



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 335 026**

51 Int. Cl.:
C07D 211/02 (2006.01)
C07D 211/90 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **05760546 .1**
96 Fecha de presentación : **15.06.2005**
97 Número de publicación de la solicitud: **1891009**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **27.02.2008**

54 Título: **Nuevo procedimiento de preparación de lercanipidina.**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
18.03.2010

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
18.03.2010

73 Titular/es: **Hetero Drugs Limited**
Hetero House 8-3-166/7/1, Erragadda Hyderabad
Andhrapradesh, Hyderabad 500 018, IN

72 Inventor/es: **Parthasaradhi Reddy, Bandi;**
Rathnakar Reddy, Kura;
Raji Reddy, Rapolu;
Muralidhara Reddy, Dasari y
Satish Kumar, Dandamudi

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 335 026 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

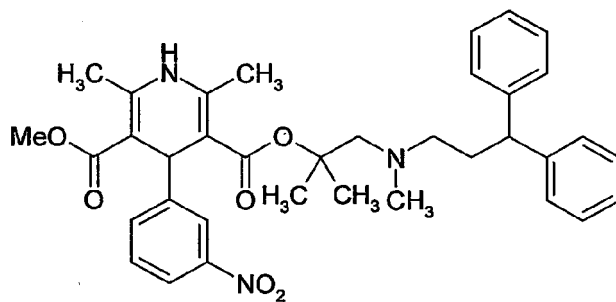
Nuevo procedimiento de preparación de lercanipidina.

5 **Campo técnico**

La presente proporciona un nuevo procedimiento para la preparación de lercanipidina y sales de lercanipidina de adición de ácido de alta pureza; y solvatos e hidratos de las mismas en menor tiempo de reacción con rendimiento mejorado.

10 **Antecedentes de la invención**

La patente de EE.UU. N°. 4.705.797 divulgó diésteres asimétricos nuevos de ácido 1,4-dihidro-2,6-dimetil-piridina-3,5-dicarboxílico, formas estereoquímicamente isómeras y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Estos compuestos son agentes antihipertensores. Entre ellos, lercanidipina, químicamente 2-[(3,3-difenilpropil)metilamino]-1,1-dimetiletil metil éster de ácido 1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-(3-nitrofenil)-3,5-piridindicarboxílico es un antagonista del tipo-L de canales de calcio, y se ha encontrado que es muy activo como antihipertensor y como agente para el tratamiento de angina y enfermedad coronaria. Lercanidipina se representa por la siguiente estructura:



En la patente de EE.UU. N°. 4.705.797 y en WO 96/35668 A1 se divulgan procedimientos para las preparaciones de lercanidipina y compuestos relacionados.

Según la patente de EE.UU. N°. 4.705.797 se esterifica 2,N-dimetil-N-(3,3-difenilpropil)-1-amino-2-propanol con diceteno para formar 1,1,N-trimetil-N-(3,3-difenilpropil)-2-amino-2-propanol, que se acopla a continuación con 3-nitrobenzaldehído para dar 1,1,N-trimetil-N-(3,3-difenilpropil)-2-aminoetil- α -acetil-3-nitrocinnamato, a lo que sigue ciclación con 3-aminocrotonato de metilo en isopropanol a reflujo para dar hidrocloreto de lercanidipina hemihidrato. El rendimiento de lercanidipina obtenido según el procedimiento descrito en la patente de EE.UU. N°. 4.705.797 es escaso y el procedimiento implica purificaciones cromatográficas en columna. Los métodos que implican purificaciones cromatográficas en columna no se pueden usar para operaciones a gran escala, lo que hace al procedimiento no viable comercialmente.

Según el documento WO 96/35668, se halogena ácido 2,6-dimetil-5-metoxycarbonil-4-(3-nitrofenil)-1,4-dihidropiridina-3-carboxílico con un agente halogenante en un disolvente aprótico, a lo que sigue tratamiento con 2,N-dimetil-N-(3,3-difenilpropil)-1-amino-2-propanol en un disolvente aprótico y se aísla la lercanidipina resultante como su hidrocloreto anhidro. Este procedimiento implica condensación directa de 2,N-dimetil-N-(3,3-difenilpropil)-1-amino-2-propanol con cloruro de 2,6-dimetil-5-metoxycarbonil-4-(3-nitrofenil)-1,4-dihidropiridina-3-carbonilo.

