

PATENTOVÝ SPIS

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **2001-3826**
(22) Přihlášeno: **24.10.2001**
(40) Zveřejněno: **18.06.2003**
(**Věstník č. 6/2003**)
(47) Uděleno: **31.10.2005**
(24) Oznámení o udělení ve Věstníku: **14.12.2005**
(**Věstník č. 12/2005**)

(11) Číslo dokumentu:

296 056

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.⁷:

C 07 C 221/00

C 07 C 225/18

(56) Relevantní dokumenty:
JP 11180935 A.

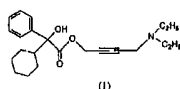
(73) Majitel patentu:
SYNTHON CZ O. S., Praha 9, CZ

(72) Původce:
Ščigel Radim, Praha, CZ
Smrž Rudolf, Praha 5, CZ

(74) Zástupce:
PATENTSERVIS PRAHA a.s., Jivenská 1, Praha 4,
14000

(54) Název vynálezu:
Způsob přípravy oxybutyninu

(57) Anotace:
Způsob výroby oxybutyninu vzorce 1 bazicky katalyzovanou transesterifikací methylesteru kyseliny alfa-cyklohexyl-alfa-hydroxyfenyloctové vzorce 2 4-diethylamino-2-butynolem vzorce 3.



CZ 296056 B6

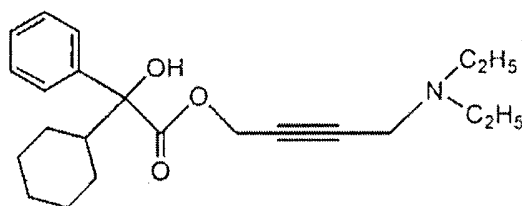
Způsob přípravy oxybutyninu

Oblast techniky

Vynález se týká technologicky výhodného způsobu přípravy léčivé látky oxybutyninu.

Dosavadní stav techniky

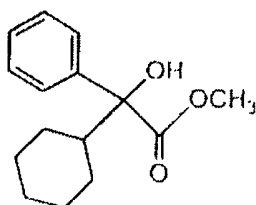
Oxybutynin neboli 4-diethylaminobut-2-yn-1-yl ester kyseliny-cyklohexyl-alfa-hydroxy-fenyloctové vzorce 1:



(1)

je látka s anticholinergickým a spasmolytickým účinkem užívaná v léčbě praxi při léčbě poruch močového měchýře, jako je např. dysurie nebo inkontinence moči. Používá se ve formě hydrochloridu. Látka je popsána např. v GB 940 540 (1963).

Známý a obvyklý způsob přípravy oxybutyninu je založen na bazicky katalyzované transesterifikaci esteru kyseliny alfa-cyklohexyl-alfa-hydroxyfenyloctové, např. jejího methylesteru vzorce 2:



(2)

Transesterifikace esteru alkoholem nebo jiným esterem je obecně známá rovnovážná reakce, která je kysele nebo bazicky katalyzovaná. Protože jde o rovnovážnou reakci, je žádoucí posunout rovnováhu ve prospěch žádaného produktu transesterifikace odstraňováním jednoho z produktů reakce (alkoholu, esteru) z reakční směsi. Obvyklým způsobem je oddestilování toho produktu, který má nejnižší bod varu ze všech složek reakční směsi. S ním se však obvykle azeotropicky oddestiluje i část použitého inertního rozpouštědla a nebo i některá z dalších složek reakční směsi. Některý z reakčních partnerů může být dále citlivý k přítomnosti katalyzující kyseliny nebo báze nebo může být nestabilní za zvýšené teploty, kterou transesterifikační reakce obvykle vyžaduje. Proto se podmínky transesterifikace (teplota, rozpouštědlo, druh katalyzátoru, způsob odstraňování vedlejšího produktu) musí modifikovat případ od případu, zejména tehdy, je-li cílem reakce získání produktu v ekonomicky přijatelném výtěžku a kvalitě.

Pro výrobu oxybutyninu jsou popsány (GB 940 540; J. Med. Chem. 8(5), 719, (1965)) způsoby, při nichž se látka vzorce 2 transesterifikuje buď 4-diethylaminobut-2-yn-1-olem (látka 3a, R = OH) nebo 4-diethylaminobut-2-yn-1-yl acetátem (látka 3b, R = O-COCH₃).



(3)

3a) : R = OH

3b) : R = O-COCH₃

Podle známého způsobu se reakce provádí rozpuštěním ekvimolárního množství obou reakčních partnerů v heptanu, přidáním methoxidu sodného jako bazického katalyzátoru a zahříváním reakční směsi k refluxu za současného oddestilovávání azeotropické směsi heptan – methanol, případně heptan – methylacetát.

