

PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

295 311

(13) Druh dokumentu:

B6

(51) Int. Cl. :⁷

C 07 D 211/90

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **1999-4669**
 (22) Přihlášeno: **08.04.1999**
 (30) Právo přednosti: **09.04.1998 PL 1998/325757**
 (40) Zveřejněno: **12.04.2000**
(Věstník č. 04/2000)
 (47) Uděleno: **10.05.05**
 (24) Oznámení o udělení ve Věstníku: **13.07.2005**
(Věstník č. 7/2005)
 (86) PCT číslo: **PCT/PL1999/000011**
 (87) PCT číslo zveřejnění: **WO 1999/052873**

(73) Majitel patentu:

ADAMED SP. Z O. O., Czosnów k/Warszawy, PL

(72) Původce:

Wlostowski Marek, Warszawa, PL
 Wieczorek Maciej, Ostrowiec Świętokrzyski, PL

(74) Zástupce:

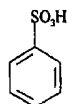
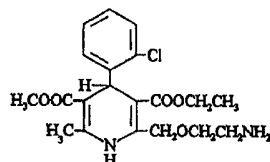
JUDr. Ing. Michal Guttman, Nad Štolou 12, Praha 7,
 17000

(54) Název vynálezu:

Způsob přípravy benzensulfonátu amlodipinu

(57) Anotace:

Je popsán způsob přípravy benzensulfonátu amlodipinu vzorce I, kde sůl amlodipinu s anorganickou nebo organickou kyselinou vybrána z octanu, mravenčanu, chloroctanu, hydrobromidu, dusičnanu, hydrochloridu nebo metansulfonanu, reaguje s benzensulfonátem alkalického kovu ve vodném prostředí nebo ve směsi vody s alkoholem C₁ až C₂. Benzensulfonát amlodipinu se používá pro přípravu léčiva, působícího jako kalciový blokátor, užitečného při léčbě koronárních onemocnění a arteriální hypertenze.



(I)

CZ 295311 B6

Způsob přípravy benzensulfonátu amlodipinu

Oblast techniky

5

Vynález se týká způsobu přípravy benzensulfonátu amlodipinu, tj. 2-(2-aminoethoxymethyl)-4-(2-chlorfenyl)-3-ethoxykarbonyl-5-methoxykarbonyl-6-methyl-1,4-dihydropyridin mono-benzensulfonátu vzorce I (uvedený dále).

10

Dosavadní stav techniky

Amlodipin je moderní lék, náležící ke skupině kalciových blokátorů. Má významnou selektivitu vůči odporu arteriol a koronárních tepen a specifické farmakokinetické vlastnosti: dobrou biologickou dostupnost, dlouhý poločas, pomalý náběh a pokles působení, stejně jako dlouhodobou farmakologickou reakci, neexistují jakékoli podstatné interakce s jinými léky.

Vzhledem k těmto výhodám je amlodipin úspěšně používán při léčení arteriální hypertenze jako terapeutické agens prvního výběru; je také úspěšně užíván při léčbě koronární nemoci, včetně Prinzmetalovy angíny a jiných chorob oběhového systému.

Ačkoliv amlodipin projevuje biologickou aktivitu ve své volné zásadité formě, je ve farmaceutických přípravcích užíván jako sůl s farmakologicky přijatelnými kyselinami.

Evropský patent EP 089 167 uvádí řadu farmaceuticky přijatelných solí amlodipinu, jako hydrochlorid, hydrobromid, síran, fosforečnan, octan, maleinan, vínan, citran a jiné. Maleinan je indikován jako nejvýhodnější sůl.

Evropská patentová přihláška EP-A-0244944 uvádí způsob přípravy benzensulfonátu amlodipinu, který zahrnuje působení amlodipinu jako volné báze s kyselinou benzensulfonovou nebo alternativně s amonnou solí kyseliny benzensulfonové v inertním organickém rozpouštědle. V příkladech provedení (příklady I a V) je jako rozpouštědlo užit technický methyalkohol.

Benzensulfonát amlodipinu byl přijat pro aplikaci amlodipinu v obojí formě jako tablety a sterilní vodné roztoky.

Benzensulfonát amlodipinu vykazuje určité fyzikální vlastnosti, které jej určují zejména jako farmakologicky přijatelnou sůl amlodipinu. Je mnohem stabilnější než jiné soli jak v pevném stavu, tak i v roztoku; je poměrně dobře rozpustný ve vodě (4,6 mg/ml), ale není hygroskopický. pH nasyceného vodného roztoku je okolo 6,6 – blízké pH krve 7,4. Konečně pro své vynikající mechanické vlastnosti se může snadno slisovat do tvaru tablet dobré kvality bez lpění k razníku tabletovacího stroje, atd.

Avšak, ačkoli benzensulfonát amlodipinu výborně vyhovuje požadavkům na dobrý farmaceutický materiál, má známý způsob jeho přípravy některé nevýhody.

