



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 307 209**

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

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **05792229 .6**

86 Fecha de presentación : **17.10.2005**

87 Número de publicación de la solicitud: **1802576**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **04.07.2007**

54 Título: **Procedimiento de producción de un enantiómero de amlodipina con una pureza óptica alta.**

30 Prioridad: **20.10.2004 IN MU11232004**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.11.2008

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.11.2008

73 Titular/es: **Emcure Pharmaceuticals Limited**
Emcure House T-184, Midc, Bhosari
Pune 411 018 Mah, IN

72 Inventor/es: **Gharpure, Milind Moreswar;**
Bhawal, Baburao Manikrao;
Ranade, Prasad Vasudeo;
Deshmukh, Rajendra Dagadu y
Mehta, Satish Ramanlal

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 307 209 T3

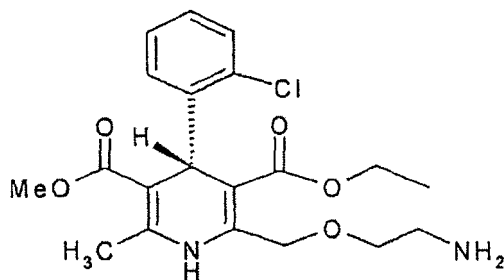
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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

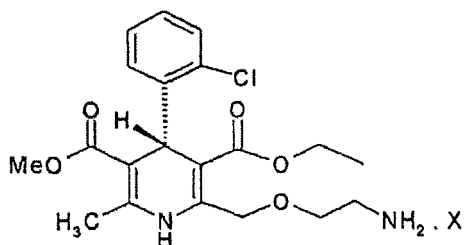
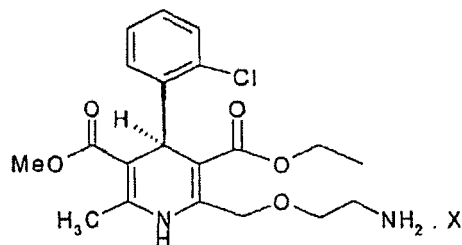
Procedimiento de producción de un enantiómero de amlodipina con una pureza óptica alta.

5 **Campo técnico**

La invención se refiere a un procedimiento para la preparación de un isómero ópticamente activo de amlodipina de fórmula (1), con una pureza óptica alta, y sus sales farmacéuticamente aceptables.

**(S)-Amlodipina (1)**

Se refiere, además, al procedimiento para la preparación del solvato dimetil formamida (DMF) de (S)-amlodipina-L-hemitartrato (2a) y del solvato DMF (R)-amlodipina-L-hemitartrato (3a) a partir de una base libre de (RS)-amlodipina racémica utilizando ácido L-tartárico, y a la eficiente separación y purificación de sus sales con una pureza óptica alta. Además, se refiere también al procedimiento de conversión del solvato DMF de (S)-amlodipina-L-hemitartrato (2a) y al solvato DMF de (R)-amlodipina-L-hemitartrato (3a) en sus sales farmacéuticamente aceptables, tales como besilato, maleato, fumarato, succinato, oxalato, etc., con o sin aislamiento de la base de amlodipina quiral libre después de la resolución.

**Sal (S)-amlodipina (2)****Sal- (R)-amlodipina (3)**

X = (a) ½ solvato DMF del ácido L-(+)-tartárico; (b) ácido benceno sulfónico; (c) 1/2 ácido maleico; (d) ½ de ácido fumárico; (e) ½ de ácido succínico; (f) ½ de ácido oxálico; (g) ácido nicotínico; (h) ácido canfor sulfónico, etc.

Antecedentes

La amlodipina y sus sales son bloqueadores de los canales de calcio de larga duración, útiles en el tratamiento de trastornos cardiovasculares. La amlodipina racémica se utiliza actualmente como sus sales besilato o maleato en el tratamiento de angina, hipertensión y fallo congestivo cardíaco. La amlodipina tiene un centro quiral en la posición 4 del anillo dihidropiridina y existe en dos formas enantioméricas R y S, que presentan unos perfiles farmacológicos diferentes. El isómero S es el bloqueador más potente de los canales de calcio, mientras que el isómero R tiene una actividad bloqueadora de canales de calcio baja, o no tiene actividad. La utilización de (S)-amlodipina ópticamente pura para el tratamiento de la hipertensión y de la angina se ha revelado en el documento US 6.057.344.

La R-(+)-amlodipina tienen una baja actividad como bloqueadora de los canales de calcio, pero no es farmacológicamente inerte, de hecho, es un potente inhibidor de la migración celular del músculo liso (Patente de EE.UU. n° 6.080.761). Por ello, los pacientes que tienen un requerimiento terapéutico específico de (S)-amlodipina necesitan que se les proporcione una composición farmacéutica que contenga (S)-amlodipina que esté sustancialmente libre de (R)-amlodipina. Actualmente, no existe ningún producto amlodipina que contenga S(-)-amlodipina sustancialmente libre del enantiómero R-(+).

Técnica anterior

Los isómeros enantiómericamente puros se prepararon, primeramente, mediante la separación del éster azida diastereotópico intermedio de 2-metoxi-2-feniletanol [J. E. Arrowsmith *et al.*, J. Med. Chem. 29: 1696, 1986].

La separación de los isómeros amlodipina R y S se realizó también mediante la resolución del intermedio azido racémico de las sales de ácido de cinchonidina, que posteriormente se convirtieron eventualmente en los isómeros de amlodipina (R) y (S) enantiómericamente puros deseados [J. E. Arrowsmith *et al.*, documento EP 0331315].

El documento US 6.046.338 ha revelado que la resolución de la base amlodipina racémica se puede llevar a cabo utilizando ácido tartárico L o D en dimetil sulfóxido para generar R-(+)-amlodipina-L-hemitartrato y S-(-)-amlodipina-D-hemitartrato, respectivamente [documentos US2003176706; EP 1348 697]. Esta patente menciona también explícitamente que el DMSO es esencial para el procedimiento de separación única.

Spargo describe un procedimiento para la preparación del mono-solvato DMSO de (S)-amlodipina-D-hemitartrato. También, se ejemplifica el uso de un co-disolvente en combinación con DMSO. Las directrices de la FDA estipulan que la concentración de DMSO residual no debería exceder del 0,5% [Guidance for Industry impurities: residual solvents, FDA, September 1999, page 9].

Sin embargo, el uso de DMSO en la etapa final, esto es, en la etapa de resolución, aunque no es deseable, es inevitable en la mayoría de los procedimientos en la bibliografía.

