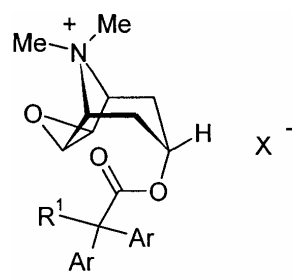


Настоящее изобретение относится к новому способу получения скопиновых эфиров общей формулы 1



в которой X^- и остатки R^1 и Ar могут иметь указанные в формуле изобретения и в последующем описании значения.

Предпосылки создания изобретения

Применение антихолинергических средств оказывается целесообразным с терапевтической точки зрения при большом числе заболеваний. При этом особо следует отметить, например, терапию астмы или ХОЗЛ (хроническое обструктивное заболевание легких). Для лечения подобных заболеваний в WO 92/16528 были предложены антихолинергические средства, основу молекулы которых образует скопиновый, тропеноловый или же тропиновый скелет.

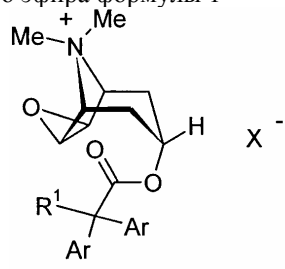
Положенная в основу заявленного в WO 92/16528 изобретения задача состояла в том, чтобы предложить обладающие антихолинергической активностью соединения, характеризующиеся длительно сохраняющимся действием. Для решения этой задачи в WO 92/16528 были предложены среди прочих бензилаты скопина, тропенола или же тропина.

Для медикаментозной терапии хронических заболеваний часто желательно располагать лекарственными средствами, обладающими продолжительным действием. За счет этого, как правило, удается в течение длительного промежутка времени обеспечить поддержание в организме необходимой для достижения терапевтического эффекта концентрации действующего вещества без необходимости излишне частого повторного приема лекарственного средства. В остальном же введение в организм действующего вещества с меньшей периодичностью в значительной степени способствует хорошему самочувствию пациента. Наиболее желательно при этом располагать лекарственным средством, которое позволяло бы достигать требуемого терапевтического эффекта при его однократном введении в организм в день (т.е. лекарственным средством, рассчитанным на однократный прием в день). Преимущество, связанное с применением лекарственного препарата только 1 раз в день, состоит в удобстве подобной схемы лечения для пациента благодаря сравнительно быстрому его привыканию к регулярному приему медикамента в определенное время суток.

К предназначенному для введения в организм действующему веществу, чтобы его можно было использовать в качестве медикамента, рассчитанного на однократное применение в день, предъявляются особые требования. С одной стороны, требуемое действие должно наступать сравнительно быстро после приема лекарственного средства, эффективность которого в идеальном случае должна сохраняться по возможности на постоянном уровне в течение последующего достаточно продолжительного промежутка времени. С другой стороны, длительность действия лекарственного средства не должна существенно превышать одни сутки. В идеальном случае действующее вещество должно обладать таким профилем действия, чтобы можно было целенаправленно управлять процессом получения рассчитанного на однократное введение в день лекарственного средства, содержащего действующее вещество в терапевтически оптимальных дозах.

Было установлено, что описанные в WO 92/16528 сложные эфиры скопина, тропенола или же тропина не удовлетворяют подобным повышенным требованиям. Эти соединения, поскольку их действие сохраняется в течение исключительно длительного периода времени, значительно превышающего указанный выше промежуток времени, составляющий примерно одни сутки, не пригодны для их терапевтического применения в качестве медикаментов, рассчитанных на 1 прием в день.

В отличие, например, от описанных в WO 92/16528 соединений, обладающие антихолинергической активностью лекарственные средства, рассчитанные на однократное введение в организм в день, можно получать с использованием скопинового эфира формулы 1



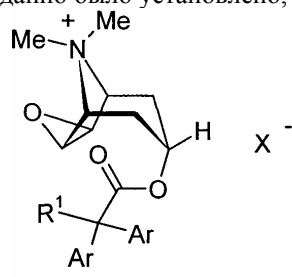
в которой X^- и остатки R^1 и Ar могут иметь указанные в последующем описании значения.

Помимо возможности получения скопиновых эфиров описанными в WO 92/16528 методами синтеза сложные эфиры скопина можно также получать способами, описанными, например, в EP418716A1. Эти известные из уровня техники методы могут использоваться и для получения соединений формулы 1. Однако в основе этих методов синтеза лежат отчасти сложные в осуществлении подходы, предполагающие получение целевых соединений в несколько стадий синтеза.

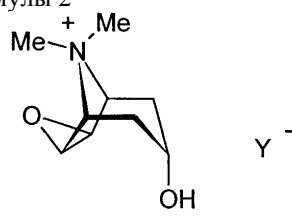
В основу настоящего изобретения была положена задача разработать такой способ синтеза, который позволял бы более простым путем получать соединения общей формулы 1.

Подробное описание изобретения

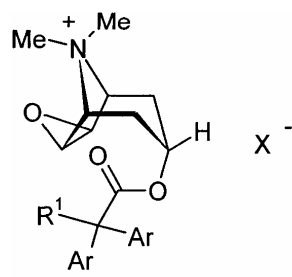
При создании изобретения неожиданно было установлено, что соединения формулы 1



в которой X^- и остатки R^1 и Ar могут иметь указанные в последующем описании значения, можно получать проведением реакции в одну-единственную стадию, если в качестве исходного материала использовать соединения формулы 2



В соответствии с этим в настоящем изобретении предлагается способ получения соединений формулы 1



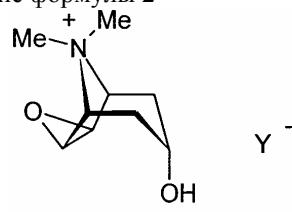
в которой

X^- может обозначать хлор, бром, иод, метансульфонат или трифторметансульфонат,

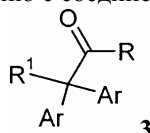
R^1 может обозначать гидроксигруппу, C_1 - C_4 алкил, C_1 - C_4 алкоксигруппу, CF_3 или фтор и

Ar может обозначать остаток, который выбран из группы, включающей фенил, нафтил, тиенил и фурил, и который необязательно может быть одно- или двузамещен одним, соответственно двумя остатками, выбранными из группы, включающей C_1 - C_4 алкил, C_1 - C_4 алкоксигруппу, гидроксигруппу, фтор, хлор, бром и CF_3 ,

отличающийся тем, что соединение формулы 2



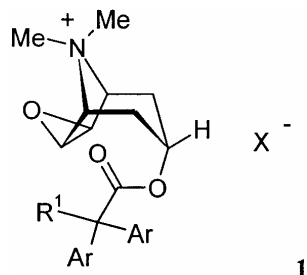
в которой Y^- может обозначать хлор, бром, иод, метансульфонат или трифторметансульфонат, подвергают в одну стадию взаимодействию с соединением формулы 3



в которой

R обозначает остаток, выбранный из группы, включающей гидроксигруппу, метоксигруппу, этокси-группу, O-N-сукцинимид, O-N-фталимид, фенилоксигруппу, нитрофенилоксигруппу, фторфенилокси-группу, пентафторфенилоксигруппу, винилоксигруппу, 2-аллилоксигруппу, -S-метил, -S-этил и -S-фенил, а остатки R¹ и Ar могут иметь одно из указанных выше значений.

В предпочтительном варианте в настоящем изобретении предлагается способ получения соедине-ний формулы 1

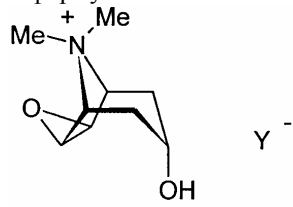


в которой

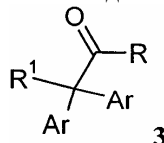
X⁻ может обозначать бром, метансульфонат или трифторметансульфонат,

R¹ может обозначать гидроксигруппу, метил, CF₃ или фтор и

Ar может обозначать остаток, выбранный из группы, включающей фенил, тиенил и фурил, отличающийся тем, что соединение формулы 2



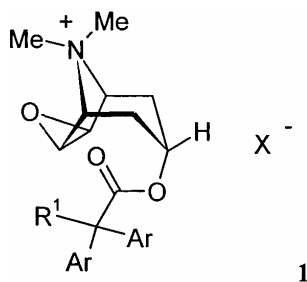
в которой Y⁻ может обозначать бром, метансульфонат или трифторметансульфонат, подвергают в одну стадию взаимодействию с соединением формулы 3



в которой

R обозначает остаток, выбранный из группы, включающей гидроксигруппу, O-N-сукцинимид, O-N-фталимид, винилоксигруппу и 2-аллилоксигруппу, а остатки R¹ и Ar могут иметь одно из указанных выше значений.

В наиболее предпочтительном варианте в настоящем изобретении предлагается способ получения соединений формулы 1



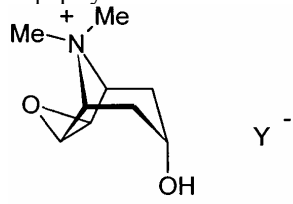
в которой

X⁻ может обозначать бром, метансульфонат или трифторметансульфонат,

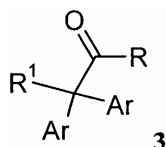
R¹ может обозначать гидроксигруппу или метил и

Ar может обозначать фенил или тиенил,

отличающийся тем, что соединение формулы 2



в которой Y⁻ может обозначать бром, метансульфонат или трифторметансульфонат, подвергают в одну стадию взаимодействию с соединением формулы 3



в которой

R обозначает остаток, выбранный из группы, включающей гидроксигруппу, O-N-сукцинимид, O-N-фталимид, винилоксигруппу и 2-аллилоксигруппу, предпочтительно винилоксигруппу и 2-аллилоксигруппу, а

остатки R¹ и Ar могут иметь одно из указанных выше значений.

При осуществлении предлагаемого в изобретении способа можно работать описанным ниже образом.

На первой стадии соединение формулы 3 растворяют в приемлемом органическом растворителе, предпочтительно в полярном органическом растворителе, более предпочтительно в растворителе, выбранном из группы, включающей ацетонитрил, нитрометан, формамид, диметилформамид, N-метилпирролидинон, диметилсульфоксид и диметилацетамид, среди которых особо предпочтительны диметилформамид, N-метилпирролидинон и диметилацетамид. Согласно изобретению наиболее предпочтительно использовать в качестве растворителя диметилформамид и N-метилпирролидинон, из которых последний является самым предпочтительным.

На моль используемого соединения формулы 3 указанный растворитель предпочтительно использовать в количестве от 0,5 до 2 л, более предпочтительно от 0,75 до 1,5 л.

В зависимости от выбора соединения формулы 3 при определенных условиях может оказаться целесообразным активировать его перед проведением взаимодействия с соединением формулы 2. При использовании в качестве соединения формулы 3 тех производных, в которых R обозначает OH, согласно изобретению предпочтительно, например, применение таких активирующих агентов, как карбонилдиимидазол, карбонилди-1,2,4-триазол, дициклогексилкарбодиимид или этилдиметиламинопропилкарбодиимид, причем в этом отношении наиболее предпочтительно применение карбонилдиимидазола. На моль используемого соединения формулы 3, в которой R обозначает гидроксигруппу, применяют от 1 до 2 молей реагента сочетания. Предпочтительно реагент сочетания использовать в количестве от 1 до 1,5 моля. При использовании указанных выше реагентов сочетания, как, например, в случае, когда R обозначает гидроксигруппу, полученную в результате реакционную смесь предпочтительно сначала перемешивать при температуре от 15 до 35°C, более предпочтительно от 20 до 25°C, в течение 1-8 ч, предпочтительно 3-7 ч, и лишь затем проводить последующее взаимодействие по описанной ниже методике.

После этого температуру реакционной смеси, содержащей соединение формулы 3 в указанном выше растворителе, необязательно после добавления к ней одного из вышеуказанных реагентов сочетания, если R обозначает гидроксигруппу, доводят до значений ниже 30°C, предпочтительно до значений в пределах от -20 до 20°C, наиболее предпочтительно до значений в пределах от -10 до 5°C, и смешивают эту реакционную смесь с соединением формулы 2. При этом соединение формулы 2 можно добавлять к реакционной смеси в стехиометрических количествах в пересчете на количество первоначально используемого соединения формулы 3. Согласно изобретению более предпочтительно, однако, использовать соединение формулы 3 в избытке по отношению к соединению формулы 2. На моль используемого соединения формулы 3 соединение формулы 2 используют в соответствии с изобретением в количестве от 0,5 до 1 моля, предпочтительно от 0,7 до 0,95 моля, наиболее предпочтительно от 0,75 до 0,9 моля.

В завершение вышеуказанную реакционную смесь смешивают с соответствующим основанием, растворенным в одном из перечисленных выше растворителей. При этом могут использоваться органические или неорганические основания. В качестве органических оснований предпочтительно использовать имидазолиды щелочных металлов, которые могут образовываться, например, *in situ* из щелочных металлов и имидазола либо из гидридов щелочных металлов и имидазола. В качестве таких имидазолидов щелочных металлов предпочтительно использовать имидазолиды лития, натрия или калия, предпочтительны из которых согласно изобретению имидазолиды натрия или лития. Наиболее предпочтительно применять имидазолиды лития. В качестве неорганических оснований предпочтительно использовать гидриды лития, натрия или калия. Наиболее предпочтительно применять в качестве неорганического основания гидрид натрия. Среди всех перечисленных выше оснований особо предпочтительным для применения является имидазолиды лития.

При необходимости получения соединений формулы 1, в которых R¹ представляет собой гидроксигруппу, вместо описанного выше катализируемого основанием взаимодействия более предпочтительной может оказаться также переэтерификация в более мягких реакционных условиях. В этом случае в качестве катализаторов предпочтительно могут использоваться цеолиты.

При проведении взаимодействия в присутствии одного из указанных выше оснований его используют, по меньшей мере, в стехиометрических количествах на моль применяемого соединения формулы 2. На моль используемого соединения формулы 2 основание предпочтительно используют в количестве от 1 до 1,5 моля, преимущественно от 1,1 до 1,3 моля. При добавлении основания к реакционной смеси в виде раствора, что имеет место, прежде всего, в случае предпочтительного согласно изобретению и пред-

варительно образующегося *in situ* основания, которым является имидазолид лития, в качестве растворителя для этой цели предпочтительно использовать тот же растворитель, что и уже используемый при проведении вышеописанных стадий. На моль используемого основания такой растворитель предпочтительно применяют в количестве от 0,3 до 1,3 л, наиболее предпочтительно от 0,5 до 1 л. По завершении добавления основания реакционную смесь перемешивают при температуре от 15 до 35°C, предпочтительно от 20 до 25°C, в течение 4-48 ч, предпочтительно 8-36 ч.

К полученной таким путем суспензии при постоянной температуре добавляют кислоту формулы Н-Х. Выбор той или иной кислоты определяется при этом анионом Х⁻ в требуемом конечном продукте общей формулы 1. Поскольку в соответствии с настоящим изобретением предпочтительно синтезируют те соединения общей формулы 1, в которых Х⁻ представляет собой бромид, в последующем описании рассматривается получение предпочтительных согласно изобретению бромидсодержащих конечных продуктов формулы 1. Однако для специалиста в данной области очевидно, что при соответствующем выборе приемлемого реагента формулы Н-Х аналогичным путем можно получать также те соединения, в которых Х⁻ имеет отличное от бромида значение.

Для получения соединений формулы 1, в которых Х⁻ обозначает бромид, к реакционной смеси при постоянной температуре добавляют бромистый водород в количестве предпочтительно от 2 до 4 молей, более предпочтительно от 2 до 3 молей, наиболее предпочтительно от 2,2 до 2,6 моля, в пересчете на используемое соединение формулы 3. При этом используемый бромистый водород можно добавлять либо в газообразном виде, либо в виде растворов, предпочтительно насыщенных. Согласно изобретению бромистый водород предпочтительно добавлять в растворенном в ледяной уксусной кислоте виде. Наиболее предпочтительно при этом использовать 33%-ный раствор бромистого водорода в ледяной уксусной кислоте. По завершении добавления бромистого водорода реакционную смесь перемешивают (в течение 0,5-6 ч) при постоянной температуре и при необходимости при охлаждении льдом.

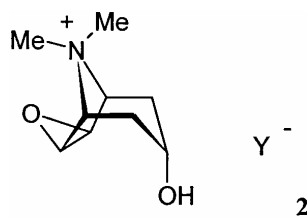
В завершение полученный раствор смешивают с неполярным органическим растворителем, предпочтительно с растворителем, выбранным из группы, включающей ацетон, толуол, *n*-бутилацетат, дихлорметан, диэтиловый эфир, тетрагидрофуран и диоксан, наиболее предпочтительны из которых толуол и ацетон.

После тщательного перемешивания выкристаллизовавшийся продукт отделяют и промывают указанным выше неполярным растворителем. Для отделения водорастворимых примесей сырой продукт можно обрабатывать водными растворами бромидов, например раствором бромида натрия или калия.

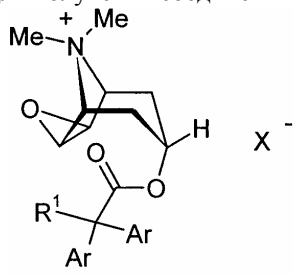
При необходимости более глубокой очистки полученных таким путем соединений формулы 1 их можно подвергать хроматографии на силикагеле или перекристаллизовывать из пригодных для этой цели растворителей, например низших спиртов, в частности изопропанола.

Применение известных из уровня техники соединений формулы 2 в качестве исходного материала для синтеза соединений структурной формулы 1 позволяет получать подобные обладающие антихолинэргической активностью соединения по реакции, проводимой лишь в одну стадию.

В соответствии с этим еще одним объектом настоящего изобретения является применение соединений формулы 2



в которой Y⁻ обозначает хлор, бром, иод, метансульфонат или трифторметансульфонат, в качестве исходного материала для получения соединений формулы 1



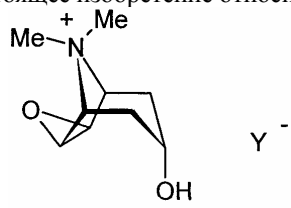
в которой

X⁻ может обозначать хлор, бром, иод, метансульфонат или трифторметансульфонат,

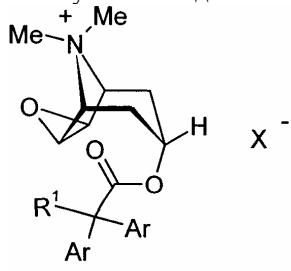
R¹ может обозначать гидроксигруппу, C₁-C₄алкил, C₁-C₄алкоксигруппу, CF₃ или фтор и

Ar может обозначать остаток, который выбран из группы, включающей фенил, нафтил, тиенил и фурил, и который необязательно может быть одно- или двузамещен одним, соответственно двумя остатками, выбранными из группы, включающей C₁-C₄алкил, C₁-C₄алкоксигруппу, гидроксигруппу, фтор, хлор, бром и CF₃.

В предпочтительном варианте настоящее изобретение относится к применению соединений формулы 2



в которой Y^- обозначает бром, метансульфонат или трифторметансульфонат, в качестве исходного материала для получения соединений формулы 1



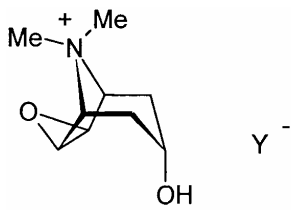
в которой

X^- может обозначать бром, метансульфонат или трифторметансульфонат,

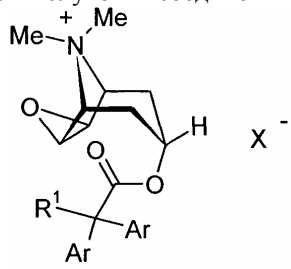
R^1 может обозначать гидроксигруппу, метил, CF_3 или фтор и

Ar может обозначать остаток, выбранный из группы, включающей фенил, тиенил и фурил.

В наиболее предпочтительном варианте настоящее изобретение относится к применению соединений формулы 2



в которой Y^- обозначает бром, метансульфонат или трифторметансульфонат, в качестве исходного материала для получения соединений формулы 1



в которой

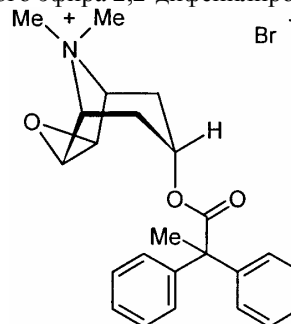
X^- может обозначать бром, метансульфонат или трифторметансульфонат,

R^1 может обозначать гидроксигруппу или метил и

Ar может обозначать фенил или тиенил.

