

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 546 930**

51 Int. Cl.:

C07D 211/90 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.10.2005 E 05817765 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.06.2015 EP 1858851**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de lercanidipina amorfa**

30 Prioridad:

27.10.2004 KR 20040086179
14.04.2005 KR 20050031041

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
30.09.2015

73 Titular/es:

RECORDATI IRELAND LIMITED (100.0%)
Raheens East Ringaskiddy
County Cork, IE

72 Inventor/es:

CHOO, SO MI;
HA, HONG JOO;
AN, JUNG GI;
LEE, WON JUNG;
LEE, S. G.;
BYUN, YOUNG-SEOK y
MOON, YOUNG IL

74 Agente/Representante:

TORNER LASALLE, Elisabet

ES 2 546 930 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 para la preparación de lercanidipina amorfa.

Campo técnico

5 La presente invención versa sobre un procedimiento para preparar lercanidipina amorfa y, más en particular, sobre un procedimiento para preparar una lercanidipina amorfa que tiene una solubilidad y una biodisponibilidad superiores, de gran pureza y rendimiento, controlando los disolventes fundamentales y su proporción volumétrica durante la preparación.

Técnica antecedente

10 La lercanidipina [metil-1,1,N-trimetil-N-(3,3-difenilpropil)-2-aminoetil-1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-(3-nitrofenil)piridina-3,5-dicarboxilato] y, especialmente, su sal de clorhidrato son uno de los agentes terapéuticos más recientes para la hipertensión. Son calcioantagonistas (bloqueadores de los canales de calcio) sumamente lipófilos de la dihidropiridina que tienen gran selectividad de los vasos sanguíneos y presentan una acción de larga duración. Provocan la vasodilatación de los vasos sanguíneos y menor presión sanguínea al actuar en los canales de calcio de las membranas celulares de los vasos sanguíneos. Los calcioantagonistas suprimen la fuerza contráctil del corazón y disminuyen la frecuencia de latido del mismo al actuar en los canales de calcio del corazón. Los calcioantagonistas muestran diferencias en las propiedades farmacocinéticas y farmacológicas porque diversos tipos de calcioantagonistas tienen diferentes propiedades fisicoquímicas.

15 En comparación con otros calcioantagonistas, la lercanidipina presenta una acción de larga duración a pesar de una aparición y una disminución graduales en su concentración en el plasma sanguíneo. Según experimentos *in vitro*, incluso después de la supresión de una medicina de la periferia del tejido aórtico, la lercanidipina debilita la reacción al ion K^+ de la aorta de rata que lleva 6 horas separada.

20 La patente estadounidense nº 4.705.797 dio a conocer que la lercanidipina es un antagonista de los canales de calcio de tipo T y un material usado para el tratamiento de las anginas (tales como en la amigdalitis de garganta), de la hipertensión y de la enfermedad arterial coronaria.

25 Los procedimientos de preparación de la lercanidipina son dados a conocer en las patentes estadounidenses nº 5.767.136, 4.968.832 y 5.696.139.

30 En la patente estadounidense nº 5.912.351 se da a conocer un procedimiento de preparación de la lercanidipina más mejorado como sigue: se halogena ácido 2,6-dimetil-5-metoxicarbonil-4-(3-nitrofenil)-1,4-dihidropiridina-3-carboxílico por medio de un halogenante en un disolvente aprótico y se añade 2,N-dimetil-N-(3,3-difenilpropil)-1-amino-2-propanol disuelto en disolvente aprótico al ácido halúrico preparado para sintetizar la lercanidipina como un clorhidrato anhidro.

La lercanidipina se clasifica en los tipos cristalinos I, II, III y IV según la posición y la intensidad de los picos en la difracción de rayos X (DRX), y también existe como forma amorfa carente de picos en la DRX.

35 La solicitud de patente coreana nº 2004-7001558 da a conocer una forma en bruto de clorhidrato de lercanidipina y un procedimiento de preparación de formas cristalinas novedosas de (I) y (II).

Además, la solicitud de patente coreana nº 2004-7001791 (patente europea nº 1423367) da a conocer procedimientos de síntesis de formas cristalinas novedosas de (III) y (IV) y composiciones farmacéuticas que contienen al menos una de las formas cristalinas novedosas de (III) y (IV).

40 En muchas composiciones farmacéuticas, se sabe de forma generalizada que la forma amorfa tiene una solubilidad y una biodisponibilidad diferente de una forma cristalina.

Entre los indicadores terapéuticos, la biodisponibilidad es uno de los parámetros más importantes para determinar una forma de una sustancia usada para una formulación farmacéutica.

45 Generalmente, la solubilidad de una forma cristalina en un organismo es menor que la de una forma amorfa. El clorhidrato lercanidipina tiene una hidrosolubilidad sumamente baja, y su forma cristalina tiene una solubilidad menor que la forma amorfa del mismo, y, por lo tanto, puede causar problemas en la biodisponibilidad de la lercanidipina. Además, una forma amorfa causa graves problemas de filtrado, porque la forma amorfa tiene un tamaño de partícula pequeño y gran área superficial.

50 Así, los inventores han completado un procedimiento para preparar un compuesto novedoso de lercanidipina amorfa que no pertenece a las formas cristalinas de (I), (II), (III) o (IV). La solubilidad, la biodisponibilidad y la propiedad de filtrado pueden ser mejoradas transformando una forma cristalina de la lercanidipina en una forma amorfa.

Divulgación de la invención

Problema técnico

Un objeto de la presente invención es proporcionar un procedimiento para preparar lercanidipina amorfa que tiene una solubilidad, una biodisponibilidad y una propiedad de filtrado excelentes.

Solución técnica

5 Para lograr el objeto anterior, la presente invención proporciona un procedimiento para preparar lercanidipina amorfa que comprende las etapas de: (1) disolver lercanidipina en un disolvente orgánico para preparar una solución; (2) formar precipitados vertiendo la solución en un disolvente orgánico seleccionado del grupo constituido por ciclohexano, ciclopentano, hexano y éter de petróleo y agitando; y (3) filtrar los precipitados, lavar los precipitados con el disolvente orgánico usado en la etapa (2) y secar al vacío.

10 La presente invención proporciona otro procedimiento para preparar lercanidipina amorfa que comprende las etapas de: (1) disolver lercanidipina en al menos un disolvente orgánico seleccionado del grupo constituido por dimetilsulfóxido, dimetilformamida, 1,4-dioxano y metanol, y enfriar hasta 0°C; (2) formar precipitados añadiendo agua a 0 ~ 5°C y agitando; y (3) filtrar los precipitados, lavar los precipitados con agua y secar al vacío.

15 La presente invención proporciona otro procedimiento para preparar lercanidipina amorfa que comprende las etapas de: (1) disolver lercanidipina en metanol y añadir éter diisopropílico para obtener una solución diluida; (2) formar precipitados añadiendo la solución en éter diisopropílico y agitando; y (3) filtrar los precipitados, lavar los precipitados con éter diisopropílico y secar al vacío.

20 En lo que sigue, la presente invención será descrita en detalle. Un procedimiento para preparar lercanidipina amorfa según la presente invención comprende las etapas de: (1) disolver lercanidipina en un disolvente orgánico para preparar una solución; (2) formar precipitados vertiendo la solución en un disolvente orgánico seleccionado del grupo constituido por ciclohexano, ciclopentano, hexano y éter de petróleo y agitando; y (3) filtrar los precipitados, lavar los precipitados con el disolvente orgánico usado en la etapa (2) y secar al vacío.

25 En la etapa (1) de la presente invención, se usa el disolvente orgánico para disolver uniformemente la lercanidipina. Como ejemplos, pueden usarse como disolvente orgánico un disolvente orgánico mixto de cloruro de metileno y alcohol t-butílico o un disolvente orgánico mixto de tetrahidrofurano y alcohol t-butílico. Cuando se usa el disolvente orgánico mixto de cloruro de metileno y alcohol t-butílico, la lercanidipina se disuelve en el disolvente orgánico mixto con un volumen de 4 a 10 veces el de la lercanidipina, preferentemente en el disolvente orgánico mixto con un volumen 6 veces el de la lercanidipina, y luego, en la etapa (2), se vierte la solución en ciclohexano con un volumen de 15 a 40 veces el del cloruro de metileno, preferentemente en ciclohexano con un volumen 20 veces el del cloruro de metileno.

30 La etapa (1) de la presente invención puede comprender las etapas adicionales de: disolver uniformemente lercanidipina en al menos un disolvente orgánico seleccionado del grupo constituido por metanol, etanol y cloruro de metileno para preparar una solución; evaporar la solución para obtener una sustancia sólida; y disolver la sustancia sólida en tetrahidrofurano. El volumen de tetrahidrofurano es, preferentemente, de 5 a 10 veces el volumen de lercanidipina usado, más preferentemente 8 veces. Se obtiene la forma amorfa de la lercanidipina mediante la adición de tetrahidrofurano con un volumen más de 5 veces el de la lercanidipina. Sin embargo, el uso de tetrahidrofurano con un volumen más de 10 veces el de la lercanidipina no es rentable, porque la producción no aumenta significativamente a pesar del mayor uso de tetrahidrofurano.

35 En la etapa (2) de la presente invención, el volumen de un disolvente orgánico seleccionado del grupo constituido por ciclohexano, ciclopentano, hexano y éter de petróleo es de 5 a 40 veces el volumen del disolvente orgánico usado para disolver la lercanidipina, preferentemente de 7 a 10 veces. Se obtiene la forma amorfa de la lercanidipina añadiendo un volumen del disolvente orgánico más de 5 veces el volumen del disolvente orgánico usado para disolver la lercanidipina. Cuando el volumen del disolvente orgánico usado es más de 40 veces el volumen del disolvente orgánico usado para disolver la lercanidipina, la forma amorfa de la lercanidipina se obtiene, pero no es rentable, porque la producción no aumenta significativamente a pesar del uso en exceso del disolvente orgánico. Sin embargo, si el volumen del disolvente orgánico usado es menor que 5 veces el volumen del disolvente orgánico usado para disolver la lercanidipina, puede ocurrir la formación de la forma cristalina.

40 En la etapa (2) de la presente invención, la operación de vertido puede llevarse a cabo a 0°C. A esta temperatura, se suprime suficientemente la formación de cristales de lercanidipina, y esta temperatura es preferible para obtener una lercanidipina amorfa. En esta etapa pueden usarse ciclopentano o éter de petróleo.

45 Preferentemente, en la etapa (3) de la presente invención, debería llevarse a cabo un filtrado tan pronto como sea posible después de la formación de precipitados en la etapa (2). A medida que pasa el tiempo tras la formación de los precipitados, se hace mayor la posibilidad de la formación de una forma amorfa o una forma cristalina con un punto elevado de fusión. Por lo tanto, el filtrado se debería llevar a cabo, preferentemente, en menos de 50 aproximadamente 2 horas tras la etapa de la mezcla de soluciones. Además, a medida que disminuye el tiempo, se hace mayor la producción de lercanidipina amorfa con un punto bajo de fusión.

En la etapa (3) de la presente invención, el secado al vacío puede llevarse a cabo a 60 ~ 80°C, preferentemente a 70°C, durante 24 ~ 30 horas. Cuando la temperatura de secado es inferior a 60°C, la velocidad de secado es tan lenta que pueden formarse conjuntamente una forma amorfa y una forma cristalina con un punto elevado de fusión. Cuando la temperatura de secado es superior a 80°C, puede formarse un producto de calidad deficiente debido a la fusión o la desnaturalización y, por lo tanto, una temperatura de secado elevada no es preferible.

5

Otro procedimiento para preparar lercanidipina amorfa comprende las etapas de: (1) disolver lercanidipina en al menos un disolvente orgánico seleccionado del grupo constituido por dimetilsulfóxido, dimetilformamida, 1,4-dioxano y metanol, y enfriar hasta 0°C; (2) formar precipitados añadiendo agua a 0 ~ 5°C y agitando; y (3) filtrar los precipitados, lavar con agua y secar al vacío.

10

En la etapa (1) de la presente invención, el volumen del disolvente orgánico usado es, preferentemente, de 2 a 5 veces el volumen de la lercanidipina, preferentemente de 2 a 3 veces. Cuando el volumen del disolvente orgánico usado es inferior a 2 veces el volumen de lercanidipina, se produce una coagulación. Cuando el volumen del disolvente orgánico usado supera las 5 veces el volumen de lercanidipina, aumenta el tiempo de enfriamiento. El punto de fusión de la lercanidipina amorfa es elevado y, por ello, disminuyen su solubilidad y su biodisponibilidad *in vivo*.

15

En la etapa (2) de la presente invención, la preparación con agua a 0 ~ 5°C tiene la ventaja en la preparación de que se puede preparar fácilmente agua helada añadiendo hielo en agua sin ningún control especial de la temperatura. El volumen de agua preparada es, preferentemente, de 15 a 30 veces el volumen del disolvente usado para disolver la lercanidipina, más preferentemente 20 veces. Las formas cristalinas se mezclan durante la formación de precipitados cuando el volumen de agua añadida es inferior a 15 veces el volumen del disolvente usado para disolver la lercanidipina. Cuando el volumen de agua añadida supera las 30 veces del volumen del disolvente usado para disolver la lercanidipina, no resulta rentable, porque la producción no aumenta significativamente a pesar del consumo adicional de agua.

20

En la etapa (3) de la presente invención, el secado al vacío se puede llevar a cabo a 45 ~ 55°C, preferentemente a 50°C, durante 18 ~ 22 horas, más preferentemente durante 20 horas.

25

Otro procedimiento para preparar lercanidipina amorfa comprende las etapas de: (1) disolver lercanidipina en metanol y añadir éter diisopropílico al mismo para obtener una solución diluida; (2) formar precipitados añadiendo la solución en éter diisopropílico y agitando; y (3) filtrar los precipitados, lavar con éter diisopropílico y secar al vacío.

30

En la presente invención, si no hay nada adicional en la etapa (1) una vez que la lercanidipina se disuelve en metanol, se produce una coagulación excesiva. La coagulación puede evitarse mediante la adición de una pequeña cantidad de éter diisopropílico para obtener una disolución débil. El volumen de éter diisopropílico para obtener una solución diluida en la etapa 1 es, preferentemente, dos veces el volumen de metanol usado para disolver la lercanidipina.

35

En la etapa (3) de la presente invención, el volumen de éter diisopropílico es, preferentemente, de 30 a 50 veces el volumen de lercanidipina, preferentemente 40 veces. Se obtiene la forma amorfa de la lercanidipina cuando el volumen de éter diisopropílico es más de 30 veces el volumen de la lercanidipina. Cuando el volumen de éter diisopropílico es más de 50 veces el volumen de la lercanidipina, se obtiene la forma amorfa de la lercanidipina, pero no resulta rentable, porque la producción no aumenta significativamente a pesar del mayor uso de éter diisopropílico. Si el volumen del disolvente orgánico usado es inferior a 30 veces el volumen de la lercanidipina, puede ocurrir la formación de la forma cristalina.

40

En la etapa (3) de la presente invención, el secado al vacío se lleva a cabo a 60 ~ 80°C, preferentemente a 70°C, durante 24 ~ 30 horas.

Efecto ventajoso

45

Un procedimiento para preparar lercanidipina amorfa según la presente invención tiene la ventaja de que no se requiere una inversión adicional en equipos, porque el procedimiento no requiere equipos para evaporar rápidamente disolventes ni para mantener una presión reducida para eliminar medios sólidos por sublimación. Puede prepararse una lercanidipina amorfa que tiene una excelente propiedad de filtrado, una solubilidad y una biodisponibilidad superiores de gran pureza y producción controlando debidamente los disolventes fundamentales y la temperatura de reacción de los mismos.

50

Breve descripción de los dibujos

La FIG. 1 muestra un gráfico de DRX (difracción de rayos X) de la lercanidipina amorfa obtenida usando ciclohexano como disolvente según una realización ejemplar de la presente invención.

55

La FIG. 2 muestra un gráfico de DRX (difracción de rayos X) de la lercanidipina amorfa obtenida usando ciclopentano como disolvente según una realización ejemplar de la presente invención.

La FIG. 3 muestra un gráfico de DRX (difracción de rayos X) de la lercanidipina amorfa obtenida usando éter de petróleo como disolvente según una realización ejemplar de la presente invención.

5 La FIG. 4 muestra un gráfico de DRX (difracción de rayos X) de la lercanidipina amorfa obtenida usando dimetilsulfóxido como disolvente según una realización ejemplar de la presente invención.

La FIG. 5 muestra un gráfico de DRX (difracción de rayos X) de la lercanidipina amorfa obtenida usando dimetilformamida como disolvente según una realización ejemplar de la presente invención.

10 La FIG. 6 muestra un gráfico de DRX (difracción de rayos X) de la lercanidipina amorfa obtenida usando 1,4-dioxano como disolvente según una realización ejemplar de la presente invención.

FIG. 7 muestra un gráfico de DRX (difracción de rayos X) de la lercanidipina amorfa obtenida usando metanol como disolvente según una realización ejemplar de la presente invención.

15 FIG. 8 muestra un gráfico de DRX (difracción de rayos X) de la lercanidipina amorfa obtenida usando éter diisopropílico como disolvente según una realización ejemplar de la presente invención.

Mejor modo para la realización de la invención

20 En lo que sigue se describirán más completamente realizaciones ejemplares preferentes de la presente invención. Sin embargo, esta invención puede implementarse de muchas formas diferentes, y no debería interpretarse que esté limitada a las realizaciones ejemplares definidas en la presente memoria.

<Ejemplo 1> Preparación de lercanidipina amorfa

25 Se disuelve 1 g de lercanidipina (mezcla de isómeros R y S) en metanol y se obtiene una sustancia sólida después de la completa evaporación. Una vez que la sustancia sólida se disuelve en 8 mL de tetrahidrofurano para preparar una solución, la solución es añadida lentamente gota a gota a 56 mL de ciclohexano y agitada durante 5 minutos. Los precipitados formados son filtrados y lavados con 10 mL de ciclohexano. Se obtienen 99 mg de lercanidipina amorfa secando los precipitados a 70°C durante 30 horas en una condición al vacío.

Análisis de HPLC:

Lercanidipina amorfa: 99,9 %

30 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , ppm): δ 11,7 (bd, 1H), δ 8,08-8,05 (m, 1H), δ 8,08-7,97 (m, 1H), 7,62-7,59 (m, 1H), δ 7,45-7,3 ((m, 1H), δ 7,30-7,19 (m, 10H), δ 8,0-6,0 (dos s, 1H), δ 5,00(d, 1H), δ 3,90-3,84 (m, 1H), δ 3,77-3,24(m, 2H), δ 3,67(d, 3H), δ 3,01-2,91 (m, 2H), δ 3,03-2,89(m, 2H), δ 2,40-2,26(m, 6H), δ 1,65-1,49 (m, 6H).

35 DRX (difractómetro de potencia Mac Science M18XHF(18kW)): La potencia para la medición de muestras es de 40 kV y 300 mA, y se obtienen picos de difracción a una velocidad de barrido de 10°/min. Las formas de los picos obtenidos muestran el halo de una forma amorfa típica, que es completamente diferente del de una forma cristalina. Por la medición de DRX se identifica que el producto es lercanidipina amorfa que no tiene ninguna forma cristalina (remitirse a la FIG. 1).

<Ejemplo 2> Preparación de lercanidipina amorfa

40 Se disuelve 1 g de lercanidipina (mezcla de isómeros R y S) en metanol y se obtiene una sustancia sólida después de la completa evaporación. Una vez que la sustancia sólida se disuelve en 8 mL de tetrahidrofurano para preparar una solución, la solución es añadida lentamente gota a gota a 56 mL de ciclopentano y agitada durante 5 minutos. Los precipitados formados son filtrados y lavados con 10 mL de ciclopentano. Se obtienen 99 mg de lercanidipina amorfa secando los precipitados a 70°C durante 30 horas en una condición al vacío.

Análisis de HPLC:

45 Lercanidipina amorfa: 99,9 %

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , ppm): δ 11,7 (bd, 1H), δ 8,08-8,05 (m, 1H), δ 8,08-7,97 (m, 1H), 7,62-7,59 (m, 1H), δ 1,45-7,34 ((m, 1H), δ 7,30-7,19 (m, 10H), δ 8,0-6,0 (dos s, 1H), δ 5,00 (d, 1H), δ 3,90-3,84 (m, 1H), δ 3,77-3,24 (m, 2H), δ 3,67 (d, 3H), δ 3,01-2,91 (m, 2H), δ 3,03-2,89 (m, 2H), 6 2,40-2,26 (m, 6H), δ 1,65-1,49 (m, 6H).

50 DRX (difractómetro de potencia Mac Science M18XHF(18kW)): La potencia para la medición de muestras es de 40 kV y 300 mA, y se obtienen picos de difracción a una velocidad de barrido de 10°/min. Las formas de los picos obtenidos muestran el halo de una forma amorfa típica, que es completamente diferente del de una forma cristalina. Por la medición de DRX se identifica que el producto es lercanidipina amorfa que no tiene ninguna forma cristalina (remitirse a la FIG. 2).

<Ejemplo 3> Preparación de lercanidipina amorfa

Se disuelve 1 g de lercanidipina (mezcla de isómeros R y S) en metanol y se obtiene una sustancia sólida después de la completa evaporación. Una vez que la sustancia sólida se disuelve en 8 mL de tetrahidrofurano para preparar una solución, la solución es añadida lentamente gota a gota a 56 mL de hexano y agitada durante 5 minutos. Los precipitados formados son filtrados y lavados con 10 mL de hexano. Se obtienen 99 mg de lercanidipina amorfa secando los precipitados a 70°C durante 30 horas en una condición al vacío.

Análisis de HPLC:

Lercanidipina amorfa: 99,9 %

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , ppm): δ 11,7 (bd, 1H), δ 8,08-8,05 (m, 1H), δ 8,08-7,97 (m, 1H), 7,62-7,59 (m, 1H), δ 1,45-7,34 ((m, 1H), δ 7,30-7,19 (m, 10H), δ 8,0-6,0 (dos s, 1H), δ 5,00 (d, 1H), δ 3,90-3,84 (m, 1H), δ 3,77-3,24 (m, 2H), δ 3,67 (d, 3H), δ 3,01-2,91 (m, 2H), δ 3,03-2,89 (m, 2H), δ 2,40-2,26 (m, 6H), δ 1,65-1,49 (m, 6H).

<Ejemplo 4> Preparación de lercanidipina amorfa

Se disuelve 1 g de lercanidipina (mezcla de isómeros R y S) en metanol y se obtiene una sustancia sólida después de la completa evaporación. Una vez que la sustancia sólida se disuelve en 8 mL de tetrahidrofurano para preparar una solución, la solución es añadida lentamente gota a gota a 56 mL de éter de petróleo y agitada durante 5 minutos. Los precipitados formados son filtrados y lavados con 10 mL de éter de petróleo. Se obtienen 99 mg de lercanidipina amorfa secando los precipitados a 70°C durante 30 horas en una condición al vacío.

Análisis de HPLC:

Lercanidipina amorfa: 99,9 %

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , ppm): δ 11,7 (bd, 1H), δ 8,08-8,05 (m, 1H), δ 8,08-7,97 (m, 1H), 7,62-7,59 (m, 1H), δ 7,45-7,34 ((m, 1H), δ 7,30-7,19 (m, 10H), δ 8,0-6,0 (dos s, 1H), δ 5,00 (d, 1H), δ 3,90-3,84 (m, 1H), δ 3,77-3,24 (m, 2H), δ 3,67 (d, 3H), δ 3,01-2,91 (m, 2H), δ 3,03-2,89 (m, 2H), δ 2,40-2,26 (m, 6H), δ 1,65-1,49 (m, 6H).

DRX (difractómetro de potencia Mac Science M18XHF(18kW)): La potencia para la medición de muestras es de 40 kV y 300 mA, y se obtienen picos de difracción a una velocidad de barrido de 10°/min. Las formas de los picos obtenidos muestran el halo de una forma amorfa típica, que es completamente diferente del de una forma cristalina. Por la medición de DRX se identifica que el producto es lercanidipina amorfa que no tiene ninguna forma cristalina (remitirse a la FIG. 3).

<Ejemplo 5> Preparación de lercanidipina amorfa

Una vez que se disuelve 1 g de lercanidipina (mezcla de isómeros R y S) en una solución mixta de tetrahidrofurano (7 mL) y alcohol t-butílico (1 mL) para preparar una solución, la solución es añadida lentamente gota a gota a 56 mL de ciclohexano y agitada durante 5 minutos. Los precipitados formados son filtrados y lavados con 10 mL de ciclohexano. Se obtienen 99 mg de lercanidipina amorfa secando los precipitados a 70°C durante 24 horas en una condición al vacío.

Análisis de HPLC:

Lercanidipina amorfa: 99,9 %

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , ppm): δ 11,7 (bd, 1H), δ 8,08-8,05 (m, 1H), δ 8,08-7,97 (m, 1H), 7,62-7,59 (m, 1H), δ 1,45-7,34 ((m, 1H), δ 7,30-7,19 (m, 10H), δ 8,0-6,0 (dos s, 1H), δ 5,00 (d, 1H), δ 3,90-3,84 (m, 1H), δ 3,77-3,24 (m, 2H), δ 3,67 (d, 3H), δ 3,01-2,91 (m, 2H), δ 3,03-2,89 (m, 2H), δ 2,40-2,26 (m, 6H), δ 1,65-1,49 (m, 6H).

<Ejemplo 6> Preparación de lercanidipina amorfa

Una vez que se disuelve 1 g de lercanidipina (mezcla de isómeros R y S) en una solución mixta de cloruro de metileno (5,25 mL) y alcohol t-butílico (0,75 mL) para preparar una solución, la solución es añadida lentamente gota a gota a 120 mL de ciclohexano y agitada durante 5 minutos. Los precipitados formados son filtrados y lavados con 10 mL de ciclohexano. Se obtienen 99 mg de lercanidipina amorfa secando los precipitados a 70°C durante 24 horas en una condición al vacío.

Análisis de HPLC:

Lercanidipina amorfa: 99,9 %

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , ppm): δ 11,7 (bd, 1H), δ 8,08-8,05 (m, 1H), δ 8,08-7,97 (m, 1H), 7,62-7,59 (m, 1H), δ 1,45-7,34 ((m, 1H), δ 7,30-7,19 (m, 10H), δ 8,0-6,0 (dos s, 1H), δ 5,00 (d, 1H), δ 3,90-3,84 (m, 1H), δ 3,77-3,24 (m, 2H), δ 3,67 (d, 3H), δ 3,01-2,91 (m, 2H), δ 3,03-2,89 (m, 2H), δ 2,40-2,26 (m, 6H), δ 1,65-1,49 (m, 6H).

<Ejemplo 7> Preparación de lercanidipina amorfa

Se disuelve 1 g de lercanidipina (mezcla de isómeros R y S) en 3 mL de dimetilsulfóxido para preparar una solución y se enfría hasta 0°C. Se añaden 60 mL de agua a la solución a una temperatura de 0 ~ 5°C y se agita durante 15 minutos. Los precipitados formados son filtrados y lavados con 30 mL de agua. Se obtienen 98 mg de lercanidipina amorfa secando los precipitados a 50°C durante 20 horas en una condición al vacío.

Análisis de HPLC:

Lercanidipina amorfa: 99,9 %

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , ppm): δ 11,7 (bd, 1H), δ 8,08-8,05 (m, 1H), δ 8,08-7,97 (m, 1H), 7,62-7,59 (m, 1H), δ 7,45-7,34 ((m, 1H), δ 7,30-7,19 (m, 10H), δ 8,0-6,0 (dos s, 1H), δ 5,00 (d, 1H), δ 3,90-3,84(m, 1H), δ 3,77-3,24 (m, 2H), δ 3,67 (d, 3H), δ 3,01-2,91 (m, 2H), δ 3,03-2,89 (m, 2H), δ 2,40-2,26 (m, 6H), δ 1,65-1,49 (m, 6H).

DRX (difractómetro de potencia Mac Science M18XHF(18kW)): La potencia para la medición de muestras es de 40 kV y 300 mA, y se obtienen picos de difracción a una velocidad de barrido de 10°/min. Las formas de los picos obtenidos muestran el halo de una forma amorfa típica, que es completamente diferente del de una forma cristalina. Por la medición de DRX se identifica que el producto es lercanidipina amorfa que no tiene ninguna forma cristalina (remitirse a la FIG. 4).

<Ejemplo 8> Preparación de lercanidipina amorfa

Se disuelve 1 g de lercanidipina (mezcla de isómeros R y S) en 3 mL de dimetilformamida para preparar una solución y se enfría hasta 0°C. Se añaden 60 mL de agua a la solución a una temperatura de 0 ~ 5°C y se agita durante 15 minutos. Los precipitados formados son filtrados y lavados con 30 mL de agua. Se obtienen 98 mg de lercanidipina amorfa secando los precipitados a 50°C durante 20 horas en una condición al vacío.

Análisis de HPLC:

Lercanidipina amorfa: 99,9 %

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , ppm): δ 11,7 (bd, 1H), δ 8,08-8,05 (m, 1H), δ 8,08-7,97 (m, 1H), 7,62-7,59 (m, 1H), δ 1,45-7,34 ((m, 1H), δ 7,30-7,19 (m, 10H), δ 8,0-6,0 (dos s, 1H), δ 5,00 (d, 1H), δ 3,90-3,84 (m, 1H), δ 3,77-3,24 (m, 2H), δ 3,67 (d, 3H), δ 3,01-2,91 (m, 2H), δ 3,03-2,89 (m, 2H), δ 2,40-2,26 (m, 6H), δ 1,65-1,49 (m, 6H).

DRX (difractómetro de potencia Mac Science M18XHF(18kW)): La potencia para la medición de muestras es de 40 kV y 300 mA, y se obtienen picos de difracción a una velocidad de barrido de 10°/min. Las formas de los picos obtenidos muestran el halo de una forma amorfa típica, que es completamente diferente del de una forma cristalina. Por la medición de DRX se identifica que el producto es lercanidipina amorfa que no tiene ninguna forma cristalina (remitirse a la FIG. 5).

<Ejemplo 9> Preparación de lercanidipina amorfa

Se disuelve 1 g de lercanidipina (mezcla de isómeros R y S) en 3 mL de 1,4-dioxano para preparar una solución y se enfría hasta 0°C. Se añaden 60 mL de agua a la solución a una temperatura de 0 ~ 5°C y se agita durante 15 minutos. Los precipitados formados son filtrados y lavados con 30 mL de agua. Se obtienen 98 mg de lercanidipina amorfa secando los precipitados a 50°C durante 20 horas en una condición al vacío.

Análisis de HPLC:

Lercanidipina amorfa: 99,9 %

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , ppm): δ 11,7 (bd, 1H), δ 8,08-8,05 (m, 1H), δ 8,08-7,97 (m, 1H), 7,62-7,59 (m, 1H), δ 7,45-7,34 ((m, 1H), δ 7,30-7,19 (m, 10H), δ 8,0-6,0 (dos s, 1H), δ 5,00(d, 1H), δ 3,90-3,84(m, 1H); δ 3,77-3,24 (m, 2H), δ 3,67(d, 3H), δ 3,01-2,91 (m, 2H), δ 3,03-2,89 (m, 2H), δ 2,40-2,26 (m, 6H), δ 1,65-1,49 (m, 6H).

DRX (difractómetro de potencia Mac Science M18XHF(18kW)): La potencia para la medición de muestras es de 40 kV y 300 mA, y se obtienen picos de difracción a una velocidad de barrido de 10°/min. Las formas de los picos obtenidos muestran el halo de una forma amorfa típica, que es completamente diferente del de una forma cristalina. Por la medición de DRX se identifica que el producto es lercanidipina amorfa que no tiene ninguna forma cristalina (remitirse a la FIG. 6).

<Ejemplo 10> Preparación de lercanidipina amorfa

Se disuelve 1 g de lercanidipina (mezcla de isómeros R y S) en 3 mL de metanol para preparar una solución y se enfría hasta 0°C. Se añaden 60 mL de agua a la solución a una temperatura de 0 ~ 5°C y se agita durante 15 minutos. Los precipitados formados son filtrados y lavados con 30 mL de agua. Se obtienen 98 mg de lercanidipina amorfa secando los precipitados a 50°C durante 20 horas en una condición al vacío.

Análisis de HPLC:

Lercanidipina amorfa: 99,9 %

5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , ppm): δ 11,7 (bd, 1H), δ 8,08-8,05 (m, 1H), δ 8,08-7,97 (m, 1H), 7,62-7,59 (m, 1H), δ 1,45-7,34 ((m, 1H), δ 7,30-7,19 (m, 10H), δ 8,0-6,0 (dos s, 1H), δ 5,00 (d, 1H), δ 3,90-3,84 (m, 1H), δ 3,77-3,24 (m, 2H), δ 3,67 (d, 3H), δ 3,01-2,91 (m, 2H), δ 3,03-2,89 (m, 2H), δ 2,40-2,26 (m, 6H), δ 1,65-1,49 (m, 6H).

10 DRX (difractómetro de potencia Mac Science M18XHF(18kW)): La potencia para la medición de muestras es de 40 kV y 300 mA, y se obtienen picos de difracción a una velocidad de barrido de $10^\circ/\text{min}$. Las formas de los picos obtenidos muestran el halo de una forma amorfa típica, que es completamente diferente del de una forma cristalina. Por la medición de DRX se identifica que el producto es lecanidipina amorfa que no tiene ninguna forma cristalina (remitirse a la FIG. 7).

<Ejemplo 11> Preparación de lecanidipina amorfa

15 Se disuelve 1 g de lecanidipina (mezcla de isómeros R y S) en 5 mL de metanol y se añaden 10 mL de éter diisopropílico para preparar una solución diluida. Se añade la solución en 140 mL de éter diisopropílico y se agita durante 5 minutos. Los precipitados formados son filtrados y lavados con 10 mL de éter diisopropílico. Se obtienen 99 mg de lecanidipina amorfa secando los precipitados a 70°C durante 30 horas en una condición al vacío.

Análisis de HPLC:

Lercanidipina amorfa: 99,9 %

20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , ppm): δ 11,7 (bd, 1H), δ 8,08-8,05 (m, 1H), δ 8,08-7,97 (m, 1H), 7,62-7,59 (m, 1H), δ 7,45-7,34 ((m, 1H), δ 7,30-7,19 (m, 10H), δ 8,0-6,0 (dos s, 1H), δ 5,00 (d, 1H), δ 3,90-3,84 (m, 1H), δ 3,77-3,24 (m, 2H), δ 3,67 (d, 3H), δ 3,01-2,91 (m, 2H), δ 3,03-2,89 (m, 2H), δ 2,40-2,26 (m, 6H), δ 1,65-1,49 (m, 6H).

25 DRX (difractómetro de potencia Mac Science M18XHF(18kW)): La potencia para la medición de muestras es de 40 kV y 300 mA, y se obtienen picos de difracción a una velocidad de barrido de $10^\circ/\text{min}$. Las formas de los picos obtenidos muestran el halo de una forma amorfa típica, que es completamente diferente del de una forma cristalina. Por la medición de DRX se identifica que el producto es lecanidipina amorfa que no tiene ninguna forma cristalina (remitirse a la FIG. 8).

Según se ha descrito más arriba, en la preparación de lecanidipina amorfa, se identifica que los tipos y la relación de volúmenes de los disolventes, la temperatura y el tiempo son factores muy importantes para determinar la forma del producto.

30 Según la presente invención, puede obtenerse un compuesto diana de lecanidipina amorfa con un rendimiento elevado, por encima del 99%, y con una reproducibilidad elevada.

Es difícil filtrar la forma amorfa, porque tiene un tamaño de partícula pequeño y gran área superficial. Sin embargo, la lecanidipina preparada según la presente invención proporciona una ventaja en el filtrado al aumentar el tamaño de partícula de la forma amorfa. Se identifica que la lecanidipina preparada según la presente invención es una forma amorfa típica que no muestra ningún pico en los datos de difracción DRX.

35 Aplicabilidad industrial

40 Un procedimiento para preparar lecanidipina amorfa según la presente invención tiene la ventaja de que no se requiere ninguna inversión adicional en equipos, porque el procedimiento no requiere equipos para evaporar rápidamente disolventes ni para mantener una presión reducida para eliminar medios sólidos por sublimación en comparación con un procedimiento convencional para preparar lecanidipina. Puede prepararse una lecanidipina amorfa que tiene una propiedad de filtrado, una solubilidad y una biodisponibilidad excelentes, de gran pureza y producción controlando debidamente los disolventes fundamentales y la temperatura de reacción, y puede ser utilizada en la industria.

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para preparar lercanidipina amorfa que comprende las etapas de:
 - (1) disolver lercanidipina en un disolvente orgánico para preparar una solución;
 - 5 (2) formar precipitados vertiendo la solución en un disolvente orgánico seleccionado del grupo constituido por ciclohexano, ciclopentano, hexano y éter de petróleo y agitando; y
 - (3) filtrar los precipitados, lavar con el disolvente orgánico usado en la etapa 2 y secar al vacío.
- 10 2. El procedimiento de la reivindicación 1 en el que el disolvente orgánico de la etapa (1) es una solución mixta de cloruro de metileno y alcohol t-butílico o una solución mixta de tetrahidrofurano y alcohol t-butílico.
3. El procedimiento de la reivindicación 1 en el que la etapa (1) comprende, además, las etapas de: disolver la lercanidipina en al menos un disolvente orgánico seleccionado del grupo constituido por metanol, etanol y cloruro de metileno para preparar una solución; evaporar la solución para obtener una sustancia sólida; y disolver la sustancia sólida en tetrahidrofurano.
- 15 4. El procedimiento de la reivindicación 3 en el que el volumen del tetrahidrofurano es de 5 a 10 veces el volumen de la lercanidipina.
5. El procedimiento de la reivindicación 1 en el que el volumen del disolvente orgánico usado en la etapa (2) es de 5 a 40 veces el volumen del disolvente usado para disolver la lercanidipina.
- 20 6. El procedimiento de la reivindicación 1 en el que el disolvente orgánico de la etapa (1) es un disolvente orgánico mixto de cloruro de metileno y alcohol t-butílico, siendo el volumen del disolvente orgánico mixto de 4 a 10 veces el volumen de la lercanidipina; el disolvente orgánico de la etapa (2) es ciclohexano, con un volumen de 15 a 40 veces el volumen del disolvente orgánico de la etapa (1); y el secado al vacío de la etapa (3) tiene lugar a 60 ~ 80°C durante 24 ~ 30 horas.
7. El procedimiento de las reivindicaciones 1 o 6 en el que el vertido de la etapa (2) se lleva a cabo a 0°C.
- 25 8. Un procedimiento para preparar lercanidipina amorfa que comprende las etapas de:
 - (1) disolver lercanidipina en al menos un disolvente orgánico seleccionado del grupo constituido por dimetilsulfóxido, dimetilformamida, 1,4-dioxano y metanol, y enfriar hasta 0°C;
 - 30 (2) formar precipitados añadiendo agua a 0 ~ 5°C y agitando; y
 - (3) filtrar los precipitados, lavar con agua y secar al vacío.
9. El procedimiento de la reivindicación 8 en el que el volumen del disolvente orgánico de la etapa (1) es de 2 a 5 veces el volumen de la lercanidipina.
- 35 10. El procedimiento de la reivindicación 8 en el que el volumen del agua de la etapa (2) es de 15 a 30 veces el volumen del disolvente orgánico usado para disolver la lercanidipina.
11. Un procedimiento para preparar lercanidipina amorfa que comprende las etapas de:
 - (1) disolver lercanidipina en metanol y añadir éter diisopropílico para obtener una solución diluida;
 - 40 (2) formar precipitados añadiendo la solución en éter diisopropílico y agitando; y
 - (3) filtrar los precipitados, lavar con éter diisopropílico y secar al vacío.
12. El procedimiento de la reivindicación 11 en el que el volumen del éter diisopropílico de la etapa (3) es de 30 a 50 veces el volumen de la lercanidipina.

Fig. 1

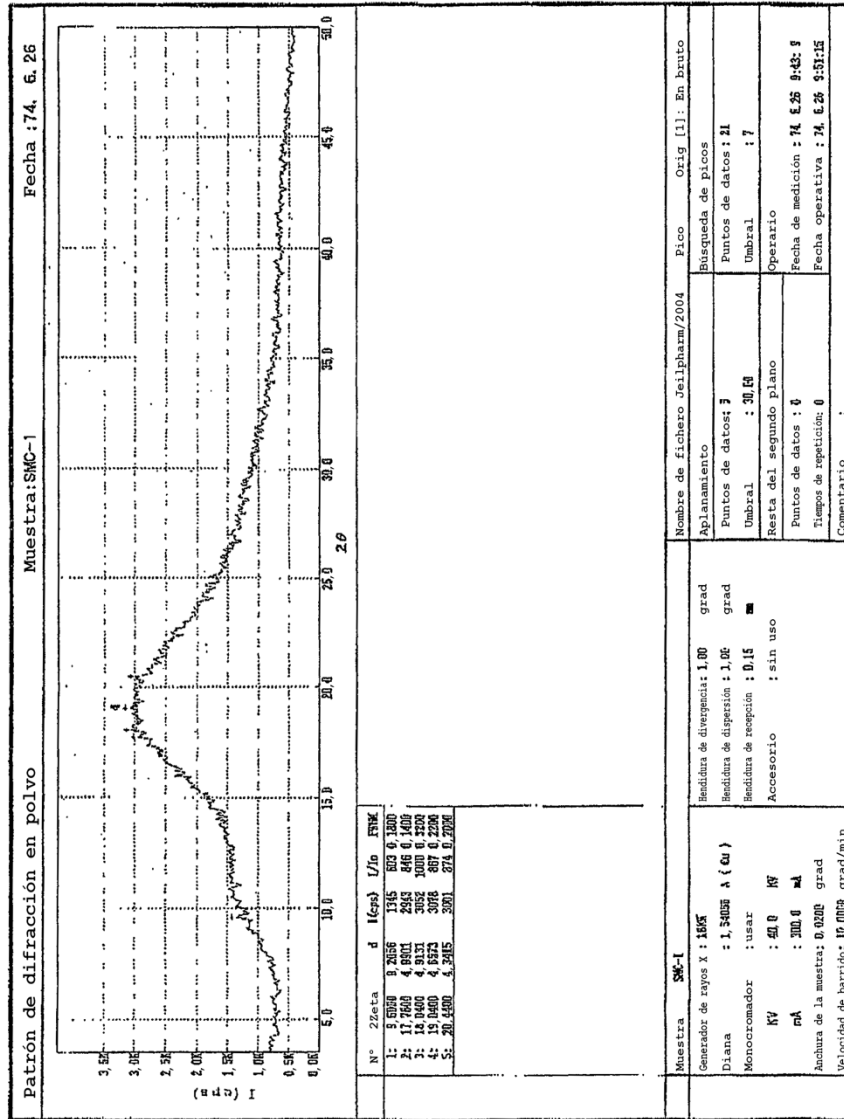


Fig. 2

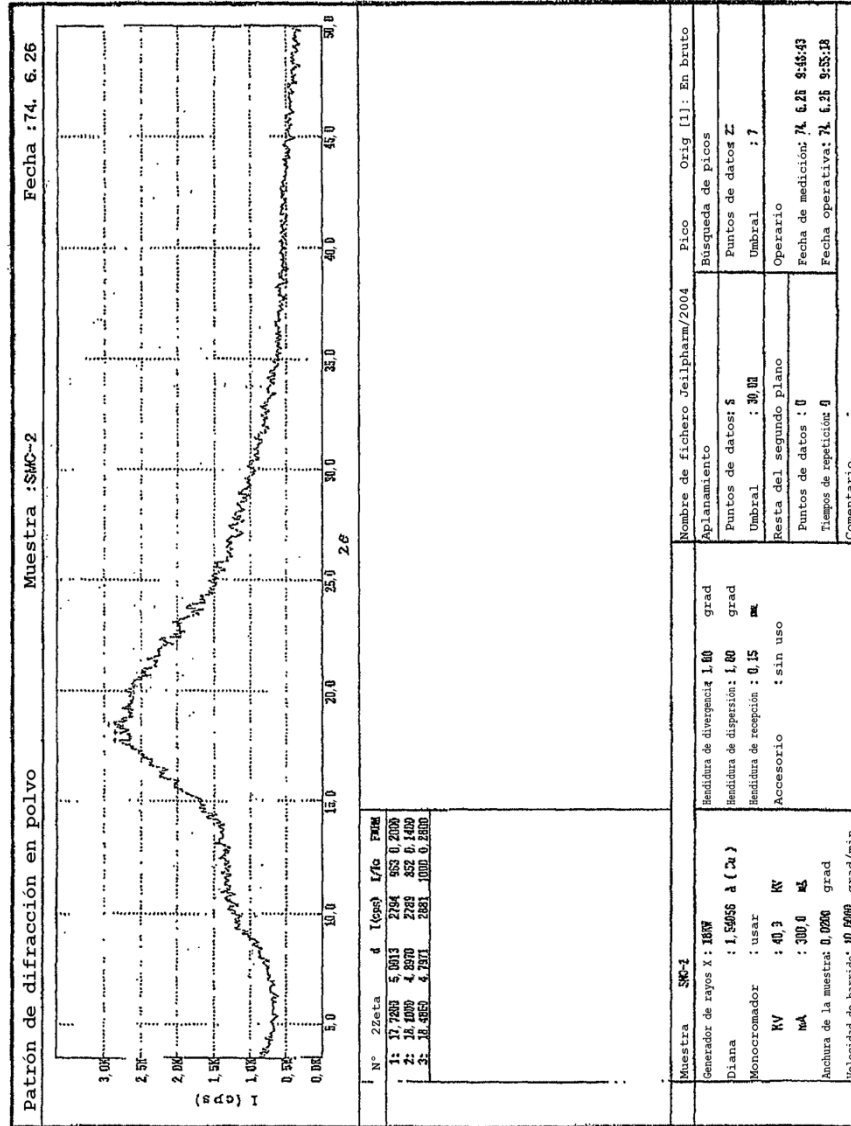


Fig. 3

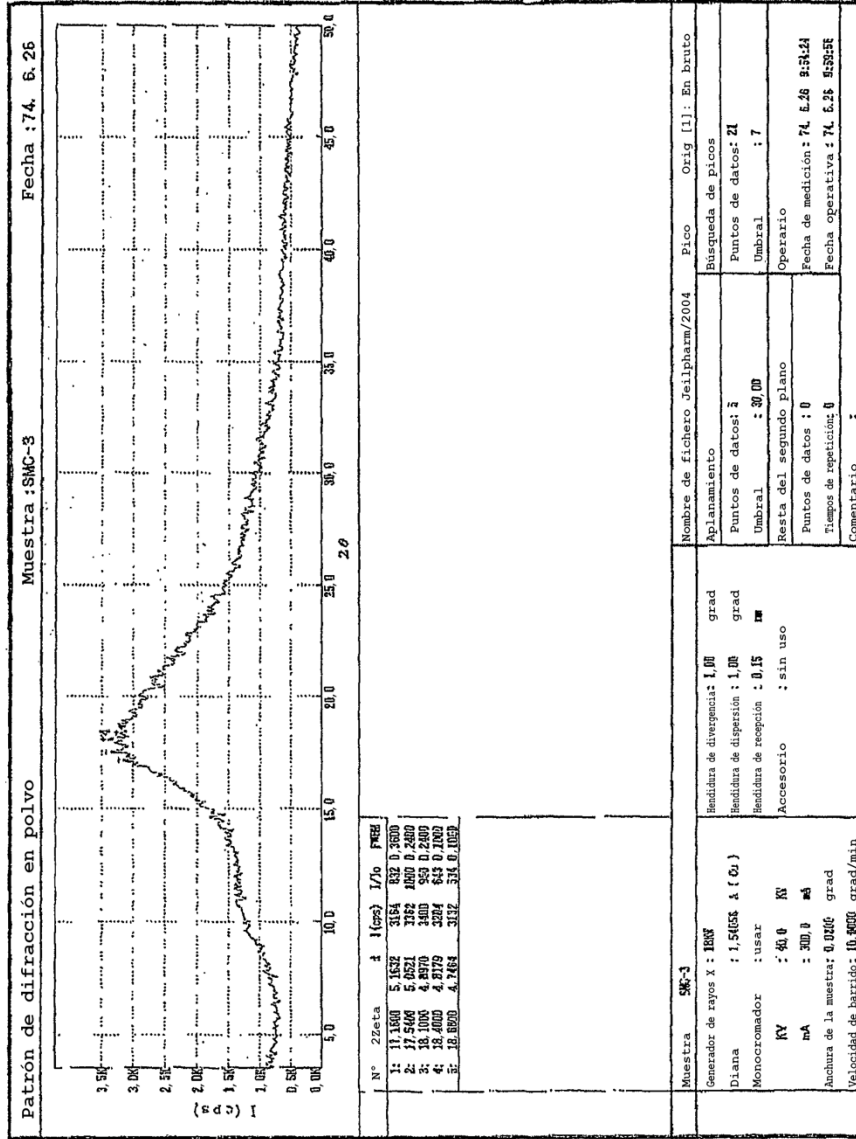


Fig. 4

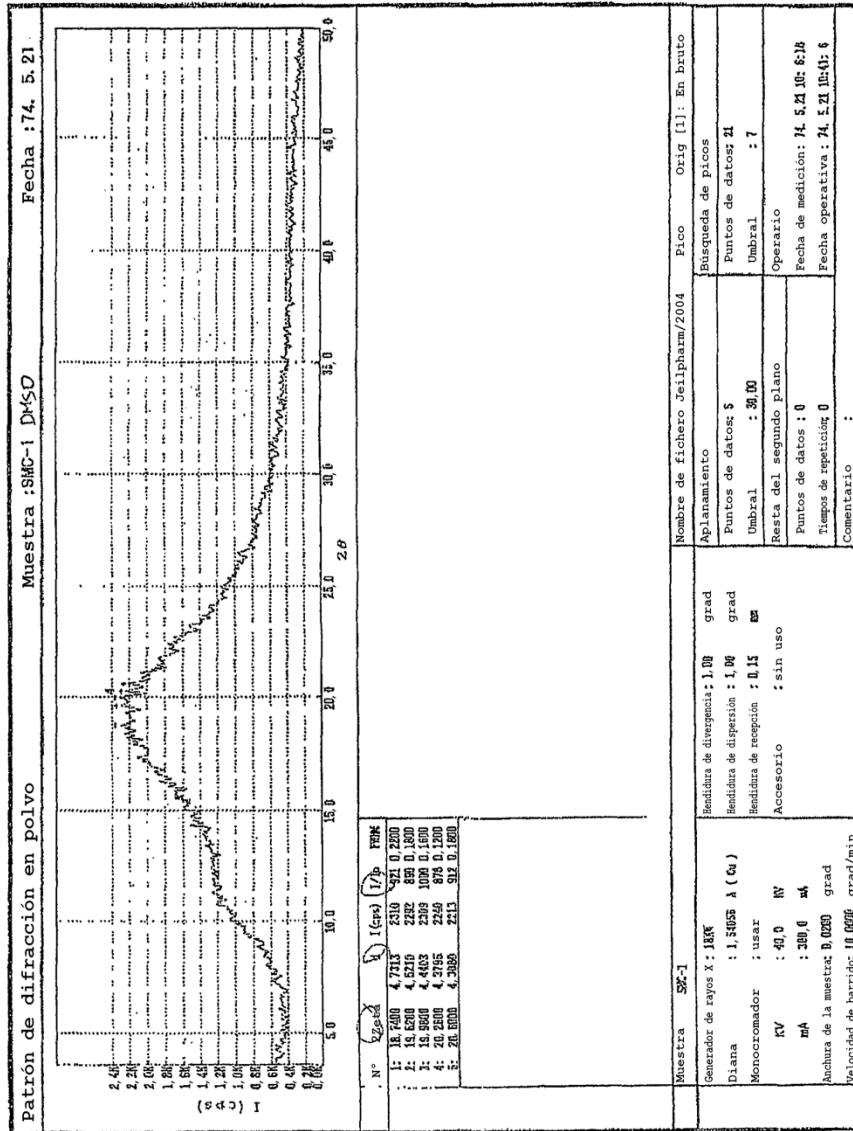


Fig. 5

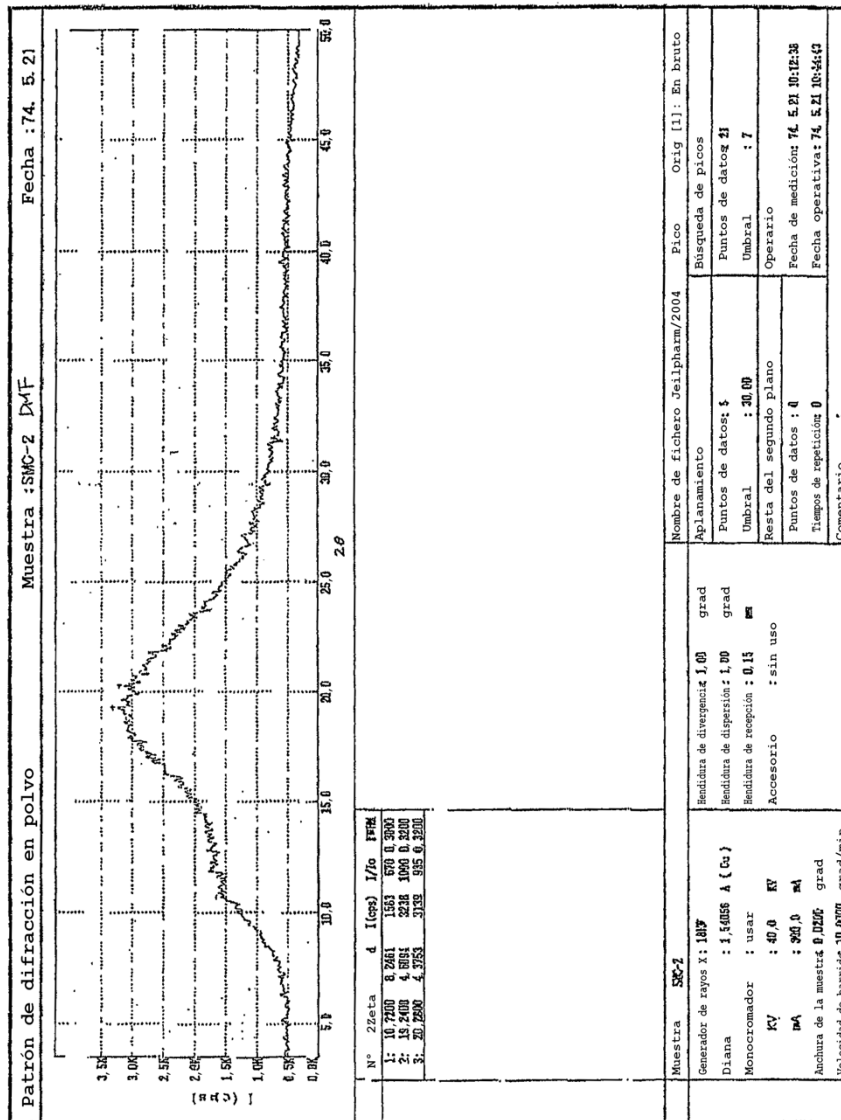


Fig. 6

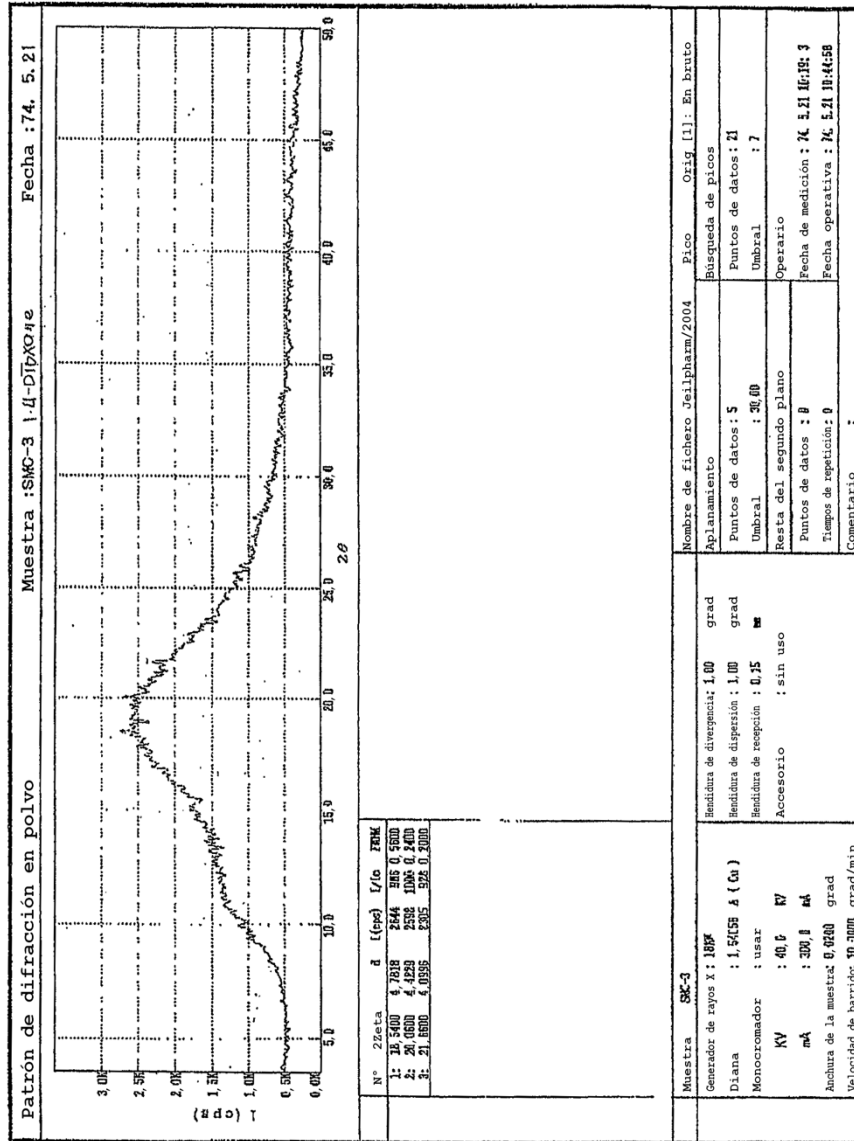


Fig. 7

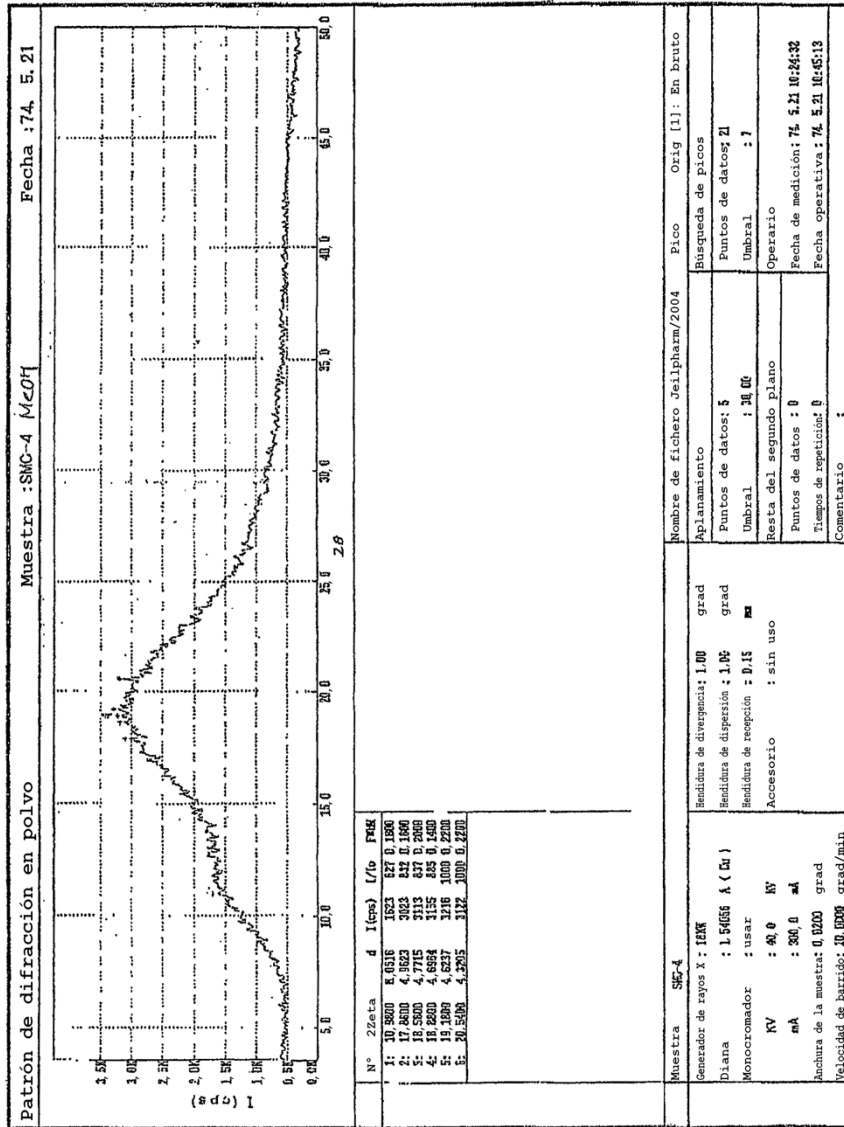


Fig. 8

