

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 819 525**

51 Int. Cl.:

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 211/82 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.11.2016** **E 16198078 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.05.2020** **EP 3168215**

54 Título: **Proceso de preparación de barnidipina**

30 Prioridad:

10.11.2015 IN 4298MU2015

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
16.04.2021

73 Titular/es:

**USV PRIVATE LIMITED (100.0%)
Arvind Vithal Gandhi Chowk, B.S.D. Marg,
Govandi
400 088 Mumbai, IN**

72 Inventor/es:

**PATKAR, LAXMIKANT NARHARI;
DAMLE, SUBHASH VISHWANATH;
BHOPALKAR, RAJESH GANPAT y
GAWARE, RAWINDRA PANDHARINATH**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 819 525 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

Proceso de preparación de barnidipina

5 Campo de la invención:

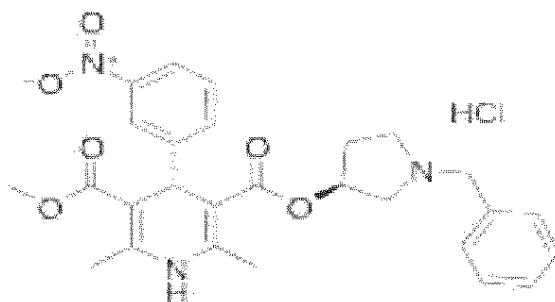
La presente invención se refiere a un proceso para la preparación de Barnidipina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. La presente invención se refiere a compuestos quirales representados por la Fórmula III y al uso de compuestos representados por la Fórmula II o Fórmula III en la preparación de Barnidipina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. La presente invención se refiere además a un proceso para la preparación de compuestos quirales representados por la Fórmula II o la Fórmula III.

Antecedentes de la invención:

El clorhidrato de barnidipina es un antagonista de Ca^{2+} 1,4-dihidropiridina desarrollado y comercializado por Yamanouchi Pharmaceutical (ahora Astellas Pharma). El clorhidrato de barnidipina es un bloqueador de los canales de calcio que posee una potente actividad antihipertensiva. Este fármaco se une estereoespecíficamente a los sitios de unión de [^3H]nitrendipina y [^3H](+)PN200-110 en tejidos cardíacos, cerebrales y vasculares con alta afinidad.

Está disponible con el nombre comercial de Hypoca®, Cyress®, Libradin® y Vasextan®. Está indicado para la hipertensión esencial de leve a moderada. Está disponible en cápsulas de liberación modificada de 10 mg que contienen 10 mg de clorhidrato de barnidipina equivalente a 9,3 mg de barnidipina por cápsula y como cápsula de liberación modificada de 20 mg que contiene 20 mg de clorhidrato de barnidipina equivalente a 18,6 mg de barnidipina por cápsula. La dosis inicial recomendada es de 10 mg una vez al día, por la mañana. Puede aumentarse a 20 mg una vez al día, si es necesario.

Se conoce químicamente como clorhidrato de (+)-(3'S,4S)-1-bencil-3-pirrolidinilmetil-1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-(3-nitrofenil)-3,5-piridindicarboxilato o clorhidrato de metil (3S)-1-(fenilmetil)-3-pirrolidinil éster del ácido (4S)-1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-(3-nitrofenil)-3,5-piridindicarboxílico representado por la Fórmula (I) a continuación:



Fórmula I

La barnidipina tiene dos centros quirales, uno en el anillo de dihidropiridina y otro en el anillo de pirrolidino. Este compuesto tiene cuatro isómeros ópticos, (S, S), (R, R), (S, R) y (R, S). La barnidipina es el isómero (S, S), que es el más potente y de acción más prolongada de los cuatro isómeros.

El documento US5463064 desvela la Barnidipina y el proceso para su preparación. El proceso desvelado implica hacer reaccionar (S)-1-bencil-3-hidroxipirrolidina con diceteno para producir (S)-3-acetoacetoxi-1-bencilpirrolidina seguido de reacción con m-nitrobenzaldehído y éster metílico del ácido 3-aminocrotonico para obtener una mezcla de diastereómeros. El proceso implica el uso de cromatografía en columna para la separación de la mezcla de diastereómeros para obtener el isómero deseado. El uso de cromatografía en columna hace que el proceso sea ineficaz a escala industrial. Este documento enseña además el uso de agentes de resolución para la separación de los isómeros deseados. El uso de estas técnicas puede resultar en un bajo rendimiento y un alto costo.

Journal of Medicinal Chemistry, 1986, 29, 2504 desvela un proceso similar al proceso desvelado en la patente US5463064. Este documento también enseña el uso de agentes de resolución para la separación del isómero deseado. El uso de la técnica de resolución puede resultar en un bajo rendimiento y un alto costo.

El documento CN101643469B desvela la reacción de 2-cianoetil-3-oxobutanoato con m-nitrobenzaldehído para obtener (2-cianoetil)-2-(3-nitrobenciliden)-3-oxobutanoato seguido de reacción con metil-3-aminocrotonato e hidrólisis del producto resultante para producir el ácido 5-(metoxicarbonil)-2,6-dimetil-4-(3-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxílico racémico. El compuesto racémico así obtenido se somete a resolución utilizando un agente de resolución como la cinconina para obtener el isómero R del ácido 5-(metoxicarbonil)-2,6-dimetil-4-(3-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxílico, que a continuación se convierte en Barnidipina. El proceso desvelado implica el uso de costosos agentes de resolución.

El documento 1299/CHE/2011 desvela la resolución del ácido 5-(metoxicarbonil)-2,6-dimetil-4-(3-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxílico racémico usando un agente de resolución como L-norefedrina, D-norefedrina, L-prolina, cinchonidina o quinidina para obtener el isómero (R) del ácido 5-(metoxicarbonil)-2,6-dimetil-4-(3-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxílico. El compuesto obtenido se acopla a continuación con (S)-1-bencil-3-hidroxipirrolidina o uno de sus derivados para obtener Barnidipina. Este proceso implica el uso de costosos agentes de resolución.

Wang Li et al.: "Synthesis of Barnidipine Hydrochloride", HUAGONG SHIKAN-CHEMICAL INDUSTRY TIMES, vol. 21, no. 6, 2007, páginas 27-29 enseñan una preparación de clorhidrato de Barnidipina mediante ciclocondensación a partir de m-nitrobenzaldehído, acetoacetato de metilo y bicarbonato de amonio, hidrólisis, esterificación con (S)-N-bencil-3-piridinol ópticamente, recristalización y salificación.

Existe la necesidad de desarrollar un proceso simple, rentable y comercialmente viable para la preparación a gran escala de Barnidipina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. La presente invención proporciona un proceso rentable e industrialmente viable para la preparación a gran escala de ácido (R)-5-(metoxicarbonil)-2,6-dimetil-4-(3-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxílico, intermedio clave en la preparación de Barnidipina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. La presente invención proporciona además compuestos quirales representados por la Fórmula II o Fórmula III y el uso de estos compuestos en la preparación de Barnidipina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Objetivo de la invención:

Un objetivo de la presente invención es proporcionar un proceso simple, rentable e industrialmente viable para la preparación a gran escala de Barnidipina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

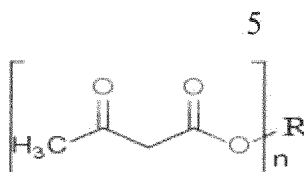
Otro objetivo de la presente invención es proporcionar compuestos quirales representados por la Fórmula II o Fórmula III y el uso de estos compuestos en la preparación de Barnidipina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Otro objetivo más de la presente invención proporciona un proceso rentable para la preparación a gran escala de ácido (R)-5-(metoxicarbonil)-2,6-dimetil-4-(3-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxílico.

Sumario de la invención:

Según un aspecto de la presente invención, se proporciona un proceso para la preparación de Barnidipina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, que comprende las etapas de:

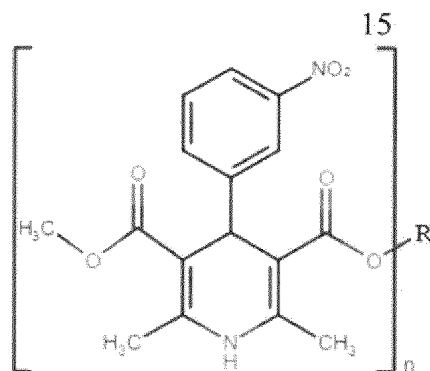
a) proporcionar un compuesto quiral de Fórmula II,



Fórmula II

donde R es un resto auxiliar quiral; y $n = 1 - 4$;

b) tratar dicho compuesto quiral de Fórmula II con m-nitrobenzaldehído y metil-3-aminocrotonato en condiciones de reacción de Hantzsch para obtener un compuesto quiral de Fórmula III;



Fórmula III

5 donde R es un resto auxiliar quiral; y $n = 1 - 4$; y

c) convertir dicho compuesto quiral de Fórmula III en Barnidipina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde dicho resto auxiliar quiral se selecciona del grupo que consiste en butanodioato (2S,3S)-disustituido, (1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metil-ciclohexilo, N-bencil-3(S)-pirrolidinilo, éster del ácido fenilacético (S)-alfa sustituido y butanodioato (S)-alfa sustituido. Preferiblemente, $n = 1$ o 2 .

10 Preferiblemente, el compuesto quiral de Fórmula II se prepara haciendo reaccionar un reactivo auxiliar quiral con diceteno, ácido acetoacético o uno de sus derivados.

15 Otro aspecto de la presente invención proporciona un proceso, en donde el reactivo auxiliar quiral se selecciona del ácido 2S,3S-dihidroxibutanodioico, éster del ácido 2S,3S-dihidroxibutanodioico, (1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metilciclohexanol, N-bencil-3(S)-hidroxipirrolidina, ácido (S)-alfa hidroxifenilacético, éster del ácido (S)-alfa hidroxifenilacético, ácido (S)-alfa hidroxibutanodioico o éster del ácido (S)-alfa hidroxibutanodioico y dicho derivado del ácido acetoacético se selecciona entre éster del ácido acetoacético o 2,2,6-trimetil-4H-1,3-dioxin-4-ona.

20 Otro aspecto de la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula II seleccionado del grupo que consiste en (2S,3S)-dimetil 2,3-bis (3-oxobutanoiloxi) butanodioato, (2S,3S)-dietil 2,3-bis (3-oxobutanoiloxi) butanodioato, (1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metil-1-(3-oxobutanoiloxi) ciclohexano, (3S)-(acetoacetoxi)-1-bencilpirrolidina, éster metílico del ácido (S)-alfa (acetoacetoxi) fenilacético, éster etílico del ácido (S)-alfa (acetoacetoxi) fenilacético, dimetil-(S)-alfa (acetoacetoxi) butanodioato y dietil-(S)-alfa (acetoacetoxi) butano dioato.

