



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

252496

(11) (B2)

(51) Int. Cl.⁴
C 07 C 101/34

(22) Přihlášeno 20 09 85
(21) PV 6728-85

(40) Zveřejněno 15 01 87
(45) Vydáno 15 07 88

(72) Autor vynálezu FRANCIA GIORGIO, MILÁNO (Itálie)
(73) Majitel patentu CHEMIOSYNTEX s.r.l., MESSINA (Itálie)

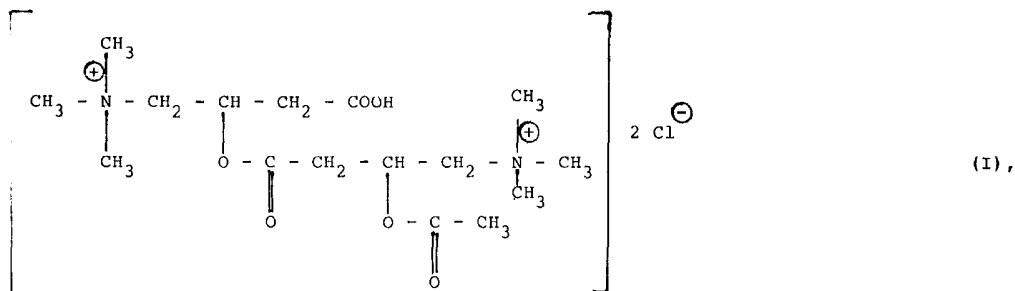
(54) Způsob výroby dichloridu acetyldikarnitinu

Řeší se způsob výroby dichloridu acetyldikarnitinu obecného vzorce I tím, že se směs chloridu acetylkarnitinu a thionylchloridu nechá stát za míchání, po odstranění přebytečného thionylchloridu se výsledný acylchlorid rozpustí, přidá chlorid karnitinu, načež takto získaný surový reakční produkt se rozpustí v horkém isopropylalkoholu a krystaluje na čistý dichlorid acetyldikarnitinu.

Nová sloučenina je účinná v metabolismu proteinů a digestivní sekreci, přičemž se vyznačuje anabolickým a antinorektickým účinkem. Sloučenina je rovněž účinná u senilních a presenilních cerebrálních involučních syndromů a u kardiopatií.

Tento vynález se týká způsobu výroby intermolekulárního esteru dikarnitinu, který má terapeutickou účinnost.

Vynález se zejména týká způsobu výroby dichloridu acetyldikarnitinu obecného vzorce I



Výroba dichloridu acetyldikarnitinu obecného vzorce I podle vynálezu je založena v podstatě na dvou alternativních reakcích. Dřívější spočívá v přeměně chloridu acetylkarnitinu v příslušný acylchlorid působením thionylchloridu a následující esterifikací chloridem karnitinu v jediném stupni.

Podle alternativní reakce výchozí látkou je dikarnitindichloridový intermolekulární ester získávaný v jediném stupni působením chloridu karnitinu na thionylchlorid a další acetylací sekundární volné alkoholické skupiny známým způsobem reakcí s acetanhydridem nebo acetylchloridem jako acylačním činidlem.

Použití thionylchloridu jako kyselého katalyzátoru je známo z literatury.

Přeměna karboxylové skupiny na odpovídající acylhalogenid a následující snadnější esterifikace alkoholickým substrátem přítomným v reakční směsi představuje velice charakteristickou a důležitou syntézu schopnou usnadnit kondenzaci 2 molekul karnitinu a acetylaci získaného dikarnitinu dalším přidáním acetanhydridu nebo acetylchloridu.

Reakci lze provádět v jediném stupni, přičemž se vychází z chloridu karnitinu nebo z acetylkarnitinu bez izolace takto získaných intermediárních sloučenin.

Důležitým předmětem vynálezu je nalezení charakteristických podmínek způsobu podle vynálezu. V důsledku toho je optimální řízení těchto podmínek velice důležité a kritické. Dále bylo shledáno, že prodloužené zahřívání nebo vysoká teplota způsobují dehydrataci za vzniku kyseliny gama-trimethylaminokrotonové.

Kromě toho sloučenina získávaná způsobem podle vynálezu je spíše nestálá a v kyselém prostředí se snadno hydrolyzuje, takže její separace z reakční směsi je velice kritická. Bylo shledáno, že její izolace se provádí s výhodou bezprostředně a velice přesně. Na druhé straně také způsoby známé z literatury vyžadují zvláštní přesnost.

S výhodou se způsob přípravy dichloridu acetyldikarnitinu provádí ze směsi chloridu acetylkarnitinu a čerstvě destilovaného thionylchloridu v molárním poměru 1:1,5.

Směs se nechá míchat po dobu 0,5 až 2 hodiny při teplotě místnosti. Takto získaný acetylchlorid acetylkarnitinu, rozpuštěný v methylenchloridu, se přidá k ekvivalentnímu množství chloridu karnitinu a nechá se stát po dobu 18 až 36 hodin při teplotě 38 až 42 °C. Takto získaný surový produkt se oddělí a čistí se známým způsobem.

Akutní toxicita: Dichlorid acetyldikarnitinu vyrobený podle vynálezu je prakticky netoxická sloučenina.

Bylo shledáno, že hodnota LD₅₀ při orálním podání je vyšší než 20 g/kg tělesné hmotnosti u myší, a vyšší než 15 g/kg u krys. Po intravenózním podání je LD₅₀ vyšší než 0,75 g/kg u myší a vyšší než 1 g/kg u krys, a vyšší než 2,5 g/kg u psů.

Farmakodynamika

Po orálním podání dichloridu acetyldikarnitinu v dávce 100 mg/kg tělesné hmotnosti u myší a dospělých krys (stáří asi 20 měsíců) byla zaznamenána odlišnost a reaktivita a zlepšení motorické koordinace.

Na základě farmakologických pokusů provedených s cílem zjistit farmakokinetické charakteristiky produktu vyrobeného podle vynálezu a studovat jeho metabolismus, bylo shledáno, že dichlorid acetylkarnitinu se v organismu štěpí na L-acetylkarnitin a L-karnitin.

Sloučenina vyrobená podle vynálezu tedy kromě farmakologických vlastností L-karnitinu, který, jak je odborníkům známo, aktivuje metabolismus proteinů a stimuluje digestivní sekreci s anaboličkou a antianorexičkou reakcí, vykazuje některé původní a nečekané vlastnosti.

Sloučenina vyrobená podle vynálezu je zvláště účinná při léčbě senilních a presenilních cerebrálních involučních syndromů primární a sekundární etiologie (vaskulopatií) a u případů alterace paměti a pozornosti u starších lidí.

Dále je sloučenina vyrobená podle vynálezu účinná v terapii kardiopatií, například u akutní a chronické myokardiální ischemie, anginy pectoris, latentní a zřetelné srdeční nedostatečnosti a u arhythmí. L-acetyldikarnitin se také vyznačuje kardioprotektivním účinkem proti poškozením srdce navozených použitím anthracyklinových protinádorových léčiv. Dále, v důsledku svých velice příznivých farmakokinetických vlastností má produkt vyšší biologickou dostupnost, jejímž výsledkem je lepší účinek ve srovnání s jinými dostupnými léčivy.

Dále náleží do rozsahu vynálezu farmaceutické přípravky obsahující dichlorid acetyldikarnitinu.

Farmaceutické přípravky aplikovatelné orálně nebo parenterálně jsou účinnými léčivy pro léčbu senilních a presenilních mozkových involučních syndromů primární nebo sekundární etiologie, pro léčbu alterace paměti a pozornosti u starších pacientů, jakož i u vaskulárních chorob. Farmaceutické přípravky obsahují terapeuticky účinné množství dichloridu acetyldikarnitinu a farmaceuticky přijatelného nosiče a/nebo zředovačla pro orální nebo parenterální podávání.

Navrhované množství dichloridu acetyldikarnitinu pro lidi se pohybuje v rozpětí 0,5 až 2,0 g denně.

Následující příklady vynález toliko ilustrují, ale nikterak jej neomezují.

P ř í k l a d 1

Příprava chloridu L-acetylkarnitinu

Podle způsobu popsaného v literatuře (Ziegler se spol., J. Org. Chem., 1967, str. 3 989), bylo 50 ml kyseliny octové smícháno s 8 g acetylchloridu a udržováno za míchání po dobu 3 hodin při teplotě 80 °C. Po přidání 9,9 g karnitinu byla reakční směs za míchání ponechána další hodinu stát při teplotě 80 °C. Velice hustá kapalina získaná destilací ve vakuu byla pak přidána do 40 ml vroucího isopropylalkoholu.

Reakční směs byla zfiltrována, aby byl odstraněn nezreagovaný karnitin a titulní produkt byl vysrážen pomalým přidáváním 50 ml acetonu. Byla získána bílá krystalická pevná látka. Výtěžek: 98 %. Teplota tání: 180 až 182 °C.

Dichlorid acetyldikarnitinu

0,15 molů čerstvě destilovaného thionylchloridu bylo přidáno k 0,1 molu chloridu L-acetylkarnitinu.

Reakční směs se nechala stát za míchání po dobu asi 1 hodiny při teplotě místnosti.

Po odstranění nadbytečného thionylchloridu destilací za sníženého tlaku byl získán příslušný acylchlorid ve formě bezbarvé houbovitě kypré pevné hmoty, která se snadno hydrolyzovala na vzduchu.

Takto získaný acylchlorid byl rozpuštěn ve 30 ml bezvodého methylenchloridu a potom byl přidán k 0,15 molům chloridu L-karnitinu. Výsledná reakční směs se nechala stát za míchání po dobu dalších 24 hodin při teplotě 40 °C. Reakční směs byla sledována pomocí tenkovrstevné chromatografie, až zcela vymizel L-acetylkarnitin-acylchlorid.

Po odstranění rozpouštědla odpařením za sníženého tlaku byl surový produkt promyt mnohokrát malým množstvím methylenchloridu.

Takto získaná bílá, houbovitá, velice hygroskopická pevná hmota byla rozpuštěna v minimálním množství isopropylalkoholu (asi 150 ml) a potom byl roztok zfiltrován pro odstranění nezreagovaného karnitinu a acetylkarnitinu.

Produkt vysrážený z filtrátu (přidáním 300 ml acetonu) ve formě bílé velice hygroskopické pevné hmoty byl promyt několikrát malým množstvím acetonitrilu (asi 20 ml) aby se odstranily veškeré stopy esterů.

Titulní sloučenina byla získána v 90% výtěžku:

IČ (dimethylsulfoxid, dále DMSO) max. 1 740, 1 715 cm^{-1}

IČ (KBr) max. 3 550, 2 995, 2 950, 2 900, 1 730 cm^{-1}

MS 347, 305, 287, 204, 162 m/e

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO- d_6 , 22 °C)

2,02 (s, 3H, COCH_3)

2,7 až 2,8 (m, 4H, $\text{CH} - \text{CH}_2 - \text{COO} - \text{CH} - \text{CH}_2 - \text{COOH}$
 $\quad \quad \quad \text{OCOCH}_3$)

3,20 (s. 18H, $2 \times \text{N}^+ (\text{CH}_3)_3$)

3,8 až 4,1 (m, 4H, $\text{N}^+ - \text{CH}_2 - \text{CH} - \text{CH}_2 - \text{COOCH} - \text{CH}_2 - \text{N}^+$
 $\quad \quad \quad \text{OCOCH}_3$)

5,43 (m, 2H, OCOCH_3
 $\quad \quad \quad \text{CH} - \text{CH}_2 - \text{COO} - \text{CH} - \text{CH}_2\text{COOH}$)

P ř í k l a d 2

Dichlorid acetylkarnitinu

19,7 g (0,1 mol) chloridu karnitinu a 35,7 g (0,3 mol) thionylchloridu bylo smícháno v reakční baňce a mícháno po dobu 8 hodin při teplotě 30 °C.

Nadbytečný thionylchlorid byl odstraněn za sníženého tlaku. Po přidání 10 ml vody byla reakční směs odpařena do sucha.

Surový produkt byl rozpuštěn v isopropylalkoholu o teplotě 33 °C, zfiltrován a po odstranění nezreagovaného karnitinu a kyseliny gama-trimethylaminokrotonové byl filtrát ponechán krystalovat.

Takto získaný precipitát byl rozpuštěn v 10,2 g (0,1 mol) acetanhydridu a vzniklý roztok byl potom míchán po dobu asi 12 hodin při teplotě 40 °C.

Nadbytečný acetanhydrid a kyselina octová byly odstraněny destilací za sníženého tlaku na vodní lázni při teplotě 40 °C.

Viskózní odparek byl rozpuštěn v isopropylalkoholu o teplotě 33 °C a titulní sloučenina byla izolována z reakční směsi známým způsobem ve formě hygroskopické bezbarvé pevné látky.

P ř í k l a d 3

Příprava injekčního farmaceutického přípravku

Příprava se provádí obvyklými způsoby známého stavu techniky.

Výhodný přípravek injekční formy má toto složení:

dichlorid acetyldikarnitinu	500 mg
glycin	750 mg
destilovaná voda	5 ml

P ř í k l a d 4

Příprava perorálního farmaceutického přípravku

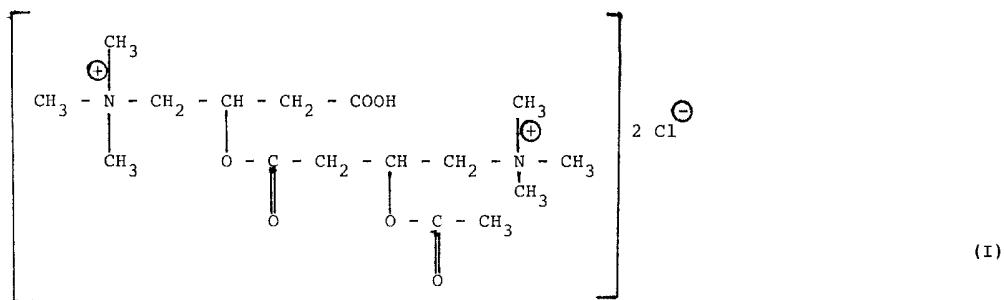
Příprava se provádí obvyklými způsoby známého stavu techniky.

Výhodný přípravek perorálně aplikovatelné formy (asi 15 ml lahvička):

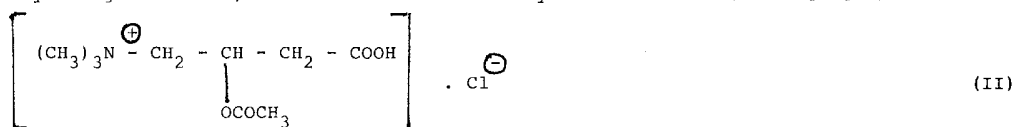
dichlorid acetyldikarnitinu	1 g
70% vodný roztok sorbitu	5 g
methyln[p-hydroxybenzoát]	0,010 g
meruňková esence	0,015 g
pomerančová esence	0,025 g
destilovaná voda do objemu	10 ml.

P R E D M Ě T V Y N Á L E Z U

Způsob výroby dichloridu acetyldikarnitinu obecného vzorce I



vyznačující se tím, že se směs chloridu acetylkarnitinu obecného vzorce II



a čerstvě destilovaného thionylchloridu v molárním poměru 1:1,5 nechá stát za míchání po dobu 0,5 až 2 hodiny při teplotě místnosti, načež po odstranění nadbytečného thionylchloridu se získaný acylchlorid rozpustí v methylenchloridu, přidá se ekvivalentní množství chloridu darnitinu a získaná reakční směs se udržuje po dobu 18 až 36 hodin při teplotě 38 až 42 °C, načež se takto získaný surový reakční produkt rozpustí v isopropylalkoholu o teplotě 25 až 42 °C a čistý dichlorid acetyldikarnitinu se získá krystalizací.