



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 57722

(13) C2

(51) 7 C07D211/90

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ СОЛІ 3-ЕТИЛ-5-МЕТИЛ-2-(2-АМІНОЕТОКСИМЕТИЛ)-4-(2-ХЛОРФЕНІЛ)-6-МЕТИЛ-1,4-ДИГІДРО-3,5-ПІРИДИНДИКАРБОКСИЛАТУ І БЕНЗОЛСУЛЬФОКИСЛОТИ (БЕЗИЛАТУ АМЛОДИПІНУ)

1

(21) 98084353

(22) 10 08 1998

(24) 15 07 2003

(31) P 97 01379

(32) 12 08 1997

(33) HU

(46) 15 07 2003, Бюл. №7, 2003 р

(72) Божінг Даніель, НУ, Лакс Ковань Дьйордь, НУ, Шміг Дьйора, НУ, Крацна Дьйордь, НУ, Блашко Габор, НУ, Томп Петер, НУ, Надь Капман, НУ, Донат Верецкей Дьйордь, НУ, Немет Габор, НУ, Немет Норберт, НУ

(73) ЕПШ ДЬЙОДЬСЕРДЬЯР РТ, НУ

(56) SU, 1498388, АЗ, 1986

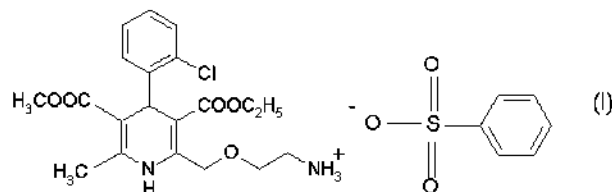
EP, A2, 0 089 167, 1983

EP, A1, 0 102 893, 1983

EP, A1, 0 599 220, 1993

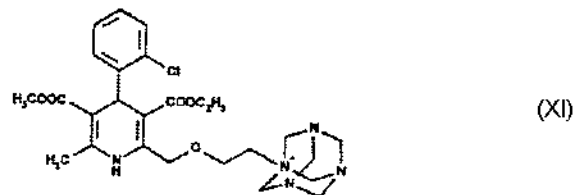
EP, A2, 0 168 841, 1983

(57) 1 Спосіб одержання солі 3-етил-5-метил-2-(2-аміноетоксиметил)-4-(2-хлорфеніл)-6-метил-1,4-дигідро-3,5-піридиндикарбоксилату і бензолсульфоїкислоти (безилату амлодипіну) формули (I)

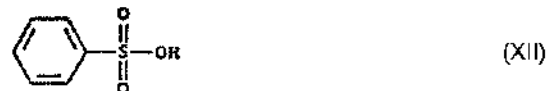


що включає реакцію сполуки формули (XI)

2



з бензолсульфоїкислотою формули (XII)



2 Спосіб згідно з п 1, який включає реакцію сполуки формули XI з бензолсульфоїкислотою формули XII у суміші води та органічного розчинника

3 Спосіб згідно з п 2, який включає використання органічного розчинника, який змішується з водою

4 Спосіб згідно з п 3, який включає використання одноатомних спиртів, які містять 1-3 атоми вуглецю

5 Спосіб згідно з п 2, який включає використання органічного розчинника, який частково змішується або не змішується з водою

6 Спосіб згідно з п 5, який включає використання одноатомних спиртів, які містять 4-8 атомів вуглецю, переважно, н-бутанолу або етилацетату

7 Спосіб згідно з будь-яким з пп 2-6, який включає використання бензолсульфоїкислоти, принаймні у чотирикратному надлишку у розрахунку на 1 моль сполуки формули XI

Даний винахід стосується нового способу одержання 3-етил-5-метил-2-(2-аміноетокси-метил)-4-(2-хлор-феніл)-6-метил-1,4-дигідро-3,5-піридиндикарбоксилату бензолсульфоїкислоти. Ця сполука є відомим фармакологічно активним інгредієнтом, що має Міжнародну непатентовану назву (МНН) бесилат амлодипіну.

Бесилат амлодипіну є кальцієвим антагоністом дигідропіридиндикарбоксилатного типу і має виражені антигіпертензивні й антиангінальні властивості.

