov. Výťažok 16,2 % [vzťahnuté na (+)-gáfor]. Analýzou plynovou chromatografiou bolo v produkte nájdených 0,5 % (1R,3S,4R)-3-[(2'-{N,N-dimetylamino}-etyl)]-1,7,7-tri-[metyl]bicyklo[2.2.1]heptan-2-ónu vzorca V. Teplota topenia 214 až 216 °C.

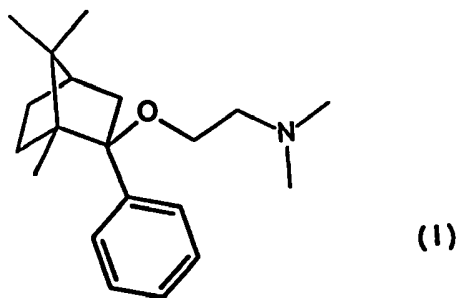
Analýza pre vzorec $C_{20}H_{31}NO \cdot C_4H_4O_4$ (417,55)

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

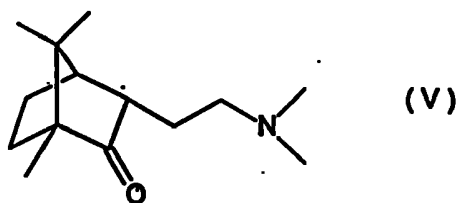
nájdené: C % = 69,16; H % = 8,52 %; N % = 3,32 %.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. (1R,2S,4R)-(-)-2-[(2'-{N,N-dimetylamino}-etoxy)]-2-[fenyl]-1,7,7-tri-[metyl]-bicyklo[2.2.1]heptán vzorca I



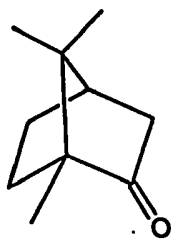
a jeho farmaceuticky prijateľné adičné soli s kyselinami, neobsahujúce viac než 0,2 % (1R,3S,4R)-3-[(2'-{N,N-dimetylamino}-etyl)]-1,7,7-tri-[metyl]-bicyklo[2.2.1]heptan-2-ónu vzorca V



alebo jeho farmaceuticky prijateľnú adičnú soľ s kyselinou.

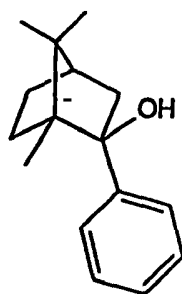
2. (1R,2S,4R)-(-)-2-[(2'-{N,N-dimetylamino}-etoxy)]-2-[fenyl]-1,7,7-tri-[metyl]-bicyklo[2.2.1]heptán fumarát (1:1) podľa nároku 1, neobsahujúci viac než 0,2 % (1R,3S,4R)-3-[(2'-{N,N-dimetylamino}-etyl)]-1,7,7-tri-[metyl]-bicyklo[2.2.1]heptan-2-ón fumarátu (1:1).

3. (1R,2S,4R)-(-)-2-[(2'-{N,N-dimetylamino}-etoxy)]-2-[fenyl]-1,7,7-tri-[metyl]-bicyklo[2.2.1]heptán vzorca I podľa nároku 1 alebo 2 a jeho farmaceuticky prijateľné adičné soli s kyselinami, neobsahujúce viac než 0,05 % (1R,3S,4R)-3-[(2'-{N,N-dimetylamino}-etyl)]-1,7,7-tri-[metyl]-bicyklo[2.2.1]heptan-2-ónu vzorca V alebo jeho farmaceuticky prijateľnú adičnú soľ s kyselinou.
4. (1R,2S,4R)-(-)-2-[(2'-{N,N-dimetylamino}-etoxy)]-2-[fenyl]-1,7,7-tri-[metyl]-bicyklo[2.2.1]heptán fumarát (1:1) podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 3, neobsahujúci viac než 0,05 % (1R,3S,4R)-3-[(2'-{N,N-dimetylamino}-etyl)]-1,7,7-tri-[metyl]-bicyklo[2.2.1]heptan-2-ón fumarátu (1:1).
5. Spôsob prípravy (1R,2S,4R)-(-)-2-[(2'-{N,N-dimetylamino}-etoxy)]-2-[fenyl]-1,7,7-tri-[metyl]-bicyklo[2.2.1]heptánu vzorca I a jeho farmaceuticky prijateľných adičných solí s kyselinami podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 4, pri ktorom sa (+)-1,7,7-tri-[metyl]-bicyklo[2.2.1]heptan-2-ón {(+)-gáfor} vzorca II



