PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

293 045

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.[7]:

C 07 D 211/34

(19) ČESKÁ REPUBLIKA

ÚŘAD PRŮMYSLOVÉHO VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **1999 - 2302**

(22) Přihlášeno: **14.01.1998**

(30) Právo přednosti:

17.01.1997 GB 1997/9700912

(40) Zveřejněno: **17.11.1999**

(Věstník č. 11/1999)

(47) Uděleno: **26.11.2003**

(24) Oznámeno udělení ve Věstníku: **14.01.2004**

(Věstník č. 1/2004)

(86) PCT číslo: **PCT/GB98/00112**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 98/031668**

(73) Majitel patentu:

MEDEVA EUROPE LIMITED, London, GB;

(72) Původce vynálezu:

Zavareh Hooshang Shahriari, Cambridge, GB;
Potter Gerard Andrew, Leicester, GB;

(74) Zástupce:

PATENTSERVIS PRAHA a.s., Jivenská 1, Praha 4, 14000;

(54) Název vynálezu:

Způsob přípravy enantiomerně obohacené formy podvojné soli threo-ritalinové kyseliny

(57) Anotace:

Způsob přípravy enantiomerně obohacené formy podvojné soli threo-ritalinové kyseliny mající dva protiionty, přičemž v podvojné soli je poměr kyselina:protiion 1:2, spočívající v tom, že se vytvoří adiční sůl threo-ritalinové kyseliny za použití achirální kyseliny vzorce HX, kde X je jakýkoli anion, a pak se rozštěpí enantiomery uvedené adiční soli s achirální kyselinou za použití jednoduché chirální štěpicí zásady, a podvojná sůl kyseliny threo-ritalinové, hlavně jeden její enantiomer obsahující jeden aniontový protiion a jeden kationtový protiion, přičemž aniontový protiion je achirální a druhý je odvozen od jednoho enantiomeru chirálního štěpicího činidla. Rozštěpená sůl může být esterifikována za vzniku terapeuticky účinné látky d-threo-methylfenidatu.

CZ 293045 B6

Způsob přípravy enantiomerně obohacené formy podvojné soli threo–ritalinové kyseliny

Oblast techniky

Tento vynález se týká ekonomického způsobu výroby jednoho izomeru prekurzoru d–threo–methylfenidatu.

Dosavadní stav techniky

Methylfenidat je terapeutická látka, která se široce používá při léčení nedostatku pozornosti při hyperaktivitě. Je to kontrolovaná látka.

Methylfenidat byl prvně připraven jako směs erythro /R*S*/ a threo /R*R*/ racemátů. US–A–2957880 popisuje studie na dvou racemických směsích, které ukázaly, že terapeutická aktivita přináleží threo–diastereomeru. Nyní se za izomer, který má preferovanou terapeutickou aktivitu použije izomer d–threo /nebo (R,R)/ enantiomer. Použití tohoto enantiomeru je popsáno v WO–A–97 03671, WO–A–97 03672 a WO–A–97 03673.

Štěpení threo methylfenidatu se dosahuje za použití druhého štěpicího činidla 1,1′–binaftyl–2,2′–diyl hydrogenfosforečnanu. Tento způsob byl poprvé popsán Patrickem a kol., The Journal od Pharmacology and Experimental Therapeutics, 241: 152–158 (1987). Ještě efektivnější štěpení jsou popsána za použití O,O′–diaroylvinné kyseliny nebo methoxyoctové kyseliny v WO–A–97 27176 a V PCT/GB97/00643. Zejména použití O,O′–p–toluoylvinné kyseliny dovoluje snadnou separaci diastereomerních solí a poskytne požadovaný enantiomer ve vysokém enantiomerním přebytku a vysoké chemické čistotě.

V další alternativní cestě, která je popsaná v US–A–2957880, se amid erythro methylfenidatu (tj. jako $–CONH_2$ místo $–CO_2Me$) štěpí za použití kyseliny vinné. Ale štěpení musí následovat hydrolýza amidu a rovnováha na benzylovém centru poskytne threo izomer karboxylové kyseliny, který se esterifikuje.

Je třeba nalézt přijatelný substrát pro štěpení, který by nedovoloval manipulace s aktivní látkou. Cílem je běžný intermediát, kyselina ritalinová v threo formě, v syntézách, které předcházejí nebo následují dvě štěpení popsaná výše.

US–A–2957880 popisuje jeden izomer hydrochloridu kyseliny ritalinové. Připravuje se (viz příklad 6) z odpovídajícího amidu kyseliny.

Podstata vynálezu

Tento vynález se týká způsobu přípravy obohacené formy threo–ritalinové kyseliny. Je založen na překvapujícím objevu, že ačkoli kyselina ritalinová nepodléhá žádnému efektivnímu štěpení s žádnou ze škály štěpicích činidel, její sůl je efektivní substrát pro štěpení, např. s chirální bází.

Způsob pro přípravu enantiomerně obohacené formy podvojné soli threo–ritalinové kyseliny mající dva protiionty, přičemž v podvojné soli je poměr kyselina : protion 1:2, spočívá podle vynálezu v tom, že se vytvoří adiční sůl threo–ritalinové kyseliny za použití achirální kyseliny vzorce HX, kde X je jakýkoli anion, a pak se rozštěpí enantiomery uvedené adiční soli achirální kyselinou za použití jednoduché chirální štěpicí zásady.

Ve zvlášť výhodném vynálezu se hydrochlorid threo–tritalinové kyseliny štěpí s (–)–1–fenylethylaminem. Chirální báze tvoří novou podvojnou sůl.

