

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

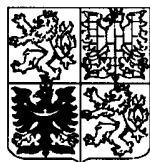
zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

2396-98

(19)

ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **30. 07. 98**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **12.08.97**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **97/1379**

(33) Země priority: **HU**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **17. 02. 99**
(Věstník č. 2/99)

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁶:

C 07 D 211/88

(71) Přihlášovatel:

EGIS GYÓGYSZERGYÁR RT., Budapest, HU;

(72) Původce:

Bózsing Dániel dr., Budapest, HU;

Lax Koványi Györgyi dr., Budapest, HU;

Simig Gyula, Budapest, HU;

Krasznai György, Budapest, HU;

Blaskó Gábor dr., Budapest, HU;

Tömpe Péter dr., Budapest, HU;

Nagy Kálmán Dr., Budapest, HU;

Donáth Vereczkey Györgyi, Budapest, HU;

Német Gábor, Budapest, HU;

Németh Norbert, Budapest, HU;

(74) Zástupce:

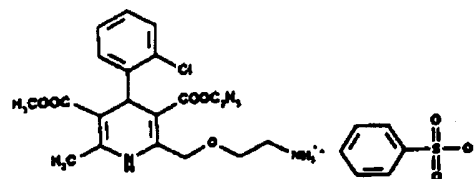
Kania František Ing., Mendlovo nám. 1a,
Brno, 60300;

(54) Název přihlášky vynálezu:

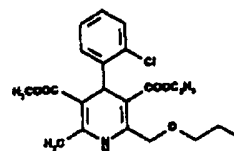
**Způsob přípravy dihydropyridinových
derivátů**

(57) Anotace:

Řešení se týká nového způsobu výroby amlo-
dipin besylátu vzorce I reakcí sloučeniny vzor-
ce IX s hexamethylertramínem vzorce X a
reakcí sloučeniny vzorce XI takto získané s
benzesulfonovou kyselinou vzorce XII. Amlo-
dipin besylát vzorce I je známý cenný lék sni-
žující tlak krve a protiangiový lék. Výhodou
způsobu podle vynálezu je to, že jej lze prová-
dět jednoduchým způsobem s vysokými výtěž-
ky, a není nutná izolace amlopidinové báze.



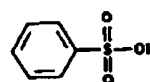
(I)



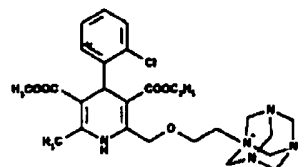
(IX)



(X)



(XII)



Způsob výroby dihydropyridinových derivátů

Oblast techniky

Vynález se týká nového způsobu výroby 3-ethyl-5-methyl-2-(2-aminoethoxymethyl)-4-(2-chlorfenyl)-6-methyl-1,4-dihydro-3,5-pyridindikarboxylátové soli benzensulfonové kyseliny. Tato sloučenina je známou farmaceutickou aktivní složkou mající INN amlodipin besylátu.

Dosavadní stav techniky

Amlodipin besylát je antagonistou vápníku dihydropyridinkarboxylátového typu a má silné a dlouho trvající vlastnosti snižující tlak krve a protianginové vlastnosti.

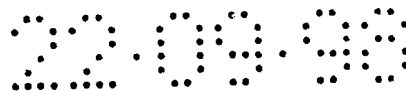
Podle známých postupů se dihydropyridinová struktura amlodipinu buduje pomocí Hanzschovy syntézy navržené podle dosavadního stavu techniky pro reakce tohoto typu. Hlavní rys postupu, popsaného v EP 89,167 a HU 186,868, spočívá v tom, že se vytvoří primární amino skupina v posledním kroku syntézy, buď odstraněním ochranné skupiny z chráněné amino skupiny nebo redukcí odpovídajícího azidu. Chráněná amino skupina nebo azid se zavede do molekuly zavedením do acetoacetátové složky Hanzschovy syntézy.

Podle prvního postupu zmíněného výše v Hanzschově syntéze, ester 4-(2-aminoethoxy)-acetoacetátu, nesoucí chráněnou amino skupinu, 2-chlor-benzaldehyd a amino ester krotonové kyseliny nejprve reagují, nebo variantou uvedeného procesu 4-(2-aminoethoxy)-acetoacetát je kondenzace nejprve s 2-chlorbenzaldehydem a „ylidinový“ derivát takto získaný reaguje s amino esterem krotonové kyseliny. Amlodipin se připraví odstraněním ochranné skupiny z dihydropyridinového derivátu obsahujícího chráněnou primární amino skupinu získanou ve Hanzschově syntéze.

Podle jiného procesu přičítaného Hanzschovi, syntéza se provede reakcí esteru 4-(2-azidoethoxy)-acetoctové kyseliny, 2-chlorbenzaldehydu a amino esteru krotonové kyseliny. Primární amino skupina amlodipinu se vytvoří redukcí azido skupiny.

V EP citovaném výše jsou popsány farmaceuticky přijatelné soli amlodipinu. Uvedené soli se připraví z amlodipinu tvorbou solí. Mezi těmito solemi je popsán maleát jako nejvýhodnější.

Nevýhodou postupů výše je relativně nízký výtěžek jednotlivých reakčních kroků (výtěžek Hanzschovy syntézy se vůbec nepopisuje). Je dále známo, že azid je výbušný (viz citaci C.A: 105, 11321t týkající se relevantní azido sloučeniny).



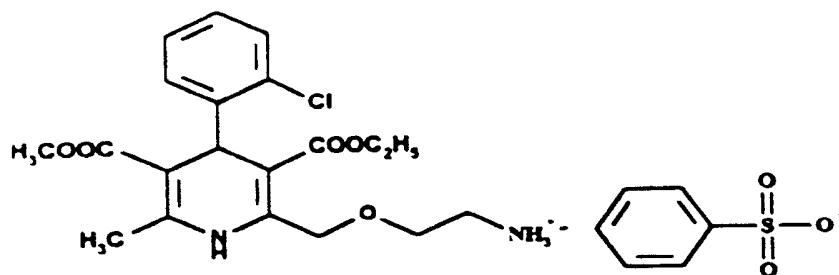
Podle DE 3,710,457 je popsána sůl amlodipinu s benzensulfonovou kyselinou a je zde uveden proces jeho výroby. Podle tohoto patentového spisu uvedené soli vykazují četné výhody oproti známým solím amlodipinu, zejména při konverzi soli do farmaceutických kompozic. Amlodipin besylát se připraví reakcí báze amlodipinu s benzensulfonovou kyselinou nebo s její amoniovou solí vzniklou v inertním rozpouštědle a izolací takto získaného amlodipin besylátu z reakční směsi.