(II)

konvertuje na (1R,2S,4R)-(-)-2-[fenyl]-1,7,7-tri-[metyl]-bicyklo[2.2.1]heptan-2-ol vzorca III



(III)

reakciou skôr uvedenej zlúčeniny s organokovovou zlúčeninou, pokiaľ je to nevyhnutné, vykoná sa rozklad reakčného produktu, a takto získaný (1R,2S,4R)-(-)-2-[fenyl]-1,7,7-tri-[metyl]-bicyklo[2.2.1]heptan-2-ol vzorca III sa nechá reagovať s (2-{halogén}-etyl)-dimetylamínom v prítomnosti bázičného činidla tvoriaceho soľ v organickom rozpúšťadle, a ak je to žiaduce, takto získaná báza (1R,2S,4R)-(-)-2-[(2'-{N,N-dimetylamino}-eťoxy)]-2-[fenyl]-1,7,7-tri-[metyl]-bicyklo[2.2.1]heptánu vzorca I sa konvertuje na soľ, vyznačujúci sa tým, že sa reakcia (1R,2S,4R)-(-)-2-[fenyl]-1,7,7-tri-[metyl]-bicyklo[2.2.1]heptan-2-olu vzorca III a (2-{halogén}-etyl)-dimetylamínu vykonáva v prostredí obsahujúcom ako rozpúšťadlo dioxán.

6. Spôsob podľa nároku 5, vyznačujúci sa tým, že sa pri reakcii Grignardovho typu používa ako organokovové činidlo fenylmagnéziumhalogenid.
7. Spôsob podľa nároku 5 alebo 6, vyznačujúci sa tým, že sa použije fenylmagnéziumbromid.
8. Spôsob podľa nároku 5 až 7, vyznačujúci sa tým, že sa použije fenylmagnéziumchlorid.

9. Spôsob podľa ktoréhokoľvek z nárokov 5 až 8, vyznačujúci sa tým, že sa ako (2-{halogén}-etyl)-dimetylamín použije (2-{chlór}-etyl)-dimetylamín.
10. Spôsob podľa ktoréhokoľvek z nárokov 5 až 9, vyznačujúci sa tým, že sa ako bázičné činidlo tvoriace soľ použije amid sodný.
11. Spôsob podľa ktoréhokoľvek z nárokov 5 až 10, vyznačujúci sa tým, že sa alkylačná reakcia (1R,2S,4R)-(-)-2-[fenyl]-1,7,7-tri-[metyl]-bicyklo[2.2.1]heptan-2-olu vzorca III s (2-{halogén}-etyl)-dimetylamínom vykonáva počas zahrievania, najmä pri teplote varu reakčnej zmesi.
12. Spôsob podľa ktoréhokoľvek z nárokov 5 až 11, vyznačujúci sa tým, že konverzia (1R,2S,4R)-(-)-2-[(2'-{N,N-dimetylamino}-etoxy)]-2-[fenyl]-1,7,7-tri-[metyl]-bicyklo[2.2.1]heptánu vzorca I na fumarát (1:1) sa vykonáva bez izolácie skôr uvedeného.
13. Liečiva, vyznačujúce sa tým, že obsahujú ako účinnú zložku 1 alebo viac zlúčenín podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 4 v rozsahu tam uvedených definícií, výhodne spoločne s jedným alebo viac excipientami obvyklými vo farmaceutických prípravkoch.
14. Liečiva podľa nároku 13, vyznačujúce sa tým, že obsahujú ako aktívnu zložku (1R,2S,4R)-(-)-2-[(2'-{N,N-dimetylamino}-etoxy)]-2-[fenyl]-1,7,7-tri-[metyl]-bicyklo[2.2.1]heptán fumarát (1:1) podľa nároku 2 alebo 4.

15. Použitie zlúčenín podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 4 na prípravu anxiolytických liečiv.

16. Použitie podľa nároku 15, vyznačujúce sa tým, že sa (1R,2S,4R)-(-)-2-[(2'-{N,N-dimetylamino}-etoxy)]-2-[fenyl]-1,7,7-tri-[metyl]-bicyklo[2.2.1]heptán fumarát (1:1) podľa nároku 2 až 4 použije ako zlúčenina podľa nároku 1 až 4.