



(19) Országkód

HU



**MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG**

**MAGYAR
SZABADALMI
HIVATAL**

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

214 720 B

(51) Int. Cl.⁶

C 07 D 211/90

(21) A bejelentés ügyszáma: P 96 02597

(22) A bejelentés napja: 1995. 03. 06.

(30) Elsőbbségi adatok:

9405833.6 1994. 03. 24. GB

(86) Nemzetközi bejelentési szám: PCT/EP 95/00847

(87) Nemzetközi közzétételi szám: WO 95/25722

(40) A közzététel napja: 1997. 07. 28.

(45) A megadás meghirdetésének a dátuma a Szabadalmi
Közlönyben: 1998. 05. 28.

(72) Feltaláló:

Spargo, Peter Lionel, Sandwich, Kent (GB)

(73) Szabadalmas:

Pfizer Research and Development Company
N.V./S.A., Dublin (IE)

(74) Képviselő:

DANUBIA Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.,
Budapest

(54)

Amlodipin enantiomerjeinek szétválasztása diasztereomer tartarátjaikon keresztül és ezen tartarátjaik

KIVONAT

A találmány tárgya eljárás az amlodipin R-(+)-izomerjének és S(-)-izomerjeinek szétválasztására izomerelegyekből, oly módon, hogy az izomerek elegyét az R-(+)-amlodipin-L-tartarát-só DMSO-szolvátjának,

illetve az S(-)-amlodipin-D-tartarát-só DMSO-szolvátjának kicsapásához elegendő mennyiségű DMSO-t tartalmazó szerves oldószerben L-borkósavat, illetve D-borkósavat reagáltatják.

HU 214 720 B

A találmány tárgya hatékony eljárás az amlodipin optikai izomerjeinek szétválasztására borkósavval történő sóképzés útján, dimetil-szulfoxid jelenlétében.

Az amlodipin (1a vegyület) és sói hosszan tartó hatású kalciumcsatorna-bénítók, és e hatásuk következtében szív-érrendszeri rendellenességek, például angina, magas vérnyomás és pangásos szívelégtelenség kezelésére alkalmazhatók. Az amlodipin két enantiomerjének és sóiknak eltérő farmakológiai profilja van. Az S(-)-izomer a leghatásosabb kalciumcsatorna-bénító, és az R(+)-izomer az atherosclerosis kezelésében vagy megelőzésében is mutat aktivitást.

J. E. Arrowsmith és munkatársai [J. Med. Chem., 29, 1696 (1986)] ismertették az amlodipin két enantiomerjének előállítását a diasztereomer azid-észterek (1b vegyület) szétválasztása útján, és J. E. Arrowsmith (EPA 331 315) ismertette a sav (1c vegyület) cinkonidin-sóinak alkalmazását a köztitermékek rezolválására, amelynek eredményeként végül enantiomer szempontból tiszta amlodipin izomereket kap. S. Goldman és munkatársai [J. Med. Chem., 35, 3341 (1992)] ismertették a diasztereomer amid (1d vegyület) izomerek kromatográfiás szétválasztását.

A fenti 1a vegyület olyan 1 általános képletű vegyületnek felel meg, amelyben

R jelentése CH_2CH_3 és

X jelentése NH_2 ;

az 1b vegyület olyan 1 általános képletű vegyületnek felel meg, amelyben

R jelentése $\text{CH}_2\text{CH}(\text{OCH}_3)\text{C}_6\text{H}_5$ és

X jelentése N_3 ;

az 1c vegyület olyan 1 általános képletű vegyületnek felel meg, amelyben

R jelentése H és

X jelentése N_3 ;

és az 1d vegyület olyan 1 általános képletű vegyületnek felel meg, amelyben

R jelentése CH_2CH_3 és

X jelentése (1S)-kamfanoil-amino-csoport.

Az amlodipin köztitermékeinek vagy származékainak rezolválására ismertetett fenti eljárások egyike sem nyújt hatékony és gazdaságos megoldást, amely ipari alkalmazásra megfelelő lenne. Ezért szükség van olyan eljárásra, amely enantiomer szempontból tiszta amlodipin izomereket eredményez.

