

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 571 043**

51 Int. Cl.:

**C07D 211/90** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.05.2010 E 10162298 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.02.2016 EP 2386544**

54 Título: **Preparación de dihidropiridinas**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**23.05.2016**

73 Titular/es:

**LABORATORIOS LESVI, S.L. (100.0%)  
Avda. Barcelona 69  
08970 Sant Joan Despí - Barcelona, ES**

72 Inventor/es:

**VISHNU NEWADKAR, RAVINDRANATH;  
PURUSCHOTTAM JOSHI, ANIL y  
KUMAR SINGH, SANTOSH**

74 Agente/Representante:

**PONS ARIÑO, Ángel**

**ES 2 571 043 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

Preparación de dihidropiridinas

5 **Campo de la invención**

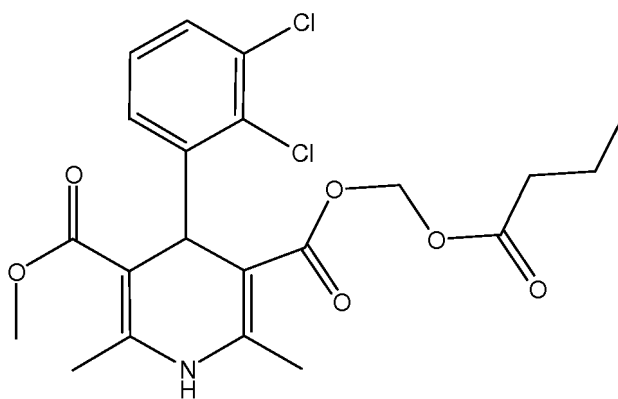
La presente invención se refiere a un método mejorado para la preparación de clevidipina, también conocido como butirato de clevidipina, un antagonista del calcio hipertensor de acción muy corta, así como a la síntesis de nuevos compuestos útiles para la preparación de clevidipina.

10

**Antecedentes de la invención**

El butirato de clevidipina es un bloqueante del canal de calcio de dihidropiridina, actualmente indicado para la reducción de la presión sanguínea, cuando la terapia oral no es factible o no es deseable. Su nombre químico es 4-(2,3-diclorofenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de butiroximetilo y su estructura química se representa a continuación:

15



20 Se comercializa con la marca comercial de Cleviprex®, como una mezcla racémica, en la que cada enantiómero tiene actividad antihipertensora. Cleviprex® es una emulsión, adecuada para aplicaciones intravenosas.

El butirato de clevidipina se describió por primera vez en el documento WO9512578, como un fármaco antihipertensor dirigible de acción corta muy útil, para la administración intravenosa.

25

El documento WO9512578 desvela un método para preparar butirato de clevidipina a partir de ácido 1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-(2',3'-diclorofenil)-5-carboximetil-3-piridincarboxílico y butirato de clorometilo. Esta vía tiene varios inconvenientes. En primer lugar, la purificación del producto final se realiza mediante métodos cromatográficos, que generalmente son caros, no ecológicos y consumen mucho tiempo, por tanto, no son recomendables para la aplicación industrial. Un segundo aspecto negativo es la naturaleza del disolvente utilizado. El documento WO9512578 muestra que la reacción debe realizarse en DMF o acetonitrilo, disolventes apróticos polares los dos, por tanto se reduce significativamente el número de disolventes industrialmente adecuados. Por ejemplo, el acetonitrilo, un disolvente utilizado en la solicitud de patente W00031035, ha sufrido una escasez en el mercado en todo el mundo en los últimos años. Por otra parte, la DMF, un disolvente considerado como un posible carcinógeno por la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC por sus siglas en inglés), se ha vinculado con el cáncer en los seres humanos y con defectos de nacimiento.

30

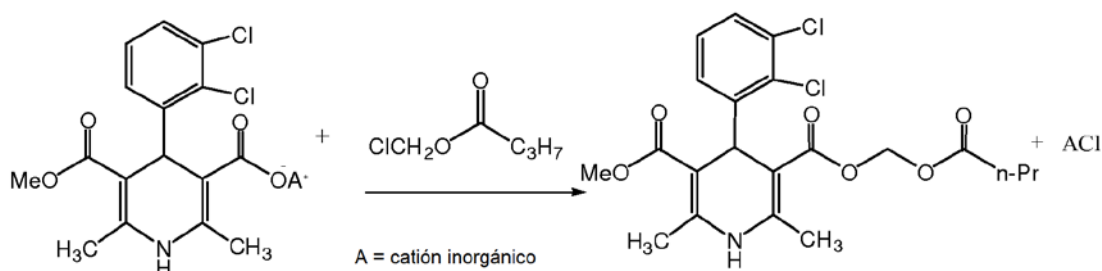
35

De forma adicional, los presentes inventores han descubierto que con el fin de conseguir los requisitos de pureza necesarios para una formulación inyectable, el producto tal como se obtiene en el documento WO '578 tendría que purificarse adicionalmente.

40

El documento W00031035 intenta reducir algunos de los inconvenientes asociados al método desvelado en el documento WO'578. La mejora se relaciona con el uso de la sal de sodio y de potasio del 4-(2',3'-diclorofenil)-1,4-dihidro-5-metoxycarbonilo-2,6-dimetil-3-piridincarboxilato, en lugar de la forma de ácido descrita anteriormente. El proceso mejorado se representa a continuación:

45



Aunque dicho proceso ofrece algunas mejoras sobre la técnica anterior, aún tiene algunas limitaciones. De forma similar al documento WO '578, el butirato de clorometilo también se utiliza en la última etapa de reacción. De acuerdo con la hoja de datos de seguridad de materiales del butirato de clorometilo, es corrosivo, inflamable y puede causar quemaduras en los ojos, quemaduras en la piel, quemaduras del tubo digestivo y quemaduras químicas en el aparato respiratorio. Por tanto, su uso aumenta los costes de producción, ya que son necesarios equipos e instalaciones de fabricación especiales. El uso de butirato de clorometilo debería evitarse en las últimas etapas de los procesos de síntesis, en las que el equipo es más caro. El uso en exceso de butirato de clorometilo conduciría a la generación de impurezas adicionales de naturaleza similar al producto final. Es bien conocido en la técnica, que cuanto más similares sean dos compuestos, más difícil es la purificación. En consecuencia, el butirato de clevidipina, obtenido directamente mediante los procesos desvelados en el documento WO '035, tendría que purificarse adicionalmente con el fin de ser utilizado en la fabricación de composiciones farmacéuticas. Esta etapa de purificación adicional obligatoria consume tiempo y es difícil de realizar a escala industrial. En cualquier caso, este enfoque conducirá a la formación de al menos un equivalente de cloruro de sodio, que tendrá que ser retirado.

De igual forma que en el documento WO '578, la última etapa para obtener clevidipina está limitada al uso de un disolvente aprótico polar reduciendo significativamente el número de disolventes industrialmente adecuados. Puesto que la última etapa de reacción se realiza en acetonitrilo y siendo el butirato de clevidipina soluble en dicho disolvente, debe realizarse un intercambio de disolventes con el fin de aislar el butirato de clevidipina en una forma sólida del medio de reacción.

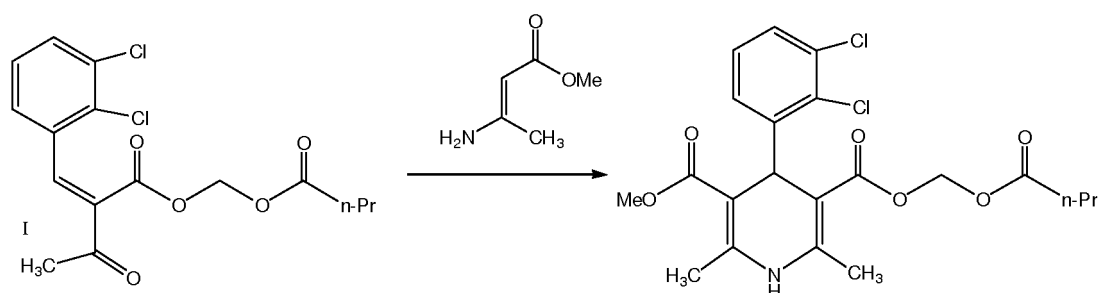
Además, el proceso desvelado en el documento WO '578 implica el uso del intermedio de cianuro, 4-(2',3'-diclorofenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de cianoetilo y metilo, para obtener la sal de carboxilato de dihidropiridina. Como es bien sabido en la técnica, muchos compuestos que contienen cianuro son tóxicos, puesto que pueden liberar fácilmente cianuro de hidrógeno (HCN) o iones cianuro. Ambos, el HCN o los iones cianuro, son altamente tóxicos para animales y seres humanos. El grupo cianuro se introduce como un grupo protector. Esto significa que el uso del intermedio de cianuro conduce a un aumento del número de etapas de fabricación (protección seguida de desprotección y purificación) para preparar butirato de clevidipina. Aunque el rendimiento desvelado para las últimas etapas de síntesis es relativamente alto, como resultado del aumento del número de etapas de fabricación, el rendimiento global no será tan alto cuando se toma la síntesis global (partiendo de las materias primas) en consideración.

De acuerdo con los requisitos de registro sanitario de los EE.UU. y los requisitos de las administraciones de registro sanitario internacionales, por ejemplo, las Buenas Prácticas de Fabricación de la FDA ("GMP", por sus siglas en inglés), cuando se preparan composiciones farmacéuticas que contienen butirato de clevidipina para la administración a mamíferos, existe una necesidad de producir formas cristalinas, o polimorfos, de butirato de clevidipina lo más puras posible. Son especialmente importantes las formas que tienen propiedades físicas constantes. Aunque esas diferencias desaparecen una vez que se disuelve el compuesto, pueden influir de forma considerable en las propiedades farmacéuticamente pertinentes de la forma sólida, tales como las propiedades de manipulación, la velocidad de disolución y la estabilidad. Dichas propiedades pueden influir significativamente en el procesamiento, la vida útil y la aceptación comercial de un polimorfo.

### Sumario de la invención

La presente invención proporciona un proceso para la síntesis de butirato de clevidipina en el que el butirato de clevidipina se obtiene directamente con una pureza y un rendimiento altos. El proceso para la preparación de butirato de clevidipina comprende la reacción de 3-amino-crotonato de metilo con butirato de bencilidino, compuesto de fórmula (I):

50



5 en presencia de al menos un disolvente orgánico o una mezcla de disolventes que comprende un disolvente orgánico, en el que el compuesto (I) se prepara mediante la reacción del ácido 2-acetil-3-(2',3'-diclorofenil)prop-2-enoico (compuesto (II)) con L-CH<sub>2</sub>-OCO-nPr. El presente proceso es suficientemente versátil y no se limita a un tipo específico de disolventes. Por tanto, si se desea, es posible realizar la reacción en un disolvente en el que la clevidipina pueda cristalizarse directamente o en un disolvente que se caracterice por sus propiedades de baja toxicidad. Los materiales de partida necesarios para las últimas etapas y los correactivos son atóxicos y son, o bien comerciales, o bien se obtienen con menos etapas de síntesis en comparación con los procesos desvelados en la técnica. Las impurezas identificadas para el proceso se retiran fácilmente mediante las técnicas utilizadas habitualmente a escala industrial.

15 Se desvelan también los compuestos ácido 2-(2',3'-dicloro-benciliden)-3-oxo-butírico y éster butiriloimetílico del ácido 2-(2',3'-dicloro-benciliden)-3-oxo-butírico y su preparación así como su uso como intermedios para la preparación de butirato de clevidipina. Estos compuestos intermedios se obtienen con pureza y rendimiento altos y pueden ser fácilmente aislados y purificados mediante el uso de métodos industriales convencionales, evitando el uso de la cromatografía en columna. Además, el proceso de la invención permite el aislamiento de algunos de los intermedios, lo que es una ventaja clara, como se explica a continuación.

20 También se desvelan formas cristalinas de butirato de clevidipina y el método para preparar las mismas, útiles para mejorar el rendimiento farmacéutico de los productos farmacéuticos.

#### Breve descripción de los dibujos

25 Fig 1: DRX de la forma de butirato de clevidipina A.  
 Fig 2: IRTF de la forma de butirato de clevidipina A.  
 Fig 3: DRX de la forma de butirato de clevidipina B.  
 Fig 4: IRTF de la forma de butirato de clevidipina B.

#### 30 Definiciones

La expresión "grupo saliente" se refiere a un grupo químico susceptible de ser desplazado por un nucleófilo. La estructura del grupo saliente dependerá, en parte, de las condiciones de reacción generales empleadas tales como la estructura del nucleófilo, el disolvente, la temperatura y el tiempo, todo dentro de los conocimientos y el control del experto en la materia. Los ejemplos de grupos salientes empleados habitualmente incluyen ésteres de sulfonilo tales como trifluorometilsulfonilo, para-nitrobenzenosulfonilo, para-toluenosulfonilo, metilsulfonilo y similares; ésteres de carboxilo, tales como trifluoroacetilo, para-nitrobenzoílo, para-metilbenzoílo, acetilo y similares; y halógenos tales como yodo, bromo, cloro, flúor y similares. En *J. March Advanced Organic Chemistry*, cuarta edición, 1992, se enumeran algunos grupos salientes típicos. En el contexto de la presente invención, los grupos salientes se seleccionan preferentemente entre halógenos y grupos sulfonilo. Los halógenos incluyen flúor, cloro, bromo y yodo. El halógeno más preferido es el cloro. El grupo sulfonilo se representa por -OSO<sub>2</sub>R<sub>2</sub>, en la que R<sub>2</sub> es un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> lineal o ramificado sustituido o sin sustituir, un arilo sustituido o sin sustituir, tal como fenilo, bencilo, tolilo, o-xililo, un hidrocarburo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> fluorado lineal, ramificado o cíclico o un halógeno. R<sub>2</sub> es preferentemente metilo, p-toluoílo, trifluorometilo o flúor.

45 Como se usa en el presente documento, la expresión "disolvente orgánico" se refiere a "un componente de una solución que está presente en exceso, o cuyo estado físico es el mismo que el de la solución". Normalmente, la expresión "disolvente orgánico" incluye cualquier sustancia que contenga carbono, hidrógeno y, opcionalmente, oxígeno y normalmente es un líquido a 25 °C o se convierte fácilmente en un líquido mediante la elevación de la temperatura hasta 100 °C. Además, la expresión disolvente orgánico se refiere además a una combinación de dos o más de estas sustancias mezcladas.

50 Cualquier disolvente que tenga las propiedades descritas anteriormente puede emplearse en la presente invención. Ejemplos de clases de disolventes útiles en la presente invención son, pero no se limitan a, alcoholes, alcoholes alcoxilados, alcoholes ariloxilados, polioles, ésteres de glicerilo, éteres poliméricos, cetonas, hidrocarburos y mezclas de los mismos.

Son disolventes adecuados alcohol bencílico, benzoato de bencilo, 2-benciloxietanol, bencilglicol, 1,2-butanodiol, 1,3-butanodiol, 1,4-butanodiol, 2,3-butanodiol, acetato de butoxietilo (habitual), acetato de butilo, acetato de *t*-butilo, *n*-butanol, *t*-butanol, butilenglicol, propionato de butilenglicol, butiloctanol, benzoato de butiloctilo, Isoparafina C7-8, Isoparafina C8-9, Isoparafina C9-11, Isoparafina C9-13, ciclohexanodimetanol, ciclohexanona, decano, 1,10-decanodiol, dietoxidiglicol, glutarato de dimetilo, maleato de dimetilo, dioxolano, dipropilenglicol, éter dimetílico de dipropilenglicol, oxalato de dipropilo, etoxidiglicol, acetato de etoxidiglicol, acetato de etilo, etilenglicol, éter mono-*n*-butílico de etilenglicol, éter de hexanodiol, acetato de etilhexilo, benzoato de etilhexilo, lactato de etilo, glicerina, hexano, hexanodiol, 1,2-hexanodiol, 1,2,6-hexanotriol, hexilenglicol, isobutoxiopropanol, isododecano, isopentildiol, acetato de isopropilo, alcohol isopropílico, 3-metoxibutanol, metoxibutanol, metoxietanol, metoxiisopropanol, metoximetilbutanol, acetato de metilo, éter metil hexílico, pentilenglicol, 2-fenoxietanol, 1-fenoxi-2-propanol, 2-feniletanol, propanodiol, acetato de propilo, alcohol propílico, propilenglicol, trimetil-1,3-pentanodiol, acetona, metil etil cetona, éter metil terc-butílico, acetato de etilo, acetato de metilo, acetato de propilo, acetato de isopropilo, acetato de butilo, acetato de isobutilo, éter diisopropílico tolueno, metilciclohexano y xileno.

Los disolventes orgánicos útiles en el presente documento tienen preferentemente un peso molecular de aproximadamente 200 o menos, más preferentemente de aproximadamente 185 o menos, incluso más preferentemente de aproximadamente 160 o menos.

Como se usa en el presente documento, el término "base" se refiere a una sustancia que tiende a aceptar un protón. Son bases típicas el hidróxido alcalino y las aminas, como por ejemplo NaOH, KOH o R-NH<sub>2</sub>, incluyendo, pero no limitadas a DMAP, 4-dimetilaminopiridina, N,N-diisopropiletilamina y trietilamina. Una base inorgánica es una sustancia, que contiene un catión metálico y que no contiene un resto orgánico, en comparación con una base orgánica, que es una sustancia que contiene un resto orgánico. Son bases inorgánicas típicas, por ejemplo, el hidróxido de metal, tal como hidróxido de sodio e hidróxido de potasio, los carbonatos de metal, tales como carbonato de sodio y bicarbonato de potasio.

Como se usa en el presente documento, el término "ácido" se refiere a una sustancia que tiende a liberar un protón. El término "ácido" incluye todos los ácidos inorgánicos u orgánicos. Son ácidos preferidos para la presente invención los ácidos minerales, tales como haluros de hidrógeno y sus soluciones (ácido clorhídrico (HCl), ácido bromhídrico (HBr), ácido yodhídrico (HI)), oxoácidos de halógeno, tales como ácido hipoclorico, ácido clórico, ácido perclórico, ácido periódico y los compuestos correspondientes para el bromo y el yodo, ácido sulfúrico (H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), ácido nítrico (HNO<sub>3</sub>), ácido fosfórico (H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>), ácido fluorobórico, ácidos sulfónicos, tales como ácido metanosulfónico (o ácido mesílico, CH<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>H), ácido etanosulfónico (o ácido esílico, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>H), ácido bencenosulfónico (o ácido besílico, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>SO<sub>3</sub>H), ácido *p*-toluenosulfónico (o ácido tosílico, CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>SO<sub>3</sub>H), ácido trifluorometanosulfónico (o ácido triflico, CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>H), ácidos carboxílicos, tales como ácido acético, trifluoroacético, ácido cítrico, ácido fórmico, ácido glucónico, ácido láctico, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido succínico, ácido málico.

La expresión "catalizador de transferencia de fases" se utiliza en el presente documento para representar cualquier catalizador que pueda facilitar eficazmente la transferencia de iones u otras especies o grupos químicos reactivos o funcionales a través de la superficie de contacto de las fases.

El término "purificación" se refiere al proceso en el que puede obtenerse una sustancia farmacológica purificada. La expresión "purificación industrial" se refiere a purificaciones que pueden realizarse a escala industrial tales como la extracción con disolvente, la filtración, la suspensión, el lavado, la separación de fases, la evaporación, la centrifugación o la cristalización.

Como se usa en el presente documento, la expresión "extracción con disolvente" se refiere al proceso de separación de componentes de una mezcla mediante el uso de un disolvente que posee mayor afinidad por un componente y puede, por tanto, separar dicho un componente de al menos un segundo componente que es menos miscible que dicho un componente con dicho disolvente.

El término "filtración" se refiere al acto de retirar partículas sólidas mayores que un tamaño predeterminado, de una alimentación que comprende una mezcla de partículas sólidas y líquidas. El término "filtrado" se refiere a la mezcla menos las partículas sólidas retiradas mediante el proceso de filtración. Se apreciará que esta mezcla puede contener partículas sólidas más pequeñas que el tamaño de partícula predeterminado. La expresión "torta de filtro" se refiere al material sólido residual que queda en un lado de alimentación de un elemento de filtración.

Como se usa en el presente documento, el término "suspensión" se refiere a cualquier proceso que emplea un disolvente para lavar o dispersar un producto en bruto.

Como se usa en el presente documento, el término "lavado" se refiere al proceso de purificación de una masa sólida (por ejemplo, cristales) haciendo pasar un líquido sobre y/o a través de la masa sólida, para retirar la materia soluble. El proceso incluye pasar un disolvente, tal como agua destilada, sobre y/o a través de un precipitado obtenido de la filtración, la decantación o una combinación de las mismas. Por ejemplo, en una realización de la invención, el lavado incluye poner en contacto sólidos con un disolvente o una mezcla de disolventes, agitar vigorosamente (por ejemplo, durante dos horas) y filtrar. El disolvente puede ser agua, puede ser un sistema

disolvente acuoso o puede ser un sistema disolvente orgánico. De forma adicional, el lavado puede realizarse con el disolvente que tiene cualquier temperatura adecuada. Por ejemplo, el lavado puede realizarse con el disolvente que tiene una temperatura de entre aproximadamente 0 °C y aproximadamente 100 °C.

5 La expresión "separación de fases" se refiere a una solución o mezcla que tiene al menos dos regiones físicamente distintas.

10 El término "evaporación" se refiere al cambio en el estado del disolvente de líquido a gas y a la retirada de este gas del reactor. Generalmente el gas se retira mediante vacío aplicado a través de la membrana. Pueden evaporarse diversos disolventes durante la vía de síntesis desvelada en el presente documento. Como es sabido por los expertos en la materia, cada disolvente puede tener un tiempo y/o temperatura de evaporación diferente.

15 El término "cristalización" se refiere a cualquier método conocido por un experto en la materia tal como la cristalización en un solo disolvente o combinación de disolventes disolviendo el compuesto opcionalmente a temperatura elevada y precipitando el compuesto mediante el enfriamiento de la solución o la retirada del disolvente de la solución o ambos. Incluye además métodos tales como disolvente/antidisolvente o precipitación.

20 El término "arilo" se refiere a un anillo aromático que contiene de 3 a 12 átomos de carbono, preferentemente de 6 a 12 átomos de carbono. Los ejemplos de arilo incluyen fenilo, tropilo, indenilo, naftilo, azuleno, bifenilo y antraceno y preferentemente fenilo.

25 El término "alquilo" comprende grupos alquilo lineales o ramificados. Los ejemplos de alquilo incluyen metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, terc-butilo, sec-butilo, pentilo, iso-pentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo y decilo y los isómeros de los mismos.

30 La característica "forma polimórfica X esencialmente libre de forma polimórfica Y", como se usa en el presente documento, significa que la forma polimórfica X de butirato de clevidipina preparada de acuerdo con la presente invención contiene menos de aproximadamente el 1 % de la forma Y como se mide mediante DRX. La característica "forma polimórfica X sustancialmente libre de forma polimórfica Y", como se usa en el presente documento, significa que la forma polimórfica X de butirato de clevidipina preparada de acuerdo con la presente invención contiene menos de aproximadamente el 15 %, preferentemente menos de aproximadamente el 10 % y más preferentemente menos de aproximadamente el 5-8 % de la forma Y como se mide mediante DRX.

### 35 Descripción detallada de la invención

El primer aspecto de la invención se refiere a un nuevo método para la preparación de butirato de clevidipina con pureza y rendimientos altos. La primera etapa del nuevo método mejorado se describe a continuación.

40 i)- Reacción del compuesto I con 3-amino-crotonato de metilo, para obtener butirato de clevidipina en presencia de un disolvente orgánico, preferentemente a una temperatura por debajo de 150 °C. Preferentemente a una temperatura que varía de 40 °C a 150 °C y mantenida durante un tiempo suficiente hasta que la reacción esté completa. Mucho más preferentemente, el proceso se realiza a una temperatura que varía de 10 °C por debajo de la temperatura de reflujo a la temperatura de reflujo, preferentemente a una temperatura que varía de 5 °C por debajo de la temperatura de reflujo a la temperatura de reflujo. Se utilizan relaciones molares iguales de compuesto I y 3-aminocrotonato de metilo. No se necesita ningún exceso de 3-amino-crotonato de metilo. Los disolventes orgánicos adecuados incluyen alcoholes tales como alcohol bencílico, 2-benciloxietanol, bencilglicol, 1,10-decanodiol, hexanodiol, 1,2-butanodiol, 1,3-butanodiol, 1,4-butanodiol, 2,3-butanodiol, metanol, etanol, alcohol isopropílico, n-propanol, *terc*-butanol, dietoxidiglicol, etoxidiglicol, etilenglicol, éter mono-n-butílico de etilenglicol, hexanodiol, 1,2-hexanodiol, 1,2,6-hexanotriol, hexilenglicol, isobutoxiopropanol, *isopent*ildiol, 3-metoxibutanol, metoxibutanol, metoxietanol, metoxiisopropanol, metoximetilbutanol, pentilenglicol, 2-fenoxietanol, 1-fenoxi-2-propanol, 2-feniletanol, propanodiol, propilenglicol, trimetil-1,3-pentanodiol; cetonas tales como acetona, metil etil cetona, éteres tales como éter metil *terc*-butílico; ésteres tales como acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de propilo, acetato de isopropilo, acetato de butilo, acetato de isobutilo; e hidrocarburos seleccionados entre tolueno, metil ciclohexano, xileno y mezclas de los mismos. Los disolventes preferidos son etanol, alcohol isopropílico y alcohol n-propílico. Mucho más preferentemente, alcohol isopropílico (IPA). El compuesto obtenido puede purificarse mediante métodos de purificación y aislamiento convencionales utilizando disolventes tales como agua, disolventes orgánicos o mezclas de los mismos. Los disolventes orgánicos adecuados incluyen éteres, tales como éter diisopropílico (DIPE), éter metil *terc*-butílico, éter dietílico, hidrocarburos lineales y cíclicos tales como tolueno, metilciclohexano, xileno, n-hexano y alcoholes de cadena corta seleccionados entre metanol, etanol, IPA, n-propanol y mezclas de los mismos. Preferentemente, el disolvente orgánico es metilciclohexano.

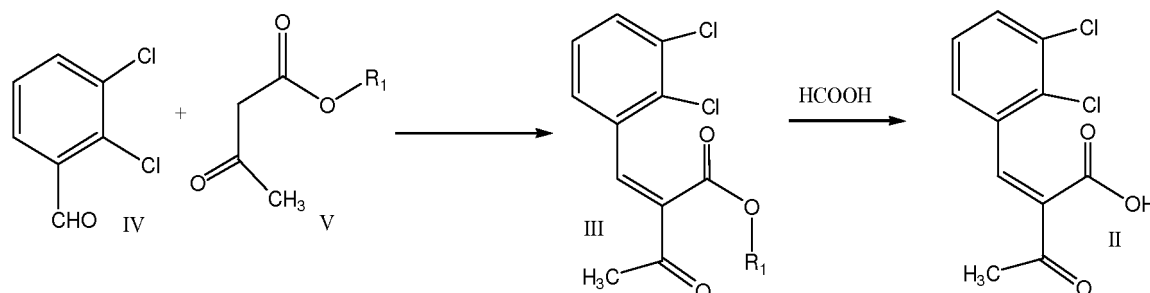
65 Se ha descubierto que se obtiene butirato de clevidipina con una pureza y un rendimiento altos. Se utilizan preferentemente relaciones molares iguales de compuesto I y 3-amino-crotonato de metilo. Como resultado de ello, no es necesario que ningún exceso de 3-amino-crotonato de metilo sea industrialmente factible, minimizando o eliminando la generación de impurezas. El uso de 3-amino-crotonato de metilo en la última etapa impide la síntesis

de impurezas muy similares en su naturaleza al butirato de clevidipina, que serían muy difíciles de separar y aumentarían el número de etapas para obtener butirato de clevidipina de alta pureza. Los materiales de partida necesarios para las últimas etapas y los correactivos son atóxicos y, o bien son comerciales, o bien pueden obtenerse con menos etapas de síntesis en comparación con los procesos desvelados en la técnica. El proceso no se limita a ningún tipo de disolvente, lo que significa que puede utilizarse un disolvente de baja toxicidad sin perder eficiencia del proceso. Además, el proceso de la invención permite el aislamiento de algunos de los intermedios, lo que es una ventaja clara, como se explica a continuación.

El compuesto obtenido, butirato de clevidipina, puede purificarse adicionalmente mediante el uso de técnicas de purificación y aislamiento convencionales, tales como, la cristalización, el lavado o la suspensión con disolventes orgánicos, agua o mezclas de los mismos. Los disolventes orgánicos adecuados incluyen alcoholes tales como alcohol bencílico, 2-benciloxietanol, bencilglicol, 1,10-decanodiol, hexanodiol, 1,2-butanodiol, 1,3-butanodiol, 1,4-butanodiol, 2,3-butanodiol, metanol, etanol, alcohol isopropílico, n-propanol, *terc*-butanol, dietoxidiglicol, etoxidiglicol, etilenglicol, éter mono-*n*-butílico de etilenglicol, hexanodiol, 1,2-hexanodiol, 1,2,6-hexanotriol, hexilenglicol, *isobutoxipropanol*, *isopentildiol*, 3-metoxibutanol, metoxibutanol, metoxietanol, metoxi-*isopropanol*, metoximetilbutanol, pentilenglicol, 2-fenoxietanol, 1-fenoxi-2-propanol, 2-feniletanol, propanodiol, propilenglicol, trimetil-1,3-pentanodiol, éteres tales como THF y éter diisopropílico (DIPE) y cetonas tales como acetona, metil etil cetona (MEK) y metil isobutil cetona (MIBK) y mezclas de los mismos. Preferentemente la purificación se realiza utilizando agua, *isopropanol*, propanol, acetona, metanol, DIPE y mezclas de los mismos.

Se desvelan el compuesto II, ácido 2-(2',3'-dicloro-benciliden)-3-oxo-butírico y las sales del mismo así como su uso como intermedios para la preparación de butirato de clevidipina. Las sales del ácido de bencilidino incluyen sales de cationes de metales alcalinos tales como sales de potasio y sodio. Estos compuestos intermedios se obtienen con pureza y rendimiento altos y pueden aislarse y purificarse fácilmente mediante el uso de métodos industriales convencionales, evitando el uso de la cromatografía en columna.

Un aspecto adicional de la invención es proporcionar un método para preparar el compuesto II o una sal del mismo, que comprende la saponificación del compuesto (III), en el que el compuesto (III) se obtiene preferentemente mediante la reacción del compuesto (IV) y (V), como se representa en el esquema a continuación,



que comprende preferentemente las etapas de:

Hacer reaccionar el compuesto IV (2,3-dicloro-benzaldehído con un compuesto de fórmula V, CH<sub>3</sub>-CO-CH<sub>2</sub>-COOR<sub>1</sub>, en la que R<sub>1</sub> se selecciona entre un alquilo, preferentemente un metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, *terc*-butilo, o entre un arilo, preferentemente un fenilo, bencilo y tritilo, en presencia de una base y un ácido para obtener el compuesto III, en el que R<sub>1</sub> es como se ha definido anteriormente. Los ácidos adecuados se seleccionan entre ácido acético, ácido fórmico, ácido trifluoroacético, ácido sulfúrico, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico y mezclas de los mismos. Las bases orgánicas adecuadas se seleccionan entre aminas secundarias y terciarias lineales o cíclicas, tales como piperidina, morfolina, trietil amina, diisopropil etil amina y dietil amina. Preferentemente las bases se seleccionan entre piperidina y morfolina. También pueden utilizarse sales de estas bases tales como acetato de morfolina.

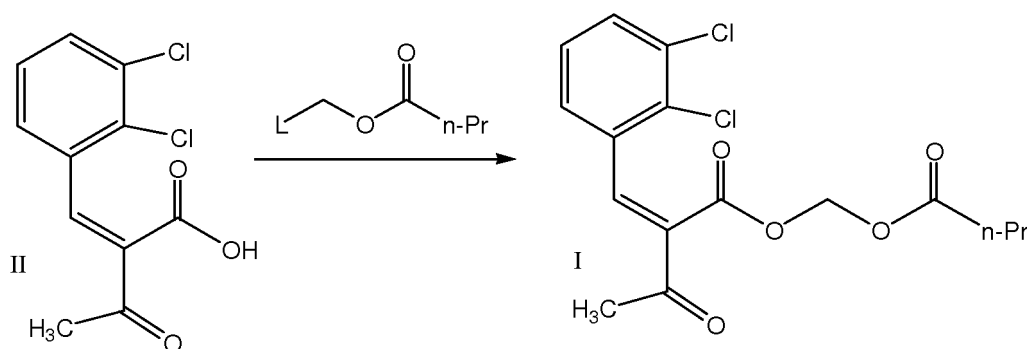
Seguido de la hidrólisis del compuesto III, en el que R<sub>1</sub> se selecciona entre un alquilo, preferentemente un metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, *terc*-butilo, o de un grupo arilo, preferentemente un fenilo, bencilo y tritilo, en presencia de un ácido, para obtener el compuesto II o una sal del mismo. La hidrólisis del compuesto III se realiza en presencia de ácidos orgánicos o inorgánicos. Los ácidos orgánicos adecuados son ácidos carboxílicos, tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido oxálico, ácido benzoico y mezclas de los mismos. Los ácidos inorgánicos adecuados pueden seleccionarse entre HCl, HBr, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y mezclas de los mismos. Los ácidos más preferidos son el ácido fórmico y el ácido sulfúrico. El compuesto obtenido II puede purificarse por medio de métodos industriales de purificación y aislamiento convencionales. El compuesto obtenido II puede purificarse por medio de métodos de purificación industrial y de aislamiento estándar. Preferentemente el compuesto II se purifica mediante el lavado con un disolvente orgánico, en el que el ácido generado tiene baja solubilidad, tal como tolueno, hexano, éter metil *terc*-butílico, metilciclohexano, xileno y mezclas de los mismos. El disolvente más preferido es el tolueno. El compuesto II puede obtenerse como un enantiómero *cis* o *trans* y mezclas de los mismos. La relación de

cada enantiómero en la mezcla es irrelevante para su uso como reactivos en la etapa siguiente (etapa b o condensación del compuesto II).

5 Opcionalmente puede añadirse una base de metal alcalino sobre el compuesto II, seguido de agitación durante un periodo de tiempo suficiente para formar la sal de metal alcalino del compuesto II. Las sales de ácido de bencilidino incluyen sales de cationes de metales alcalinos, tales como potasio, sodio y litio.

10 Opcionalmente, el compuesto II, o una sal del mismo, puede purificarse mediante métodos industriales de purificación convencionales.

La segunda etapa del proceso de la invención se refiere a la preparación del compuesto I, éster butirloximetílico del ácido (2,3-dicloro-benciliden)-3-oxo-butírico y se desvela su uso como intermedio para la preparación de butirato de clevidipina. Véase el esquema de reacción a continuación:



Un método para la preparación del compuesto I comprende:

20 La condensación del compuesto II o una sal del mismo con un compuesto de fórmula L-CH<sub>2</sub>-OCO-n-Pr, en la que L es un grupo saliente, para obtener el Compuesto I (éster butirloximetílico del ácido 2-(2',3'-dicloro-benciliden)-3-oxo-butírico). La expresión "grupo saliente" incluye los halógenos y los grupos sulfoxilo, representados por -OSO<sub>2</sub>R<sub>2</sub> en la que el R<sub>2</sub> preferido es p-toluoilo, trifluorometilo, flúor o alquilo, preferentemente metilo. Mucho más preferentemente, el grupo saliente es Cl. La reacción de condensación se realiza en presencia de una base y un disolvente orgánico. La base puede ser orgánica o inorgánica. Las bases orgánicas adecuadas se seleccionan entre aminas secundarias y terciarias, tales como trietil amina, diisopropil etil amina y dietil amina. Las bases inorgánicas adecuadas se seleccionan entre, una solución acuosa o alcohólica de hidróxido de amonio, bicarbonato de sodio, carbonato de sodio, carbonato de potasio y bicarbonato de potasio. Preferentemente las bases se seleccionan entre trietil amina y diisopropil etil amina.

30 El disolvente orgánico adecuado para la etapa de condensación se selecciona entre al menos alcohol bencílico, 2-benciloxietanol, bencilglicol, 1,10-decanodiol, hexanodiol, 1,2-butanodiol, 1,3-butanodiol, 1,4-butanodiol, 2,3-butanodiol, metanol, etanol, alcohol isopropílico, n-propanol, *terc*-butanol, dietoxidiglicol, etoxidiglicol, etilenglicol, éter mono-n-butílico de etilenglicol, hexanodiol, 1,2-hexanodiol, 1,2,6-hexanotriol, hexilenglicol, isobutoxiopropanol, isopentildioliol, 3-metoxibutanol, metoxibutanol, metoxietanol, metoxiisopropanol, metoximetilbutanol, pentilenglicol, 2-fenoxietanol, 1-fenoxi-2-propanol, 2-feniletanol, propanodiol, propilenglicol, trimetil-1,3-pentanodiol, acetona, metil etil cetona, éter metil *terc*-butílico, acetato de etilo, acetato de metilo, acetato de propilo, acetato de isopropilo, acetato de butilo, acetato de isobutilo, éter diisopropílico, dimetilacetamida, hidrocarburos cíclicos tales como tolueno, xileno, metilciclohexano, diclorometano y mezclas de los mismos. Los disolventes orgánicos preferidos incluyen; diclorometano, acetona, metil etil cetona, metil isobutil cetona, dimetilacetamida, tolueno, xileno, metilciclohexano, éter metil *terc*-butílico, THF, acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de propilo, acetato de isopropilo, acetato de butilo, acetato de isobutilo y mezclas de los mismos. El disolvente orgánico más preferido es el etanol, el alcohol isopropílico y el alcohol n-propílico, el éter diisopropílico o mezclas de los mismos.

45 Como se ha mencionado anteriormente, el Compuesto II puede obtenerse como un enantiómero *cis* o *trans* y mezclas de los mismos. La relación de cada enantiómero en la mezcla es irrelevante para el uso del compuesto II como reactivo en esta etapa.

Opcionalmente, la reacción de condensación puede realizarse en presencia de catalizadores de transferencia de fases tal como bromuro de tetrabutilamonio, cloruro de tetrabutilamonio, de sulfato de tetrabutilamonio y polietilenglicoles.

Opcionalmente, el compuesto I puede purificarse mediante métodos industriales convencionales.



Estos compuestos intermedios, los compuestos II y I, se obtienen con una alta pureza y pueden aislarse y purificarse fácilmente, en forma de sólidos, mediante el uso de métodos industriales convencionales, evitando el uso de la cromatografía en columna, lo que es una ventaja clara.

- 5 Se desvelan también nuevas formas cristalinas de butirato de clevidipina, útiles para mejorar el rendimiento farmacéutico de los productos farmacéuticos, y métodos para preparar las mismas. Existe una necesidad en la técnica de nuevas formas polimórficas de butirato de clevidipina y de su preparación como formas puras. Los métodos de preparación descritos en el presente documento, permiten la obtención de polimorfos de butirato de clevidipina libres de otras formas polimórficas. También se obtuvieron mezclas de formas polimórficas como se describe en algunos de los experimentos.

15 En una realización, se desvela la forma cristalina A del butirato de clevidipina. La forma A del butirato de clevidipina tiene un p.f. (punto de fusión) de 138,8 °C (medida mediante CDB). El punto de fusión se midió utilizando un CDB Jade de Perkin Elmer. La forma A del butirato de clevidipina también se caracteriza sustancialmente por el mismo patrón de DRX que el representado en la Figura 1. El difractograma se obtuvo mediante el uso de un XPERT PRO de PANalytical.

20 El patrón de DRX para cada forma cristalina es único, presenta un conjunto único de picos de difracción, que puede expresarse en ángulos 2 teta (°), espaciados d (Å) y/o intensidades relativas de los picos. Pueden observarse grandes variaciones de las intensidades relativas de los picos debido a la orientación preferida que es resultado de la diferencia en las morfologías cristalinas. La identificación de la forma cristalina exacta de un compuesto debe basarse principalmente en los ángulos 2 teta o los espaciados d observados, centrándose con menor importancia en las intensidades relativas. Por tanto, la Forma A del butirato de clevidipina también se caracteriza por un patrón de DRX expresado en términos de ángulo 2 teta, en la que el patrón de DRX comprende ángulos 2 teta en cuatro o más

25 posiciones, seleccionadas entre el grupo que consiste en:  $8,5 \pm 0,2$ ,  $16,2 \pm 0,2$ ,  $18,7 \pm 0,2$ ,  $22,2 \pm 0,2$ ,  $24,8 \pm 0,2$ ,  $25,4 \pm 0,2$ ,  $25,8 \pm 0,2$ ,  $27,7 \pm 0,2$ .

30 Aunque, un experto en la materia puede identificar la forma A del butirato de clevidipina a partir de estos picos, en algunas circunstancias puede ser deseable contar con ángulos 2 teta adicionales para la identificación de la forma A del butirato de clevidipina. La forma A del butirato de clevidipina muestra picos de ángulos 2 teta, además de los picos anteriores, esencialmente en las siguientes posiciones:  $10,84 \pm 0,2$ ,  $14,35 \pm 0,2$ ,  $19,49 \pm 0,2$ ,  $21,2 \pm 0,2$ ,  $21,76 \pm 0,2$ ,  $24,07 \pm 0,2$ ,  $27,38 \pm 0,2$ ,  $28,0 \pm 0,2$ .

35 La forma A del butirato de clevidipina también se caracteriza sustancialmente por el mismo patrón de DRX que el representado en la figura 1.

La forma A del butirato de clevidipina también se caracteriza sustancialmente por el mismo patrón de IR que el representado en la figura 2. El espectro de IRTF se obtuvo utilizando un Spectrum 100 de Perkin Elmer.

40 Un proceso para la preparación del polimorfo A comprende:

- i) Disolver butirato de clevidipina en un disolvente orgánico a una temperatura por encima de 65 °C;
- ii) Opcionalmente, añadir carbón vegetal a temperatura ambiente durante media hora y retirar el carbón vegetal del medio;
- 45 iii) Añadir agua a la solución de clevidipina a temperatura ambiente y agitar la mezcla hasta que se obtiene un precipitado;
- iv) Retirar la clevidipina del medio.

50 El proceso descrito en el presente documento para la preparación del polimorfo A permite la obtención de la forma polimórfica A esencialmente libre de otras formas polimórficas.

55 En otra realización, se desvela la forma cristalina B del butirato de clevidipina. La forma B del butirato de clevidipina tiene un p.f. de 142,8 °C (medido mediante CDB). El punto de fusión se midió utilizando un CDB Jade de Perkin Elmer. La forma B del butirato de clevidipina también se caracteriza sustancialmente por el mismo patrón de DRX que el representado en la figura 9. La forma B del butirato de clevidipina también se caracteriza por el patrón de DRX expresado en términos de ángulo 2 teta, en la que el patrón de DRX comprende ángulos 2 teta en cuatro o más posiciones seleccionadas entre el grupo que consiste en DRX:  $7,24 \pm 0,2$ ,  $8,95 \pm 0,2$ ,  $10,29 \pm 0,2$ ,  $17,02 \pm 0,2$ ,  $20,21 \pm 0,2$ ,  $21,87 \pm 0,2$ ,  $22,57 \pm 0,2$ ,  $22,87 \pm 0,2$ ,  $24,23 \pm 0,2$ ,  $25,39 \pm 0,2$ .

60 La forma B del butirato de clevidipina muestra picos de ángulos 2 teta, además de los picos anteriores, esencialmente en las siguientes posiciones:  $13,22 \pm 0,2$ ,  $13,39 \pm 0,2$ ,  $16,19 \pm 0,2$ ,  $23,12 \pm 0,2$ ,  $24,66 \pm 0,2$ .

65 La forma B del butirato de clevidipina también se caracteriza sustancialmente por el mismo patrón de DRX que el representado en la Figura 3. El difractograma se obtuvo mediante un XPERTO PRO de PANalytical. La forma B del butirato de clevidipina también se caracteriza sustancialmente por el mismo patrón de IR que el representado en la figura 4. El espectro de IRTF se obtuvo utilizando un Spectrum 100 de Perkin Elmer.

Un proceso para la preparación del polimorfo B comprende:

- 5 i) Disolver butirato de clevidipina en un disolvente orgánico;  
 ii) Añadir agua a temperatura ambiente y agitar la mezcla hasta que se obtiene un precipitado;  
 iii) Retirar la clevidipina del medio.

El proceso descrito en el presente documento para la preparación del polimorfo B permite la obtención de la forma polimórfica B esencialmente libre de otras formas polimórficas.

10 Además, la divulgación se refiere a una composición farmacéutica de butirato de clevidipina que comprende uno cualquiera de los polimorfos descritos en el presente documento y a su uso para la reducción de la presión sanguínea cuando la terapia oral no es factible o no es deseable.

15 Además, la divulgación se refiere a una composición farmacéutica de butirato de clevidipina preparada mediante uno cualquiera de los métodos descritos en el presente documento y a su uso para la reducción de la presión sanguínea cuando la terapia oral no es factible o no es deseable.

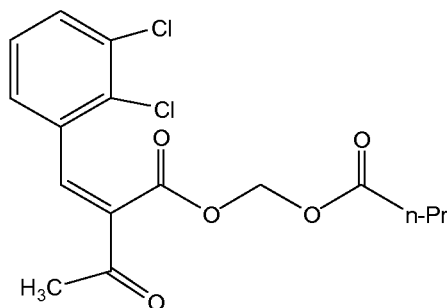
20 Además, la divulgación también se refiere al uso de estos nuevos compuestos, II y III, para la preparación de butirato de clevidipina.

Los inventores han desarrollado formulaciones que comprenden polimorfo I y/o II de butirato de clevidipina con propiedades excelentes como productos farmacéuticos.

25 Los aspectos (puntos 1, 30-32, 38, 42, 56 y 59) y las realizaciones preferidas (puntos 2-29, 33-37, 39-41, 43-55, 57-58 y 60) de la presente divulgación se describen en los siguientes puntos a continuación y el alcance de la presente invención se define únicamente por las reivindicaciones.

Punto 1.- Un proceso para la preparación de butirato de clevidipina que comprende la etapa:

30 (i) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (I):



(I)

35 con 3-amino-crotonato de metilo para obtener butirato de clevidipina, en el que la etapa (i) se realiza en presencia de al menos un disolvente orgánico o una mezcla de disolventes que comprende un disolvente orgánico.

40 Punto 2.- El proceso de acuerdo con el punto 1, en el que la relación de 3-aminocrotonato de metilo al compuesto de fórmula (I) oscila de entre 2:1 a 1:2, preferentemente de entre 1,25:1 a 1:1,25 y más preferentemente es de aproximadamente 1:1.

Punto 3.- El proceso de acuerdo con uno cualquiera de los puntos anteriores, en el que la etapa (i) se realiza a una temperatura por debajo de 150 °C.

45 Punto 4.- El proceso de acuerdo con el punto anterior, en el que la etapa (i) se realiza a una temperatura que varía de 50 °C a 120 °C.

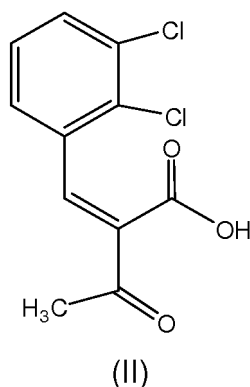
50 Punto 5.- El proceso de acuerdo con uno cualquiera de los puntos anteriores, que comprende al menos un disolvente orgánico seleccionado de entre alcohol bencílico, 2-benciloxietanol, bencilglicol, 1,10-decanodiol, hexanodiol, 1,2-butanodiol, 1,3-butanodiol, 1,4-butanodiol, 2,3-butanodiol, metanol, etanol, alcohol isopropílico, n-propanol, *terc*-butanol, dietoxidiglicol, etoxidiglicol, etilenglicol, éter mono-n-butílico de etilenglicol, hexanodiol, 1,2-hexanodiol, 1,2,6-hexanotriol, hexilenglicol, *isobutoxi*propanol, *isopentildi*ol, 3-metoxibutanol, metoxibutanol, metoxietanol, metoxiisopropanol, metoximetilbutanol, pentilenglicol, 2-fenoxietanol, 1-fenoxi-2-propanol, 2-feniletanol, propanodiol, propilenglicol, trimetil-1,3-pentanodiol, acetona, metil etil cetona, éter metil *terc*-butílico,

acetato de etilo, acetato de metilo, acetato de propilo, acetato de isopropilo, acetato de butilo, acetato de isobutilo, éter diisopropílico tolueno, metilciclohexano, xileno y mezclas de los mismos.

5 Punto 6.- El proceso de acuerdo con uno cualquiera de los puntos anteriores, en el que el disolvente orgánico preferido se selecciona entre metanol, etanol, alcohol isopropílico, n-propanol, *tert*-butanol, acetona, metil etil cetona, éter metil *tert* butílico, acetato de etilo, acetato de metilo, acetato de propilo, acetato de isopropilo, acetato de butilo, acetato de isobutilo, éter diisopropílico tolueno, metilciclohexano, xileno y mezclas de los mismos.

10 Punto 7.- El proceso de acuerdo con el punto anterior, en el que el disolvente orgánico más preferido es etanol, alcohol isopropílico y alcohol n-propílico, éter diisopropílico o mezclas de los mismos.

15 Punto 8.- El proceso de acuerdo con uno cualquiera de los puntos anteriores, en el que el compuesto de fórmula (I) se prepara mediante la esterificación de un compuesto de fórmula (II) o una sal del mismo:



con un compuesto de fórmula L-CH<sub>2</sub>-OCO-n-Pr, en la que L es un grupo saliente.

20 Punto 9.- El proceso de acuerdo con el punto anterior, en el que la esterificación se realiza en presencia de al menos una base orgánica y/o inorgánica.

25 Punto 10.- El proceso de acuerdo con el punto anterior, en el que la base se selecciona entre aminas secundarias y terciarias, solución de hidróxido de amonio, carbonatos, bicarbonatos de metales alcalinos, alcalinotérreos y cualesquier mezclas de los mismos.

30 Punto 11.- El proceso de acuerdo con el punto anterior, en el que la base preferida es trietil amina, diisopropil etil amina, solución de hidróxido de amonio, bicarbonato de sodio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, bicarbonato de potasio y cualesquier mezclas de los mismos.

35 Punto 12.- El proceso de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 8 a 11, en el que el grupo saliente es un éster de carboxilo, un halógeno o un grupo sulfonilo representado por -OSO<sub>2</sub>R<sub>2</sub>, en la que el R<sub>2</sub> preferido es alquilo, p-toluoilo, trifluorometilo o flúor.

40 Punto 13.- El proceso de acuerdo con el punto anterior, en el que el grupo saliente es trifluorometilsulfonilo, para-nitrobenzenosulfonilo, para-toluenosulfonilo, metilsulfonilo, trifluoroacetilo, para-nitrobenzoilo, para-metilbenzoilo, acetilo, yodo, bromo, cloro o flúor.

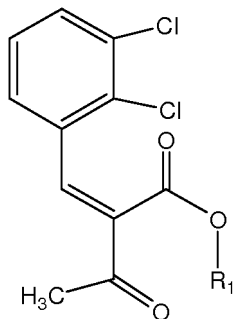
45 Punto 14.- El proceso de acuerdo con el punto anterior, en el que el grupo saliente es cloro.

50 Punto 15.- El proceso de acuerdo con uno cualquiera de los puntos de 8 a 14, en el que la etapa de esterificación se realiza en presencia de un disolvente orgánico, preferentemente el disolvente orgánico se selecciona entre: diclorometano; cetonas tales como acetona, metil etil cetona, metil isobutil cetona, dimetilacetamida; hidrocarburos cíclicos tales como tolueno, xileno, metilciclohexano; éteres lineales y cíclicos tales como éter metil *tert*-butílico, THF y ésteres tales como acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de propilo, acetato de isopropilo, acetato de butilo, acetato de isobutilo; y mezclas de los mismos.

Punto 16.- El proceso de acuerdo con el punto anterior, en el que la esterificación se realiza en presencia de catalizadores de transferencia de fases, preferentemente bromuro de tetrabutilamonio, cloruro de tetrabutilamonio, sulfato de tetrabutilamonio, polietilenglicol y mezclas de los mismos.

Punto 17.- El proceso de acuerdo con uno cualquiera de los puntos de 8 a 16, en el que el compuesto de fórmula (II) se obtiene mediante la saponificación del compuesto de fórmula (III), en la que R<sub>1</sub> se selecciona entre: un alquilo, preferentemente seleccionado de entre metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo y *terc*-butilo; y un arilo, preferentemente seleccionado de entre tritilo, fenilo y bencilo.

5



(III)

Punto 18.- El proceso de acuerdo con el punto anterior, en el que la saponificación se realiza en presencia de un ácido o una base.

10

Punto 19.- El proceso de acuerdo con el punto anterior, en el que la saponificación se realiza en presencia de un ácido.

Punto 20.- El proceso de acuerdo con el punto anterior, que comprende al menos un ácido seleccionado de entre: haluros de hidrógeno y sus soluciones, ácido clorhídrico (HCl), ácido bromhídrico (HBr), ácido yodhídrico (HI); oxoácidos de halógeno, tales como ácido hipoclorítico, ácido clórico, ácido perclórico, ácido periódico y los compuestos correspondientes para el bromo y el yodo; ácido sulfúrico (H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>); ácido nítrico (HNO<sub>3</sub>); ácido fosfórico (H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>); ácido fluorobórico; ácidos sulfónicos, tales como ácido metanosulfónico (o ácido mesílico, CH<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>H), ácido etanosulfónico (o ácido esílico, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>H), ácido bencenosulfónico (o ácido besílico, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>SO<sub>3</sub>H), ácido p-toluenosulfónico (o ácido tosílico, CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>SO<sub>3</sub>H), ácido trifluorometanosulfónico (o ácido trifílico, CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>H); ácidos carboxílicos, tales como ácido acético, trifluoroacético, ácido cítrico, ácido fórmico, ácido glucónico, ácido láctico, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido succínico, ácido málico; y mezclas de los mismos.

15

20

Punto 21.- El proceso de acuerdo con el punto anterior, que comprende al menos un ácido seleccionado de entre ácido trifluoroacético, ácido sulfúrico, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fórmico, ácido trifluoroacético y mezclas de los mismos.

25

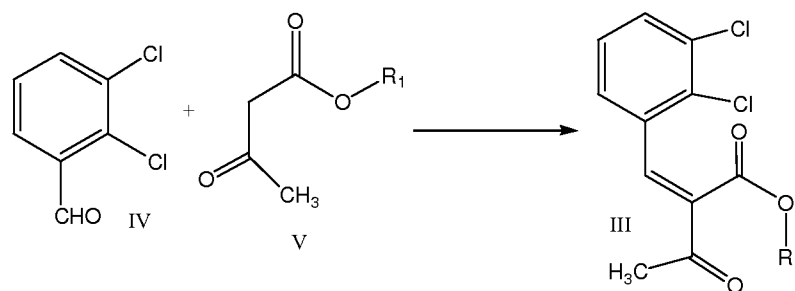
Punto 22.- El proceso de acuerdo con el punto anterior, que comprende al menos un ácido seleccionado de entre ácido fórmico, ácido trifluoroacético y mezclas de los mismos.

30

Punto 23.- El proceso de acuerdo con el punto 20, que comprende al menos un ácido seleccionado de entre ácido sulfúrico, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico y mezclas de los mismos.

Punto 24.- El proceso de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 17 a 23, en el que el compuesto de fórmula (III) se obtiene haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (IV) (2,3-dicloro-benzaldehído) con un compuesto de fórmula (V) (CH<sub>3</sub>-CO-CH<sub>2</sub>-COOR<sub>1</sub>):

35



40

en la que R<sub>1</sub> es como se ha definido anteriormente en el Punto 17.

Punto 25.- El proceso de acuerdo con los puntos anteriores, en el que la reacción entre el compuesto de fórmula (IV) y el compuesto de fórmula (V) se realiza mediante la adición de una base y/o un ácido.

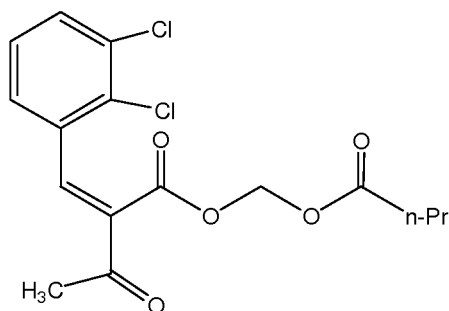
5 Punto 26.- El proceso de acuerdo con los puntos anteriores, que comprende un ácido seleccionado de entre ácido acético, ácido fórmico, ácido trifluoroacético, ácido sulfúrico, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico y mezclas de los mismos y una base seleccionada entre aminas secundarias y terciarias lineales o cíclicas, tales como piperidina, morfolina, trietil amina, diisopropil etil amina y dietil amina. Preferentemente las bases se seleccionan entre piperidina y morfolina. También pueden utilizarse sales de estas bases tales como acetato de morfolina.

10 Punto 27.- El proceso de acuerdo con uno cualquiera de los puntos anteriores, en el que el butirato de clevidipina obtenido en la etapa (i) se purifica.

15 Punto 28.- El proceso de acuerdo con el punto anterior, en el que el butirato de clevidipina se purifica al menos mediante un método seleccionado de entre la extracción con disolvente, la filtración, la suspensión, el lavado, la separación de fases, la evaporación, la centrifugación, la cristalización o cualquier combinación de los mismos.

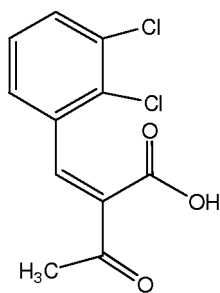
20 Punto 29.- El proceso de acuerdo con el punto anterior, en el que el butirato de clevidipina se purifica al menos mediante un método seleccionado de entre la suspensión, el lavado, la cristalización o cualquier combinación de los mismos.

Punto 30.- Un compuesto de fórmula (I):



(I)

25 Punto 31.- Un compuesto de fórmula (II) o una sal del mismo:



(II)

30 Punto 32.- Un polimorfo cristalino de la forma de butirato de clevidipina A que muestra un patrón de difracción de rayos X de polvo que tiene picos característicos expresados en grados 2-teta aproximadamente a 8,5 ± 0,2, 16,2 ± 0,2, 18,7 ± 0,2, 22,1 ± 0,2, 24,8 ± 0,2, 25,4 ± 0,2, 25,8 ± 0,2, 27,7 ± 0,2.

Punto 33.- El polimorfo cristalino de acuerdo con el punto anterior que está sustancialmente libre del polimorfo B.

35 Punto 34.- El polimorfo cristalino de acuerdo con los puntos anteriores, que está esencialmente libre del polimorfo de butirato de clevidipina B.

Punto 35.- El polimorfo cristalino de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 32 a 34, caracterizado por el patrón de difracción de rayos X de polvo que se muestra en la Figura 1.

40

## ES 2 571 043 T3

- 5 Punto 36.- El polimorfo cristalino de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 32 a 35 que se caracteriza por un espectro de absorción de IR que tiene picos característicos expresados en  $\text{cm}^{-1}$  a aproximadamente  $3333 \pm 1$ ,  $3225 \pm 1$ ,  $2967 \pm 1$ ,  $1732 \pm 1$ ,  $1710 \pm 1$ ,  $1641 \pm 1$ ,  $1493 \pm 1$ ,  $1272 \pm 1$ ,  $1208 \pm 1$ ,  $1138 \pm 1$ ,  $1077 \pm 1$ ,  $976 \pm 1$ ,  $735 \pm 1$ ,  $464 \pm 1$ .
- 10 Punto 37.- El polimorfo cristalino del punto 36, caracterizado por el espectro de absorción de IR que se muestra en la Figura 2.
- 15 Punto 38.- Una composición farmacéutica que comprende uno cualquiera de los polimorfos como se definen en los puntos 32 a 37.
- 20 Punto 39.- La composición farmacéutica de acuerdo con el punto anterior en forma de emulsión para inyección.
- 25 Punto 40.- La composición farmacéutica de acuerdo con el punto anterior en forma de emulsión lipídica.
- 30 Punto 41.- La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de los puntos 38 a 40, en la que la concentración de butirato de clevidipina es de aproximadamente 0,5 mg/ml.
- 35 Punto 42.- Un polimorfo cristalino de la forma de butirato de clevidipina B que muestra un patrón de difracción de rayos X de polvo que tiene picos característicos expresados en grados 2-teta aproximadamente a  $7,2 \pm 0,2$ ,  $9,0 \pm 0,2$ ,  $10,3 \pm 0,2$ ,  $17,0 \pm 0,2$ ,  $20,2 \pm 0,2$ ,  $21,9 \pm 0,2$ ,  $22,6 \pm 0,2$ ,  $22,9 \pm 0,2$ ,  $24,2 \pm 0,2$ ,  $25,4 \pm 0,2$ .
- 40 Punto 43.- El polimorfo cristalino de acuerdo con el punto anterior que está sustancialmente libre del polimorfo A.
- 45 Punto 44.- El polimorfo cristalino de acuerdo con los puntos anteriores que está esencialmente libre del polimorfo de butirato de clevidipina A.
- 50 Punto 45.- El polimorfo cristalino de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 42 a 44, caracterizado por el patrón de difracción de rayos X de polvo que se muestra en la Figura 3.
- 55 Punto 46.- El polimorfo cristalino de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 42 a 45 que se caracteriza por un espectro de absorción de IR que tiene picos característicos expresados en  $\text{cm}^{-1}$  aproximadamente a  $3330 \pm 1$ ,  $3097 \pm 1$ ,  $2965 \pm 1$ ,  $1731 \pm 1$ ,  $1712 \pm 1$ ,  $1697 \pm 1$ ,  $1643 \pm 1$ ,  $1620 \pm 1$ ,  $1419 \pm 1$ ,  $1496 \pm 1$ ,  $1432 \pm 1$ ,  $1274 \pm 1$ ,  $1209 \pm 1$ ,  $1109 \pm 1$ ,  $1082 \pm 1$ ,  $984 \pm 1$ ,  $734,5 \pm 1$ ,  $728 \pm 1$ ,  $468 \pm 1$ .
- 60 Punto 47.- El polimorfo cristalino del punto 46, caracterizado por el espectro de absorción de IR que se muestra en la Figura 4.
- 65 Punto 48.- Una composición farmacéutica que comprende uno cualquiera de los polimorfos como se definen en los puntos 32 a 37 o 42 a 47.
- Punto 49.- La composición farmacéutica de acuerdo con el punto anterior en forma de emulsión para inyección.
- Punto 50.- La composición farmacéutica de acuerdo con el punto anterior en forma de emulsión lipídica.
- Punto 51.- La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de los puntos 48 a 50, en la que la concentración de butirato de clevidipina es de aproximadamente 0,5 mg/ml.
- Punto 52.- La composición farmacéutica de acuerdo con los puntos anteriores que comprende aceite de soja, preferentemente en una cantidad que varía de 150 a 250 mg/ml.
- Punto 53.- La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de los puntos 51 a 52, que comprende glicerina, preferentemente en una cantidad que varía de 17 a 27 mg/ml.
- Punto 54.- La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de los puntos 51 a 53, que comprende fosfolípidos, preferentemente fosfolípidos de yema de huevo purificados y también preferentemente en una cantidad que varía de 17 a 27 mg/ml.
- Punto 55.- La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 51 a 54, en la que la composición tiene un pH que varía de 5,9 a 8,1.
- Punto 56.- Un proceso para la preparación del polimorfo A de acuerdo con los puntos 32 a 37, que comprende:
- i) Disolver butirato de clevidipina en un disolvente orgánico a una temperatura por encima de  $65 \text{ }^\circ\text{C}$ ;
  - ii) Opcionalmente, añadir carbón vegetal a temperatura ambiente durante media hora y retirar el carbón vegetal del medio;

- iii) Añadir agua a la solución de clevidipina a temperatura ambiente y agitar la mezcla hasta que se obtiene un precipitado;
- iv) Retirar la clevidipina del medio.

5 Punto 57.- El proceso para la preparación del polimorfo A de acuerdo con el punto 56, en el que los disolventes orgánicos son acetona, dietil cetona, isopropanol y tolueno.

Punto 58.- El proceso para la preparación del polimorfo A de acuerdo con cualquiera de los puntos 56 o 57 en el que la etapa de disolución (i) se realiza entre la temperatura ambiente y 120 °C.

10

Punto 59.- Un proceso para la preparación del polimorfo B de acuerdo con el punto 42 a 47, que comprende:

- i) Disolver butirato de clevidipina en un disolvente orgánico;
- ii) Añadir agua a temperatura ambiente y agitar la mezcla hasta que se obtiene un precipitado;
- iii) Retirar la clevidipina del medio.

15

Punto 60.- El proceso para la preparación del polimorfo B de acuerdo con el punto 59 en el que los disolventes orgánicos son éter diisopropílico y una solución acuosa de metanol.

## 20 Ejemplos

### Ejemplo 1

#### Preparación de éster terc-butílico de bencilidino (compuesto III)

25

Se cargaron 50 g (0,285 mol) de 2,3-diclorobenzaldehído, 54,17 g (0,342 mol) 3-oxobutanoato de terc-butilo, 1,45 g (0,017 mol) de piperidina, 200 ml de isopropanol y 1,02 g (0,017 mol) de ácido acético, en un matraz de un litro equipado con un condensador de reflujo. La masa de reacción se calentó hasta 50 °C y se agitó durante 1 hora. Después, la mezcla se enfrió a 25-30 °C y se agitó durante 15 horas. La mezcla se enfrió adicionalmente a 10-15 °C y se agitó durante 2 horas. La masa de reacción se filtró y se lavó con 25 ml de isopropanol frío y 50 ml de hexano. El sólido de color blanco se secó a presión reducida a 50-55 °C durante 7-8 horas. Rendimiento: 70 g, Rendimiento molar: 77,78 %, Pureza por HPLC: 98-99 % y p.f.: 94-96 °C.

30

### Ejemplo 2

35

#### Preparación de ácido de bencilidino (ácido 2-acetil-3-(2',3'-diclorofenil) prop-2-enoico) (compuesto II)

Se cargaron 70 g (0,222 mol) de éster terc-butílico de bencilidino y 420 ml de ácido fórmico (98-100 %) en un matraz de un litro equipado con condensador de reflujo y se calentaron hasta 50 °C. La masa de reacción se agitó durante media hora, seguido de enfriamiento y agitación a 25-30 °C durante 7-8 horas. El ácido fórmico se retiró por destilación a presión reducida a 45-50 °C. Después, se cargaron 140 ml de tolueno y se separaron por destilación al vacío a 50 °C. Se cargaron otros 140 ml de tolueno y se agitaron a 25-30 °C durante 2 horas. La masa de reacción se filtró y el precipitado se secó a 50-55 °C durante 8-10 horas. Rendimiento: 48 g, Rendimiento molar: 83,4 %, Sólido de color blanco, Pureza por HPLC: 99,68 % (Mezcla de isómeros cis y trans, presentes en una proporción del 61,79 y el 38,02 %, respectivamente).  
IR: 2931,2, 2625,58, 2540,8, 1733,6, 1623,2, 1675, 1450, 1411,3, 1363,4, 1285,7, 1274,5, 1235,5, 1182,8, 1166, 1049, 917, 898, 821, 796, 715, 656, 601, 567, 542,6, 459,7.

40

45

### Ejemplo 3

50

#### Preparación de ácido de bencilidino (ácido 2 acetil-3-(2',3'-diclorofenil) prop-2-enoico) (compuesto II)

Se cargaron 50 g (0,158 mol) de éster terc-butílico de bencilidino y 173 ml de ácido sulfúrico (50 % v/v) en un matraz de 0,25 litros y se agitaron durante 7-8 horas a 25-30 °C. La masa de reacción se filtró y se lavó con 100 ml de agua. La torta húmeda obtenida (35 g) se agitó en 100 ml de tolueno a 25-30 °C durante 1 hora. El sólido se filtró y el producto se secó a 50-55 °C durante 8-10 horas. Se obtuvo un sólido de color blanco. Rendimiento: 32,8 g, Rendimiento molar: 80,15 %, Pureza por HPLC: 98,85 % (Mezcla de isómeros cis y trans en la proporción del 39,93 y el 60,06 % respectivamente).

55

### Ejemplo 4

60

#### Preparación de Butirato de bencilidino (éster butiriloximetílico del ácido 2-(2',3'-dicloro-benciliden)-3-oxo-butírico) (compuesto I)

Se cargaron 45 g (0,173 mol) de ácido de bencilidino, 28,95 g (0,286 mol) de trietil amina y 450 ml de diclorometano en un matraz de un litro equipado con un condensador de reflujo. Después, se añadieron lentamente 35,5 g

65

(0,260 mol) de butirato de clorometilo a 25-30 °C en atmósfera de nitrógeno. La masa de reacción se agitó mientras se calentaba a 40-45 °C durante 30-35 horas. La mezcla obtenida se enfrió a 30 °C y se lavó dos veces con 200 ml de agua desmineralizada (DM). La capa orgánica se separó y el diclorometano se separó por destilación a presión reducida a 40-50 °C para obtener un líquido de color amarillento.

- 5 Rendimiento: 64 g, Rendimiento molar: 103 %, Pureza por HPLC: 92,74 % (Mezcla de isómeros cis y trans, presentes en una proporción del 62,90 y el 37,09 %, respectivamente).  
IR: 2968,2, 2936,2, 28877,3, 1761,6, 1703,2, 1678,2, 1625,5, 1558,8, 1452, 1412, 1377, 1363, 1273, 1237,7, 1183, 1158, 1140,4, 1105, 1050, 999, 980, 787, 717, 473, 457.

10 Ejemplo 5

**Preparación de la sal de potasio del ácido de bencilidino**

- 15 Se cargaron 2,54 g (0,038 mol) de hidróxido de potasio al 85 % y 150 ml de isopropanol en un matraz de 250 ml. La mezcla se agitó a 50-55 °C durante 30 minutos, seguido de enfriamiento, hasta 25 °C. Se añadieron 10 g (0,038 mol) de ácido de bencilidino (compuesto II) en el matraz y la mezcla se agitó a 20-25 °C durante 1 hora. El sólido formado se filtró y se lavó con 10 ml de isopropanol. La torta húmeda se secó a presión reducida a 50-55 °C proporcionando 8,5 g de un sólido de color blanco. Rendimiento molar: 75,33 %, Pureza por HPLC: 99,7 % (Mezcla de isómeros cis y trans en la proporción del 85,86 y el 14,14 % respectivamente).

20 Ejemplo 6

**Preparación de la sal de sodio del ácido de bencilidino**

- 25 Se cargaron 1,54 g (0,038 mol) de hidróxido de sodio y 150 ml de isopropanol en un matraz de 250 ml. La mezcla se agitó a 50-55 °C durante 30 minutos, seguido de enfriamiento, hasta 25 °C. Se añadieron 10 g (0,038 mol) de ácido de bencilidino (compuesto II) en el matraz y la mezcla se agitó a 20-25 °C durante 1 hora. El sólido formado se filtró y lavó con 10 ml de isopropanol. La torta húmeda se secó a presión reducida a 50-55 °C proporcionando 8,8 g de un sólido de color blanco. Rendimiento molar: 82,4 %, Pureza por HPLC: 99,8 % (Mezcla de isómeros cis y trans en la proporción del 97,9 y el 2,1 %, respectivamente).

30 Ejemplo 7

**Preparación de butirato de bencilidino (éster butiriloximetílico del ácido 2-(2',3'-dicloro-benciliden)-3-oxo-butírico) (compuesto I)**

- 35 Se cargaron 5,0 g (0,0193 mol) de ácido de bencilidino, 2,92 g (0,0289 mol) de trietil amina y 50 ml de acetona en un matraz de 250 ml equipado con un condensador de reflujo. Se añadieron lentamente 3,55 g (0,026 mol) de butirato de clorometilo a 25-30 °C en atmósfera de nitrógeno. La masa de reacción se agitó a 55-58 °C durante 15-20 horas, seguido de enfriamiento, hasta 30 °C y filtrado de las sales inorgánicas. La acetona se separó por destilación a presión reducida a 45-50 °C. La mezcla obtenida se diluyó con 100 ml de acetato de etilo y se lavó con 100 ml de agua DM dos veces. La capa orgánica se separó y el acetato de etilo se separó por destilación a presión reducida a 45-50 °C para proporcionar un líquido de color amarillento. Rendimiento: 6,5 g, Rendimiento molar: 93,8 %, Pureza por HPLC: 91,58 % (Mezcla de isómeros cis y trans, presentes en una proporción del 64,91 y el 35,09 % respectivamente).

Ejemplo 8

**Preparación de butirato de bencilidino (éster butiriloximetílico del ácido 2-(2',3'-dicloro-benciliden)-3-oxo-butírico) (compuesto I)**

- 50 Se cargaron 2,0 g (0,0067 mol) de la sal de potasio del ácido bencilidino, 20 ml de diclorometano y 0,4 g (0,004 mol) de trietil amina en un matraz de 100 ml. Se añadieron lentamente 1,37 g (0,010 moles) de butirato de clorometilo a 25-30 °C en atmósfera de nitrógeno. La masa de reacción se agitó a 40-42 °C durante 25-30 horas. Después, la mezcla se enfrió a 25 °C y se lavó dos veces con 25 ml de agua. La capa orgánica y la acuosa se separaron y el diclorometano se separó por destilación a 40-42 °C a presión reducida. Se obtuvieron 2,2 g de un líquido de color amarillo. Rendimiento molar: 91,46 %, Pureza por HPLC: 91,9 % (Mezcla de isómeros cis y trans en la proporción del 60,94 y el 39,06 % respectivamente).

60 Ejemplo 9

**Preparación de butirato de clevidipina en bruto**

- 65 Se cargaron 60 g (0,167 mol) de butirato de bencilidino, 19,22 g (0,167 mol) de 3-amino-crotonato de metilo y 300 ml de isopropanol en un matraz de 250 ml equipado con un condensador. La masa de reacción se agitó durante 8-10 horas a reflujo (80-82 °C), seguido de enfriamiento a 40 °C. Después, se añadieron lentamente 300 ml de agua DM a



la masa de reacción y se agitaron durante 3 horas a 25-30 °C. La masa de reacción se filtró. El sólido se lavó con 25 ml de una solución al 50 % (v/v) de isopropanol:agua para obtener 100 g de torta húmeda. La torta húmeda se suspendió en 100 ml de metilciclohexano y se calentó hasta 100 °C durante 1 hora, seguido de enfriamiento y agitación a 25 °C durante 2 horas. El producto se filtró y se lavó con 25 ml de metilciclohexano. Se obtuvo un butirato de clevidipina en bruto de color amarillo claro después del secado al vacío durante 8-10 horas. Rendimiento: 50,2 g, Rendimiento molar: 65,9 %, Pureza por HPLC: 99,2 %.

Ejemplo 10

#### 10 Preparación de butirato de clevidipina

Se cargaron 5,0 g (0,0139 mol) de butirato de bencilidino, 1,6 g (0,139 mol) de 3-amino-crotonato de metilo y 25 ml de éter diisopropílico en un matraz de 100 ml equipado con un condensador. La masa de reacción se agitó durante 8-10 horas a reflujo (70 °C). Después, la masa de reacción se enfrió a 20-25 °C y se agitó durante 3 horas. El sólido se filtró, se lavó con 20 ml de éter diisopropílico y se secó a presión reducida durante 8-10 horas proporcionando 4,25 g de un butirato de clevidipina de color amarillo claro (LDD < 1,0 %). Rendimiento molar: 67 %, Pureza por HPLC: 98,98 %.

p.f. por CDB: 142,1 °C

Forma de butirato de clevidipina B

20 La recristalización en éter diisopropílico proporciona la misma forma polimórfica, forma de butirato de clevidipina B.

Ejemplo 11

#### 25 Purificación de butirato de clevidipina en bruto

Se cargaron 10 g de butirato de clevidipina en bruto y 100 ml de isopropanol en un matraz de 250 ml y se agitaron a temperatura de reflujo (80-82 °C) hasta que se obtuvo una solución transparente. Después, la solución se enfrió a 30-40 °C y se añadieron lentamente 80 ml de agua DM y se agitaron durante 3 horas a 25-30 °C. El sólido se filtró, se lavó con 20 ml de una solución de isopropanol:agua (50 % v/v) y se secó proporcionando 15,9 g de butirato de clevidipina húmedo (LDD = 44,6 %). Rendimiento (en seco): 8,8 g, Pureza por HPLC: 99,49 %, % de Recuperación: 88 %.

Ejemplo 12

#### 35 2ª purificación de butirato de clevidipina

Se cargaron 15 g de butirato de clevidipina húmedo (LDD: 44,6 %) y 90 ml de isopropanol en un matraz de 250 ml. La masa se calentó hasta 80-82 °C hasta que se obtuvo una solución transparente. Se añadieron 0,4 g de carbón vegetal activado a la solución transparente y se agitaron durante 30 minutos a 80-82 °C. Después, el sólido se separó por filtración, mientras estaba todavía caliente, por medio de un lecho de HyFlow. El filtrado se transfirió a un matraz de 250 ml y se añadieron lentamente 80 ml de agua DM induciendo la precipitación de butirato de clevidipina. La mezcla obtenida se agitó a 25-30 °C durante 3 horas. El precipitado se filtró y se lavó con 20 ml de una solución al 50 % (v/v) de isopropanol:agua. La torta húmeda se secó a presión reducida durante 8-10 horas a 50-55 °C, hasta que se consiguió un peso constante, proporcionando 6,8 g de un sólido de color blanco (LDD < 0,5 %). % de Recuperación: 81,8 %, Pureza por HPLC: 99,62 %.

p.f. por CDB: 138,8 °C.

Forma de butirato de clevidipina A

Ejemplo 13

#### 50 Purificación de butirato de clevidipina en bruto

Se cargaron 10 g de butirato de clevidipina en bruto y 100 ml de acetona en un matraz de 500 ml y se agitaron durante 10 minutos hasta que el butirato de clevidipina se disolvió completamente. Se añadieron lentamente 80 ml de agua DM y se agitaron a 25-30 °C durante 3 horas. El sólido se filtró y se lavó con 20 ml de una solución de acetona:agua (50 % v/v) proporcionando 14,6 g de butirato de clevidipina húmedo (LDD: 42 %). Rendimiento (en seco): 8,46 g, Pureza por HPLC: 99,73 %, % de Recuperación: 84,6 %.

Ejemplo 14

#### 60 2ª purificación de butirato de clevidipina

Se cargaron 14,6 g de butirato de clevidipina húmedo y 85 ml de acetona en un matraz de 250 ml y se agitaron hasta que el sólido se disolvió completamente. Se añadieron 0,8 g de carbón vegetal activado a la masa de reacción y se agitaron durante 30 minutos a 25-30 °C. Después, el sólido se filtró a través de un lecho HyFlow y el filtrado recogido se cargó en un matraz de 250 ml. Se añadieron lentamente 68 ml de agua DM al filtrado recogido

induciendo la precipitación de butirato de clevidipina. La mezcla obtenida se agitó a 25-30 °C durante 3 horas. El sólido se filtró y se lavó con 20 ml de una solución al 50 % (v/v) de acetona:agua. La torta húmeda se secó a presión reducida a 50-55 °C durante 8-10 horas, hasta que se logró un peso constante (LDD < 0,5 %). Rendimiento: 7,1 g. % de Recuperación: 83,9 %, Pureza por HPLC: 99,88 %,

5 p.f. por CDB: 138,9 °C

Forma de butirato de clevidipina A

Ejemplo 15

#### 10 Purificación del butirato de clevidipina

Se cargaron 5 g de butirato de clevidipina (pureza por HPLC del 99,88 %) y 50 ml de metanol en un matraz de 250 ml. La mezcla se agitó a 55-60 °C hasta que se obtuvo una solución transparente. Después, la solución se enfrió a 35-40 °C y se añadieron lentamente 40 ml de agua DM. La mezcla se agitó a 25-30 °C durante 3 horas. El sólido se filtró y se lavó con 25 ml de una solución al 50 % (v/v) de metanol:agua. La torta húmeda se secó a presión reducida a 50-55 °C durante 8-10 horas para proporcionar 4,5 g de un sólido de color blanco. Pureza por HPLC: 99,91, % de Recuperación: 90 %.

15

p.f. por CDB: 142,8 °C

Forma de butirato de clevidipina B

20

Ejemplo 16

#### Purificación de butirato de clevidipina

25 Se cargaron 1 g de butirato de clevidipina (pureza por HPLC del 99,88 %) y 10 ml de metanol en un matraz de 100 ml. La mezcla se agitó a 55-60 °C hasta que se obtuvo una solución transparente. Después, la solución se enfrió a 35-40 °C y se añadieron lentamente 8 ml de agua DM. La mezcla se agitó a 25-30 °C durante 3 horas. El sólido se filtró y se lavó con 5 ml de una solución al 50 % (v/v) de metanol:agua. La torta húmeda se secó a presión reducida a 50-55 °C durante 8-10 horas para proporcionar 0,9 g de un sólido de color blanco. Pureza por HPLC: 99,91, % de

30 Recuperación: 90 %.

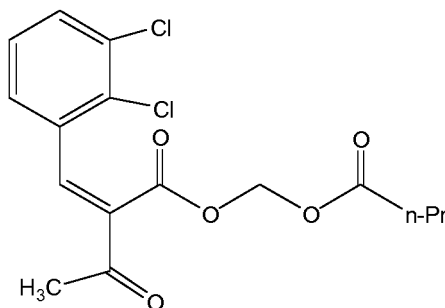
p.f. por CDB: 143,7 °C

Mezcla de la forma A y la forma B de butirato de clevidipina

## REIVINDICACIONES

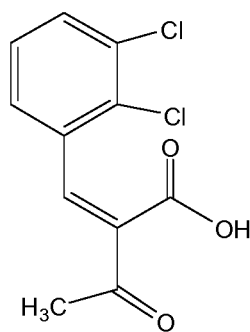
1. Un proceso para la preparación de butirato de clevidipina que comprende la etapa:

5 (i) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (I):



(I)

10 con 3-amino-crotonato de metilo para obtener butirato de clevidipina, en el que la etapa (i) se realiza en presencia de al menos un disolvente orgánico o una mezcla de disolventes que comprende un disolvente orgánico; y en el que el compuesto de fórmula (I) se prepara mediante la esterificación de un compuesto de fórmula (II) o una sal del mismo:



(II)

15 con un compuesto de fórmula L-CH<sub>2</sub>-OCO-n-Pr, en la que L es un grupo saliente.

20 2. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la relación del 3-aminocrotonato de metilo al compuesto de fórmula (I) varía de entre 2:1 a 1:2, preferentemente de entre 1,25:1 a 1:1,25 y más preferentemente es de aproximadamente 1:1.

25 3. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la etapa (i) se realiza a una temperatura por debajo de 150 °C.

30 4. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el disolvente orgánico preferido se selecciona de entre metanol, etanol, alcohol *iso*-propílico, n-propanol, *terc*-butanol, acetona, metil etil cetona, éter metil *terc*-butílico, acetato de etilo, acetato de metilo, acetato de propilo, acetato de *isopropilo*, acetato de butilo, acetato de *isobutilo*, éter diisopropílico tolueno, metilciclohexano, xileno o mezclas de los mismos.

5. El proceso de acuerdo con la reivindicación anterior, en el que el disolvente orgánico es etanol, alcohol *isopropílico*, alcohol n-propílico, éter diisopropílico o mezclas de los mismos.

35 6. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que el grupo saliente es un éster de carboxilo, un halógeno o un grupo sulfonilo representado por -OSO<sub>2</sub>R<sub>2</sub>, en la que el R<sub>2</sub> preferido es alquilo, p-toluoílo, trifluorometilo o flúor.

7. El proceso de acuerdo con la reivindicación 6, en el que el grupo saliente es trifluorometilsulfonilo, para-nitrobenenosulfonilo, para-toluenosulfonilo, metilsulfonilo, trifluoroacetilo, para-nitrobenzoílo, para-metilbenzoílo,

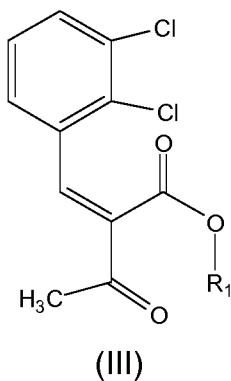
acetilo, yodo, bromo, cloro o flúor.

8. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 6 o 7, en el que la esterificación se realiza en presencia de al menos una base orgánica y/o inorgánica.

5

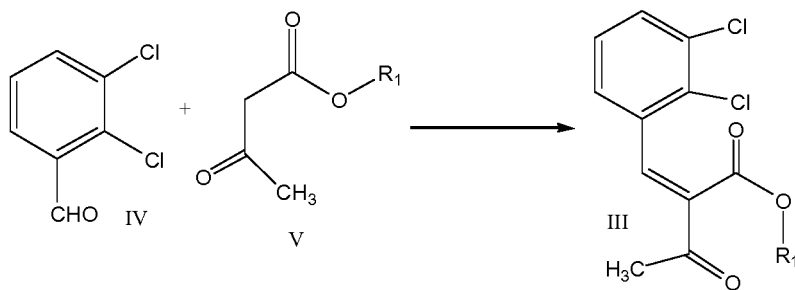
9. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 6 a 8, en el que el compuesto de fórmula (II) se obtiene mediante la saponificación del compuesto de fórmula (III), en la que R<sub>1</sub> se selecciona de entre: un alquilo, preferentemente seleccionado de entre metilo, etilo, propilo, *isopropilo*, butilo y *terc*-butilo; y un arilo, preferentemente seleccionado de entre tritilo, fenilo y bencilo.

10



10. El proceso de acuerdo con la reivindicación 9, en el que el compuesto de fórmula (III) se obtiene haciendo reaccionar 2,3-dicloro-benzaldehído, compuesto de fórmula (IV), con CH<sub>3</sub>-CO-CH<sub>2</sub>-COOR<sub>1</sub>, compuesto de fórmula (V) y añadiendo una base y/o un ácido:

15



en la que R<sub>1</sub> es como se ha definido anteriormente en la reivindicación anterior.

20

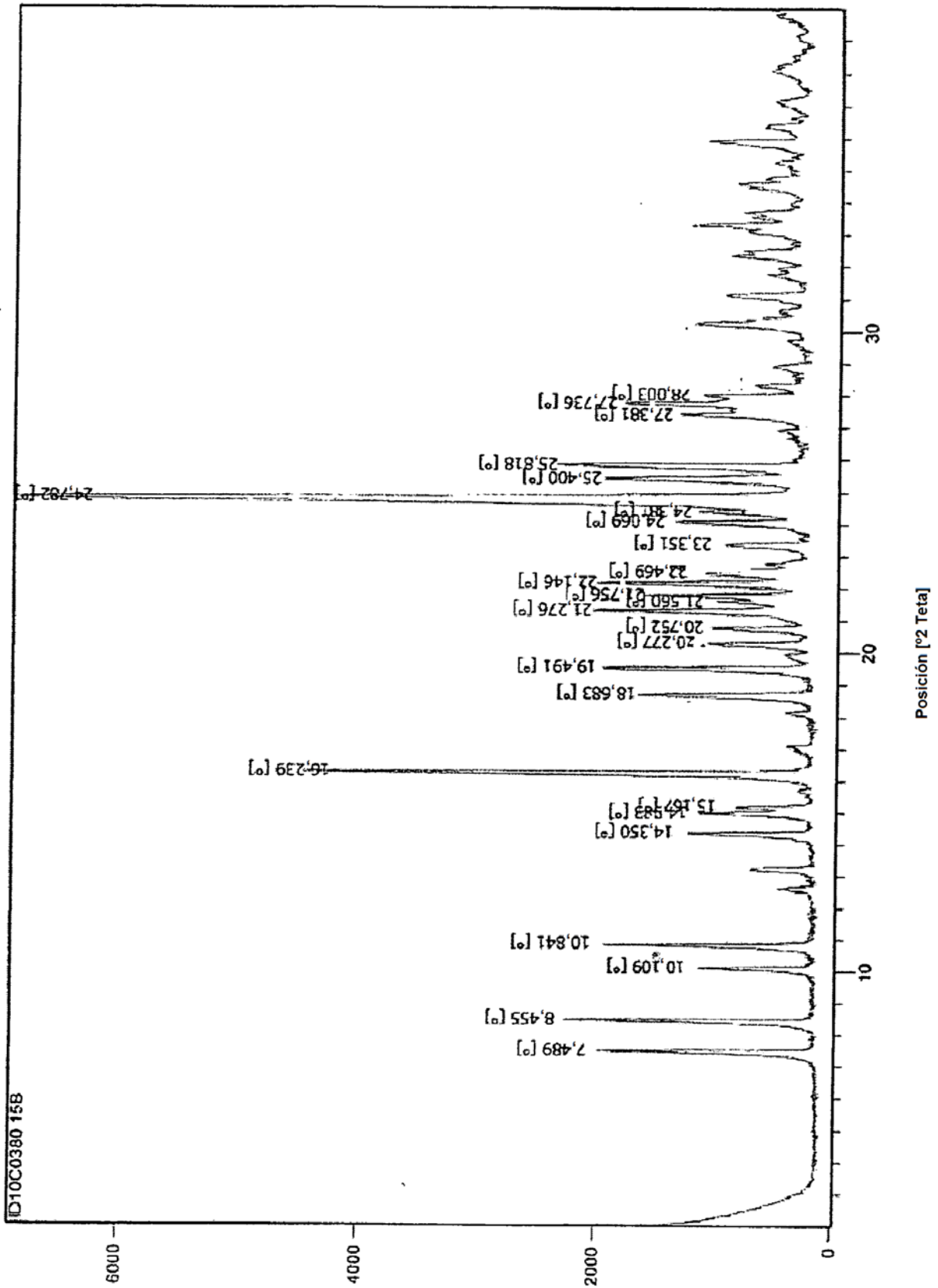


Fig. 1

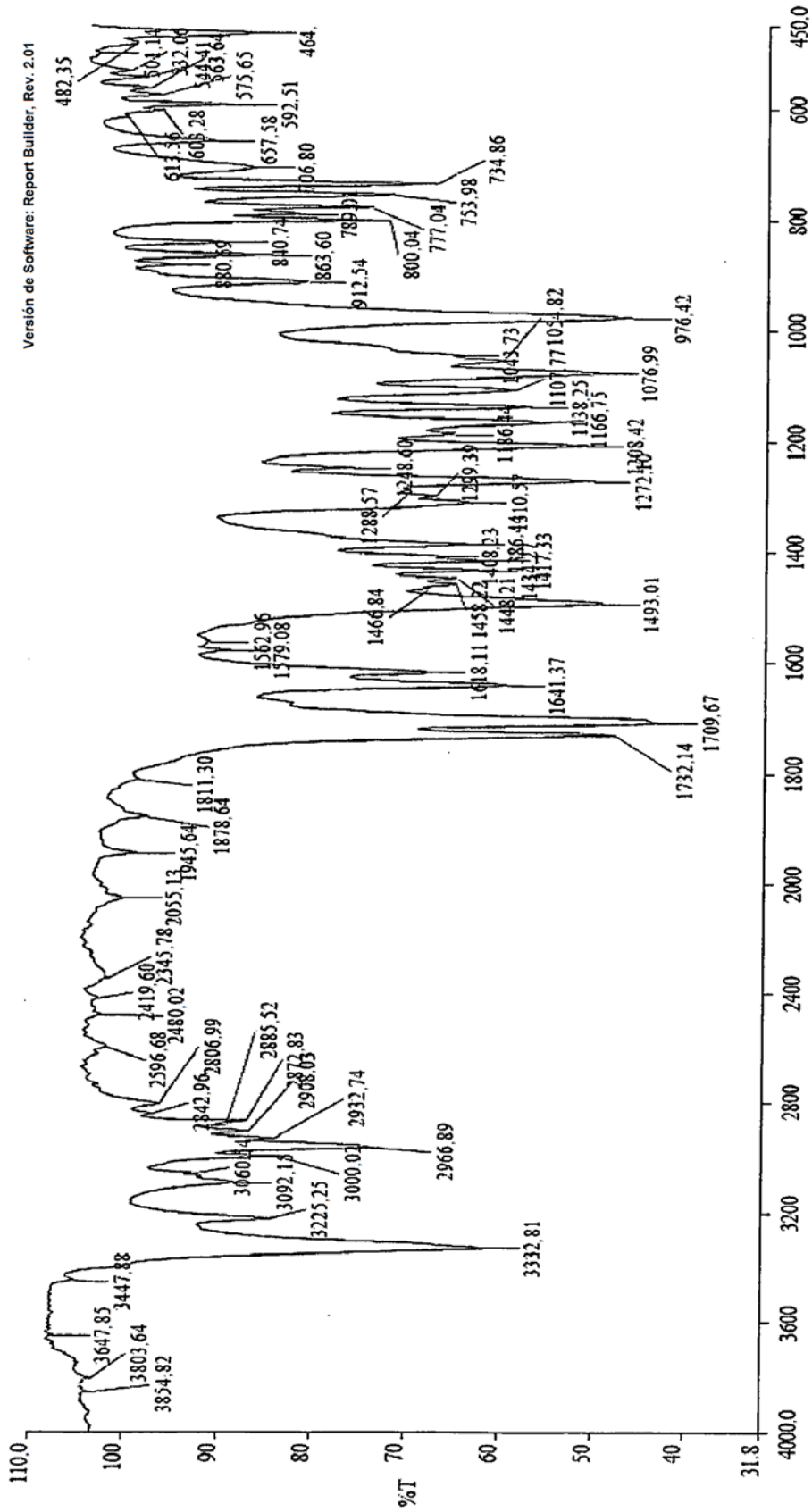


Fig 2

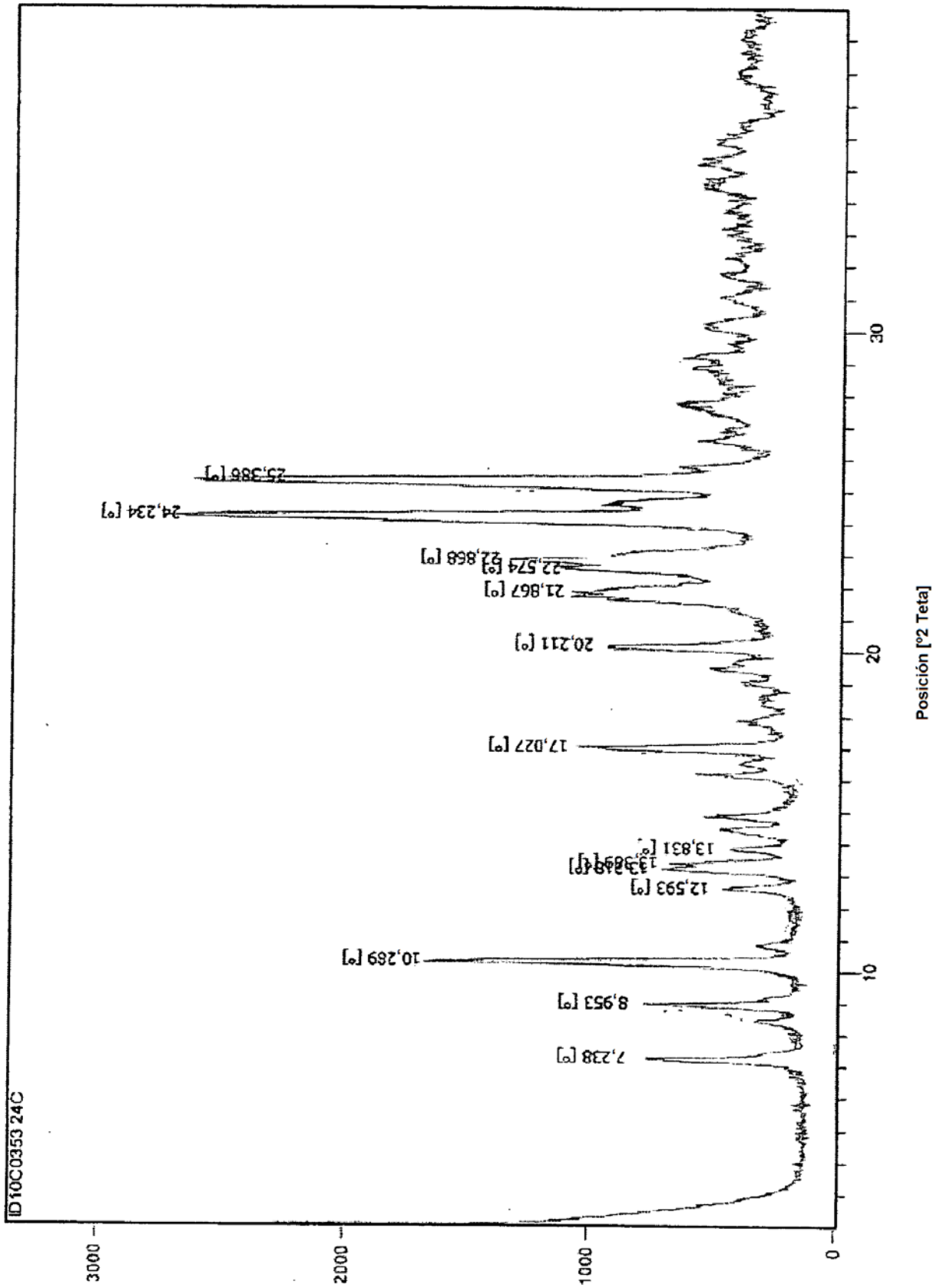


Fig 3

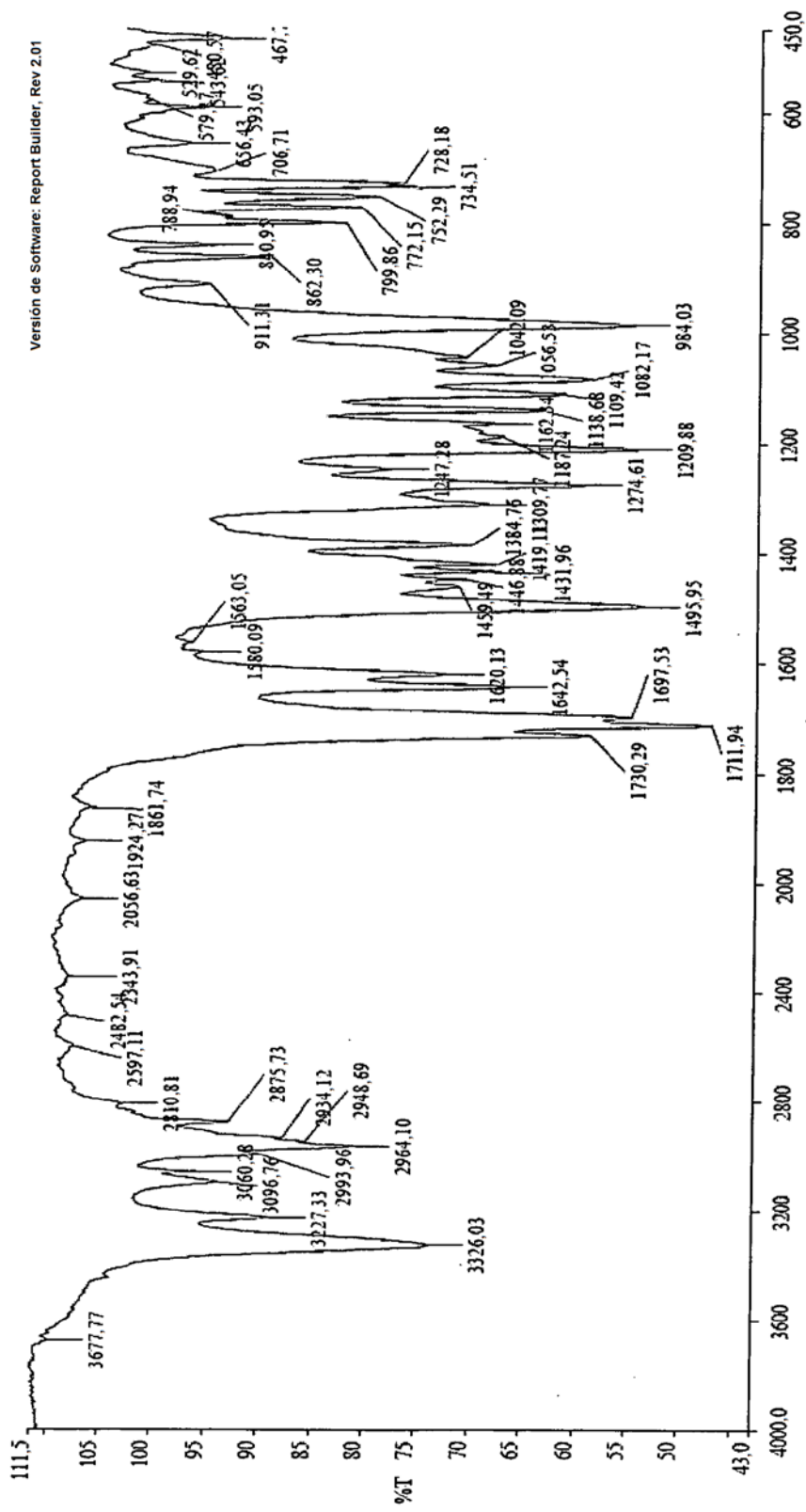


Fig 4