V EP 599,220 je popsán nový proces přípravy amlodipin besylátu. Derivát amlodipinu obsahující ochrannou tritylovou skupinu na primární amino skupině se připraví pomocí konvenční Hanzschovy syntézy. Ochranná tritylová skupina se odstraní hydrolýzou provedenou v přítomnosti benzensulfonové kyseliny. Tak se amlodipin besylát získá bez izolace amlodipinové báze. Významný nedostatek tohoto procesu spočívá v nízkém výtěžku. Další významnou nevýhodou je, že čistý konečný produkt lze získat jen pomocí extrémně složitých postupů. Celkový výtěžek je pouze 7 %, vztaženo na 2-chlorbenzaldehyd.

Úkolem vynálezu je překonání výše uvedených nevýhod známých postupů a zajistit způsob, který umožní přípravu amlodipin besylátu s vysokými výtěžky, který lze provádět jednoduchým způsobem a odstraňuje izolaci amlodipinové báze. Výše uvedený cíl se dosáhne pomocí způsobu podle vynálezu.

Podstata vynálezu

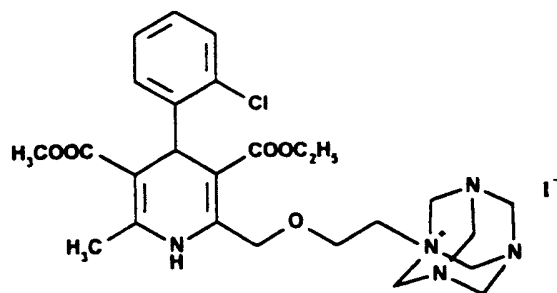
Podle vynálezu se zajistí způsob výroby 3-ethyl-5-methyl-2-(2-aminoethoxymethyl)-4-(2-chlorfenyl)-6-methyl-1,4-dihydro-3,5-pyridinkarboxylátové soli benzensulfonové kyseliny vzorce I



(I)

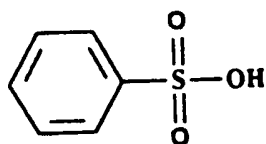
který zahrnuje

a₁) reakci sloučeniny vzorce XI



(XI)

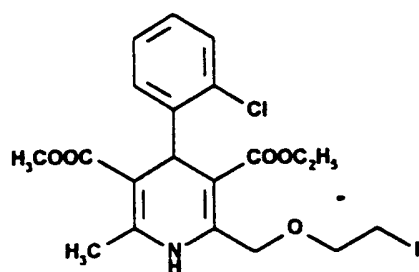
s benzensulfonovou kyselinou vzorce XII



(XII)

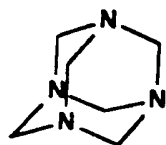
nebo

a₂) reakci sloučeniny vzorce IX



(IX)

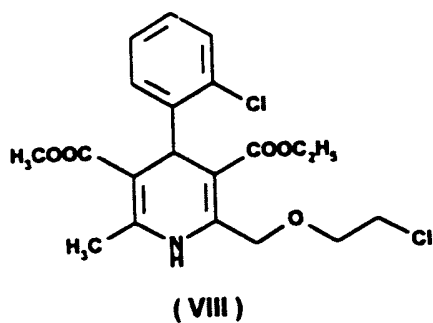
s hexamethylentetraminem vzorce



(X)

a reakci sloučeniny vzorce XI takto získané s benzensulfonovou kyselinou vzorce XII,
nebo

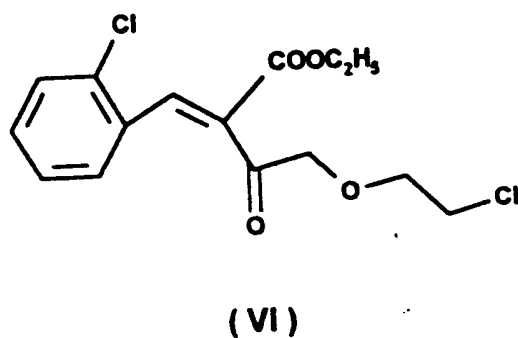
a₃) výměnu jodu za chlor ve sloučenině vzorce VIII



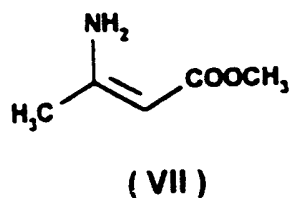
reakci sloučeniny vzorce IX takto získané s hexamethylenetetraminem vzorce X

a reakci sloučeniny vzorce XI takto získané s benzensulfonovou kyselinou vzorce XII,
nebo

a₄) reakci sloučeniny vzorce VI

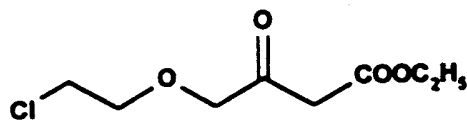


s methyl-3-aminokrotonátem vzorce VII



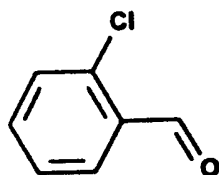
výměnu jodu za chlor ve sloučenině takto získané, reakci sloučeniny vzorce IX takto
získané s hexamethylenetetraminem vzorce X a reakci sloučeniny vzorce XI takto získané s
bensulfonovou kyselinou vzorce XII, nebo

a₅) reakci sloučeniny vzorce IV



(IV)

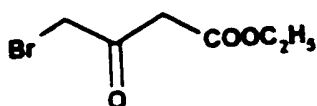
s 2-chlorbenzaldehydem vzorce V



(V)

reakci sloučeniny vzorce VI takto získané s methyl-3-aminokrotonátem vzorce VII, výměnu jodu za chlor ve sloučenině VIII takto získané, reakci sloučeniny vzorce IX takto získané s hexamethylenetetraminem vzorce X a reakci sloučeniny vzorce XI takto získané s benzensulfonovou kyselinou vzorce XII, nebo

a₆) reakci ethyl-4-brom-acetoacetátu vzorce II



(II)

s ethylenchlorhydrinem vzorce III

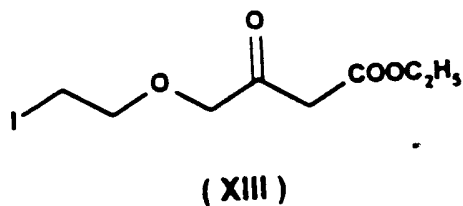


(III)

reakci sloučeniny vzorce IV takto získané s 2-chlorbenzaldehydem vzorce V, reakci sloučeniny vzorce VI takto získané s methyl-3-aminokrotonátem vzorce VII, výměnu jodu za chlor ve sloučenině vzorce VII takto získané, reakci sloučeniny vzorce IX takto získané s hexamethylenetetraminem vzorce X a reakci sloučeniny vzorce XI takto získané s benzensulfonovou kyselinou vzorce XII, nebo

