



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21), (22) Заявка: 2005130310/04, 30.09.2005

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
30.09.2005

(43) Дата публикации заявки: 10.04.2007

(45) Опубликовано: 10.11.2007 Бюл. № 31

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: ХИЛЬЧЕВСКИЙ А.Н. и др. "Взаимодействие адамантана, карбоновых кислот адамантанового и бицикло[3.3.1]нонанового рядов с ацетонитрилом в среде жидкого брома. ЖОРХ, 1996, т.32, вып.7, с.1022-1024 (колонка 2 на с.1024). US 3391142 А, 02.07.1968. WO 2005/0714 А2, 14.07.2005. EP 392059 А1, 17.10.1999. US 5061703, 29.10.1991. ГАЛЕГОВ Г.А. и др. Синтез и (см. прод.)

Адрес для переписки:

141400, Московская обл., г. Химки,
Вашутинское ш., 11, НПЦ "Фармзащита"

(72) Автор(ы):

Лаврова Лидия Николаевна (RU),
Ковтун Валерий Юзефович (RU),
Волков Сергей Владимирович (RU),
Тарасов Сергей Юрьевич (RU),
Котельникова Нина Викторовна (RU)

(73) Патентообладатель(и):

НПЦ "Фармзащита" (RU)

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ 3,5-ДИМЕТИЛАДАМАНТИЛ-1-АМИНА ИЛИ ЕГО СОЛЕЙ

(57) Реферат:

Изобретение относится к усовершенствованному способу получения 3,5-диметиладамантил-1-амина или его солей. Способ включает стадию бромирования 1,3-диметиладамантана жидким бромом при кипении. При этом бромирование проводят при мольном соотношении 1,3-диметиладамантан - бром, равном 1 к 2-8, предпочтительно 1:3-6, отделение брома осуществляют отгонкой. Затем добавляют к полученному остатку избыточное количество

формамида с выдержкой при температуре 120-180°C, предпочтительно при 150-160°C, с последующим кислым гидролизом образующегося формильного производного. Целевой продукт выделяют в свободном виде или в виде соли. Предлагаемый способ позволяет упростить процесс за счет снижения не утилизируемых отходов и возможности проведения в одном аппарате с получением целевого продукта высокого качества и чистоты. 2 з.п. ф-лы.

(56) (продолжение):

антивирусная активность некоторых адамантилсодержащих амидов. Научная конференция по химии органических полиэдров. Тез. докладов. - Волгоград, 1981, с.58.



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,
PATENTS AND TRADEMARKS

(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 309 940** ⁽¹³⁾ **C2**

(51) Int. Cl.

C07C 211/38 (2006.01)

C07C 209/62 (2006.01)

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21), (22) Application: **2005130310/04, 30.09.2005**

(24) Effective date for property rights: **30.09.2005**

(43) Application published: **10.04.2007**

(45) Date of publication: **10.11.2007 Bull. 31**

Mail address:

**141400, Moskovskaja obl., g. Khimki,
Vashutinskoe sh., 11, NPTs "Farmzashchita"**

(72) Inventor(s):

**Lavrova Lidija Nikolaevna (RU),
Kovtun Valerij Juzefovich (RU),
Volkov Sergej Vladimirovich (RU),
Tarasov Sergej Jur'evich (RU),
Kotel'nikova Nina Viktorovna (RU)**

(73) Proprietor(s):

NPTs "Farmzashchita" (RU)

(54) **METHOD FOR PREPARING 3,5-DIMETHYLADAMANTYL-1-AMINE OR ITS SALTS**

(57) Abstract:

FIELD: organic chemistry, chemical technology.

SUBSTANCE: invention relates to an improved method for synthesis of 3,5-dimethyladamantyl-1-amine or its salts. Method involves the bromination step of 1,3-dimethyladamantane with liquid bromine at boiling. The bromination reaction is carried out in the mole ratio 1,3-dimethyladamantane to bromine = 1:(2-8) but preferably in the ratio = 1:(3-6), and separation of bromine is carried out by distillation. Then

the excessive amount of formamide is added to a synthesized residue and kept the mixture at temperature 120-180°C but preferably at 150-160°C. The end product is isolated in free form or as a salt. Proposed method allows simplifying the process based on decreasing non-utilizable waste and possibility for carrying out the process in a single apparatus to yield the end product of high quality and purity.

EFFECT: improved method of synthesis.

3 cl, 11 ex

RU 2 309 940 C2

RU 2 309 940 C2

Предлагаемое изобретение относится к области органической химии, конкретно к улучшенному способу получения 3,5-диметиладамантил-1-амина или его солей, который может найти применение в химико-фармацевтической промышленности.

5 Гидрохлорид 3,5-диметиладамантил-1-амина используется в медицинской практике под международным непатентованным названием мемантин для лечения деменции различного происхождения, болезни Паркинсона, болезни Альцгеймера и др.

Известен способ получения 3,5-диметиладамантил-1-амина, заключающийся в том, что 1,3-диметиладамантан обрабатывают жидким бромом и получают 1-бром-3,5-
10 диметиладамантан с выходом 77,5%. 1-Бром-3,5-диметиладамантан взаимодействием с ацетонитрилом в среде концентрированной серной кислоты превращают в 1-ацетамидо-3,5-диметиладамантан - сырец с выходом 96%. 1-Ацетамидо-3,5-диметиладамантан гидролизуют кипячением со щелочью в диэтиленгликоле и выделяют гидрохлорид 3,5-диметиладамантил-1-амина с выходом 87%. Общий выход в расчете на 1,3-диметиладамантан составляет 63% [K.Gerson, E.V.Krumkalns, R.L.Brindle, F.J.Marshall,
15 M.A.Root. J.Med.Chem., v.6. N11, p.760-763, 1963. The Adamantyl Group in Medicinal Agents. I.]. Недостатками известного способа получения целевого продукта являются жесткие условия проведения стадии гидролиза и большое количество кислых и щелочных отходов.

Другим способом получения 3,5-диметиладамантил-1-амина является реакция 1-бром-
20 3,5-диметиладамантана с мочевиной, которую проводят при нагревании реакционной смеси на открытом пламени до начала экзотермической реакции, затем кипятят реакционную массу и после длительной обработки получают целевой продукт с выходом 70% [J.Burkhard, S.Landa, Сборник Химико-технологического института в Праге. Технология топлив, т.29D, стр.91-96, 1973. On adamantane and its derivatives. XXX.]. Недостаток
25 этого способа - трудность масштабирования процесса, его пожароопасность.

Наиболее близким к предлагаемому способу (прототип) является способ получения 3,5-диметиладамантил-1-амина или его гидрохлорида, заключающийся в том, что 1,3-диметиладамантан кипятят с жидким бромом и ацетонитрилом в мольном соотношении 1:
30 10:4, реакционную массу охлаждают до комнатной температуры и выливают в охлажденный до 5°C метанол, затем, продолжая охлаждение ледяной водой, прибавляют метабисульфит натрия до исчезновения окраски брома, к образовавшейся суспензии добавляют воду, кислый раствор подщелачивают углекислым натрием до pH 8-9 и выдерживают при 30°C 5 часов, после дополнительного подщелачивания едким натром экстрагируют эфиром, отгоняют растворитель, остаток сублимируют в вакууме. Целевой
35 продукт получают с выходом 88% от теоретического, т.пл. гидрохлорида 290-292°C [А.Н.Хмельницкий, В.Ф.Баклан, В.П.Кухарь. ЖОРХ, т.32, вып.7, стр.1022-1024, 1996. Взаимодействие адамантана, карбоновых кислот адамантанового и бицикло[3,3,1]нонанового рядов с ацетонитрилом в среде жидкого брома]. Недостатком этого способа является большой избыток жидкого брома, который нельзя легко регенерировать. Кроме
40 того, выделение целевого продукта приводит к большим объемам реакционной массы и трудно регенерируемым отходам.

Целью предлагаемого изобретения является упрощение процесса и создание более экологически чистого способа синтеза целевого продукта.

Поставленная цель достигается предлагаемым способом получения 3,5-
45 диметиладамантил-1-амина или его солей, заключающимся в том, что 1,3-диметиладамантан подвергают взаимодействию с жидким бромом (мольное соотношение от 1:2 до 1:8, преимущественно 1:3-6) при кипении реакционной массы, после завершения реакции (прекращение выделения бромистого водорода) избыточное количество брома и следы бромистого водорода отгоняют, к остатку прибавляют формамид, взятый в
50 избыточном количестве, реакционную массу перемешивают при температуре 120-180°C, предпочтительно при температуре 150-160°C, проводят кислый гидролиз, например, галоидоводородной кислотой и выделяют целевой продукт в виде основания или соли. Выход целевого продукта составляет по предлагаемому способу 63-75%.

Преимуществами предлагаемого способа являются однокольбовое (one pot) проведение процесса, малое количество не утилизируемых отходов, высокий выход целевого продукта. Особенно следует подчеркнуть, что избыточное количество отогнанного брома может быть использовано в процессе без дополнительных обработок, поглощенный бромистый

5 водород может быть использован на стадии гидролиза ацильного производного, применение формамида позволяет вести гидролиз в более мягких условиях, чем при гидролизе N-ацетильного производного. Кроме того, при реализации способа по данному изобретению сокращается количество необходимого оборудования и органических растворителей либо органические растворители не используют вообще.

10 Отличительными особенностями предлагаемого способа является отгонка избыточного количества брома и использование формамида при синтезе ацильного производного.

Строение полученных продуктов подтверждено методами физико-химического анализа и сравнением с заведомыми образцами 3,5-диметиладамантил-1-амина и его хлоргидрата.

Нижеследующие примеры иллюстрируют, но не ограничивают притязания заявителя.

15 ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ПРИМЕРЫ

Пример 1.

Смесь 16,4 г (0,1 М, 18,7 мл) 1,3-диметиладамантана и 80 г (0,5 М, 25,5 мл) брома кипятят в колбе, снабженной мешалкой, холодильником и трубкой для отвода выделяющегося бромистого водорода, который поглощают охлажденной водой в

20 барботере, кипятят до прекращения выделения бромистого водорода (приблизительно 5 часов). Избыточное количество брома отгоняют (объем отгона 19 мл), остатки брома удаляют в вакууме. К остатку светло-бежевого цвета прибавляют 13,5 г (0,3 М, 12,0 мл) формамида и выдерживают при температуре 120°C до отсутствия бромпроизводного в реакционной смеси, охлаждают до 90°C и прибавляют 20% бромистоводородную кислоту,

25 взятую в избыточном количестве. Ацильное производное гидролизуют кипячением реакционной массы. Смесь охлаждают, осадок отфильтровывают и получают 13,6 г бромгидрата 3,5-диметиладамантил-1-амина, выход 63%, т.пл. 303-304°C (из воды).

Пример 2.

Смесь 3,28 г (0,02 М, 3,72 мл) 1,3-диметиладамантана и 16 г (0,1 М, 5,1 мл) брома

30 кипятят в колбе, снабженной мешалкой, холодильником и трубкой для отвода выделяющегося бромистого водорода, в течение 6 часов. Избыточное количество брома отгоняют, остатки бромистого водорода удаляют в вакууме. К реакционной массе добавляют 4,5 г (0,1 М, 4 мл) формамида и при температуре 120-130°C перемешивают 4 часа, добавляют 14 мл 18% соляной кислоты и кипятят реакционную массу 1,5 часа. После

35 охлаждения и выдерживания в холодильнике в течение ночи отфильтровывают выпавший гидрохлорид 3,5-диметиладамантил-1-амина. Выход 3 г (69,8%), т.пл. 293-294°C (из 30% изопропанола), содержание основного вещества 99,4%.

Пример 3.

40 Аналогично примеру 1, но соотношение 1,3-диметиладамантана : бром 1:2, время бромирования 6 часов. Выход целевого продукта 58%.

Пример 4.

Аналогично примеру 1, но соотношение 1,3-диметиладамантана : бром 1: 7. Выход целевого продукта 63%.

Пример 5.

45 Аналогично примеру 2, но соотношение 1,3-диметиладамантана : формамид 1:20, проведена отгонка формамида. Выход целевого продукта 75%.

Пример 6.

Аналогично примеру 2, но соотношение 1,3-диметиладамантана : формамид 1:6. Выход

50 целевого продукта 60%.

Пример 7.

Аналогично примеру 4, но после проведения гидролиза реакционную массу упаривают в вакууме досуха. Твердый остаток кристаллизуют из 30% водного изопропанола. Выход целевого продукта 60%.

Пример 9.

Аналогично примеру 2, но гидролиз проводили 10% соляной кислотой. Выход целевого продукта 64%.

Пример 10.

5 Аналогично примеру 2, но после кислого гидролиза реакционную массу подщелачивают раствором едкого натра и экстрагируют целевой продукт. Получают 11,3 г основания. Выход 63% от теоретического.

Пример 11.

10 К эфирному раствору 3,5-диметиладамантил-1-амина прибавляют эфирный раствор хлористого водорода, выпавший осадок отфильтровывают, промывают эфиром и получают гидрохлорид 3,5-диметиладамантил-1-амина практически с количественным выходом, т. пл. 293-294°C.

Аналогично получают другие соли 3,5-диметиладамантил-1-амина:

оксалат, т.пл. 214-215°C (с разл.),

15 адипинат, т.пл. 202-204°C.

Формула изобретения

1. Способ получения 3,5-диметиладамантил-1-амина или его солей, включающий стадию бромирования 1,3-диметиладамантана жидким бромом при кипении, с отделением
20 избыточного количества брома, и стадию гидролиза, с выделением целевого продукта в свободном виде или в виде соли, отличающийся тем, что бромирование проводят при мольном соотношении 1,3-диметиладамантан : бром, равном 1 : 2-8, отделение брома осуществляют отгонкой, с добавлением к полученному остатку избыточного количества
25 формамида и выдержкой при температуре 120-180°C, с последующим кислым гидролизом образующегося формильного производного.

2. Способ по п.1, отличающийся тем, что мольное соотношение 1,3-диметиладамантан : бром равно 1 : 3-6.

3. Способ по любому из пп.1 и 2, отличающийся тем, что реакцию с формамидом
30 проводят при температуре 150-160°C.

35

40

45

50