Zjevně nevýhody tohoto provedení jsou, že se při reakci používá organické rozpouštědlo, které se musí oddestilovat a dále zpracovávat nebo likvidovat, vysoká teplota (100 až 110 °C), kdy dochází k vedlejším reakcím (vznikají barevné vedlejší produkty, které je nutno při zpracování odstranit), a že se používá jako bazický katalyzátor pevný methoxid sodný, který tyto vedlejší reakce katalyzuje, je toxický a relativně drahý.

15 Podstata vynálezu

Nyní bylo zjištěno, že popsané nevýhody způsobu přípravy oxybutyninu vzorce 1, založeného na bazicky katalyzované transesterifikaci methylesteru kyseliny alfa – cyklohexyl – alfa – hydroxyfenyloctové vzorce 2 alkoholem vzorce 3a, lze odstranit způsobem podle vynálezu, jenž je vyznačený tím, že směs esteru 2 a alkoholu 3a se zahřívá bez přítomnosti rozpouštědla a v přítomnosti hydroxidu sodného, přičemž se z reakce kontinuálně odstraňuje methanol vzniklý reakcí.

Ve zvláště výhodném provedení, které je dalším aspektem předloženého vynálezu, se reakce provádí za sníženého tlaku a methanol se odstraňuje oddestilováváním nebo vymražením.

Možnost použití hydroxidu sodného je překvapivá v tom, že alkalické hydroxidy jsou velmi silné nukleofily a obecně přednostně způsobují hydrolýzu (zmýdelnění) výchozího nebo vzniklého esteru, takže se při transesterifikačních reakcích jako bazické katalyzátory nepoužívají. Tento obecný předpoklad byl nyní překonán. Bylo překvapivě zjištěno, že hydroxid sodný se v reakční směsi rozpouští jen v nepatrném množství, které je dostatečné pro katalýzu transesterifikace, ale nepůsobí vedlejší reakce. Navíc, protože zůstává po celou dobu reakce v pevné fázi, dá se velmi snadno odstranit prostou filtrací nebo dekantací. Tuto skutečnost nelze zobecnit, neboť např. hydroxid draselný se v reakční směsi rozpouští a hydrolyzuje výchozí ester.

Způsob výroby dle vynálezu je dále výhodný v tom, že nevyžaduje použití organického rozpouštědla, které by bylo nutno dále zpracovávat nebo likvidovat.

Výše uvedený vynález zefektivňuje výrobu oxybutyninu zejména v průmyslovém měřítku tím, že poskytuje jednoduchý a rychlý pokles s vysokými výtěžky a nenáročný na výrobní zařízení.

Transesterifikace esteru 2 alkoholem 3a podle vynálezu se provede tak, že se v reakční nádobě smísí ekvimolární množství obou složek a za míchání se přidá pevný hydroxid sodný. Reakční směs se zahřeje na teplotu vyšší než teplota varu vznikajícího methanolu, s výhodou na teplotu kolem 80 °C. Vznikající methanol přechází do plynné fáze a kontinuálně se odstraňuje. Výhodným způsobem odstraňování methanolu je způsob, při němž se reakční nádoba evakuuje vodní nebo olejovou vývěvou, s výhodou na tlak v rozmezí 1,33 až 3,00 kPa. Alternativně je možno zavádět nad reakční směs mírný proud inertního plynu, který snižuje parciální tlak methanolu a rovněž působí k jeho odstraňování. Aby methanol nepřecházel do okolního prostředí, je vhodné, aby mezi reakční nádobu a zdroj vakua byla zařazena kondenzační jímka, která je chlazená na

dostatečně nízkou teplotu, aby methanol kondenzoval. Při teplotě kolem 80 °C je potřebná doba reakce 2,5 až 4 hodiny. Průběh reakce lze monitorovat vhodnou analytickou metodou, například plynovou chromatografií. Dosažený stupeň konverze, počítáno na výchozí ester 2, je kolem 90 %.

5

Způsob zpracování reakční směsi po reakci k získání krystalického oxybutynin hydrochloridu je jednoduchý. Nadbytečný hydroxid sodný se po ochlazení reakční směsi na teplotu místnosti odstraní filtrací nebo dekantací, kapalná směs se smísí s toluenem, promyje se vodou a surový oxybutynin se získá ve formě hydrochloridu extrakcí toluenového roztoku zředěnou kyselinou chlorovodíkovou. Ochlazením vodné vrstvy na 0 až 5 °C se oxybutynin hydrochlorid vyloučí jako pevná krystalická hmota, která se odfiltruje a promyje malým množstvím ledové vody. V případě potřeby lze oxybutynin hydrochlorid přechistit rekrytalizací ze zředěné kyseliny chlorovodíkové, nebo extrakcí nečistot z vodného roztoku oxybutynin hydrochloridu vhodným organickým rozpouštědlem, například toluenem, s následnou krystalizací produktu po okyselení vodného roztoku.