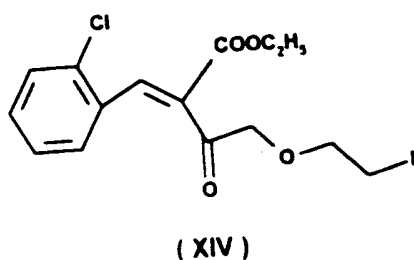
a₇) výměnu jodu za chlor ve sloučenině IV,

reakci sloučeniny vzorce XIII



takto získané s 2-chlorbenzaldehydem vzorce V

reakci sloučeniny vzorce XIV



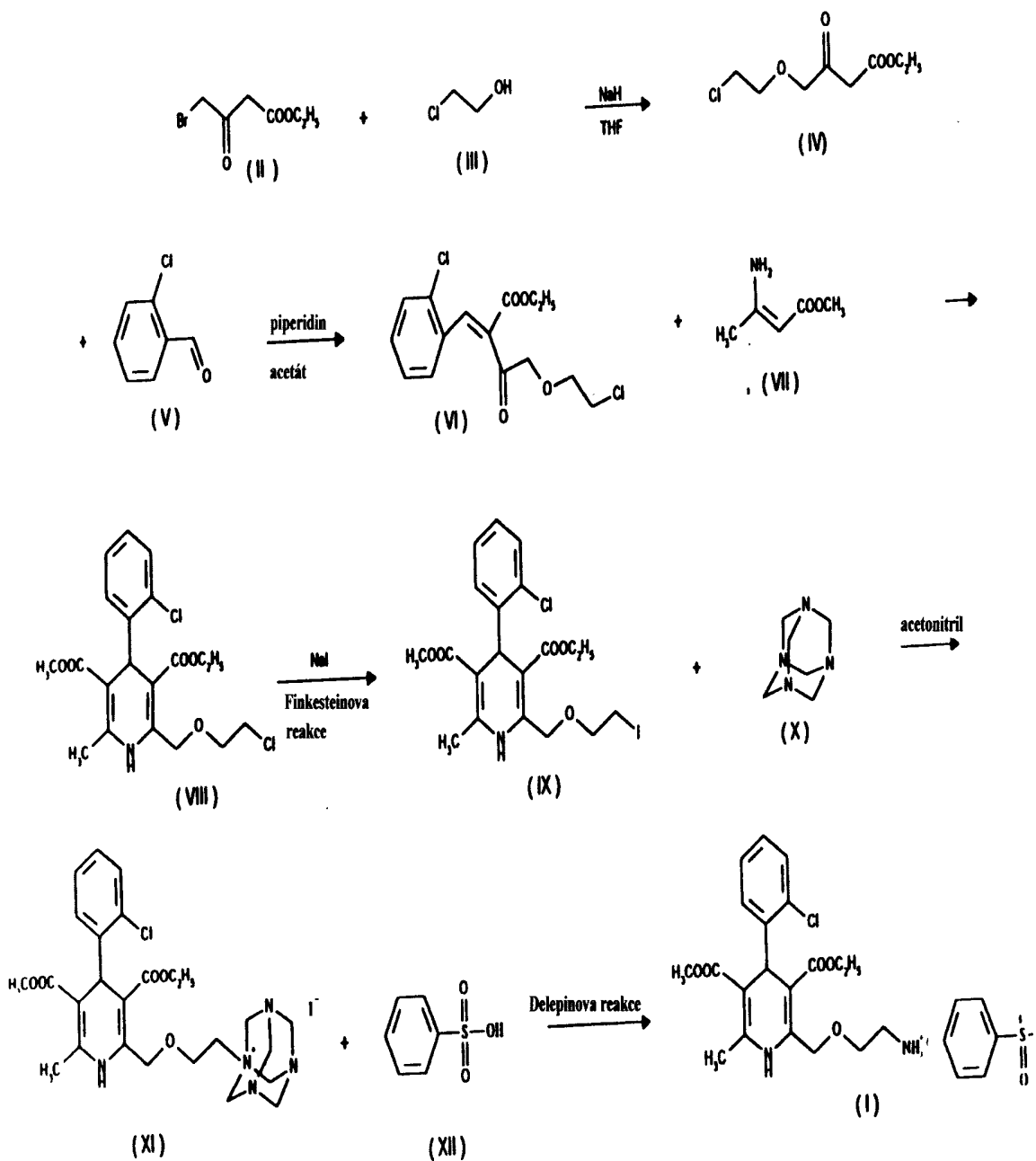
takto získané s methyl-(3-aminokrotonátem) vzorce VII, reakci sloučeniny vzorce IX takto získané s hexamethylenetetraminem vzorce X a reakci sloučeniny vzorce XI takto získané s benzensulfonovou kyselinou vzorce XII.

Podstatným rysem našeho vynálezu je to, že v Hanzschově syntéze benzyldinový derivát vzorce VI připravený z 4-(2-chlorethoxy)-acetoacetátu vzorce IV a 2-chlorbenzaldehyd vzorce V reagují s amino esterem krotonové kyseliny vzorce VII, čímž se získá nový derivát 2-chlorethoxydihydropyridinu vzorce VIII a po výměně jodu za chlor se získá nový derivát 2-jodethoxydihydropyridinu v dobrém výtěžku.

Sloučeniny vzorců VIII a IX jsou nové, nepopsané v dosavadním stavu techniky. Takto se amlodipin besylát připraví novým a velmi výhodným způsobem amonolýzou halogen derivátu pomocí tak zvané Delepinovy reakce. Halogen se nahradí amino skupinou pomocí hexamethylenetetraminu jako zdroje amoniaku. Vzniklá urotropinová sůl se rozloží pomocí benzensulfonové kyseliny, čímž se přímo izoluje z reakční směsi amlodipin besylát. Tento způsob je nový, nepopsaný v dosavadním stavu techniky. Způsob podle vynálezu, na rozdíl od postupů popsanych v dosavadním stavu techniky se netvoří primární amino skupina zavedením do molekuly jako část esteru acetoctové kyseliny v chráněné formě a následujícím odstraněním ochranné skupiny z amino skupiny, ale spíše výměnnou reakcí aminu za halogen, provedenou po Hanzschově reakci, vykonané pomocí odpovídající halogenové sloučeniny. Podle

charakteristického podstatného způsobu vynálezu se tato reakce provádí způsobem nepopsaným v dosavadního stavu techniky a tím se v reakci netvoří báze amlodipinu, ale přímo žádaná sůl besylátu. Způsob je ukázán na reakčním schématu.

Reakční schéma





Podle prvního kroku způsobu podle vynálezu se ethylenchlorhydrin vzorce III (2-chlorethanol) O-alkyluje s ethyl-(4-brom-acetoacetátem) vzorce II. Sloučenina vzorce IV takto získaná je nová. Proces se provádí známým způsobem. Reakce se provádí ve vhodném inertním rozpouštědle, s výhodou v alifatickém nebo alicyklickém etheru, zejména tetrahydrofuranu při teplotě asi -10°C nebo pod tuto teplotou. Vzniklý bromovodík se váže s bazickou látkou, s výhodou s hydridem sodným, který se může použít ve formě suspenze v oleji, nebo se předem může zbavit parafinu. Reakční směs se může zpracovat známým způsobem rozkladem kyselinou, neutralizací a extrakcí. Čistý produkt lze získat frakční destilací ve vakuu.

Podle dalšího kroku syntézy se ester chlorethoxy-acetooctové kyseliny vzorce IV podrobí aldolové kondenzaci s 2-chlorbenzaldehydem vzorce V. Jako reakční produkt se získá „ylidinový“ derivát vzorce VI. Reakce aldehydu a acetooctového derivátu se může s výhodou provádět v přítomnosti katalytického množství piperidinacetátu, čímž se získá ethyl-(2-chlorbenzyliden-4-chlorethoxy-acetoacetát) vzorce VI s velmi vysokým výtěžkem. Katalyzátor piperidinacetát se s výhodou použije v 0,01 až 0,1 molárním množství, vztaženo na 1 mol sloučeniny vzorce IV. Jako reakční medium se mohou použít polární protická rozpouštědla, s výhodou alkanoly, zejména isopropanol. Reakční teplota je mezi 10°C a 60°C , s výhodou se pracuje při teplotě místnosti. Reakční doba kolísá mezi 5 a 15 hodinami a je s výhodou 10 hodin. Reakční směs se může zpracovat odpařením rozpouštědla a promytím vodou. Takto získaný surový produkt je obecně vhodný pro další chemickou transformaci.

Také se může postupovat tak, že se sloučenina vzorce VI podrobí další chemické reakci přímo bez izolace v použitém rozpouštědle. Podle dalšího kroku syntézy se sloučenina vzorce VIII se připraví Hanzschovou syntézou. Může se obecně postupovat zahříváním k varu benzylidinového derivátu vzorce VI a aminokrotonátu vzorce VII ve vhodném organickém rozpouštědle. Jako reakční medium se mohou použít s výhodou C1 až C4 alkanoly (zejména isopropanol, methanol nebo ethanol), nebo polární a protická rozpouštědla (například acetonitril) nebo jejich směs.

Také se může postupovat reakcí 2-chlorbenzaldehydu vzorce V, ketoesteru vzorce IV a aminokrotonátu vzorce VII bez izolace benzylidinového derivátu vzorce VI, dokud reakce není úplná. Reakční doba je 15 až 20 hodin nebo kratší. Reakční směs se zpracuje známým způsobem (například ochlazením a filtrací).

V dalším kroku se sloučenina vzorce VIII převede na sloučeninu vzorce IX. Chlor se

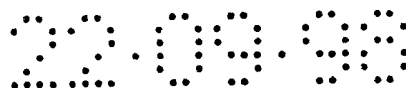


nahradí jodem „Finkelsteinovou“ reakcí známou per se z dosavadního stavu techniky. Reakce se může s výhodou provádět s alkalickým jodidem, zejména jodidem sodným. Podle dosavadního stavu techniky se tato reakce provádí s výhodou v acetonu s ohledem na podmínky rozpustnosti. Způsob podle vynálezu lze provádět v acetonu, ale použití alkanolů majících vysokou teplotu varu (zejména isopropanolu) se ukázalo zvláště výhodné. Reakce se může provádět při zahřívání, s výhodou při teplotě varu reakční směsi. Reakční doba je 20 až 25 hodin nebo kratší. Reakční směs se zpracuje známým způsobem (například filtrací po intenzivním ochlazení). Dihydropyridinový derivát vzorce IX se získá v dobrém výtěžku.

Podle alternativního provedení způsobu podle vynálezu se výměna jodu za chlor provádí v kroku syntézy se chlorethoxyacetoacetátu vzorce IV. Tato reakce dá jodacetoacetát vzorce XIII. Reakce se s výhodou provádí v acetonu jako mediu za bodu varu reakční směsi. Produkt se může čistit frakční destilací. Takto získaná sloučenina vzorce XIII se převede na benzyldinový derivát vzorce XIV reakcí s 2-chlorbenzaldehydem vzorce V. Tato reakce se provádí, jak je popsáno výše u reakce sloučenin vzorců IV a V. Takto získaná sloučenina vzorce XVI reaguje se sloučeninou vzorce VII, což dá jodethoxydihydropyridinový derivát vzorce IX. Tato reakce se provádí analogickým způsobem ke dříve popsané Hanzschově reakci.

Podle dalšího kroku způsobu podle vynálezu se z jodderivátu vzorce IX tvoří kvartérní sůl, která je reaktivnější než ethoxydihydropyridinový derivát vzorce VIII, reakcí s hexamethylenetetraminem (urotropinem) vzorce X. Podle dosavadního stavu techniky se soli tohoto typu obecně připravují v apolárních aprotických rozpouštědlech. Bylo však zjištěno, že reakce sloučenin vzorců IX a X lze provádět výhodněji s použitím nižšího alkanolu (například methanol, ethanol, isopropanol) nebo acetonitrilu jako reakčního media. Lze pracovat zvláště výhodně v acetonitrilu jako reakčním mediu. Reaktanty lze použít v ekvimolárním množství, ale urotropin vzorce X se také může použít v přebytku 10 až 15 %. Reakce se může provádět při teplotě mezi teplotou místnosti teplotou varu rozpouštědla, s výhodou při 40 až 55 °C. Lze postupovat současným přidáním reakčních složek do rozpouštědla, nebo přidáním jodo sloučeniny vzorce IX do roztoku hexamethylenetetraminu, s výhodou v malých dávkách. Reakční doba je 20 až 50 hodin, s výhodou 30 až 40 hodin. Dihydropyridin-urotropinová kvartérní sůl vzorce IX se sráží jako pevná látka a lze ji jednoduše zfiltrovat při teplotě místnosti. Surový produkt má čistotu vhodnou pro přípravu konečného produktu a není nutné další čištění.

Podle dalšího kroku se amlodipin besylát připraví podrobením kvartérní soli vzorce XI hydrolyze benzensulfonovou kyselinou vzorce XII.



Hydrolyza s benzensulfonovou kyselinou se provádí ve směsi vody a organického rozpouštědla. Pro tento účel lze použít organická rozpouštědla, která jsou mísitelná s vodou, nebo částečně mísitelná nebo nemísitelná s vodou. Jako organické rozpouštědlo mísitelné s vodou lze použít výhodně alkanoly s přímým nebo rozvětveným řetězcem mající 1 až 3 uhlíkové atomy (například methanol, ethanol, isopropanol). Jako organické rozpouštědlo částečně mísitelné nebo nemísitelné s vodou lze použít s výhodou alkanoly mající 4 až 8 uhlíkových atomů (například n-butanol) nebo ethylacetát. Reakce se může provádět při teplotě mezi teplotou místnosti a teplotou varu rozpouštědla, s výhodou se pracuje při teplotě varu reakční směsi. Benzensulfonová kyselina se může použít s výhodou alespoň v 4 molárním množství vztaženo na sloučeninu vzorce XI. Z praktických důvodů se dává přednost nepoužívat více než 10 molárních ekvivalentů benzensulfonové kyseliny. Podle zvláště preferovaného provedení způsobu se reakce provádí v 5 molárních ekvivalentech benzensulfonové kyseliny.

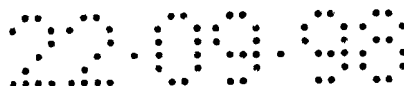
Reakční směs se může zpracovat o sobě známým způsobem. Výchozí materiály vzorců III, V, X a XII jsou komerčně dostupné. Brom-acetoacetát vzorce II je známá sloučenina a lze ji připravit například podle US 3,786,082 a EP 102,893. Aminokrotonát vzorce VI je také známý (HU 202,474). Meziprodukty IV, VI, VIII, IX, XI, XIII a XIV jsou nové sloučeniny, nepopsané v dosavadním stavu techniky.

Podle dalšího aspektu podle vynálezu se zajišťují nové sloučeniny vzorců IV, VI, VIII, IX, XI, XIII a XIV a způsob jejich přípravy.

Sloučeniny s dihydropyridinkarboxylátovou strukturou jsou smíšené estery a mohou obsahovat asymetrické centrum. Takové sloučeniny se mohou vyskytovat ve formě enantiomerních párů, které lze rozdělit způsoby dobře známými ze stavu techniky. Vynález zahrnuje jednotlivé izomery (dextro a levotočivé izomery) a jejich směsi (včetně racemických směsí).

Způsobem podle vynálezu lze žádanou sloučeninu vzorce I získat přes nové meziprodukty, dosud nepopsané v dosavadním stavu techniky. Hydrolyza kvartérní soli vzorce XI benzensulfonovou kyselinou je nový způsob.

Výhodou způsobu podle vynálezu je to, že výtěžky jednotlivých kroků jsou vysoké. Výtěžek Hanzschova cyklizačního kroku použitého ve způsobu podle vynálezu je vyšší než u známých cyklizačních reakcích vedoucích k amlodipinu. Další výhoda způsobu podle vynálezu spočívá ve skutečnosti, že není nutné izolovat bazi, protože vysrážená sůl se přímo tvoří v jediném kroku. Způsob je také schopný průmyslového měřítka, nejsou nutná žádná speciální



zařízení.

Další podrobnosti vynálezu se nachází v následujících příkladech bez omezení rozsahu ochrany těmito příklady.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

Ethyl-4-(2-chlorethoxy)-acetoacetát (IV)

10,38 g (0,25 mol) 57,8 % hydridu sodného se přidalo k 110 ml tetrahydrofuranu. Směs byla ochlazená na teplotu mezi -10 °C a -20 °C, při níž se přidalo po kapkách 10,08 g (0,125 mol) ethylenchlorhydrinu (III) pod dusíkem. Směs se míchala 20 minut, kdy se při stejné teplotě přidal roztok 26,18 g (0,125 mol) ethyl-4-brom-acetoacetátu (II) a 35 ml tetrahydrofuranu. Reakční směs se míchala 20 minut, nechala se ohřát na teplotu místnosti, udržovala se při této teplotě 6 hodin, vlila se za chlazení do 270 ml 1 N kyseliny chlorovodíkové a extrahovala se dichlormethanem. Organická vrstva se sušila a odpařila. Zbýlý olej se zbavil parafinu zpracováním s 1:1 směsí acetonitrilu a benzenem. Produkt se destiloval ve vakuu. Tak se získalo 17,47 g žádané sloučeniny, výtěžek 67%, teplota varu 110 °C/266,6 Pa.

Elementární analýza pro vzorec $C_8H_{13}ClO_4$ (208,41)

Vypočteno: C 46,05 %, H 6,28 %, Cl 16,99 %

Nalezeno: C 46,45 %, H 6,11 %, Cl 16,52 %

Příklad 2

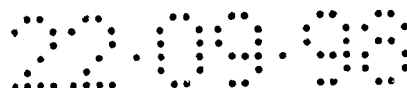
Ethyl-4-(2-jodethoxy)-acetoacetát (XIII)

K roztoku 19 g (91 mmol) ethyl-4-(2-chlorethoxy)-acetoacetátu (IV) a 380 ml acetonu se přidalo 134,4 g (910 mmol) jodidu sodného. Reakční směs se zahřívala k varu 13 hodin. Anorganická látka se zfiltrovala a filtrát se odpařil ve vakuu. Zbýlý olej se rozpustil v dichlormethanu, promyl se vodou, sušil se a odpařil. Surový produkt se podrobil frakční destilaci ve vakuu. Teplota varu 170 °C/133,3 Pa. Tak se získalo 18,3 g žádaného produktu, výtěžek 67 %.