S. Goldman és munkatársai egy újabb áttekintésben [Angew. Chem. Int. End. (Engl.), 30, 1559 (1991)] különféle eljárásokat ismertetnek királis 1,4-dihidropiridinek előállítására nagy enantiomer túlsúllyal (e.e.). Ezen áttekintés 2.2 fejezetében (Resolution of Racemic Mixtures of Basic Dihydropyridine Derivatives) leírják, hogy ha királis savakat, például kámforszulfonsavat és szubsztituált borkósavakat alkalmaznak bázikus dihidropiridin-származékok enantiomerjeinek szétválasztására, a hozam elérheti a 30%-ot is (kiemelés tőlünk). A fenti eljárások alkalmazása amlodipin enantiomerjeinek rezolválására nem vezetett kielégítő eredményre sem a hozam, sem az enantiomer tisztaság tekintetében. Az ismertetett eljárásokban leggyakrabban alkalmazott szubsztituált borkó-

sav az O,O'-dibenzoil-borkósav volt, és ezzel a reagenssel különféle oldószereket, leggyakrabban alkoholokat alkalmaztak.

A találmány tárgyát egy új, egyszerű, gazdaságos és hatékony eljárás képezi, amellyel az amlodipin (1a vegyület) és mindkét enantiomerje, és ezek sói is meglepően jó hozammal és enantiomer tisztasággal állíthatók elő. A találmány értelmében az amlodipin R-(+)- és S(-)-izomerjeit az izomerek elegyéből úgy választjuk szét, hogy az izomerek elegyét L- vagy D-borkósavval reagáltatjuk az R-(+)-amlodipin L-tartarát-sója dimetil-szulfoxid-szolvátjának, vagy az S(-)-amlodipin D-tartarát-sója dimetil-szulfoxid-szolvátjának kicsapásához elegendő mennyiségű dimetil-szulfoxidot (DMSO) tartalmazó szerves oldószerben. Mind a borkósav, mind a DMSO alkalmazása alapvető fontosságú a találmány szerinti elválasztási eljárásban.

Az amlodipin 1 moljára előnyösen vagy körülbelül 0,5 mol, vagy körülbelül 0,25 mol L- vagy D-borkósavat alkalmazunk.

A csapadék előnyösen az amlodipin-hemitartarát monoszolvátja. Ezek a szolvátok szintén a találmány tárgyát képezik.

A csapadék szétválasztását követően, amelyet ismert eljárásokkal hajthatunk végre, például szűréssel, centrifugálással vagy dekantálással, vagy a csapadékot, vagy a kívánt izomerben már megfelelően feldúsított szűrletet vagy felülúszót dolgozhatjuk fel a továbbiakban. Amint az a szakirodalomból jól ismert, az egyik diasztereomerre alkalmazható további feldolgozási eljárás ugyanúgy alkalmazható annak antipódjára is.

A kicsapott DMSO-szolvátot számos módon tovább lehet kezelni. Szerves oldószerből végzett átkristályosítással DMSO-tól mentes amlodipin-tartarátot kaphatunk. Ezt egy bázissal tovább kezelve kapjuk a szabad, enantiomer szempontból tiszta amlodipin izomert. A kicsapódott DMSO-szolvátot egy bázissal kezeljük, így közvetlenül kapjuk a szabad bázis formában lévő, optikailag tiszta amlodipint anélkül, hogy az amlodipin-tartarátot izolálnánk.

