

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

2007-71

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.:

C07C 225/16

(2006.01)

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **26.01.2007**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **29.10.2008**
(Věstník č. 44/2008)

(71) Přihlašovatel:

Zentiva, a. s., Praha 10, CZ

(72) Původce:

Šulhinová Mária Ing., 92001 Hlohovec, SK

Škoda Alojz Ing. PhD., 92001 Hlohovec, SK

Proksa Bohumil Ing. DrSc., 92001 Hlohovec, SK

(74) Zástupce:

ROTT, RŮŽIČKA & GUTTMANN Patentová,

známková a advokátní kancelář, Ing. Ivana Jírotková,

Nad Štolou 12, Praha 7, 17000

(54) Název přihlášky vynálezu:

Způsoby přípravy metadoniumchloridu

(57) Anotace:

Je popsán způsob přípravy metadoniumchloridu určeného pro farmaceutické použití. Při syntéze metadonu Grignardovou reakcí předemným způsobem se reakční směs zpracuje na koncentrát metadonu, který se přechází krystalizací v 2-propanolu a připravená báze metadonu se zpracuje na metadoniumchlorid.

CZ 2007 - 71 A3

Způsob přípravy metadoniumchloridu

Oblast techniky

Vynález je z oblasti farmaceutické výroby, týká se výroby metadoniumchloridu, který se v terapeutické praxi používá jako analgetikum a při léčbě závislosti na omamných látkách, hlavně ke zmírnění heroinového abstinčního syndromu.

Dosavadní stav techniky

Metadoniumchlorid, 4,4-difenyloheptan-3-on-6-N,N-dimetylamoniumchlorid, se vyrábí reakcí ethylmagnesiumhalogenidu s 4-N,N-dimethylaminopentanitrilem (Grignardova reakce). Hydrolyzou adičního meziproduktu se získá metadon, z něhož se připraví metadoniumchlorid (Easton et al. J.Amer.Chem.Soc. 70, 76 (1948), Attenburrow et al. J.Chem.Soc. 510, 515 (1949), Bockmuehl, Ehrhart: Justus Liebigs Ann. Chem.; 561, 52, 76 (1949), Tolbert et al.; J.Org.Chem.; 14, 525, 528 (1949)).

Pro průmyslovou výrobu metadoniumchloridu nebo bromidu se dosud používá několika způsobů. Podle U.S. 2,601,323 (1952) se Grignardovou reakcí ethylmagnesiumchloridu s 4-N,N-dimethylaminopentanitrilem ve směsi diethyléter a xylen připravený komplex hydrolyzuje přidavkem kyseliny bromovodíkové (chlorovodíkové) při teplotě 70 až 90 °C. Směs se za horka hydrolyzuje vodným roztokem kyseliny chlorovodíkové, oddestiluje se xylen a po ochlazení se vyloučí metadonium bromid. Metadonium bromid se může použít pro přípravu báze a následně chloridu po rozpuštění ve vodě, vysrážení báze. Nevýhodou tohoto postupu je, že takto připravený metadonchlorid bez dodatečné purifikace nevyhovuje současným lékopisným požadavkům zejména co se týká čistoty produktu. Nevýhodou je též, že při izolaci substance z reakční směsi vzniká velké množství odpadních vod s obsahem solí a toxických látek.

Patentový spis WO 9745551 uvádí způsob, podle kterého ethylmagnesiumbromid připravený v diethyléteru reaguje s 4-N,N-dimethylaminopentanitrilem přidaným v toluenu. Oddestiluje se diethyléter a směs reaguje 3 hodiny při teplotě 135 až 140 °C. Směs se ochladí a při laboratorní teplotě se přidá kyselina chlorovodíková. Směs se pro hydrolyzu reakčního komplexu zahřeje na teplotu 140 °C po dobu 30 minut. Vrstvy reakční směsi se rozdělí. Z vodné vrstvy po ochlazení krystalizuje metadoniumchlorid. Vzhledem k přítomnosti hořčnatých solí v krystalizační směsi se podle uvedeného postupu dosáhne vyhovující čistoty substance až po rekrystalizaci, což snižuje celkový výtěžek procesu (43 %).