Ниже настоящее изобретение поясняется на примерах синтеза соединений предлагаемым в изобретении способом. Очевидно, что такие примеры носят исключительно иллюстративный характер и служат только для пояснения лежащих в основе изобретения принципов, не ограничивая его объем рассмотренными в последующем описании в качестве примеров конкретными вариантами его осуществления.

Пример 1. Метобромид скопинового эфира 2,2-дифенилпропионовой кислоты.



К раствору 2,2-дифенилпропионовой кислоты (1629 г, 7,2 моля) в N-метилпирролидиноне (9 л) порциями добавляют карбонилдимидазол (1206 г, 7,44 моля) и затем перемешивают в течение 5 ч при комнатной температуре (примерно 23°C). После этого реакционную смесь охлаждают до -3°C. Затем к реакционной смеси добавляют метобромид скопина (1501 г, 6,0 молей). Далее по каплям добавляют раствор имидазолида лития (полученного из гидроксида лития (59,6 г, 7,12 моля), а также имидазола (490,2 г, 7,2 моля)) в 5 л N-метилпирролидинона. После этого реакционную смесь перемешивают в течение 17 ч при комнатной температуре. К образовавшейся суспензии при 18-28°C и при охлаждении добавляют раствор бромистого водорода (33%-ного в ледяной уксусной кислоте; 2460 мл, 14,25 моля). Затем суспензию перемешивают на ледяной бане, после чего смешивают с толуолом (14 л). Далее реакционную смесь фильтруют и полученный осадок на фильтре дважды взмучивают в 30%-ном растворе бромиды калия, который используют порциями по 5500 мл, и подвергают вакуум-фильтрации. Полученное таким путем вещество сушат при 40°C в сушильном шкафу.

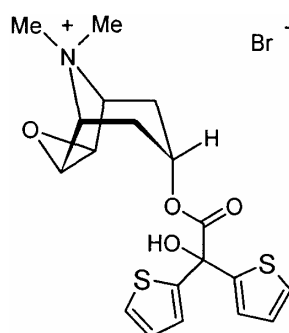
Выход: 2359,3 г, что соответствует 85,8% от теории.

Для очистки сырой продукт (2100 г) перекристаллизовывают из 35,7 л изопропанола.

Выход: 1562,2 г в виде бесцветных чешуек.

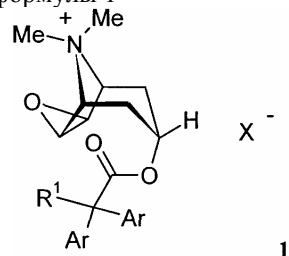
Аналогичным путем в одну стадию синтеза можно также получить следующее соединение.

Пример 2. (1 α ,2 β ,4 β ,5 α ,7 β)-7-[(Гидроксиди-2-тиенилацетил)окси]-9,9-диметил-3-окса-9-азониатрицикло[3,3,1,0^{2,4}]нонанбромид.



ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ получения соединений формулы 1

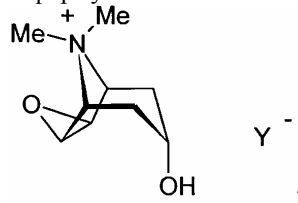


в которой X⁻ может обозначать хлор, бром, иод, метансульфонат или трифторметансульфонат,

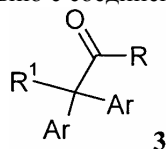
R¹ может обозначать гидроксигруппу, C₁-C₄алкил, C₁-C₄алкоксигруппу, CF₃ или фтор и

Ar может обозначать остаток, который выбран из группы, включающей фенил, нафтил, тиенил и фурил, и который необязательно может быть одно- или двузамещен одним, соответственно двумя остатками, выбранными из группы, включающей C₁-C₄алкил, C₁-C₄алкоксигруппу, гидроксигруппу, фтор, хлор, бром или CF₃,

отличающийся тем, что соединение формулы 2



в которой Y⁻ может обозначать хлор, бром, иод, метансульфонат или трифторметансульфонат, подвергают в одну стадию взаимодействию с соединением формулы 3



в которой

R обозначает остаток, выбранный из группы, включающей гидроксигруппу, метоксигруппу, этокси-группу, O-N-сукцинимид, O-N-фталимид, фенилоксигруппу, нитрофенилоксигруппу, фторфенилокси-группу, пентафторфенилоксигруппу, винилоксигруппу, 2-аллилоксигруппу, -S-метил, -S-этил и -S-фенил, а

остатки R¹ и Ag могут иметь одно из указанных выше значений.

2. Способ по п.1 для получения соединений формулы 1, в которой

X⁻ может обозначать бром, метансульфонат или трифторметансульфонат,

R¹ может обозначать гидроксигруппу, метил, CF₃ или фтор и

Ag может обозначать остаток, выбранный из группы, включающей фенил, тиенил и фурил,

отличающийся тем, что соединение формулы 2, в которой Y⁻ может обозначать бром, метансульфо-нат или трифторметансульфонат, подвергают в одну стадию взаимодействию с соединением формулы 3, в которой R обозначает остаток, выбранный из группы, включающей гидроксигруппу, O-N-сукцинимид, O-N-фталимид, винилоксигруппу и 2-аллилоксигруппу, а остатки R¹ и Ag могут иметь одно из указанных выше значений.

3. Способ по п.1 или 2 для получения соединения формулы 1, в которой

X⁻ может обозначать бром, метансульфонат или трифторметансульфонат,

R¹ может обозначать гидроксигруппу или метил и

Ag может обозначать фенил или тиенил,

отличающийся тем, что соединение формулы 2, в которой Y⁻ может обозначать бром, метансульфо-нат или трифторметансульфонат, подвергают в одну стадию взаимодействию с соединением формулы 3, в которой R обозначает остаток, выбранный из группы, включающей гидроксигруппу, O-N-сукцинимид, O-N-фталимид, винилоксигруппу и 2-аллилоксигруппу, предпочтительно винилоксигруппу и 2-аллилоксигруппу, а остатки R¹ и Ag могут иметь одно из указанных выше значений.

4. Способ по одному из пп.1-3, отличающийся тем, что взаимодействие проводят в органическом растворителе, выбранном из группы, включающей ацетонитрил, нитрометан, формамид, диметилформа-мид, N-метилпирролидинон, диметилсульфоксид и диметилацетамид.

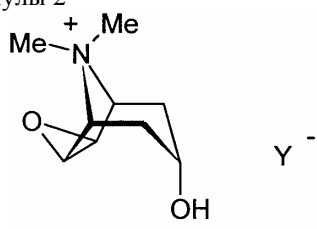
5. Способ по одному из пп.1-4, отличающийся тем, что при применении соединения формулы 3, в котором R обозначает OH, используют активирующие агенты, выбранные из группы, включающей кар-бонилдиимидазол, карбонилди-1,2,4-триазол, дициклогексилкарбодиимид и этилдиметиламинопропил-карбодиимид.

6. Способ по одному из пп.1-5, отличающийся тем, что взаимодействие проводят при температуре ниже 30°C, предпочтительно при температуре от -20 до 20°C.

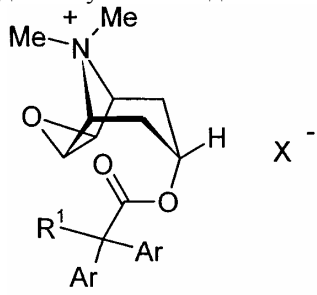
7. Способ по одному из пп.1-6, отличающийся тем, что взаимодействие проводят в присутствии ор-ганического или неорганического основания.

8. Способ по одному из пп.1-6, отличающийся тем, что в том случае, когда в соединениях формулы 1 R¹ обозначает гидроксигруппу, взаимодействие проводят в присутствии цеолита в качестве катализато-ра.

9. Применение соединения формулы 2



в которой Y⁻ обозначает хлор, бром, иод, метансульфонат или трифторметансульфонат, в качестве исходного материала для получения соединений формулы 1



в которой X⁻ может обозначать хлор, бром, иод, метансульфонат или трифторметансульфонат,

R¹ может обозначать гидроксигруппу, C₁-C₄алкил, C₁-C₄алкоксигруппу, CF₃ или фтор и

Ag может обозначать остаток, который выбран из группы, включающей фенил, нафтил, тиенил и фурил, и который необязательно может быть одно- или двузамещен одним, соответственно двумя остат-

ками, выбранными из группы, включающей C₁-C₄алкил, C₁-C₄алкоксигруппу, гидроксигруппу, фтор, хлор, бром и CF₃.