25 Otro aspecto de la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula III seleccionado del grupo que consiste en (2S,3S)-dimetil-2,3-bis [(4S)-5-metoxicarbonil-2,6-dimetil-4-(3-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxi] butanodioato, (2S,3S)-dietil-2,3-bis [(4S)-5-metoxicarbonil-2,6-dimetil-4-(3-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxi] butanodioato, (1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metil-1-[(4S)-5-metoxicarbonil-2,6-dimetil-4-(3-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxi] ciclohexano, (3'S,4S)-1-bencil-3-pirrolidinil-metil-1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-(3-nitrofenil)-3,5-piridindicarboxilato, éster metílico del ácido (S)-alfa [(4S)-5-metoxicarbonil-2,6-dimetil-4-(3-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxi] fenilacético, éster etílico del ácido (S)-alfa [(4S)-5-metoxicarbonil-2,6-dimetil-4-(3-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxi] fenilacético, dimetil-(S)-alfa [(4S)-5-metoxicarbonil-2,6-dimetil-4-(3-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxi] butanodioato y dietil-(S)-alfa [(4S)-5-metoxicarbonil-2,6-dimetil-4-(3-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxi] butanodioato.

Preferiblemente, la reacción de Hantzsch se lleva a cabo en presencia de un disolvente seleccionado entre metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, tolueno, acetonitrilo, DMF, ciclohexano o etilenglicol.

40 Otro aspecto de la presente invención proporciona la conversión de un compuesto quiral de Fórmula III en Barnidipina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables que comprende las etapas de:

a) someter dicho compuesto quiral de Fórmula III a hidrólisis selectiva para obtener ácido (R)-5-(metoxicarbonil)-2,6-dimetil-4-(3-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxílico; y

45 b) convertir dicho ácido (R)-5-(metoxicarbonil)-2,6-dimetil-4-(3-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxílico en barnidipina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables,

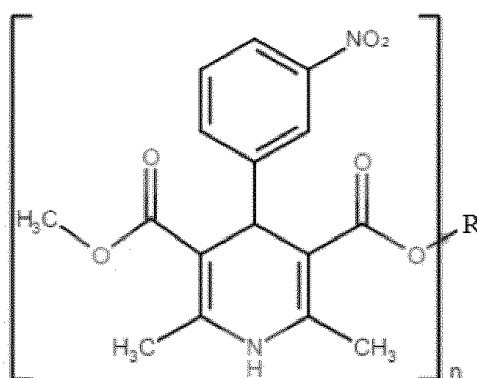
en donde dicho compuesto quiral de Fórmula III se selecciona del grupo que consiste en (2S,3S)-dimetil-2,3-bis [(4S)-5-metoxicarbonil-2,6-dimetil-4-(3-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxi] butanodioato, (2S,3S)-dietil-2,3-bis [(4S)-5-metoxicarbonil-2,6-dimetil-4-(3-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxi] butanodioato, (1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metil-1-[(4S)-5-metoxicarbonil-2,6-dimetil-4-(3-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxi] ciclohexano, éster metílico del

ácido (S)-alfa [(4S)-5-metoxicarbonil-2,6-dimetil-4-(3-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxil] fenilacético, éster etílico del ácido (S)-alfa [(4S)-5-metoxicarbonil-2,6-dimetil-4-(3-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxil] fenilacético, dimetil-(S)-alfa [(4S)-5-metoxicarbonil-2,6-dimetil-4-(3-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxil] butanodioato y dietil-(S)-alfa [(4S)-5-metoxicarbonil-2,6-dimetil-4-(3-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxil] butanodioato.

Preferiblemente, la hidrólisis selectiva en la etapa a) se lleva a cabo en presencia de una base seleccionada entre hidróxido de potasio, hidróxido de sodio, hidróxido de litio, hidróxido de calcio o hidróxido de cesio y un disolvente seleccionado entre etilenglicol, 1,3-propanodiol, 1,4-butanodiol, terc-butanol, n-butanol, alcohol isopropílico, etanol, metanol, n-propanol, n-pentanol, alcohol isoamílico, acetona, tetrahidrofurano, dimetoxietano, polietilenglicol o agua. Más preferiblemente, la hidrólisis selectiva se lleva a cabo en presencia de etilenglicol a una temperatura de aproximadamente 50 °C a 70 °C.

Otro aspecto de la presente invención proporciona un proceso para la preparación de Barnidipina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables que comprende las etapas de:

a) proporcionar un compuesto quiral de Fórmula III,



Fórmula III

donde R es un resto auxiliar quiral; y $n = 1 - 4$;

b) someter dicho compuesto quiral de Fórmula III a hidrólisis selectiva para obtener ácido (R)-5-(metoxicarbonil)-2,6-dimetil-4-(3-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxílico; y

c) convertir dicho ácido (R)-5-(metoxicarbonil)-2,6-dimetil-4-(3-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxílico en Barnidipina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables,

en donde dicho compuesto quiral de Fórmula III se selecciona entre (2S,3S)-dimetil-2,3-bis [(4S)-5-metoxicarbonil-2,6-dimetil-4-(3-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxil] butanodioato, (2S,3S)-dietil-2,3-bis [(4S)-5-metoxicarbonil-2,6-dimetil-4-(3-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxil] butanodioato, (1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metil-1-[(4S)-5-metoxicarbonil-2,6-dimetil-4-(3-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxil] ciclohexano, éster metílico del ácido (S)-alfa [(4S)-5-metoxicarbonil-2,6-dimetil-4-(3-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxil] fenilacético, éster etílico del ácido (S)-alfa [(4S)-5-metoxicarbonil-2,6-dimetil-4-(3-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxil] fenilacético, dimetil-(S)-alfa [(4S)-5-metoxicarbonil-2,6-dimetil-4-(3-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxil] butanodioato o dietil-(S)-alfa [(4S)-5-metoxicarbonil-2,6-dimetil-4-(3-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxil] butanodioato.

Preferiblemente, la hidrólisis selectiva se lleva a cabo en presencia de una base seleccionada entre hidróxido de potasio, hidróxido de sodio, hidróxido de litio, hidróxido de calcio o hidróxido de cesio y un disolvente seleccionado entre etilenglicol, 1,3-propanodiol, 1,4-butanodiol, terc-butanol, n-butanol, alcohol isopropílico, etanol, metanol, n-propanol, n-pentanol, alcohol isoamílico, acetona, tetrahidrofurano, dimetoxietano, polietilenglicol o agua.

Otro aspecto de la presente invención proporciona la conversión del ácido (R)-5-(metoxicarbonil)-2,6-dimetil-4-(3-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxílico en Barnidipina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables mediante un proceso que comprende las etapas de:

a) acoplar el ácido (R)-5-(metoxicarbonil)-2,6-dimetil-4-(3-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxílico con (S)-1-bencil-3-hidroxipirrolidina en presencia de un agente activador de ácido seleccionado entre cloruro de tionilo, pentacloruro de fósforo, cloruro de oxalilo, cloruro de pivaloilo, N,N'-díciclohexilcarbodiimida (DCC), 1,1'-carbonyldiimidazol (CDI) o 3-(etiliminometileno)-N,N'-dimetilpropan-1-amina (EDC) para obtener Barnidipina; b) opcionalmente convertir dicha barnidipina en una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Preferiblemente, la barnidipina se purifica mediante un proceso que comprende las etapas de:

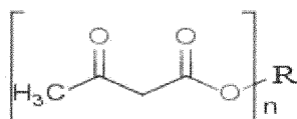
- a) tratar la Barnidipina con un agente formador de sales para obtener la sal de adición de ácido de la Barnidipina;
- b) purificar dicha sal de adición de ácido de la Barnidipina; y
- c) convertir la sal de adición de ácido de la Barnidipina pura en Barnidipina.

Preferiblemente, dicho agente formador de sales es un agente de resolución quiral.

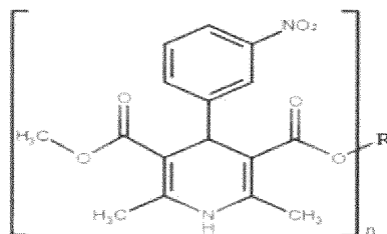
Otro aspecto de la presente invención proporciona un proceso para la preparación de la sal de adición de ácido de la Barnidipina, en donde el proceso comprende el tratamiento de la Barnidipina con un agente quiral para obtener la sal de adición de ácido de la Barnidipina, en donde dicho agente quiral se selecciona entre ácido L-málico, ácido D-málico, ácido L-tartárico, ácido D-tartárico, ácido dibenzoil-L-tartárico, ácido dibenzoil-D-tartárico, ácido di-p-toluoil-L-tartárico o ácido di-p-toluoil-D-tartárico.

Otro aspecto de la presente invención proporciona un proceso para la preparación de ácido (R)-5-(metoxycarbonil)-2,6-dimetil-4-(3-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxílico, que comprende las etapas de:

- a) proporcionar un compuesto quiral de Fórmula II o Fórmula III,



Fórmula II

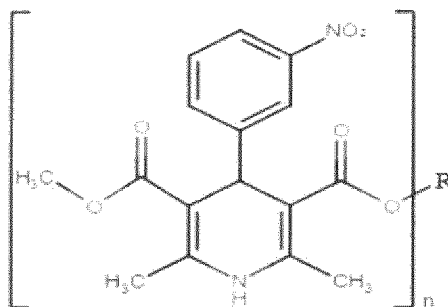


Fórmula III

donde R es un resto auxiliar quiral; y n = 1 - 4; y

- b) convertir dicho compuesto quiral de Fórmula II o Fórmula III en ácido (R)-5-(metoxycarbonil)-2,6-dimetil-4-(3-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxílico, en donde dicho resto auxiliar quiral se selecciona del grupo que consiste en butanodioato (2S,3S)-disustituido, (1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metil-ciclohexilo, N-bencil-3(S)-pirrolidinilo, éster del ácido fenilacético (S)-alfa-sustituido y butanodioato (S)-alfa-sustituido.