Az amlodipin-tartarát-DMSO szolvát csapadék eltávolítása után kapott szűrletet vagy felülúszót szintén alávethetjük további feldolgozásnak. A maradék oldószer egy részének eltávolítása az eredeti amlodipin-tartarát-DMSO szolvát csapadék további hozamát eredményezheti, amelyet a fent említett módon távolíthatunk el. Alternatív megoldásként a szűrletet vagy felülúszót az eredetileg alkalmazott borkósav antipódjával is kezelhetjük, amelynek eredményeképpen kicsapódik az antipód amlodipin izomer tartarát-szolvátja. Ez különösen akkor hajtható jól végre, ha körülbelül 0,25 mol borkósavat alkalmazunk az amlodipin 1 moljára vonatkoztatva (lásd 9. példát). A szűrlethez vagy felülúszóhoz egy eltérő társoldószert is adhatunk, amely elősegítheti a csapadékképződést. Alternatív megoldásként az eredetileg kapott szűrletet vagy felülúszót egy bázissal is kezelhetjük, az oldószer előzetes eltávolítása után vagy anélkül, majd az ismert módon feldolgozva kapjuk az amlodipin izomert vagy annak sóját, ahol az amlodipin az eredetileg kicsapott enantiomer formájá-

ban van. Magától értetődően a fenti lépéseket különféleképpen kombinálhatjuk és ismételhetjük annak érdekében, hogy optimalizáljuk a kívánt hozamokat és optikai tisztaságokat. Ezáltal mindkét enantiomert megfelelő hatékonysággal izolálhatjuk az enantiomerek elegeből.

A rezolválás kivitelezésére alkalmazott előnyös oldószerek közé tartoznak a dimetil-szulfoxid és a dimetil-szulfoxid ismert oldószerekkel, például ketonokkal, alkoholokkal, éterekkel, amidokkal, észterekkel, klórozott szénhidrogénekkal, vízzel, nitrilekkel és szénhidrogénekkal alkotott elegyei. Előnyös ketonok az aceton és a metil-etil-keton (MEK). Előnyös alkoholok az 1–7 szénatomos telített alkoholok, például a propán-2-ol. Előnyös éterek a dietil-éter és a tetrahydrofuran (THF). Előnyös amidok az N,N-dimetil-formamid (DMF), N,N-dimetil-acetamid (DMAC) és az N,N'-dimetil-propilén-karbamid (DMPU). Előnyös észterek az acetátok, például az etil-acetát. Előnyös klórozott szénhidrogének a kloroform, diklór-metán, 1,2-diklór-etán és 1,1,1-triklór-etán. Előnyös nitrilek a 2–7 szénatomos nitrilek, például az acetonitril. Előnyös szénhidrogének az 5–10 szénatomos szénhidrogének, például toluol.

A dimetil-szulfoxid mellett társoldószerként alkalmazott oldószerek maximális mennyisége az alkalmazott specifikus társoldószer fajtájától függően változik, és szakemberek számára nem probléma minden egyes esetben azon megfelelő mennyiségnek megállapítása, amely a DMSO-szolvát kicsapásához szükséges. A társoldószer előnyösen 0,2–6 térfogat% mennyiségben van jelen a DMSO térfogatára vonatkoztatva.

Bizonyos esetekben, például aceton alkalmazása esetén a társoldószer a teljes oldószerelegy 50 térfogat%-át is kiteheti.

A DMSO-szolvát csapadék elválasztására előnyösen alkalmazott eljárás a szűrés és a centrifugálás. Különösen előnyös a szűrés.

A tartarású átkristályosítására előnyösen alkalmazott oldószerek közé tartoznak az alkoholok, például a metanol.

Az amlodipin amlodipin-sóból történő előállítására alkalmazott előnyös bázisok a fém-hidroxidok, -oxidok, -karbonátok, -hidrogén-karbonátok és -amidok. Különösen előnyösek az alkálifém-hidroxidok és -oxidok, például a nátrium-hidroxid.

A találmány szerinti eljárás értelmében a racém vagy részlegesen rezolvált amlodipint (1a vegyület) optikailag aktív borkósavval reagáltatjuk DMSO-ban társoldószer jelenlétében vagy anélkül. Ennek eredményeként egy kristályos csapadék képződik, amelyet szűréssel elválaszthatunk. Az alábbi kiviteli példákban kapott kristályos csapadék analízise azt mutatja, hogy az amlodipin 1 moljára vonatkoztatva közelítőleg 1 mólekvalens DMSO és 0,5 mólekvalens borkósav épül be. A találmány szerinti eljárást az 1. reakcióvázlattal szemléltetjük abban az esetben, ha D-borkósavat alkalmazunk.

