



(19) **UA** (11) **57 091** (13) **C2**
(51)МПК ⁷ **C 07D 211/90, A 61K 31/44**

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ
УКРАИНЫ

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ УКРАИНЫ

(21), (22) Заявка: 2000010042, 08.04.1999

(24) Дата начала действия патента: 16.06.2003

(30) Приоритет: 09.04.1998 PL P.325757

(46) Дата публикации: 15.06.2003

(86) Заявка РСТ:
РСТ/PL99/00011, 19990408

(72) Изобретатель:

Влостовски Марек, PL,
Вечорек Мацей, PL

(73) Патентовладелец:

АДАМЕД СП. З О.О., PL

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ БЕНЗОЛСУЛЬФОНАТА АМЛОДИПИНА

(57) Реферат:

Способ получения бензолсульфоната амлодипина (I), где соль амлодипина с неорганической или органической кислотой вводят в реакцию с бензолсульфонатом щелочного металла в водной среде или смеси вода - C₁-C₂ спирт. Бензолсульфонат амлодипина используют для получения лечебного средства, которое имеет блокирующую активность по отношению к кальциевому каналу и может быть использовано

для лечения коронарных заболеваний и артериальной гипертензии.

Официальный бюлетьн "Промышленная собственность". Книга 1 "Изобретения, полезные модели, топографии интегральных микросхем", 2003, N 6, 15.06.2003. Государственный департамент интеллектуальной собственности Министерства образования и науки Украины.



(19) **UA** (11) **57 091** (13) **C2**
(51) Int. Cl.⁷ **C 07D 211/90, A 61K 31/44**

MINISTRY OF EDUCATION AND SCIENCE OF
UKRAINE

STATE DEPARTMENT OF INTELLECTUAL
PROPERTY

(12) **DESCRIPTION OF PATENT OF UKRAINE FOR INVENTION**

(21), (22) Application: 2000010042, 08.04.1999

(24) Effective date for property rights: 16.06.2003

(30) Priority: 09.04.1998 PL P.325757

(46) Publication date: 15.06.2003

(86) PCT application:
PCT/PL99/00011, 19990408

(72) Inventor:

WLOSTOWSKI Marek, PL,
WIECZOREK, Maciej, PL

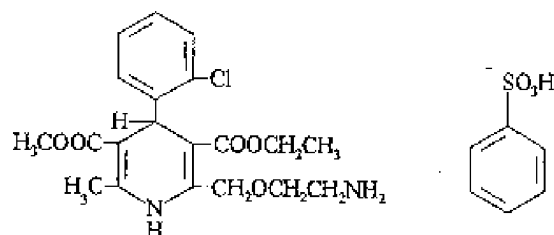
(73) Proprietor:

ADAMED SP. Z O.O., PL

(54) **A process for the preparation of amlodipine benzenesulphonate**

(57) Abstract:

A process for the preparation of amlodipine benzenesulphonate is disclosed, wherein a salt of amlodipine with an inorganic or organic acid is reacted with alkali metal benzenesulphonate in an aqueous medium or in a mixture water-alcohol C₁-C₂. Amlodipine benzenesulphonate is used for the preparation of a medicament having calcium channel blocking activity, useful in the treatment of the coronary disease and arterial hypertension.



Official bulletin "Industrial property". Book 1 "Inventions, utility models, topographies of integrated circuits", 2003, N 6, 15.06.2003. State Department of Intellectual Property of the Ministry of Education and Science of Ukraine.



(19) **UA** (11) **57 091** (13) **C2**
(51)МПК ⁷ **C 07D 211/90, A 61K 31/44**

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ

(12) ОПИС ВИНАХОДУ ДО ПАТЕНТУ УКРАЇНИ

(21), (22) Дані стосовно заявки:
2000010042, 08.04.1999

(24) Дата набуття чинності: 16.06.2003

(30) Дані стосовно пріоритету відповідно до Паризької конвенції : 09.04.1998 PL P.325757

(46) Публікація відомостей про видачу патенту (деклараційного патенту): 15.06.2003

(86) Номер та дата подання міжнародної заявки відповідно до договору РСТ:
PCT/PL99/00011, 19990408

(72) Винахідник(и):
Влостовскі Марек , PL,
Вєчорек Мацей , PL

(73) Власник(и):
АДАМЕД СП. З О.О., PL

(54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ БЕНЗОЛСУЛЬФОНАТУ АМЛОДИПІНУ

(57) Реферат:

Спосіб одержання бензолсульфонату амлодипіну (I), де сіль амлодипіну з неорганічною або органічною кислотою вводять в реакцію з бензолсульфонатом лужного металу у водному середовищі або суміші вода - C₁-C₂ спирт.

Бензолсульфонат амлодипіну використовують для одержання лікарського засобу, який має блокуючу активність по відношенню до кальцієвого каналу і може бути використаний для лікування коронарних захворювань та артеріальної гіпертензії.
(I).

Опис винаходу

Даний винахід стосується способу одержання бензолсульфонату амлодипіну, а саме 2-(2-аміноетоксиметил)-4-(2-хлорфеніл)-3-етоксикарбоніл-5-метоксикарбоніл-6-метил-1,4-дигідропіридин монобензолсульфонату формули I, наведеної на кресленні, що додається.

Амлодипін являє собою сучасний медичний препарат, що належить до групи блокіраторів кальцієвого каналу. Він має значну селективність стосовно резистентності деяких артерій і коронарних артерій, і специфічні фармакінетичні властивості: хорошу біодоступність, довгий період напіврозпаду, повільний початок дії та спад початку дії, а також довготривала фармакологічна реакція, при цьому будь-які значні взаємодії з іншими медичними препаратами не спостерігаються.

Дякуючи цим перевагам амлодипін успішно використовують в лікуванні артеріальної гіпертензії як терапевтичний агент першого вибору; його також успішно застосовують в лікуванні коронарних захворювань, включаючи стенокардію Принцметалу та інші захворювання системи кровообігу.

Хоча амлодипін проявляє біологічну активність в своїй вільній основній формі, у фармацевтичних композиціях його використовують у формі солі з фармакологічно прийнятними кислотами.

В заявці на видачу Європейського патенту №089167 описано ряд фармацевтичне прийнятних солей амлодипіну, таких як гідрохлорид, гідробромід, сульфат, фосфат, ацетат, малеат, тартрат, цитрат, тощо. На малеат вказано як на найкращу сіль.

В заявці на видачу Європейського патенту №0244944 описано спосіб одержання бензолсульфонату амлодипіну, який включає обробку амлодипіну у форму вільної основи бензолсульфонової кислоти, або, альтернативно, амонієвою сіллю бензолсульфонової кислоти в інертному органічному розчиннику. В прикладах втілення винаходу (Приклади I та V) як розчинник використовують промисловий метиловий спирт.

Бензолсульфонат амлодипіну прийнято для введення амлодипіну як у формі таблеток так і у формі стерильних водних розчинів. Бензолсульфонат амлодипіну проявляє деякі фізичні властивості, які роблять його придатним, зокрема, для приготування фармакологічно придатної солі амлодипіну. Він проявляє значно більшу стабільність в порівнянні з іншими солями як в твердій формі так і у формі розчину; він відносно добре розчиняється у воді (4,6мг/мл), але не є гігроскопічним. Величина рН насиченого водного розчину становить приблизно 6,6, що знаходиться відносно близько до рН крові - 7,4. Нарешті, дякуючи його відмінним механічним властивостям, він легко піддається пресуванню з утворенням таблеток хорошої якості без прилипання до робочого органу машини, яка виготовляє таблетки, тощо.

Однак, хоча бензолсульфонат амлодипіну якнайкраще відповідає тим вимогам, що пред'являють до фармацевтичного матеріалу, відомі способи його одержання мають деякі недоліки.

Спосіб одержання бензолсульфонату амлодипіну згідно з EP 0244944 включає реакцію вільної основи амлодипіну з бензолсульфоновою кислотою. Процес проводять в спирті, а це може призвести до проблем, пов'язаних з можливістю виникнення пожежі внаслідок займання спирту. Інший недолік стосується факту, що в реакції використовують чисту бензолсульфову кислоту, яка являє собою лужну і шкідливу речовину, що викликає корозію. Крім того, через свою високу гігроскопічність кислота потребує спеціальних заходів безпеки при транспортуванні і зберіганні, а на практиці її застосовують у формі густої маслянистої речовини, яка містить приблизно 90% кислоти і приблизно 10% води. Альтернативний процес також є до деякої міри небезпечним. Хоча небезпечну бензолсульфову кислоту замінюють її амонієвою сіллю, що дає змогу позбавитись від небезпеки та недоліків, пов'язаних з використанням чистої кислоти, утворення бензолсульфонату амлодипіну супроводжується, однак, виділенням газоподібного аміаку, який є токсичним і небезпечним, причому його потрібно додатково абсорбувати і дезактивувати. Звичайно пожежна небезпека, яка має відношення до спирту, схильного до займання, теж має місце.

