



(19)  
Bundesrepublik Deutschland  
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 600 06 097 T2 2004.06.17**

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 177 167 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **600 06 097.7**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/HU00/00044**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **00 929 730.0**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 00/68183**

(86) PCT-Anmeldetag: **10.05.2000**

(87) Veröffentlichungstag

der PCT-Anmeldung: **16.11.2000**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **06.02.2002**

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: **22.10.2003**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **17.06.2004**

(51) Int Cl.7: **C07C 217/12**

**A61P 25/22, A61K 31/13**

(30) Unionspriorität:

**9901559 P 11.05.1999 HU**

(73) Patentinhaber:

**Egis Gyógyszergyár RT., Budapest, HU**

(74) Vertreter:

**Beszédes, S., Dipl.-Chem. Dr.rer.nat., Pat.-Anw.,  
85221 Dachau**

(84) Benannte Vertragsstaaten:

**AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,  
LI, LU, MC, NL, PT, SE**

(72) Erfinder:

**LUKACS, Gyula, H-1163 Budapest, HU; SIMIG,  
Gyula, H-1126 Budapest, HU; MEZEI, Tibor, H-1221  
Budapest, HU; BUDAI, Zoltán, H-1023 Budapest,  
HU; PORCS-MAKKAY, Márta, H-1039 Budapest,  
HU; KRASZNAI, György, H-1172 Budapest, HU;  
NAGY, Kálmán, H-1025 Budapest, HU;  
VERECZKEYNE DONATH, Györgyi, H-1034  
Budapest, HU; SZABO, Tibor, H-1144 Budapest,  
HU; NEMETH, Norbert, H-1113 Budapest, HU;  
SZULAGYI, János, H-1033 Budapest, HU**

(54) Bezeichnung: **HOCHREINE (1R, 2S, 4R)-(-)-2-[(2'-(N,N-DIMETHYLAMINO)-ETHOXY)]-2-[PHENYL]-1,7,7-TRI-[METHYL]-BICYCLO[2.2.1]HEPTAN UND IHRE PHARMAZEUTISCH AKZEPTIERBAREN SÄURE-ADDITIONS-SALZE, VERFAHREN ZU IHRER HERSTELLUNG SOWIE SIE ENTHALTENDES MEDIKAMENT.**

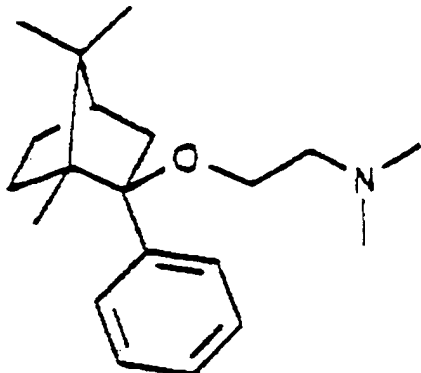
Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

## Beschreibung

[0001] Die Erfindung betrifft ein hochreines (1R,2S,4R)-(-)-2-[(2'-{N,N-Dimethylamino}-ethoxy)]-2-[phenyl]-1,7,7-tri-[methyl]-bicyclo[2.2.1]heptan und pharmazeutisch annehmbare Säureadditionssalze davon und ein Verfahren zur Herstellung dieser Verbindungen sowie Medikamente, welche eine oder mehrere dieser Verbindungen enthalten, und ihre Verwendung.

[0002] Das 2-(E)-Butendioat (1 : 1)-Salz (Fumarat) von (1R,2S,4R)-(-)-2-[(2'-{N,N-Dimethylamino}-ethoxy)]-2-[phenyl]-1,7,7-tri-[methyl]-bicyclo[2.2.1]heptan der Formel



I

ist ein bekannter anxiolytisch wirksamer Grundstoff mit der allgemeinen INN-Bezeichnung "Dermaciclän Fumarat".

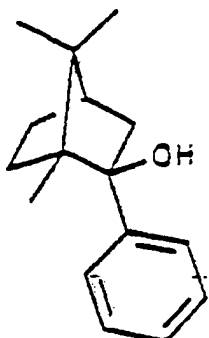
[0003] Die Verbindung der Formel I fällt unter die allgemeine Formel I des ungarischen Patents Nr. 179 164 wurde jedoch nicht wirklich und explizit in dieser Patentschrift offenbart, noch wurde die Herstellung davon beispielhaft belegt. Gemäß dem ungarischen Patent Nr. 179 164 werden die Alkanolamincycloalkylether der allgemeinen Formel I durch die Umsetzung von (+)-1,7,7-Tri-[methyl]-bicyclo[2.2.1]heptan-2-on, d. h. (+)-Campher, der Formel



mit der entsprechenden organischen Metallverbindung, Unterziehen des erhaltenen Adduktes einer Hydrolyse und Einführen auf der Hydroxygruppe des erhaltenen Produktes der basischen Seitenkette durch Veretherung. Als organische Metallverbindung wird eine Grignard-Verbindung oder eine organische Alkalimetallverbindung, vorzugsweise eine Lithium- oder Natriumverbindung, verwendet.

[0004] Die Herstellung der Verbindung der Formel I wurde in der Tat in dem ungarischen Patent Nr. 212 574 beschrieben.

[0005] Die Essenz dieses Verfahrens ist, dass die Reinigung des Produktes in einer späteren Stufe der Synthese durchgeführt wird. Gemäß dem Verfahren wird (-)-Campher der Formel II einer Grignard-Reaktion mit Phenylmagnesiumbromid in Diethylether unterzogen, um (1R,2S,4R)-(-)-2-[Phenyl]-1,7,7-tri-[methyl]-bicyclo[2.2.1]-heptan-2-ol der Formel



III

mit einer Ausbeute von 28 % (gemäß GC) zu erhalten. Die Verbindung (1R,2S,4R)-(-)-2-[Phe-

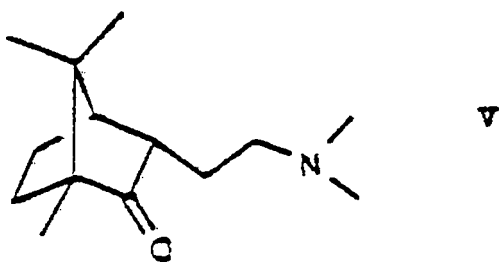
nyl]-1,7,7-tri-[methyl]-bicyclo[2.2.1]heptan-2-ol der Formel III liegt in der Reaktionsmischung vor und ist nicht isoliert. Der Komplex wird zersetzt, die Reaktionsmischung wird ohne Reinigung zu dem Natriumsalz durch die Reaktion mit Natriumamid oder Natriumhydrid umgewandelt, und das erhaltene Natriumsalz wird mit wasserfreiem (2-{Chlor}-ethyl)-dimethylamin in Toluol als Medium umgesetzt. Die Reaktionsmischung enthält neben der Base (1R,2S,4R)-(-)-2-[(2'-(N,N-Dimethylamino)-ethoxy)]-2-[phenyl]-1,7,7-tri-[methyl]-bicyclo[2.2.1]heptan der Formel I (welche in einer Menge von 20 bis 30% vorliegt) eine beträchtliche Menge an Verunreinigungen und Ausgangsmaterialien, z. B. nicht umgesetzten (+)-Campher der Formel II, (1R,2S,4R)-(-)-2-[Phenyl]-1,7,7-tri-[methyl]-bicyclo[2.2.1]heptan-2-ol, 1,7,7-Tri-[methyl]-bicyclo[2.2.1]heptan-2-ol und Biphenyl-, Triphenyl-Verunreinigungen etc. Die Base (1R,2S,4R)-(-)-2-[(2'-(N,N-Dimethylamino)-ethoxy)]-2-[phenyl]-1,7,7-tri-[methyl]-bicyclo[2.2.1]heptan der Formel I wird von den Verunreinigungen durch Extraktion mit wässriger Weinsäure abgetrennt, woraufhin die Base freigesetzt wird und das Fumaratsalz gebildet wird. Die Gesamtmenge an nicht umgesetzten (+)-Campher der Formel II und (1R,2S,4R)-(-)-2-[Phenyl]-1,7,7-tri-[methyl]-bicyclo[2.2.1]heptan-2-ol der Formel III verbleibt in der organischen Phase des Weinsäure-Extraktionsschrittes, welche erneut in der Grignard-Reaktion nach Entfernung vom Lösungsmittel und Wasser verwendet werden kann (d. h. es kann zu dem Verfahren rückgeführt werden). Somit kann der verwendete (+)-Campher in effizienterer Weise genutzt werden; ohne Rezirkulierung können nur etwa 16 Gew.-% des verwendeten (+)-Camphers benutzt werden, wohingegen im Fall einer einmaligen und dreifachen Rezirkulierung dieser Wert auf 22 Gew.-% bzw. 25 Gew.-% erhöht wird.