Magától értetődően L-borkósavat is alkalmazhatunk, ez esetben csapadékként az R-(+)-amlodipin izomer keletkezik. Az is magától értetődő, hogy a már

kialakult csapadékot számos módon tovább kezelhetjük, például szabad bázist állíthatunk elő belőle, amint azt fentebb szemléltettük, vagy amlodipin izomer egyéb sóivá és/vagy szolvátjaivá alakíthatjuk át. Az is magától értetődő, hogy ha az egyik enantiomert elválasztjuk, vagy részlegesen elválasztjuk, a kapott szűrlet ezáltal az ellentétes enantiomerben (antipódban) feldúsul, és ezt is további feldolgozásnak vethetjük alá hasonló módon. Ez különösen akkor megy nagyon jól végbe, ha az amlodipin 1 moljára vonatkoztatva körülbelül 0,25 mol borkósavat alkalmazunk. A rezolválási lépésben társoldószereket is alkalmazhatunk, amelyek hozzájárulhatnak a gazdaságossághoz, a kezelés megkönnyítéséhez stb., azzal a feltétellel, hogy a DMSO elegendő mennyiségben van jelen ahhoz, hogy végbemenjen a DMSO-szolvát kicsapódása.

A találmányt közelebbről az alábbi példákkal kívánjuk szemléltetni.

Az optikai tisztaságokat királis HPLC-vel határoztuk meg. Az elválasztásra alkalmazott HPLC-körülmények az alábbiak: oszlop: Ultron ES-OVM, Ovomucoid – 15 cm; átfolyási sebesség: 1 ml/perc; detektálás hullámhossza: 360 nm; eluens: dinátrium-hidrogén-foszfát puffer (20 mmol/l, pH 7)/acetonitril = 80/20. A mintákat acetonitril/víz = 50/50 elegyben oldottuk, az oldat koncentrációja 0,1 mg/ml.

1. példa

(S)-(-)-amlodipin-hemi(D-tartarát)-mono(DMSO) szolvát előállítás (R,S)-amlodipinből

114,27 g (R,S)-amlodipin 558 ml DMSO-val készült, kevert oldatához hozzáadjuk 21 g (0,5 mólekvalens) D(-)-borkósav 558 ml DMSO-val készült oldatát. A csapadék kiválása 5 percen belül elkezdődik, és a kapott szuszpenziót szobahőmérsékleten egy éjszakán keresztül keverjük. A szilárd anyagot szűréssel összegyűjtjük, 500 ml DMSO-val, majd 500 ml acetonnal mossuk. A csapadékot 50 °C-on, vákuumban egy éjszakán keresztül szárítjuk. 71,3 g (elemleti hozam 91%-a) (S)-(-)-amlodipin-hemi(D-tartarát)-mono(DMSO) szolvátot kapunk, olvadáspont: 158–160 °C.

Elemanalízis eredmények a
 $C_{20}H_{25}N_2O_5 \cdot CL \cdot 0,5(C_4H_6O_6) \cdot C_2H_6OS$ összegképlet alapján:
 számított: C = 51,29%, H = 6,10%, N = 4,98%;
 talált: C = 51,28%, H = 6,10%, N = 4,93%;
 98% d.e. királis HPLC-vel meghatározva.

2. példa

(S)-(-)-amlodipin-hemi(D-tartarát)-monohidrát előállítás (S)-(-)-amlodipin-hemi(D-tartarát)-mono(DMSO) szolvátból

50 g (S)-(-)-amlodipin-hemi(D-tartarát)-mono(DMSO) szolvátot 250 ml metanolban oldunk visszafolyató hűtő alatti forralás közben. Lehűtésre szilárd anyag válik ki, a szuszpenziót szobahőmérsékleten egy éjszakán keresztül keverjük. A szilárd anyagot szűréssel összegyűjtjük, 150 ml metanollal mossuk, majd 50 °C-on, vákuumban egy éjszakán keresztül szárítjuk.

38,4 g (86%) (S)-(-)-amlodipin-hemi(D-tartarát)-monohidrátot kapunk, olvadáspont: 134–137 °C.