15

Při srovnání výsledků srovnávacích pokusů přípravy oxybutyninu, provedených jak podle postupu popsaného ve výše uvedené literatuře, tak postupem dle tohoto vynálezu a blíže objasněného v příkladech provedení, bylo zjištěno následující:

20

a) Reakční doba se sníží z původních 8 až 12 hodin na 2,5 až 4 hodiny;

b) Konverze při transesterifikaci se zvýší z původních 70 až 75 % na 88 % až 92 %;

25

c) Celkový výtěžek hydrochloridu oxybutyninu se zvýší z původních 55 až 60 % na 72 až 79 %.

Popsaný způsob výroby oxybutyninu lze aplikovat i na jiné ekvivalentní výchozí látky, např. na jiný ester kyseliny alfa-cyklohexyl-alfa-hydroxyfenyloctové nebo na 4-diethylaminobut-2-yn-1-yl acetát vzorce 3b.

30

Vynález je blíže objasněn v následujících příkladech provedení, které jej však žádným způsobem neomezuji.

35 Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

40 K 10 g methylesteru kyseliny alfa-cyklohexyl-alfa-hydroxyfenyloctové bylo přidáno 0,4 g pevného hydroxidu sodného a 8,53 g 4-diethylamino-2-butynolu. Reakční směs byla zahřáta na 80 °C a aparatura byla evakuována na tlak 1,33 až 3,00 kPa. Za těchto podmínek byla reakční směs míchána po dobu 2,5 hodiny. Podle GC analýzy bylo dosaženo 91% konverze, počítáno na výchozí ester.

45

Reakční směs byla ochlazená, hydroxid sodný byl odfiltrován a ke kapalnému zbytku bylo přidáno 50 ml toluenu. Po rozmíchání byla směs vytřepána třikrát celkem 60 ml zředěné kyseliny chlorovodíkové 2N a vodné extrakty byly spojeny a ochlazeny na 2 °C. Vyloučená krystalická hmota byla odfiltrována a promyta 10 ml ledové destilované vody.

50

Surový oxybutynin hydrochlorid byl přečištěn rozpouštěním v 50 ml vody, extrakcí vodného roztoku toluenem a filtrací vodného roztoku přes aktivní uhlí. Po přidání 10 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové a ochlazení roztoku na 2 °C se vyloučená krystalická hmota odsála a promyla malým množstvím ledové destilované vody.

55

Výtěžek 11,5 až 12,5 g hydrochloridu oxybutyninu farmaceutické kvality.

Příklad 2

K 15 kg methylesteru kyseliny alfa-cyklohexyl-alfa-hydroxyfenyloctové bylo přidáno 0,6 kg hydroxidu sodného a 12 kg 4-diethylamino-2-butynolu. Aparatura byla evakuována na tlak 1,33 až 3,00 kPa, reakční směs byla za míchání zahřáta na 80 °C a při této teplotě byla míchána po dobu 4 hodin. Podle GC analýzy bylo dosaženo 90% konverze, počítáno na výchozí ester. Po ukončení reakce byla reakční směs ochlazena a zpracována obdobně jako v příkladu 1.

Výtěžek: 16,8 až 18 kg hydrochloridu oxybutyninu farmaceutické kvality.

10

Průmyslová využitelnost

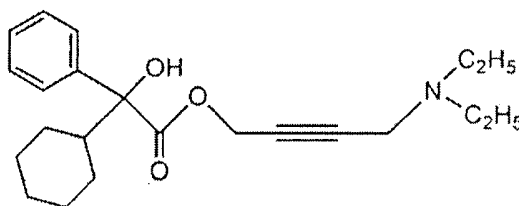
Oxybutynin připravený způsobem podle vynálezu je využitelný jako léčivá látka pro humánní lékařství.

15

20

PATENTOVÉ NÁROKY

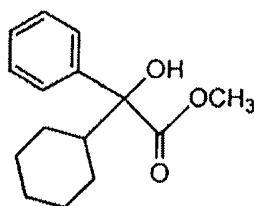
1. Způsob výroby oxybutyninu vzorce 1:



25

(1)

bazicky katalyzovanou transesterifikací methylesteru kyseliny alfa-cyklohexyl-alfa-hydroxyfenyloctové vzorce 2 4-diethylamino-2-butynolem vzorce 3,



(3)

30

vyznačující se tím, že methylester kyseliny alfa-cyklohexyl-alfa-hydroxyfenyloctové vzorce 2 se nechá reagovat s 4-diethylamino-2-butynolem vzorce 3 v nepřítomnosti inertního rozpouštědla a za přítomnosti pevného hydroxidu sodného, přičemž se z reakční směsi kontinuálně odstraňuje reakcí vzniklý methanol.

35

2. Způsob podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že se reakce provádí za teploty mezi 60 až 150 °C.

3. Způsob podle nároku 1 nebo 2, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že reakcí vzniklý methanol se odstraňuje kontinuálním odsáváním za sníženého tlaku.
- 5 4. Způsob podle nároků 1 až 3, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že vzniklý oxybutynin se z reakční směsi izoluje ve formě hydrochloridu.

10

Konec dokumentu