[0006] Es ist sehr wichtig und es muss betont werden, dass ein beträchtlicher Teil des (+)-Camphers der Formel II, der in der Grignard-Reaktion verwendet wird, nicht reagiert, und dieses Ausgangsmaterial kann technisch nicht von dem gewünschten Produkt entfernt werden, und zwar aufgrund der physikalischen Eigenschaften von (+)-Campher und der Labilität der gebildeten Verbindung (1R,2S,4R)-(-)-2-[Phenyl]-1,7,7-tri-[methyl]-bicyclo[2.2.1]heptan-2-ol der Formel III, da die Verbindung (1R,2S,4R)-(-)-3-[phenyl]-1,7,7-tri-[methyl]-bicyclo[2.2.1]heptan-2-ol der Formel III für eine Zersetzung empfänglich ist. Aus diesem Grund findet gemäß dem in dem ungarischen Patent Nr. 212 574 beschriebenen Prozess der Alkylierungsschritt immer in Gegenwart von (+)-Campher der Formel II statt.

[0007] Das Vorstehende führt zu den Nachteilen des in dem ungarischen Patent Nr. 212 574 beschriebenen Verfahrens. Die Alkalihydride und Amide, die in dem ersten Schritt der Alkylierungsreaktion verwendet werden, bilden nicht nur Salze mit dem Alkohol (1R,2S,4R)-(-)-2-[Phenyl]-1,7,7-tri-[methyl]-bicyclo[2.2.1]heptan-2-ol der Formel III, sondern auch mit (+)-Campher der Formel II und anderen ein aktives Wasserstoffatom enthaltenden Verbindungen, welche in der Reaktionsmischung vorliegen. Aus diesem Grund werden neben der gewünschten Verbindung (1R,2S,4R)-(-)-2-[(2'-(N,N-Dimethylamino)-ethoxy)]-2-[phenyl]-1,7,7-tri-[methyl]-bicyclo[2.2.1]heptan der Formel I weitere alkylierte Derivate, die z. B. aus nicht umgesetztem (+)-Campher gebildet werden, erhalten, und die gewünschte Verbindung (1R,2S,4R)-(-)-2-[(2'-(N,N-Dimethylamino)-ethoxy)]-2-[phenyl]-1,7,7-tri-[methyl]-bicyclo[2.2.1]heptan der Formel I wird aus der Mischung, welche solche Verunreinigungen und ebenfalls nicht umgesetzten (+)-Campher und (1R,2S,4R)-(-)-2-[phenyl]-1,7,7-tri-[methyl]-bicyclo[2.2.1]heptan-2-ol der Formel II und III enthält, rückgewonnen. Die rohe Verbindung (1R,2S,4R)-(-)-2-[(2'-(N,N-Dimethylamino)-ethoxy)]-2-[phenyl]-1,7,7-tri-[methyl]-bicyclo[2.2.1]heptan der Formel I kann nur mit Hilfe der Umkristallisation aus Dimethylformamid gereinigt werden, obgleich dies unvollständig ist Gleichwohl können mit Hilfe der Umkristallisation nur nicht-basische Verunreinigungen vollständig entfernt werden, welche keine Salze bilden.

[0008] Ein weiterer Nachteil der Umkristallisation aus Dimethylformamid ist der, dass die Spuren des Lösungsmittels nicht aus dem gewünschten pharmazeutischen wirksamen Hauptstoff bis zum erforderlichen Ausmaß entfernt werden können. In dieser Hinsicht ist anzumerken, dass gemäß ICH [(International analytical requirements) Internationale analytische Anforderungen, angenommen von den US, Japan und der EU] das Limit an Dimethylformamid 880 ppm (0.088 Gew.-%) ist. Der Grund dafür, dass das Dimethylformamid nicht bis zu einem solchen Ausmaß entfernt werden kann, dass jedoch größere Mengen davon in dem Produkt verbleiben, ist der hohe Siedepunkt von Dimethylformamid auf der einen Seite, und die Empfindlichkeit von (1R,2S,4R)-(-)-2-[(2'-(N,N-Dimethylamino)-ethoxy)]-2-[phenyl]-1,7,7-tri-[methyl]-bicyclo[2.2.1]heptan der Formel I gegenüber einer thermischen Behandlung auf der anderen Seite.

[0009] Es wurde herausgefunden, dass in dem Fall der Alkylierungsreaktion von (1R,2S,4R)-(-)-2-[Phenyl]-1,7,7-tri-[methyl]-bicyclo[2.2.1]heptan-2-ol der Formel III, die mit (2-{Chlor}-ethyl)-dimethylamin, wobei (+)-Campher der Formel II immer vorliegt, durchgeführt wird, zur Bildung von beträchtlichen Mengen an Nebenprodukten, z. B. (1R,3S,4R)-3-[(2'-(N,N-Dimethylamino)-ethyl)]-1,7,7-tri-[methyl]-bicyclo[2.2.1]heptan-2-on der Formel



führt.

[0010] Das Nebenprodukt (1R,3S,4R)-3-((2'-{N,N-Dimethylamino}-ethyl))-1,7,7-tri-[methyl]-bicyclo[2.2.1]heptan-2-on der Formel V wird wie folgt gebildet: Unter den in der Veretherungsreaktion verwendeten Bedingungen bildet (+)-Campher der Formel II ein Alkalisalz in der Position 3, welches seinerseits mit dem (2-{Chlor}-ethyl)-dimethylamin, was als Alkylierungsmittel verwendet wird, reagiert, wodurch die Verbindung der Formel V erhalten wird. Die Menge des Nebenproduktes der Formel V kann so hoch wie 1 bis 10 % sein. Die Löslichkeit des Fumarats 2-(E)-Butendioats (1 : 1) der Verbindung von (1R,3S,4R)-3-((2'-{N,N-Dimethylamino}-ethyl))-1,7,7-tri-[methyl]-bicyclo[2.2.1]heptan-2-on der Formel V ist in etwa identisch zu der des Fumarats der gewünschten Verbindung (1R,2S,4R)-(-)-2-((2'-{N,N-Dimethylamino}-ethoxy))-2-[phenyl]-1,7,7-tri-[methyl]-bicyclo[2.2.1]heptan der Formel I und kristallisiert deshalb zusammen mit dem Fumarat der Verbindung (1R,2S,4R)-(-)-2-((2'-{N,N-Dimethylamino}-ethoxy))-2-[phenyl]-1,7,7-tri-[methyl]-bicyclo[2.2.1]heptan der Formel I und verunreinigt das gewünschte Endprodukt. Wenn die Veretherung in Toluol durchgeführt wird, wie es in dem ungarischen Patent Nr. 212 574 beschrieben ist, enthält das nach der Salzbildung in Ethanol erhaltene Produkt beträchtliche Mengen der Verunreinigung (1R,3S,4R)-3-((2'-{N,N-Dimethylamino}-ethyl))-1,7,7-tri-[methyl]-bicyclo[2.2.1]heptan-2-on der Formel V.

[0011] Das Salz ist eine in starkem Maße unlösliche Verbindung und kann nur aus Dimethylformamid umkristallisiert werden. Gleichwohl versagt die Unkristallisation aus Dimethylformamid bei der Bereitstellung der Verbindung (1R,2S,4R)-(-)-2-((2'-{N,N-Dimethylamino}-ethoxy))-2-[phenyl]-1,7,7-tri-[methyl]-bicyclo[2.2.1]heptan der Formel I in einer Reinheit, die für die Pharmakopöe erforderlich wäre, und zwar aus folgenden Gründen:

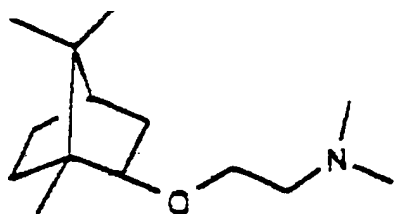
- Das nach der Umkristallisation aus Dimethylformamid erhaltene Produkt enthält immer die Verbindung (1R,3S,4R)-3-((2'-{N,N-Dimethylamino}-ethyl))-1,7,7-tri-(methyl)-bicyclo-[2.2.1]heptan-2-on der Formel V in einer Menge, die über dem Grenzwert liegt, welcher von der Pharmakopöe erlaubt ist (etwa 0,5 %);
- Dimethylformamid besitzt einen hohen Siedepunkt und kann nicht aus dem Produkt im erforderlichen Ausmaß entfernt werden, da bei der hohen Temperatur eine Zersetzung des Produktes stattfindet.