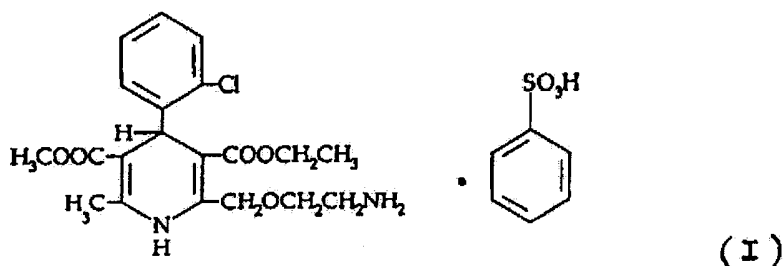
Způsob přípravy benzensulfonátu amlodipinu podle EP 0244944 zahrnuje reakci volné báze amlodipinu s kyselinou benzensulfonovou. Příprava se provádí v alkoholu a může tedy být kvůli hořlavosti alkoholu příčinou nebezpečí požáru. Další nevýhoda vyplývá ze skutečnosti, že při reakci se využívá volná kyselina benzensulfonová, která je leptavá, korodující a škodlivá substance. Kromě toho kyselina vyžaduje pro svou velkou hygroskopičnost speciální bezpečnostní opatření během transportu a skladování a v praxi se užívá ve formě hustého olejovitého materiálu, obsahujícího okolo 90 % kyseliny a okolo 10 % vody.

- Alternativní způsob také představuje některá nebezpečí. I když byla nebezpečná kyselina benzen-sulfonová nahrazena její amonnou solí, tedy vylučující nebezpečí a nevýhody, spojené s použitím volné kyseliny, je tvorba benzensulfonátu amlodipinu provázena tak jako tak vývinem plynného amoniaku, který je jedovatý a nebezpečný a je nutno jej dodatečně absorbovat a deaktivovat.
- 5 Ovšem stále trvá nebezpečí požáru, spojené s hořlavým alkoholem.

Podstata vynálezu

- 10 Shora diskutovaná nebezpečí a obtíže se vyloučí způsobem přípravy benzensulfonátu amlodipinu podle tohoto vynálezu.

Podle tohoto vynálezu způsob přípravy benzensulfonátu amlodipinu vzorce I



- 15 spočívá v tom, že sůl amlodipinu s anorganickou nebo organickou kyselinou vybraná z octanu, mravenčanu, chloroctanu, hydrobromidu, dusičnanu, hydrochloridu nebo methansulfonanu, reaguje s benzensulfonátem alkalického kovu ve vodném prostředí nebo ve směsi vody s alkoholem C₁ až C₂.
- 20 Výhodně se použije amlodipinové soli, kterou je hydrochlorid, octan nebo mravenčan, zejména hydrochlorid.

- 25 Benzensulfonát alkalického kovu zahrnuje benzensulfonát lithný, sodný a draselný. Obzvláště je výhodný benzensulfonát sodný jako levný, bezpečný, stálý a komerčně dostupný chemický produkt.

- 30 Výhodná vodně alkoholická směs je směs voda – ethanol, obsahující od 20 do 50 % obj. ethanolu, zejména směs 1 : 1. Způsob podle vynálezu se může provést přípravou roztoku nebo suspenze soli amlodipinu ve vodě nebo ve vodně alkoholické směsi a přidáváním, výhodně při 5 až 40 °C za intenzivního míchání roztoku benzensulfonátu sodného ve vodě ve stechiometrickém množství nebo výhodně benzensulfonátu sodného se solí amlodipinu v molárním poměru 1 : 1,15. Směs se míchá okolo 10 až 60 minut, popřípadě se ohřívá na 40 °C a pak ochladí na 10 °C. Rezultující precipitát benzensulfonátu amlodipinu se přefiltruje, promyje dvakrát vodou a suší. Jestliže se sůl vyloučí jako olej, je nutno přidat nějaké krystaly benzensulfonátu amlodipinu, aby se urychlil krystalizační proces. Produkt se tedy získá bez kontaminantů. Alternativně se může proces provádět přidáváním pevného benzensulfonátu sodného k soli amlodipinu. Obrácený postup přidávání reagensů, tj. přidávání soli amlodipinu k roztoku benzensulfonátu sodného ve vodě má za výsledek také produkt vysoké čistoty.

- 40 Dále jsou pro ilustraci vynálezu níže uvedeny neomezuující příklady:

Příklad 1

K vodě (150 ml) byl přidán hydrochlorid amlodipinu (71,5 g) a směs byla míchána 15 min při 20 °C. Roztok benzensulfonátu sodného (33,3 g) ve 200 ml vody byl po částech přidáván během 10 min. Malé množství krystalů benzensulfonátu amlodipinu bylo přidáno jako zárodek pro krystalizaci a směs byla míchána 40 minut. Pak byla ochlazená na 10 °C a vzniklá sraženina byla přefiltrována. Sraženina byla promyta destilovanou vodou (3 x 100 ml) a sušena. Bylo získáno 80,0 g benzensulfonátu amlodipinu t.t. = 201 °C, výtěžek: 88 %.

