



(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 311 112**

(51) Int. Cl.:
C07D 211/90 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Número de solicitud europea: **03761517 .6**

(96) Fecha de presentación : **26.06.2003**

(97) Número de publicación de la solicitud: **1532110**

(97) Fecha de publicación de la solicitud: **25.05.2005**

(54) Título: **Procedimiento industrial para la síntesis de dicarboxilato de isobutilmetil 1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-(2-nitrofenil)-3,5-piridina (nisoldipina).**

(30) Prioridad: **01.07.2002 IT MI02A1445**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.02.2009

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.02.2009

(73) Titular/es: **ERREGIERRE S.p.A.**
Via Francesco Baracca, 19
24060 San Paolo D'Argon, Bergamo, IT

(72) Inventor/es: **Ferrari, Massimo;**
Ghezzi, Marcello;
Alberelli, Manuel y
Ambrosini, Alberto

(74) Agente: **Álvarez López, Fernando**

ES 2 311 112 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Procedimiento industrial para la síntesis de dicarboxilato de isobutilmetil 1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-(2-nitrofenil)-3,5-piridina (nisoldipina).

Campo de la invención

La presente invención se refiere a un procedimiento para la síntesis de dicarboxilato de isobutilmetil 1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-(2-nitrofenil)-3,5-piridina (nisoldipina).

Técnica anterior

La nisoldipina es una sustancia farmacológicamente activa como antagonista del calcio y antihipertensivo.

Los procedimientos de síntesis de nisoldipina son conocidos en la materia, por ejemplo, aquellos descritos en las patentes USP 4.154.839 y USP 4.600.778.

Dichas patentes describen rutas sintéticas que dan lugar a la formación, como impurezas características de la nisoldipina, del derivado de dimetil éster (dicarboxilato de dimetil 1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-(2-nitrofenil)-3,5-piridina: impureza A) y del derivado de diisobutil éster (dicarboxilato de diisobutil 1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-(2-nitrofenil)-3,5-piridina: impureza E).

En particular, la patente básica USP 4.154.839 describe que dicha preparación se lleva a cabo en un disolvente alcohólico, pero no especifica la pureza cromatográfica de la nisoldipina obtenida.

Las pruebas llevadas a cabo por el solicitante según el procedimiento descrito en la USP 4.154.839 (Ejemplo 1) muestran un contenido en impurezas del orden del 3% (en lo referente a la impureza A) y del 2% (en lo referente a la impureza E).

Considerando la enorme similitud entre dichas impurezas y la nisoldipina, es muy difícil purificar la nisoldipina a partir de ellas. Se deduce que el rendimiento anteriormente mencionado no se corresponde con el rendimiento real del producto final purificado, obtenido mediante técnicas complejas y en cualquier caso provoca una pérdida del producto con respecto al producto bruto obtenido.

Por tanto, se percibió una profunda necesidad de un nuevo procedimiento de síntesis de la nisoldipina que dé un producto final de pureza elevada especialmente en lo que se refiere a las dos impurezas características de la nisoldipina, es decir, el derivado de dimetil éster (A) y el derivado de diisobutil éster (E), y fácilmente aprovechable a escala comercial, basado en el uso de reactivos de bajo coste y disponibles comercialmente y que no requiera la purificación de la nisoldipina bruta, que es compleja, costosa y supone un incremento en las pérdidas de rendimiento.

Resumen

Ahora se ha encontrado un nuevo procedimiento para la síntesis de nisoldipina exento de los inconvenientes de los procedimientos conocidos en la materia.

Sorprendente e inesperadamente el solicitante ha encontrado un nuevo procedimiento para la síntesis de dicarboxilato de isobutilmetil 1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-(2-nitrofenil)-3,5-piridina (nisoldipina) que comprende la reacción de acetoacetato de isobutil 2-(2-nitrobencilideno) con 3-aminocrotonato de metilo en un disolvente apolar, por ejemplo, disolventes alifáticos o cicloalifáticos, en particular ciclohexano y/o n-hexano, para dar nisoldipina bruta, cuya purificación mediante cristalización simple en una mezcla de acetona/agua da un producto final nisoldipina con una pureza elevada (> 99,5%, por HPLC) especialmente en lo que se refiere a las dos impurezas características de la nisoldipina, es decir, el derivado de dimetil éster (A) y el derivado de diisobutil éster (E).

La nisoldipina bruta obtenida según la presente invención se puede convertir en un producto final nisoldipina de pureza elevada mediante un procedimiento de purificación simple, tal como cristalización, puesto que el grado de pureza de la nisoldipina bruta anteriormente mencionada ya excede el 99% (por HPLC).

Descripción detallada de la invención

Es por tanto un objeto de la presente invención proporcionar un procedimiento para la síntesis de dicarboxilato de isobutilmetil 1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-(2-nitrofenil)-3,5-piridina (nisoldipina) que comprende la reacción de acetoacetato de isobutil 2-(2-nitrobencilideno) con 3-aminocrotonato de metilo, añadidos a la mezcla de reacción en una sola porción o de forma fraccionada, en presencia o en ausencia de 4-dimetilaminopiridina, en un disolvente apolar, por ejemplo, disolventes alifáticos o cicloalifáticos, en particular ciclohexano y/o n-hexano, para dar nisoldipina bruta, aislada directamente del disolvente de reacción o por filtración en una mezcla de agua/metanol, después de la eliminación del disolvente de reacción por destilación.

La nisoldipina bruta obtenida mediante la reacción descrita anteriormente es pura en más del 99% (por HPLC) y se purifica mediante cristalización simple en una mezcla de agua y disolvente soluble en agua, en particular una mezcla de acetona/agua para dar un producto final de nisoldipina con un grado de pureza elevado (> 99,5% por HPLC), especialmente en lo que se refiere a las dos impurezas características de la nisoldipina, es decir, el derivado de dimetil éster (A) y el derivado de diisobutil éster (E).

En una forma de realización preferida del procedimiento de síntesis de la nisoldipina que es el objeto de la presente invención, después de la reacción de acetoacetato de isobutil 2-(2-nitrobencilideno) con 3-aminocrotonato de metilo en un disolvente apolar para dar nisoldipina bruta, dicha nisoldipina se purifica por cristalización en una mezcla de agua y disolvente soluble en agua, en particular una mezcla de acetona/agua, para dar un producto final de nisoldipina puro.

Los siguientes ejemplos se proporcionan a modo de indicación, no de limitación, de la presente invención.

Parte experimental

Ejemplo 1

Síntesis de nisoldipina

En un reactor se introdujo acetoacetato de isobutil 2-(2-nitrobencilideno) (22 kg; 0,0755 kmol), 4-dimetilaminopiridina (0,55 kg), 3-aminocrotonato de metilo (6,1 kg; 0,053 kmol), ciclohexano (88 kg). La masa se calentó a temperatura de reflujo (75-85°C) durante un período de 10 horas, y a continuación se añadió una cantidad adicional de 3-aminocrotonato de metilo.

La masa de reacción se calentó a temperatura de reflujo (75-85°C) durante al menos 16 horas (durante la reacción, el producto precipitó).

La destilación se realizó al completo a una temperatura interna de 85°C como máximo, hasta la formación de un residuo pastoso pero agitable. El residuo se enfrió a 20-30°C; se añadió agua destilada (11 kg) y metanol (66 kg). La mezcla se agitó a 20-30°C durante un período de 15 minutos, se enfrió a 10-15°C con agitación durante al menos 30 minutos, se centrifugó y se lavó con metanol (16,5 kg) y a continuación con agua destilada (16,5 kg). El sólido húmedo obtenido (nisoldipina bruta) se introdujo en un reactor, se añadió acetona (77 kg), se agitó a 20-30°C hasta su disolución, se añadió agua destilada (40,5 kg), se mantuvo en agitación a 20-30°C durante al menos 1 hora, hasta completar la precipitación. Se añadió una cantidad adicional de agua destilada (9,5 kg) a 20-25°C. La mezcla se mantuvo en agitación a 20-25°C durante 1 hora más y se centrifugó. El sólido final se lavó con una mezcla de acetona (16,5 kg)/agua destilada (16,5 kg) preparada aparte, y a continuación con agua destilada (22 kg).

El sólido se secó a 40-50°C para dar 15,5 kg del producto nisoldipina seco con un grado de pureza superior al 99,7% (HPLC). Rendimiento 52,9%.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Procedimiento para la síntesis de dicarboxilato de isobutilmetil 1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-(2-nitrofenil)-3,5-piridina (nisoldipina) que comprende la reacción de acetoacetato de isobutil 2-(2-nitrobencilideno) con 3-aminocrotonato de metilo, añadidos a la mezcla de reacción en una sola porción o de forma fraccionada en un disolvente apolar, para dar nisoldipina bruta.
- 10 2. El procedimiento según la reivindicación 1, en el que el disolvente apolar se selecciona del grupo constituido por disolventes alifáticos o cicloalifáticos.
3. El procedimiento según la reivindicación 2, en el que el disolvente se selecciona del grupo constituido por ciclohexano y n-hexano.
- 15 4. El procedimiento según la reivindicación 1, en el que la reacción de acetoacetato de isobutil 2-(2-nitrobencilideno) con 3-aminocrotonato de metilo se lleva a cabo en presencia de 4-dimetilaminopiridina.
- 20 5. El procedimiento según la reivindicación 1, en el que, después de la reacción de acetoacetato de isobutil 2-(2-nitrobencilideno) con 3-aminocrotonato de metilo en un disolvente apolar para dar nisoldipina bruta, dicha nisoldipina se purifica por cristalización en una mezcla de agua/disolvente soluble en agua para dar un producto final de nisoldipina puro.
- 25 6. El procedimiento según la reivindicación 5, en el que la mezcla de agua/disolvente soluble en agua es agua/acetona.
- 30 7. El procedimiento según la reivindicación 1, en el que, antes de la reacción de acetoacetato de isobutil 2-(2-nitrobencilideno) con 3-aminocrotonato de metilo, dicho producto intermedio de la síntesis de nisoldipina, es decir, acetoacetato de isobutil 2-(2-nitrobencilideno), se obtiene haciendo reaccionar 2-nitrobenzaldehído con acetoacetato de isobutilo en cloruro de metileno, como disolvente, en presencia de una cantidad catalítica de formiato de piperidina a una temperatura de -10°C a 50°C.
- 35 8. El procedimiento según la reivindicación 7, en el que la reacción de 2-nitrobenzaldehído con acetoacetato de isobutilo se lleva a cabo a una temperatura de 20-50°C.
9. El procedimiento según la reivindicación 8, en el que la temperatura está en el intervalo de 27 a 33°C.
- 40 10. El procedimiento según la reivindicación 7, en el que el catalizador, formiato de piperidina, se forma *in situ* en la mezcla de reacción mediante la adición de cantidades equimolares de ácido fórmico y piperidina.
11. El procedimiento según la reivindicación 7, en el que la cantidad usada de catalizador, formiato de piperidina, es de 0,05-0,7 mol de catalizador/mol de 2-nitrobenzaldehído.
- 45 12. El procedimiento según la reivindicación 11, en el que la cantidad de catalizador es de 0,05-0,6 mol de catalizador/mol de 2-nitrobenzaldehído.
13. El procedimiento según la reivindicación 12, en el que la cantidad de catalizador es de 0,25 mol de catalizador/mol de 2-nitrobenzaldehído.
- 50 14. El procedimiento según la reivindicación 7, en el que el acetoacetato de isobutil 2-(2-nitrobencilideno) se aísla en presencia de ácido acético acuoso como disolvente.