[0012] Eine Reinigung, um Produkte mit einer Reinheit zu erhalten, die ausreichend für Medikamente gemäß der Pharamcopoeia sind, konnte nicht durch die bekannten Reinigungsprozesse, wie der Umkristallisation aus Lösungsmitteln oder der fraktionellen Destillation, erreicht werden. Genauer gesagt, durch die bekannten Verfahren konnte das (1R,2S,4R)-(-)-2-((2'-{N,N-Dimethylamino}-ethoxy))-2-[phenyl]-1,7,7-tri-[methyl]-bicyclo[2.2.1]heptan der Formel I nicht erhalten werden mit nicht mehr als 0,2% (1R,3S,4R)-3-((2'-{N,N-Dimethylamino}-ethyl))-1,7,7-tri-[methyl]-bicyclo[2.2.1]heptan-2-on der Formel V, jedoch nur mit mehr als 0,5 % dieser Verunreinigung.

[0013] Unter Berücksichtigung der strengen Anforderungen der Pharmakopöe können die in einer höheren Menge als 0,2 Gew.-% vorliegenden Verunreinigungen die Verwendung des Hauptwirkstoffes für pharmazeutische Zwecke gefährden. Die Verunreinigung der (1R,3S,4R)-3-((2'-{N,N-Dimethylamino}-ethyl))-1,7,7-tri-[methyl]-bicyclo[2.2.1]heptan-2-on der Formel V kann somit Probleme bei der Verwendung der Verbindung der Formel I als Hauptwirkstoff verursachen.

[0014] Als Zusammenfassung kann behauptet werden, dass, wenn das (1R,2S,4R)-(-)-2-((2'-{N,N-Dimethylamino}-ethoxy))-2-[phenyl]-1,7,7-tri-[methyl]-bicyclo[2.2.1]heptan der Formel I, hergestellt durch das gängige Verfahren, gereinigt wird, Dimethylformamid das einzig denkbare Lösungsmittel wäre. Gleichwohl ist dieses Umkristallisationsverfahren für die Herstellung eines pharmazeutisch aktiven Bestandteils ungeeignet, welches die Anforderungen der Pharmakopöe erfüllt, da Dimethylformamid einen so hohen Siedepunkt besitzt, dass Spuren davon nicht aus dem Produkt bis zu einem ausreichenden Ausmaß entfernt werden können. Bei der hohen erforderlichen Temperatur zersetzt sich die Verbindung (1R,2S,4R)-(-)-2-((2'-{N,N-Dimethylamino}-ethoxy))-2-[phenyl]-1,7,7-tri-[methyl]-bicyclo[2.2.1]heptan der Formel I.

[0015] Wie bereits oben beschrieben, liegt (+)-Campher der Formel II während der Alkylierungsreaktion vor. Aus (+)-Campher wird als weitere Verunreinigung (1R,4R)-2-((2'-{N,N-Dimethylamino}-ethoxy))-1,7,7-tri-[methyl]-bicyclo[2.2.1]heptan der Formel



IV

gebildet. Wenn ein Alkalimetallhydrid oder Alkalimetallamid als ein basisches Salz bildendes Mittel verwendet wird, liegt die Menge der Verunreinigung (1R,4R)-2-[(2'-{N,N-Dimethylamino}-ethoxy)]-1,7,7-tri-[methyl]-bicyclo[2.2.1]heptan der Formel N bei 1 bis 10 %. Die Verbindung (1R,4R)-2-[(2'-{N,N-Dimethylamino}-ethoxy)]-1,7,7-tri-[methyl]-bicyclo[2.2.1]-heptan der Formel IV wurde aus dem Stand der Technik bekannt [Yakugaku Zasshi, 75, 1377 (1955); Chem. Abstr. 9340 (1956)]. Die Verbindung (1R,4R)-2-[(2'-{N,N-Dimethylamino}-ethoxy)]-1,7,7-tri-[methyl]-bicyclo[2.2.1]heptan der Formel N wird wie folgt gebildet: das Alkalimetallhydrid oder Alkalimetallamid, welches zur Natriumsalzbildung in dem Veretherungsschritt verwendet wird, reduziert 1 bis 10 % an (+)-Campher der Formel II zu Borneol, welches unter den verwendeten Reaktionsbedingungen zu dem Alkalimetallsalz umgewandelt wird, und das Alkalimetallsalz geht mit (2-{Chlor}-ethyl)-dimethylamin eine Alkylierungsreaktion ein. Gleichwohl kann der Borneolether (1R,4R)-2-[(2'-{N,N-Dimethylamino}-ethoxy)]-1,7,7-tri-[methyl]-bicyclo[2.2.1]heptan der Formel N von der gewünschten Verbindung (1R,2S,4R)-(-)-2-[(2'-{N,N-Dimethylamino}-ethoxy)]-2-[phenyl]-1,7,7-tri-[methyl]-bicyclo[2.2.1]heptan der Formel I im Verlauf der Aufarbeitung der Reaktionsmischung abgetrennt werden.

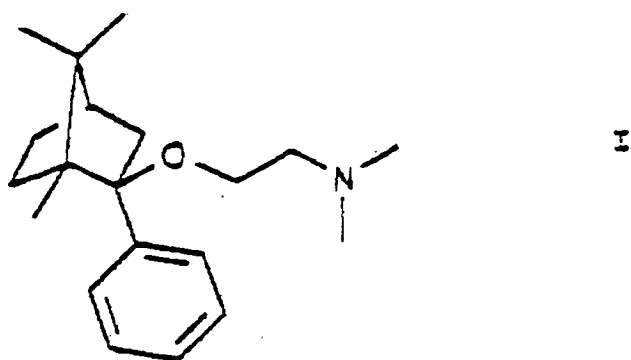
[0016] Das der Erfindung unterliegende Problem ist die Bereitstellung von (1R,2S,4R)-(-)-2-[(2'-{N,N-Dimethylamino}-ethoxy)]-2-[phenyl]-1,7,7-tri-[methyl]-bicyclo[2.2.1]heptan der Formel I und pharmazeutisch annehmbaren Säureadditionssalzen davon, welche Mengen an (1R,3S,4R)-3-[(2'-{N,N-Dimethylamino}-ethyl)]-1,7,7-tri-[methyl]-bicyclo[2.2.1]heptan-2-on der Formel V enthalten, die klein genug sind, um die Anforderungen zur Verwendung für pharmazeutische Zwecke zu erfüllen, und eines Verfahrens zur Herstellung solcher Verbindungen ohne die Notwendigkeit von Umkristallisationsreinigungsschritten, welche sowieso nur zu einer unzureichenden Reinigung führen würden und die Ausbeute senken würden und außerdem den Nachteil aufweisen würden, dass das restliche Lösungsmittel von dem Endprodukt zu einem ausreichenden Ausmaß selbst mit komplizierten Verfahren nicht entfernt werden könnte, sowie Medikamente, welche 1 oder mehrere dieser Verbindungen enthalten, und ihre Verwendung.

[0017] Überraschenderweise wurde das Obige durch die vorliegende Erfindung gelöst, welche ein neues Produkt bereitstellt, das durch den Stand der Technik nicht hergestellt werden konnte.

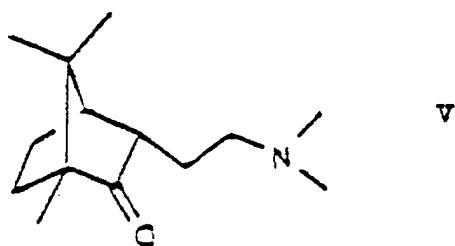
[0018] Die vorliegende Erfindung basiert auf der überraschenden Erkenntnis, dass, wenn die Reaktion zwischen der Reaktionsmischung, welche die Verbindung (1R,2S,4R)-(-)-2-[Phenyl]-1,7,7-tri-[methyl]-bicyclo[2.2.1]heptan-2-ol der Formel III und (2-{Chlor}-ethyl)-dimethylamin enthält, in Gegenwart eines Alkalimetallhydrids oder Alkalimetallamids in einem Dioxan als Lösungsmittel enthaltenden Medium durchgeführt wird, die Reaktion weitestgehend in Richtung auf die Bildung des gewünschten (1R,2S,4R)-(-)-2-[(2'-{N,N-Dimethylamino}-ethoxy)]-2-[phenyl]-1,7,7-tri-[methyl]-bicyclo[2.2.1]heptans der Formel I gelenkt wird, und das Nebenprodukt (1R,3S,4R)-3-[(2'-{N,N-Dimethylamino}-ethyl)]-1,7,7-tri-[methyl]-bicyclo[2.2.1]heptan-2-on der Formel V nur in einer kleinen Menge gebildet wird. Die obige Erkenntnis ermöglicht die Herstellung der gewünschten Verbindung (1R,2S,4R)-(-)-2-[(2'-{N,N-Dimethylamino}-ethoxy)]-2-[phenyl]-1,7,7-tri-[methyl]-bicyclo[2.2.1]heptan der Formel I, welche weniger als 0,2 % der Verbindung (1R,3S,4R)-3-[(2'-{N,N-Dimethylamino}-ethyl)]-1,7,7-tri-[methyl]-bicyclo[2.2.1]heptan-2-on der Formel V enthält. Die Verbindung (1R,2S,4R)-(-)-2-[(2'-{N,N-Dimethylamino}-ethoxy)]-2-[phenyl]-1,7,7-tri-[methyl]-bicyclo[2.2.1]heptan der Formel I, welche so erhalten wird, erfüllt direkt die Anforderungen der Pharmakopöe, was die Reinheit und den Gehalt an restlichem Lösungsmittel anbetrifft.

[0019] In dem gesamten Test sind die Prozentangaben im Hinblick auf den Gehalt der Verbindungen der Formel I und V und von anderen Verbindungen das Ergebnis der gaschromatographischen Analyse, wobei sie das Verhältnis der Fläche unter dem angegebenen Peak und der Gesamtfläche unter allen Peaks darstellen.

[0020] Somit sind ein Gegenstand der Erfindung (1R,2S,4R)-(-)-2-[(2'-{N,N-Dimethylamino}-ethoxy)]-2-[phenyl]-1,7,7-tri-[methyl]-bicyclo[2.2.1]heptan der Formel



sowie pharmazeutisch annehmbare Säureadditionssalze davon, dadurch gekennzeichnet, dass sie nicht mehr als 0,2 % an (1R,3S,4R)-3-[(2'-{N,N-Dimethylamino}-ethyl)]-1,7,7-tri-[methyl]-bicyclo[2.2.1]heptan-2-on der Formel



oder eines pharmazeutisch annehmbaren Säureadditionssalzes davon enthalten.

[0021] Der in der vorliegenden Patentschrift verwendete Ausdruck "pharmazeutisch annehmbare Säureadditionssalze" steht für Salze, die mit anorganischen Säuren gebildet werden, z. B. Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure oder Phosphorsäure, oder organische Säuren, z. B. Essigsäure, Weinsäure, Bernsteinsäure, Äpfelsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Maleinsäure oder Fumarsäure. Das mit Fumarsäure gebildete Salz besitzt besonders brauchbare Eigenschaften.

[0022] Das (1R,2S,4R)-(-)-2-[(2'-{N,N-Dimethylamino}-ethoxy)]-2-[phenyl]-1,7,7-tri-[methyl]-bicyclo[2.2.1]heptan der Formel I besitzt drei asymmetrische Zentren, nämlich in der Position 1, 2 und 4.

[0023] Gemäß einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung wird (1R,2S,4R)-(-)-2-[(2'-{N,N-Dimethylamino}-ethoxy)]-2-[phenyl]-1,7,7-tri-[methyl]-bicyclo[2.2.1]heptan-Fumarat (1 : 1) bereitgestellt, und zwar gekennzeichnet dadurch, dass es nicht mehr als 0,2 % (1R,3S,4R)-3-[(2'-{N,N-Dimethylamino}-ethyl)]-1,7,7-tri-[methyl]-bicyclo[2.2.1]heptan-2-on-Fumarat (1 : 1) enthält.

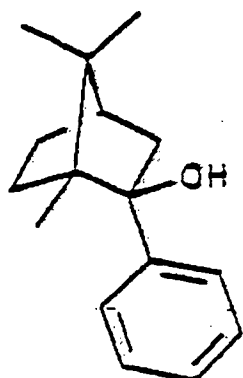
[0024] Besonders bevorzugt sind das obige (1R,2S,4R)-(-)-2-[(2'-{N,N-Dimethylamino}-ethoxy)]-2-[phenyl]-1,7,7-tri-[methyl]-bicyclo[2.2.1]heptan der Formel I und pharmazeutisch annehmbare Säureadditionssalze davon gemäß der Erfindung dadurch gekennzeichnet, dass sie nicht mehr als 0,1 %, insbesondere nicht mehr als 0,05, % des (1R,3S,4R)-3-[(2'-{N,N-Dimethylamino}-ethyl)]-1,7,7-tri-[methyl]-bicyclo[2.2.1]heptan-2-ons der Formel V oder eines pharmazeutisch annehmbaren Säureadditionssalzes davon enthalten.

[0025] Weiterhin ist besonders bevorzugt das obige (1R,2S,4R)-(-)-2-[(2'-{N,N-Dimethylamino}-ethoxy)]-2-[phenyl]-1,7,7-tri-[methyl]-bicyclo[2.2.1]heptan-Fumarat (1 : 1) dadurch gekennzeichnet, dass es nicht mehr als 0,1 %, insbesondere nicht mehr als 0,05 % des (1R,3S,4R)-3-[(2'-{N,N-Dimethylamino}-ethyl)]-1,7,7-tri-[methyl]-bicyclo[2.2.1]heptan-2-on-Fumarats (1 : 1) enthält.

[0026] Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung des (1R,2S,4R)-(-)-2-[(2'-{N,N-Dimethylamino}-ethoxy)]-2-[phenyl]-1,7,7-tri-[methyl]-bicyclo[2.2.1]heptans der Formel I und pharmazeutisch annehmbaren Säureadditionssalzen davon gemäß der Erfindung, indem (+)-1,7,7-tri-[methyl]-bicyclo[2.2.1]heptan-2-on{(+) - Campher} der Formel



zu (1R,2S,4R)-(-)-2-[phenyl]-1,7,7-tri-[methyl]-bicyclo[2.2.1]heptan-2-ol der Formel



III

durch die Umsetzung des Ersteren mit einer metallorganischen Verbindung, sofern erforderlich, und der Durchführung einer Zersetzung, zweckdienlicher Weise einer Hydrolyse, des Reaktionsproduktes, und Umsetzen des so erhaltenen (1R,2S,4R)-(-)-2-[phenyl]-1,7,7-tri-[methyl]-bicyclo[2.2.1]heptan-2-ols der Formel III mit einem (2-{Halogen}-ethyl)-dimethylamin in Gegenwart eines basischen Salz bildenden Mittels in einem organischen Lösungsmittel und, sofern gewünscht, Umwandeln der so erhaltenen Base (1R,2S,4R)-(-)-2-[(2'-{N,N-Dimethylamino}-ethoxy)]-2-[phenyl]-1,7,7-tri-[methyl]-bicyclo[2.2.1]heptan der Formel I zu einem Salz, dadurch gekennzeichnet, dass die Reaktion von (1R,2S,4R)-(-)-2-[phenyl]-1,7,7-tri-[methyl]-bicyclo[2.2.1]heptan-2-ol der Formel III und von (2-{Halogen}-ethyl)-dimethylamin in einem Dioxan als ein Lösungsmittel enthaltendes Medium durchgeführt wird. Die Erfindung ist nicht auf die Verwendung von Dioxan als einzigem Lösungsmittel beschränkt, sondern umfasst ebenfalls die Verwendung eines Lösungsmittels, welches mindestens 50 Gew.-%, vorzugsweise 75 Gew.-%, an Dioxan enthält.