Uvedené těžkosti je možno odstranit při průmyslové realizaci postupem podle vynálezu.

Podstata vynálezu

Při přípravě metadoniumchloridu způsobem podle vynálezu se využívá Grignardovy reakce ethylmagnesiumbromidu s 4-N,N-dimethylaminopentanitrilem. Postupuje se tak, že k roztoku ethylmagnesiumbromidu, připravenému z hořčíkových hoblin a bromethanu v éterickém rozpouštědle, se přidá 4-N,N-dimethylaminopentanitril rozpuštěný v éterickém rozpouštědle nebo v aromatickém rozpouštědle jako je toluen nebo xylen.

Jako éterické rozpouštědlo se podle vynálezu použije dialkyléter nebo cykloalkyléter s počtem uhlíků 4 až 8.

Reakci je možné způsobem podle vynálezu provést i tak, že k roztoku 4-N,N-dimethylaminopentanitrilu se přidá směs ethylmagnesiumbromidu.

Po smísení reaktantů se reakční směs zahřívá na teplotu 60 až 65 °C.

Část éterického rozpouštědla se z reakční směsi oddestiluje při sníženém tlaku.

Vzniklý reakční komplex se hydrolyzuje vodným roztokem kyseliny chlorovodíkové přidaným do zbytku reakční směsi. Použije se vodný roztok minerální kyseliny, s výhodou kyseliny chlorovodíkové o koncentraci 3 až 35 %. Směs se zahřívá k hydrolyze a je vhodné oddestilovat zbytek éterického rozpouštědla při sníženém tlaku. Směs se výhodně hydrolyzuje při teplotě 60 až 70 °C za míchání. Po skončení hydrolyzy se vodná vrstva soli metadonu promyje rozpouštědlem pro odstranění neionogenních nečistot.

Z technologického pohledu je významné, že způsobem podle vynálezu je možno při hydrolyze vzniklého komplexu postupovat i tak, že reakční směs se přidává do vodného roztoku kyseliny chlorovodíkové, tedy mění se sekvence přidávání reakčních komponent.

Pro odstranění přítomných anorganických solí, zejména solí hořečnatých, se z vodného roztoku uvolní báze metadonu přidávkem vodného roztoku báze, s výhodou amoniaku nebo organických aminů, a vyloučená báze se extrahuje organickým rozpouštědlem. Je to možno provést aromatickým rozpouštědlem jako je toluen nebo xylen při teplotě 50 až 60 °C.

Surový metadon se potom překrystalizuje. S výhodou se postupuje tak, že toluenový roztok metadonu se přečistí aktivním uhlím za horka, uhlí se odfiltruje, filtrát se zahustí při sníženém tlaku. Destilační olejovitý zbytek se za míchání rozpustí v 2-propanolu při teplotě do 30 °C. Po ochlazení roztoku krystalizuje metadon, který se odfiltruje, promyje ochlazeným rozpouštědlem a vysuší.

Tímto novým způsobem přípravy s krystalizací v 2-propanolu se překvapivě získá metadon ve výtěžku kolem 80 % (vzhledem k použitému nitrilu), čistoty nejméně 99 %.

Metadon se zpracuje na lékopisnou sůl podle vynálezu tak, že se rozpustí v alkoholu, výhodně alifatickém alkoholu s počtem uhlíků 2 až 4. K roztoku se přidá kyselina chlorovodíková a metadoniumchlorid krystalizuje po přidání nepolárního rozpouštědla. Výhodně se použije dialkyléter s počtem uhlíků 4 až 6.

Uvedený způsob přípravy a čištění metadonu a jeho soli podle vynálezu je výhodný tím, že se zvyšuje spolehlivost výroby vyhovujícího metadoniumchloridu v požadované lékopisné čistotě.

Podle postupu se v procesu snižuje objem odpadních toxických a zasolených vod.

Způsoby výroby podle vynálezu jsou ilustrovány následujícími příklady provedení, které ho však v žádném případě neomezují.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1.

Do 1,5 l sulfonační baňky naplněné dusíkem se vloží 6,73 g kovového hořčíku a 100 ml tetrahydrofuranu. Ke směsi pod atmosférou dusíku se za míchání přidá 4 ml ethylbromidu, po nastartování reakce se ke směsi přidá během 1,5 hodiny 115 ml roztoku připraveného z 19 ml ethylbromidu a 100 ml tetrahydrofuranu při udržované teplotě směsi 50 až 65 °C.

Směs se dále míchá 1 h. K směsi se během 30 min přidává 160 ml roztoku připraveného z 53 g 4-N,N-dimethylaminopentannitrilu a 100 ml tetrahydrofuranu. Reakční směs se zahřívá 50 min při 65 až 70 °C. Reakční směs se míchá další 4 h při teplotě 60 až 65 °C. Ze směsi se oddestiluje 150 až 200 ml tetrahydrofuranu při postupně snižovaném tlaku a potom se ochladí na teplotu 15 °C.

K reakční směsi se postupně za intenzivního míchání přidá 380 ml roztoku připraveného z 80 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové a 300 ml vody po dobu 30 až 40 minut. Teplota směsi se postupně upraví na 60 až 65 °C, přičemž se při sníženém tlaku oddestiluje dalších 100 až 150 ml vlhkého tetrahydrofuranu a při této teplotě se míchá směs dále po dobu 1,5 hodiny. Míchání se odstaví a horká směs se přenese do dělicí nálevky a vodná vrstva se promyje 50 ml toluenu.

Vodná vrstva se přenesse do 1,5 l baňky, přidá se 220 ml toluenu, teplota se upraví na 40 až 45 °C a z přidávací nálevky se postupně přidá 26% vodný amoniak do ukončení uvolňování báze metadonu. Směs se míchá 20 min, přenesse se do dělicí nálevky, vrstvy se oddělí a vodná vrstva se promyje dvakrát 100 ml toluenu. Tolenové extrakty se spojí, promíchají s aktivním uhlím, směs se přefiltruje a z filtrátu se při sníženém tlaku oddestiluje toluen. Získá se asi 65 g zbytku.

Ke zbytku v destilační baňce se přidá 130 ml 2-propanolu a suspenze se míchá při teplotě 30 °C do vyčiření. Připravený roztok se za pomalého míchání ochladí na 5 až 10 °C a takto se krystalizuje 4 h. Krystal se odfiltruje, promyje 25 ml ochlazeného 2-propanolu a suší při sníženém tlaku. Krystalizací se získá 50,5 g metadonu (85,7 % výtěžek vzhledem k 4-N,N-dimethylaminopentannitrilu), t.t. 78 až 80,5 °C, čistota 99,2 %.

Příklad 2.

Postup stejný jako v 1. příkladu, ale pro Grignardovu reakci se jako éterické rozpouštědlo použije di-2-propyl éter. Dalším zpracováním jak je uvedeno v příkladu 1 se získá 49,2 g metadonu (83,5% výtěžek).

Příklad 3.

Postup stejný jako v příkladu 1, ale pro přípravu roztoku 4-N,N-dimethylaminopentannitrilu se namísto tetrahydrofuranu použije stejné množství toluenu. Dalším zpracováním jak je uvedeno v příkladu 1 se získá 48,9 g metadonu (83% výtěžek).

Příklad 4.

Postup pro přípravu ethylmagnesium bromidu stejný jako v příkladu 1. V další 1,5 l sulfonační baňce se rozpustí 53 g 4-N,N-dimethylaminopentannitrilu v 110 ml tetrahydrofuranu. K tomuto roztoku se během 30 min přidává roztok ethylmagnesiumbromidu. Reakční směs se zahřívá 50 min při teplotě 60 až 65 °C, přičemž se oddestiluje 150 až 200 ml tetrahydrofuranu. Zbytek reakční směsi se dále zpracuje podobně jako v příkladu 1. Postupem se získá 48,8 g metadonu (82,7% výtěžek).

Příklad 5.

V 1,5 l sulfonační baňce se připraví ethylmagnesium bromid z 6,37 g hořčikovými hoblin a ethylbromidu postupem jak je uveden v příkladu 3, avšak namísto tetrahydrofuranu se použije diethyleter. Teplota směsi se upraví na 30 °C.