Elementární analýza pro vzorec $C_8H_{13}IO_4$ (300,091)

Vypočteno: C 32,02 %, H 4,37 %

Nalezeno: C 31,86 %, H 4,36 %



Příklad 3

Ethyl-(4-(2-chlorethoxy)-2-(2-chlorbenzyliden)-acetoacetát) (VI)

16,64 g (0,118 mol) 2-chlor-benzaldehydu (V) a 24,7 g (0,118 mol) ethyl-(4-(2-chlorethoxy)-acetoacetátu) (IV) reagovalo za pokojové teploty po dobu 10 hodin v 365 ml isopropanolu v přítomnosti katalyzátoru piperidinacetátu (10 g (11,8 mmol) piperidinu + 0,7 g (11,8 mmol) kyseliny octové). Reakční směs se odpařila, zbylý olej se rozpustil v dichlormethanu, promyl se vodou, vysušil se. Organická fáze se ve vakuu odpařila.. Tak se získalo 37,9g žádaného produktu ve formě žlutého oleje, výtěžek 97 %.

Elementární analýza pro vzorec $C_{15}H_{16}ClO_4$ (331,203)

Vypočteno: C 54,39 %, H 4,87 %, Cl 21,41%

Nalezeno: C 53,69 %, H 5,03 %, Cl 20,98%

Příklad 4

Ethyl-4-(2-jodethoxy)-2-(2-chlorbenzyliden)-acetoacetát (VI)

10 g (33 mmol) ethyl-(4-(2-jodethoxy)-acetoacetátu) (XIII) a 4,64 g (33 mol) 2-chlorbenzaldehydu (V) reagovalo v 100 ml isopropanolu v přítomnosti katalyzátoru piperidinacetátu (0,28 g, 3,3 mmol) piperidinu a (0,198 g, 3,3 mmol) octové kyseliny při teplotě místnosti 10 hodin. Reakční směs se odpařila, zbylý olej se rozpustil v dichlormethanu, promyl vodou a vysušil se. Organická vrstva se odpařila ve vakuu. Tak se získalo 11,55 g požadovaného produktu ve formě načervenalého hnědého oleje, výtěžek 83%.

Elementární analýza pro vzorec $C_{15}H_{16}ClIO_4$ (422,643)

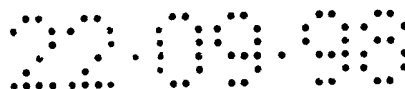
Vypočteno: C 42,63 %, H 3,82 %, Cl 8,39 %

Nalezeno: C 43,00 %, H 4,12 %, Cl 8,13 %

Příklad 5

3-ethyl-(5-methyl-2-(2-chlor-ethoxy-methyl)-4-(2-chlorfenyl)-6-methyl-1,4-dihydro-3,5-pyridin-dikarboxylát) (VIII)

Směs 36 g (108,7 mmol) ethyl-(4-(2-chlorethoxy)-2-(2-chlorbenzyliden)-acetoacetátu) (VI) a 12,5 g (108,7 mmol) methyl-(3-aminokrotonátu) (VII) v 335 ml isopropanolu reagovalo při teplotě varu reakční směsi 20 hodin. Reakční směs se ochladila na teplotu je mezi 0 °C a -5 °C a nechala se stát v lednici přes noc. Příští ráno se sraženina zfiltrovala, promyla se postupně



chladným isopropanolem a diisopropyletherem. Surový produkt se rekrystaloval podle potřeby z diisopropyletheru a vodné octové kyseliny, pokud je to nezbytné. Tak se získalo 21,88 g žádaného produktu, výtěžek 47 %. Teplota tání 152⁰C -154⁰C. Elementární analýza pro vzorec C₂₀H₂₃Cl₂NO₅ (428,32)

Vypočteno: C 56,08 %, H 5,41 %, N 3,27 % Cl 16,56 %

Nalezeno: C 56,10 %, H 5,42 %, N 3,37 % Cl 16,18 %

Příklad 6

3-(ethyl-5-methyl-2-(2-jodethoxy)methyl)-4-(2-chlorfenyl)-6-methyl-1,4-dihydro-3,5-pyridin-dikarboxylát (IX)

Způsob a)

Směs 16 g (37 mmol) 3-ethyl-(5-methyl-2-(2-chlorethoxy)methyl)-4-(2-chlorfenyl)-6-methyl-1,4-dihydro-3,5-pyridin-dikarboxylátu (VIII), 55,46 g (370 mmol) jodidu sodného a 183 ml isopropanolu se míchala za varu 20 hodin. Reakční směs se ochladila na teplotu mezi 0 °C a -5 °C a nechala se stát v ledničce přes noc. Příští ráno se sraženina zfiltrovala, promyla se postupně chladným isopropanolem. Surový produkt se rekrystaloval podle potřeby z isopropanolu. Tak se získalo 16,35 g žádané sloučeniny, výtěžek 85 %. Teplota tání 152 °C až 154 °C. Elementární analýza pro vzorec C₂₀H₂₃ClINO₅ (519,76)

Vypočteno: C 46,22 %, H 4,46 %, N 2,69 % Cl 6,82 %

Nalezeno: C 45,92 %, H 4,45 %, N 2,73 % Cl 6,77 %

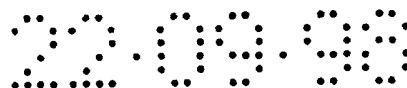
Způsob b)

11 g směsi (26 mmol) ethyl-(4-(2-jodethoxy)-2-(2-chlorbenzyliden)-acetoacetátu) (XIV), 2,99 g (26 mmol) methyl-(3-aminokrotonátu) (VII) a 110 ml isopropanolu se zahřívalo na teplotu varu 8 hodin. Reakční směs se odpařila, se krystaloval z chladného isopropanolu, zfiltrovala se a promyla se chladným isopropanolem. Surový produkt se rekrystaloval z isopropanolu. Tak se získalo 2,97 g žádané sloučeniny, výtěžek 22 %. Teplota tání 152⁰C až 155⁰C.

Příklad 7

Jodid 3-ethyl-5-methyl-(2-(2-yl-ethoxymethyl)-4-(2-chlorfenyl)-6-methyl-1,4-dihydro-3,5-pyridin-dikarboxylát)-hexaminia (XI)

1,77 g (12,7 mol) hexamethylenetetraminu (X) se přidalo k 15 ml acetonitrilu. Směs se



míchala 10 minut při teplotě místnosti, ohřála se na 45 °C až 50 °C, kdy se přidalo po malých dávkách 6,0 g (11,5 mmol) 3-ethyl-5-methyl-(2-(2-jodethoxy)methyl)-4-(2-chlorfenyl)-6-methyl-1,4-dihydro-3,5-pyridin-dikarboxylát)-hexaminia (IX) během 2 hodin. Reakční směs se při této teplotě 40 hodin, nechala se ochladit na teplotu místnosti, zfiltrovala se a promyla se postupně acetonitrilem a dichlormethanem. Tak se získalo 6,83 g žádaného produktu ve formě bílého prášku, výtěžek 90 %, teplota tání 177 °C až 179 °C.