[0027] Das wesentliche Merkmal des Verfahrens der vorliegenden Erfindung ist das, dass die Alkylierung in einem Lösungsmittel durchgeführt wird, welches die Alkylierungsreaktion in der Position 3 des (+)-Camphers der Formel II in Gegenwart eines basischen Salz bildenden Mittels nicht begünstigt. Es wurde gefunden, dass Dioxan vorteilhaft für diesen Zweck verwendet werden kann.

[0028] Zweckdienlicher Weise wird ein Phenylmagnesiumhalogenid als eine metallorganische Verbindung in einer Reaktion vom Grignard-Typ verwendet. Weitere Beispiele sind Phenylalkali-Verbindungen wie Phenyllithium.

[0029] Vorzugsweise wird Phenylmagnesiumbromid verwendet. Ein weiteres Beispiel ist Phenylmagnesiumchlorid.

[0030] Geeigneter Weise kann das Verfahren gemäß der Erfindung wie folgt durchgeführt werden: In dem ersten Schritt des Verfahrens der vorliegenden Erfindung wird (+)-Campher der Formel II einer Grignard-Reaktion mit z. B. Phenylmagnesiumbromid unterzogen. Die Reaktion wird in einer per se bekannten Weise durchgeführt. Als Reaktionsmedium wird vorzugsweise Tetrahydrofuran verwendet. Phenylmagnesiumbromid wird in einer Menge von 1 bis 3 Molen, vorzugsweise etwa 1,5 Mol, in Bezug auf 1 Mol (+)-Campher der Formel II verwendet. Man kann vorzugsweise so vorgehen, dass zuerst das Grignard-Reagenz aus Magnesium und Brombenzol in dem verwendeten Lösungsmittel hergestellt wird, und danach die Lösung dem (+)-Campher der Formel II in einem organischen Lösungsmittel am Siedepunkt der Reaktionsmischung hinzugesetzt wird. Es ist bevorzugt, das gleiche Lösungsmittel für die Herstellung des Grignard-Reagenzes und für die Auflösung des (+)-Camphers der Formel II zu verwenden. Als ein Lösungsmittel kann vorteilhafter Weise Tetrahydrofuran verwendet werden. Vorteilhafter Weise wird die Reaktion am Siedepunkt der Reaktionsmischung durchgeführt.

[0031] Die Reaktionsmischung wird dann gekühlt, und das erhaltene Addukt wird hydrolysiert. Die Hydrolyse kann in einer bekannten Weise durchgeführt werden, vorzugsweise in saurem Medium. Es ist bevorzugt, Chlorwasserstoffsäure für diesen Zweck zu verwenden.

[0032] Das (1R,2S,4R)-(-)-2-[Phenyl]-1,7,7-tri-[methyl]-bicyclo[2.2.1]heptan-2-ol der Formel III, welches nach der Zersetzung des Grignard-Komplexes erhalten wird, wird einer Alkylierung ohne Reinigung der Reaktionsmischung, welche das gleiche enthält, unterzogen. Die Reaktion kann in Gegenwart von nicht umgesetztem (+)-Campher der Formel II durchgeführt werden. Gleichwohl führt dies zu der Bildung von nur einer kleinen Menge an alkylierten Nebenprodukten, da gemäß dem Verfahren der vorliegenden Erfindung die Bildung von (1R,3S,4R)-3-[(2'-{N,N-Dimethylamino}-ethyl)]-1,7,7-tri-[methyl]-bicyclo[2.2.1]heptan-2-on der Formel V unterdrückt wird.

[0033] Wie es bereits erwähnt worden ist, wird die Alkylierung in einem Lösungsmittel durchgeführt, welches die Alkylierungsreaktion in der Position 3 von (+)-Campher der Formel II nicht begünstigt, d. h. indem (+)-Campher der Formel II in der Position 3 nur zu einem sehr kleinen Ausmaß alkyliert wird. Dioxan wird als Organisches Lösungsmittel verwendet, da in einem Medium, welches Dioxan enthält, die Alkylierung von (+)-Campher der Formel II nur zu einem kleinen Ausmaß auftritt und folglich die Menge des unerwünschten (1R,3S,4R)-3-[(2'-{N,N-Dimethylamino}-ethyl)]-1,7,7-tri-(methyl)-bicyclo[2.2.1]heptan-2-ons der Formel V in