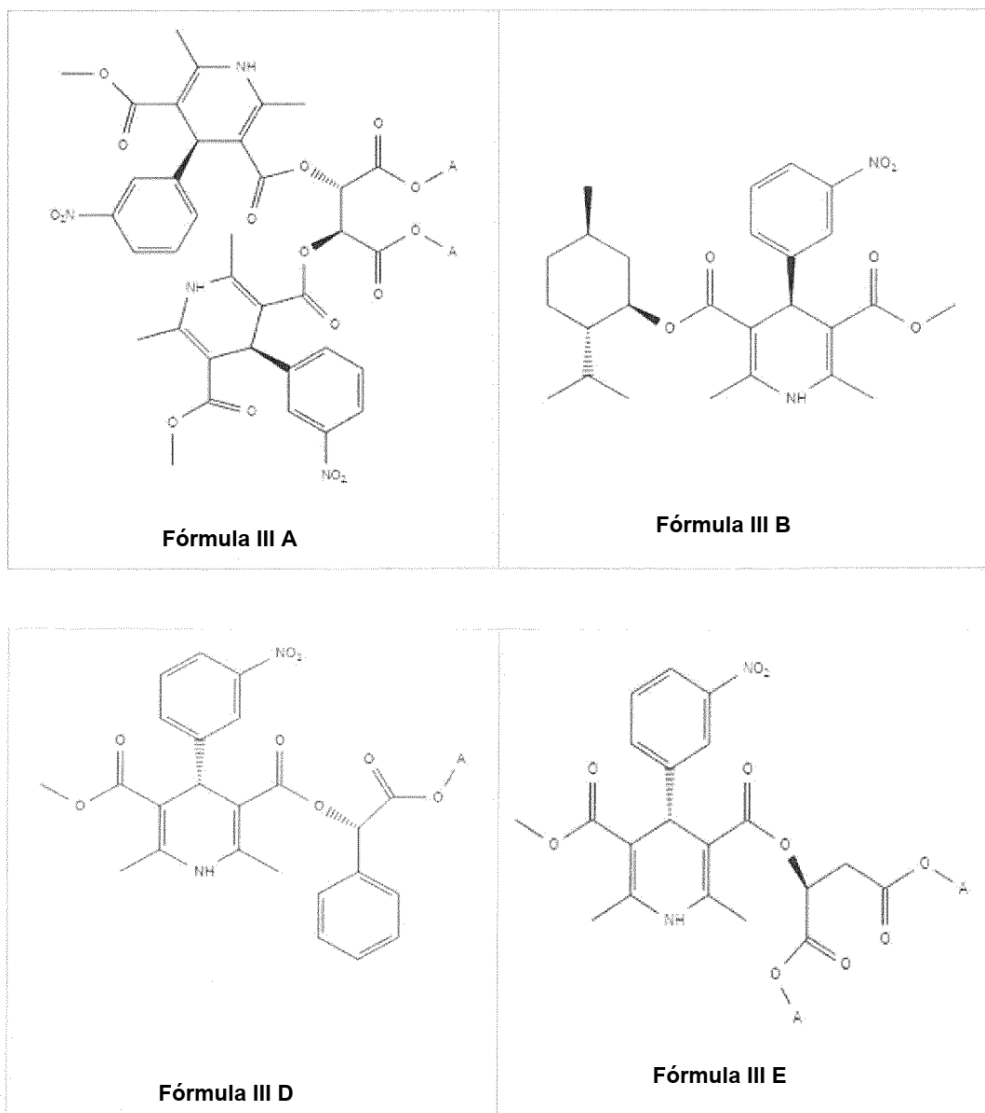
Preferiblemente, dicho ácido (R)-5-(metoxycarbonil)-2,6-dimetil-4-(3-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxílico se convierte en barnidipina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.



Fórmula III

donde R es un resto auxiliar quiral seleccionado del grupo que consiste en butanodioato (2S,3S)-disustituido, (1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metil-ciclohexilo, éster del ácido fenilacético (S)-alfa-sustituido y butanodioato (S)-alfa-sustituido; y n = 1 o 2.

Preferiblemente, dicho compuesto de Fórmula III se selecciona entre la Fórmula III A, III B, III D o III E,



donde A se selecciona entre metilo, etilo, n-propilo, isopropilo o bencilo.

- 5 Otro aspecto de la presente invención proporciona el uso de un compuesto de Fórmula II y/o Fórmula III en la preparación de Barnidipina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Preferiblemente, para dicho uso, el compuesto de Fórmula III se somete a hidrólisis selectiva en presencia de etilenglicol para preparar Barnidipina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

10

Breve descripción de los dibujos:

Figura 1: Patrón de difracción de rayos X de la Forma I del clorhidrato de Barnidipina obtenido de acuerdo con la presente invención.

15

Figura 2: Patrón de difracción de rayos X de la barnidipina obtenida de acuerdo con la presente invención.

Descripción detallada de la invención:

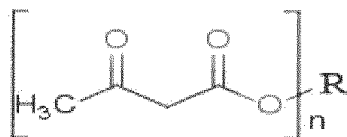
20

La presente invención proporciona un proceso simple, rentable e industrialmente viable para la preparación de barnidipina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en particular clorhidrato de barnidipina o malato de barnidipina.

Según una realización de la presente invención, se proporciona un proceso para la preparación de Barnidipina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, que comprende las etapas de:

25

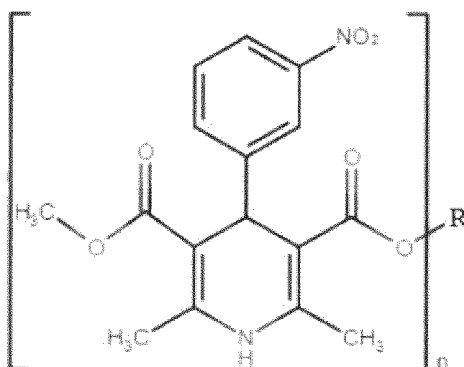
a) proporcionar un compuesto quiral de Fórmula II,



Fórmula II

donde R es un resto auxiliar quiral; y $n = 1 - 4$;

b) tratar dicho compuesto quiral de Fórmula II con m-nitrobenzaldehído y metil-3-aminocrotonato en condiciones de reacción de Hantzsch para obtener un compuesto quiral de Fórmula III;



Fórmula III

donde R es un resto auxiliar quiral; y $n = 1 - 4$; y

c) convertir dicho compuesto quiral de Fórmula III en Barnidipina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde dicho resto auxiliar quiral se selecciona del grupo que consiste en butanodioato (2S,3S)-disustituido, (1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metil-ciclohexilo, N-bencil-3(S)-pirrolidinilo, éster del ácido fenilacético (S)-alfa-sustituido y butanodioato (S)-alfa sustituido. Preferiblemente, $n = 1$ o 2.

El compuesto quiral de Fórmula II se prepara haciendo reaccionar un reactivo auxiliar quiral con diceteno, ácido acetoacético o uno de sus derivados.

Un reactivo auxiliar quiral es una unidad estereogénica que se incorpora temporalmente a un compuesto orgánico para controlar el resultado estereoquímico de la síntesis. Puede usarse cualquier reactivo auxiliar quiral adecuado.

Preferiblemente, el reactivo auxiliar quiral es un alcohol quiral o uno de sus derivados.

En una realización preferida, el reactivo auxiliar quiral se selecciona entre ácido 2S,3S-dihidroxi-butanodioico, éster del ácido 2S,3S-dihidroxi-butanodioico, (1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metil-ciclohexanol, N-bencil-3(S)-hidroxipirrolidina, ácido (S)-alfa hidroxifenilacético, éster del ácido (S)-alfa hidroxifenilacético, ácido (S)-alfa hidroxibutanodioico o éster del ácido (S)-alfa hidroxibutanodioico.

Preferiblemente, el derivado del ácido acetoacético se selecciona entre éster del ácido acetoacético o 2,2,6-trimetil-4H-1,3-dioxin-4-ona (también denominado aducto de diceteno acetona).

La reacción de un reactivo auxiliar quiral con diceteno, ácido acetoacético o uno de sus derivados se puede llevar a cabo en presencia de un catalizador tal como 4-DMAP o cualquier otra amina terciaria adecuada.

En una realización preferida, el reactivo auxiliar quiral se hace reaccionar con diceteno, éster del ácido acetoacético o aducto de diceteno acetona en un disolvente inerte seleccionado entre tolueno, xileno, THF, 1,4-dioxano o DIPE, preferiblemente tolueno o xileno, para obtener el correspondiente compuesto quiral de Fórmula II.

Preferiblemente, un compuesto quiral de Fórmula II se selecciona entre (2S,3S)-dimetil 2,3-bis (3-oxobutanoiloxi) butanodioato, (2S,3S)-dietil 2,3-bis (3-oxobutanoiloxi) butanodioato, (1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metil-1-(3-

oxobutanoiloxi) ciclohexano, (3S)-(acetoacetoxi)-1-bencilpirrolidina, éster metílico del ácido (S)-alfa (acetoacetoxi) fenilacético, éster etílico del ácido (S)-alfa (acetoacetoxi) fenilacético, dimetil-(S)-alfa (acetoacetoxi)-butanodioato o dietil-(S)-alfa (acetoacetoxi)-butanodioato. Más preferiblemente, el compuesto quiral de Fórmula II se selecciona entre (2S,3S)-dimetil 2,3-bis (3-oxobutanoiloxi) butanodioato o (2S,3S)-dietil 2,3-bis (3-oxobutanoiloxi) butanodioato, también denominado éster del ácido (2S,3S)-2,3-bis (3-oxobutanoiloxi) succínico.

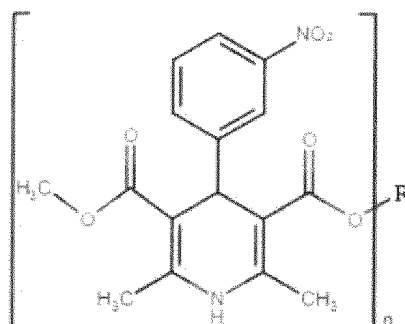
En una realización preferida, se añade 2,2,6-trimetil-4H-1,3-dioxin-4-ona a una solución o suspensión de éster del ácido 2S,3S-dihidroxibutanodioico en tolueno para obtener una mezcla. La mezcla resultante se calienta a reflujo durante aproximadamente 4-10 horas, preferiblemente 5-8 horas. A continuación, se enfría la mezcla de reacción y se aísla el correspondiente compuesto de Fórmula II, es decir, (2S,3S)-2,3-bis (3-oxobutanoiloxi) butanodioato, así obtenido. El producto obtenido se utiliza como tal para la reacción posterior, sin ninguna purificación.

En una realización preferida, un compuesto quiral de Fórmula II se somete a la reacción de Hantzsch para obtener el correspondiente compuesto de Fórmula III. Preferiblemente, un compuesto quiral de Fórmula II se hace reaccionar con m-nitrobenzaldehído y metil-3-aminocrotonato en presencia de un disolvente seleccionado entre metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, tolueno, acetonitrilo, DMF, ciclohexano o etilenglicol (también denominado monoetilenglicol) en condiciones de reflujo durante aproximadamente 4 a 10 horas, preferiblemente durante aproximadamente 5 a 6 horas. La mezcla de reacción obtenida se enfría y se mantiene con agitación durante aproximadamente 0,5 - 2 horas, preferiblemente una hora. Se filtra la mezcla de reacción y se aísla el producto así obtenido. El compuesto de Fórmula III, así obtenido, se usa como tal para la reacción posterior, sin ninguna purificación.

Preferiblemente, la reacción de Hantzsch se lleva a cabo en presencia de acetato de amonio.

Otra realización de la presente invención proporciona un proceso para la conversión del compuesto de Fórmula III en Barnidipina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, el proceso que comprende las etapas de:

a) someter un compuesto quiral de Fórmula III,



Fórmula III

donde R es un resto auxiliar quiral; y n = 1 - 4;

a) hidrólisis selectiva para obtener el ácido (R)-5-(metoxycarbonil)-2,6-dimetil-4-(3-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxílico; y

b) convertir dicho ácido (R)-5-(metoxycarbonil)-2,6-dimetil-4-(3-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxílico en Barnidipina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde dicho resto auxiliar quiral se selecciona del grupo que consiste en butanodioato (2S,3S)-disustituido, (1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metil-ciclohexilo, N-bencil-3(S)-pirrolidinilo, éster del ácido fenilacético (S)-alfa sustituido y butanodioato de butanodioato (S)-alfa sustituido. Preferiblemente, n = 1 o 2.