Від вищевказаних небезпек і недоліків можна позбавитись завдяки способу одержання бензолсульфонату амлодипіну згідно з даним винаходом.

Згідно зі способом даного винаходу сіль амлодипіну з неорганічною чи органічною кислотою (за виключенням солі бензолсульфонової кислоти) вводять в реакцію з бензолсульфонатом лужного металу у водному середовищі або суміші вода-С₁-С₂ спирт.

Краще, коли використовують сіль амлодипіну вибрану з ацетату, форміату, хлорацетату, гідроброміду, нітрату, гідрохлориду, метансульфонату. Найкращими є гідрохлорид, ацетат або форміат. Бензолсульфонат лужного металу включає бензолсульфонат літію, натрію і калію. Кращим, зокрема, є бензолсульфонат натрію, оскільки він недорогим, безпечним, стабільним та комерційно доступним хімічним продуктом.

Кращою водно-спиртовою сумішшю є суміш вода-етанол, що містить від 20 до 50% (об./об.) етанолу, особливо суміш при співвідношенні 1:1.

Спосіб винаходу можна здійснити шляхом приготування розчину або суспензії солі амлодипіну у воді або суміші вода-спирт і додавання переважно при 5-40°C при інтенсивному перемішуванні розчину бензолсульфонату натрію у воді у стехіометричній кількості, або краще при молярному співвідношенні бензолсульфонат натрію/сіль амлодипіну, яке становить 1:1,15. Суміш перемішують протягом приблизно 10-60 хвилин, можна нагрітою до 40°C, а потім охолоджують до 10°C. Одержаний осад бензолсульфонату амлодипіну відфільтровують, два рази промивають водою і висушують. Якщо сіль відділяється у формі олії, необхідно додати деяку кількість кристалів бензолсульфонату амлодипіну для прискорення процесу кристалізації. Одержаний таким чином продукт не містить домішок. Альтернативно, процес можна здійснити шляхом додавання твердого бензолсульфонату натрію до солі амлодипіну. Зворотний порядок додавання реагентів,

тобто додавання солі амлодипіну до розчину бензолсульфонату натрію у воді також дозволяє одержати продукт з високим рівнем чистоти.

Далі для ілюстрації винаходу наводяться приклади, які його не обмежують.

Приклад 1.

До води (150мл) додали гідрохлорид амлодипіну (71,5г) і суміш перемішували протягом 15 хвилин при 20°C. Порціями протягом 10 хвилин додавали розчин бензолсульфонату натрію (33,3г) у воді (200мл). Додавали невелику кількість кристалів бензолсульфонату амлодипіну як ініціаторів кристалізації і суміш перемішували протягом 40 хвилин. Потім її охолоджували до 10°C, а одержаний осад відфільтровували. Осад промивали дистильованою водою (3x100мл) і висушували. Одержали 80,0г бензолсульфонату амлодипіну, т.п.=201°C. Вихід: 88%.

Приклад 2.

До розчину бензолсульфонату натрію (4г) у воді (20мл) порціями при перемішуванні додавали форміат амлодипіну (9,1г) при 20°C. Після закінчення додавання суміш перемішували протягом 20 хвилин, після чого охолоджували до 5°C, а продукт відфільтровували. Осад промивали водою (2x20мл) і висушували у вакуумі. Одержали 18,8г бензолсульфонату амлодипіну, т.п.=201°C. Вихід: 90%.

Приклад 3.

До розчину гідроброміду амлодипіну (9,6г) у воді (25мл) порціями при інтенсивному перемішуванні додавали бензолсульфонат натрію (4г). Після закінчення додавання суміш перемішували протягом 20 хвилин, після чого охолоджували до 5°C, а далі процес проводили за методикою Прикладу 2. Одержали 11,6г бензолсульфонату амлодипіну, т.п.=201°C.