- dem Endprodukt (1R,2S,4R)-(-)-2-[(2'-{N,N-Dimethylamino}-ethoxy)]-2-[phenyl]-1,7,7-tri-[methyl]-bicyclo[2.2.1]heptan der Formel I nicht mehr als 0,2 Gew.-% beträgt.
- [0034] Die asymmetrischen Zentren von (1R,2S,4R)-(-)-2-[(2'-{N,N-Dimethylamino}-ethoxy)]-2-[phenyl]-1,7,7-tri-[methyl]-bicyclo[2.2.1]heptan der Formel I in den Positionen 1 und 4 sind von (+)-1,7,7-tri-[methyl]-bicyclo[2.2.1]heptan-2-on{(+) -Campher} der Formel II abgeleitet.
- [0035] Die Alkylierung wird in Gegenwart eines ein basisches Salz bildenden Mittels durchgeführt. Der Ausdruck "ein basisches Salz bildende Mittel" steht für basische Verbindungen, welche die Hydroxygruppe in ein Salz umwandeln. Für diesen Zweck können in vorteilhafterweise Alkalimetallamide, z. B. Natriumamid, oder Alkalimetallhydride, z. B. Natriumhydrid, verwendet werden. Es ist bevorzugt, Natriumamid zu verwenden.
- [0036] Vorzugsweise wird als ein (2-{Halogen}-ethyl)-dimethylamin (2-{Chlor}-ethyl)-dimethylamin verwendet.
- [0037] In geeigneter Weise wird das ein basisches Salz bildende Mittel in einer Menge von 1 bis 3 Molen, vorzugsweise 1,5 bis 2 Molen, in Bezug auf 1 Mol des (1R,2S,4R)-(-)-2-[phenyl]-1,7,7-tri-[methyl]-bicyclo[2.2.1]heptan-2-ols der Formel III verwendet. Die Menge des Alkylierungsmittels liegt vorteilhafterweise bei 1,0 bis 2,5 Molen, vorzugsweise 1 bis 1,1 Molen, in Bezug auf das ein basisches Salz bildende Mittel. Vorzugsweise wird die Alkylierungsreaktion von (1R,2S,4R)-(-)-2-[phenyl]-1,7,7-tri-[methyl]-bicyclo[2.2.1]heptan-2-ol der Formel III mit dem (2-{Halogen}-ethyl)-dimethylamin unter Erhitzen, insbesondere am Siedepunkt der Reaktionsmischung, durchgeführt. Geeigneterweise findet die Reaktion innerhalb von etwa 3 bis 5 Stunden statt. Eine vorteilhafte Reaktionszeit liegt bei etwa 4 Stunden.
- [0038] Das (1R,2S,4R)-(-)-2-[(2'-{N,N-Dimethylamino}-ethoxy)]-2-[phenyl]-1,7,7-tri-[methyl]-bicyclo[2.2.1]heptan der Formel I kann zu einem pharmazeutisch annehmbaren Salz, vorzugsweise dem Fumarat, wahlweise ohne Isolation des Ersteren umgewandelt werden. Man kann vorzugsweise wie folgt vorgehen: Aus der nach der Alkylierung erhaltenen Reaktionsmischung werden anorganische Salze durch Filtration bei 0 bis 30 °C, vorzugsweise bei 20 °C entfernt, woraufhin die entsprechende pharmazeutisch annehmbare Säure, vorzugsweise Fumarsäure, zu dem Filtrat in einer in etwa äquimolaren Menge (1,0 bis 1,5 Mol) hinzugesetzt wird. Das aus dem Medium präzipitierte kristalline Produkt, wie das Dioxanmedium, wird abfiltriert.
- [0039] Da das (1R,2S,4R)-(-)-2-[(2'-{N,N-Dimethylamino}-ethoxy)]-2-[phenyl]-1,7,7-tri-[methyl]-bicyclo[2.2.1]heptan der Formel I oder pharmazeutisch annehmbare Säureadditionssalze davon, insbesondere das (1R,2S,4R)-(-)-2-[(2'-{N,N-Dimethylamino}-ethoxy)]-2-[phenyl]-1,7,7-tri-[methyl]-bicyclo[2.2.1]heptan-Fumarat (1 : 1), erhalten durch das Verfahren gemäß der Erfindung, in Übereinstimmung mit den Anforderungen der Pharmakopöe nicht mehr als 0,2 % an (1R,3S,4R)-3-[(2'-{N,N-Dimethylamino}-ethyl)]-1,7,7-tri-[methyl]-bicyclo[2.2.1]heptan-2-on der Formel V oder des pharmazeutisch annehmbaren Säureadditionssalzes davon enthält, wurde durch das Verfahren gemäß der Erfindung eine Umkristallisation aus Dimethylformamid, die ohnehin nur zu einer unzureichenden Reinigung mittels der bekannten Verfahren führt, eliminiert, und somit besteht nicht der Bedarf, Spuren an Dimethylformamid aus dem pharmazeutisch aktiven Hauptstoff mittels Verfahren zu entfernen, die ebenfalls für den gegebenen Zweck ungeeignet sind. Ebenfalls ist dies Letztere ein signifikanter Fortschritt im Hinblick auf die Unmöglichkeit, Dimethylformamid zu einem notwendigen Ausmaß zu entfernen, und zwar aufgrund seiner hohen Siedetemperatur, bei der (1R,2S,4R)-(-)-2-[(2'-{N,N-Dimethylamino}-ethoxy)]-2-[phenyl]-1,7,7-tri-[methyl]-bicyclo[2.2.1]heptan der Formel I sich zersetzen würde.
- [0040] Der Vorteil des Verfahrens der vorliegenden Erfindung ist der, dass zusätzlich zu der Bereitstellung eines hochreinen Produktes, welches die strengen Anforderungen der Pharmakopöe erfüllt, es mit ausgezeichneten Ausbeuten durchgeführt werden kann. Somit ist die Ausbeute von etwa 46 %, die in den Beispielen gezeigt wird, in beträchtlichem Maße höher als die im Stand der Technik beschriebenen Ausbeuten, welche 25 % nicht übersteigen, selbst wenn (+)-Campher mehrere Male rezirkuliert wird.
- [0041] Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind Medikamente, die dadurch gekennzeichnet sind, dass sie als [ein] Wirkstoff (e) 1 oder mehrere Verbindung(en) gemäß der Erfindung innerhalb der obigen Definition, vorteilhafterweise zusammen mit 1 oder mehreren in pharmazeutischen Präparaten gängigen Exzipient(en) enthalten.
- [0042] Vorzugsweise enthalten die Medikamente gemäß der Erfindung (1R,2S,4R)-(-)-2-[(2'-{N,N-Dimethylamino}-ethoxy)]-2-[phenyl]-1,7,7-tri-[methyl]-bicyclo[2.2.1]heptan-Fumarat (1 : 1) gemäß der Erfindung innerhalb der obigen Definition als Wirkstoff.
- [0043] Geeigneterweise liegen die Medikamente gemäß der Erfindung in Form von pharmazeutischen Präparate vor. Sie können mittels bekannter Verfahren der pharmazeutischen Technik hergestellt werden. Die Präparate sind bevorzugterweise für die orale Verabreichung, z. B. Tabletten, überzogene Tabletten, Kapseln, Lösungen, Emulsionen oder Suspensionen, oder für die parenterale Verabreichung, z. B. intravenös, perkutan oder intramuskulär injizierbare Lösungen, geeignet. Die Zusammensetzungen können gewöhnliche Träger, z. B. Stärke, Lactose und/oder Calciumcarbonat, und/oder Wasser, Polyalkylenglykole, Natriumchloridlösung und/oder Dextroselösung, enthalten. Die pharmazeutischen Präparate können ebenfalls gängige pharmazeutische Hilfsstoffe, z. B. Emulgiermittel, Stabilisiermittel, Suspensionsmittel und/oder Sprengmittel, Salze, um den osmotischen Druck zu verändern, Puffer und/oder Antioxidantien enthalten.

[0044] Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist die Verwendung der Verbindungen gemäß der Erfindung innerhalb der obigen Definition für die Herstellung von anxiolytischen Medikamenten.

[0045] Vorzugsweise wird (1R,2S,4R)-(-)-2-[(2'-{N,N-Dimethylamino}-ethoxy)]-2-[phenyl]-1,7,7-tri-[methyl]-bicyclo[2.2.1]heptan-Fumarat (1 : 1) als eine Verbindung gemäß der Erfindung innerhalb der obigen Definition verwendet.

[0046] Die Erfindung wird weiter durch die folgenden Beispiele veranschaulicht. Die Schmelzpunkte, welche in den Beispielen angegeben sind, sind nicht korrigierte Werte.

#### Beispiel 1

(1R,2S,4R)-(-)-2-[(2'-{N,N-Dimethylamino}-ethoxy)]-2-[phenyl]-1,7,7-tri-[methyl]-bicyclo[2.2.1]heptan-Fumarat (1 : 1) [Formel I]

#### Grignard-Reaktion

[0047] Zu einer Suspension von 48,6 g (1,5 g-Atome) Magnesiumspänen und 600 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran wird eine 20 ml große Portion von einer Mischung von 236 g (1,5 Mol) Brombenzol und 200 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran am Siedepunkt gegeben. Sobald die Grignard-Reaktion begonnen hat, wird der restliche Teil der Brombenzoldmischung zu der Suspension tropfenweise innerhalb von einer Stunde hinzugesetzt. Die Reaktionsmischung wird bis zum Siedepunkt erhitzt, bis das Magnesium vollständig gelöst ist. Zu der Grignard-Verbindung wird eine Lösung von 152,2 g (1,0 Mol) (+)-Campher der Formel II und 300 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran unter konstantem Erhitzen bis zum Sieden innerhalb von etwa einer halben Stunde gegeben, und die Reaktionsmischung wird bis zum Sieden für eine weitere Zeitdauer von 5 Stunden erhitzt.

#### Hydrolyse

[0048] Die Reaktionsmischung wird auf 25 °C gekühlt und auf eine Mischung von 500 ml Heptan, 400 g Eis, 30 g Natriumchlorid und 150 ml konzentrierter Chlorwasserstoffsäure unter Rühren bei 0 °C gegossen. Die organische Phase wird abgetrennt und auf einen pH-Wert von 10 durch Zugabe von 25 Gew.-%/Vol. wässriger Ammoniumhydroxidlösung alkalisch gemacht. Nach wiederholter Abtrennung wird die Lösung getrocknet und im Vakuum abgedampft. Auf diese Weise wurden 220 g eines farblosen Öls erhalten.

#### Analyse auf der Basis von GC

- Der Test wird auf einem Perkin Elmer Autosystem-Gaschromatographen durchgeführt.
- Länge 10 m (0,25 mm).
- Eine 14 % Cyanopropyl-14 % Methylpolysiloxan-Festphasen [CPSil-19CB, Chrompack [Handelsprodukt]-Kapillarsäule wird verwendet.
- Die Injektion wird bei 200 °C durchgeführt.
- Erhitzungsgeschwindigkeit: 10 °C/Minute.
- Trägergas: Helium.
- Detektor: FID, Injektionstemperatur: 200 °C, Endtemperatur: 250 °C, Gasdruck: 40 kPa. (1R,2S,4R)-(-)-2-[Phenyl]-1,7,7-tri-[methyl]-bicyclo[2.2.1]heptan-2-ol-Gehalt: 66,5 % (+)-Campher-Gehalt: 25 %.

#### Veretherung

[0049] Zu einer Suspension von 45,5 g (1,05 Mol) Natriumamid (Gehalt: 90 Gew.-%/Gew.) und 500 ml wasserfreiem Dioxan wird eine Mischung von 220 g des durch die Hydrolyse erhaltenen farblosen Öls, enthaltend (1R,2S,4R)-(-)-2-[Phenyl]-1,7,7-tri-[methyl]-bicyclo[2.2.1]heptan-2-ol, und 100 ml wasserfreies Dioxan am Siedepunkt innerhalb halben Stunde dazu gegeben. Die Mischung wird zum Sieden 2 Stunden lang erhitzt, woraufhin 113,0 g (1,05 Mol) (2-{Chlor}-ethyl)-dimethylamin hinzugesetzt werden, und die Reaktionsmischung wird unter Sieden für eine weitere Zeitdauer von 4 Stunden erhitzt.

#### Bildung des Fumaratsalzes

[0050] Die Suspension wird auf 20 °C gekühlt, filtriert, zu dem klaren Filtrat werden 121,9 g (1,05 Mol) Fumarsäure unter kräftigem Rühren hinzugesetzt. Die Reaktionsmischung wird zum Sieden 10 Minuten lang erhitzt, auf 15 °C gekühlt, für eine weitere Zeitdauer von einer Stunde gerührt und filtriert. Der Filterkuchen wird mit Dioxan, Wasser und Ethanol gewaschen und bei 80 °C solange getrocknet, bis er an Lösungsmittel frei war.

Auf diese Weise wurden 190,5 g (0,456 Mol) weiße Kristalle erhalten, Ausbeute: 45,6 % [basierend auf (+)-Campher]. Der Schmelzpunkt der Menge an weißen Kristallen lag bei 214 bis 216 °C.

Analyse für die Formel  $C_{20}H_{31}NO \cdot C_4H_4O_4$  (417,55)

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

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

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

[0051] Das Produkt enthält weniger als 0,05 % (1R,3S,4R)-3-[(2'-{N,N'-Dimethylamino}-ethyl)]-1,7,7-tri-[methyl]-bicyclo[2.2.1]heptan-2-on-Fumarat (1 : 1)-Verunreinigung.

#### Beispiel 2 (Vergleichsbeispiel)

(1R,2S,4R)-(-)-2-[(2'-{N,N-Dimethylamino}-ethoxy)]-2-[phenyl]-1,7,7-tri-(methyl)-bicyclo[2.2.1]heptan-Fumarat (1 : 1) [Formel I]

Reproduktion des in dem ungarischen Patent Nr. 212 574 beschriebenen Verfahrens

#### Grignard-Reaktion

[0052] Zu einer Grignard-Verbindung, die aus 5,52 g (0,23 g-Atom) an Magnesiumspänen und 36,1 g (0,23 Mol) Brombenzol in 200 ml wasserfreiem Diethylether hergestellt worden war, wurde eine Lösung von 30,4 g (0,20 Mol) (-)-Campher und 50 ml wasserfreier Diethylether hinzugesetzt. Die Reaktionsmischung wurde unter Sieden 5 Stunden lang erhitzt. Der Grignard-Komplex wurde durch Zugabe einer eiskalten wässrigen Lösung von 20 g Ammoniumchlorid zersetzt, die Mischung wurde drei Mal mit jeweils 30 ml Wasser gewaschen, abgetrennt, über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, und das Lösungsmittel wurde unter Verdampfung entfernt. Auf diese Weise wurden 40,5 g eines farblosen Öls erhalten welches gemäß GC Folgendes enthielt:

57,5 % (+)-Campher der Formel II

5,8 % 1,7,7-Tri-[methyl]-bicyclo[2.2.1]heptan-2-ol{borneol};

34,5 % (1R,2S,4R)-(-)-2-[Phenyl]-1,7,7-tri-[methyl]-bicyclo[2.2.1]heptan-2-ol der Formel III; und

2;2 % an weiteren Verunreinigungen in kleineren Mengen.

#### Veretherung

[0053] Zu einer Suspension von 3,4 g (67 Millimol) Natriumhydrid (47,5 Gew.-%/Gew. Dispersion) und 50 ml wasserfreiem Toluol wurde eine Lösung von 40,0 g des in der Grignard-Reaktion erhaltenen Öls; enthalten (1R,2S,4R)-(-)-2-[phenyl]-1,7,7-tri-[methyl]-bicyclo[2.2.1]heptan-2-ol der Formel III, und 30 ml wasserfreies Toluol hinzugesetzt. Die Reaktionsmischung wurde zum Sieden eine Stunde lang erhitzt. woraufhin eine Lösung von 6.85 g (67 Millimol) von (2-{Chlor}-ethyl)-dimethylamin und 10 ml Toluol am Siedepunkt hinzugesetzt wurde. Die Reaktionsmischung wurde zum Sieden für eine weitere Zeitdauer von 4 Stunden erhitzt.

#### Abtrennung

[0054] Die Reaktionsmischung wurde drei Mal mit jeweils 25 ml Wasser gewaschen. Das Produkt wurde mit drei gleichen Portionen einer Lösung von 18 g (0,12 Mol) Weinsäure und 40 ml Wasser extrahiert. Die Phasen wurden getrennt, die wässrigen Schichten wurden vereinigt, auf einen pH-Wert von 10 mit einer konzentrierten Ammoniumhydroxidlösung alkalisch gemacht, drei Mal mit jeweils 20 ml Dichlorethan extrahiert, über Magnesiumsulfat getrocknet, und das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Auf diese Weise wurden 14,5 g eines farblosen Öls erhalten, welches gemäß der GC-Analyse Folgendes enthielt:

74,2 % (1R,2S,4R)-(-)-2-[(2'-{N,N-Dimethylamino}-ethoxy)]-2-[phenyl]-1,7,7-tri-[methyl]-bicyclo[2.2.1]heptan der Formel I;

16,5 % (1R,4R)-2-[(2'-{N,N-Dimethylamino}-ethoxy)]-1,7,7-tri-[methyl]-bicyclo[2.2.1]heptan der Formel IV;

6,5 % (1R,3S,4R)-3-[(2'-{N,N-Dimethylamino}-ethyl)]-1,7,7-tri-[methyl]-bicyclo[2.2.1]heptan-2-on der Formel V; und

einige % an weiteren nicht identifizierten Verunreinigungen jeweils in einer Menge unter 1 %.

#### Bildung des Fumaratsalzes

[0055] Zu einer Lösung von 14,0 g der Base (1R,2S,4R)-(-)-2-[(2'-{N,N-Dimethylamino}-ethoxy)]-2-[phenyl]-1,7,7-tri-[methyl]-bicyclo[2.2.1]heptan der Formel I, freigesetzt von dem Tartratsalz, und 150 ml Ethanol wurden 5,07 g (43,6 Millimol) Fumarsäure bei 70 °C hinzugesetzt. Das Produkt wurde bei 0 °C filtriert und aus 50 ml Dimethylformamid umkristallisiert.

[0056] Auf diese Weise wurden 13,5 g des gewünschten Produktes (1R,2S,4R)-(-)-2-[(2'-{N,N-Dimethylamino}-ethoxy)]-2-[phenyl]-1,7,7-tri-[methyl]-bicyclo[2.2.1]heptan-Fumarat (1 : 1) der Formel I in Form von weißen Kristallen erhalten. Ausbeute: 16,2 % [basierend auf (+)-Campher]. Gemäß der GC-Analyse konnten in dem Produkt 0,5 % an (1R,3S,4R)-3-[(2'-{N,N-Dimethylamino}-ethyl)]-1,7,7-tri-[methyl]-bicyclo[2.2.1]heptan-2-on der Formel V nachgewiesen werden. Schmp.: 214 bis 216 °C.

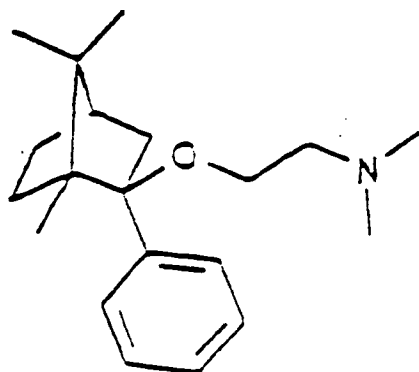
Analyse der Formel  $C_{20}H_{31}NO \cdot C_4H_4O_4$  (417,55)

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

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

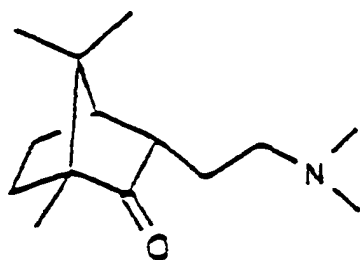
### Patentansprüche

1. (1R,2S,4R)-(-)-2-[(2'-{N,N-dimethylamino}-ethoxy)]-2-[phenyl]-1,7,7-tri-[methyl]-bicyclo[2.2.1]heptan der Formel



I

und pharmazeutisch annehmbare Säureadditionssalze desselben, **dadurch gekennzeichnet**, daß sie nicht mehr als 0,2% (1R,3S,4R)-3-[(2'-{N,N-dimethylamino}-ethyl)]-1,7,7-tri-[methyl]-bicyclo[2.2.1]heptan-2-on der Formel



V

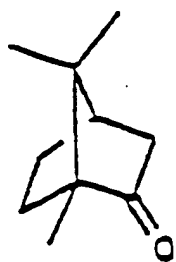
oder ein pharmazeutisch annehmbares Säureadditionssalz desselben enthalten.