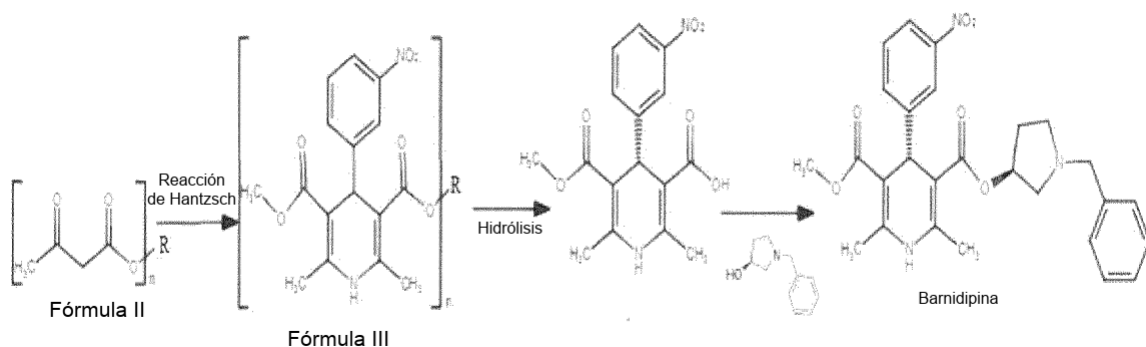
Preferiblemente, dicho compuesto de Fórmula III se selecciona del grupo que consiste en (2S,3S)-dimetil-2,3-bis [(4S)-5-metoxycarbonil-2,6-dimetil-4-(3-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxil] butanodioato, (2S,3S)-dietil-2,3-bis [(4S)-5-metoxycarbonil-2,6-dimetil-4-(3-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxil] butanodioato, (1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metil-1-[(4S)-5-metoxycarbonil-2,6-dimetil-4-(3-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxil] ciclohexano, éster metílico del ácido (S)-alfa [(4S)-5-metoxycarbonil-2,6-dimetil-4-(3-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxil] fenilacético, éster etílico del ácido (S)-alfa [(4S)-5-metoxycarbonil-2,6-dimetil-4-(3-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxil] fenilacético, dimetil-(S)-alfa [(4S)-5-metoxycarbonil-2,6-dimetil-4-(3-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxil] butanodioato y dietil-(S)-alfa [(4S)-5-metoxycarbonil-2,6-dimetil-4-(3-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxil] butanodioato.

Preferiblemente, la hidrólisis selectiva se lleva a cabo en presencia de una base seleccionada entre hidróxido de potasio, hidróxido de sodio, hidróxido de litio, hidróxido de calcio o hidróxido de cesio y un disolvente seleccionado entre etilenglicol, 1,3-propanodiol, 1,4-butanodiol, terc-butanol, n-butanol, alcohol isopropílico, etanol, metanol, n-propanol, n-pentanol, alcohol isoamílico, acetona, tetrahidrofurano, dimetoxietano, polietilenglicol o agua para

producir el isómero deseado.

Según una realización, el proceso para la preparación de Barnidipina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables es como se representa en el Esquema 1 a continuación

5

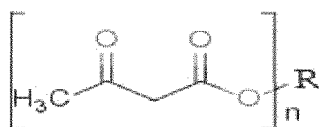


Esquema 1

- 10 El ácido (R)-5-(metoxycarbonil)-2,6-dimetil-4-(3-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxílico se convierte en Barnidipina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, mediante procesos conocidos en la materia o por el proceso descrito en este documento.

La presente memoria descriptiva también describe un compuesto quiral de Fórmula II,

15



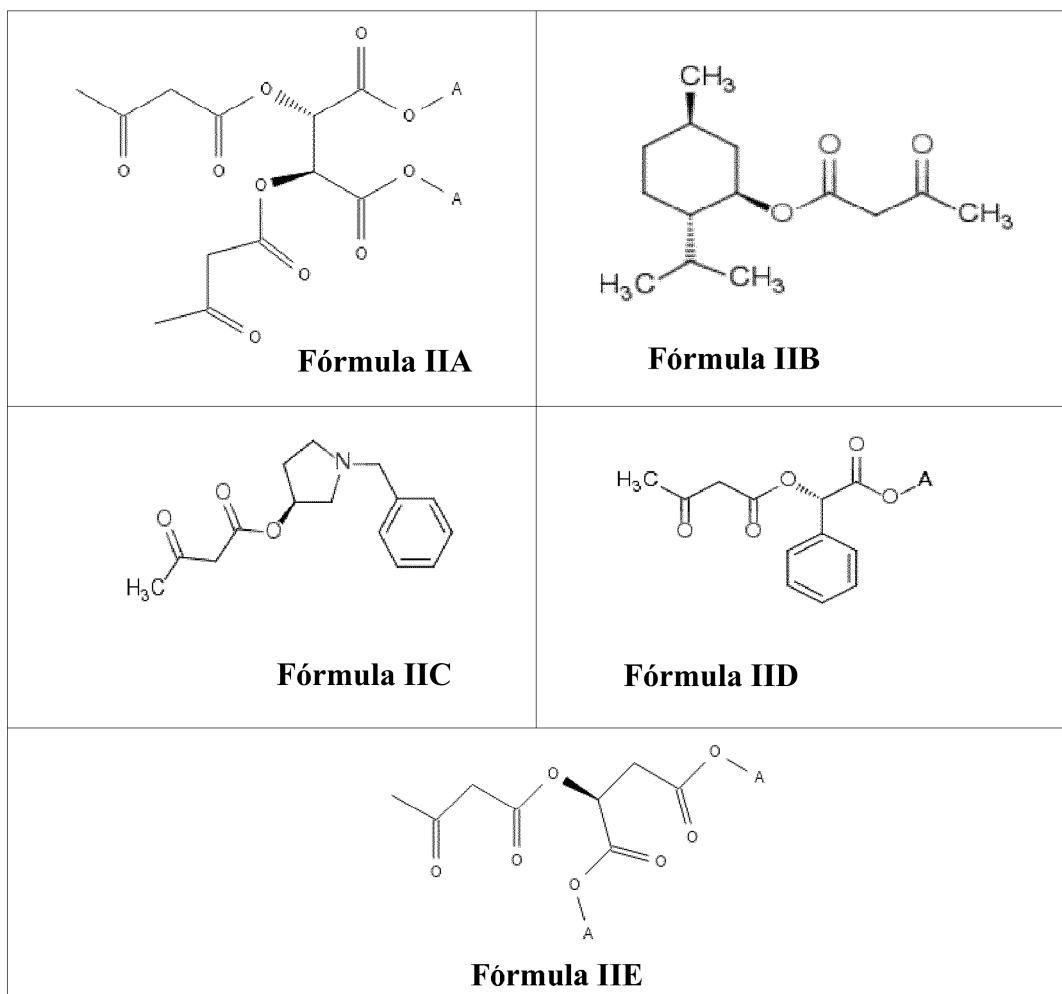
Fórmula II

- 20 donde R es un resto auxiliar quiral como se ha definido anteriormente; y n = 1 - 4.

Preferiblemente, R es un resto auxiliar quiral seleccionado del grupo que consiste en butanodioato (2S,3S)-disustituido, (1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metil-ciclohexilo, N-bencil-3(S)-pirrolidinilo, éster del ácido fenilacético (S)-alfa sustituido y butanodioato (S)-alfa sustituido. Preferiblemente, n = 1 o 2.

25

Preferiblemente, dicho compuesto quiral de Fórmula II se selecciona entre la Fórmula IIA, IIB, IIC, IID o IIE.



donde A se selecciona entre alquilo C₁-C₅, arilo o aralquilo.

5

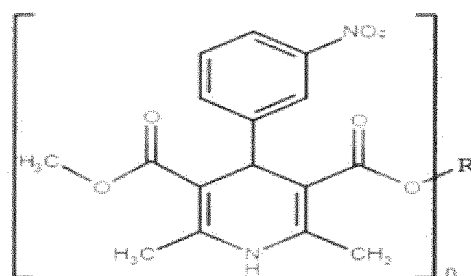
Preferiblemente, A se selecciona entre metilo, etilo, n-propilo, isopropilo o bencilo.

Los ésteres mixtos de compuestos de Fórmula IIA y IIE también se incluyen dentro del alcance de esta invención.

- 10 En una realización preferida, un compuesto quiral de Fórmula II se selecciona entre (2S,3S)-dimetil 2,3-bis (3-oxobutanoiloxi) butanodioato, (2S,3S)-dietil 2,3-bis (3-oxobutanoiloxi) butanodioato, (1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metil-1-(3-oxobutanoiloxi) ciclohexano, (3S)-(acetoacetoxi)-1-bencilpirrolidina, éster metílico del ácido (S)-alfa (acetoacetoxi) fenilacético, éster etílico del ácido (S)-alfa (acetoacetoxi) fenilacético, dimetil-(S)-alfa (acetoacetoxi) butanodioato o dietil-(S)-alfa (acetoacetoxi) butanodioato.

15

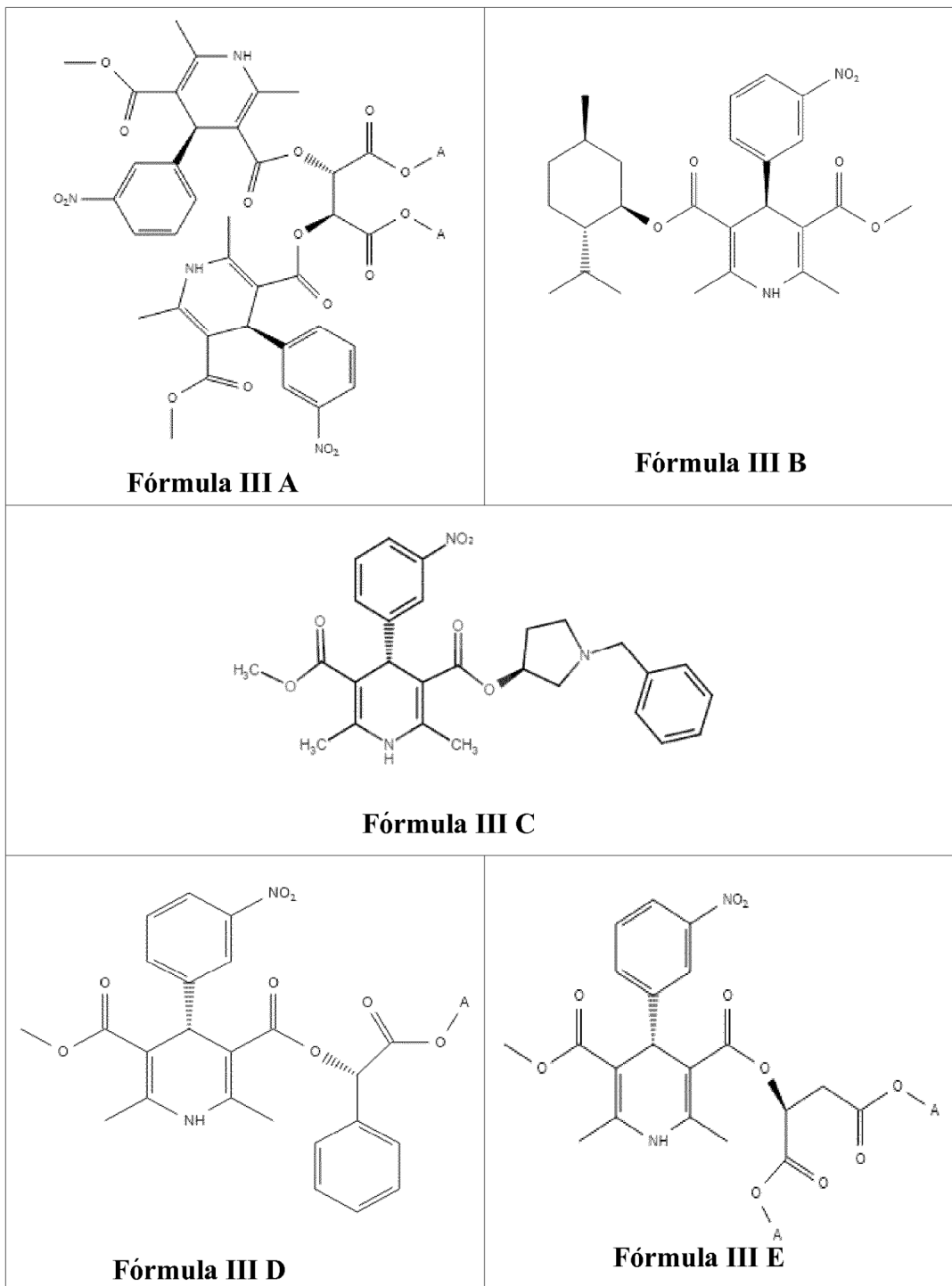
Otra realización de la presente invención proporciona un compuesto quiral de Fórmula III,



