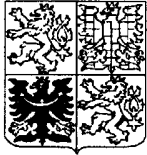


PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

287 324

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **1996 - 2784**

(22) Přihlášeno: **06.03.1995**

(30) Právo přednosti:
24.03.1994 GB 1994/9405833

(40) Zveřejněno: **12.03.1997**
(Věstník č. 3/1997)

(47) Uděleno: **23.08.2000**

(24) Oznámeno udělení ve Věstníku: **11.10.2000**
(Věstník č. 10/2000)

(86) PCT číslo: **PCT/EP95/00847**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 95/25722**

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.⁷:
C 07 D 211/90

(73) Majitel patentu:

PFIZER RESEARCH AND DEVELOPMENT
COMPANY, N. V./S. A., Dublin, IE;

(72) Původce vynálezu:

Spargo Peter Lionel, Sandwich, GB;

(74) Zástupce:

Hořejš Milan Dr. Ing., Národní 32, Praha 1, 10100;

(54) Název vynálezu:

**Způsob výroby R-(+)- a/nebo S-(-)-izomeru
amlodipinu a meziprodukty pro tento způsob**

(57) Anotace:

Způsob výroby R-(+)- a/nebo S-(-)-izomeru amlodipinu, při němž se směs těchto izomerů nechá reagovat s L- nebo D-vinnou kyselinou v rozpouštědle zvoleném z dimethylsulfoxidu nebo jeho směsí s alespoň jedním pomocným rozpouštědlem zvoleným z ketonů, alkoholů, etherů, amidů, esterů, chlorovaných uhlovodíků, vody, nitrilů nebo uhlovodíků, při čemž obsah dimethylsulfoxidu v rozpouštědlové směsi postačuje pro vysrážení dimethylsulfoxidového solvátu soli R-(+)- amlodipinu s kyselinou L-vinnou nebo dimethylsulfoxidového solvátu soli S-(-)- amlodipinu s kyselinou D-vinnou a potom se sraženina a/nebo matečný louh odděleně zpracují pro získání jednoho nebo obou požadovaných izomerů amlodipinu. Monodimethylsulfoxidový solvát hemi-D-tartrátu S-(-)-amlodipinu, monodimethylsulfoxidový solvát hemi-L-tartrátu R-(+)-amlodipinu, monohydrát hemi-D-tartrátu (S)-(-)-amlodipinu a monohydrát hemi-L-tartrátu (R)-(+)-amlodipinu, jako meziprodukty pro výrobu R-(+)- a/nebo S-(-)-izomeru amlodipinu způsobem popsáním výše.

CZ 287324 B6

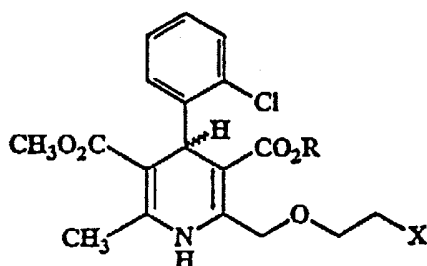
Způsob výroby R-(+)- a/nebo S-(-)-izomeru amlodipinu a meziproducty pro tento způsobOblast techniky

Vynález se týká účinného způsobu oddělování optických izomerů amlodipinu přes tvorbu solí s kyselinou vinnou za přítomnosti dimethylsulfoxidu. Konkrétně se vynález týká způsobu výroby R-(+)- a/nebo S-(-)-izomeru amlodipinu a meziproductů pro tento způsob.

Dosavadní stav techniky

Amlodipin dále uvedeného vzorce 1a a jeho soli jsou dlouhodobě působícími blokátory vápníkového kanálu, a proto jsou užitečné pro léčení kardiovaskulárních chorob, jako je angina, hypertenze a městnavé srdeční selhání. Dva enantiomery amlodipinu a jejich soli mají odlišné farmakologické profily. S-(-)-izomer je účinnějším blokátorem vápníkového kanálu a R-(+)-izomer také vykazuje účinnost při léčení nebo prevenci atherosklerózy.

J. E. Arrowsmith et al. (J. Med. Chem. (1986) 29 1696) popsali přípravu těchto dvou enantiomerů amlodipinu separací diastereotopických azidesterů dále uvedeného vzorce 1b a J. E. Arrowsmith (EPA 33 13 15) popsal použití solí cinchonidinu a kyseliny dále uvedeného vzorce 1c pro štěpení meziproductů za účelem získání finálních enantiomericky čistých izomerů amlodipinu. S. Goldman et al. (J. Med. Chem. (1992) 35 3341) popsali chromatografickou separaci izomerů diastereomerních amidů dále uvedeného vzorce 1d.



(a) R = CH₂CH₃, X = NH₂;

(b) R = CH₂CH(OCH₃)Ph, X = N₃;

(c) R = H, X = N₃;

(d) R = CH₂CH₃, X = (1S)-kamfanoylamino

(1)

Žádný z popsaných způsobů optického štěpení meziproductů nebo derivátů amlodipinu nepředstavuje účinný a ekonomický způsob, vhodný pro průmyslovou aplikaci. Je tedy zapotřebí vyvinout jiné způsoby výroby enantiomericky obohacených izomerů amlodipinu.

V nedávno publikovaném přehledu (S. Goldman et al., Angew. Chem. Ind. Edn. (Engl.) (1991) 30 1559) jsou popsány různé způsoby získávání chirálních 1,4-dihydropyridinů ve vysokém enantiomerickém nadbytku. V této přehledné práci se v části 2.2. (Štěpení racemických směsí bazických derivátů dihydropyridinu) uvádí „pro separaci enantiomerů bazických derivátů dihydropyridinu ve výtěžcích do 30 % bylo použito chirálních kyselin, jako kyseliny kafrsulfonové a substituovaných vinných kyselin“ (zdůraznění kurzívou není v původním textu obsaženo). Použití těchto metod pro optické štěpení amlodipinu na jeho enantiomery poskytlo neuspokojivé výsledky, jak pokud se týče výtěžku, tak pokud se týče dosažené enantiomerické čistoty. Jako „substituované kyseliny vinné“, se v publikovaných postupech nejčastěji používá kyseliny O,O'-dibenzoylvinné a spolu s touto látkou se používá různých rozpouštědel, nejčastěji alkoholů.

Podstata vynálezu

Předmětem vynálezu je nový jednoduchý, ekonomický a účinný způsob výroby obou enantiomerů amlodipinu la a jejich solí, při němž se dosahuje neočekávaně dobrých výtěžků a enantiomerické čistoty. Konkrétně je předmětem vynálezu způsob výroby R-(+)- a/nebo S-(-)-izomeru amlodipinu, jehož podstata spočívá v tom, že se směs těchto izomerů nechá reagovat s L- nebo D-vinnou kyselinou v rozpouštědle zvoleném z dimethylsulfoxidu nebo jeho směsí s alespoň jedním pomocným rozpouštědlem zvoleným z ketonů, alkoholů, etherů, amidů, esterů, chlorovaných uhlovodíků, vody, nitrilů nebo uhlovodíků, přičemž obsah dimethylsulfoxidu v rozpouštědlové směsi postačuje pro vysrážení dimethylsulfoxidového solvátu soli R-(+)-amlodipinu s kyselinou L-vinnou nebo dimethylsulfoxidového solvátu soli S-(-)-amlodipinu s kyselinou D-vinnou a potom se sraženina a/nebo matečný louh odděleně zpracují pro získání jednoho nebo obou požadovaných izomerů amlodipinu. Pro tento jedinečný separační postup je podstatné jak použití kyseliny vinné, tak použití dimethylsulfoxidu.

Přednostně se na mol amlodipinu používá buď asi 0,5 mol ($\pm 10\%$), nebo asi 0,25 mol ($\pm 10\%$), buď kyseliny L-, nebo kyseliny D-vinné. Sraženinou je přednostně monosolvát hemitartrátu amlodipinu. Tyto solváty představují také jeden z aspektů tohoto vynálezu.

Po oddělení sraženiny, které se může provádět způsoby dobře známými v tomto oboru, například filtrací, centrifugací nebo dekantací, se může dalšímu zpracování podrobit buď sraženina nebo filtrát nebo supernatant, které jsou nyní vhodně obohaceny o požadovaný izomer. Jak je v tomto oboru dobře známo, způsobu dalšího zpracování, který je aplikovatelný na jeden diastereomer, se stejně dobře může použít v případě jeho antipodu.

Vysrážený dimethylsulfoxidový solvát se může dále zpracovávat mnoha různými způsoby. Jeho překrytáním z organického rozpouštědla se může získat vinan amlodipinu neobsahující dimethylsulfoxid. Na tento vinan se dále může působit bázi, a tak se získá volný enantiomericky čistý izomer amlodipinu. Na vysrážený dimethylsulfoxidový solvát se také může působit bázi za vzniku opticky čisté volné báze amlodipinu přímo, bez nutnosti izolovat vinan amlodipinu.

Filtrát nebo supernatant, který odpadá po oddělení dimethylsulfoxidového solvátu amlodipintartrátu se také může dále zpracovávat. Odstraněním části zbývajícího rozpouštědla se může získat další frakce původního vysráženého dimethylsulfoxidového solvátu amlodipintartrátu, kterou lze oddělit stejným způsobem, jaký byl uveden výše. Alternativně se na filtrát nebo supernatant může působit antipodem kyseliny vinné, vzhledem k původně použité kyselině vinné, což má za následek vysrážení solvátu tartrátu antipodního izomeru. Tento postup probíhá obzvláště dobře v tom případě, když se na mol amlodipinu použije přibližně 0,25 mol kyseliny vinné (viz příklad 9). Srážení lze také povzbudit přidávkou jiného rozpouštědla k filtrátu nebo supernatantu. Alternativně se na původní zbylý filtrát nebo supernatant může působit bázi buď s předběžným odstraněním rozpouštědla, nebo bez něho a vzniklá směs se potom dále může zpracovat způsoby dobře známými v tomto oboru za vzniku izomeru amlodipinu nebo jeho soli, který je enantiomerem původně vysrážené látky. Pro optimalizaci dosažených výtěžků a optické čistoty se může použít výše uvedených stupňů v různých kombinacích a/nebo se tyto stupně mohou různě opakovat. Je tedy možno izolovat oba enantiomery účinným způsobem z jejich směsi.

Přednostními rozpouštědly pro provádění optického štěpení podle vynálezu jsou dimethylsulfoxid a dimethylsulfoxid s pomocným rozpouštědlem nebo pomocnými rozpouštědly zvolenými ze souboru dobře známých rozpouštědel zahrnujícího ketony, alkoholy, ethery, amidy, estery, chlorované uhlovodíky, vodu, nitrily a uhlovodíky. Z přednostních ketonů je možno uvést aceton a methylethylketon. Z přednostních alkoholů je možno uvést nasycené alkoholy s 1 až 7 atomy uhlíku, jako je propan-2-ol. Z přednostních etherů je možno uvést diethylether a tetrahydrofuran. Z přednostních amidů je možno uvést N,N-dimethylformamid, N,N-dimethylacetamid a N,N'-dimethylpropylenmočovina. Z přednostních esterů je možno uvést acetáty, jako je

ethylacetát. Z přednostních chlorovaných uhlovodíků je možno uvést chloroform, dichlormethan, 1,2-dichlorethan a 1,1,1-trichlorethan. Z přednostních nitrilů je možno uvést nitrily se 2 až 7 atomy uhlíku, jako je acetonitril. Jako přednostní uhlovodíky je možno uvést uhlovodíky s 5 až 10 atomy uhlíku, jako je toluen.

5

Maximální množství pomocného rozpouštědla, které může být přítomno v dimethylsulfoxidu se mění v závislosti na specifickém druhu použitého pomocného rozpouštědla. Odborník v tomto oboru je snadno schopen určit vhodné množství pomocného rozpouštědla, za jehož použití bude v každém konkrétním případě možno získat požadovanou sraženinu dimethylsulfoxidového solvátu. Přednostní množství pomocného rozpouštědla bude ležet v rozmezí od 0,2 do 6 % objemových, vztaženo na objem dimethylsulfoxidu.

10

V některých případech, například za použití acetonu, může být pomocné rozpouštědlo přítomno až do obsahu 50 % objemových, vztaženo na celkovou rozpouštědlovou směs.

15

Přednostním způsobem oddělování vysráženého dimethylsulfoxidového solvátu je filtrace a odstředování, zvláště pak filtrace.

20

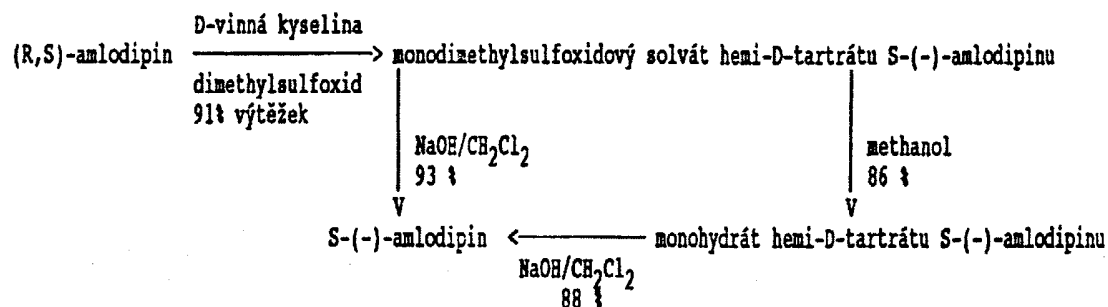
Jako přednostní rozpouštědla pro překrystalování soli kyseliny vinné je možno uvést alkoholy, například methanol.

Přednostními bázemi pro výrobu amlodipinu z jeho solí jsou hydroxidy, oxidy, uhličitany, hydrogenuhličitany a amidy kovů. Přednost se dává zejména hydroxidům a oxidům alkalických kovů, jako například hydroxidu sodnému.

25

Při způsobu podle vynálezu se racemický nebo částečně rozštěpený amlodipin 1a nechá reagovat s opticky aktivní kyselinou vinnou v dimethylsulfoxidu, popřípadě za přidání pomocného rozpouštědla. Přitom vznikne krystalická sraženina, kterou je možno odfiltrovat. Analýza této krystalické sraženiny získané způsoby popsanými ve specifických příkladech provedení uvedených dále ukazuje, že sraženina obsahuje na mol amlodipinu přibližně 1 molární ekvivalent dimethylsulfoxidu a 0,5 molárního ekvivalentu kyseliny vinné. Způsob podle vynálezu za použití kyseliny D-vinné je ilustrován v následujícím schématu.

30



35

Je samozřejmé, že se také může použít kyseliny L-vinné, a v tomto případě vytvoří sraženinu izomer, R-(+)-amlodipin. Také je samozřejmé, že po vysrážení je možno oddělenou sraženinu dále zpracovávat různými způsoby, například pro získání volné báze, jak je to ilustrováno výše, nebo pro získání alternativních solí a/nebo solvátů izomerů amlodipinu. Také je samozřejmé, že díky skutečnosti, že se oddělí (nebo zčásti oddělí) určitý konkrétní enantiomer, zbývající filtrát je obohacen opačným enantiomerem (antipodem), který lze dále zpracovávat podobným způsobem. Tento postup probíhá obzvláště dobře v tom případě, když se na mol amlodipinu použije přibližně 0,25 mol kyseliny vinné. Ve stupni optického štěpení se může používat pomocných rozpouštědel, což může přispět k ekonomizaci postupu, snadnější manipulaci atd. Vždy však

40

musí být splněn předpoklad přítomnosti dimethylsulfoxidu v dostatečném množství, aby došlo k vysrážení dimethylsulfoxidového solvátu.

5 Vynález je blíže objasněn v následujících příkladech provedení. Tyto příklady mají výhradně ilustrativní charakter a rozsah vynálezu v žádném ohledu neomezují.

10 Optická čistota byla ve všech příkladech měřena chirální HPLC. Při separaci bylo použito následujících podmínek HPLC: sloupec - Ultron ES-OVM, Ovomuroid - 15 cm; průtoková rychlost - 1 ml/min; vlnová délka při detekci 360 nm; eluční činidlo - pufr na bázi hydrogenfosforečnanu sodného (20 mM, pH 7) : acetonitril, 80 : 20. Vzorky byly rozpuštěny ve směsi acetonitrilu a vody (50 : 50) na roztok o koncentraci 1 mg/ml. Zkratkou d.e. se označuje diastereo-merický nadbytek a zkratkou e.e. enantiomerický nadbytek.

15 Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

20 Výroba monodimethylsulfoxidového solvátu hemi-D-tartrátu S(-)-amlodipinu z (R,S)-amlodipinu

25 K míchanému roztoku 114,27 g (R,S)-amlodipinu v 558 ml dimethylsulfoxidu se přidá roztok 21 g D(-)-vinné kyseliny (0,5 molárního ekvivalentu) v 558 ml dimethylsulfoxidu. Srážení začne po 5 minutách a vzniklá sraženina se přes noc míchá při teplotě místnosti. Vzniklá pevná látka se odfiltruje, promyje 500 ml dimethylsulfoxidu a potom 500 ml acetonu. Potom se tato látka suší při 50 °C za vakua přes noc. Získá se 71,3 g (91 % teoretického výtěžku) monodimethylsulfoxidového solvátu hemi-D-tartrátu S(-)-amlodipinu o teplotě tání 158 až 160 °C.

30 Analýza pro $C_{20}H_{25}N_2O_5Cl \cdot 0,5[C_4H_6O_6] \cdot C_2H_6OS$
vypočteno: C 51,29, H 6,10, N 4,98
nalezeno: C 51,28, H 6,10, N 4,93 %.

Produkt je 98% (d.e. podle chirální HPLC).

35

Příklad 2

40 Výroba monohydrátu hemi-D-tartrátu S(-)-amlodipinu z monodimethylsulfoxidového solvátu hemi-D-tartrátu S(-)-amlodipinu

50 monodimethylsulfoxidového solvátu hemi-D-tartrátu S(-)-amlodipinu se rozpustí ve 150 ml refluxujícího methanolu. Roztok se ochladí, přičemž dojde k vysrážení pevné látky. Vzniklá suspenze se míchá přes noc při teplotě místnosti. Pevná látka se odfiltruje, promyje 150 ml methanolu a suší přes noc za vakua při 50 °C. Získá se 38,4 g (86 %) monohydrátu hemi-D-tartrátu (S)-(-)-amlodipinu o teplotě tání 134 až 137°C.

50 Analýza pro $C_{20}H_{25}N_2O_5Cl \cdot 0,5[C_4H_6O_6] \cdot H_2O$
vypočteno: C 52,64, H 6,02, N 5,58
nalezeno: C 52,67, H 6,25, N 5,49 %.

Produkt je 98% (d.e. podle chirální HPLC).

Příklad 3

Výroba (S)-(-)-amlodipinu z monohydrátu hemi-D-tartrátu (S)-(-)-amlodipinu

- 5 30 g monohydrátu hemi-D-tartrátu (S)-(-)-amlodipinu se suspenduje ve 230 ml dichlormethanu a 230 ml 2N vodného hydroxidu sodného. Po 20 minutách se oddělí organický roztok a jednou se promyje vodou. Dichlormethan se oddestiluje a nahradí se hexanem za vzniku suspenze. Pevná látka se odfiltruje a suší za vakua přes noc při 50 °C. Získá se 21,6 g (88 %) (S)-(-)-amlodipinu o teplotě tání 108 až 110 °C.

10

Analýza pro $C_{20}H_{25}N_2O_5Cl$
 vypočteno: C 58,75, H 6,16, N 6,85
 nalezeno: C 58,57, H 6,37, N 6,76 %

- 15 $(\alpha)_D^{25} = -32,5^\circ$ (c = 1, methanol)

Produkt je 98,4% (e.e. podle chirální HPLC).

20 Příklad 4

Výroba (S)-(-)-amlodipinu z monodimethylsulfoxidového solvátu hemi-D-tartrátu S(-)-amlodipinu

- 25 5 g monodimethylsulfoxidového solvátu hemi-D-tartrátu S(-)-amlodipinu se suspenduje v 56 ml dichlormethanu a 56 ml 2N vodného hydroxidu sodného. Po 40 minutách se oddělí organický roztok a jednou se promyje vodou. Dichlormethan se oddestiluje a nahradí se hexanem za vzniku suspenze. Pevná látka se odfiltruje a suší za vakua přes noc při 50 °C. Získá se 3,39 g (93 %) (S)-(-)-amlodipinu o teplotě tání 107 až 110 °C.

30

Analýza pro $C_{20}H_{25}N_2O_5Cl$
 vypočteno: C 58,75, H 6,16, N 6,85
 nalezeno: C 58,31, H 6,57, N 6,50 %

- 35 $(\alpha)_D^{25} = -28,5^\circ$ (c = 1, methanol)

Produkt je 97% (e.e. podle chirální HPLC).

40 Příklad 5

Výroba monodimethylsulfoxidového solvátu hemi-L-tartrátu R-(+)-amlodipinu z (R,S)-amlodipinu

- 45 K míchanému roztoku 114,27 g (R,S)-amlodipinu v 558 ml dimethylsulfoxidu se přidá roztok 21 g L(-)-vinné kyseliny (0,5 molárního ekvivalentu) v 558 ml dimethylsulfoxidu. Srážení začne po 5 minutách a vzniklá sraženina se přes noc míchá při teplotě místnosti. Vzniklá pevná látka se odfiltruje, promyje 500 ml dimethylsulfoxidu a potom 500 ml acetonu. Potom se tato látka suší při 50°C za vakua přes noc. Získá se 67,0 g (85 % teoretického výtěžku) monodimethylsulfoxidového solvátu hemi-L-tartrátu R-(+)-amlodipinu o teplotě tání 159 až 161 °C.

50

Analýza pro $C_{20}H_{25}N_2O_5Cl \cdot 0,5[C_4H_6O_6] \cdot C_2H_6OS$
 vypočteno: C 51,29, H 6,10, N 4,98
 nalezeno: C 51,27, H 6,08, N 4,91 %.

5

Produkt je 98% (d.e. podle chirální HPLC).

Příklad 6

10

Výroba monohydrátu hemi-L-tartrátu R-(+)-amlodipinu z monodimethylsulfoxidového solvátu hemi-L-tartrátu R-(+)-amlodipinu

15

40 g monodimethylsulfoxidového solvátu hemi-L-tartrátu R-(+)-amlodipinu se rozpustí ve 200 ml refluxujícího methanolu. Roztok se ochladí, přičemž dojde k vysrážení pevné látky. Vzniklá suspenze se míchá přes noc při teplotě místnosti. Pevná látka se odfiltruje, promyje 120 ml methanolu a suší přes noc za vakua při 50 °C. Získá se 30,0 g (84 %) monohydrátu hemi-L-tartrátu (R)-(+)-amlodipinu o teplotě tání 132 až 135 °C.

20

Analýza pro $C_{20}H_{25}N_2O_5Cl \cdot 0,5[C_4H_6O_6] \cdot H_2O$
 vypočteno: C 52,64, H 6,02, N 5,58
 nalezeno: C 52,68, H 6,23, N 5,46 %.

Produkt je 97,5% (d.e. podle chirální HPLC).

25

Příklad 7

Výroba (R)-(+)-amlodipinu z monohydrátu hemi-L-tartrátu (R)-(+)-amlodipinu

30

25 g monohydrátu hemi-L-tartrátu (R)-(+)-amlodipinu se suspenduje ve 200 ml dichlormethanu a 200 ml 2N vodného hydroxidu sodného. Po 20 minutách se oddělí organický roztok a jednou se promyje vodou. Dichlormethan se oddestiluje a nahradí se hexanem za vzniku suspenze. Pevná látka se odfiltruje a suší za vakua přes noc při 50 °C. Získá se 17,8 g (87 %) (R)-(+)-amlodipinu o teplotě tání 108 až 110 °C.

35

Analýza pro $C_{20}H_{25}N_2O_5Cl$
 vypočteno: C 58,75, H 6,16, N 6,85
 nalezeno: C 58,67, H 6,24, N 6,76 %

40

$[\alpha]_D^{25} = +28,3^\circ$ (c = 1, methanol)

Produkt je 97,5% (e.e. podle chirální HPLC).

45

Příklad 8

Výroba (R)-(+)-amlodipinu z monodimethylsulfoxidového solvátu hemi-L-tartrátu R-(+)-amlodipinu

50

5 g monodimethylsulfoxidového solvátu hemi-L-tartrátu R-(+)-amlodipinu se suspenduje v 56 ml dichlormethanu a 56 ml 2N vodného hydroxidu sodného. Po 40 minutách se oddělí organický roztok a jednou se promyje vodou. Dichlormethan se oddestiluje a nahradí se hexanem

za vzniku suspenze. Pevná látka se odfiltruje a suší za vakua přes noc při 50 °C. Získá se 3,43 g (94 %) (R)-(+)-amlodipinu o teplotě tání 106 až 109 °C.

Analýza pro $C_{20}H_{25}N_2O_5Cl$

- 5 vypočteno: C 58,75, H 6,16, N 6,85
nalezeno: C 58,26, H 6,59, N 6,43 %

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

- 10 Produkt je 98,5% (e.e. podle chirální HPLC).

Příklad 9

- 15 Výroba monodimethylsulfoxidového solvátu hemi-D-tartrátu S-(-)-amlodipinu a monodimethylsulfoxidového solvátu hemi-L-tartrátu R-(+)-amlodipinu z (R,S)-amlodipinu

- 20 K míchanému roztoku 1,02 g (R,S)-amlodipinu v 5 ml dimethylsulfoxidu se přidá suspenze 0,099 g D-vinné kyseliny (0,25 molárního ekvivalentu) v 5 ml dimethylsulfoxidu. Vzniklá směs se míchá přes noc a vzniklá pevná látka se odfiltruje, promyje 2 ml acetonu a suší při 50 °C za vakua přes noc. Získá se 0,47 g (67 % teoretického výtěžku) monodimethylsulfoxidového solvátu hemi-D-tartrátu S-(-)-amlodipinu o teplotě tání 159 až 162 °C.

Analýza pro $C_{20}H_{25}N_2O_5Cl \cdot 0,5[C_4H_6O_6] \cdot C_2H_6OS$

- 25 vypočteno: C 51,29, H 6,10, N 4,98
nalezeno: C 51,45, H 6,13, N 4,77 %.

Produkt je více než 99,5% (d.e. podle chirální HPLC).

- 30 K filtrátu se potom přidá 0,099 g (0,25 molárního ekvivalentu) L-vinné kyseliny. Vzniklá směs se míchá přes noc a vzniklá pevná látka se odfiltruje, promyje 2 ml acetonu a vysuší při 50 °C za vakua. Získá se 0,33 g (47 % teoretického výtěžku) monodimethylsulfoxidového solvátu hemi-L-tartrátu R-(+)-amlodipinu o teplotě tání 159 až 162 °C.

Analýza pro $C_{20}H_{25}N_2O_5Cl \cdot 0,5[C_4H_6O_6] \cdot C_2H_6OS$

- 35 vypočteno: C 51,29, H 6,10, N 4,98
nalezeno: C 51,49, H 6,12, N 4,85 %.

Produkt je více než 99,5% (d.e. podle chirální HPLC).

40

Příklad 10

- 45 Výroba monodimethylsulfoxidového solvátu hemi-D-tartrátu S-(-)-amlodipinu a monodimethylsulfoxidového solvátu hemi-L-tartrátu R-(+)-amlodipinu z (R,S)-amlodipinu

- 50 Postupuje se způsobem popsaným v příkladu 9, ale místo dimethylsulfoxidu se použije směsi dimethylsulfoxidu a acetonu v objemovém poměru 50 : 50. Získá se 0,22 g (31 % teoretického výtěžku) monodimethylsulfoxidového solvátu hemi-D-tartrátu S-(-)-amlodipinu o teplotě tání 160 až 163 °C.

Analýza pro $C_{20}H_{25}N_2O_5Cl \cdot 0,5[C_4H_6O_6] \cdot C_2H_6OS$
 vypočteno: C 51,29, H 6,10, N 4,98
 nalezeno: C 51,13, H 6,03, N 4,91 %.

5

Produkt je 99,5% (d.e. podle chirální HPLC).

Dále se získá 0,19 g (27 % teoretického výtěžku) monodimethylsulfoxidového solvátu hemi-L-tartrátu R-(+)amlodipinu o teplotě tání 160 až 163 °C.

10

Analýza pro $C_{20}H_{25}N_2O_5Cl \cdot 0,5[C_4H_6O_6] \cdot C_2H_6OS$
 vypočteno: C 51,29, H 6,10, N 4,98
 nalezeno: C 51,39, H 6,01, N 4,82 %.

15

Produkt je 98% (d.e. podle chirální HPLC).

Příklad 11

20

Výroba monodimethylsulfoxidového solvátu hemi-D-tartrátu S-(-)-amlodipinu

Opakuje se postup popsaný v příkladu 1 se stejnými molárními poměry, ale za použití dimethylsulfoxidu s přísadou pomocného rozpouštědla specifikovanou v následující tabulce (% jsou objemová). Solvát je potom možno dále zpracovat na S-(-)-amlodipin postupy popsanými v příkladech 2 až 4.

25

Tabulka

Pomocné rozpouštědlo	Podíl pomocného rozpouštědla (% obj.)	Diastereomerický nadbytek podle HPLC (%)
voda	0,25	96,8
voda	0,5	87,7
aceton	1	94
dimethylacetamid	1	89
methylethylketon	2	97
tetrahydrofuran	2	96,7
ethylacetát	2	90,4
dichlormethan	2	93,2
dimethylformamid	2	93,2
toluen	2	72,3
aceton	5	95
isopropylalkohol	5	95
N,N'-dimethylpropylenmočovina	5	96,6
dimethylformamid	5	93,2
ethylacetát	5	79,2
dichlormethan	5	74
aceton	50	94

30

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Způsob výroby R-(+)- a/nebo S-(-)-izomeru amlodipinu, **vyznačující se tím**, že se směs těchto izomerů nechá reagovat s L- nebo D-vinnou kyselinou v rozpouštědle zvoleném z dimethylsulfoxidu nebo jeho směsí s alespoň jedním pomocným rozpouštědlem zvoleným z ketonů, alkoholů, etherů, amidů, esterů, chlorovaných uhlovodíků, vody, nitrilů nebo uhlovodíků, přičemž obsah dimethylsulfoxidu v rozpouštědlové směsi postačuje pro vysrážení dimethylsulfoxidového solvátu soli R-(+)-amlodipinu s kyselinou L-vinnou nebo dimethylsulfoxidového solvátu soli S-(-)-amlodipinu s kyselinou D-vinnou a potom se sraženina a/nebo matečný luh odděleně zpracují pro získání jednoho nebo obou požadovaných izomerů amlodipinu.
2. Způsob podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že se jako rozpouštědla použije dimethylsulfoxidu.
3. Způsob podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že se jako pomocného rozpouštědla použije vody, acetonu, dimethylacetamidu, methylethylketonu, tetrahydrofuranu, ethylacetátu, dichlormethanu, dimethylformamidu, toluenu, isopropylalkoholu nebo N,N'-dimethylpropylenmočoviny.
4. Způsob podle nároku 3, **vyznačující se tím**, že pomocné rozpouštědlo je přítomno v množství do 50 % objemových, vztaženo na objem dimethylsulfoxidu.
5. Způsob podle nároku 4, **vyznačující se tím**, že pomocné rozpouštědlo je přítomno v množství v rozmezí od 0,2 do 6 % objemových, vztaženo na objem dimethylsulfoxidu.
6. Způsob podle některého z předchozích nároků, **vyznačující se tím**, že se kyseliny L- nebo D-vinné použije v molárním množství odpovídajícím buď polovině \pm 10 % nebo čtvrtině \pm 10 % molárního množství amlodipinu.
7. Způsob podle některého z předchozích nároků, **vyznačující se tím**, že se vychází z výše uvedených sloučenin v množstvích vedoucích k vysrážení monodimethylsulfoxidového solvátu hemi-D-tartrátu S-(-)-amlodipinu nebo monodimethylsulfoxidového solvátu hemi-L-tartrátu R-(+)-amlodipinu, který se dále zpracuje na S-(-)- nebo R-(+)-izomer amlodipinu.
8. Monodimethylsulfoxidový solvát hemi-D-tartrátu S-(-)-amlodipinu, jako meziprodukt pro výrobu S-(-)-izomeru amlodipinu způsobem podle některého z nároků 1 až 7.
9. Monodimethylsulfoxidový solvát hemi-L-tartrátu R-(+)-amlodipinu, jako meziprodukt pro výrobu R-(+)-izomeru amlodipinu způsobem podle některého z nároků 1 až 7.
10. Monohydrát hemi-D-tartrátu (S)-(-)-amlodipinu, jako meziprodukt pro výrobu S-(-)-izomeru amlodipinu způsobem podle některého z nároků 1 až 7.
11. Monohydrát hemi-L-tartrátu (R)-(+)-amlodipinu, jako meziprodukt pro výrobu R-(+)-izomeru amlodipinu způsobem podle některého z nároků 1 až 7.

Konec dokumentu