10

Příklad 2

K roztoku benzensulfonátu sodného (4 g) ve vodě (20 ml) byl přidáván po částech za míchání, při teplotě 20 °C, mravenčan amlodipinu (9,1 g). Po skončení přidávání byla směs míchána 20 minut, potom ochlazená na 5 °C a produkt sraženiny přefiltrován. Sraženina byla promyta vodou (2 x 20 ml) a sušena ve vakuu. Bylo získáno 18,8 g benzensulfonátu amlodipinu, t.t. = 201 °C, výtěžek: 90 %.

20

Příklad 3

K roztoku hydrobromidu amlodipinu (9,6 g) ve vodě (25 ml) byl po částech, za intenzivního míchání, přidáván benzensulfonát sodný (4 g). Po skončení přidávání byla směs míchána 20 minut, pak ochlazená na 5 °C a dalším postupem podle příkladu 2 bylo získáno 11,6 g benzensulfonátu amlodipinu, t.t. = 201 °C.

Příklad 4

K roztoku benzensulfonátu sodného (4 g) ve vodě (10 ml) byl přidáván po částech, za míchání, při 20 °C octan amlodipinu (9,3 g) ve 20 ml směsi vody s ethanolem (1 : 1). Po skončeném přidávání byla směs míchána 30 minut, pak ochlazená na 5 °C a bylo přidáno několik krystalů benzensulfonátu amlodipinu a dodatečně bylo přidáno 10 ml vody. Dalším postupem podle příkladu 2 byl získán benzensulfonát amlodipinu s výtěžkem 83 %, t.t. = 201 °C.

35

Příklad 5

Vyšlo se z chloroctanu amlodipinu (10,6 g) a benzensulfonátu sodného (4 g) a postupem podle příkladu 1 byl získán benzensulfonát amlodipinu s výtěžkem 89 %, t.t. = 201 °C.

40

Příklad 6

Vyšlo se z methansulfonátu amlodipinu (10,6 g) a benzensulfonátu sodného (4 g) a postupem podle příkladu 1 byl získán benzensulfonát amlodipinu s výtěžkem 81 %, t.t. = 201 °C.

45

Příklad 7

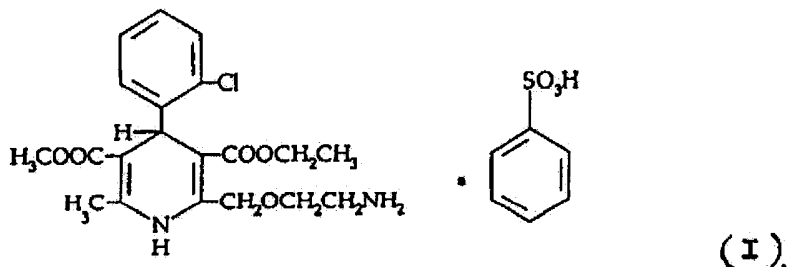
50

Vyšlo se z dusičnanu amlodipinu (9,4 g) a benzensulfonátu sodného (4 g) a postupem podle příkladu 1 byl získán benzensulfonát amlodipinu s výtěžkem 83 %, t.t. = 201 °C.

55

PATENTOVÉ NÁROKY

- 5 1. Způsob přípravy benzensulfonátu amlodipinu vzorce I,



vyznačující se tím, že sůl amlodipinu s anorganickou nebo organickou kyselinou vybraná z octanu, mravenčanu, chloroctanu, hydrobromidu, dusičnanu, hydrochloridu nebo methansulfonanu, reaguje s benzensulfonátem alkalického kovu ve vodném prostředí nebo ve směsi vody s alkoholem C₁ až C₂.

2. Způsob přípravy podle nároku 1, vyznačující se tím, že sůl amlodipinu je hydrochlorid.

3. Způsob přípravy podle některého z nároků 1 a 2, vyznačující se tím, že benzensulfonát alkalického kovu je benzensulfonát sodný.

4. Způsob přípravy podle některého z nároků 1 až 3, vyznačující se tím, že reakce se provádí ve směsi vody s ethanolem, obsahující od 20 do 50 % ethanolu, zejména ve směsi v poměru 1:1.

5. Způsob přípravy podle některého z nároků 1 až 3, vyznačující se tím, že reakce se provádí ve vodném prostředí.

6. Způsob přípravy podle některého z nároků 1 až 5, vyznačující se tím, že reakce se provádí při teplotě 5 až 40 °C.

Konec dokumentu