2. (1R,2S,4R)-(-)-2-[(2'-{N,N-dimethylamino}-ethoxy)]-2-[phenyl]-1,7,7-tri-[methyl]-bicyclo[2.2.1]heptan-fumarat (1 : 1) nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß es nicht mehr als 0,2% (1R,3S,4R)-3-[(2'-{N,N-dimethylamino}-ethyl)]-1,7,7-tri-[methyl]-bicyclo[2.2.1]heptan-2-on fumarat (1 : 1) enthält.

3. (1R,2S,4R)-(-)-2-[(2'-{N,N-dimethylamino}-ethoxy)]-2-[phenyl]-1,7,7-tri-[methyl]-bicyclo[2.2.1]heptan der Formel I nach Anspruch 1 oder 2 und pharmazeutisch annehmbare Säureadditionssalze desselben, dadurch gekennzeichnet, daß sie nicht mehr als 0,05% (1R,3S,4R)-3-[(2'-{N,N-dimethylamino}-ethyl)]-1,7,7-tri-[methyl]-bicyclo[2.2.1]heptan-2-on der Formel V oder ein pharmazeutisch annehmbares Säureadditionssalz desselben enthalten.

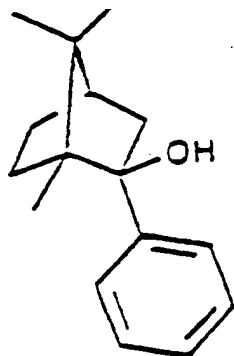
4. (1R,2S,4R)-(-)-2-[(2'-{N,N-dimethylamino}-ethoxy)]-2-[phenyl]-1,7,7-tri-[methyl]-bicyclo[2.2.1]heptan-fumarat (1 : 1) nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß es nicht mehr als 0,05 (1R,3S,4R)-3-[(2'-{N,N-dimethylamino}-ethyl)]-1,7,7-tri-[methyl]-bicyclo[2.2.1]heptan-2-on fumarat (1 : 1) enthält.

5. Verfahren zur Herstellung des (1R,2S,4R)-(-)-2-[(2'-{N,N-Dimethylamino}-ethoxy)]-2-[phenyl]-1,7,7-tri-methyl]-bicyclo[2.2.1]heptanes der Formel I und pharmazeutisch annehmbaren Säureadditionssalzen davon nach einem der Ansprüche 1 bis 4 durch Umwandeln von (+)-1,7,7-tri-[Methyl]-bicyclo[2.2.1]heptan-2-on {(+)-Campher} der Formel



II

zu (1R,2S,4R)-(-)-2-[Phenyl]-1,7,7-tri-[methyl]-bicyclo[2.2.1]heptan-2-ol der Formel I



III

durch Umsetzen der ersteren mit einer metallorganischen Verbindung, falls erforderlich Durchführung einer Zersetzung des Reaktionsprodukts und Umsetzen des so erhaltenen (1R,2S,4R)-(-)-2-[Phenyl]-1,7,7-tri-[methyl]-bicyclo[2.2.1]heptan-2-oles der Formel III mit einem (2-{Halogen}-ethyl)-dimethylamin in Gegenwart eines ein basisches Salz bildenden Mittels in einem organischen Lösungsmittel und, falls erwünscht, Umwandeln der so erhaltenen Base (1R,2S,4R)-(-)-2-[(2'-{N,N-Dimethylamino}-ethoxy)]-2-[phenyl]-1,7,7-tri-[methyl]-bicyclo[2.2.1]heptan der Formel I zu einem Salz, gekennzeichnet durch die Durchführung der Umsetzung von (1R,2S,4R)-(-)-2-[Phenyl]-1,7,7-tri-[methyl]-bicyclo[2.2.1]heptan-2-ol der Formel III und (2-{Halogen}-ethyl)-dimethylamin in einem Dioxan als Lösungsmittel enthaltenden Medium.

6. Verfahren nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß ein Phenylmagnesiumhalogenid als eine metallorganische Verbindung in einer Reaktion vom Grignard-Typ verwendet wird.

7. Verfahren nach Anspruch 5 oder 6, dadurch gekennzeichnet, daß Phenylmagnesiumbromid verwendet wird.

8. Verfahren nach einem der Ansprüche 5 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß Phenylmagnesiumchlorid verwendet wird.

9. Verfahren nach einem der Ansprüche 5 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß als ein (2-{Halogen}-ethyl)-dimethylamin (2-{chlor}-ethyl)-dimethylamin verwendet wird.

10. Verfahren nach einem der Ansprüche 5 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß als ein basisches Salz bildendes Mittel Natriumamid verwendet wird.

11. Verfahren nach einem der Ansprüche 5 bis 10, gekennzeichnet durch das Durchführen der Alkylierungsreaktion von (1R,2S,4R)-(-)-2-[Phenyl]-1,7,7-tri-[methyl]-bicyclo[2.2.1]heptan-2-ol der Formel III mit dem (2-{Halogen}-ethyl)-dimethylamin unter Erwärmen, insbesondere beim Siedepunkt der Reaktionsmischung.

12. Verfahren nach einem der Ansprüche 5 bis 11, dadurch gekennzeichnet, daß die Umwandlung des (1R,2S,4R)-(-)-2-[(2'-{N,N-Dimethylamino}-ethoxy)]-2-[phenyl]-1,7,7-tri-[methyl]-bicyclo[2.2.1]heptanes der Formel 2 zum Fumarat (1 : 1) ohne Isolieren des ersteren durchgeführt wird.

13. Arzneimittel, dadurch gekennzeichnet, daß sie als [einen] Wirkstoff (e) 1 oder mehr Verbindung(en) nach einem der Ansprüche 1 bis 4, innerhalb der dortigen Definitionen, enthaltend nicht mehr als 0,2% (1R,3S,4R)-3-[(2'-{N,N-dimethylamino}-ethyl)]-1,7,7-tri-[methyl]-bicyclo[2.2.1]heptan-2-on der Formel V, vorzuzugleichhaft zusammen mit 1 oder mehr in pharmazeutischen Präparaten üblichen Excipient(en) enthalten.

14. Arzneimittel nach Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, daß sie (1R,2S,4R)-(-)-2-[(2'-{N,N-dimethylamino}-ethoxy)]-2-[phenyl]-1,7,7-tri-[methyl]-bicyclo [2.2.1]heptan fumarat (1 : 1) nach Anspruch 2 oder 4 als Wirkstoff, enthaltend nicht mehr als 0,2% bzw. nicht mehr als 0,05% (1R,3S,4R)-3-[(2'-{N,N-dimethylamino}-ethyl)]-1,7,7-tri-[methyl]-bicyclo[2.2.1]heptan-2-on fumarat (1 : 1) enthalten.

15. Verwendung der Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 4, innerhalb der dortigen Definitionen, mit einem Gehalt an nicht mehr als 0,2% (1R,3S,4R)-3-[(2'-{N,N-dimethylamino}-ethyl)]-1,7,7-tri-[methyl]-bicyclo [2.2.1]heptan-2-on der Formel V zur Herstellung von anxiolytischen Arzneimitteln.

16. Verwendung nach Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, daß (1R,2S,4R)-(-)-2-[(2'-{N,N-dimethylamino}-ethoxy)]-2- [phenyl]-1,7,7-tri-[methyl]-bicycol[2.2.1]heptan-fumarat (1 : 1) nach Anspruch 2 oder 4 als Verbindung nach der Ansprüchen 1 bis 4 mit einem Gehalt an nicht mehr als 0,2% bzw. nicht mehr als 0,05 (1R,3S,4R)-3-[(2'-{N,N-dimethylamino}-ethyl)]-1,7,7-tri-[methyl]-bicyclo[2.2.1]heptan-2-on fumarat (1 : 1) eingesetzt wird.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen