



(51) МПК
 C07C 209/16 (2006.01)
 C07C 211/38 (2006.01)
 C07C 209/08 (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2010130999/04, 23.07.2010

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
 23.07.2010

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 23.07.2010

(45) Опубликовано: 27.01.2012 Бюл. № 3

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: RU 2246482 C2, 20.02.2005. RU 2309940 C2, 10.11.2007. T.SASAKI at all, "Synthesis of adamantane derivatives. 37. A convenient and efficient synthesis of 1-azidoadamantane and related bridgehead azides, and some of their reactions", J. Org. Chem., 1977, v.42 (23), p.3741-3743. K.GERSON at all., "The Adamantyl Group in Medicinal Agents. I.", J. Med. (см. прод.)

Адрес для переписки:

400131, г.Волгоград, пр. Ленина, 28,
 ВолгГТУ, отдел интеллектуальной
 собственности

(72) Автор(ы):

Бутов Геннадий Михайлович (RU),
 Першин Валерий Васильевич (RU),
 Бурмистров Владимир Владимирович (RU)

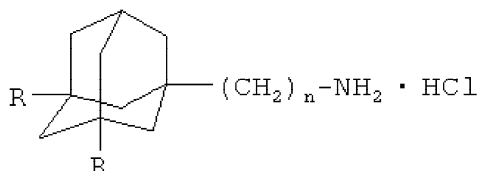
(73) Патентообладатель(и):

Государственное образовательное
 учреждение высшего профессионального
 образования Волгоградский
 государственный технический университет
 (ВолгГТУ) (RU)

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ГИДРОХЛОРИДОВ АМИНОПРОИЗВОДНЫХ АДАМАНТАНА

(57) Реферат:

Изобретение относится к новому способу получения гидрохлоридов аминопроизводных адамантана общей формулы



где R=H, CH₃; n=0, 1. Согласно предлагаемому способу получают биологически активные соединения, такие как, например, гидрохлориды 1-аминоадамантана (R=H, n=0) (мидантан) и 1-амино-3,5-диметиладамантана (R=CH₃, n=0) (мемантин), которые используются в химико-фармацевтической промышленности для приготовления лекарственных средств для

лечения болезней Паркинсона, Альцгеймера, нейродегенеративных заболеваний, глаукомы и др. Способ заключается во взаимодействии адамантанкарбоновой кислоты с хлористым тионилем при температуре его кипения в течение 1,5 часа при их мольном соотношении 1:1,1 соответственно с образованием хлорангидрида адамантанкарбоновой кислоты, который подвергают взаимодействию с азидом натрия в безводном толуоле при температуре его кипения при их мольном соотношении 1:1:15-20 соответственно в течение 1,5-2 часов с последующим добавлением концентрированной соляной кислоты и выдерживанием реакционной массы в течение 1 часа и выделением целевого продукта. Разработанный способ является более технологичным и экологически чистым и

позволяет получать большое число гомологов
гидрохлоридов аминопроизводных адамантана

с количественными выходами (92-95%).

(56) (продолжение):

Chem., 1963, v.6(11), p.760-763. P.KOVACIC at all., "Chemistry of N-halamines. XIII. Amination of adamantanes and their precursors with trichloramine-aluminum chloride", J. Am. Chem. Soc., 1969, 91 (23), p.6457-6460.

R U 2 4 4 0 9 7 1 C 1

R U 2 4 4 0 9 7 1 C 1



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.

C07C 209/16 (2006.01)*C07C 211/38* (2006.01)*C07C 209/08* (2006.01)(12) **ABSTRACT OF INVENTION**(21)(22) Application: **2010130999/04, 23.07.2010**(24) Effective date for property rights:
23.07.2010

Priority:

(22) Date of filing: **23.07.2010**(45) Date of publication: **27.01.2012 Bull. 3**

Mail address:

**400131, g.Volgograd, pr. Lenina, 28, VolgGTU,
otdel intellektual'noj sobstvennosti**

(72) Inventor(s):

**Butov Gennadij Mikhajlovich (RU),
Pershin Valerij Vasil'evich (RU),
Burmistrov Vladimir Vladimirovich (RU)**

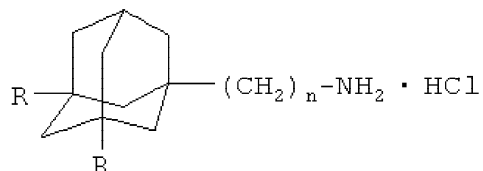
(73) Proprietor(s):

**Gosudarstvennoe obrazovatel'noe uchrezhdenie
vysshego professional'nogo obrazovanija
Volgogradskij gosudarstvennyj tekhnicheskij
universitet (VolgGTU) (RU)**(54) **METHOD OF PRODUCING HYDROCHLORIDES OF AMINE-DERIVATIVES OF ADAMANTANE**

(57) Abstract:

FIELD: chemistry.

SUBSTANCE: invention relates to a novel method of producing hydrochlorides of amine-derivatives of adamantane of general formula:



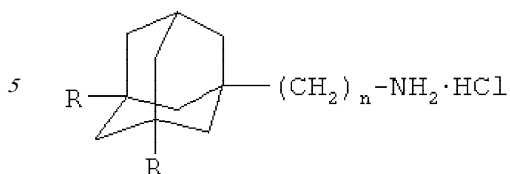
where R=H, CH₃; n=0, 1. According to the disclosed method, biologically active compounds such as, for example, hydrochlorides of 1-aminoadamantane (R=H, n=0) (amantadine) and 1-amino-3,5-dimethyl-adamantane (R=CH₃, n=0) (memantine) are obtained, which are used in the chemical and pharmaceutical industry to prepare

medicinal agents for treating Parkinson's disease, Alzheimer's diseases, neurodegenerative diseases, glaucoma etc. The method involves reaction of adamantane carboxylic acid with thionyl chloride at its boiling point for 1.5 hours in molar ratio 1:1.1 respectively, to form an acyl chloride of adamantane carboxylic acid, which reacts with sodium azide in anhydrous toluene at its boiling point in molar ratio 1:1:15-20 respectively for 1.5-2 hours, followed by addition of concentrated hydrochloric acid and holding the reaction mass for 1 hour and extracting the end product.

EFFECT: method is more technologically effective and ecologically clean and enables to obtain a large number of homologues of hydrochlorides of amine-derivatives of adamantane with quantitative output of 92-95%.

4 ex

Изобретение относится к химии производных адамантана, а именно к новому способу получения гидрохлоридов аминопроизводных адамантана общей формулы



где $R = \text{H}, \text{CH}_3$; $n = 0, 1$,

10 который может найти применение в химико-фармацевтической промышленности.

Известно что соединения являются биологически активными веществами, а гидрохлориды 1-аминоадамантана ($R = \text{H}, n = 0$) и 1-амино-3,5-диметиладамантана ($R = \text{CH}_3, n = 0$) используются в медицинской практике под международными непатентованными названиями мидантан и мемантин соответственно в качестве
15 средств для лечения болезней Паркинсона, Альцгеймера, нейродегенеративных заболеваний, глаукомы и др. соответственно [справочник Видаль, 2009. Лекарственные препараты в России. Изд. 15-е, перераб, испр. и доп. М.: АстраФармСервис, 2009. 1760 с.].

20 Известен ряд способов получения гидрохлоридов аминов диметила - дамантана, а именно гидрохлорида 1-амино-3,5-диметиладамантана:

взаимодействием 1,3-диметиладамантана или пергидроаценафтена с треххлористым азотом в присутствии алюминия в дихлорэтано [Tetrahedron Lett., 1968, p.5833-5835];

25 реакцией щелочного или кислотного гидролиза 1-ацетамин-3,5-диметиладамантана, получаемого обработкой 1,3-диметиладамантана жидким бромом с последующим взаимодействием образующегося 1-бром-3,5-диметиладамантана с ацетонитрилом в среде концентрированной серной кислоты с общим выходом в расчете на 1,3-диметиладамантан 63% [K.Gerson, E.V.Krumkalns, R.L.Brindle, F.J.Marrshall, M.A.Root. J. Med. Chem., v.6. N 11, 1963, p.760-763] или
30 кипячением 1,3-диметиладамантана с жидким бромом и ацетонитрилом [А.Н.Хмельницкий, В.Ф.Баклан, В.П.Кухарь. ЖОРХ, т.32, вып.7, 1996, стр.1022-1024. Взаимодействие адамантана, карбоновых кислот адамантанового и бицикло[3,3,1]нонанового рядов с ацетонитрилом в среде жидкого брома];

35 реакцией кислотного гидролиза формильного производного 1-амино-3,5-диметиладамантана, получаемого обработкой 1,3-диметиладамантана жидким бромом с последующим взаимодействием образующегося 1-бром-3,5-диметиладамантана формамидом при 150-160°C с общим выходом в расчете на 1,3-диметиладамантан 63-75% [пат. РФ 2309940, С07С 211/38, С07С 209/62, опубл. 10.11.2007];

40 реакцией кислотного гидролиза формильного производного 1-амино-3,5-диметиладамантана, получаемого обработкой 1,3-диметиладамантана бромной водой с последующей обработкой гидроксильного производного соляной кислотой, а полученного хлорпроизводного формамидом при 95-100°C с общим выходом в
45 расчете на 1,3-диметиладамантан 50-60% [J.M.Reddy, G.Prasad, V.Raju, M.Ravikumar, V.Himabindu, and G.M.Reddy Org. Proc. Res. & Dev., 11, 2007, p.268-269].

50 Однако вышеперечисленные способы требуют применения труднодоступных, высокотоксичных и дорогостоящих исходных реагентов, многостадийны, дают трудно регенерируемые отходы, а также способы не обеспечивают качественных показателей гидрохлорида 1-амино-3,5-диметиладамантана, предъявляемым к медицинским препаратам. Кроме того, известные способы не позволяют получать

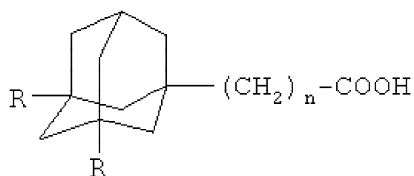
гидрохлориды аминопроизводных адамантана, содержащих метиленовую группу между аминогруппой и адамантильным радикалом.

Известен способ получения адамантансодержащих аминов, заключающийся в том, что 1,3-диметиладамантан обрабатывают азидом натрия в 57% серной кислоте и получают азид, который восстанавливают алюмогидритом лития в абсолютном эфире и превращают в 1-амино-3,5-диметиладамантан. Общий выход 1-амино-3,5-диметиладамантана в пересчете на 1,3-диметиладамантан составляет 50-60% [Т.Sasaki, S.Eguchi, T.Katada, and O.Hiroaki. Ogr. Chem. Vol.42, No. 23, 1977, p.3741].

Недостатками данного метода являются сравнительно невысокий выход конечного продукта, приводящий к потерям дорогого сырья, и многостадийность процесса.

Техническим результатом предлагаемого изобретения является упрощение процесса, разработка более технологичного и экологически чистого способа получения гидрохлоридов аминопроизводных адамантана, протекающего с высоким выходом по исходной адамантанкарбоновой кислоте.

Поставленный технический результат достигается предлагаемым способом получения гидрохлоридов аминопроизводных адамантана, заключающийся во взаимодействии адамантанкарбоновой кислоты общей формулы



где $\text{R}=\text{H}, \text{CH}_3$; $n=0, 1$,

с хлористым тионилом при температуре его кипения в течение 1,5 часа при их мольном соотношении (1:1,1-1,2) соответственно с образованием хлорангирида адамантанкарбоновой кислоты, который подвергают взаимодействию с азидом натрия в безводном толуоле при температуре его кипения при их мольном соотношении 1:1:15-20 соответственно в течение 1,5-2 часов с последующим добавлением концентрированной соляной кислоты при мольном соотношении карбоновая кислота : соляная кислота 1:1,1, выдерживанием реакционной массы в течение 1 часа и выделением целевого продукта.

Выход целевого продукта по предлагаемому способу составляет 90-95%.

Преимуществами предлагаемого способа являются отсутствие трудно регенерируемых отходов, высокий выход, а также возможность получения большого количества гомологов аминаадамантана.

Реакция взаимодействия адамантанкарбоновой кислоты с хлористым тионилом проводится в течение 1,5 часа. При уменьшении продолжительности реакции не достигается высокий выход основного продукта. Увеличение продолжительности реакции является нецелесообразным и экономически невыгодным.

Найдено, что оптимальным условием проведения реакции взаимодействия адамантанкарбоновой кислоты с хлористым тионилом является ее осуществление при мольном соотношении карбоновая кислота : хлористый тионил (1:1,1-1,2). Меньший избыток приводил к некоторому снижению выхода целевых продуктов. Дальнейшее увеличение содержания хлористого тионила не влияло на выход целевых продуктов и являлось нецелесообразным.

Найдено, что оптимальным условием проведения реакции взаимодействия адамантанкарбоновой кислоты с хлористым тионилом является ее осуществление при температуре кипения последнего. Проведение реакции при более низкой температуре

приводило к значительному увеличению времени реакции, а дальнейшее увеличение температуры связано с большими затратами энергии и является нецелесообразным.

Реакция взаимодействия хлорангидрида адамантанкарбоновой кислоты с азидом натрия проводится в течение 1,5-2 часа. При уменьшении продолжительности реакции не достигается высокий выход основного продукта. Увеличение продолжительности реакции является нецелесообразным и экономически невыгодным.

Найдено, что оптимальным условием проведения реакции взаимодействия хлорангидрида адамантанкарбоновой кислоты с азидом натрия в толуоле является ее осуществление при мольном соотношении хлорангидрид адамантанкарбоновой кислоты : азид натрия : толуол 1:1:15-20. Избыток азид натрия приводил к некоторому снижению выхода целевых продуктов. Меньший избыток толуола приводил к некоторому снижению выхода целевых продуктов. Дальнейшее увеличение избытка толуола не влияло на выход целевых продуктов и являлось нецелесообразным.

Найдено, что оптимальным условием проведения реакции взаимодействия хлорангидрида адамантанкарбоновой кислоты с азидом натрия в толуоле является ее осуществление при температуре кипения последнего. Проведение реакции при более низкой температуре приводило к значительному увеличению времени реакции, а дальнейшее увеличение температуры связано с большими затратами энергии и является нецелесообразным.

Процесс гидролиза с помощью соляной кислоты проводится в течение 1 часа. При уменьшении продолжительности реакции не достигается высокий выход основного продукта. Увеличение продолжительности реакции является нецелесообразным и экономически невыгодным.

Найдено, что оптимальным условием проведения гидролиза является его осуществление при мольном соотношении адамантанкарбоновая кислота : HCl, равном 1:1,1. Меньший избыток приводил к некоторому снижению выхода целевых продуктов. Дальнейшее увеличение избытка HCl не влияло на выход целевых продуктов и являлось нецелесообразным.

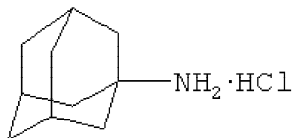
Найдено, что оптимальным условием проведения гидролиза является его осуществление при комнатной температуре. Проведение реакции при более низкой температуре приводило к значительному увеличению времени реакции, а также требовало затрат энергии, дальнейшее увеличение температуры не приводило к существенному уменьшению времени реакции и является нецелесообразным.

Способ осуществляется следующим образом: к соответствующей адамантанкарбоновой кислоте из ряда: адманат-1-илкарбоновая, адамант-1-илуксусная, 3,5-диметиладамант-1-илкарбоновая, 3,5-диметиладамант-1-илуксусная, добавляют хлористый тионил в соотношении 1:1,1 и кипятят в течение 1,5 часа. Затем избыток хлористого тионила отгоняют в вакууме, а оставшийся хлорангидрид соответствующей адамантанкарбоновой кислоты прикапывают в течение 30 минут к кипящей суспензии азид натрия в толуоле в соотношении 1:1:15-20. Реакционную массу перемешивают еще 1 час, охлаждают, фильтруют, добавляют к фильтрату при перемешивании концентрированную соляную кислоту и через 1 час отфильтровывают выпавший осадок, сушат и перекристаллизовывают из воды.

Изобретение иллюстрируется следующими примерами.

Пример 1.

Получение гидрохлорида 1-аминоадамантиана
(субстанция лекарственного препарата мидантан).



5

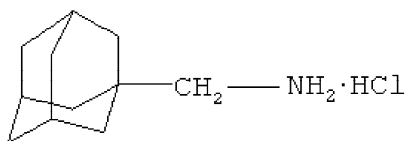
Смесь 18,0 г (0,1 М) 1-адамантанкарбоновой кислоты ($R=H$, $n=0$) и 14,8 г (0,12 М, 9,0 мл) хлористого тионила (мольное соотношение 1:1,2) кипятят в колбе, снабженной обратным холодильником и трубкой для отвода выделяющегося хлористого водорода, который поглощают охлажденной водой в барботере, до полного прекращения газовой выделению (1,5 часа). Избыточное количество хлористого тионила отгоняют сначала при атмосферном давлении (объем отгона 1 мл), а затем в вакууме. К остатку добавляют 10 мл толуола и полученный раствор прикапывают в течение 30 минут к кипящей суспензии 6,8 г (0,1 М) азидата натрия в 150 мл безводного толуола (мольное соотношение 1:1:15) в колбе, снабженной мешалкой, обратным

15
холодильником и капельной воронкой. Реакционную массу перемешивают еще 1 час, охлаждают, фильтруют, добавляют к фильтрату при перемешивании 10 мл концентрированной соляной кислоты и через 1 час отфильтровывают выпавший осадок, сушат и перекристаллизовывают из воды. Получают 17,2 г гидрохлорида 1-аминоадамантана с выходом 92%, т.пл. 366-370°C. Масс-спектр, m/z , I %: 151 (4%, $[M]^+$), 135 (100%, $[Ad]^+$), структура заявляемых соединений соответствует литературным данным.

Пример 2.

25

Получение гидрохлорида 1-аминометиладамантана.



30

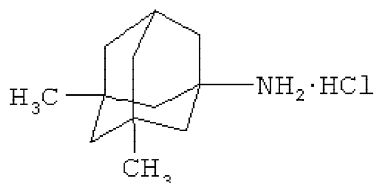
Аналогично примеру 1, но хлорангидрид адамантанкарбоновой кислоты смешивают с 10 мл толуола и прикапывают в течение 30 минут к кипящей суспензии азидата натрия в 125 мл безводного толуола (мольное соотношение 1:1:16) и перемешивают в течение 1,5 часа, из 15,5 г (0,08 М) 1-адамантануксусной кислоты ($R=H$, $n=1$) получают 15,1 г гидрохлорида 1-аминометиладамантана с выходом 94%, т.пл. 336-340°C. Масс-спектр, m/z , I %: 165 (5%, $[M]^+$), 149 (30%, $[M-CH_2]^+$), 135 (100%, $[Ad]^+$), структура заявляемых соединений соответствует литературным данным.

Пример 3.

40

Получение гидрохлорида 1-амино-3,5-диметиладамантана (субстанция лекарственного препарата мемантин).

45

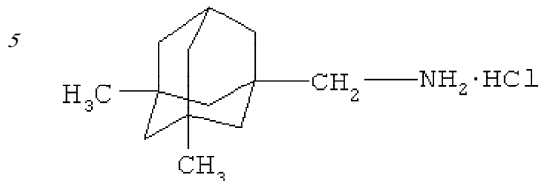


Аналогично примеру 1, но хлорангидрид адамантанкарбоновой кислоты смешивают с 10 мл толуола и прикапывают в течение 30 минут к кипящей суспензии азидата натрия в 190 мл безводного толуола (мольное соотношение 1:1:19) из 20,9 г (0,1 М) 3,5-диметил-1-адамантанкарбоновой кислоты ($R=CH_3$, $n=0$), получают 20,1 г гидрохлорида 1-амино-3,5-диметиладамантана с выходом 93%, т.пл. 293-294°C. Масс-спектр, m/z , I %: 179 (3%, $[M]^+$), 163 (10%, $[M-NH_2]^+$), 135 (100%, $[Ad]^+$), структура

заявляемых соединений соответствует литературным данным.

Пример 4.

Получение гидрохлорида 1-аминометил-3,5-диметиладамантана.



10 Аналогично примеру 1, но добавляют 13,5 г хлористого тионила (мольное соотношение 1:1,1), а хлорангидрид адамантанкарбоновой кислоты смешивают с 10 мл толуола и прикапывают в течение 30 минут к кипящей суспензии азидата натрия в 200 мл безводного толуола (мольное соотношение 1:1:20), из 22,3 г (0,1 М) 3,5-
15 диметиладамантил-1-уксусной кислоты ($R=CH_3$, $n=0$) получают 21,9 г гидрохлорида 1-аминометил-3,5-диметиладамантана с выходом 95%, т.пл. 279-281°C. Масс-спектр, m/z , I %: 193 (4%, $[M]^+$), 163 (12%, $[M-NH_2]^+$), 135 (100%, $[Ad]^+$), структура заявляемых соединений соответствует литературным данным.

20 Предлагаемый метод позволяет получать конечные продукты с более высокими выходами. Достоинством предлагаемого метода является также его универсальность, т.к. он позволяет синтезировать не только субстанции препаратов «мидантан» и «мемантин», но и практически любые их гомологи.

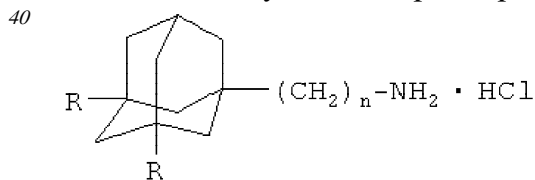
25 Таким образом, вышеизложенные сведения свидетельствуют о выполнении при использовании заявленного изобретения следующей совокупности условий:

- средство, воплощающее заявленное изобретение при его осуществлении, предназначено для применения в различных отраслях промышленности;
- для заявленного изобретения в том виде, как оно охарактеризовано в независимом пункте нижеизложенной формулы изобретения, подтверждена возможность его
30 осуществления с помощью вышеописанных в заявке или известных до даты приоритета средств и методов;
- средство, воплощающее заявленное изобретение при его осуществлении способно обеспечить достижение технического результата.

35 Следовательно, заявленное изобретение соответствует требованию "промышленная применимость".

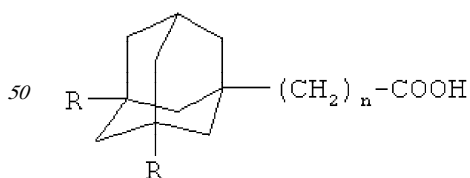
Формула изобретения

Способ получения гидрохлоридов аминопроизводных адамантана общей формулы



45 где R - H, CH₃; n=0, 1,

закрывающийся во взаимодействии адамантанкарбоновой кислоты общей формулы



где R - H, CH₃; n=0, 1,

с хлористым тиоилом при температуре его кипения в течение 1,5 ч при их мольном соотношении (1:1,1-1,2) соответственно с образованием хлорангидрида адамантанкарбоновой кислоты, который подвергают взаимодействию с азидом натрия в безводном толуоле при температуре его кипения, при их мольном соотношении 1:1:15-20 соответственно в течение 1,5-2 ч с последующим добавлением концентрированной соляной кислоты при мольном соотношении карбоновая кислота : соляная кислота 1:1,1 и выдерживанием реакционной массы в течение 1 ч и выделением целевого продукта.

15

20

25

30

35

40

45

50