Pro účely ilustrace se sůl, která je substrátem pro štěpení podle tohoto vynálezu, připravuje bazickou hydrolýzou methylfenidátu za použití NaOH nebo jiného hydroxidu (MOH). Vhodná sůl kyseliny se připravuje přídavkem kyseliny (HX), která uvolňuje M z výsledné soli (např. kovová nebo amonná sůl) ritalinové kyseliny. Po dosažení izoelektrického bodu se piperidinový dusíkový atom protonuje. Alternativně se soli mohou připravovat kyselou hydrolýzou methylfenidátu.

Štěpení je vedeno za podmínek, které jsou v tomto oboru obecně známy. Příklady vhodných chirálních bází jsou l–fenylethylamin a také l–(1–naftyl)ethylamin, cinchonin, cinchonidin a N–methyl–D–glukamin. Použití řekněme, (–)–l–fenylethylaminu poskytne preferovaný d–threo–enantiomer soli ritalinové kyseliny. Ten se pak konvertuje reakcí s methanolem a HCl za zahřívání na hydrochlorid d–theo–methylfenidátu.

Soli, které jsou substráty pro štěpení podle tohoto vynálezu, mají dobrou nebo alespoň adekvátní rozpustnost v různých rozpouštědlech, zvláště v polárních rozpouštědlech, včetně vodných systémů. Úpravou pH, například přídavkem kyseliny (kterou je i kyselina ritalinová) lze zvýšit rozpustnost.

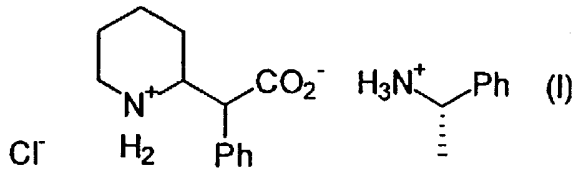
Následující příklady ilustrují tento vynález.

Příklad provedení vynálezu

Roztok dl–threo–methylfenidátu (g) ve vodě 25ml) a konc. kyselině chlorovodíkové (5ml) se zahřívá za refluxu 3 hodiny. Čirý roztok se odpaří k suchu a poskytne hydrochlorid dl–threo–ritalinové kyseliny jako bílou pevnou látku.

Štěpení se provádí s použitím této soli. Sůl (175mg, 0,5 mmol) se umístí v 10ml baňce s kulatým dnem. Přidá se ethanol (5ml) a získá se čirý roztok. Přidá se (–)–l–fenylethylamin (0,1ml, 0,8mmol). Během několika minut se vytvoří želatinová sraženina. Přidá se voda (15 kapek) a směs se míchá 2 hodiny. Během 1 hodiny se vytvoří bílé krystaly. Směs se míchá přes noc, krystaly (40 mg) se spojí na sintru. Chirální HPLC ukázala, že krystaly obsahují diastereomerní sůl obohacenou d–threo–ritalinovou kyselinou o 77% ee a matečné louhy obsahují opačný diastereoizomer obohacený l–threo–ritalinovou kyselinou o nejméně 23% ee.

Krystalická ritalinátová sůl se tvoří, jestliže se hydrochlorid kyseliny ritalinové smísí s l–fenylethylaminem, ale netvoří se, jestliže se volná ritalinová kyselina smísí s l–fenylethylaminem. NMR ukazuje, že tato sůl je tvořena ritalinátem a není proto jednoduše l–fenylethylamin hydrochlorid. Z těchto pozorování bylo vydedukováno, že sůl je podvojná sůl obecného vzorce (I). Tato sůl je také hydrát, protože v bezvodém ethanolu se tvoří pouze želatinová sraženina, kdežto v 95% ethanolu 5% vodě se tvoří bílé krystaly.



Průmyslová využitelnost

Enantiomerně obohacená kyselina ritalinová je meziprodukt přípravy terapeuticky účinné látky methylfenidatu.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Způsob přípravy enantiomerně obohacené formy podvojné soli threo–ritalinové kyseliny mající dva protiionty, přičemž v podvojné soli je poměr kyselina : protiion 1:2, **vyznačující se tím**, že se vytvoří adiční sůl threo–ritalinové kyseliny za použití achirální kyseliny vzorce HX, kde X je jakýkoli anion, a pak se rozštěpí enantiomery uvedené adiční soli s achirální kyselinou za použití jednoduché chirální štěpicí zásady.

2. Způsob podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že tato sůl je hydrochlorid.

3. Způsob podle kteréhokoli z předcházejících nároků 1 až 2, **vyznačující se tím**, že obohacení je nejméně 70%.

4. Způsob podle kteréhokoli z předcházejících nároků 1 až 3, **vyznačující se tím**, že štěpicí činidlo je amin.

5. Způsob podle nároku 4, **vyznačující se tím**, že amin je (–)–1–fenylethylamin.

6. Způsob podle kteréhokoli z předcházejících nároků 1 až 5, **vyznačující se tím**, že d–enantiomer je enantiomerně obohacen.

7. Způsob přípravy d–threo–methylfenidatu, **vyznačující se tím**, že se produktu vyrobený podle nároku 6 podrobí reakci s methanolem nebo esterifikaci s methylačním činidlem.

8. Podvojná sůl kyseliny threo–ritalinové, hlavně jeden její enantiomer, obsahující jeden aniontový protiion a jeden kationtový protiion, přičemž aniontový protiion je achirální a druhý je odvozen od jednoho enantiomeru chirálního štěpicího činidla.

9. Podvojná sůl podle nároku 8, kde chirální protiion je amin.

10. Podvojná sůl podle nároku 8, kde chirální protiion je (–)–1–fenylethylamin.

Konec dokumentu