

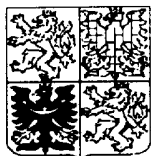
PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

283 041

(19)

ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **2165-93**

(22) Přihlášeno: **13. 10. 93**

(30) Právo přednosti:
26. 11. 92 SI 92/00344

(40) Zveřejněno: **15. 06. 94**
(Věstník č. 6/94)

(47) Uděleno: **23. 10. 97**

(24) Oznámeno udělení ve Věstníku: **17. 12. 97**
(Věstník č. 12/97)

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.⁶:
C 07 D 211/90
A 61 K 31/44

(73) Majitel patentu:

LEK, tovarna farmacevtskih in kemičnih
izdelkov, d .d., Ljubljana, Ljubljana, SI;

(72) Původce vynálezu:

Furlan Borut Mag., Ljubljana, SI;
Čopar Anton dr., Šmartno pri Litiji, SI;
Jeriha Alenka, Ljubljana-Polje, SI;

(74) Zástupce:

PATENTSERVIS PRAHA, Jívanská 1/1273,
Praha 4, 14021;

(54) Název vynálezu:

**Způsob přípravy
amlodipinbenzensulfonátu**

(57) Anotace:

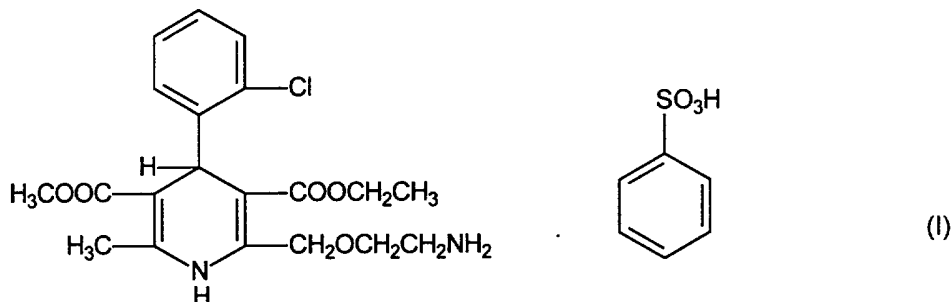
Je popsán způsob přípravy 3-ethyl-5-methyl-(±)-2-((2-aminoethoxy)methyl)-4-(2-chlorfenyl)-1,4-dihydro-6-methyl-3,5-pyridindikarboxylát-monobenzen-sulfonátu (amlodipinbenzensulfonátu) vzorce I, při kterém se nechá reagovat 3-ethyl-5-methyl-(±)-2-(2-(N-tritylamino)ethoxymethyl)-4-(2-chlorfenyl)-1,4-dihydro-6-methyl-3,5-pyridindikarboxylát s benzensulfonovou kyselinou v methanolickém prostředí nebo ve vodně methanolickém prostředí při teplotě v rozmezí od 20 °C do teploty varu rozpouštědla pod zpětným chladičem a produkt se izoluje a vyčistí. Amlodipinbenzensulfonát je hodnotný antiischemický a antihypertenzivní prostředek.

CZ 283 041 B6

Způsob přípravy amlodipinbenzensulfonátuOblast techniky

5

Vynález patří do oblasti chemie heterocyklických sloučenin jakož i do oblasti farmaceutického průmyslu a týká se nového způsobu přípravy amlodipinbenzensulfonátu vzorce I



10

Amlodipinbenzensulfonát je silný blokátor kalciových kanálů a je hodnotný antiischemický a antihypertenzivní prostředek.

15 Dosavadní stav techniky

Amlodipin je generický název pro 3-ethyl-5-methyl-(±)-2-((2-aminoethoxy)methyl)-4-(2-chlor-fenyl)-1,4-dihydro-6-methyl-3,5-pyridindikarboxylát, který je popsán v EP-B1-0 089 167 jako nová sloučenina a užitečný antiischemický a antihypertenzivní prostředek. Byly popsány také farmaceuticky přijatelné adiční soli amlodipinu s kyselinami, přičemž jako nejvhodnější slouče-
nina byl uveden maleát.

V EP-B1-0 244 944 je popsána nová benzensulfonátová (besylátová)sůl amlodipinu a galenické formy, které ji obsahují. Vzhledem ke své neobyčejné rozpustnosti, vysoké stabilitě, nehygro-skopičnosti a dobré zpracovatelnosti je tato sůl vysoce vhodná pro přípravu galenických forem amlodipinu. Podle uvedeného patentu se amlodipinbenzensulfonát připravuje reakcí amlodipinu ve formě volné báze s benzensulfonovou kyselinou nebo s benzensulfonátem amonným v inertním rozpouštědle, jako v technickém methanolu, při teplotě 5 °C.

Amlodipin ve formě volné báze se může připravit různými způsoby, jak je vysvětleno ve shora uvedeném EP-B1-0 089 167. Podle těchto způsobů se může amlodipin připravit odstraněním skupiny chránící aminoskupinu z prekursoru amlodipinu, tj. derivátu 1,4-dihydropyridinu, ve kterém aminoskupina v poloze 2 je chráněna vybranými chránicími skupinami.

V případě, že je aminoskupina chráněna benzylovou skupinou, odstraní se tato katalytickou hydrogenací nad palladiovým katalyzátorem v rozpouštědle, jako např. v methanolu, při teplotě místnosti. Když chránicí skupinou je 2,2,2-trichlorethoxykarbonylová (-COOCH₂CCl₃) skupina, odstraní se redukcí zinkem buď v kyselině mravenčí, nebo v kyselině octové. V případě, že chránicí skupinou je ftalimid skupina, odstraní se ftaloylová část této skupiny reakcí s primárním aminem, jako např. s methylaminem nebo hydrazinhydrátem, v rozpouštědle, např. v ethanolu, nebo s hydroxidem alkalického kovu, např. hydroxidem draselným, následovanou reakcí s chlorovodíkovou kyselinou nebo s kyselinou sírovou ve směsi tetrahydrofuranu a vody při teplotě v rozmezí od teploty místnosti do teploty varu rozpouštědla pod zpětným chladičem. Získaný amlodipin se popřípadě převede na svou farmaceuticky přijatelnou adiční sůl s kyselinou.

V EP-B1-0 089 167 je též popsán způsob přípravy amlodipinu z jeho prekurzoru, který obsahuje v poloze 2 azidovou skupinu, kterou je možno převést na aminoskupinu redukcí např. trifenyfosfinem nebo zinkem a chlorovodíkovou kyselinou nebo hydrogenací nad palladiovým katalyzátorem.

Nevýhodou těchto způsobů jsou poměrně nízké výtěžky uvedeného prekurzoru amlodipinu, který se připravuje Hantzschovou syntézou asymetrických esterů 1,4-dihydropyridinu. Totéž platí pro redukci azidosloučeniny amlodipinu. Kromě toho manipulace s azidosloučeninami je obtížná vzhledem k dobře známé explozivnosti azidových struktur.

Amlodipin připravený podle způsobů popsaných v uvedené literatuře se nakonec izoluje, vyčistí a popřípadě převede na své adiční soli s kyselinami.

15 Podstata vynálezu

Úkolem vynálezu je připravit amlodipinbenzensulfonát jednoduchým a snadno dostupným způsobem, který by poskytl žádanou sloučeninu ve vysokém celkovém výtěžku a o vysoké čistotě, aniž by bylo zapotřebí předem připravit a izolovat amlodipin ve formě volné báze a izolovat jeho prekurzor ze surové reakční směsi, získané Hantzschovou syntézou.

Tento úkol je splněn tím, že se nejprve použije Hantzschovy syntézy nesymetrických diesterů 1,4-dihydropyridinu kondenzací ethyl(4-(2-(N-tritylamino)ethoxy))acetoacetátu, methyl-(E)-3-amino-krotonátu a 2-chlorbenzaldehydu v methanolickém prostředí za vzniku 3-ethyl-5-methyl-(±)2-(2-(N-tritylamino)ethoxymethyl)-4-(2-chlorfenyl)-1,4-dihydro-6-methyl-3,5-pyridindikarbonylátu, což je nová sloučenina, která nebyla popsána v literatuře, a prekurzor amlodipinu, jehož aminoskupina je chráněna tritylovou skupinou. Způsob podle vynálezu spočívá v současném odštěpení chránicí tritylové skupiny ze získaného prekurzoru amlodipinu, který v procesu není izolován ze surové reakční směsi, která se hned nechá reagovat s benzensulfonovou kyselinou, a v přímé izolaci amlodipinbenzensulfonátu bez vytvoření amlodipinu ve formě báze. Reakce probíhá v rozmezí teplot mezi 20 °C a teplotou varu pod zpětným chladičem. K odstranění odštěpeného trifenylnmethylmethyletheru (popřípadě společně s určitým množstvím trifenylmethanolu) z reakční směsi je však zapotřebí míchání při teplotě pod 0 °C, s výhodou přibližně při -10 °C.

Ze surové reakční směsi, která je ve formě pryskyřice, se amlodipinsulfonát může izolovat pomocí kontinuálního extraktoru pro extrakci rozpouštědlem s nízkou specifickou hustotou. Tímto způsobem se odstraní polární a nopolární příměsi z třífázového systému pryskyřice-voda-organické rozpouštědlo, načež následuje vyluhování žádané sloučeniny vhodným organickým rozpouštědlem, jako např. ethylacetátem, při nižší teplotě (kolem 0 °C), aby se odstranily příměsi a umožnilo se oddělení krystalů amlodipinbenzensulfonátu, který se pro dosažení své vysoké čistoty nakonec dále čistí překrystalováním z vhodného organického rozpouštědla, jako např. methanolu, po kterém následuje vyluhování ve stejném rozpouštědle při nižší teplotě (okolo 0 °C).

Novost a zdokonalení vynálezu spočívá v současném odštěpení chránicí tritylové skupiny z prekurzoru amlodipinu a přímé izolace amlodipinbenzensulfonátu bez nutnosti předběžné přípravy a izolace amlodipinu ve formě volné báze a reakce této báze na benzensulfonátovou sůl, jak popsáno v procesech známých z literatury. Benzensulfonová kyselina působí současně jako prostředek pro odštěpení chránicí tritylové skupiny z prekurzoru amlodipinu a též jako prostředek pro přímou přípravu žádané soli.

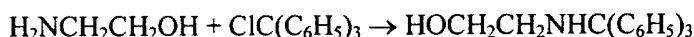
U způsobu podle vynálezu není nutno izolovat prekurzor amlodipinu ze surové reakční směsi. Místo toho je k získané surové methanolicke reakční směsi možno přidat benzensulfonovou kyselinu a po ukončené reakci je možno izolovat žádanou sloučeninu. Způsobem podle vynálezu se ušetří jeden reakční stupeň, žádaná sloučenina se získá v dobrém výtěžku a neprovádějí se redukce, které jsou někdy docela náročné. 2-Chlorbenzaldehyd a methyl(E)-3-aminokrotonát, které jsou potřebné pro Hantzschovu syntézu asymetrických diesterů 1,4-dihydropyridinu, jsou komerčně dostupné, zatímco ethyl-4-(2-(N-tritylamino)ethoxy)-acetoacetát se připraví způsobem popsaným v příkladu 3 nebo 4. N-trityl-2-aminoethanol, který je potřebný pro přípravu tohoto acetoacetátu, se může připravit způsobem, který popsali P.F. Buckus, P.J. Saboniere a D.B. Lemetiene v Zh. Obsch. Khim. 6, 1984 (1970), ale s výhodou zdokonalenou metodou popsanou v příkladu 1 nebo 2, kde se reakce neprovádí v zápachajícím pyridinu a při teplotě varu rozpouštědla pod zpětným chladičem, ale v prostředí isopropanolu a při teplotě místnosti, čímž se dosáhne vyššího výtěžku reakce a vyššího obsahu žádaného N-trityl-2-aminoethanolu, což představuje další obohacení stavu techniky.

Celkový průběh reakce je znázorněn ve schématu 1.

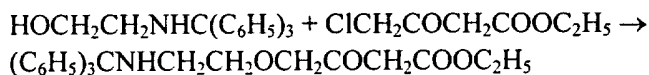
Schéma 1

Příprava výchozích materiálů

Stupeň 1

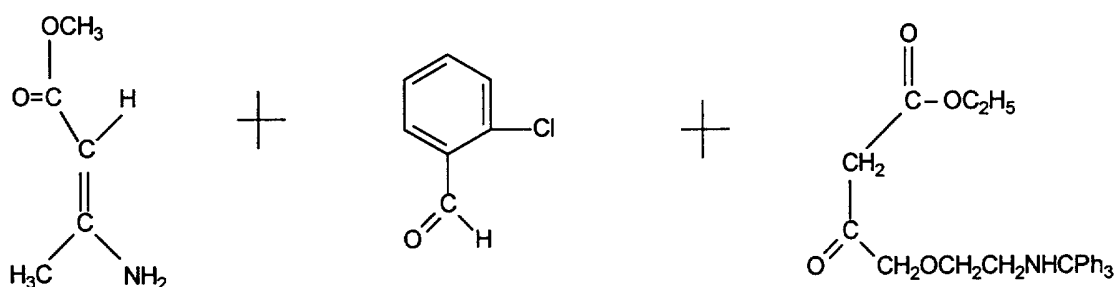


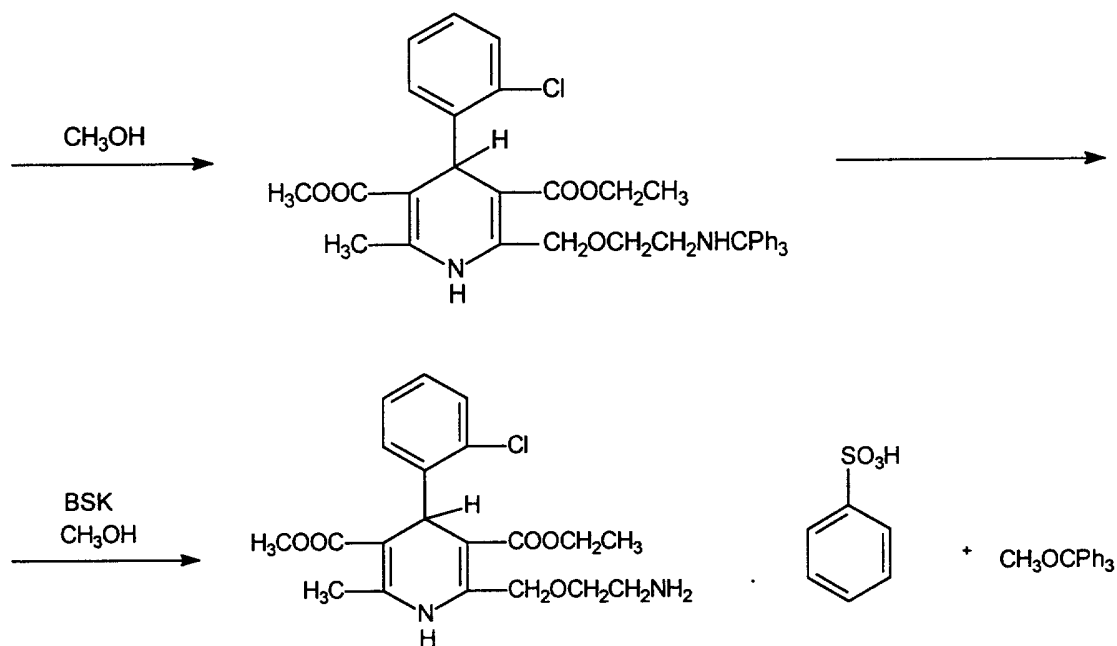
Stupeň 2



Způsob podle vynálezu

Stupeň 3





5

BSK = benzensulfonová kyselina

Ph = fenyl

10 Příklady provedení vynálezu

Vynález je ilustrován, avšak nijak neomezen následujícími příklady.

Příprava výchozích materiálů

15

Příklad 1

N-trityl-2-aminoethanol

20

Směs 750 ml isopropanolu, 75 ml diethylaminu, 62,3 g (1 mol) 98% ethanolaminu a 143,7 g (0,50 mol) 97% trifenylchlormethanu se míchala 3 hodiny při teplotě místnosti. Výsledný roztok se pak vlil za kontinuálního míchání do 4 l směsi ledu a studené vody a výsledná sraženina se odfiltrovala a vysušila. Surový produkt se vyluhoval v 340 ml toluenu, pak se odfiltroval a vysušil ve vakuu při 60 °C. Tak se získalo 130 g (85 %) čisté žádané sloučeniny.

25

Příklad 2

N-trityl-2-aminoethanol

30

Směs 1,75 kg (28 mol) 98% ethanolamin(2-aminoethanolu) v 7 l isopropanolu se míchala za vzniku homogenního roztoku, ke kterému se přidalo pomalu za současného míchání během 1 hodiny při teplotě místnosti, přičemž teplota nesměla přesáhnout 30 °C, 2,02 kg (7,03 mol) 97% trifenylchlormethanu. Po úplném rozpuštění trifenylchlormethanu, přičemž se oddělil ethanolaminhydrochlorid ve formě bílé sraženiny, se reakční směs míchala další hodinu a ochladila se na teplotu místnosti. Sraženina, která se oddělila, se odfiltrovala a filtrát se vlil

35

do 8 l směsi ledu se studenou vodou. Sraženina, která se oddělila, se odfiltrovala a vysušila ve vakuu při teplotě nepřesahující 50 °C. Tímto způsobem se získalo 2,120 kg (98 %) žádané sloučeniny.

5

Příklad 3

Ethyl-4-(2-(N-tritylamino)ethoxy)acetoacetát

10 45,7 g (1,14 mol) 60% hydridu sodného v kapalném parafinu a bezvodém tetrahydrofuranu (300 ml) se vneslo do reaktoru, kterým se pak profukoval dusík. Potom se přidalo během 1 hodiny při teplotě místnosti za současného míchání a profukování dusíku reaktorem, přičemž teplota nesměla vystoupit nad 40 °C, po kapkách 130 g (0,42 mol) 100% čistého N-trityl-2-aminoethanolu rozpuštěného v 380 ml tetrahydrofuranu. Po ukončeném přidávání po kapkách se
 15 reakční směs míchala další hodinu při teplotě místnosti a pak se ochladila na 0 °C. K reakční směsi se přidal roztok 70,9 g (0,42 mol) 98% ethyl-4-chloracetoacetátu v 80 ml bezvodého tetrahydrofuranu během 1 hodiny za současného míchání, profukování dusíku reaktorem a chlazení tak, aby teplota nevystoupila nad 20 °C. Po ukončeném přidávání reakčního činidla se
 20 reakční směs míchala při teplotě místnosti dalších 20 hodin. K reakční směsi se pak přidalo 55 ml ethanolu a výsledná směs se zředila 550 ml vody a zneutralizovala se přibližně 60 ml kyseliny chlorovodíkové na hodnotu pH 7. Organická fáze se oddělila a odpařila se ve vakuu. Získaný surový produkt se rozpustil v 500 ml methanolu a kapalný parafin, který se oddělil, se odstranil. Zbývajících roztok se přenesl do rotační vakuové odparky a při vysoké rotační rychlosti se k němu přidalo 170 ml vody, čímž se získala homogenní emulze, ze které se odpařila voda
 25 a methanol za vzniku 160,5 g (85 %) produktu obsahujícího 96 % v nadpisu příkladu uvedené sloučeniny (stanoveno metodou vysokoúčinné kapalinové chromatografie), který mohl být použit v následujícím reakčním stupni bez jakéhokoliv dalšího čištění. Popřípadě se mohla připravit čistá v nadpisu uvedená sloučenina chromatografickým čištěním na silikagelu (eluční činidlo: směs diethyletheru a n-pentanu v poměru 1 : 1 (objem/objem)).

30

Analýza: NMR (TMS, CDCl₃, 60 Hz):

δ: 1,20 (t, 3H, J=7 Hz); 2,37 (t, 2H, J=5,5 Hz); 3,47 (s, 2H); 3,57 (t, 2H, J=5,5 Hz); 4,00 (s, 2H); 4,10 (q, 2H, J=7 Hz); 7,1-7,6 (m, 15H)

35

Příklad 4

Ethyl-4-(2-(N-tritylamino)ethoxy)acetoacetát

40

Do reaktoru, kterým byl profukován dusík, se vneslo 0,68 kg (17 mol) 60% hydridu sodného v kapalném parafinu a 3,2 l bezvodého tetrahydrofuranu. Pak se přidalo 2,12 kg (6,94 mol) N-trityl-2-aminoethanolu (získaného v příkladu 2), rozpuštěného v 5,45 l bezvodého tetrahydrofuranu, při teplotě místnosti za současného míchání a profukování dusíku reaktorem, přičemž
 45 teplota nesměla vystoupit nad 30 °C. Po ukončeném přidávání se reakční směs míchala další půl hodinu při teplotě místnosti, načež se ochladila na teplotu v rozmezí -5 °C až -10 °C. K reakční směsi se přidal roztok 1,16 kg (6,9 mol) 98% ethyl-4-chloracetoacetátu v 1,35 l bezvodého tetrahydrofuranu za současného míchání, profukování dusíku reaktorem a chlazení. Po ukončeném přidávání reaktantu se reakční směs míchala 5 hodin, přičemž teplota nesměla vystoupit
 50 nad +5 °C, a pak se míchala při teplotě místnosti dalších 15 hodin. Potom se přidalo 0,5 l absolutního ethanolu za současného profukování dusíku reaktorem a intenzivního míchání. Profukování dusíku a míchání se pak zastavilo a reakční směs zředila 30 l vody a kapalný parafin, který se oddělil, se odstranil. Získaný roztok se pak zneutralizoval 0,8 kg koncentrované

kyseliny chlorovodíkové na hodnotu pH 7. Organická fáze se oddělila a zkoncentrovala v rotační vakuové odparce nejprve při teplotě 40 °C. Teplota se pak postupně zvýšila na 70 °C, čímž se získalo 2,52 kg (75 %) produktu obsahujícího 87,5 % v nadpisu příkladu uvedené sloučeniny (stanoveno metodou vysokoúčinné kapalinové chromatografie), který se použil v následujícím

5 reakčním stupni bez jakéhokoli dalšího čištění.

Způsob podle vynálezu

10 Příklad 5

3-ethyl-5-methyl-(±)-2-((2-aminoethoxy)methyl)-4-(2-chlorfenyl)-1,4-dihydro-6-methyl-3,5-pyridindikarboxylát-monobenzensulfonát

15 50,2 g (0,35 mol) 95% 2-chlorbenzaldehydu, 41,5 g (0,35 mol) 97% methyl-(E)-3-aminokrotonátu a 160,5 g (0,35 mol) ethyl-4-(2-(N-tritylamino)ethoxy)acetoacetátu (obsah 96 %, získaný v příkladu 3) se rozpustilo v 350 ml methanolu. Reakční směs se zahřívala při teplotě varu rozpouštědla pod zpětným chladičem 10 hodin a pak se ochladila přibližně na teplotu místnosti. K surové směsi získaného 3-ethyl-5-methyl-(±)-2-(2-(N-tritylamino)ethoxymethyl)-4-

20 (2-chlorfenyl)-1,4-dihydro-6-methyl-3,5-pyridindikarboxylátu se přidal vodný roztok benzensulfonové kyseliny (105 g, 0,53 mol, 80%). Reakční směs se znovu zahřívala 3 hodiny při teplotě varu rozpouštědla pod zpětným chladičem, načež se ochladila na -10 °C a při této teplotě se míchala 10 hodin. Sraženina, která se oddělila, se odfiltrovala. Filtrát se zkoncentroval ve vakuu a získala se viskózní pryskyřice. Tato pryskyřice se ještě v teplém stavu přenesla do 2 l

25 kontinuálního extraktoru pro extrakci rozpouštědlem o nižší specifické hustotě. 1500 ml horké vody a 150 ml toluenu se přidalo k pryskyřici a do jímadla destilátu a nepolární nečistoty se extrahovaly kontinuálně 24 hodin z třífázového systému pryskyřice-voda-toluen (pryskyřice není rozpustná ani ve vodě ani v toluenu). Olej, který se vytvořil z pryskyřice, se oddělil od vody a toluenu a rozpustil se v 1500 ml chloroformu. Chloroformový roztok se opět přenesl do 2 l

30 extraktoru pro extrakci rozpouštědly o nízké specifické hustotě a do jímadla destilátu se přidalo 1500 ml vody. Po dobu 24 hodin se extrahovaly polární nečistoty kontinuálně vodou, chloroformová vrstva se oddělila a rozpouštědlo se oddestilovalo ve vakuu. Získalo se tak 37,2 g hnědé pěny, která ztuhla na amorfni pevnou látku, ke které se přidalo 90 ml ethylacetátu a získaná směs se míchala 1 hodinu při 0 °C. Přitom se z amorfniho materiálu vytvořily krystaly surového

35 amfodipinbenzensulfonátu, které se odfiltrovaly a vysušily ve vakuu při 60 °C. Vysušený surový produkt (24,1 g) se překrystaloval z 50 ml methanolu. Ještě vlhký produkt se vyluhoval 2 hodiny při 0 °C v 25 ml methanolu, načež se odfiltroval a vysušil ve vakuu při 60 °C. Získalo se tak 13,8 g bílých krystalů amfodipinbenzensulfonátu vysoké čistoty (více než 99 % čistoty, stanoveno metodou vysokoúčinné kapalinové chromatografie) o teplotě tání 201 °C.

40

Příklad 6

3-ethyl-5-methyl-(±)-2-((2-aminoethoxy)methyl)-4-(2-chlorfenyl)-1,4-dihydro-6-methyl-3,5-pyridindikarboxylát-monobenzensulfonát

45

2,52 kg (5,12 mol) ethyl-4-(2-(N-tritylamino)ethoxy)acetátu (obsah 87,5 %, získaný v příkladu 4), 0,608 kg (5,12 mol) 97% methyl-(E)-3-aminokrotonátu a 0,734 kg (5,12 mol) 98 % 2-chlorbenzaldehydu se rozpustilo v 6,4 l methanolu, reakční směs se zahřívala při teplotě varu rozpouštědla pod zpětným chladičem a pak se ochladila přibližně na teplotu místnosti. K ochlazenému surovému roztoku získaného 3-ethyl-5-methyl-(±)-2-(2-(N-tritylamino)ethoxymethyl)-4-

50 (2-chlorfenyl)-1,4-dihydro-6-methyl-3,5-pyridindikarboxylátu v methanolu se přidal pomalu za současného míchání roztok 0,98 kg technické 92% kyseliny benzensulfonové v 1,95 l methanolu.

Reakční směs se se znovu zahřívala 3 hodiny při teplotě varu rozpouštědla za současného míchání, načež se pomalu ochladila na teplotu přibližně 0 °C a při této teplotě se míchala dalších 5 hodin. Sraženina trifenylmethyletheru, která se přitom vytvořila, se odfiltrovala. Filtrát se odpařil ve vakuu, nejdříve při teplotě 40 °C, která se postupně zvýšila na 70 °C, přičemž se získala hnědá viskózní pryskyřice. Tato pryskyřice se přenesla současně s 4,2 l vody do kontinuálního extraktoru pro extrakci rozpouštědlem o nízké specifické hustotě a nepolární nečistoty se extrahovaly kontinuálně 48 hodin směsí 1,38 l toluenu a n-heptanu v objemovém poměru 1 : 1. Obsah reaktoru se přenesl do děličky, zbytky v reaktoru se rozpustily v 0,47 l chloroformu a přidaly se do děličky. Olej, který se vytvořil z pryskyřice, se oddělil jak z vodné tak z organické fáze a pak se odpařil v rotační vakuové odparce za vzniku pevného produktu, ke kterému se za současného míchání přidalo při teplotě 0 °C 0,75 l ethylacetátu. Přitom se amorfnní produkt přeměnil na krystalický surový amlodipinbenzensulfonát. Krystaly se odfiltrovaly a vysušily ve vakuu při 70 °C. Vysušený produkt (0,64 kg) se nechal vykristalovat z 1,15 l methanolu a ještě vlhký produkt se vyluhoval 1 hodinu při 0 °C v 0,29 l methanolu, pak se odfiltroval a vysušil ve vakuu při teplotě nepřesahující 70 °C. Tak se získalo 0,3 kg krystalů amlodipinbenzensulfonátu o vysoké čistotě (obsah více než 98 %). Produkt se překrystaloval s 0,54 l methanolu a ještě vlhký produkt se vyluhoval 1 hodinu při 0 °C v 0,2 l methanolu, načež se odfiltroval a vysušil ve vakuu při teplotě nepřesahující 70 °C. Tím se získalo 0,2 kg bílých krystalů amlodipinbenzensulfonátu o vysoké čistotě (více než 99% čistota na základě stanovení metodou vysoce účinné kapalinové chromatografie) a o teplotě tání 201 °C.

Referenční příklad

25 Pro charakterizaci prekurzoru amlodipinbenzensulfonátu z příkladu 5 byl vyčištěn surový 3-ethyl-5-methyl-(±)-2-(2-(N-tritylamino)ethoxymethyl)-4-(2-chlorfenyl)-1,4-dihydro-6-methyl-3,5-pyridindikarboxylát sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití směsi diethyletheru a petroletheru v objemovém poměru 1 : 3 jako elučního činidla. Vyčištěný produkt se získal ve formě žluté pěny s následujícím spektrem:

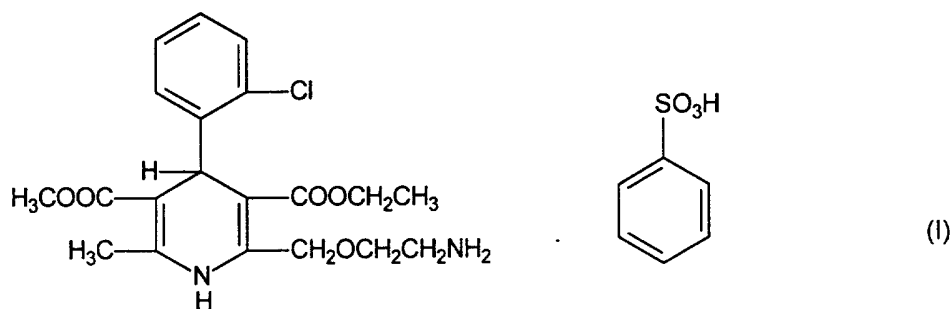
30 NMR (CDCl₃, TMS, 60 Hz):

δ: 1,19 (t, 3H, J=7 Hz); 1,45 (s, 3H); 2,46 (t 2,2H, J=5 Hz); 3,64 (s, 2H); 3,7 (t, nejasné 2H); 4,10 (q, 2H, J=7 Hz); 4,75 (s, 2H); 5,50 (s, 1H); 7,0-7,8 (m, 19H)

PATENTOVÉ NÁROKY

40

1. Způsob přípravy amlodipinbenzensulfonátu, 3-ethyl-5-methyl-(±)-2-((2-aminoethoxy)methyl)-4-(2-chlorfenyl)-1,4-dihydro-6-methyl-3,5-pyridindikarboxylát-benzensulfonátu, vzorce I



5 **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že se nechá reagovat 3-ethyl-5-methyl-(±)-2-(2-(N-tritylamino)-ethoxymethyl)-4-(2-chlorfenyl)-1,4-dihydro-6-methyl-3,5-pyridindikarboxylát s benzensulfonovou kyselinou v methanolickém nebo vodně methanolickém prostředí při teplotě v rozmezí od 20 °C do teploty varu rozpouštědla pod zpětným chladičem a produkt se izoluje a vyčistí.

10 **2.** 3-Ethyl-5-methyl-(±)-2-(2-(N-tritylamino)ethoxymethyl)-4-(2-chlorfenyl)-1,4-dihydro-6-methyl-3,5-pyridindikarboxylát jako výchozí sloučenina pro přípravu 3-ethyl-5-methyl-(±)-2-[(2-aminoethoxy) methyl]-4-(2-chlorfenyl)-1,4-dihydro-6-methyl-3,5-pyridindikarboxylát-benzensulfonátu vzorce I způsobem podle nároku 1.

15

Konec dokumentu