Las desventajas asociadas con el procedimiento, tal como se revelan en la técnica anterior son:

- 1) La utilización de ácido tartárico, que se encuentra de forma natural y es económico, para la resolución de amlodipina racémica resulta en la separación del isómero R(+) de amlodipina no deseado, mientras que el isómero S(-) deseado se excluye en el licor madre junto con otras impurezas. El isómero S(-) deseado se tiene que aislar utilizando ácido D-tartárico, más costoso, en una etapa posterior, haciendo que el procedimiento global sea más largo, no económico y complicado.
- 2) El dimetil sulfóxido es un disolvente que tiene un olor nauseabundo y es, por tanto, inadecuado para la utilización a escala industrial, debido a cuestiones medioambientales.
- 3) El alto punto de ebullición del dimetil sulfóxido (183°C), que podría estar presente durante el aislamiento de la (S)-amlodipina, hace muy difícil su eliminación del producto final durante el secado, por lo que aumentaría el nivel de impurezas volátiles orgánicas en la (S)-amlodipina y le haría inadecuado para el uso farmacéutico.

Los documentos EP 1407773 y US 6608206 revelan un procedimiento para la preparación de besilato de (S)-amlodipina, que comprende hacer reaccionar la base libre de (S)-amlodipina con ácido benceno sulfónico en un disolvente orgánico.

Esta patente ilustra un procedimiento, únicamente para la preparación de sales de adición de ácido de (S)-amlodipina a partir de la base libre y la purificación de estas sales por recristalización a partir de isopropanol, pero no hace mención acerca de la resolución de la amlodipina racémica.

Además, los documentos US 6.822.099 y WO 03/035623 describen la resolución de la base de amlodipina racémica utilizando ácido tartárico L o D en el disolvente dimetil acetamida.

Esta patente ilustra un procedimiento para la resolución de la amlodipina racémica a través de la preparación del solvato de dimetil acetamida de una sal L o D hemitartrato del isómero de (R) o (S)-amlodipina, respectivamente.

En esta descripción se resuelve también el isómero (S) de la mezcla racémica con el relativamente costoso ácido tartárico. El solvato dimetil acetamida de la sal (D)-hemitartrato de (S)-amlodipina se obtiene tras agitación durante 3-5 horas. El solvato dimetil acetamida deseado se aísla y se convierte a la sal de adición de ácido deseada a través de la formación de la base libre después del tratamiento con una base inorgánica similar a hidróxido sódico.

El procedimiento llevado a cabo en el documento US 6.822.099 adolece de las siguientes desventajas:

- a) utilización del costoso ácido D-tartárico para la resolución de la amlodipina racémica debido a que en la técnica anterior sólo el isómero (S) de amlodipina precipita con ácido D-tartárico y no con ácido L-tartárico.
- b) la utilización del ácido L-tartárico, que se encuentra de forma natural y es relativamente barato, conduce a la precipitación del isómero (R) de amlodipina no deseado, mientras que el isómero (S) deseado se tiene que aislar a partir del licor madre, que lleva ya todas las impurezas del isómero (R) no deseado.

Todavía otra patente, WO 2004/024689, describe la resolución de la base de amlodipina racémica utilizando L o D ácido tartárico y dimetil sulfóxido como disolvente.

Esta patente ilustra un procedimiento para la resolución de amlodipina racémica mediante la utilización de dimetil sulfóxido y ácido L-tartárico. En este procedimiento, el isómero (R) de amlodipina no deseado precipita primero fuera de la sal L-hemitartrato, mientras que el isómero (S) deseado, junto con las impurezas, se excluye en el licor madre.

La (S)-amlodipina deseada se precipita a partir del licor madre por la adición de un disolvente orgánico similar a diclorometano. La sal hemi-L-tartrato de (S)-amlodipina se desolvata posteriormente, mediante reflujo en un disolvente orgánico similar a metanol, y se neutraliza por la adición de una disolución de una base inorgánica.

Este procedimiento, aunque usa ácido L-tartárico, relativamente barato, para la resolución de la amlodipina racémica, tiene varias desventajas, que hacen que el procedimiento sea inviable para la comercialización, siendo uno de ellos el que la S-amlodipina-L-hemitartrato se tiene que aislar a partir del licor madre, que en sí mismo contiene muchas impurezas.

a) La (S)-amlodipina no se obtiene directamente después de la adición del ácido L-tartárico a la mezcla de amlodipina racémica y DMSO, sino que se tiene que aislar el solvato DMSO del hemi-L-tartrato de (S)-amlodipina a partir del licor madre, que además de (S)-amlodipina también contiene otras impurezas. Así, existe la posibilidad de que algunas de estas impurezas presentes en el licor madre se arrastren en la (S)-amlodipina sólida durante la precipitación con un disolvente orgánico similar a diclorometano.

b) El procedimiento para la obtención de (S)-amlodipina es largo y dificultoso debido a que implica tres etapas, a saber:

i) adición del ácido tartárico y filtrado del precipitado resultante.

ii) precipitación del solvato DMSO del hemi-L-tartrato de (S)-amlodipina deseado junto con parte del isómero no deseado, así como de otras impurezas, que es un fallo general en la obtención del enantiómero deseado a partir del filtrado.

iii) tratamiento del solvato DMSO del hemi-L-tartrato de (S)-amlodipina con una base para obtener la base libre de (S)-amlodipina.

c) Utilización de un disolvente similar al dimetil sulfóxido, que tiene un olor nauseabundo y que no es adecuado para el uso industrial.

El documento US 6.646.131 revela la utilización del dimetil sulfóxido hexadeuterio (DMSO-d₆) junto con el D o L ácido tartárico para la separación de los isómeros (R) y (S) en amlodipina.

Este procedimiento no es adecuado para el uso industrial, debido a que el dimetil sulfóxido hexadeuterio es muy costoso. Además, debido a que el dimetil sulfóxido hexadeuterio es de naturaleza muy higroscópica, tiene tendencia a degradarse a dimetil sulfóxido no deuterado, bien durante el almacenamiento o bien durante el uso. Además, en este caso también se requiere el, relativamente costoso, ácido D-tartárico para la precipitación del isómero (S) de amlodipina deseado.

La principal desventaja de la técnica anterior es el uso de, bien agentes de resolución caros tales como el ácido D-tartárico sintético o el ácido canfor sulfónico, o bien la falta de adecuación para la aplicación industrial.