Elemanalízis eredmények a

$C_{20}H_{25}N_2O_5Cl \cdot 0,5(C_4H_6O_6) \cdot H_2O$ összegképlet alapján:

számított: C = 52,64%, H = 6,02%, N = 5,58%;

talált: C = 52,67%, H = 6,25%, N = 5,49%;

98% d.e. királis HPLC-vel meghatározva.

3. példa

(S)-(-)-amlodipin előállítása

(S)-(-)-amlodipin-hemi(D-tartarát)-monohidrátból

30 g (S)-(-)-amlodipin-hemi(D-tartarát)-monohidrátot 230 ml diklór-metánban és 230 ml 2 n vizes nátrium-hidroxid-oldatban szuszpendálunk 20 percen keresztül. A szerves oldatot ezután elválasztjuk, és vízzel egyszer mossuk. A diklór-metánt ledesztilláljuk, és hexánnal helyettesítjük, így szuszpenziót kapunk. A szilárd anyagot szűréssel összegyűjtjük és 50 °C-on, vákuumban egy éjszakán keresztül szárítjuk. 21,6 g (88%) (S)-(-)-amlodipint kapunk, olvadáspont: 108–110 °C. Elemanalízis eredmények a $C_{20}H_{25}N_2O_5Cl$ összegképlet alapján:

számított: C = 58,75%, H = 6,16%, N = 6,85%;

talált: C = 58,57%, H = 6,37%, N = 6,76%;

$[\alpha]_D^{25} = -32,5^\circ$ (c=1, MeOH);

98,4% e.e. királis HPLC-vel meghatározva.

4. példa

(S)-(-)-amlodipin előállítása

(S)-(-)-amlodipin-hemi(D-tartarát)-mono(DMSO) szolvátból

5 g (S)-(-)-amlodipin-hemi(D-tartarát)-mono(DMSO) szolvátot 56 ml diklór-metánban és 56 ml 2 n vizes nátrium-hidroxid-oldatban 40 percen keresztül szuszpendálunk. A szerves oldatot elválasztjuk és vízzel egyszer mossuk. A diklór-metánt kidesztilláljuk és hexánnal helyettesítjük, így szuszpenziót kapunk. A szilárd anyagot szűréssel összegyűjtjük és 50 °C-on, vákuumban egy éjszakán keresztül szárítjuk. 3,39 g (93%) (S)-(-)-amlodipint kapunk, olvadáspont: 107–110 °C.

Elemanalízis eredmények a $C_{20}H_{25}N_2O_5Cl$ összegképlet alapján:

számított: C = 58,75%, H = 6,16%, N = 6,85%;

talált: C = 58,31%, H = 6,57%, N = 6,50%;

$[\alpha]_D^{25} = -28,5^\circ$ (c=1, MeOH);

98% e.e. királis HPLC-vel meghatározva.

5. példa

(R)-(+)-amlodipin-hemi(L-tartarát)-mono(DMSO) szolvát előállítása (R,S)-amlodipinből

114,27 g (R,S)-amlodipin 558 ml DMSO-val készült kevert oldatához hozzáadjuk 21 g (0,5 mólekvi-valens) L-(-)-borkősav 558 ml DMSO-val készült oldatát. A csapadék kiválása 5 percen belül elkezdődik, és a kapott szuszpenziót szobahőmérsékleten egy éjszakán keresztül keverjük. A szilárd anyagot szűréssel összegyűjtjük, 500 ml DMSO-val, majd 500 ml acetonnal mossuk. A csapadékot 50 °C-on, vákuumban egy éjszakán keresztül szárítjuk. 67,0 g (elméleti hozam 85%-a)

(R)-(+)-amlodipin-hemi(L-tartarát)-mono(DMSO) szolvátot kapunk, olvadáspont: 159–161 °C.

Elemanalízis eredmények a

$C_{20}H_{25}N_2O_5Cl \cdot 0,5(C_4H_6O_6) \cdot C_2H_6OS$ összegképlet

5 alapján:

számított: C = 51,29%, H = 6,10%, N = 4,98%;

talált: C = 51,27%, H = 6,08%, N = 4,91%;

98% d.e. királis HPLC-vel meghatározva.

10 6. példa

(R)-(+)-amlodipin-hemi(L-tartarát)-monohidrát előállítása

(R)-(+)-amlodipin-hemi(L-tartarát)-mono(DMSO) szolvátból

15 40 g (R)-(+)-amlodipin-hemi(L-tartarát)-mono(DMSO) szolvátot 200 ml metanolban oldunk visszafolyató hűtő alatti forralás közben. Lehűtésre szilárd anyag válik ki, a szuszpenziót szobahőmérsékleten egy éjszakán keresztül keverjük. A szilárd anyagot szűréssel összegyűjtjük, 120 ml metanollal mossuk, majd 50 °C-on, vákuumban egy éjszakán keresztül szárítjuk. 30,0 g (84%) (R)-(+)-amlodipin-hemi(L-tartarát)-monohidrátot kapunk, olvadáspont: 132–135 °C.

Elemanalízis eredmények a

25 $C_{20}H_{25}N_2O_5Cl \cdot 0,5(C_4H_6O_6) \cdot H_2O$ összegképlet alapján:

számított: C = 52,64%, H = 6,02%, N = 5,58%;

talált: C = 52,68%, H = 6,23%, N = 5,46%;

97,5% d.e. királis HPLC-vel meghatározva.

30 7. példa

(R)-(+)-amlodipin előállítása

(R)-(+)-amlodipin-hemi(L-tartarát)-monohidrátból

35 25 g (R)-(+)-amlodipin-hemi(L-tartarát)-monohidrátot 200 ml diklór-metánban és 200 ml 2 n vizes nátrium-hidroxid-oldatban szuszpendálunk 20 percen keresztül. A szerves oldatot ezután elválasztjuk és vízzel egyszer mossuk. A diklór-metánt ledesztilláljuk és hexánnal helyettesítjük, így szuszpenziót kapunk. A szilárd anyagot szűréssel összegyűjtjük és 50 °C-on, vákuumban egy éjszakán keresztül szárítjuk. 17,8 g (87%) (R)-(+)-amlodipint kapunk, olvadáspont: 108–110 °C. Elemanalízis eredmények a $C_{20}H_{25}N_2O_5Cl$ összegképlet alapján:

45 számított: C = 58,75%, H = 6,16%, N = 6,85%;

talált: C = 58,67%, H = 6,24%, N = 6,76%;

$[\alpha]_D^{25} = -28,3^\circ$ (c=1, MeOH);

97,5% d.e. királis HPLC-vel meghatározva.

50 8. példa

(R)-(+)-amlodipin előállítása

(R)-(+)-amlodipin-hemi(L-tartarát)-mono(DMSO) szolvátból

55 5 g (R)-(+)-amlodipin-hemi(L-tartarát)-mono(DMSO) szolvátot 56 ml diklór-metánban és 56 ml 2 n vizes nátrium-hidroxid-oldatban 40 percen keresztül szuszpendálunk. A szerves oldatot elválasztjuk és vízzel egyszer mossuk. A diklór-metánt kidesztilláljuk és hexánnal helyettesítjük, így szuszpenziót kapunk. A szilárd anyagot szűréssel összegyűjtjük és

50 °C-on, vákuumban egy éjszakán keresztül szárítjuk. 3,43 g (94%) (R)-(+)-amlodipint kapunk, olvadáspont: 106–109 °C.

Elemanalízis eredmények a $C_{20}H_{25}N_2O_5Cl$ összegképlet alapján:

számított: C = 58,75%, H = 6,16%, N = 6,85%;

talált: C = 58,26%, H = 6,59%, N = 6,43%;

$[\alpha]_D^{25} = +29,9^\circ$ (c=1, MeOH);

98,5% e.e. királis HPLC-vel meghatározva.