Elementární analýza pro vzorec $C_{26}H_{35}ClIN_5O_5$ (659,957)

Vypočteno: C 47,32 %, H 3,35 %, N 10,61 %

Nalezeno: C 46,84 %, H 5,42 %, N 10,40 %

Příklad 8

3-ethyl-5-methyl-2-(2-aminoethoxymethyl)-4-(2-chlorfenyl)-6-methyl-1,4-dihydro-3,5-pyridinkarboxylátová sůl benzensulfonové kyseliny (amlodipin besylát) (I)

Způsob a)

Směs 3,3 g (5 mmol) jodidu 3-ethyl-5-methyl-(2-(2-yl-ethoxymethyl)-4-(2-chlorfenyl)-6-methyl-1,4-dihydro-3,5-pyridin-dikarboxylát)hexaminia (XI), 3,95 g (25 mmol) benzensulfonové kyseliny (XII), 350 ml n-butanolu a 350 ml vody se zahřívalo k varu za intenzivního míchání 45 minut. Reakční směs se nechala ochladit na teplotu místnosti a vrstvy se oddělily. Organická vrstva se vodou, sušila se a odpařila. Zbylý olej krystaloval při skladování v chladném ethylacetátu v ledničce přes noc. Příští ráno se krystalický produkt pečlivě promyl vodou, sušil se a rekrystaloval se z acetonitrilu. Tak se získalo 1,5 g amlodipin besylátu, výtěžek 52,9 %, teplota tání 202 °C až 203 °C.

Způsob b)

Směs 8,8 g (13 mmol) jodidu 3-ethyl-5-methyl-(2-(2-yl-ethoxymethyl)-4-(2-chlorfenyl)-6-methyl-1,4-dihydro-3,5-pyridin-dikarboxylát)-hexaminia (XI), 10,54 g (66 mmol) benzensulfonové kyseliny (XII), 535 ml methanolu a 535 ml vody se refluxovalo jednu hodinu, extrahovala se dichlormethanem, promyla se vodou, sušila se a odpařila. Zbytek se krystaloval při skladování acetonitrilu v ledničce přes noc. Tak se získalo 4,18 g amlodipin besylátu, výtěžek 55,4 %, teplota tání 205 °C až 206 °C (acetonitril).

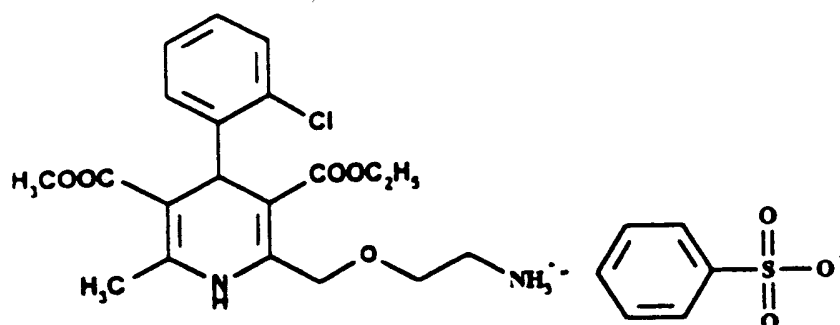
Elementární analýza pro vzorec $C_{26}H_{31}ClN_2O_8S$ (567,055)

Vypočteno: C 55,07 %, H 5,51 %, N 4,94 %, Cl 6,25 %, S 5,65 %

Nalezeno: C 54,71 %, H 5,53 %, N 4,95 %, Cl 6,05 %, S 5,57 %

PATENTOVÉ NÁROKY

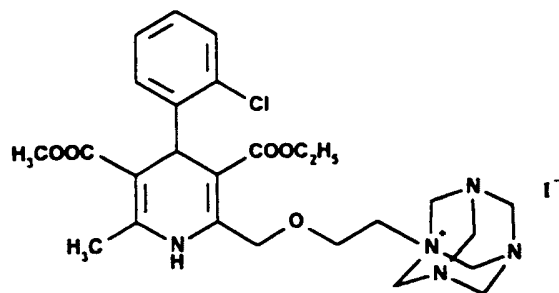
1. Způsob výroby 3-ethyl-5-methyl-2-(2-aminoethoxymethyl)-4-(2-chlorfenyl)-6-methyl-1,4-dihydro-3,5-pyridinkarboxylátové soli benzensulfonové kyseliny vzorce I



(I)

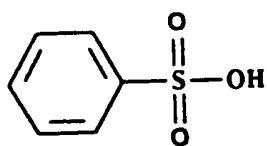
který zahrnuje

a₁) reakci sloučeniny vzorce XI



(XI)

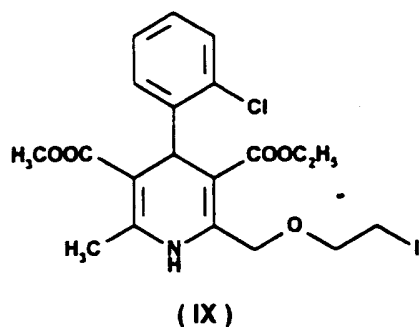
s benzensulfonovou kyselinou vzorce XII



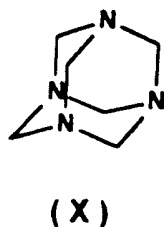
(XII)

nebo

a₂) reakci sloučeniny vzorce IX

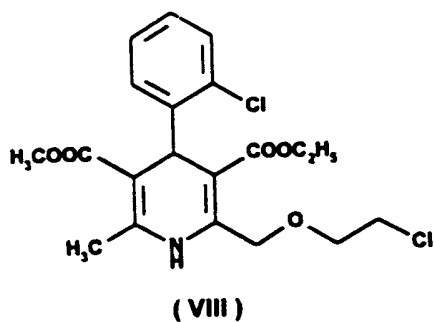


s hexamethylenetetraminem vzorce X



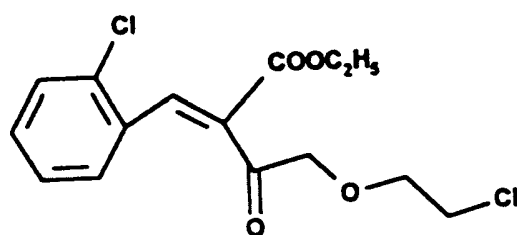
a reakci sloučeniny vzorce XI takto získané s benzensulfonovou kyselinou vzorce XII,
nebo

a₃) výměnu jodu za chlor ve sloučenině vzorce VIII



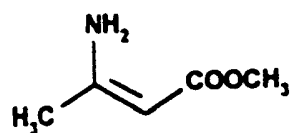
reakci sloučeniny vzorce IX takto získané s hexamethylenetetraminem vzorce X a reakci
sloučeniny vzorce XI takto získané s benzensulfonovou kyselinou vzorce XII, nebo

a₄) reakci sloučeniny vzorce VI



(VI)