Fórmula III

donde R es un resto auxiliar quiral; y $n = 1 - 4$, en donde dicho resto auxiliar quiral se selecciona del grupo que consiste en butanodioato (2S,3S)-disustituido, (1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metil-ciclohexilo, éster del ácido fenilacético (S)-alfa sustituido y butanodioato (S)-alfa sustituido. Preferiblemente, $n = 1$ o 2.

5 En una realización preferida, el compuesto quiral de Fórmula III se selecciona entre la Fórmula IIIA, III B, III D o III E.



10 donde A se selecciona entre alquilo C_1-C_5 , arilo o aralquilo.

Preferiblemente, A se selecciona entre metilo, etilo, n-propilo, isopropilo o bencilo.

Los ésteres mixtos de compuestos de Fórmula IIIA y IIIE también se incluyen dentro del alcance de esta invención.

En una realización preferida, el compuesto quiral de Fórmula III se selecciona del grupo que consiste en (2S,3S)-dimetil-2,3-bis [(4S)-5-metoxicarbonil-2,6-dimetil-4-(3-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxi] butanodioato, (2S,3S)-dietil-2,3-bis [(4S)-5-metoxicarbonil-2,6-dimetil-4-(3-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxi] butanodioato, (1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metil-1-[(4S)-5-metoxicarbonil-2,6-dimetil-4-(3-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxi] ciclohexano, (3'S,4S)-1-bencil-3-pirrolidinil-metil-1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-(3-nitrofenil)-3,5-piridindicarboxilato, éster metílico del ácido (S)-alfa [(4S)-5-metoxicarbonil-2,6-dimetil-4-(3-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxi] fenilacético, éster etílico del ácido (S)-alfa [(4S)-5-metoxicarbonil-2,6-dimetil-4-(3-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxi] fenilacético, dimetil-(S)-alfa [(4S)-5-metoxicarbonil-2,6-dimetil-4-(3-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxi] butanodioato y dietil-(S)-alfa [(4S)-5-metoxicarbonil-2,6-dimetil-4-(3-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxi] butanodioato.

Más preferiblemente, el compuesto de Fórmula III es (2S,3S)-dimetil-2,3-bis [(4S)-5-metoxicarbonil-2,6-dimetil-4-(3-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxi] butanodioato o (2S,3S)-dietil-2,3-bis [(4S)-5-metoxicarbonil-2,6-dimetil-4-(3-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxi] butanodioato.

Otros (2S,3S)-dialquil o diaril-2,3-bis [(4S)-5-metoxicarbonil-2,6-dimetil-4-(3-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxi] butanodioato también están cubiertos dentro del alcance de esta invención.

En una realización preferida de la presente invención, el proceso para la preparación de Barnidipina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, comprende las etapas de:

- a) tratar el (2S,3S)-dimetil-2,3-bis (3-oxobutanoiloxi) butanodioato con m-nitrobenzaldehído y metil-3-aminocrotonato en condiciones de reacción de Hantzsch para obtener (2S,3S)-dimetil-2,3-bis [(4S)-5-metoxicarbonil-2,6-dimetil-4-(3-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxi] butanodioato;
- b) someter dicho (2S,3S)-dimetil-2,3-bis [(4S)-5-metoxicarbonil-2,6-dimetil-4-(3-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxi] butanodioato a hidrólisis selectiva para obtener ácido (R)-5-(metoxicarbonil)-2,6-dimetil-4-(3-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxílico; y
- c) convertir dicho ácido (R)-5-(metoxicarbonil)-2,6-dimetil-4-(3-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxílico en barnidipina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

En una realización preferida, el proceso para la preparación de Barnidipina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, comprende las etapas de:

La etapa I implica el tratamiento de (2S,3S)-dimetil-2,3-bis (3-oxobutanoiloxi) butanodioato con m-nitrobenzaldehído y metil-3-aminocrotonato en las condiciones de reacción de Hantzsch para obtener (2S,3S)-dimetil-2,3-bis [(4S)-5-metoxicarbonil-2,6-dimetil-4-(3-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxi] butanodioato.

Una mezcla de (2S,3S)-dimetil-2,3-bis (3-oxobutanoiloxi) butanodioato, m-nitrobenzaldehído, metil-3-aminocrotonato y acetato de amonio en un disolvente seleccionado entre metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, tolueno, acetonitrilo, DMF, ciclohexano o monoetilenglicol, preferiblemente metanol, se calienta a reflujo durante aproximadamente 4-10 horas, preferiblemente durante aproximadamente 4-8 horas, más preferiblemente durante aproximadamente 5-6 horas. La mezcla de reacción obtenida se enfría de 0 a 20 °C, preferiblemente de 10 a 15 °C y se mantiene con agitación a la misma temperatura durante aproximadamente 0,5 a 2 horas, preferiblemente durante 1 hora. La mezcla de reacción se filtra para obtener una torta húmeda. La torta húmeda obtenida se trata con un disolvente seleccionado entre metanol, etanol, n-propanol, isopropanol o n-butanol, preferiblemente metanol, para obtener una suspensión. Se filtra la suspensión y se seca el producto obtenido.

El (2S,3S)-dimetil-2,3-bis [(4S)-5-metoxicarbonil-2,6-dimetil-4-(3-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxi] butanodioato [también conocido como (4S,4'S)-O³,O³-((2S,3S)-1,4-dimetoxi-1,4-dioxobutano-2,3-diil)-5-dimetil bis (2,6-dimetil -4-(3-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato o (2S,3S)-dimetil-2,3-bis [(4S)-5-metoxicarbonil-2,6-dimetil-4-(3-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxi] succinato] obtenido mediante el proceso de la presente invención exhibe la pureza química y/o la pureza quiral deseadas.

La etapa II implica hidrolizar el (2S,3S)-dimetil-2,3-bis [(4S)-5-metoxicarbonil-2,6-dimetil-4-(3-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxi] butanodioato para obtener ácido (R)-5-(metoxicarbonil)-2,6-dimetil-4-(3-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxílico.

El (2S,3S)-dimetil-2,3-bis [(4S)-5-metoxicarbonil-2,6-dimetil-4-(3-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxi] butanodioato se trata con una base seleccionada entre hidróxido de potasio, hidróxido de sodio, hidróxido de litio, hidróxido de calcio o hidróxido de cesio, preferiblemente hidróxido de potasio y disolvente seleccionado entre etilenglicol, 1,3-propanodiol, 1,4-butanodiol, terc-butanol, n-butanol, alcohol isopropílico, etanol, metanol, n-propanol, n-pentanol, alcohol isoamílico, acetona, tetrahidrofurano, dimetoxietano, polietilenglicol o agua, preferiblemente etilenglicol para obtener una mezcla de reacción. La mezcla de reacción obtenida se calienta a aproximadamente 50 °C a 70 °C, preferiblemente durante aproximadamente 60 °C a 70 °C, más preferiblemente durante aproximadamente 65 °C a 70 °C durante aproximadamente 2 a 5 horas, preferiblemente durante aproximadamente 3 horas. La mezcla de reacción se enfría de 20 °C a 40 °C, preferiblemente de 25 °C a 30 °C y a continuación se diluye con agua y se

extrae con un disolvente seleccionado entre diclorometano, dicloroetano, cloroformo o tetracloruro de carbono, preferiblemente diclorometano. Las capas se separan. El pH de la capa acuosa se ajusta de 4 a 5 mediante la adición de un ácido adecuado. El sólido obtenido se filtra, se lava con agua y se seca para obtener ácido (R)-5-(metoxycarbonil)-2,6-dimetil-4-(3-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxílico.

La etapa III implica la conversión del ácido (R)-5-(metoxycarbonil)-2,6-dimetil-4-(3-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxílico en barnidipina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, que comprende las etapas de:

- a) acoplar el ácido (R)-5-(metoxycarbonil)-2,6-dimetil-4-(3-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxílico con (S)-1-bencil-3-hidroxipirrolidina en presencia de un agente activador de ácido para obtener Barnidipina; y
- b) convertir la Barnidipina en una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

El agente activador de ácido se selecciona entre cloruro de tionilo, pentacloruro de fósforo, cloruro de oxalilo, cloruro de pivaloilo, N,N'-diciclohexilcarbodiimida (DCC), 1,1'-carbonyldiimidazol (CDI), 3-(etiliminometilenamino)-N,N'-dimetilpropan-1-amina (EDC) o similares.

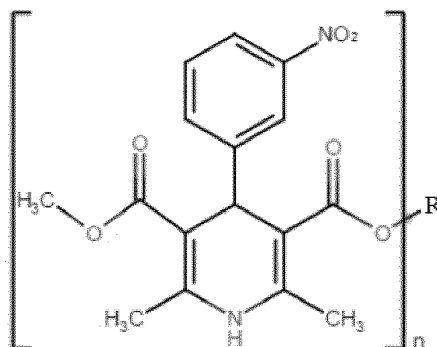
En una realización, el ácido (R)-5-(metoxycarbonil)-2,6-dimetil-4-(3-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxílico se trata con un disolvente seleccionado entre dimetilformamida, dimetilacetamida, diclorometano, tetrahidrofurano, dimetilsulfóxido o una de sus mezclas para obtener una suspensión. Se añade un agente de activación de ácido tal como cloruro de tionilo o pentacloruro de fósforo, preferiblemente cloruro de tionilo, a la suspensión de -15 °C a 15 °C, preferiblemente de -10 °C a 0 °C. La mezcla de reacción obtenida se mantiene en agitación durante 1 a 3 horas, preferiblemente durante 2 horas. Una solución de (S)-1-bencil-3-hidroxipirrolidina en un disolvente seleccionado entre diclorometano, dicloroetano, cloroformo o tetracloruro de carbono, preferiblemente diclorometano, se añade gota a gota a la mezcla de reacción a -20 °C a -10 °C. La mezcla se mantiene en agitación durante 2 a 6 horas, preferiblemente durante 3 horas. La mezcla se enfría rápidamente en agua y a continuación se somete a separación de capas. La capa orgánica se lava con una solución acuosa de bicarbonato, agua, se seca sobre sulfato de sodio y a continuación se concentra para obtener (3'S,4S)-1-bencil-3-pirrolidinil-metil-1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-(3-nitrofenil)-3,5-piridindicarboxilato en forma de aceite.

En otra realización, una mezcla de ácido (R)-5-(metoxycarbonil)-2,6-dimetil-4-(3-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxílico, (S)-1-bencil-3-hidroxipirrolidina, agente activador de ácido como N,N'-diciclohexilcarbodiimida (DCC) y una cantidad catalítica de 4-dimetilaminopiridina en un disolvente seleccionado entre tolueno, xileno, pentano, hexano o heptano, preferiblemente tolueno, se calienta a reflujo durante 2 a 4 horas, preferiblemente durante 3 horas. La mezcla de reacción obtenida se mantiene con agitación durante aproximadamente 0,5 a 5 horas, preferiblemente durante 1 a 3 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtra y el filtrado se lava con una solución acuosa de bicarbonato, agua, se seca sobre sulfato de sodio y a continuación se concentra para obtener (3'S,4S)-1-bencil-3-pirrolidinil-metil-1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-(3-nitrofenil)-3,5-piridindicarboxilato en forma de aceite.

El (3'S,4S)-1-bencil-3-pirrolidinil-metil-1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-(3-nitrofenil)-3,5-piridindicarboxilato se convierte a continuación en una sal farmacéuticamente aceptable, en particular clorhidrato de barnidipina o malato de barnidipina.

Otra realización de la presente invención proporciona un proceso para la preparación de Barnidipina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables que comprende las etapas de:

- a) proporcionar un compuesto quiral de Fórmula III,



Fórmula III

donde R es un resto auxiliar quiral; y n = 1 - 4;

- b) someter dicho compuesto quiral de Fórmula III a hidrólisis selectiva para obtener ácido (R)-5-(metoxycarbonil)-

2,6-dimetil-4-(3-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxílico; y

c) convertir dicho ácido (R)-5-(metoxycarbonil)-2,6-dimetil-4-(3-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxílico en Barnidipina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables,

- 5 en donde dicho compuesto quiral de Fórmula III se selecciona entre (2S,3S)-dimetil-2,3-bis [(4S)-5-metoxycarbonil-2,6-dimetil-4-(3-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxi] butanodioato, (2S,3S)-dietil-2,3-bis [(4S)-5-metoxycarbonil-2,6-dimetil-4-(3-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxi] butanodioato, (1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metil-1-[(4S)-5-metoxycarbonil-2,6-dimetil-4-(3-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxi] ciclohexano, éster metílico del ácido (S)-alfa [(4S)-5-metoxycarbonil-2,6-dimetil-4-(3-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxi] fenilacético, éster etílico del ácido (S)-alfa [(4S)-5-metoxycarbonil-2,6-dimetil-4-(3-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxi] fenilacético, dimetil-(S)-alfa [(4S)-5-metoxycarbonil-2,6-dimetil-4-(3-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxi] butanodioato o dietil-(S)-alfa [(4S)-5-metoxycarbonil-2,6-dimetil-4-(3-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxi] butanodioato.

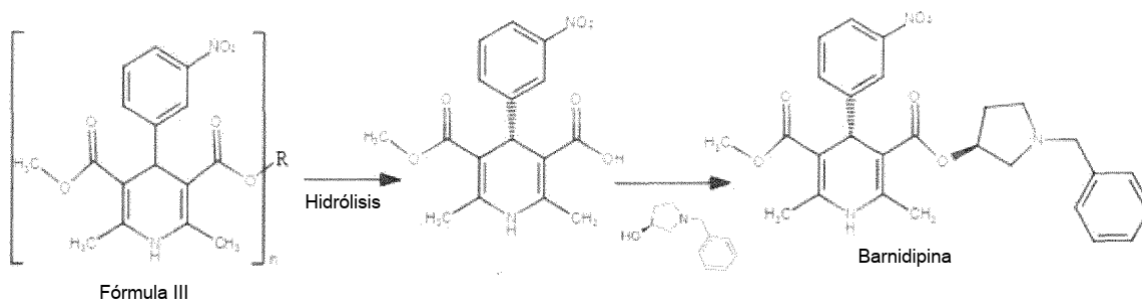
- 15 Preferiblemente, la hidrólisis selectiva se lleva a cabo en presencia de una base seleccionada entre hidróxido de potasio, hidróxido de sodio, hidróxido de litio, hidróxido de calcio o hidróxido de cesio y un disolvente seleccionado entre etilenglicol, 1,3-propanodiol, 1,4-butanodiol, terc-butanol, n-butanol, alcohol isopropílico, etanol, metanol, n-propanol, n-pentanol, alcohol isoamílico, acetona, tetrahidrofurano, dimetoxietano, polietilenglicol o agua para producir el isómero deseado.

- 20 En una realización preferida, la hidrólisis selectiva se lleva a cabo en presencia de etilenglicol a una temperatura de aproximadamente 50 °C a 70 °C.

- 25 El uso de dioles, en particular, etilenglicol, proporciona la hidrólisis selectiva del enlace éster deseado controlando así la generación de impurezas de hidrólisis. La generación adicional de impurezas por transesterificación se controla ajustando el volumen de etilenglicol con respecto al compuesto quiral de Fórmula III. El etilenglicol se usa en una cantidad de dos a cuatro volúmenes, preferiblemente tres volúmenes con respecto al compuesto quiral de Fórmula III.

- 30 Preferiblemente, el compuesto de Fórmula III es (2S,3S)-dimetil-2,3-bis [(4S)-5-metoxycarbonil-2,6-dimetil-4-(3-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxi] butanodioato o (2S,3S)-dietil-2,3-bis [(4S)-5-metoxycarbonil-2,6-dimetil-4-(3-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxi] butanodioato.

- 35 Según una realización de la presente invención, el proceso para la preparación de Barnidipina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, es como se representa en el Esquema 2 a continuación,

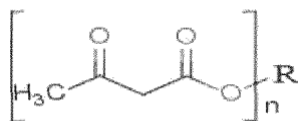


Esquema 2

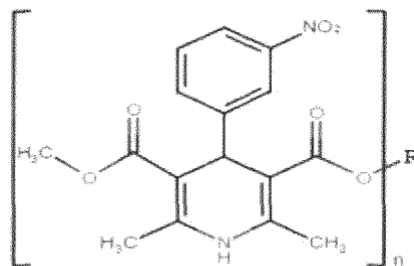
- 40 Otra realización más de la presente invención proporciona el uso de etilenglicol en la preparación de barnidipina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

- 45 Otra realización de la presente invención proporciona un proceso para la preparación de ácido (R)-5-(metoxycarbonil)-2,6-dimetil-4-(3-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxílico que comprende las etapas de:

a) proporcionar un compuesto quiral de Fórmula II o Fórmula III



Fórmula II



Fórmula III

donde R es un resto auxiliar quiral; y $n = 1 - 4$; y

- 5 b) convertir dicho compuesto quiral de Fórmula II o Fórmula III en ácido (R)-5-(metoxycarbonil)-2,6-dimetil-4-(3-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxílico, en donde dicho resto auxiliar quiral se selecciona del grupo que consiste en butanodioato (2S,3S)-disustituido, (1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metil-ciclohexilo, N-bencil-3(S)-pirrolidinilo, éster del ácido fenilacético (S)-alfa sustituido y butanodioato (S)-alfa sustituido. Preferiblemente, $n = 1$ o 2.

- 10 El proceso desvelado en la técnica anterior implica la resolución del ácido ($\pm$)-5-(metoxycarbonil)-2,6-dimetil-4-(3-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxílico para obtener el isómero R deseado. Además, el proceso de la técnica anterior implica el uso de cromatografía en columna. El proceso de la presente invención implica el principio de inducción asimétrica y/o cristalización diastereomérica.

- 15 La inducción asimétrica, también conocida como enantioinducción, en stereoquímica describe la formación preferencial en una reacción química de un enantiómero o diastereoisómero sobre el otro como resultado de la influencia de una característica quiral presente en el sustrato, reactivo, catalizador o entorno.

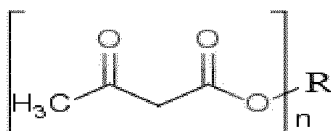
- 20 La presente invención proporciona un proceso rentable para la preparación a gran escala de ácido (R)-5-(metoxycarbonil)-2,6-dimetil-4-(3-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxílico estereoquímicamente puro, un intermedio clave en la síntesis de Barnidipina. El ácido (R)-5-(metoxycarbonil)-2,6-dimetil-4-(3-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxílico obtenido mediante el proceso de la presente invención tiene una pureza química de más del 96 % y una pureza quiral de más del 99 %. En particular, el proceso para la preparación de ácido (R)-5-(metoxycarbonil)-2,6-dimetil-4-(3-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxílico, como se describe en este documento, no implica resolución o purificación, lo que hace que el proceso de preparación de Barnidipina sea rentable e industrialmente viable.

- La presente invención implica el uso de un compuesto quiral de Fórmula II como material de partida para la preparación de Barnidipina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. El uso de un material de partida quiral mejora el rendimiento y la pureza del producto final.

- 30 En una realización adicional, el ácido (R)-5-(metoxycarbonil)-2,6-dimetil-4-(3-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxílico se convierte en Barnidipina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables mediante procesos conocidos en la técnica o por el proceso descrito en este documento.

- 35 Otra realización de la presente invención proporciona un proceso para la preparación de Barnidipina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables que comprende las etapas de:

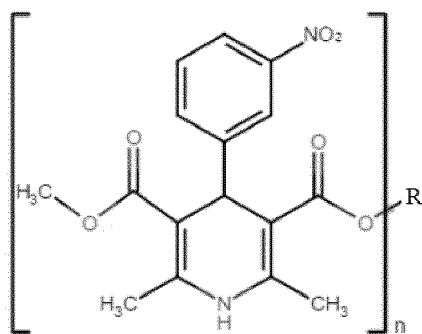
a) proporcionar un compuesto quiral de Fórmula II,



Fórmula II

donde R es un resto auxiliar quiral; y $n = 1 - 4$;

- 45 b) tratar dicho compuesto quiral de Fórmula II con m-nitrobenzaldehído y metil-3-aminocrotonato en condiciones de reacción de Hantzsch para obtener un compuesto quiral de Fórmula III;



Fórmula III

5 donde R es un resto auxiliar quiral; y $n = 1 - 4$; y
c) aislar dicho compuesto quiral de Fórmula III,

donde dicho compuesto de Fórmula II es (3S)-(acetoacetoxi)-1-bencilpirrolidina y dicho compuesto de Fórmula III es
10 (3'S,4S)-1-bencil-3-pirrolidinil-metil-1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-(3-nitrofenil)-3,5-piridindicarboxilato (Barnidipina).

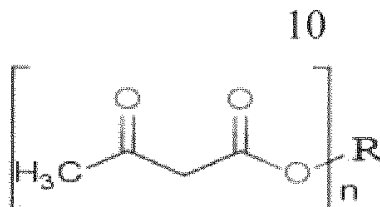
Otra realización de la presente invención proporciona el uso de un compuesto quiral de Fórmula II en la preparación
de Barnidipina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

15 Otra realización de la presente invención proporciona el uso de un compuesto quiral de Fórmula III en la preparación
de Barnidipina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Otra realización más de la presente invención proporciona el uso de (S)-1-bencil-3-hidroxipirrolidina como reactivo
auxiliar quiral en la preparación de Barnidipina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

20 Otra realización de la presente invención proporciona un proceso para la preparación de un compuesto quiral de
Fórmula III, que comprende las etapas de:

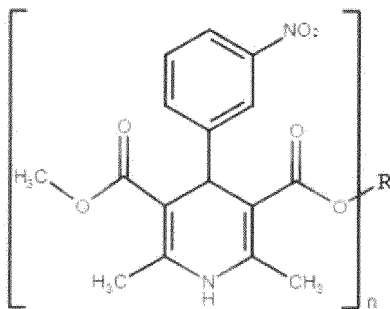
a) proporcionar un compuesto quiral de Fórmula II,



Fórmula II

donde R es un resto auxiliar quiral; y $n = 1 - 4$;

30 b) tratar dicho compuesto quiral de Fórmula II con m-nitrobenzaldehído y metil-3-aminocrotonato en condiciones
de reacción de Hantzsch para obtener un compuesto quiral de Fórmula III;



Fórmula III

donde R es un resto auxiliar quiral; y n = 1 - 4; y

c) opcionalmente, aislar dicho compuesto quiral de Fórmula III, en donde dicho resto auxiliar quiral se selecciona del grupo que consiste en butanodioato (2S,3S)-disustituido, (1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metil-ciclohexilo, N-bencil-3(S)-pirrolidinilo, éster del ácido fenilacético (S)-alfa-sustituido y butanodioato (S)-alfa-sustituido.

En una realización preferida, el compuesto quiral de Fórmula III se selecciona del grupo que consiste en (2S,3S)-dimetil-2,3-bis [(4S)-5-metoxycarbonil-2,6-dimetil-4-(3-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxil] butanodioato, (2S,3S)-dietil-2,3-bis [(4S)-5-metoxycarbonil-2,6-dimetil-4-(3-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxil] butanodioato, (1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metil-1-[(4S)-5-metoxycarbonil-2,6-dimetil-4-(3-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxil] ciclohexano, (3'S,4S)-1-bencil-3-pirrolidinil-metil-1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-(3-nitrofenil)-3,5-piridindicarboxilato, éster metílico del ácido (S)-alfa [(4S)-5-metoxycarbonil-2,6-dimetil-4-(3-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxil] fenilacético, éster etílico del ácido (S)-alfa [(4S)-5-metoxycarbonil-2,6-dimetil-4-(3-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxil] fenilacético, dimetil-(S)-alfa [(4S)-5-metoxycarbonil-2,6-dimetil-4-(3-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxil] butanodioato y dietil-(S)-alfa [(4S)-5-metoxycarbonil-2,6-dimetil-4-(3-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxil] butanodioato.

Más preferiblemente, el compuesto quiral de Fórmula III es (2S,3S)-dimetil-2,3-bis [(4S)-5-metoxycarbonil-2,6-dimetil-4-(3-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxil] butanodioato o (2S,3S)-dietil-2,3-bis [(4S)-5-metoxycarbonil-2,6-dimetil-4-(3-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxil] butanodioato.

En una realización preferida, el proceso para la preparación de (2S,3S)-dimetil-2,3-bis [(4S)-5-metoxycarbonil-2,6-dimetil-4-(3-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxil] butanodioato, comprende las etapas de:

- a) tratar el (2S,3S)-dimetil-2,3-bis (3-oxobutanoiloxi) butanodioato con m-nitrobenzaldehído y metil-3-aminocrotonato en condiciones de reacción de Hantzsch para obtener (2S,3S)-dimetil-2,3-bis [(4S)-5-metoxycarbonil-2,6-dimetil-4-(3-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxil] butanodioato;
- b) opcionalmente purificar el (2S,3S)-dimetil-2,3-bis [(4S)-5-metoxycarbonil-2,6-dimetil-4-(3-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxil] butanodioato.

Otros compuestos representados por la Fórmula III se pueden preparar de manera similar.

Otra realización de la presente invención proporciona la purificación de (3'S,4S)-1-bencil-3-pirrolidinil-metil-1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-(3-nitrofenil)-3,5-piridindicarboxilato (Barnidipina), que comprende las etapas de:

- a) tratar la Barnidipina con un agente formador de sales para obtener la sal de adición de ácido de la Barnidipina;
- b) purificar la sal de adición de ácido de la Barnidipina para obtener la sal de adición de ácido de la Barnidipina pura; y
- c) convertir la sal de adición de ácido de la Barnidipina pura en Barnidipina pura.

En una realización preferida, la purificación de (3'S,4S)-1-bencil-3-pirrolidinil-metil-1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-(3-nitrofenil)-3,5-piridindicarboxilato (Barnidipina), comprende las etapas de:

- a) tratar la Barnidipina con un disolvente adecuado para obtener una solución;
- b) tratar la solución obtenida en la etapa a) con un agente formador de sales para obtener la sal de adición de ácido de la Barnidipina;
- c) purificar la sal de adición de ácido de la Barnidipina para obtener la sal de adición de ácido de la Barnidipina pura; y
- d) convertir la sal de adición de ácido de la Barnidipina pura en Barnidipina pura.

El disolvente se selecciona entre acetona, metiletilcetona, metilisobutilcetona, etanol, metanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, acetato de etilo, acetato de metilo, preferiblemente acetona. El agente formador de sales se selecciona entre ácido málico, ácido malónico, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido fórmico, ácido acético, ácido succínico, ácido maleico, ácido cítrico, ácido ascórbico, ácido mandélico, ácido dibenzoil tartárico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico o ácido bencenosulfónico, preferiblemente ácido málico. Preferiblemente, el agente formador de sales es un agente de resolución quiral.

Otra realización de la presente invención proporciona un proceso para la preparación de la sal de adición de ácido de la Barnidipina que comprende las etapas de:

- a) tratar la Barnidipina con un agente formador de sales para obtener la sal de adición de ácido de la Barnidipina;
- y
- b) opcionalmente, purificar la sal de adición de ácido de la Barnidipina para obtener la sal de adición de ácido de la Barnidipina pura.

Preferiblemente, el agente formador de sales es un agente quiral seleccionado entre ácido L-málico, ácido D-málico, ácido L-tartárico, ácido D-tartárico, ácido dibenzoil-L-tartárico, ácido dibenzoil-D-tartárico, ácido di-p-toluoil-L-tartárico o ácido di-p-toluoil-D-tartárico.

En una realización preferida, la barnidipina se disuelve en acetona para obtener una solución. A la solución obtenida se le añade ácido L-málico para obtener una mezcla. La mezcla se mantiene con agitación durante 2 a 10 horas, preferiblemente durante 4 a 8 horas, más preferiblemente 4 horas a temperatura ambiente. La mezcla se enfría y se filtra para obtener malato de Barnidipina.

Preferiblemente, el malato de barnidipina se disuelve en un disolvente seleccionado entre metanol, etanol, n-propanol o isopropanol, preferiblemente metanol, para obtener una suspensión. La suspensión se calienta de 60 °C a 80 °C, preferiblemente de 60 °C a 70 °C, más preferiblemente de 60 °C a 65 °C para obtener una solución transparente. La solución se concentra a presión atmosférica para reducir el volumen y se mantiene con agitación a temperatura ambiente durante 5 a 10 horas, preferiblemente durante 7 a 8 horas. El precipitado así obtenido se filtra, se lava y se seca para obtener el malato de Barnidipina que tiene una pureza superior al 99 %.

El malato de barnidipina así obtenido se trata adicionalmente con un disolvente seleccionado entre metanol, etanol, n-propanol o isopropanol, preferiblemente metanol, para obtener una suspensión. La suspensión se calienta de 60 °C a 80 °C, preferiblemente de 60 °C a 70 °C, más preferiblemente de 60 °C a 65 °C para obtener una solución transparente. La solución se concentra a presión atmosférica para reducir el volumen y se mantiene adicionalmente con agitación a temperatura ambiente durante 5 a 10 horas, preferiblemente durante 7 a 8 horas. El precipitado así obtenido se filtra, lava y seca para obtener malato de Barnidipina que tiene una pureza superior al 99,2 %.

El malato de barnidipina así obtenido se trata adicionalmente con un disolvente seleccionado entre metanol, etanol, n-propanol o isopropanol, preferiblemente metanol, para obtener una suspensión. La suspensión se calienta de 60 °C a 80 °C, preferiblemente de 60 °C a 70 °C, más preferiblemente de 60 °C a 65 °C para obtener una solución transparente. La solución se trata con carbón activado y la mezcla así obtenida se mantiene con agitación a la misma temperatura durante de ½ a 1 hora. A continuación, la mezcla se filtra y el filtrado se concentra a presión atmosférica para reducir el volumen y se mantiene adicionalmente con agitación a temperatura ambiente durante 5 a 10 horas, preferiblemente durante 7 a 8 horas. El precipitado así obtenido se filtra, se lava y se seca para obtener malato de Barnidipina que tiene una pureza superior al 99,4 %.

El proceso anterior para la purificación de malato de Barnidipina se puede llevar a cabo una vez o se puede repetir para obtener malato de Barnidipina con la pureza deseada. El malato de barnidipina obtenido mediante el proceso de la presente invención se convierte en clorhidrato de barnidipina.

En una realización alternativa, el malato de barnidipina se suspende en aproximadamente 8 a 10 volúmenes de disolvente para obtener una suspensión. La suspensión se calienta para obtener una suspensión caliente de malato de Barnidipina. Esta suspensión se mantiene con agitación a la misma temperatura y además a temperatura ambiente. A continuación, la suspensión se filtra para obtener malato de barnidipina que tiene la pureza deseada. El disolvente se selecciona entre metanol, etanol, n-propanol o isopropanol, preferiblemente metanol.

Otra realización de la presente invención proporciona un proceso para la conversión de malato de barnidipina en clorhidrato de barnidipina, que comprende las etapas de:

- a) tratar el malato de barnidipina con ácido clorhídrico para obtener clorhidrato de barnidipina, y
- b) aislar el clorhidrato de barnidipina.