Además, el uso del ácido L-tartárico se ha revelado también para la preparación de (S)-amlodipina-L-hemitartrato [documento US 2003176706 y EP 1348697]. Sin embargo, la pureza enantiomérica de la (S)-amlodipina obtenida por este procedimiento es sólo de aproximadamente el 97%, exceptuando errores. Además, este procedimiento implica el uso de la cantidad requerida total de ácido tartárico (0,5 equivalentes) en el comienzo de la reacción y en el aislamiento posterior del (R)-amlodipina-L-hemitartrato precipitado, seguido por el aislamiento del (S)-amlodipina-L-hemitartrato precipitado a partir del filtrado por filtración secuencial.

Así, mediante el uso del disolvente dimetil acetamida o dimetil sulfóxido, no se puede evitar la precipitación inicial del isómero (R). El que la precipitación del isómero (R) se realice en primer lugar y el que su eliminación al 100% sea una tarea complicada, obteniéndose la precipitación del isómero (R) restante en una cristalización eventual, da lugar a una pureza enantiomérica del isómero (S) insuficiente. Así, el uso de este procedimiento para la resolución de la base de amlodipina en sus enantiómeros a gran escala proporciona unos resultados insatisfactorios en términos, tanto de rendimiento como de pureza enantiomérica. Por ello, existe una necesidad, percibida hace tiempo, de desarrollar un procedimiento de resolución económico y aplicable industrialmente, en el que el solvato de S-amlodipina se aísle preferentemente con una pureza enantiomérica alta.

Objetivos de la invención

El principal objetivo de la invención es proporcionar un procedimiento industrialmente viable para la preparación de solvato S-amlodipina y de solvato de R-amlodipina con una pureza enantiomérica alta mediante el uso de un reactivo más económico y fácilmente accesible.

Otro objetivo de la invención es aislar preferentemente el solvato S-amlodipina, después de la adición de ácido L-tartárico a la amlodipina racémica en lugar de tener que aislar el solvato (S)-amlodipina-L-hemitartrato a partir del licor madre.

5 Todavía otro objetivo de la invención es proporcionar un procedimiento rentable e industrialmente viable para la preparación de (S)-amlodipina de alta pureza reduciendo el tiempo de procesamiento y, por tanto, el ciclo de cada lote, la mano de obra, los recursos, la ocupación del reactor, etc.

Aún otro objetivo de la invención es proporcionar un único enantiómero del solvato DMF de amlodipina-L-hemitartrato.

Un objetivo adicional de esta invención es proporcionar un procedimiento para la conversión de la base de (S)-amlodipina quiralmente pura, o de su tartrato, en sus sales farmacéuticamente aceptables.

15 Descripción de la invención

Un aspecto de la invención se refiere a un procedimiento para la preparación del solvato DMF de (S)-amlodipina-L-hemitartrato con una pureza óptica alta y con un buen rendimiento, mediante el tratamiento de la base de amlodipina (R, S) con un ácido tartárico seleccionado entre ácido D-tartárico y ácido L-tartárico, en presencia de dimetil formamida y un co-disolvente.

Además, la adición del ácido tartárico D o L en exceso a la mezcla de reacción anterior genera el solvato DMF de R-amlodipina-L-hemitartrato.

25 Así, la invención proporciona un procedimiento sencillo, económicamente viable y eficiente para la preparación de un solvato de amlodipina y de sus sales farmacéuticamente aceptables con un buen rendimiento y con una alta pureza enantiomérica (> 99% de). De acuerdo con esto, la invención proporciona una herramienta excelente para la producción industrial de los solvatos y sales de S-amlodipina.

30 Para obtener la resolución de la amlodipina racémica con ácido L- tartárico para generar (S)-amlodipina, los inventores trataron con varios disolventes que pertenecían a diferentes clases, tales como cetonas (acetona, metil etil cetona y metil isobutil cetona); alcoholes (metanol, etanol, isopropanol, n-butanol); ésteres (acetato de etilo, acetato de isopropilo, acetato de butilo); éteres (éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano); hidrocarburos clorados (diclorometano, cloroformo); hidrocarburos (tolueno, ciclohexano); amidas (dimetil formamida, dimetil acetamida) y 35 acetonitrilo.

Al realizar ciertos experimentos de rutina, los inventores encontraron, sorprendentemente, que el uso de dimetil formamida, un disolvente, generaba solvato de (S)-amlodipina con una pureza óptica superior al 76%, mientras que la dimetil acetamida, que se ha descrito en la técnica anterior, rinde (S)-amlodipina con una pureza óptica del 49,39%. 40 El mencionado descubrimiento de los presentes inventores, en el caso de la dimetil acetamida, fue muy sorprendente y completamente contrario a lo descrito en la técnica anterior.

Por tanto, se llevó a cabo trabajo adicional con dimetil formamida con la intención de mejorar la pureza óptica de la (S)-amlodipina. Los inventores, sorprendentemente, encontraron que el uso de un co-disolvente en combinación 45 con dimetil formamida genera solvato de (S)-amlodipina en una pureza muy alta, al menos superior al 95%. Por ello, se llevó a cabo la resolución de la amlodipina racémica con DMF en combinación con un co-disolvente.

De acuerdo con esto, la base libre de la (RS)-amlodipina racémica se trató con ácido L-tartárico en dimetil formamida (DMF) o en combinación con un co-disolvente. El co-disolvente se podría seleccionar entre el grupo que 50 comprende agua, alcoholes, ésteres, amidas, disolventes halogenados, hidrocarburos, etc. El alcohol preferido es un alcohol saturado de cadena lineal. El alcohol preferido es metanol. El disolvente clorado preferido es diclorometano y el hidrocarburo alifático preferido es hexano.

Además, durante el desarrollo de las investigaciones, se apreció que cuando se añadió ácido L-tartárico, disuelto 55 en una mezcla de dimetil formamida y un co-disolvente, a la mezcla de amlodipina racémica, en la mezcla de dimetil formamida y el co-disolvente, el resultado fue completamente sorprendente. Fue la sal hemitartrato de (S)-amlodipina la que precipitó primeramente, en lugar del hemitartrato de (R)-amlodipina, que es lo esperado y lo que se ha descrito generalmente en la técnica anterior. Además, dicha sal hemitartrato de (S)-amlodipina, aislada como un solvato DMF se obtuvo con una pureza óptica alta (superior al 98%).

60 La principal ventaja es que ahora, en virtud del procedimiento inventado, el compuesto solvato del hemitartrato de (S)-amlodipina se podría obtener de una sola vez, lo que es económico y no utiliza procedimientos complicados. Además, no hay pérdida del producto tampoco pues se obtiene como primer producto.

