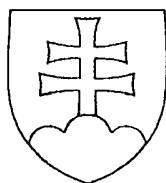


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) **SK**



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

**ZVEREJNENÁ PRIHLÁŠKA
VYNÁLEZU**

(22) 12.08.92

(31) A 1591/91

(32) 13.08.91

(33) AT

(43) 10.08.94

(86)

(21)

2490-92

(13) **A3**

(51)

**C 07 C 69/40,
67/30, 211/63**

(71) Hafslund Nycomed Pharma Aktiengesellschaft, Linz, AT;

(72) RAML Walter Dr., Hellmonsödt, AT;
EICHBERGER Günther Dr., Weißkirchen, AT;

(54) **Spôsob výroby halogenidov sukcinylcholínu**

(57) Spôsob výroby halogenidov sukcinylcholínu všeobecného vzorca I, v ktorom X znamená atóm chlóru, brómu alebo jódu spočíva v tom, že sa uvedú do reakcie dialkylestery kyseliny jantárovej s alkylovou časťou s 1 až 4 atómami uhlíka s nadbytkom dimetylaminoetanolu za prítomnosti alkoxidu alebo amidu alkalického kovu ako katalyzátora, následne sa takto získaný bis-(2-dimetylaminoetylester) kyseliny jantárovej uvedie do reakcie s metylhalogenidom.

Čj.	016518
božto	12 VIII 92
URAD	PRO VÝVOJ A OBJEVY

Způsob výroby halogenidů sukcinylcholinu

Oblast techniky

Vynález se týká způsobu výroby halogenidů sukcinylcholinu, které jsou sloučeninami, cennými z farmaceutického hlediska.

Dosavadní stav techniky

Halogenidy sukcinylcholinu jsou farmaceuticky významnými sloučeninami, které se užívají jako látky, které mohou uvolnit svalové křeče.

Z literatury je známa celá řada způsobů výroby těchto sloučenin.

V publikaci Bulletin of the Institute of Chemistry, Academia Sinica, 26 (1979) str. 47 - 54 se popisuje pět postupů pro výrobu uvedených látek:

podle postupu I se nechá reagovat kyselina jantarová s dimethylaminoethanolem na bis-(2-dimethylaminoethylester) kyseliny jantarové a tato látka se pak uvede do reakce s methylchloridem za vzniku sukcinylcholinchloridu.

Podle postupu II se vychází z bis-(2-chlorethylesteru) kyseliny jantarové, tento ester se uvede do reakce s dimethylaminem a pak se opět reakcí s methylchloridem získá sukcinylcholinchlorid.

U obou těchto postupů jsou výtěžky relativně nízké, takže byl navržen postup III, který popisuje reakci kyseliny jantarové s ethylenchlorhydrinem za vzniku bis-(2-chlorethylesteru) kyseliny jantarové, který se pak alkyluje trimethylaminem, čímž se získá opět v nízkém výtěžku sukcinylcholinchlorid.

Podle postupu IV je možno získat sukcinylcholinchlorid reakcí dichloridu kyseliny jantarové s cholinchloridem. Tento postup však má tu nevýhodu, že obě výchozí látky jsou velmi hygroskopické a proto se s nimi obtížně zachází a mimoto je zapotřebí zařadit další stupneň pro výrobu chloridu kyseliny při použití anhydridu kyseliny jantarové a thionylchloridu.

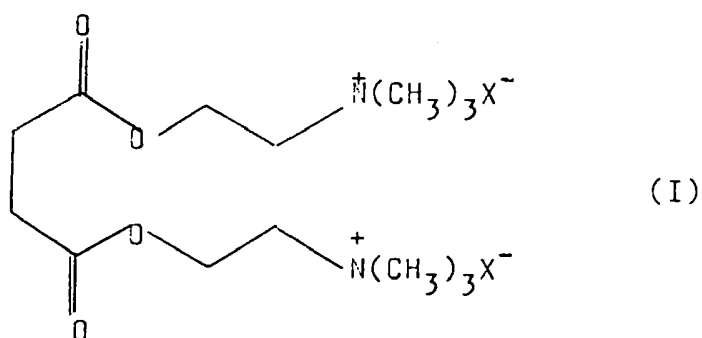
V případě postupu V se vychází z anhydridu kyseliny jantarové, který se uvádí v benzenu do reakce s cholinchloridem za přítomnosti bezvodé kyseliny chlorovodíkové jako katalyzátoru. Také v tomto případě se používá hygroskopický cholinchlorid. Další nevýhodou tohoto postupu je použití benzenu jako reakčního prostředí.

Z J. Am. Chem. Soc. (1949), 149, str. 3264 je znám způsob výroby bis-(beta-dimethylaminoethyl)esterů slifatických dikarboxylových kyselin reakcí jejich methylesterů nebo ethylesterů v mírném přebytku s dimethylaminoethanolem za přítomnosti malého množství rozpuštěného sodíku. Požadovaný aminoester je však možno získat jen v nízkém výtěžku.

Podstata vynálezu.

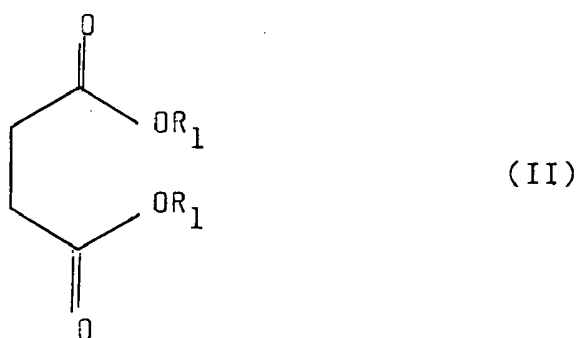
Nyní byl neočekávaně objeven nový způsob výroby halogenidů sukcinylcholinu, přiněmž se vychází z dialkylesterů kyseliny jantarové a dimethylaminoethanolu, který je současně ředidlem, za přítomnosti alkoxidu alkalického kovu nebo amidu alkalického kovu jako katalyzátoru s následnou reakcí s methylhalogenidy. Tímto způsobem je možno získat halogenidy sukcinylcholinu s vysokým výtěžkem a vysokou čistotou.

Podstatu vynálezu tedy tvoří způsob výroby halogenidů sukcinylcholinu obecného vzorce I



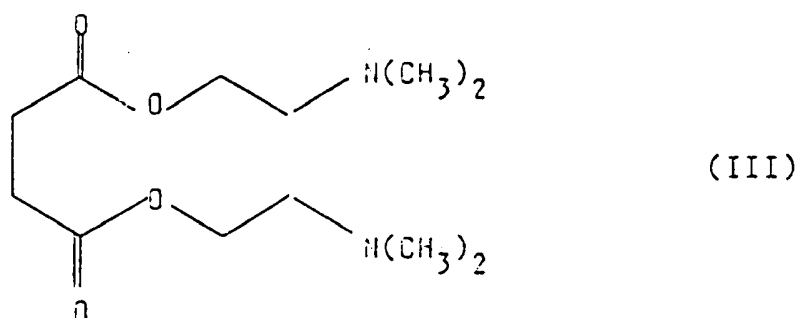
kde

X znamená atom chloru, bromu nebo jodu,
přiněmž se uvede do reakce dialkylester kyseliny jantarové
obecného vzorce II



kde

R_1 znamená alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku,
za přítomnosti alkoxidů nebo amidů alkalických kovů jako
katalyzátorů s přebytkem dimethylaminoethanolu, přičemž se
alkohol, vznikající při reakci, kontinuálně odvádí destilací,
přebytečný dimethylaminoethanol se oddělí, katalyzátor se
inaktivuje a odfiltruje a získaný bis-(2-dimethylaminoethyl-
ester) kyseliny jantarové obecného vzorce III



se uvede do reakce s methylhalogenidem za vzniku výsledného produktu obecného vzorce I.

Při provádění způsobu podle vynálezu se nejprve užije jako předloha dimethylaminoethanol, který současně slouží jako ředidlo; tato látka se uloží do reakční nádoby, propláchne se dusíkem a přidá se katalyzátor.

Na 1 mol dialkylesteru kyseliny jantarové se užije přibližně 2,5 až 20 ekvivalentů, to znamená 5 až 40 mol, s výhodou 7 až 10 mol a zvláště 8 až 9 mol dimethylaminoethanol. Při použití vyššího množství nedojde k negativnímu působení na průběh reakce, avšak po ukončení reakce je nutno oddestilovat větší množství dimethylaminoethanol. Jako katalyzátor se užijí alkoxidy nebo amidy alkalických kovů, například ethoxid nebo methoxid lithia, amid lithia, ethoxid sodíku, amid sodíku, amid draslíku nebo ethoxid draslíku. Výhodnými látkami jsou ethoxid lithia, amid lithia nebo ethoxid sodíku. Užije se 0,5 až 6 % hmotnostních katalyzátoru, vztaženo na dialkylester kyseliny jantarové, s výhodou 1 až 3 a zvláště 2 % hmotnostní katalyzátoru.

Směs se zahřeje na 30 až 120, s výhodou 75 až 90 °C a v průběhu 15 až 30 minut se k ní přidá dialkylester kyseliny jantarové. Jako dialkylestery kyseliny jantarové se užijí estery, které obsahují 1 až 4, s výhodou 1 až 2 atomy uhlí-

ku, reakční tlak se pohybuje v rozmezí 50 až 760, s výhodou 100 až 300 kPa. Je výhodné tlak poněkud snížit, například na 200 kPa vzhledem k tomu, že pak je možno vznikající alkohol rychleji oddestilovat.

Vznikající alkohol je nutno oddestilovat průběžně, přičemž většina alkoholů se vyloučí v průběhu prvních 15 až 30 minut.

Po skončené reakci se tlak dále sníží a oddestiluje se přebytečný dimethylaminoethanol.

Dimethylaminoethanol, získaný tímto způsobem zpět je možno znovu použít jako výchozí látku a současně jako reakční prostředí. Po oddestilování dimethylaminoethanolu se vzduch v reakční nádobě nahradí dusíkem a katalyzátor se inaktivuje tak, že se přidá ekvivalentní množství organické kyseliny, například kyseliny octové, šťavelové, mravenčí nebo jantarové.

Aby bylo možno vzniklou gelovitou sraženinu snadněji odfiltrovat, přidá se s výhodou k reakční směsi inertní ředidlo, které je možno po odfiltrování vzniklé alkalické soli znovu snadno odstranit. Je možno použít různé druhy benzínu, toluenu nebo etheru, například diisopropylether. Výhodnou látkou pro toto použití je diisopropylether. Takto získaný odparek bis-(2-dimethylaminoethylesteru) kyseliny jantarové se pak čistí obvyklým způsobem. Zvláště vhodnými čisticími postupy je odpaření tenké vrstvy roztoku a krátká destilace.

Pro další reakci se takto získaný bis(2-dimethylaminoester) kyseliny jantarové uvede do suspenze v inertním rozpouštědle, například acetonu, tetrahydrofuranu nebo diisopropyletheru, popřípadě s přísadou aktivního uhlí. S výhodou se jako ředidlo užije aceton. Do uvedené suspenze se pod tlakem přivádí methylhalogenid. S výhodou se užijí 2 moly methylhalogenidu na 1 mol bis-(2-dimethylaminoethylesteru)-

kyseliny jantarové. Výhodné množství je zejména 2,5 až 9 molů halogenidu na 1 mol esteru a zvláště 2,8 až 3,2 molu methylhalogenidu na 1 mol esteru kyseliny jantarové. Teplota reakční směsi se pak zvýší na 30 až 100, s výhodou na 40 až 60 °C. Po ukončení reakce, obvykle po 1 až 20 hodinách se reakční směs zchladí a ředidlo a přebytečný methylhalogenid se oddestiluje. Ředidlo a methylhalogenid, který se tímto způsobem získá zpět, je možno znovu opět použít jako ředidlo a jako kvarternizační činidlo.

Takto získaný halogenid sukcinylcholinu je možno nechat překrystalovat obvyklým způsobem například ze směsi ethanolu a vody.

Způsobem podle vynálezu je možno získat halogenidy sukcinylcholinu ve vysokém výtěžku a s vysokou čistotou.

Praktické provedení způsobu podle vynálezu bude osvětleno následujícími příklady.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

Způsob výroby bis-(2-dimethylaminoethylesteru) kyseliny jantarové

1413,56 g, 15,9 molu dimethylaminoethanolu se užije jako předloha v reakční nádobě, propláchnuté dusíkem a přidá se 10 g, 0,43 molu amidu lithia, čímž se vyvine amoniak. Teplota se zvýší na 70 °C, tlak se sníží na 200 kPa a v průběhu 20 minut se přidá 500 g, 3,42 molu dimethylesteru kyseliny jantarové. Methanol, vznikající v průběhu reakce se průběžně oddestilovává, většina methanolu, přibližně 200 ml se oddělí v prvních 15 minutách, teoretické celkové množství methanolu je 277 ml.

Po přibližně 7 hodinách se tlak sníží na 15 kPa a přebytečný dimethylaminoethanol a zbývající methanol se oddestilují. Pak se reakční nádoba provzdušní dusíkem a reakční směs se zpracuje přidáním ekvimolárního množství kyseliny octové, vztaženo na množství amidu lithia. Vzniklá gelovitá sraženina octanu lithného se snadněji oddestiluje po přidání 2000 ml diisopropyletheru k reakčnímu roztoku při teplotě 50 až 60 °C.

Pak se ether od filtrátu oddestiluje a zbývající bis-(2-dimethylaminoethylester) kyseliny jantarové se oddstiluje v tenké vrstvě.

Tímto způsobem se ve výtěžku 90,64 % získá 306 g produktu s čistotou 99,5 %.

Analogickým způsobem byla provedena řada dalších pokusů, při nichž byly měněny jednotlivé parametry reakce. Získané výsledky jsou shrnuty v následující tabulce 1.

T a b u l k a 1

	LiOCH_3	NaOCH_3	KOCH_3
% hmotnostní	2	3	6
teplota °C	65-87	65-80	65-83
výtěžek surového produktu	96,6	87	99,9
čistota po destilaci	99,5	99,2	99,5

Příklad 2

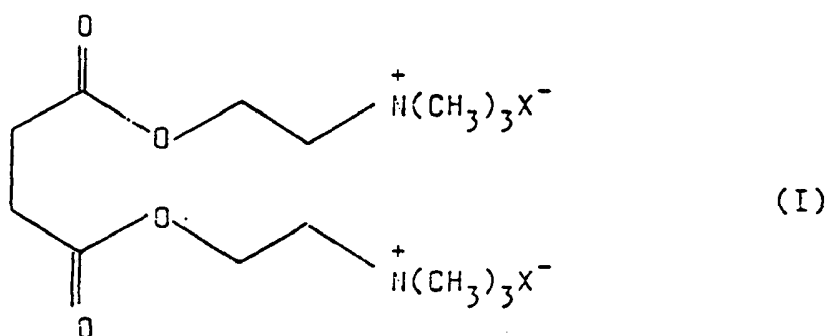
Způsob výroby halogenidu sukcinylcholinu

54 g, 0,21 molu bis-(2-dimethylesteru) kyseliny jantarové se rozpustí v 700 ml acetonu a pod tlakem se přivede 27 g, 0,54 molu methylchloridu. Po přibližně 3 hodinách při teplotě 60 °C se reakční směs zchladí a aceton a přebytečný methylchlorid se oddestiluje. Získaný sukcinylcholinchlorid se nechá překrystalovat ze směsi ethanolu a vody v poměru 80 : 20.

Ve výtěžku 89,6 % se získá 68 g výsledného produktu ve formě bílého krystalického prášku s teplotou tání 160 °C. Tento prášek obsahuje méně než 0,5 % cholinchloridu a méně než 0,5 % sukcinylmonocholinchloridu.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

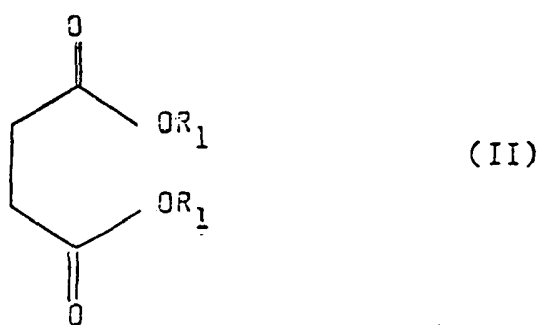
1. Způsob výroby halogenidů sukcinylcholinu obecného vzorce I



kde

X znamená atom chloru, bromu nebo jodu,

v y z n a č u j í c í s e t í m, že se uvede do reakce dialkylester kyseliny jantarové obecného vzorce II

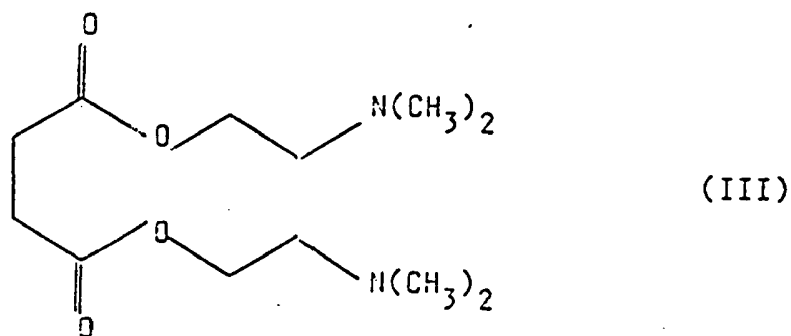


kde

R₁ znamená alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku,

za přítomnosti alkoxidů nebo amidů alkalických kovů jako katalyzátorů s přebytkem dimethylaminoetherů, přičemž alko-

hol, vznikající při reakci se průběžně oddestilovává, přebytečný dimethylaminoethanol se získá zpět, katalyzátor se inaktivuje a odfiltruje a takto získaný bis-(2-dimethylaminoethylester) kyseliny jantarové obecného vzorce III



se uvede do reakce s methylhalogenidem za získání sloučeniny obecného vzorce I.

2. Způsob podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se jako katalyzátor užije athoxid lithia nebo sodíku.

3. Způsob podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se jako katalyzátor užije amid lithia.

4. Způsob podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se katalyzátor užije v množství 0,5 až 6 % hmotnostních, vztaženo na množství výchozí látky obecného vzorce II, s výhodou v množství 1 až 3 % hmotnostních.

5. Způsob podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se molární poměr sloučeniny obecného vzorce II

k dimethylaminoethanolu volí v rozmezí 1 : 2,5 až 1 : 40, s výhodou v rozmezí 1 : 7 až 1 : 10.

6. Způsob podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se reakce dimethylaminoethanolu se sloučeninou vzorce II provádí při teplotě v rozmezí 30 až 120, s výhodou 75 až 90 °C.

7. Způsob podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se katalyzátor inaktivuje přidáním organické kyseliny: