

RZECZPOSPOLITA
POLSKA



Urząd Patentowy
Rzeczypospolitej Polskiej

⑫ OPIS PATENTOWY ⑰ PL ⑪ 189666

⑬ B1

⑳ Numer zgłoszenia: 325757

⑤① IntCl⁷

㉑ Data zgłoszenia: 09.04.1998

C07D 211/90
C07D 211/80
C07D 211/86

⑤④

Sposób otrzymywania benzenosulfonianu amlodypiny

~~CZYTELNIA
OGÓLNA~~

④③ Zgłoszenie ogłoszono:
11.10.1999 BUP 21/99

⑦③ Uprawniony z patentu:
ADAMED Sp. z o.o., Piętków, PL

④⑤ O udzieleniu patentu ogłoszono:
30.09.2005 WUP 09/05

⑦② Twórcy wynalazku:
Marek Włostowski, Warszawa, PL
Maciej Wieczorek,
Ostrowiec Świętokrzyski, PL

⑦④ Pełnomocnik:
Sitkowska Jadwiga, PATPOL Sp. z o.o.

⑤⑦

1. Sposób otrzymywania benzenosulfonianu amlodypiny, **znamienny tym**, że sól amlodypiny z kwasem nieorganicznym lub organicznym, wybranym z następujących soli: octan, mrówczan, chlorooctan, bromowoderek, azotan, chlorowoderek, metanosulfonian, poddaje się reakcji z benzenosulfonianem metalu alkalicznego, w środowisku wodnym lub w środowisku woda-alkohol C₁-C₂.

PL 189666 B1

Sposób otrzymywania benzenosulfonianu amlodypiny

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób otrzymywania benzenosulfonianu amlodypiny, **znamienny tym**, że sól amlodypiny z kwasem nieorganicznym lub organicznym, wybranym z następujących soli: octan, mrówczan, chlorooctan, bromowodorek, azotan, chlorowodorek, metanosulfonian, poddaje się reakcji z benzenosulfonianem metalu alkalicznego, w środowisku wodnym lub w środowisku woda-alkohol C₁-C₂.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako sól amlodypiny stosuje się chlorowodorek.

3. Sposób według zastrz. 1 albo 2, **znamienny tym**, że jako benzenosulfonian metalu alkalicznego stosuje się benzenosulfonian sodu.

4. Sposób według zastrz. 1 albo 2, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się w mieszaninie woda-etanol, zawierającej 20 do 50% wagowych etanolu.

5. Sposób według zastrz. 1 albo 2, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się w środowisku wodnym.

6. Sposób według zastrz. 1 albo 2, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się w temperaturze 5-40°C.

* * *

Przedmiotem wynalazku jest sposób otrzymywania benzenosulfonianu amlodypiny, to jest monobenzenosulfonianu 2-(2-aminoetoksymetylo)-4-(2-chlorofenylo)-3-etoksykarbonylo-5-metoksykarbonylo-6-metylo-1,4-dihydropirydyny, przedstawionego wzorem I na załączonym rysunku.

Amlodypina jest nowoczesnym środkiem leczniczym zaliczanym do grupy blokerów kanału wapniowego. Odznacza się znaczną selektywnością wobec tętniczek oporowych i tętnic wieńcowych oraz szczególnymi właściwościami farmakokinetycznymi: dobrą biodostępnością, długim okresem półtrwania, powolnym narastaniem i ustępowaniem działania oraz długotrwałym utrzymywaniem się reakcji farmakologicznej przy braku istotnych interakcji z innymi lekami.

Dzięki tym zaletom amlodypina jest z powodzeniem stosowana w leczeniu nadciśnienia tętniczego jako lek pierwszego rzutu; z powodzeniem jest stosowana w leczeniu choroby wieńcowej w tym także duszniczy Prinzmetala oraz innych chorób układu krążenia.

Jakkolwiek amlodypina jest biologicznie aktywna w formie wolnej zasady, to jednak ze względów praktycznych korzystnie jest ją stosować w postaci soli z farmakologicznie dopuszczalnymi kwasami.

W europejskim zgłoszeniu patentowym nr 89167 opisano szereg farmaceutycznie dopuszczalnych soli amlodypiny, takich jak: chlorowodorek, bromowodorek, siarczan, fosforan, octan, maleinian, winian, cytrynian i inne. Jako szczególnie korzystny wyróżniono maleinian.

W polskim opisie patentowym nr 149532 opisano sposób wytwarzania benzenosulfonianu amlodypiny, polegający na działaniu na amlodypinę w postaci wolnej zasady kwasem benzenosulfonowym bądź alternatywnie solą amonową kwasu benzenosulfonowego w obojętnym rozpuszczalniku organicznym. W przykładach realizacji (przykład I i V) jako rozpuszczalnik zastosowano przemysłowy spirytus metylowany.

Otrzymywany w ten sposób benzenosulfonian amlodypiny został zastosowany jako przyjęta forma podawania amlodypiny zarówno w postaci tabletek jak również sterylnych roztworów wodnych.

Benzenosulfonian amlodypiny posiada szereg właściwości fizycznych, które wyjątkowo predystynują go jako farmakologicznie dostępną sól amlodypiny. Jest on związkiem trwałszym niż inne sole zarówno w stanie stałym jak i w roztworze; jest stosunkowo dobrze roz-

puszczalny w wodzie (4,6 mg/ml), a jednocześnie nie jest higroskopijny. pH nasyconego roztworu wodnego wynosi około 6,6 a więc jest stosunkowo bliskie pH krwi - 7,4. Wreszcie posiada znakomite właściwości mechaniczne, które powodują, że bardzo dobrze poddaje się procesowi formowania tabletek, tworząc dobre jakościowo tabletki, nie przywiera do sztancy tabletkarki, itp.

Jakkolwiek benzenosulfonian amlodypiny spełnia znakomicie warunki, jakie stawia się dobrej soli substancji farmaceutycznej, to jednak znany sposób jego wytwarzania posiada szereg mankamentów.

Otrzymywanie benzenosulfonianu amlodypiny sposobem opisanym w polskim opisie patentowym nr 149532 polega na reakcji wolnej amlodypiny z kwasem benzenosulfonowym. Proces prowadzi się w alkoholu, co powoduje zagrożenie pożarowe ze względu na palność alkoholu. Dodatkowym mankamentem jest fakt, że w reakcji stosuje się wolny kwas benzenosulfonowy, który jak powszechnie wiadomo jest związkami żrącym, powodującym korozję i szkodliwym. Dodatkowo, ze względu na silną higroskopijność, wymaga szczególnego zabezpieczenia podczas transportu i przechowywania i w praktyce występuje w postaci gęstej, oleistej substancji, zawierającej około 90% kwasu i około 10% wody.

Również alternatywny sposób wytwarzania powoduje zagrożenia. Co prawda niebezpieczny kwas benzenosulfonowy został zastąpiony przez jego sól amonową, co oczywiście eliminuje zagrożenia i niedogodności jego stosowania, ale w tym przypadku otrzymywaniu benzenosulfonianu amlodypiny towarzyszy wydzielanie się gazowego amoniaku, który jest trujący i niebezpieczny i musi być dodatkowo pochłaniany i dezaktywowany. Oczywiście dalej pozostaje zagrożenie związane z palnym alkoholem.

Omówione powyżej zagrożenia i trudności eliminuje w zupełności sposób według wynalazku.

Sposobem według wynalazku sól amlodypiny z kwasem nieorganicznym lub organicznym, wybranym z następujących soli: octan, mrówczan, chlorooctan, bromowoderek, azotan, chlorowoderek, metanosulfonian, poddaje się reakcji z benzenosulfonianem metalu alkalicznego, w środowisku wodnym lub w środowisku woda-alkohol C₁-C₂.

Szczególnie korzystnie stosuje się chlorowoderek, octan lub mrówczan amlodypiny.

Benzenosulfonian metalu alkalicznego obejmuje benzenosulfonian litu, sodu i potasu. Korzystnie stosuje się benzenosulfonian sodu, który jest tanim, bezpiecznym, trwałym i dostępnym w handlu produktem chemicznym.

Jako mieszaninę woda-alkohol korzystnie stosuje się mieszaninę wody i alkoholu etylowego, zawierającą od 20 do 50% wagowych etanolu.

Sposób według wynalazku w praktyce realizuje się przez sporządzenie roztworu bądź zawiesiny soli amlodypiny w wodzie lub w mieszaninie wody z alkoholem i dodanie, korzystnie w temp. 5-40°C podczas intensywnego mieszania roztworu benzenosulfonianu sodu w wodzie w ilości stechiometrycznej lub korzystnie w stosunku 1:1,15 mola soli sodowej na mol soli amlodypiny. Całość miesza się przez 10-60 minut, ewentualnie ogrzewa do 40°C, po czym chłodzi do temp. 10°C. Powstający osad benzenosulfonianu amlodypiny odsącza się przemywa dwukrotnie wodą i suszy. Jeżeli sól wypada w postaci oleju należy dodać kilka kryształów benzenosulfonianu amlodypiny w celu przyspieszenia procesu krystalizacji. Tak otrzymany produkt nie zawiera zanieczyszczeń. Proces można też prowadzić w ten sposób, że stały benzenosulfonian sodu dodaje się do soli amlodypiny. Również odwrotna kolejność dodawania reagentów tzn. dodawanie soli amlodypiny do roztworu benzenosulfonianu sodu w wodzie daje produkt o wysokiej czystości.

Poniżej przedstawiono przykłady wykonania wynalazku w celu jego zilustrowania:

Przykład 1

Do 150 ml wody dodano 71,5 g chlorowodoru amlodypiny i mieszano przez 15 min. w temp. 20°C. Porcjami dodano w ciągu 10 min. roztwór 33,3 g benzenosulfonianu sodu w 200 ml wody. Dodano szczyptę benzenosulfonianu amlodypiny jako zarodków krystalizacji i mieszano przez 40 min. Ochłodzono całość do 10°C, i odsączono otrzymany osad. Osad przemyto wodą destylowaną 3x100 ml i wysuszono. Otrzymano 80,0 g benzenosulfonianu amlodypiny o $t_f=201^\circ\text{C}$. Wydajność 88%.

Przykład 2

Do roztworu 4 g benzenosulfonianu sodu w 20 ml wody dodawano porcjami podczas mieszania w temp. 20°C 9,1 g mrówczanu amlodypiny. Po dodaniu całości mieszano przez 20 min., po czym schłodzono do 5°C i odsączono osad produktu. Osad przemyto wodą 2x10 ml i wysuszono pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymano 11,8 g benzenosulfonianu amlodypiny o $t_t=201^\circ\text{C}$. Wydajność 90%.

Przykład 3

Do roztworu 9,6 g bromowodoru amlodypiny w 25 ml wody dodawano porcjami podczas intensywnego mieszania 4 g benzenosulfonianu sodu. Po dodaniu całości mieszano przez 20 minut, ochłodzono do 5°C i postępując jak w przykładzie 2 otrzymano 11,6 g benzenosulfonianu amlodypiny o $t_t=201^\circ\text{C}$.

Przykład 4

Do roztworu 4 g benzenosulfonianu sodu w 10 ml wody dodawano porcjami mieszając w temp. 20°C roztwór 9,3 g octanu amlodypiny w 20 ml mieszaniny woda-etanol 1:1. Po dodaniu całości mieszano w ciągu 30 minut, ochłodzono do 5°C dodano kilka krzysztalów benzenosulfonianu amlodypiny i dodano dodatkowo 10 ml wody. Postępując dalej jak w przykładzie 2 otrzymano z wydajnością 83% benzenosulfonian amlodypiny o $t_t=201^\circ\text{C}$.

Przykład 5

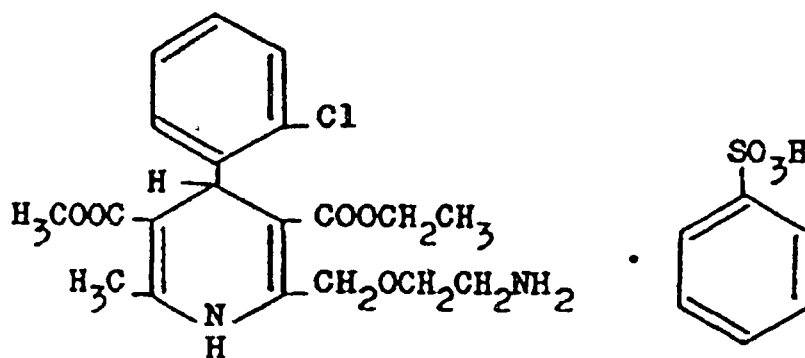
Wychodząc z 10,6 g chlorooctanu amlodypiny i 4 g benzenosulfonianu sodu, postępując jak w przykładzie 1 otrzymano z wydajnością 89% benzenosulfonian amlodypiny o $t_t=201^\circ\text{C}$.

Przykład 6

Wychodząc z 10,6 g metanosulfonianu amlodypiny i 4 g benzenosulfonianu sodu i postępując jak w przykładzie 1 otrzymano z wydajnością 81% benzenosulfonian amlodypiny o $t_t=201^\circ\text{C}$.

Przykład 7

Wychodząc z 9,4 g azotanu amlodypiny i 4 g benzenosulfonianu sodu i postępując jak w przykładzie 1 otrzymano z wydajnością 83% benzenosulfonian amlodypiny o $t_t=201^\circ\text{C}$.



Wzór I