9. példa

(S)-(-)-amlodipin-hemi(D-tartarát)-mono(DMSO) szolvát és

(R)-(+)-amlodipin-hemi(L-tartarát)-mono(DMSO) szolvát előállítás (R,S)-amlodipinből

1,02 g (R,S)-amlodipin 5 ml DMSO-val készült kevert oldatához hozzáadjuk 0,099 g (0,25 mólekvi-valens) D-borkősav 5 ml DMSO-val készült szuszpenzióját. A kapott elegyet ezután egy éjszakán keresztül keverjük, a kivált szilárd anyagot leszűrjük, 2 ml acetonnal mossuk és 50 °C-on, vákuumban egy éjszakán keresztül szárítjuk. 0,47 g (67%) (S)-(-)-amlodipin-hemi(D-tartarát)-mono(DMSO) szolvátot kapunk, olvadáspont: 159–162 °C.

Elemanalízis eredmények a

$C_{20}H_{25}N_2O_5Cl \cdot 0,5(C_4H_6O_6) \cdot C_2H_6OS$ összegképlet alapján:

számított: C = 51,29%, H = 6,10%, N = 4,98%;

talált: C = 51,45%, H = 6,13%, N = 4,77%;

>99,5% d.e. királis HPLC-vel meghatározva.

A szűrlethez ezután 0,099 g (0,25 mólekvi-valens) L-borkősavat adunk, és az elegyet egy éjszakán keresztül tovább keverjük, a kivált szilárd anyagot leszűrjük, 2 ml acetonnal mossuk, és 50 °C-on, vákuumban szárítjuk. 0,33 g (47%) (R)-(+)-amlodipin-hemi(L-tartarát)-mono(DMSO) szolvátot kapunk, olvadáspont: 159–162 °C.

Elemanalízis eredmények a

$C_{20}H_{25}N_2O_5Cl \cdot 0,5(C_4H_6O_6) \cdot C_2H_6OS$ összegképlet alapján:

számított: C = 51,29%, H = 6,10%, N = 4,98%;

talált: C = 51,49%, H = 6,12%, N = 4,85%;

>99,5% d.e. királis HPLC-vel meghatározva.

10. példa

(S)-(-)-amlodipin-hemi(D-tartarát)-mono(DMSO) szolvát és

(R)-(+)-amlodipin-hemi(L-tartarát)-mono(DMSO) szolvát előállítás (R,S)-amlodipinből

A 9. példában leírtak szerint járunk el, azzal az eltéréssel, hogy DMSO helyett 50/50 térfogatarányú DMSO/aceton elegyet alkalmazunk.

Az (S)-(-)-amlodipin-hemi(D-tartarát)-mono(DMSO) szolvát hozama 0,22 g (31%), olvadáspont: 160–163 °C.

Elemanalízis eredmények a

$C_{20}H_{25}N_2O_5Cl \cdot 0,5(C_4H_6O_6) \cdot C_2H_6OS$ összegképlet alapján:

számított: C = 51,29%, H = 6,10%, N = 4,90%;

talált: C = 51,13%, H = 6,03%, N = 4,91%;

99,5% d.e. királis HPLC-vel meghatározva.

Az (R)-(+)-amlodipin-hemi(L-tartarát)-mono(DMSO) szolvát hozama 0,19 g (27%), olvadáspont: 160–163 °C.

5 Elemanalízis eredmények a

$C_{20}H_{25}N_2O_5Cl \cdot 0,5(C_4H_6O_6) \cdot C_2H_6OS$ összegképlet alapján:

számított: C = 51,29%, H = 6,10%, N = 4,98%;

talált: C = 51,39%, H = 6,01%, N = 4,82%;

10 98% d.e. királis HPLC-vel meghatározva.

11. példa

(S)-(-)-amlodipin-hemi(D-tartarát)-mono(DMSO) szolvát előállítása

15 Az 1. példában leírtak szerint járunk el, azonos moláris arányok alkalmazásával, de a DMSO-hoz társoldószert is adunk a táblázatban ismertetett mennyiségekben. A táblázatban megadott százalékos arányok térfogatszázalékot jelentenek. A szolvátot ezután a 2–4. példában leírtak szerint dolgozhatjuk fel (S)-(-)-amlodipinné.