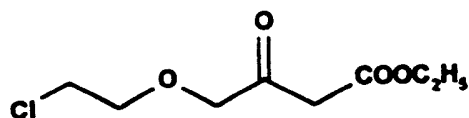
s methyl-(3-aminokrotonátem) vzorce VII



(VII)

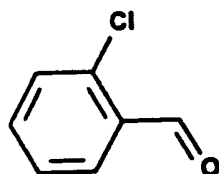
výměnu jodu za chlor ve sloučenině takto získané, reakci sloučeniny vzorce IX takto získané s hexamethylentetraminem vzorce X a reakci sloučeniny vzorce XI takto získané s benzensulfonovou kyselinou vzorce XII,
nebo

a₅) reakci sloučeniny vzorce IV



(IV)

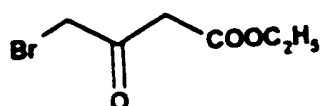
s 2-chlorbenzaldehydem vzorce V



(V)

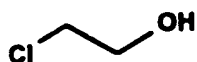
reakci sloučeniny vzorce VI takto získané s methyl-(3-aminokrotonátem) vzorce VII, výměnu jodu za chlor ve sloučenině VIII takto získané, reakci sloučeniny vzorce IX takto získané s hexamethylentetraminem vzorce X a reakci sloučeniny vzorce XI takto získané s benzensulfonovou kyselinou vzorce XII, nebo

a₆) reakci ethyl-4-brom-acetoacetátu vzorce II



(II)

s ethylenchlorhydrinem vzorce III

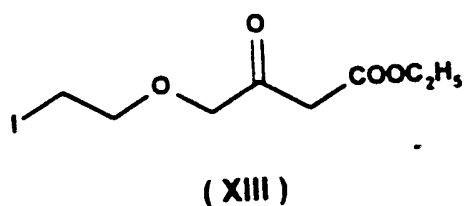


(III)

reakci sloučeniny vzorce IV takto získané s 2-chlorbenzaldehydem vzorce V, reakci sloučeniny vzorce VI takto získané s methyl-(3-aminokrotonátem) vzorce VII, výměnu jodu za chlor ve sloučenině VIII takto získané, reakci sloučeniny vzorce IX takto získané s hexamethylentetraminem vzorce X a reakci sloučeniny vzorce XI takto získané s benzensulfonovou kyselinou vzorce XII, nebo

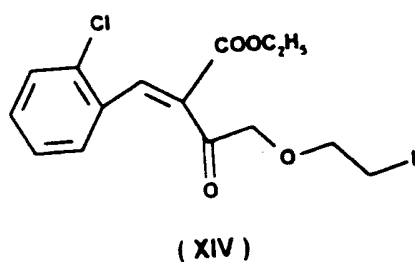
a₇) výměnu jodu za chlor ve sloučenině IV,

reakci sloučeniny vzorce XIII



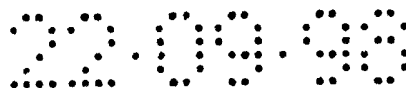
takto získané s 2-chlorbenzaldehydem vzorce V

reakci sloučeniny vzorce XIV



takto získané s methyl-(3-aminokrotonátem) vzorce VII, reakci sloučeniny vzorce IX takto získané s hexamethylentetraminem vzorce X a reakci sloučeniny vzorce XI takto získané s benzensulfonovou kyselinou vzorce XII.

2. Způsob podle nároku 1 **vyznačující se tím, že** zahrnuje reakci sloučeniny vzorce XI s benzensulfonovou kyselinou vzorce XII.
3. Způsob podle nároku 1 nebo 2 **vyznačující se tím, že** zahrnuje hydrolýzu sloučeniny vzorce XI benzensulfonovou kyselinou ve směsi vody a organického rozpouštědla.
4. Způsob podle nároku 3 **vyznačující se tím, že** zahrnuje použití organického rozpouštědla mísitelného s vodou.
5. Způsob podle nároku 4 **vyznačující se tím, že** zahrnuje použití C₁- C₃ alkanolu.
6. Způsob podle nároku 3 **vyznačující se tím, že** zahrnuje použití organického rozpouštědla částečně mísitelného nebo nemísitelného s vodou.
7. Způsob podle nároku 6 **vyznačující se tím, že** zahrnuje použití C₄- C₈ alkanolu, s výhodou n-butanolu nebo ethylacetátu.
8. Způsob podle kteréhokoliv z nároků 2 až 7 **vyznačující se tím, že** zahrnuje použití



benzensulfonové kyseliny alespoň v 4 molárním množství vztaženo na 1 mol sloučeniny vzorce XI.

9. Způsob podle nároku 1 **vyznačující se tím, že** reakce sloučenin vzorců IX a X se provádí v nižším alkanolu nebo acetonitrilu.

10. Způsob podle nároku 1 **vyznačující se tím, že** zahrnuje výměnu jodu za chlor ve sloučenině vzorce VIII reakcí s alkalickým jodidem, výhodně s jodidem sodným.

11. Způsob podle nároku 10 **vyznačující se tím, že** se reakce provádí v alkanolu majícím vysokou teplotu varu, s výhodou v izopropanolu.

12. Způsob podle nároku 1 **vyznačující se tím, že** reakce sloučenin vzorců VI a VII se provádí v C₁ až C₄ alkanolu nebo v polárním aprotickém organickém rozpouštědle, s výhodou methanolu, izopropanolu nebo acetonitrilu.

13. Způsob podle nároku 1 **vyznačující se tím, že** reakce sloučenin vzorců IV a V se provádí v přítomnosti piperidinacetátu jako katalyzátoru.

14. Způsob podle nároku 1 **vyznačující se tím, že** zahrnuje výměnu jodu za chlor ve sloučenině vzorce IV reakcí s alkalickým jodidem, s výhodou s jodidem sodným.

15. Sloučeniny vzorců IV, VI, VIII, IX, XI, XIII a XIV.