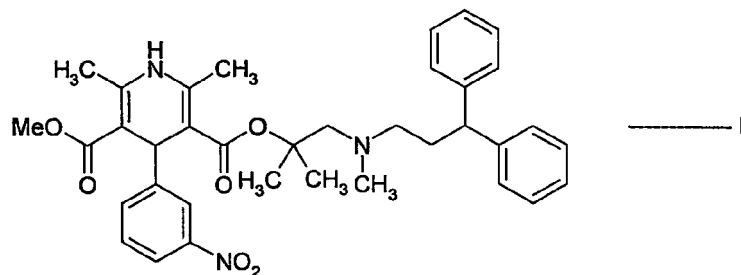
La reacción requiere más tiempo para terminarse y el rendimiento obtenido no es satisfactorio.

La presente invención es un procedimiento comercialmente viable, mejorado, que resuelve los problemas anteriormente expuestos que se asocian con el procedimiento descrito en la técnica anterior.

El objeto de la presente invención es proporcionar un procedimiento para preparar lercanidipina y sales de lercanidipina de adición de ácido farmacéuticamente aceptables; y solvatos e hidratos de las mismas de alta pureza y alto rendimiento usando nuevos compuestos intermedios con menor tiempo de reacción.

Resumen de la invención

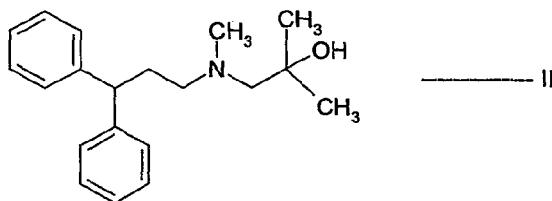
Según la presente invención, se proporciona un procedimiento mejorado para preparar lercanidipina de fórmula I:



o una sal de la misma farmacéuticamente aceptable:

que comprende:

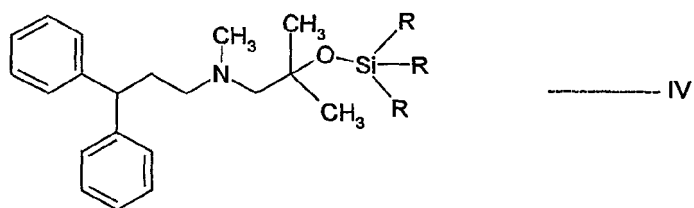
a) hacer reaccionar el alcohol de fórmula II:



con un compuesto de sililo de fórmula III:

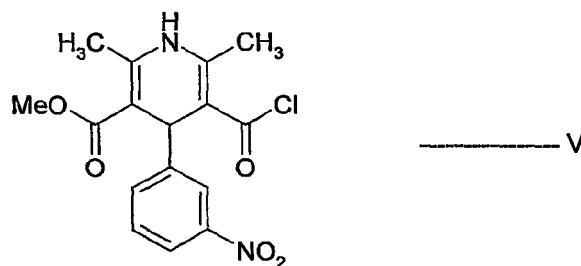


en la que R es independientemente alquilo, y X es Cl o Br en un disolvente aprótico para dar un alcohol sililado de fórmula IV:



en la que R es como se ha definido anteriormente;

b) hacer reaccionar el alcohol sililado de fórmula IV con el cloruro de ácido de fórmula V:

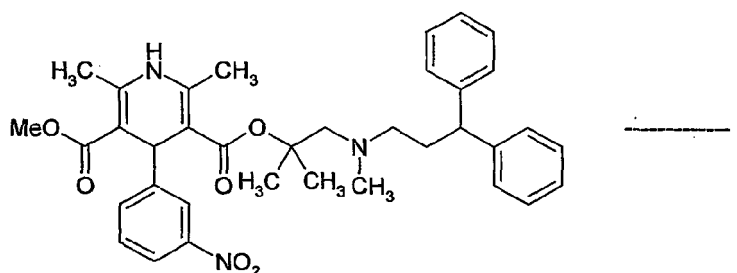


para dar lercanidipina de fórmula I y opcionalmente lercanidipina convertida que se forma en sales de lercanidipina de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos de sililo de la fórmula IV son nuevos y forman parte de la invención.

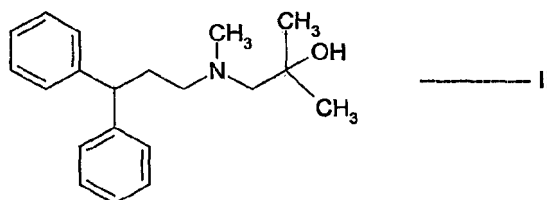
Descripción detallada de la invención

Según la presente invención, se proporciona un procedimiento mejorado para preparar lercanidipina de fórmula I:



o una sal de la misma farmacéuticamente aceptable;
que comprende:

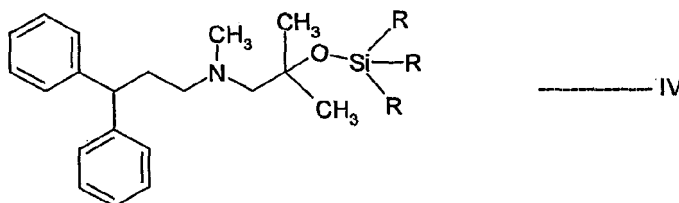
a) hacer reaccionar el alcohol de fórmula II:



con un compuesto de sililo de fórmula III:

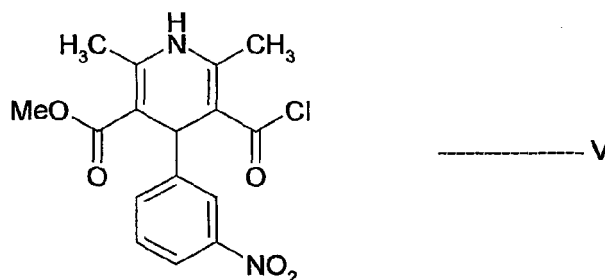


en la que R es independientemente alquilo, y X es Cl o Br en un disolvente aprótico para dar un alcohol sililado de fórmula IV:



en la que R es como se ha definido anteriormente;

b) hacer reaccionar el alcohol sililado de fórmula IV con el cloruro de ácido de fórmula V:



para dar lercanidipina de fórmula I y opcionalmente lercanidipina convertida que se forma en sales de lercanidipina de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

Preferiblemente R es independientemente metilo o etilo y más preferiblemente R es metilo.

El disolvente aprótico se selecciona preferiblemente entre disolventes clorados tales como cloruro de metileno, cloruro de etileno y cloroformo; y disolventes de hidrocarburos tales como n-hexano y ciclohexano. El disolvente más preferible es cloruro de metileno o n-heptano.

La reacción en la etapa (a) se lleva a cabo en presencia de una base orgánica, preferiblemente aminas tales como trietilamina, trimetilamina o N,N-diisopropiletil amina, y más preferiblemente trietilamina.

La reacción se lleva a cabo preferiblemente de -10°C a 0°C, más preferiblemente de -5°C a 0°C.

La sililación se termina normalmente en menos de 5 horas, habitualmente de 1 hora 30 minutos a 3 horas.

Los compuestos de sililo de la fórmula IV son nuevos y forman parte de la invención.

Son preferibles los compuestos de fórmula IV en los que R es independientemente metilo o etilo. El compuesto de fórmula IV, en el que R es metilo es más preferible.

La reacción (etapa b) del compuesto de sililo de fórmula IV con el cloruro de ácido de fórmula V se termina normalmente en menos de 5 horas, habitualmente 1 hora 30 minutos a 3 horas.

El medio de reacción de la etapa (a) que contiene el compuesto de sililo preferiblemente se puede usar directamente, o el compuesto de sililo se puede aislar del medio de reacción por ejemplo destilando el disolvente y se puede usar luego en la etapa (b).

El medio de reacción obtenido convirtiendo el correspondiente ácido carboxílico de fórmula V en cloruro de ácido mediante procedimientos conocidos se puede usar como fuente del cloruro de ácido de fórmula V. La reacción se lleva a cabo preferiblemente a 0 - 80°C y más preferiblemente a 0 - 40°C.

La reacción se termina normalmente dentro de 4 horas, habitualmente menos de 4 horas, habitualmente dentro de 2 horas. Después de que se termina la reacción, la masa de reacción se lava con agua para eliminar subproductos y sales, se cristaliza con un adecuado disolvente o mezcla de disolventes por medios convencionales.

En la etapa (b) se usan preferiblemente disolventes apróticos. El disolvente aprótico preferible se selecciona entre disolventes clorados tales como cloruro de metileno, cloruro de etileno; y disolventes de hidrocarburos tales como n-hexano, n-heptano y ciclohexano. Disolvente más preferible es cloruro de metileno o n-heptano.

Si no se define otra cosa en este documento alquilo incluye alquilo inferior tal como alquilo (C₁-C₄), preferiblemente metilo o etilo.

Lercanidipina y sales de lercanidipina farmacéuticamente aceptables también representan sus solvatos y e hidratos.

La sal de fórmula I de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, pero no limitada, son las sales de lercanidipina obtenidas de ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido metanosulfónico y ácido bencenosulfónico; siendo hidrocloreto de lercanidipina una sal más preferible.

La invención se ejemplificará ahora con referencia al siguiente ejemplo.

ES 2 335 026 T3

Ejemplo

Etapa-I

Se suspende ácido 2,6-dimetil-5-metoxycarbonil-4-(3-nitrofenil)-1,4-dihidropiridina-3-carboxílico (6,5 g) en cloruro de metileno (39 ml), se añade N,N'-dimetilformamida y se enfría a continuación a -10°C bajo atmósfera de N₂. Se añade lentamente cloruro de tionilo (3,5 g) a la masa de reacción de -10°C a -5°C y se mantiene durante 1 hora a la misma temperatura para obtener cloruro de 2,6-dimetil-5-metoxycarbonil-4-(3-nitrofenil)-1,4-dihidropiridina-3-carbonilo como una disolución transparente.

Etapa-II

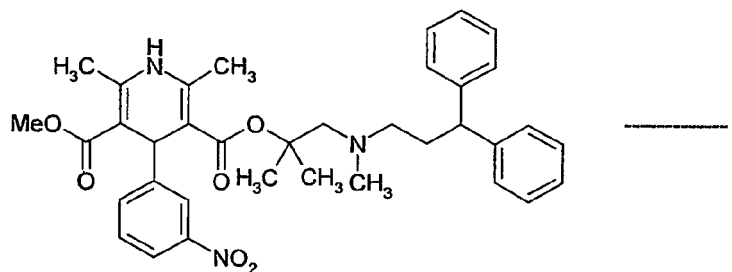
Se disuelve 2,N-dimetil-N-(3,3-difenilpropil)-1-amino-2-propanol (5,0 g) en cloruro de metileno (25 ml) a 25°C - 30°C, se añade trietilamina (2,5 g) y se enfría a continuación el contenido a 10 - 15°C bajo atmósfera de N₂. Se añade lentamente cloruro de trimetilsililo (2,5 g) a la masa de reacción mientras se mantiene la temperatura entre 10°C - 15°C, se hace subir la temperatura de la masa a 25-30°C y se mantiene durante 2 horas a la misma temperatura para dar la masa de reacción que tiene 2,N,-dimetil-2-(trimetilsililoxi)-N-(3,3-difenilpropil)-1-propanamina.

Etapa-III

La masa de reacción de 2,N-dimetil-2-(trimetilsililoxi)-N-(3,3-difenilpropil)-1-propanamina obtenida en la etapa II, se añade lentamente a la disolución de cloruro de 2,6-dimetil-5-metoxycarbonil-4-(3-nitrofenil)-1,4-dihidropiridina-3-carbonilo obtenida en la etapa-I de -10°C a 0°C. Se hace subir lentamente la temperatura de la masa a 25-30°C y se agita durante 2 horas a la misma temperatura. A continuación se enfría la masa de reacción a 5 - 10°C, se añade agua (30 ml) y se agita durante 15 minutos. La capa orgánica resultante se lava con disolución acuosa de cloruro sódico al 20% peso/peso, se seca sobre sulfato sódico y se concentra la capa orgánica al vacío. La capa orgánica se destila con acetato de etilo, se añade acetato de etilo (80 ml), se siembra con hidrocloreuro de lercanidipina puro y se agita durante 20 horas a 25 - 30°C. Se filtra el sólido y se suspende con acetato de etilo, se filtra el sólido y se lava con acetato de etilo. El sólido resultante se purifica en mezcla de alcohol etílico/acetato de etilo para dar 11 g de hidrocloreuro de lercanidipina del 99,5% de pureza.

REIVINDICACIONES

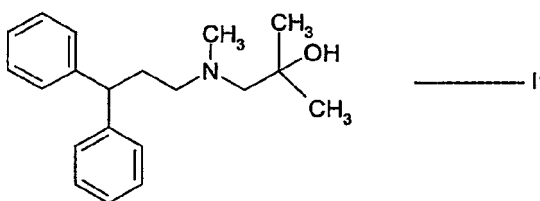
1. Un procedimiento de preparación de lercanidipina de fórmula I:



o una sal de la misma farmacéuticamente aceptable;

que comprende:

a) hacer reaccionar el alcohol de fórmula II:

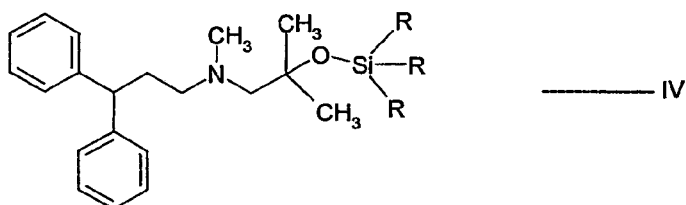


con un compuesto de sililo de fórmula III:



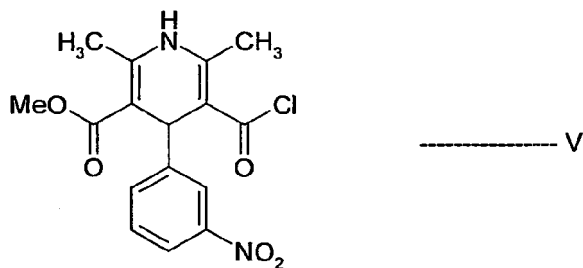
III

en la que R es independientemente alquilo, y X es Cl o Br, en un disolvente aprótico para dar un alcohol sililado de fórmula IV:



en la que R es como se ha definido anteriormente;

b) hacer reaccionar el alcohol sililado de fórmula IV con el cloruro ácido de fórmula V:



para dar lercanidipina de fórmula I y opcionalmente lercanidipina convertida que se forma en sales de lercanidipina de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

2. El procedimiento según la reivindicación 1, en el que la etapa (a) se lleva a cabo en presencia de una base orgánica.

3. El procedimiento según la reivindicación 2, en el que la base orgánica es una amina.

4. El procedimiento según la reivindicación 3, en el que la amina es trietilamina, trimetilamina o N,N-diisopropiletil amina.

5. El procedimiento según la reivindicación 4, en el que la amina es trietilamina.

6. El procedimiento según la reivindicación 1, en el que el disolvente aprótico es un disolvente clorado o un disolvente de hidrocarburo.

7. El procedimiento según la reivindicación 6, en el que el disolvente clorado se selecciona entre cloruro de metileno y cloroformo.

8. El procedimiento según la reivindicación 7, en el que el disolvente clorado es cloruro de metileno.

9. El procedimiento según la reivindicación 6, en el que el disolvente de hidrocarburo se selecciona entre n-hexano, ciclohexano y n-heptano.

10. El procedimiento según la reivindicación 9, en el que el disolvente de hidrocarburo es n-hexano.

11. El procedimiento según la reivindicación 1, en el que la reacción de sililación se lleva a cabo de -10°C a 0°C.

12. El procedimiento según la reivindicación 11, en el que la reacción de sililación se lleva a cabo de -5°C a 0°C.

13. El procedimiento según la reivindicación 1, en el que la R de la fórmula III es independientemente metilo o etilo.

14. El procedimiento según la reivindicación 13, en el que la R es metilo.

15. El procedimiento según la reivindicación 1, en el que la X es Cl.

16. El procedimiento según la reivindicación 1, en el que la etapa (b) se lleva a cabo en un disolvente aprótico.

17. El procedimiento según la reivindicación 16, en el que el disolvente aprótico es un disolvente clorado o un disolvente de hidrocarburo.

18. El procedimiento según la reivindicación 17, en el que el disolvente clorado es cloruro de metileno o cloroformo.

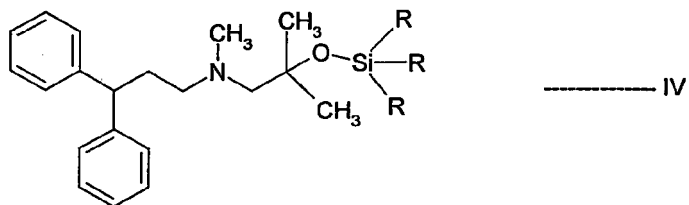
19. El procedimiento según la reivindicación 18, en el que el disolvente clorado es cloruro de metileno.

20. El procedimiento según la reivindicación 17, en el que el disolvente de hidrocarburo es n-hexano, ciclohexano o n-heptano.

21. El procedimiento según la reivindicación 1, en el que la etapa (b) se lleva a cabo a 0-80°C.

22. El procedimiento según la reivindicación 21, en el que la reacción se lleva a cabo a 0-40°C.

23. Compuesto de fórmula IV:



en la que R es alquilo.

24. El compuesto de la reivindicación 23, en el que R es independientemente metilo o etilo.

25. El compuesto de la reivindicación 24, en el que R es metilo.