Táblázat

	Társoldószert	Társoldószert mennyisége (térfogat%)	Diasztereomer túlsúly (d.e.) HPLC-vel (%)
25	H ₂ O	0,25	96,8
30	H ₂ O	0,5	87,7
	Aceton	1	94
	Dimetil-acetamid	1	89
35	Metil-etil-keton	2	97
	Tetrahydrofurán	2	96,7
	EtOAc	2	90,4
40	CH ₂ Cl ₂	2	93,2
	Dimetil-formamid	2	93,2
	Toluol	2	72,3
45	Aceton	5	95
	Izopropil-alkohol	5	95
	DMPU	5	96,6
50	Dimetil-formamid	5	93,2
	EtOAc	5	79,2
	CH ₂ Cl ₂	5	74
	Aceton	50	94

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás amlodipin R-(+)-izomerjének és S-(-)-izomerjének szétválasztására izomerelegyekből diasztereomer sóképzés útján, azzal jellemezve, hogy az izomerek elegyét az R-(+)-amlodipin-L-tartarát-só DMSO-szolvátjának, illetve az (S)-(-)-amlodipin-D-tartarát-só DMSO-szolvátjának kicsapásához elegendő mennyiségű DMSO-t tartalmazó szerves oldószerben L-borkősavval, illetve D-borkősavval reagáltatjuk.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy szerves oldószerként DMSO-t alkalmazunk.

3. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy szerves oldószerként DMSO és egy, a DMSO-szolvát kicsapódását megengedő mennyiségű társoldószer elegyét alkalmazzuk.

4. A 3. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy társoldószerként vizet vagy ketont, alkoholt, étert, amidot, észtert, klórozott szénhidrogént, nitrilt vagy szénhidrogént alkalmazunk.

5. A 4. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy társoldószerként vizet, acetont, dimetil-acetamidot, metil-etil-ketont, tetrahydrofuránt, etil-acetátot, diklór-metánt, dimetil-formamidot, toluolt, izopropanolt vagy N,N'-dimetil-propilén-karbamidot alkalmazunk.

6. A 3–6. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a társoldószer a DMSO térfogatára vonatkoztatva legfeljebb 50 térfogat% mennyiségben alkalmazzuk.

7. A 6. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a társoldószer 0,2–6 térfogat% mennyiségben alkalmazzuk.

8. Az 1–7. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy az L- vagy D-borkősavat vagy körülbelül 0,5 mol, vagy körülbelül 0,25 mol mennyiségben alkalmazzuk 1 mol amlodipinre vonatkoztatva.

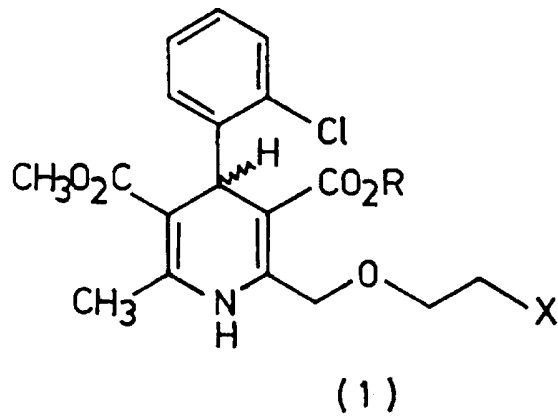
9. Az 1–8. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy szolvátként (S)-(-)-amlodipin-hemi(D-tartarát)-mono(DMSO)-szolvátot vagy (R)-(+)-amlodipin-hemi(L-tartarát)-mono(DMSO)-szolvátot csapunk ki.

10. (S)-(-)-amlodipin-hemi(D-tartarát)-mono(DMSO)-szolvát.

11. (R)-(+)-amlodipin-hemi(L-tartarát)-mono(DMSO)-szolvát.

12. (S)-(-)-amlodipin-hemi(D-tartarát)-mono(DMSO)-monohidrát.

13. (R)-(+)-amlodipin-hemi(L-tartarát)-mono(DMSO)-monohidrát.



1. reakcióvázlat