V druhé 1,5 l baňce se rozpustí 53 g 4-N,N-dimethylaminopentannitrilu v 110 ml toluenu. K tomuto roztoku se během 30 min přidává směs ethylmagnesium bromidu. Reakční směs se zahřívá 50 min při teplotě 60 až 65 °C, přičemž se oddestiluje 100 ml diethyléru. K reakční směsi se přidá 380 ml roztoku připraveného z 80 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové a 300 ml vody po dobu 30 až 40 minut. Teplota směsi se postupně upraví na 60 až 65 °C a dále se zpracuje podobně jako v příkladu 1. Postupem se získá 47,2 g metadonu (80% výtěžek).

Příklad 6.

Postup Grignardovy reakce jako v příkladu 3, ale zbytek reakční směsi po oddestilování tetrahydrofuranu se ochladí na teplotu 15 až 20 °C.

V druhé sulfonační baňce se připraví roztok z 80 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové a 300 ml vody. K roztoku se po dobu 30 až 40 minut přidává pro hydrolýzu ochlazená reakční směs. Směs se dále zpracuje podobně jako v příkladu 3. Získá se 47,5 g metadonu v 80,5% výtěžku.

Příklad 7.

V 750 ml baňce se rozpustí 40 g metadonu v 100 ml etanolu, roztok se zahřeje na teplotu 50 °C a míchá 30 min, potom se k roztoku během 15 min přidává 14 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové a roztok se míchá dalších 20 min. K roztoku se přidá 1 g aktivního uhlí, směs se vyhřeje na 60 °C, 30 min a přefiltruje přes filtrační papír. Filtrát se ochladí na teplotu 15 až 20 °C, postupně se přidá 235 ml diethyléru a směs se míchá za současně krystalizace 2,5 h. Produkt se odfiltruje na fritě a promyje 40 ml chladného diethyléru, odsaje a suší ve vakuové sušárně při teplotě 40 °C 2 h. Získá se 39,4 g metadoniumchloridu s teplotou tání 234,6 °C, což představuje 88% výtěžek. Substance vyhovuje požadavkům aktuálního Evropského lékopisu.

Průmyslová využitelnost

Vynález je využitelný ve farmaceutickém průmyslu při výrobě metadoniumchloridu, který se používá jako vysoce účinné analgetikum a při léčbě drogových závislostí.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Způsob přípravy metadoniumchloridu, **vyznačující se tím**, že Grignardovou reakcí ethylmagnesium bromidu s 4-N,N-dimethylaminopentanitrilem v rozpouštědle vzniklý komplex se za zvýšené teploty hydrolyzuje vodným roztokem minerální kyseliny, po skončení hydrolyzy se vodně-organická směs rozdělí, ve vodné fázi se přidavkem báze uvolní báze metadonu, která se extrahuje organickým rozpouštědlem, organický extrakt se zahustí, surový metadon se překrystalizuje, připravená čistá báze se rozpustí v alkoholu, neutralizuje se chlorovodíkem a přidavkem nepolárního rozpouštědla se vyloučí metadoniumchlorid.
2. Způsob podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že jako rozpouštědlo při Grignardově reakci se použije dialkyléter nebo cykloalkyléter s počtem uhlíků 4 až 8 nebo soustava éteru s aromatickým rozpouštědlem jako je toluen nebo xylen.
3. Způsob podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že vzniklý komplex se hydrolyzuje při teplotě 60 až 70 °C.
4. Způsob podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že jako vodný roztok minerální kyseliny při hydrolyze komplexu se použije vodný roztok kyseliny chlorovodíkové o koncentraci od 3 do 35 %.
5. Způsob podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že ve vodné fázi se uvolní báze metadonu přidavkem hydroxidu amonného o koncentraci od 20 do 53 % nebo vodným roztokem organického aminu s počtem uhlíků 2 až 6.
6. Způsob podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že surový metadon se krystalizuje z 2-propanolu.
7. Způsob podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že překrystalizovaná báze metadonu se rozpustí v alkoholu s počtem uhlíků 2 až 4.
8. Způsob podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že po neutralizaci báze metadonu rozpuštěné v alkoholu se přidá pro krystalizaci jako nepolární rozpouštědlo dialkyléter s počtem uhlíků 4 až 8.