Приклад 4.

До розчину бензолсульфонату натрію (4г) у воді (10мл) порціями при перемішуванні додавали ацетат амлодипіну (9,3г) в 20мл суміші вода-етанол (1:1) при 20°C. Після закінчення додавання суміш перемішували протягом 30 хвилин, потім охолоджували до 5°C, після чого додавали кілька кристалів бензолсульфонату амлодипіну і додатково 10мл води. Далі за методикою Прикладу 2 одержали бензолсульфонат амлодипіну, вихід якого становив 83%, т.п.=201°C.

Приклад 5.

Брали хлорацетат амлодипіну (10,6г) і бензолсульфонат натрію (4г), далі процес проводили за методикою Прикладу 1, в результаті чого одержали бензолсульфонат амлодипіну, вихід якого становив 89%, т.п.=201°C.

Приклад 6.

Брали метансульфонат амлодипіну (10,6г) і бензолсульфонат натрію (4г), далі процес проводили за методикою Прикладу 1, в результаті чого одержали бензолсульфонат амлодипіну, вихід якого становив 81%, т.п.=201°C.

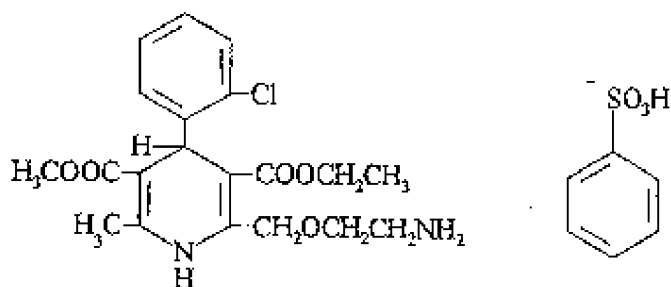
Приклад 6.

Брали нітрат амлодипіну (9,4г) і бензолсульфонат натрію (4г), далі процес проводили за методикою Прикладу 1, в результаті чого одержали бензолсульфонат амлодипіну, вихід якого становив 83%, т.п.=201°C.

Формула винаходу

1. Спосіб одержання бензолсульфонату амлодипіну формули I

(I),



який відрізняється тим, що сіль амлодипіну з неорганічною або органічною кислотою вводять в реакцію з бензолсульфонатом лужного металу у водному середовищі або у суміші вода - C₁-C₂ спирт.

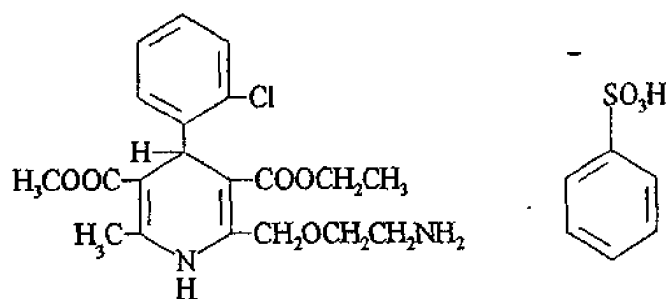
2. Спосіб за п. 1, який відрізняється тим, що сіль амлодипіну вибирають з ацетату, форміату, хлорацетату, гідроброміду, нітрату, гідрохлориду або метансульфонату, переважно гідрохлориду.

3. Спосіб за будь-якому з пп. 1, 2, який відрізняється тим, що бензолсульфонат лужного металу являє собою бензолсульфонат натрію.

4. Спосіб за будь-якому з пп. 1 - 3, який відрізняється тим, що реакцію проводять в суміші вода - етанол, яка містить від 20 до 50 % етанолу, переважно у суміші 1 : 1.

5. Спосіб за будь-якому з пп. 1 - 4, який відрізняється тим, що реакцію проводять у водному середовищі.

6. Спосіб за будь-якому з пп. 1 - 5, який відрізняється тим, що реакцію проводять при температурі 5 - 40 °C.



Формула I

Офіційний бюлетень "Промислова власність". Книга 1 "Винаходи, корисні моделі, топографії інтегральних мікросхем", 2003, N 6, 15.06.2003. Державний департамент інтелектуальної власності Міністерства освіти і науки України.

UA 57091 C2

UA 57091 C2