65 Además, cuando se usa dimetil formamida junto con agua, el rendimiento del besilato de (S)-amlodipina es del 80-95%.

ES 2 307 209 T3

La adición de 0,20 a 0,30 equivalentes, preferentemente, 0,25 a 0,3 equivalentes de ácido L-tartárico, bien como tal o bien como una mezcla con dimetil formamida sola o en una mezcla de dimetil formamida/co-disolvente, asegura que se forme preferentemente el solvato DMF de (S)-amlodipina-L-hemitartrato. Se observa que la pureza quiral del solvato DMF de (S)-amlodipina-L-hemitartrato es farmacéuticamente aceptable. Así, el licor madre se enriquece con el isómero R, a partir del cual se aísla el solvato DMF de (R)-amlodipina-L-hemitartrato mediante el uso adicional de 0,2 a 0,25 equivalentes de ácido L-tartárico. La alta pureza diastereomérica del (S)-amlodipina-L-hemitartrato se puede obtener mediante el uso opcional de un co-disolvente apropiado para generar el solvato DMF del hemi-L-tartrato enriquecido en el isómero S a partir de los disolventes orgánicos referidos anteriormente. Las sales farmacéuticamente aceptables de amlodipina, por ejemplo, la sal besilato de amlodipina se obtiene por la adición del ácido benceno-sulfónico al solvato DMF de (S)-amlodipina-L-hemitartrato en un medio acuoso o en una mezcla de un disolvente orgánico y agua para dar lugar al besilato de (S)-amlodipina (hidrato)_n, en el que $n = \frac{1}{2}, 1$ a 3, preferentemente, hemipentahidrato o dihidrato de la sal besilato de (S)-amlodipina.

Alternativamente, la adición de 0,25 a 0,3 equivalentes de ácido D-tartárico asegura que se forme, preferentemente, sólo el solvato DMF de (R)-amlodipina-D-hemitartrato. Se ha encontrado que la pureza quiral de (R)-amlodipina-D-hemitartrato es >99% de. Así, el licor madre se enriquece con el isómero S, a partir del cual se aísla la sal del solvato DMF de (S)-amlodipina-D-hemitartrato (90% de) por el uso adicional de 0,2 a 0,25 equivalentes de ácido D-tartárico. La alta pureza diastereomérica (<99% de), por ejemplo, de R-amlodipina-D-hemitartrato se alcanza por una cristalización secuencial dependiente de la temperatura del solvato DMF hemitartrato enriquecido, a partir de disolventes alcohólicos, tales como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol y una mezcla de los mismos, etc., preferentemente, metanol y/o etanol.

La cantidad de la mezcla DMF/agua para la resolución de amlodipina podría ser de 9-13 veces.

La cantidad del disolvente orgánico en la mezcla DMF/co-disolvente podría ser del 14-16%. La cantidad preferida de co-disolvente es el 15%.

Las sales amlodipina R y S -L-hemitartrato quiralmemente puras se podría convertir, opcionalmente, en sus respectivas bases libres mediante el tratamiento de bases, tales como una disolución acuosa de amonio, e hidróxidos de metales alcalinos, tales como NaOH y KOH a 20-35°C. Las sales farmacéuticamente útiles de amlodipina R y S se preparan, a partir bien de sus respectivas sales tartrato, o bien de sus bases libres con ácidos, tales como ácido benceno sulfónico, ácido nicotínico, ácido succínico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido oxálico, ácido canfor-10-sulfónico, etc.

De acuerdo con la presente invención, el procedimiento para la preparación de (S)-amlodipina-L-hemitartrato y (R)-amlodipina-L-hemitartrato quiralmemente puras comprende las etapas de:

- i) preparación de la mezcla de ácido L-tartárico o ácido D-tartárico y (RS)-amlodipina en DMF con un co-disolvente;
- ii) filtrado del sólido obtenido de solvato DMF de (S)-amlodipina-L-hemitartrato o solvato DMF de (R)-amlodipina-D-hemitartrato;
- iii) adición opcional de un exceso del enantiómero, añadido previamente, del ácido tartárico al licor madre de la etapa (ii) y filtrado del solvato DMF de (R)-amlodipina-L-hemitartrato o del solvato DMF de (S)-amlodipina-L-hemitartrato.

El co-disolvente referido anteriormente podría ser un disolvente inorgánico o un disolvente orgánico. El co-disolvente inorgánico es agua.

I) Resolución de amlodipina racémica con ácido L-tartárico en presencia de una disolución acuosa de dimetil formamida

Se encontró que la resolución de la amlodipina racémica se alcanzó cuando se utilizó una disolución acuosa de dimetil formamida como disolvente.

Efecto del agua en la dimetil formamida sobre la resolución de la amlodipina racémica

Los presentes inventores durante el curso de la investigación encontraron que la dimetil formamida, cuando se empleaba sola, no conducía a la resolución completa de la amlodipina racémica.

La resolución de la amlodipina racémica se llevaba a cabo sólo cuando se añadía agua (uno de los co-disolventes), en el intervalo del 2 al 50% (v/v), a la dimetil formamida.

La cantidad preferida de agua está entre el 8 y el 20% (v/v) en el volumen total de la mezcla de dimetil formamida/agua.

La cantidad más preferida de agua añadida a la dimetil formamida para la resolución, fue entre el 10% y el 15%, para obtener una pureza enantiomérica alta.

También, la pureza de la (S) amlodipina obtenida depende de la dilución de la mezcla de reacción. La dilución de la mezcla de reacción es, preferentemente, de 9 a 13 veces la base de amlodipina racémica.

La resolución se puede llevar a cabo a una temperatura de entre 24°C y 40°C, preferentemente de entre 24°C y 28°C.

II) Resolución de la amlodipina racémica en presencia de dimetil formamida y un disolvente orgánico

La presente invención proporciona también un procedimiento en el que la resolución de la amlodipina racémica se puede alcanzar también cuando se usa dimetil formamida junto con otros disolventes orgánicos, como el co-disolvente.

El co-disolvente se seleccionó entre el grupo que comprende alcoholes, ésteres, amidas, disolventes halogenados, hidrocarburos, etc.

El efecto del co-disolvente en la mezcla de dimetil formamida sobre la resolución de la sal amlodipina racémica-L-hemitartrato se ha descrito en la Tabla I para una mejor comprensión.

TABLA I

Efecto del co-disolvente en la mezcla binaria de dimetil formamida sobre la resolución de la amlodipina racémica

Nº	Co-disolvente con dimetil formamida como una mezcla del 15%	Pureza óptica de la (S)-amlodipina	Rendimiento %
1.	Metanol	99,70	42,37
2.	Diclorometano	99,38	52,9
3.	n-Hexano	99,97	31,77
4.	Acetato de etilo	99,37	21,18
5.	Nota: Sin el co-disolvente, la pureza óptica del solvato DMF de (S)-amlodipina-L-hemitartrato es sólo del 76%, con un rendimiento del 96,25% (peso/peso)		

Se encontró que la pureza óptica del solvato DMF de (S)-amlodipina-L-hemitartrato depende también de la cantidad de disolvente orgánico.

La cantidad de co-disolvente orgánico en la mezcla DMF/co-disolvente que se requirió para obtener pureza óptica en una cristalización única, o en una posterior, estuvo entre el 3 y el 30% en volumen en el volumen total de la mezcla DMF/co-disolvente.

El volumen preferido de los disolventes orgánicos estuvo, sin embargo, entre el 12 y el 18% (v/v) del volumen total de la mezcla de dimetil formamida/co-disolvente.

Para la obtención de la pureza deseada, los diferentes parámetros, que se pueden variar, son la temperatura de la mezcla, el tiempo de cristalización, la concentración de la mezcla, la siembra de la mezcla, etc.

El solvato DMF de (S)-amlodipina-L-hemitartrato, que se aisló de esta forma, se confirmó mediante un espectro de ¹H RMN (presencia de dos señales metilo de la DMF) y, posteriormente se convirtió a su sal de adición farmacéuticamente aceptable, preferentemente a la sal besilato y sus hidratos, por cualquiera de los procedimientos descritos más adelante. El espectro de ¹H RMN del solvato DMF de (S)-amlodipina-L-hemitartrato mostró los siguientes valores, que confirmaron su identidad como solvato DMF de (S)-amlodipina-L-hemitartrato: ¹H RMN (CDCl₃): 8,01 (s, 1H, CHO); 7,04-7,41 (m, 4H); 5,40 (s, 1H); 4,72 (qq, 2H); 4,36 (s, 1H); 4,02 (m, 2H); 3,77 (m, 2H); 3,57 (s, 3H); 3,28 (m, 2H); 3,0 (s, 3H; DMF); 2,8 (s, 3H; DMF); 2,31 (s, 3H); 1,15 (t, 3H).

ES 2 307 209 T3

La sal hemi-pentahidrato de besilato de (S)-amlodipina se preparó a partir del solvato dimetil formamida de (S)-amlodipina-L-hemitartrato por tratamiento con ácido benceno sulfónico en una mezcla de un disolvente orgánico y agua.

5 Se añadió el solvato DMF de (S)-amlodipina-L-hemitartrato al agua.

A la mezcla se le añadió un disolvente orgánico, que es preferentemente un alcohol.

10 El alcohol se seleccionó entre el grupo que comprende metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, butanol secundario, butanol terciario, etc. El alcohol preferido fue isopropanol.

El volumen de isopropanol añadido fue entre 0,90 volúmenes y 1,5 volúmenes por gramo de solvato DMF del hemitartrato de (S)-amlodipina.

15 Se añadió ácido benceno sulfónico disuelto en agua al solvato DMF del hemitartrato de (S)-amlodipina. La cantidad en moles de ácido benceno sulfónico añadido fue entre 2,0 y 2,3 moles equivalentes molares por mol de solvato dimetil formamida de (S)-amlodipina-L-hemitartrato.

20 La cantidad de agua utilizada para disolver el ácido benceno sulfónico estuvo entre 0,90 volúmenes y 1,50 volúmenes por gramo de solvato DMF de hemitartrato de (S)-amlodipina.

25 La mezcla resultante después de la adición de la disolución acuosa del ácido benceno sulfónico se agitó a temperatura ambiente durante 10-30 minutos. Se añadió agua adicionalmente a la mezcla para completar la precipitación de la sal besilato de (S)-amlodipina.

La cantidad de agua fue de cinco volúmenes por gramo de solvato DMF de hemitartrato de (S)-amlodipina. La mezcla de reacción se agitó adicionalmente durante 15 a 60 minutos para completar la precipitación de la sal besilato de (S)-amlodipina.

30 El análisis por calorimetría diferencial de barrido de la sal besilato hemi-pentahidrato de (S)-amlodipina preparada de esta forma, mostró una endoterma a 71,9°C y tiene un contenido en humedad de entre el 7,0% y el 8,0%. El análisis por difracción de rayos X de cristal único indicó que el besilato de (S)-amlodipina tenía cinco moléculas de agua compartidas con dos moléculas de besilato de (S)-amlodipina, lo que significa que hay 2,5 moléculas de agua por una molécula de besilato de (S)-amlodipina, lo que indica que se obtuvo el solvato hemi-pentahidrato de la sal besilato de (S)-amlodipina. Lo mismo se muestra en la figura 1.

Los valores 2θ para el espectro de cristal único del solvato hemipentahidrato de besilato de (S)-amlodipina son como sigue.

40

(Tabla pasa a página siguiente)

45

50

55

60

65

ES 2 307 209 T3

valores 2θ del hemipentahidrato de besilato de (S)-amlodipina	Intensidad (%)
3.315	73,5
6.669	70,1
7.487	6,8
8.225	10,3
10.039	100,0
10.772	8,3
12.276	44,1
12.956	25,0
13.501	39,0
13.993	45,3
14.448	8,6
15.006	34,5
15.650	5,7
16.586	14,6
17.207	19,9
18.871	8,9
19.806	14,7
20.199	45,0
20.684	10,2
21.470	21,3
21.730	37,6
22.964	27,4
23.709	48,3
24.936	37,2
27.032	30,7
27.968	11,8
34.002	10,5
35.473	7,9
35.986	6,2
38.412	7,8

La sal solvato hemipentahidrato de besilato de (S)-amlodipina preparada de esta forma se puede convertir también a su sal dihidrato besilato por un procedimiento sencillo como se menciona a continuación.

ES 2 307 209 T3

La sal hemi-pentahidrato de besilato de (S)-amlodipina se añadió al agua. La cantidad de agua en volumen fue entre 20 veces y 25 veces en volumen por gramo de la sal hemi-pentahidrato de besilato de (S)-amlodipina.

La mezcla se calentó a una temperatura entre 55°C y 65°C durante 15-30 minutos.

La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y el producto se dejó cristalizar completamente a lo largo de un tiempo de 8-12 horas.

Posteriormente, la mezcla se filtró y se secó.

La sal besilato de (S)-amlodipina obtenida de esta forma tenía un contenido en humedad de entre el 5,85% y el 6,0%, que corresponde al dihidrato de besilato de (S)-amlodipina.

El dihidrato de besilato de (S)-amlodipina se puede preparar también a partir del solvato dimetil formamida (DMF) de (S)-amlodipina-L-hemitartrato por el siguiente procedimiento.

Se añadió el solvato dimetil formamida (DMF) de (S)-amlodipina-L-hemitartrato a agua.

La cantidad de agua utilizada por gramo de solvato dimetil formamida (DMF) de (S)-amlodipina-L-hemitartrato fue de entre 20 volúmenes y 25 volúmenes por gramo de solvato dimetil formamida (DMF) de (S)-amlodipina-L-hemitartrato.

Se añadió ácido benceno sulfónico disuelto en agua al solvato DMF de (S)-amlodipina-L-hemitartrato.

La cantidad en moles de ácido benceno sulfónico añadida fue de entre 2,0 y 2,3 moles por mol de solvato DMF de (S)-amlodipina-L-hemitartrato.

La cantidad de agua utilizada para disolver el ácido benceno sulfónico fue de entre 1,25 y 1,50 volúmenes por gramo de solvato DMF de (S)-amlodipina-L-hemitartrato.

La mezcla obtenida de esta forma se calentó a una temperatura de entre 55°C y 65°C. La temperatura preferida fue de $60 \pm 2^\circ\text{C}$.

La disolución se enfrió para la cristalización completa de la sal dihidrato de besilato de (S)-amlodipina.

La sal besilato se filtró, se lavó con agua y se secó para generar la sal besilato de (S)-amlodipina que tiene un contenido de humedad de entre el 5,85% y el 6,00%.

El procedimiento de la presente invención se describe en esta memoria a continuación en referencia a los ejemplos, que son sólo ilustrativos y no se debe interpretar para limitar el ámbito de la presente invención de ninguna forma.

Breve descripción de las figuras acompañantes

Figura 1: Difracción de rayos X del hemi-pentahidrato de besilato de S-Amlodipina



Corresponde a átomos de cloro.



Corresponde a átomos de oxígeno.



Corresponde a átomos de nitrógeno.



Corresponde a átomos de azufre.



Corresponde a átomos de Carbono.

La fórmula molecular del besilato de S (-) Amlodipina es $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{ClN}_2\text{O}_5 \cdot \text{C}_6\text{H}_6\text{SO}_3$. El cristal único unido aquí muestra $\text{C}_{40}\text{H}_{50}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_6 \cdot \text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{S}_2\text{O}_6 \cdot 5 \text{H}_2\text{O}$. Esto indica claramente que las cinco moléculas de agua son compartidas por dos moléculas de besilato de S (-) Amlodipina.

ES 2 307 209 T3

Ejemplo 1

Solvato dimetil formamida de (S)-amlodipina-L-hemitartrato

5 Se disolvió (RS)-amlodipina (16 g, 0,04 moles) en 140 ml de una mezcla de dimetil formamida y agua (15% de agua en DMF).

A esta mezcla se le añadió, gota a gota durante 30 minutos, una disolución de ácido L-tartárico, preparada por disolución del ácido tartárico (1,47 g, 0,01 moles) en 20 ml de una mezcla de DMF + agua (proporción como la referida
10 anteriormente). La mezcla se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente después de la adición. La suspensión se filtró y el sólido residual se lavó con acetona (10 ml) y se secó para dar lugar al compuesto del título.

Rendimiento = 7,8 g.

15 Rendimiento en %: 82,62%.

Punto de fusión: 137°C.

Pureza óptica por HPLC quirál: 99,00%.

20

Ejemplo 2

Solvato dimetil formamida de (S)-amlodipina-L-hemitartrato

25 Se disolvió (RS)-amlodipina (16 g, 0,04 moles) en 140 ml de una mezcla de dimetil formamida y agua (20% de agua en DMF).

A esta mezcla se le añadió, gota a gota durante 30 minutos, una disolución de ácido L-tartárico, preparada por disolución del ácido tartárico (1,47 g, 0,01 moles) en 20 ml de una mezcla de DMF + agua (proporción como la referida
30 anteriormente). La mezcla se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente después de la adición. La suspensión se filtró y el sólido residual se lavó con acetona (10 ml) y se secó para dar lugar al compuesto del título.

Rendimiento = 9,0 g.

35 Rendimiento en %: 95,3%.

Pureza óptica por HPLC quirál: 98,86%.

Ejemplo 3

Solvato dimetil formamida de (S)-amlodipina-L-hemitartrato

45 Se disolvió (RS)-amlodipina (16 g, 0,04 moles) en 220 ml de una mezcla de dimetil formamida y agua (10% de agua en DMF).

A esta mezcla se le añadió, gota a gota durante 30 minutos, una disolución de ácido L-tartárico, preparada por disolución del ácido tartárico (1,47 g, 0,01 moles) en 20 ml de una mezcla de DMF + agua (proporción como la referida
50 anteriormente). La mezcla se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente después de la adición. La suspensión se filtró y el sólido residual se lavó con acetona (10 ml) y se secó para dar lugar al compuesto del título.

Rendimiento = 9,0 g.

Rendimiento en %: 95,3%.

55 Pureza óptica por HPLC quirál: 98,69%.

Ejemplo 4

Solvato dimetil formamida de (S)-amlodipina-L-hemitartrato

60 Se disolvió (RS)-amlodipina (16 g, 0,04 moles) en 140 ml de una mezcla de dimetil formamida y agua (15% de agua en DMF).

A esta mezcla se le añadió, gota a gota durante 30 minutos, una disolución de ácido L-tartárico, preparada por disolución del ácido tartárico (1,47 g, 0,01 moles) en 20 ml de una mezcla de DMF + agua (proporción como la referida
65 anteriormente). La mezcla se agitó durante 1,5 horas a temperatura ambiente después de la adición. La suspensión se filtró y el sólido residual se lavó con acetona (10 ml) y se secó para dar lugar al compuesto del título.

ES 2 307 209 T3

Rendimiento = 8,0 g.

Rendimiento en %: 84,74%.

Punto de fusión: 137°C.

Pureza óptica por HPLC quiral: 99,94%.

Ejemplo 5

Solvato dimetil formamida de (S)-amlodipina-L-hemitartrato

Se disolvió (RS)-amlodipina (16 g, 0,04 moles) en 140 ml de una mezcla de dimetil formamida y metanol (15% de metanol en DMF).

A esta mezcla se le añadió, gota a gota durante 30 minutos, una disolución de ácido L-tartárico, preparada por disolución del ácido tartárico (1,47 g, 0,01 moles) en 20 ml de una mezcla de DMF + metanol (proporción como la referida anteriormente). La mezcla se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente después de la adición. La suspensión se filtró y el sólido residual se lavó con acetona (10 ml) y se secó para dar lugar al compuesto del título.

Rendimiento = 4,0 g (peso/peso).

Rendimiento en %: 42,37%.

Punto de fusión: 137°C.

Pureza óptica por HPLC quiral: 99,70%.

Ejemplo 6

Solvato dimetil formamida de (S)-amlodipina-L-hemitartrato

Se disolvió (RS)-amlodipina (16 g, 0,04 moles) en 140 ml de una mezcla de dimetil formamida y diclorometano (15% de diclorometano en DMF).

A esta mezcla se le añadió, gota a gota durante 30 minutos, una disolución de ácido L-tartárico, preparada por disolución del ácido tartárico (1,47 g, 0,01 moles) en 20 ml de una mezcla de DMF + diclorometano (proporción como la referida anteriormente). La mezcla se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente después de la adición. La suspensión se filtró y el sólido residual se lavó con acetona (10 ml) y se secó para dar lugar al compuesto del título.

Rendimiento = 5,0 g (peso/peso).

Rendimiento en %: 52,9%.

Punto de fusión: 137°C.

Pureza óptica por HPLC quiral: 99,38%.

Ejemplo 7

Solvato dimetil formamida de (S)-amlodipina-L-hemitartrato

Se disolvió (RS)-amlodipina (16 g, 0,04 moles) en 140 ml de una mezcla de dimetil formamida y hexano (15% de hexano en DMF).

A esta mezcla se le añadió, gota a gota durante 30 minutos, una disolución de ácido L-tartárico, preparada por disolución del ácido tartárico (1,47 g, 0,01 moles) en 20 ml de una mezcla de DMF + hexano (proporción como la referida anteriormente). La mezcla se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente después de la adición. La suspensión se filtró y el sólido residual se lavó con acetona (10 ml) y se secó para dar lugar al compuesto del título.

Rendimiento = 3,0 g.

Rendimiento en %: 31,77%.

Punto de fusión: 137°C.

Pureza óptica por HPLC quiral: 99,97%.

ES 2 307 209 T3

Ejemplo 8

Solvato dimetil formamida de (S)-amlodipina-L-hemitartrato

- 5 Se disolvió (RS)-amlodipina (16 g, 0,04 moles) en 140 ml de una mezcla de dimetil formamida y acetato de etilo (15% de acetato de etilo en DMF).

A esta mezcla se le añadió, gota a gota durante 30 minutos, una disolución de ácido L-tartárico, preparada por disolución del ácido tartárico (1,47 g, 0,01 moles) en 20 ml de una mezcla de DMF + acetato de etilo (proporción
10 como la referida anteriormente). La mezcla se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente después de la adición. La suspensión se filtró y el sólido residual se lavó con acetona (10 ml) y se secó para dar lugar al compuesto del título.

Rendimiento = 2,0 g.

15 Rendimiento en %: 21,18%.

Punto de fusión: 137°C.

20 Pureza óptica por HPLC quiral: 99,37%.

Ejemplo 9

Solvato dimetil formamida de (R)-amlodipina-D-hemitartrato

- 25 Se disolvió (RS)-amlodipina (16 g, 0,04 moles) en 140 ml de una mezcla de dimetil formamida y agua (15% de agua en DMF).

A esta mezcla se le añadió, gota a gota durante 30 minutos, una disolución de ácido D-tartárico, preparada por disolución del ácido tartárico (1,47 g, 0,01 moles) en 20 ml de una mezcla de DMF + agua (proporción como la referida
30 anteriormente). La mezcla se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente después de la adición. La suspensión se filtró y el sólido residual se lavó con acetona (10 ml) y se secó para dar lugar al compuesto del título.

35 Rendimiento = 7,4 g.

Rendimiento en %: 78,38%.

Punto de fusión: 137°C.

40 Pureza óptica por HPLC quiral: 99,50%.

Ejemplo 10

Preparación de la sal hemi-pentahidrato de besilato de (S)-amlodipina a partir del solvato DMF de (S)-amlodipina-L-tartrato

- Se añadió solvato DMF de (S)-amlodipina-L-hemitartrato (1000 g, 1,034 moles) a agua destilada (5500 ml). Se añadió alcohol isopropílico (1000 ml) a la mezcla y se agitó durante 10 minutos. Se disolvió ácido benceno sulfónico
50 (327 g, 2,068 moles) en agua destilada (1000 ml) y se añadió a la mezcla a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 10-15 minutos para la completa formación de la sal besilato. Se añadió agua destilada (5000 ml) a la mezcla en 15-30 minutos y se agitó adicionalmente durante 30 minutos para la precipitación completa de la sal besilato. El besilato de (S)-amlodipina se filtró y se lavó con agua destilada y, posteriormente, con ciclohexano (1000 ml). El producto se secó a 35-40°C.

55 Rendimiento = 1000 g.

Pureza química: 99,5%.

60 Pureza óptica: >99%.

Contenido en agua: 7,0%-8,0%. Lo mismo se confirma mediante análisis elemental.

Espectro I.R.: 3347-3521 (estiramiento -NH), 2898-3057 (estiramiento -OH), 1684 (estiramiento -C=O), 1603 (-NH, amina primaria), 1481 (-NH, amina secundaria), 1198 (-CH₂-O-CH₂-, enlace éter).

65 análisis DSC: 71,9°C.

ES 2 307 209 T3

Ejemplo 11

Preparación del dihidrato de besilato de (S)-amlodipina a partir del solvato DMF de (S)-amlodipina-L-tartrato

5 Se mezcló solvato DMF de hemitartrato de (S)-amlodipina (200 g) con agua (4500 ml). Se le añadió ácido benceno sulfónico (65,4 g) en agua (300 ml) y se agitó, se calentó a 60°C bajo atmósfera de nitrógeno, la disolución se enfrió hasta temperatura ambiente y se cristalizó durante toda la noche. El sólido se recuperó por filtración, se lavó con agua (1000 ml) para generar besilato de (S)-amlodipina, que se secó a temperatura ambiente hasta un peso constante.

10 Rendimiento: 264 g.

Contenido en agua: 5,85% a 6,0%.

Pureza óptica: $\geq 99\%$

15

Ejemplo 12

Preparación del dihidrato de besilato de (S)-amlodipina a partir del hemi pentahidrato de (S)-amlodipina

20 Se mezcló el hemi-pentahidrato de (S)-amlodipina (200 g) con agua (4800 ml). La mezcla se calentó a 60°C bajo atmósfera de nitrógeno durante 15-30 minutos. Posteriormente, la mezcla se enfrió gradualmente hasta temperatura ambiente y, posteriormente, se dejó que cristalizara completamente el dihidrato de (S)-amlodipina, a lo largo de un tiempo de 8-12 horas. El producto separado se filtró y se secó a temperatura ambiente.

25 Rendimiento: 180 g.

Contenido en agua: 5,85% a 6,0%.

Pureza óptica: $\geq 99\%$

30

Ejemplo 13

Preparación del solvato DMF de (R)-amlodipina-L-hemitartrato

35 Se añadió ácido L-tartárico (1,47 g; 0,01 moles) al licor madre obtenido a partir del Ejemplo 1 y se agitó a temperatura ambiente durante 240-300 minutos, hasta que se completó la precipitación del producto. Posteriormente, el compuesto del título se filtró y se secó.

40 Rendimiento: 6,4 g.

Rendimiento en %: 67,7%.

Ejemplo 14

Preparación del solvato DMF de (R)-amlodipina-D-hemitartrato

50 Se añadió ácido D-tartárico (1,47 g; 0,01 moles) al licor madre obtenido a partir del Ejemplo 1 y se agitó a temperatura ambiente durante 240-300 minutos, hasta que se completó la precipitación del producto. Posteriormente, el compuesto del título se filtró y se secó.

Rendimiento: 6,4 g.

55 Rendimiento en %: 67,7%.

Las ventajas del procedimiento de la presente invención son:

60 A) El solvato DMF de (S)-Amlodipina-L-hemitartrato se precipita en primer lugar y no se requiere su precipitación a partir del licor madre, evitando de esta forma la presencia del isómero no deseado y de otras impurezas;

65 B) La resolución se realiza utilizando el menos caro y natural ácido tartárico, esto es, ácido L-tartárico, para la obtención de (S)-amlodipina, para hacer el procedimiento más económico y realizable a escala industrial;

ES 2 307 209 T3

- C) Se evitan el tiempo de procesamiento, mano de obra, recursos, etc. que, de otra forma, se necesitarían para obtener el enantiómero (S) a partir del filtrado o del licor madre, al desarrollar un procedimiento en el que se obtiene la sal deseada mediante la primera filtración, en lugar de obtenerla a partir del licor madre;
- 5 D) La pureza óptica obtenida es alta con una probabilidad mínima de contaminación con el R-isómero no deseado;
- E) El aislamiento del isómero deseado es preferente y durante la primera filtración misma;
- 10 F) El tiempo del ciclo, esfuerzos, recursos, ocupación del reactor, etc., son deseables para los propósitos industriales;
- G) El procedimiento de purificación ofrece el isómero S, con una pureza enantiomérica alta en una única cristalización.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación del solvato DMF de (S)-amlodipina-L-hemitartrato ópticamente puro, que comprende las etapas de tratamiento de la base de (R, S) amlodipina con ácido L-tartárico en presencia de dimetil formamida y un co-disolvente.
2. Un procedimiento según la reivindicación 1, que comprende adicionalmente la etapa de adición de ácido L-tartárico, después de eliminar el solvato DMF de (S)-amlodipina-L-hemitartrato, para obtener el solvato DMF de R-amlodipina-L-hemitartrato.
3. Un procedimiento según la reivindicación 1, en el que el co-disolvente se selecciona entre el grupo que comprende agua, alcohol, éster, disolvente halogenado e hidrocarburo.
4. Un procedimiento según la reivindicación 3, en el que el alcohol es metanol.
5. Un procedimiento según la reivindicación 3, en el que el disolvente halogenado es diclorometano.
6. Un procedimiento según la reivindicación 3, en el que el éster es acetato de etilo.
7. Un procedimiento según las reivindicaciones 1 y 2, en el que el ácido L-tartárico se añade como una disolución en dimetil formamida.
8. Un procedimiento según la reivindicación 7, en el que la disolución de dimetil formamida comprende dimetil formamida o dimetil formamida en combinación con un co-disolvente.
9. El solvato DMF de (S)-amlodipina-L-hemi-tartrato.
10. El solvato DMF de (R)-amlodipina-L-hemi-tartrato.
11. El solvato dimetilformamida de S-amlodipina-L-hemitartrato preparado según la reivindicación 1 y **caracterizado** por ^1H RMN como sigue:
 ^1H RMN (CDCl_3): 8,01 (s, 1H, CHO); 7,04-7,41 (m, 4H); 5,40 (s, 1H); 4,72 (qq, 2H); 4,36 (s, 1H); 4,02 (m, 2H); 3,77 (m, 2H); 3,57 (s, 3H); 3,28 (m, 2H); 3,0 (s, 3H; DMF); 2,8 (s, 3H; DMF); 2,31 (s, 3H); 1,15 (t, 3H).
12. Un procedimiento para la preparación de la sal hemi-pentahidrato de besilato de (S)-amlodipina que comprende las etapas de mezclado del solvato DMF de (S)-amlodipina-L-hemitartrato con una mezcla agua y un disolvente orgánico, y adición de una disolución acuosa de ácido benceno sulfónico.
13. Un procedimiento como el reivindicado en la reivindicación 12, que comprende adicionalmente la adición de agua a la mezcla de reacción y el filtrado del hidrato.
14. Un procedimiento como el reivindicado en la reivindicación 12, en el que el disolvente orgánico es un alcohol.
15. Un procedimiento como el reivindicado en la reivindicación 14, en el que el alcohol se selecciona entre el grupo que comprende metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, butanol secundario y butanol terciario.
16. Un procedimiento como el reivindicado en la reivindicación 15, en el que el alcohol es isopropanol.
17. Un procedimiento para la preparación de la sal dihidrato de besilato de (S)-amlodipina que comprende la etapa de mezclado del solvato DMF de (S)-amlodipina-L-hemitartrato en agua, y adición de una disolución acuosa de ácido benceno sulfónico y calentamiento de la muestra.
18. Un procedimiento como el reivindicado en la reivindicación 17, que comprende adicionalmente la etapa de enfriamiento de la mezcla y aislamiento de la sal dihidrato de besilato de (S)-amlodipina.
19. Un procedimiento como el reivindicado en la reivindicación 17, en el que la temperatura a la que se calienta la mezcla está entre 55°C y 65°C .
20. Un procedimiento para la preparación de la sal dihidrato de besilato de (S)-amlodipina, que comprende las etapas de,
 - a) mezclado del hemi-pentahidrato de la sal besilato de (S)-amlodipina en agua,
 - b) calentamiento de la mezcla,
 - c) enfriamiento de la mezcla, dejando cristalizar al dihidrato de la sal besilato de (S)-amlodipina, y
 - d) aislamiento de los cristales del dihidrato de besilato de (S)-amlodipina.

FIGURA 1 DE 1

Difracción de rayos X del Hemi-pentahidrato de Besilato de S-Amlodipina

