



СОЮЗ СОВЕТСКИХ
СОЦИАЛИСТИЧЕСКИХ
РЕСПУБЛИК

(19) **SU** (11) **1498388** **A3**

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ КОМИТЕТ
ПО ИЗОБРЕТЕНИЯМ И ОТКРЫТИЯМ
ПРИ ГНТ СССР

(51) 4 C 07 D 211/90, A 61 K 31/455,
C 07 D 211/82//A 61 K 9/00

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

ВСЕСОЮЗНАЯ
ПАТЕНТНО-ТЕХНИЧЕСКАЯ
БИБЛИОТЕКА

- (21) 4202353/23-04
(22) 03.04.87
(31) 8608335
(32) 04.04.86
(33) GB
(46) 30.07.89. Бюл. № 28
(71) Пфайзер Лимитед (GB)
(72) Эдвард Дэвисон и Джеймс Инграм Веллс (GB)
(53) 547.827.07(088.8)
(56) Патент ЕР 0089167,
кл. C 07 D 211/90, опублик. 1983.
(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ БЕНЗОЛСУЛЬ-
ФОНАТНОЙ СОЛИ 3-ЭТИЛ-5-МЕТИЛОВОГО
ЭФИРА 2-(2-АМИНОЭТОКСИМЕТИЛ)-4-
(2-ХЛОРФЕНИЛ)-6-МЕТИЛ-1,4-ДИГИДРО-
ПИРИДИН-3,5-ДИКАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ
(57) Изобретение относится к гетеро-
циклическим соединениям, в частнос-

ти к получению бензолсульфонатной соли 3-этил-5-метилового эфира 2-(2-аминоэтоксиметил)-4-(2-хлорфенил)-6-метил-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоновой кислоты, который является антиишемическим и антигипертоническим средством. Цель изобретения - выявление новых соединений, обладающих фармакологическими свойствами. Получение целевого соединения ведут из 3-этил-5-метилового эфира 2-(2-аминоэтоксиметил)-4-(2-хлорфенил)-6-метил-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоновой кислоты и раствора бензолсульфоновой кислоты, ее аммониевой соли в инертном растворителе, предпочтительно в этаноле, денатурированном метиловым спиртом. 1 з.п. ф-лы, 2 табл.

Изобретение относится к получению нового производного 1,4-дигидропиридин-3,5-карбоновой кислоты, в частности к способу получения новой бензолсульфонатной соли 3-этил-5-метилового эфира 2-(2-аминоэтоксиметил)-4-(2-хлорфенил)-6-метил-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоновой кислоты-амлодипина, являющегося антиишемическим и антигипертоническим средством.

Цель изобретения - создание на основе известных методов способа получения нового соединения, обладающего рядом ценных фармакологических и физиологических свойств.

Изобретение иллюстрируется следующими примерами.

Пример 1. Получение безилатной соли (бензолсульфонатной соли) амлодипина (3-этил-5-метилового эфира 2-(2-аминоэтоксиметил)-4-(2-хлорфенил)-6-метил-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоновой кислоты).

Амлодипин (основание) (65,6 г, 0,161 моль) перемешивают в промышленном метилированном спирте (этанол, денатурированный метанолом) (326,4 мл) и охлаждают до 5°C. Бензолсульфокислоту (26,2 г, 0,168 моль) растворяют в промышленном метилированном спирте (65,6° мл) при 5°C и добавляют к шлам основанию. Получившийся шлам затем гранулируют, отфильтровывают и промывают двумя объемами промышленного метилирован-

(19) **SU** (11) **1498388** **A3**

ного спирта (65,6 мл). Сырое твердое вещество перемешивают при 5°C в течение 1 ч в промышленном метилированном спирте (327,6 мл), отфильтровывают, промывают двумя объемами промышленного метилированного спирта (65,6 мл) и сушат в вакууме при 55°C в течение 24 ч. Выход 76,5 г (83,8%). Т. пл. 201,0°C.

Вычислено, %: С 55,07; Н 5,51;
N 4,94.

Найдено, %: С 54,91; Н 5,46;
N 4,93.

Пример 2. Аммиачный бензолсульфонат (0,943 г) добавляют в шлам амлодипинового основания (2 г) в промышленном метилированном спирте (10 мл) и получаемый раствор нагревают с обратным холодильником в течение 10 мин. Реакционную смесь охлаждают и гранулируют при 5°C в течение 1 ч. Амлодипинбензолсульфонат фильтруют, промывают промышленным метилированным спиртом (2х2 мл) и просушивают в вакууме. Выход 1,9 г (70% от теоретического). Т. пл. 201,0°C.

Вычислено, %: С 55,07; Н 5,51;
N 4,95.

Найдено, %: С 54,98; Н 5,46;
N 4,90.

Фармакологические и физикохимические испытания.

Определение растворимости. Растворимость в воде необходима для биоусвояемости. Предпочтительно получить растворимость выше 1 мг/мл⁻¹ при pH 1-7,5. Среди солей аддитивных кислот предпочтительными являются те, у которых pH близок к уровню pH крови (7,4), потому что они биосовместимы и их легко стабилизировать буфером до требуемого уровня pH без изменения их растворимости.

В табл. 1 дана растворимость безилатной соли.

Как видно из табл. 1 безилатная соль амлодипина характеризуется хорошей растворимостью по сравнению с другими солями.

Определение стабильности. Стабильность в твердом состоянии важна для таблеток и капсул. Для определения химической стабильности каждую из солей смешивали с порошковым носителем и формовали в виде таблеток или капсул. Носителем в таблетках есть микрокристаллическая целлю-

лоза в соотношении 50:50 с безводным двуосновным фосфатом кальция, носителем в капсулах - маннит в соотношении 54:1 с сухим кукурузным крахмалом. Затем таблетки и капсулы хранили в запаянных ампулах при 50 и 75°C до трех недель. Лекарство и разрушившиеся породы экстрагировали смесью метанол - хлороформ в соотношении (50:50) и разделяли на колонке для тонкослойной хроматографии с силикагелевыми тарелками, используя 1-4 растворяющих систем.

Соли оценивали согласно числу и количеству разрушившихся продуктов. После сравнения результатов определяли следующий порядок расположения солей, причем безилат - наиболее стабильная соль, а гидрохлорид - наименее стабильная соль:

Безилат	Наиболее стабильная
Мезилат	
Тозилат	
Сукцинат	
Салицилат	
Малеат	
Ацетат	
Гидрохлорид	Нестабильная

Определение гигроскопичности.

Для того, чтобы получить стабильные формы, нужно иметь негигроскопичную соль. Гигроскопичность лекарства или его соли приводит к поглощению свободной влаги, которая обычно вызывает нестабильность.

Только такие соли, как малеат, тозилат и безилат не поглощают влагу при относительной влажности 75% при 37°C в течение 24 ч. Даже при относительной влажности 95% и 30°C в течение 3 дней и безилат и малеат остаются безводными. Поэтому можно считать, что безилатная соль негигроскопична и поэтому она образует стабильные формы, минимизируя возможность внутреннего химического разложения.

Определение адгезионных свойств. Последней характеристикой приемлемой соли считают возможность ее переработки, т.е. способность подвергаться прессованию и также возможность приклеиваться и прилипать к установке по производству таблеток.

Для форм выпуска, содержащих большую дозу, хорошая прессуемость очень важна, так как следует избегать прилипания лекарства к штампам

машины для производства таблеток. Когда соединение прилипает на поверхности штампа, то это вызывает порчу поверхности таблеток, которые становятся непригодными. Прилипание лекарства приводит к увеличению усилия, затрачиваемого на извлечение таблетки из аппарата. Таким образом, подбор соли с хорошими противадгезионными свойствами сводит эти проблемы к минимуму.

Для того чтобы сравнить степень прилипания различных солей амлодипина, выполнили следующие процедуры, используя известные установки для производства таблеток: получили пятьдесят таблеток, содержащих дигидрат сульфата кальция, микрокристаллическую целлюлозу и амлодипиновый безилат (47,5:47,5:5), материал, налипающий на штамп, затем экстрагировали, используя метанол, и количество определили спектрометрическими методами. Эту процедуру повторили для 100, 150, 200, 250 и 300 таблеток. После каждой процедуры определяли количество налипающего материала на штампе для прессования таблеток после экстракции метанолом. Величины представили в виде графика и подсчитали среднюю величину на основе наклона полученной кривой.

Такую же процедуру затем повторили для каждой соли амлодипина. Измеренное количество амлодипина, налипшего на таблеточный процесс, показано в табл. 2 для каждой соли и относительно соли малеата.

Таким образом, безилат обладает более высокими противадгезионными свойствами по сравнению с малеатом.

Трехмесячное оральное испытание амлодипинбезилата на токсичность на крысах. Амлодипинбезилат назначен для орального принудительного откорма крысам вида Спраг-Дьюли (по 16 каждого пола на уровень) при ежедневных дозах 30, 10, 3 мг/кг, на срок 3 мес, после чего для 6 крыс каждой группы следовал одномесечный восстановительный период.

Ни при каком уровне дозы не было смертельных исходов, связанных с лекарством. При наивысшей дозе 30 мг/кг наблюдалось слюнотечение и подавление роста, происходило увеличение мочевого объема, сопровождаемое повышенным выделением электролитов и уменьшением электролитов сыворотки при незначительном увеличении BUN. Тонкая кишка незначительно расширена при отсутствии каких-либо морфологических повреждений. При гистопатологии обнаружено в основном умеренное разрастание гломерулярной зоны надпочечника, наблюдались нарушения в выделениях мочи электролитов при 10 мг/кг.

Спустя 3 мес, поступление лекарства прекращено и при последующем изучении крыс через месяц указанные изменения в опытной группе оказались сравнимыми с изменениями на контрольных животных, что показывает полную обратимость изменений, вызванных приемом лекарства.

Таким образом, безилатная соль амлодипина характеризуется хорошей растворимостью, устойчивостью, негигроскопичностью и хорошей прессуемостью, что делает ее пригодной для приготовления фармацевтических форм выпуска амлодипина.

Ф о р м у л а и з о б р е т е н и я

1. Способ получения бензолсульфонатной соли 3-этил-5-метилового эфира 2-(2-аминоэтоксиметил)-4-(2-хлорфенил)-6-метил-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоновой кислоты, отличающийся тем, что 3-этил-5-метилловый эфир 2-(2-аминоэтоксиметил)-4-(2-хлорфенил)-6-метил-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоновой кислоты подвергают взаимодействию с раствором бензолсульфоновой кислоты или ее аммониевой соли в инертном растворителе.

2. Способ по п. 1, отличающийся тем, что в качестве инертного растворителя используют этанол, денатурированный метиловым спиртом.

Т а б л и ц а 1

Соль	Раствори- мость, мг/мл ($t=4^{\circ}\text{C}$)	pH при на- сыщении
Бензолсуль- фонат-(бе- зилат)	4,6	6,6
Толуолсуль- фонат (то- зилат)	0,9	5,9
Метансуль- фонат (ме- зилат)	25	3,1
Сукцинат	4,4	4,9
Салицилат	1,0	7,0
Малеат	4,5	4,8
Ацетат	50	6,6
Гидрохлорид	50	3,5

Т а б л и ц а 2

Соль	Прилипаемость	
	мг Амлоди- пин, см^{-2} таблетка $^{-1}$	Относи- тельно малеата
Мезилат	1,16	58%
Безилат	1,17	59
Тозилат	1,95	98
Малеат	1,98	100
Свободное основание	2,02	102
Сукцинат	2,39	121
Гидрохлорид	2,51	127
Салицилат	2,85	144

Составитель Н. Банникова

Редактор М. Недолуженко

Техред М. Дидык

Корректор М. Пожо

Заказ 4463/58

Тираж 352

Подписное

ВНИИПИ Государственного комитета по изобретениям и открытиям при ГКНТ СССР
113035, Москва, Ж-35, Раушская наб., д. 4/5

Производственно-издательский комбинат "Патент", г. Ужгород, ул. Гагарина, 101