вості

Відповідно до відомих методик, дигідропіридинний фрагмент амлодипіну одержують, використовуючи синтез Ганча, запропонований раніше для реакцій даного типу. Головною особливістю методу, описаного в патентних публікаціях EP 89,167 і HU 186,868, є те, що первинна аміногрупа утворюється на останній стадії синтезу, або в результаті видалення захисної групи з захищеної аміногрупи, або в результаті відновлення відпові-

(13) C2

(11) 57722

(19) UA

дного азиду захищена аміногрупа, або азидогрупа вводяться в молекулу шляхом взаємодії з ацетоацетатною компонентою синтезу Ганча

Відповідно до першого вищевказаного способу в синтезі Ганча взаємодіють 4-(2-аміноетокси)-ацетооцтовий ефір, 2-хлор-бензальдегід і ефір амінокротонової кислоти, або в окремому випадку даного способу, 4-(2-аміноетокси)-ацетооцтовий ефір спочатку конденсується з 2-хлор-бензальдегідом, і далі, у такий спосіб отримане "лідне" похідне, взаємодіє з амінокротоновим ефіром. Амлодипін одержують шляхом видалення захисної групи з похідного дигідропіридину, що містить захищену первинну аміногрупу, отриманого в ході синтезу Ганча

Відповідно до іншого вищевказаного способу в синтезі Ганча взаємодіють 4-(2-азидетокси)-ацетооцтовий ефір, 2-хлор-бензальдегід і ефір амінокротонової кислоти. Первинна аміногрупа амлодипіну утвориться при відновленні азидогрупи

У згаданій вище публікації EP описуються солі амлодипіну і відповідних кислот. Зазначені солі одержують з амлодипіну шляхом реакції солеутворення. Найбільш важливою з них є сіль малеїнової кислоти

Недоліком вищевказаних методів є відносно низький вихід продукту на кожній стадії реакції (вихід у синтезі Ганча навіть не описується). Більш того, відомо, що азиди є вибуховонебезпечними речовинами (див. посилання С А 105 11321t стосовно азидосполук)

В патентній публікації DE 3,710,457 описуються солі амлодипіну і бензолсульфофосфати та спосіб їх одержання. Відповідно до даного патенту зазначена сіль має значні переваги перед іншими відомими солями амлодипіну, особливо при введенні цієї солі в лікарські композиції. Бесилат амлодипіну одержують шляхом реакції амлодипінової основи або амонійної солі амлодипіну з розчином бензолсульфофосфати в інертному розчиннику і наступним виділенням в такий спосіб отриманого бесилату амлодипіну з реакційної суміші

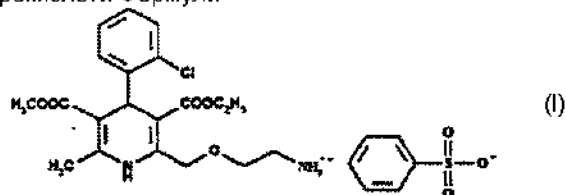
У патентній публікації EP 599,220 описується новий спосіб одержання бесилату амлодипіну. Похідну амлодипіну, що містить тритильну захисну групу на первинній аміногрупі, одержують шляхом стандартного синтезу Ганча. Тритильна захисна група видаляється в процесі гідролізу, проведеному в присутності бензолсульфофосфати. Таким чином, бесилат амлодипіну одержують без виділення амлодипінової основи. Суттєвим недоліком даного способу є низький вихід продукту. Іншим значним недоліком є те, що чистий кінцевий продукт можна одержати тільки з використанням досить складних методів. По відношенню до 2-хлор-бензальдегіду повний вихід становить 7%

Метою даного винаходу було подолати названі недоліки відомих методів і розробити спосіб, що дозволяє одержати бесилат амлодипіну з високим виходом, простий у виконанні та такий, що включає виділення амлодипінової основи

Зазначена мета була досягнута і було отримано спосіб, описаний у даному винаході

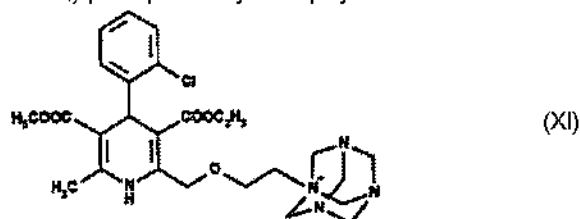
Згідно з даним винаходом було розроблено

спосіб одержання солі 3-етил-5-метил-2-(2-аміноетокси-метил)-4-(2-хлор-феніл)-6-метил-1,4-дигідро-3,5-пиридин-дикарбоксилату і бензолсульфофосфати Формули



що включає

а) реакцію сполуки Формули

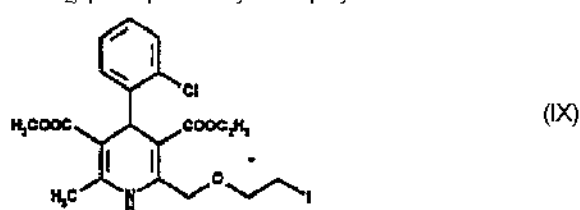


з бензолсульфофосфатом Формули



або

а) реакцію сполуки Формули

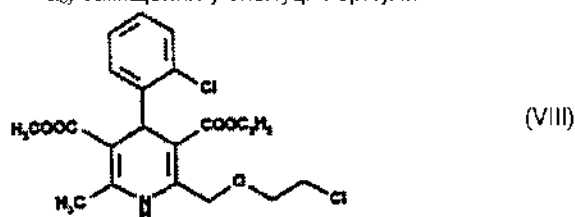


з гексаметилентетраміном Формули



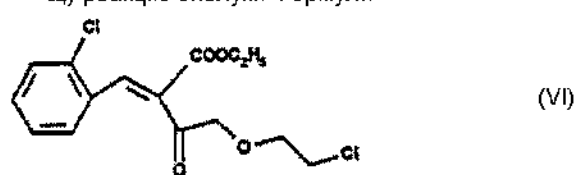
і реакцію отриманої в такий спосіб сполуки Формули XI з бензолсульфофосфатом Формули XII, або

а) заміщення у сполуці Формули

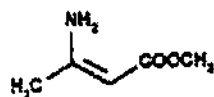


хлору на йод, реакцію отриманої в такий спосіб сполуки Формули IX з гексаметилентетраміном Формули X та реакцію отриманої в такий спосіб сполуки Формули XI з бензолсульфофосфатом Формули XII, або

а) реакцію сполуки Формули



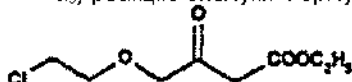
з метил-3-амінокротоном Формули



(VII)

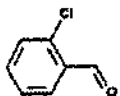
заміщенням в отриманій в такий спосіб сполуці Формули VIII хлору на йод, реакцію отриманої в такий спосіб сполуки Формули IX з гексаметилентетраміном Формули X та реакцію отриманої таким чином сполуки Формули XI із бензолсульфокислотою Формули XII, або

а<sub>5</sub>) реакцію сполуки Формули



(IV)

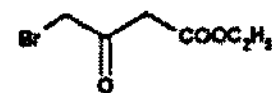
з 2-хлор-бензальдегідом Формули



(V)

реакцію отриманої в такий спосіб сполуки Формули VI з метил-3-амінокротонатом Формули VII, заміщенням в отриманій таким чином сполуці Формули VIII хлору на йод, реакцію отриманої в такий спосіб сполуки Формули IX з гексаметилентетраміном Формули X та реакцію отриманої в такий спосіб сполуки Формули XI з бензолсульфокислотою Формули XII, або

а<sub>6</sub>) реакцію етил-4-бром-ацетоацетату Формули



(II)

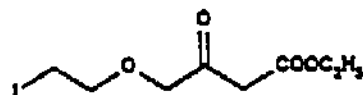
з етиленхлоргідринном Формули



(III)

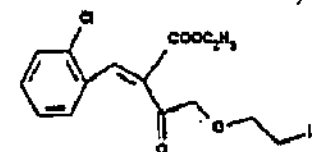
реакцію отриманої в такий спосіб сполуки Формули IV з 2-хлорбензальдегідом Формули V, реакцію отриманої в такий спосіб сполуки Формули VI з метил-3-амінокротонатом Формули VII, заміщенням в отриманій в такий спосіб сполуці Формули VIII хлору на йод, реакцію отриманої в такий спосіб сполуки Формули IX з гексаметилентетраміном Формули X та реакцію отриманої в такий спосіб сполуки Формули XI з бензолсульфокислотою Формули XII, або

а<sub>7</sub>) заміщення в сполуці Формули IV хлору на йод, реакцію отриманої таким чином сполуки Формули



(XIII)

з 2-хлорбензальдегідом Формули V, реакцію отриманої в такий спосіб сполуки Формули



(XIV)

з метил-3-амінокротонатом Формули VII, реакцію отриманої в такий спосіб сполуки Формули IX з гексаметилентетраміном Формули X та реакцію отриманої в такий спосіб сполуки Формули XI з бензолсульфокислотою Формули XII

Відмінною рисою даного винаходу є те, що в синтезі Ганча бензиліденове похідне Формули VI, отримане з етил-4-(2-хлоретокси)-ацетоацетату Формули IV і 2-хлор-бензальдегіду Формули V, взаємодіє з ефіром амінокротонової кислоти Формули VII, у результаті чого одержують із гарним виходом нове похідне 2-хлоретоксидигідропіридину Формули VIII і після заміщення хлору на йод нове похідне 2-йодетоксидигідропіридину Формули IX.

Сполуки Формул VIII і IX є новими, раніше не описаними в літературі. Бесилат амлодипіну одержують за допомогою нового методу амонілізу галогенопохідного шляхом так названої реакції Делепіна, що має ряд переваг. Галоген заміщається на аміногрупу, причому в якості джерела аміаку використовується гексаметилентетрамін. Отримана сіль уротропіну розкладається бензолсульфокислотою, бесилат амлодипіну виділяють прямо з реакційної суміші. Даний процес є новим, раніше не описаним у літературі.

Спосіб згідно даного винаходу відрізняється від описаних раніше тим, що первинна аміногрупа вводиться у молекулу не в складі ефіру ацетооцтової кислоти в захищеній формі і наступним зняттям захисної групи, але за допомогою реакції заміщення галогену на аміногрупу, яку проводять після синтезу Ганча, із використанням відповідної сполуки галогену. Відмінною рисою даного винаходу є те, що зазначена реакція здійснюється способом, раніше не описаним у літературі, у результаті якого утворюється не амлодипінова основа, а необхідна сіль - бесилат амлодипіну.

Дана реакція подана на схемі

Перша стадія синтезу згідно даного винаходу являє собою реакцію алкилювання етиленхлоргідрину Формули III (2-хлоретанолу) етил-4-бромацетоацетатом Формули II. Отримана в такий спосіб сполука Формули IV є новою. Дана реакція здійснюється відомим способом застосовується відповідний інертний розчинник, переважно аліфатичний або аlicyclic ефір, наприклад, тетрагідрофуран, температура біля - 10°C або нижче. Бромистий водень, що утворюється, зв'язується з речовиною основного характеру, переважно з гідридом натрію, що використовується у формі суспензії в маслі, або у формі попередньо очищеної від парафінів. Реакційна суміш обробляється звичайним способом кислотою, нейтралізується та екстрагується. Чистий продукт одержують фракційною перегонкою у вакуумі.

Наступна стадія синтезу являє собою реакцію альдольної конденсації ефіру хлоретоксиацетооцтової кислоти Формули IV з 2-хлорбензальдегідом Формули V. Продуктом реакції є "лігдне" похідне Формули VI. Реакцію між альдегідом і похідним ацетооцтової кислоти переважно здійснюють в присутності каталізатора ацетату піперидину, у результаті чого одержують 2-хлорбензиліден-4-хлоретокси-ацетоацетат Формули VI із досить високим виходом. Кількість каталізатора ацетату піперидину, що використовується, - 0,01-0,1 моля в розрахунку на 1 моль сполуки Формули IV. Для проведення реакції можуть бути використані полярні протонні розчинники, переважно спирти, особливо, ізопропанол. Температура реакції - 10-60°C.

хоча можна здійснювати реакцію і при кімнатній температурі. Час проведення реакції від 5 до 10 годин, переважно -10 годин. Потім із реакційної суміші відганяють розчинник і промивають її водою. Отриманий в такий спосіб продукт використовується для подальших хімічних перетворень.

Також можна використовувати сполуку Формули VI для наступної хімічної реакції без відгону розчинника.

Наступна стадія синтезу полягає в одержанні сполуки Формули VIII за допомогою синтезу Ганча. Реакцію здійснюють при кип'ятінні суміші похідного бензилідену Формули VI і амінокротонату Формули VII у відповідному органічному розчиннику. В якості розчинника переважно використовують  $C_{14}$  - спирт (зокрема, ізопропанол, метанол або етанол), або полярний апротонний розчинник (наприклад, ацетонтрил), або суміш згаданих розчинників.

Також реакцію можна здійснювати між 2-хлорбензальдегідом Формули V, кетоефіром Формули IV і амінокротонатом Формули VII без виділення похідного бензилідену Формули VI. Час реакції - не більш 15-20 годин. Після завершення реакції реакційну суміш обробляють звичайним способом (охолодження, фільтрація).

На наступній стадії синтезу сполуку Формули VIII перетворюють у сполуку Формули IX. Хлор заміщують на йод за допомогою відомої реакції Фінкельштейна. Реакцію здійснюють із йодидом лужного металу, наприклад, йодидом натрію. Відповідно до літературних даних, із погляду на розчинність взаємодіючих речовин, у якості розчинника краще використовувати ацетон. Згідно даного винаходу реакцію можна здійснювати в ацетоні. Однак використання висококиплячих спиртів (наприклад, ізопропанолу) дає ряд переваг. Реакцію можна здійснювати при нагріванні, переважно при кипінні реакційної суміші. Час реакції становить не більш 20-25 годин. Далі реакційну суміш обробляють звичайним способом (фільтрація після інтенсивного охолодження). Похідне дигідропіридину Формули IX одержують із високим виходом.

Альтернативним способом згідно даного винаходу є заміщення хлору на йод у хлоретоксиацетата Формули IV. У результаті реакції одержують йодацетата Формули XIII. Реакцію здійснюють в ацетоні при температурі кипіння реакційної суміші. Кінцевий продукт очищують фракційною перегонкою. Отриману у такий спосіб сполуку Формули XIII перетворюють у похідне бензилідену Формули XIV шляхом реакції з 2-хлорбензальдегідом Формули V. Дану реакцію здійснюють як описано вище (див реакцію між сполуками Формул IV і V). Отримана у такий спосіб сполука Формули XIV реагує зі сполукою Формули VII з одержанням похідного йодетоксидигідропіридину Формули IX. Дана реакція здійснюється аналогічно описаній раніше реакції Ганча.

Наступна стадія синтезу згідно даного винаходу полягає в одержанні четвертинної солі шляхом реакції йод-похідного Формули IX - як більш реакційно-здатного, ніж хлоретокси-дигідропіридин Формули VIII - з гексаметилентетраміном (уротропіном) Формули X. Згідно літературних даних солі такого типу звичайно отримують у неполярних апротонних розчинниках. Однак, було виявлено,

що застосування в якості розчинників нижчих спиртів (наприклад, метанолу, етанолу, ізопропанолу) або ацетонтрипу дає кращі результати для реакції між сполуками Формул IX і X. Реагенти можна використовувати в еквімолярних кількостях, однак, уротропін Формули X краще взяти в надлишку 10-15 %. Реакцію варто здійснювати при температурі в діапазоні від кімнатної до точки кипіння, оптимальна температура 40-55°C. Реагенти можна одночасно додавати в розчинник, або, що краще, поступово додавати невеликими порціями йод-похідне Формули IX у розчин гексаметилентетраміну. Час реакції становить 20-50 годин, як правило, 30-40 годин. Четвертинна сіль дигідропіридин-уротропіну Формули XI осаджується у вигляді твердого осаду і може бути легко відфільтрована при кімнатній температурі. Ступінь чистоти отриманого продукту є достатньою для одержання кінцевого продукту і не вимагає додаткового очищення.

Наступна стадія синтезу являє собою гідроліз четвертинної солі Формули XI із бензолсульфокислотою Формули XII, у результаті якого одержують бесилат амлодипіну Формули I.

Гідроліз із бензолсульфокислотою здійснюють у суміші води й органічного розчинника. З цією метою можна використовувати органічні розчинники, які змішуються з водою, частково змішуються з водою або не змішуються з водою. З розчинників, що змішуються з водою, краще застосовувати спирти з нерозгалуженим та розгалуженим ланцюгом, що мають 1-3 атома вуглецю (метанол, етанол, ізопропанол). З розчинників, що частково змішуються або не змішуються з водою, краще використовувати спирти з 4-8 атомами вуглецю (наприклад, n-бутанол) або етилацетат. Реакцію можна здійснювати в діапазоні температур від кімнатної до точки кипіння розчинника, або при кип'ятінні. Бензолсульфокислоту варто брати, принаймні, у 4-х мольному надлишку відносно сполуки Формули XI. Для практичних цілей надлишок бензолсульфокислоти не повинний перевищувати 10 молярних еквівалентів. Для створення найбільш сприятливого середовища реакцію здійснюють із використанням 5 молярних еквівалентів бензолсульфокислоти. Далі реакційну суміш обробляють звичайним способом.

Вихідні реагенти Формул III, V, X та XII є в продажу. Бромацетата Формули II - відома сполука і може бути отримана методами, описаними в патентних публікаціях US 3,786,082 і EP 102,893. Амінокротонат Формули VI також добре відомий (HU 202,474).

Проміжні сполуки Формул IV, VI, VIII, IX, XI, XIII і XIV є новими, раніше не описаними в літературі.

Новизна згідно даного винаходу полягає в тому, що отримано нові сполуки Формул IV, VI, VIII, IX, XIII і XIV та розроблено методи їхнього синтезу.

Сполуки дигідропіридин-дикарбоксилатної структури є змішаними ефірами і містять асиметричний центр. Такі сполуки можуть існувати у вигляді пари енантіомерів, які можна розділити методами, відомими з літературних джерел. Даний винахід включає індивідуальні ізомери (право- і лівообертальні ізомери) і їхні суміші (включаючи рацемічні суміші).

Відповідно до способу згідно даного винаходу, кінцевий продукт Формули I одержують із нових проміжних продуктів, раніше не описаних у літературі. Гідроліз четвертинної солі Формули XI із бензолсульфокислотою є новим процесом.

Перевага способу згідно даного винаходу полягає у високому виході продуктів на кожній стадії синтезу. Вихід на стадії циклізації Ганча згідно даного винаходу вище, чим в інших відомих реакціях циклізації при одержанні амлодипіну. Інша перевага способу згідно даного винаходу полягає в тому, що немає необхідності виділяти основу амлодипіну, тому що четвертинна сіль утворюється за одну стадію при осадженні. Даний спосіб придатний для промислового виробництва, причому не вимагає спеціального устаткування.

Інші деталі згідно даного винаходу описані в наступних Прикладах без обмеження об'єму охорони зазначених Прикладів.

#### Приклад 1

##### Етил-4-(2-хлоретокси)-ацетоацетат(IV)

10,38г (0,25моля) 57,8% гідриду натрію додають до 110мл тетрагідрофурану. Суміш охолоджують до температури між -10°C та -20°C, потім при цій температурі додають 10,08г (0,125моля) етиленхлоргідрину (III), продуваючи суміш азотом. Суміш перемішують 20 хвилин, після чого додають розчин 26,18г (0,125моля) етил-4-бромацетоацетату (II) у 35мл тетрагідрофурану. Реакційну суміш перемішують 20 хвилин, допускаючи нагрівання до кімнатної температури, витримують при цій температурі 6 годин та вливають у 270мл 1н соляної кислоти при охолодженні, потім екстрагують дихлорметаном. Органічний шар висушують, розчинник відганяють. Кубовий залишок очищують від парафінів обробкою сумішшю ацетонтрилу та бензолу (1:1). Продукт одержують фракційною перегонкою у вакуумі. У такий спосіб одержують 17,47г необхідної речовини з виходом 87%, з температурою кипіння 110°C при 2мм рт.ст.

Елементарний аналіз сполуки Формули  $C_8H_{13}ClO_4$  (208,41)

|              |          |         |           |
|--------------|----------|---------|-----------|
| розрахований | C 46,05% | H 6,28% | Cl 16,99% |
| визначений   | C 46,45% | H 6,11% | Cl 16,52% |

#### Приклад 2

##### Етил-4-(2-йодетокси)-ацетоацетат(XIII)

До розчину 19г (91ммоль) етил-4-(2-хлоретокси)-ацетоацетату (IV) у 380мл ацетону додають 134,4г (91ммоль) йодиду натрію. Реакційну суміш кип'ятять 13 годин. Неорганічну речовину відфільтровують, фільтрат відганяють у вакуумі. Кубовий залишок розчиняють у дихлорметані, розчин промивають водою, висушують і відганяють. Продукт одержують фракційною перегонкою у вакуумі. Крапка кипіння 170°C при 0,1мм рт.ст. У такий спосіб одержують 18,9г потрібної речовини з виходом 67%.

Елементарний аналіз сполуки Формули  $C_8H_{13}IO_4$  (300,091)

|              |          |         |
|--------------|----------|---------|
| розрахований | C 32,02% | H 4,37% |
|--------------|----------|---------|

|              |          |
|--------------|----------|
| розрахований | C 58,08% |
| визначений   | C 56,10% |

#### Приклад 3

##### 3-етил-5-метил-2-(2-йодетокси)-метил-4-(2-

|            |          |         |
|------------|----------|---------|
| визначений | C 31,86% | H 4,36% |
|------------|----------|---------|

#### Приклад 3

##### Етил-4-(2-хлоретокси)-2-(2-хлорбензиліден)-ацетоацетат(VI)

16,64г (0,118ммоль) 2-хлорбензальдегду (V) та 24,7г (0,118ммоль) етил-4-(2-хлоретокси)-ацетоацетату (IV), розчинені в 365мл ізопропанолу, у присутності ацетату піперидину в якості катализатора [10г(11,8ммоль) піперидину + 0,7г (11,8ммоль) оцтової кислоти] реагують при кімнатній температурі протягом 10 годин. Потім розчинник відганяють, кубовий залишок розчиняють у дихлорметані, промивають водою і висушують. Органічну фазу відганяють у вакуумі. У такий спосіб одержують 37,9г необхідного продукту у вигляді масла жовтого кольору, з виходом 97%.

Елементарний аналіз сполуки Формули  $C_{15}H_{16}Cl_2O_4$  (331,203)

|              |          |         |           |
|--------------|----------|---------|-----------|
| розрахований | C 54,39% | H 4,87% | Cl 21,41% |
| визначений   | C 53,69% | H 5,03% | Cl 20,98% |

#### Приклад 4

##### Етил-4-(2-йодетокси)-2-(2-хлорбензиліден)-ацетоацетат(XIV)

10г (33ммоль) етил-4-(2-йодетокси)-ацетоацетату (XIII) і 4,84г (33ммоль) 2-хлорбензальдегду (V), розчинені в 100мл ізопропанолу, реагують у присутності ацетату піперидину в якості катализатора [0,28г (3,3ммоль) піперидину + 1,198г (3,3ммоль) оцтової кислоти] при кімнатній температурі протягом 10 годин. Потім розчинник відганяють, кубовий залишок розчиняють у дихлорметані, промивають водою і висушують. Органічну фазу відганяють у вакуумі. У такий спосіб одержують 11,55г потрібного продукту у вигляді масла червоно-бурого кольору, із виходом 83%.

Елементарний аналіз сполуки Формули  $C_{15}H_{16}ClIO_4$  (422,643)

|              |          |         |          |
|--------------|----------|---------|----------|
| розрахований | C 42,63% | H 3,82% | Cl 8,39% |
| визначений   | C 43,00% | H 4,12% | Cl 8,13% |

#### Приклад 5

##### 3-етил-5-метил-2-(2-хлоретоксиметил)-4-(2-хлорфеніл)-6-метил-1,4-дигідро-3,5-пиридиндикарбоксилат (VIII)

36г (0,1087моля) етил-4-(2-хлоретокси)-2-(2-хлорбензиліден)-ацетоацетату (VI) і 12,5г (0,1087моля) метил-3-амінокротонату(VII), розчинені в 355мл ізопропанолу реагують при температурі кипіння реакційної суміші протягом 20 годин. Потім суміш охолоджують до температури від 0°C до -5°C та залишають на ніч у холодильнику.

Наступного ранку осад відфільтровують, добре промивають холодним ізопропанолом і діізопропіловим ефіром. Далі, продукт перекристалізують із діізопропілового ефіру або водного розчину оцтової кислоти (якщо необхідно). У такий спосіб одержують 21,88г потрібної речовини з температурою плавлення 152-154°C, вихід становить 47%. Елементарний аналіз сполуки Формули  $C_{20}H_{23}Cl_2NO_5$  (428,32)

|         |         |           |
|---------|---------|-----------|
| H 5,41% | N 3,27% | Cl 16,56% |
| H 5,42% | N 3,37% | Cl 16,18% |

##### хлорфеніл)-6-метил-1,4-дигідро-3,5-пиридиндикарбоксилат (IX)

## Метод а)

Суміш з 16г (37ммоль) 3-етил-5-метил-2-(2-хлоретоксиметил)-4-(2-хлорфеніл)-6-метил-1,4-дигідро-3,5-пиридиндикарбоксилату (VIII), 55,46г (370ммоль) йодиду натрію і 183мл ізопропанолу перемішують при кип'ятінні протягом 20 годин. Потім реакційну суміш охолоджують до температури між 0°C та -5°C і витримують у холодильнику протягом ночі. Наступного ранку осад відфільтровують і промивають холодним ізопропанолом. Продукт перекристалізують із ізопропанолу. У такий спосіб одержують 16,35г потрібної речовини, температура плавлення якої 152-154°C, з виходом 85%. Елементарний аналіз сполуки. Формули  $C_{20}H_{23}ClINO_5$  (428,32)

розрахований С 46,22%

визначений С 45,92%

## Метод б)

Суміш із 11г (26ммоль) етил-4-(2-йодетокси)-2-(2-хлорбензиліден)ацетатацетату (XIV), 2,98г (26ммоль) метил-3-амінокротонату (VII) і 110мл ізопропанолу кип'ятять протягом 8 годин. Потім розчинник відганяють, кубовий залишок перекристалізують із холодного ізопропанолу, фільтрують і промивають холодним ізопропанолом. Продукт перекристалізують із ізопропанолу. У такий спосіб одержують 2,97г потрібної речовини, температура плавлення якої 152-155°C, з виходом 22%.

## Приклад 7

Йодид 3-етил-5-метил-2-(2-іл-етоксиметил)-4-(2-хлорфеніл)-6-метил-1,4-дигідро-3,5-1 пиридиндикарбоксилат-гексаміну (XI)

1,77г (12,7ммоль) гексаметилентетраміну (X) додають до 15мл ацетонітрилу. Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 10 хвилин, нагрівають до 45-50°C, потім 6,0г (115ммоль) 3-етил-5-метил-2-(2-йодетокси)-метил-4-(2-хлорфеніл)-6-метил-1,4-дигідро-3,5-пиридиндикарбоксилату (IX) добавляють невеликими порціями протягом 2 годин. Реакційну суміш перемішують при цій температурі 40 годин, охолоджують до кімнатної температури, фільтрують і добре промивають ацетонітрилом і дихлорметаном. У такий спосіб одержують 6,83г необхідної речовини у вигляді білого порошку, температура плавлення

якого 177-179°C, із виходом 90%.

Елементарний аналіз сполуки. Формули  $C_{26}H_{35}ClIN_5O_5$  (859,957)

розрахований С 47,32% Н 3,35% N 10,61%

визначений С 46,84% Н 5,42% N 10,40%

## Приклад 8

Сіль 3-етил-5-метил-2-(2-аміноетоксиметил)-4-(2-хлорфеніл)-6-метил-1,4-дигідро-3,5-пиридиндикарбоксилату та бензолсульфоїкислоти (бесилат амлодипіну) (I)

## Метод а)

Суміш 3,3г (5ммоль) йодиду 3-етил-5-метил-2-(2-іл-етоксиметил)-4-(2-хлорфеніл)-6-метил-1,4-дигідро-3,5-пиридиндикарбоксилат-гексаміну (XI), 3,95г (25ммоль) бензолсульфоїкислоти (XII), 350мл н-бутанолу і 350мл води нагрівають до кипіння і кип'ятять протягом 45,70хв при 100-105°C. Після перемішування. Потім реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури, розділяють водні й органічні шари. Органічний шар промивають водою, висушують і відганяють розчинник.

Кубовий залишок кристалізують при витримуванні в холодному етилацетаті в холодильнику протягом ночі. Наступного ранку кристалічний продукт відфільтровують, промивають холодним етилацетатом і висушують. Висушений продукт ретельно промивають водою, сушать і перекристалізують з ацетонітрилу. У такий спосіб одержують 1,5г бесилату амлодипіну. Вихід 52,9%, температура плавлення 202-203°C.

## Метод б)

Суміш 8,9г (0,013моля) йодиду 3-етил-5-метил-2-(2-іл-етоксиметил)-4-(2-хлорфеніл)-6-метил-1,4-дигідро-3,5-пиридиндикарбоксилат-гексаміну (XI), 10,54г (0,068моля) бензолсульфоїкислоти (XII), 535мл метанол і 535мл води кип'ятять протягом 1 години. Потім реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури, промивають водою, висушують і відганяють розчинник. Кубовий залишок кристалізують при витримуванні в ацетонітрилі в холодильнику протягом ночі. У такий спосіб отримують 4,18г бесилату амлодипіну. Вихід 55,4%, температура плавлення 205-206°C (ацетонітрил).

Елементарний аналіз сполуки. Формули  $C_{26}H_{31}ClN_2O_8S$  (567,055)

розрахований

С 55,07%

Н 5,51%

N 4,94%

Cl 6,25%

S 5,65%

визначений

С 54,71%

Н 5,55%

N 4,95%

Cl 6,05%

S 5,57%