Otra realización de la presente invención proporciona un proceso para la conversión de malato de barnidipina en clorhidrato de barnidipina, que comprende las etapas de:

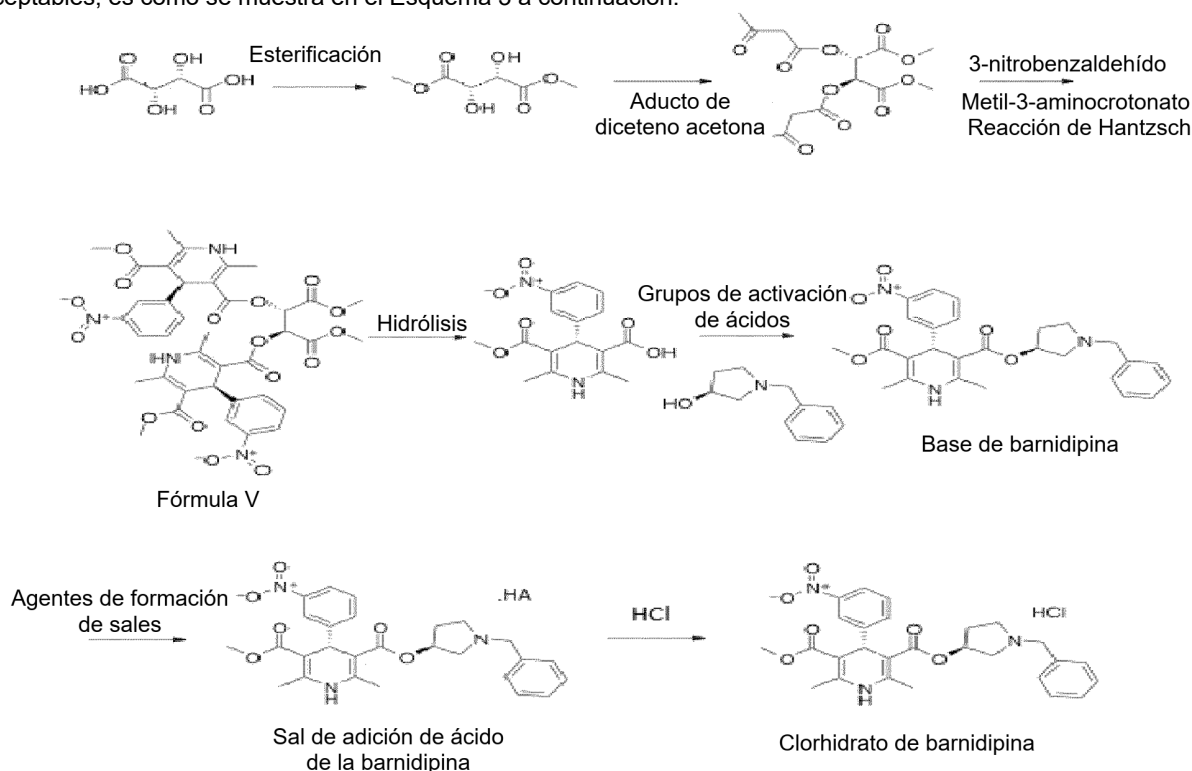
- a) tratar el malato de barnidipina con un disolvente para obtener una suspensión;
- b) tratar la suspensión obtenida en la etapa a) con una base para obtener Barnidipina;
- c) aislar opcionalmente la Barnidipina;
- d) tratar la barnidipina obtenida en la etapa b) o c) con ácido clorhídrico para obtener el clorhidrato de barnidipina; y
- e) aislar el clorhidrato de barnidipina.

Preferiblemente, el malato de barnidipina se suspende en un disolvente seleccionado entre diclorometano, dicloroetano, cloroformo o tetracloruro de carbono, preferiblemente diclorometano, para obtener una mezcla. A esta mezcla se le añade una solución de bicarbonato de sodio y la mezcla así obtenida se mantiene con agitación a una temperatura de 20 °C a 40 °C, preferiblemente de 25 °C a 30 °C durante aproximadamente ½ a 1 hora. Las capas se separan. La capa orgánica se lava con agua y a continuación se concentra para obtener un aceite. El aceite obtenido se separa con un disolvente seleccionado entre acetona, metiletilcetona, metilisobutilcetona, etanol, metanol, isopropanol, n-butanol, acetato de etilo o acetato de metilo, preferiblemente acetona para obtener un sólido. A continuación, el sólido se trata con un disolvente adecuado para obtener una solución transparente. Esta solución se trata entonces con ácido clorhídrico a temperatura ambiente para obtener clorhidrato de Barnidipina.

El clorhidrato de barnidipina obtenido según el proceso de la presente invención está sustancialmente libre de otras

impurezas y tiene una pureza química de más del 99,5 % y una pureza quiral de más del 99,7 %, con todas las impurezas conocidas por debajo del 0,15 % y las impurezas desconocidas por debajo del 0,1 %.

- 5 En una realización preferida, el clorhidrato de barnidipina obtenido mediante el proceso de la presente invención es la Forma I o amorfa, preferiblemente la Forma I. Preferiblemente, la Forma I del clorhidrato de barnidipina obtenido mediante el proceso de la presente invención se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X como se muestra en la Figura 1. Se caracteriza además por picos a valores de 2θ de aproximadamente 6,15, 7,01, 9,60, 15,13, 16,97, 21,55, 21,89, 23,47, 27,25 y $27,71 \pm 0,2$ grados.
- 10 En una realización preferida, la barnidipina obtenida mediante el proceso de la presente invención se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X como se muestra en la Figura 2. Se caracteriza además por picos a valores de 2θ de aproximadamente 7,60, 9,78, 12,30, 12,98, 13,24, 13,79, 15,29, 16,41, 16,84, 18,87, 20,03, 22,97 y $25,08 \pm 0,2$ grados.
- 15 En una realización preferida, el proceso para la preparación de Barnidipina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, es como se muestra en el Esquema 3 a continuación:



Esquema 3

- 20 El (2S,3S)-dimetil 2,3-bis (3-oxobutanoiloxi) butanodioato se puede preparar mediante cualquier proceso conocido en la técnica.
- 25 En una realización preferida, el (2S,3S)-dimetil 2,3-dihidroxisuccinato se trata con un disolvente seleccionado entre tolueno, xileno, pentano, hexano o heptano, preferiblemente tolueno seguido de la adición de 2,2,6-trimetil-4H-1,3-dioxin-4-ona para obtener una mezcla de reacción. La mezcla de reacción obtenida se calienta a reflujo durante 5 a 10 horas, preferiblemente durante 8 horas. La mezcla se enfría a temperatura ambiente y se mantiene en agitación durante 0,5 a 3 horas, preferiblemente durante 1 hora. A continuación, la mezcla se filtra y el filtrado se concentra para obtener (2S,3S)-dimetil 2,3-bis (3-oxobutanoiloxi) butanodioato.
- 30 El (2S,3S)-dimetil-2,3-dihidroxisuccinato se puede preparar mediante cualquier proceso conocido en la técnica.
- 35 En una realización preferida, el proceso para la preparación de (2S,3S)-dimetil 2,3-dihidroxisuccinato comprende disolver ácido D-(-)-tartárico en un disolvente seleccionado entre metanol, etanol, isopropanol, n-propanol o n-butanol, preferiblemente metanol, para obtener una solución. La solución obtenida se trata con un reactivo seleccionado entre cloruro de tionilo, pentacloruro de fósforo o tricloruro de fósforo, preferiblemente cloruro de tionilo y la mezcla se calienta a reflujo durante 3 a 7 horas, preferiblemente durante 5 horas para obtener una mezcla de reacción. La mezcla de reacción obtenida se enfría a temperatura ambiente, preferiblemente a 30 °C, seguido de

inactivación de la mezcla de reacción usando una base tal como carbonato de potasio. La mezcla de reacción se mantiene bajo agitación y se filtra. El filtrado se concentra para obtener un residuo aceitoso. El residuo aceitoso se trata con un disolvente seleccionado entre diclorometano, dicloroetano, cloroformo o tetracloruro de carbono, preferiblemente diclorometano. La mezcla se mantiene en agitación durante 0,5 a 2 horas, preferiblemente durante 1 hora y se filtra. El filtrado se concentra para obtener (2S,3S)-dimetil-2,3-dihidroxisuccinato como un aceite.

El ácido D-(-)-tartárico y la 2,2,6-trimetil-4H-1,3-dioxin-4-ona se preparan mediante los procesos conocidos en la técnica.

Una realización más preferida de la presente invención proporciona un proceso para la preparación de ácido (R)-5-(metoxycarbonil)-2,6-dimetil-4-(3-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxílico usando (2S,3S)-dimetil-2,3-bis [(4S)-5-metoxycarbonil-2,6-dimetil-4-(3-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxil] butanodioato.

Además, la memoria descriptiva describe una composición farmacéutica que comprende clorhidrato de barnidipina o malato de barnidipina, preparada mediante el proceso de la presente invención. El clorhidrato de barnidipina o el malato de barnidipina obtenidos mediante el proceso de la presente invención se pueden combinar con excipientes farmacéuticamente aceptables para obtener composiciones farmacéuticas adecuadas, utilizadas en el tratamiento de la hipertensión de leve a moderada.

A menos que se indique lo contrario, las siguientes definiciones se exponen para ilustrar y definir el significado y alcance de los diversos términos usados para describir la invención en este documento.

El término "sustancialmente libre" significa barnidipina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en particular clorhidrato de barnidipina o malato de barnidipina que tiene menos de aproximadamente el 1 %, preferiblemente menos de aproximadamente el 0,5 %, más preferiblemente menos de aproximadamente el 0,3 %, lo más preferiblemente menos de aproximadamente el 0,15 % de impurezas, incluidas otras formas polimórficas.

El término "temperatura de reflujo" significa la temperatura a la cual el disolvente o el sistema disolvente refluye o hierve a presión atmosférica.

El término "temperatura ambiente" significa una temperatura en el rango de 20 °C a 40 °C, preferiblemente de 25 °C a 30 °C.

El término "farmacéuticamente aceptable" significa aquello que es útil para preparar una composición farmacéutica que generalmente no es tóxica y no es biológicamente indeseable e incluye lo que es aceptable para uso farmacéutico en seres humanos.

El patrón de difracción de rayos X en polvo se obtuvo en un difractómetro X'Pert PRO, PANalytical, equipado con un detector X'Celerator usando radiación de cobre K α ($n = 1,5406 \text{ \AA}$) con un rango de exploración entre 2-theta 4°-50° a una velocidad de exploración de 6,27°/min.

Los siguientes ejemplos sirven únicamente para fines ilustrativos y no pretenden limitar el alcance de la invención de ninguna manera.

Ejemplos:

Ejemplo 1: Preparación de (2S,3S)-dimetil-2,3-dihidroxisuccinato

A una solución de ácido D-(-)-tartárico (1 kg, 6,66 mol) en metanol (10 l) se le añadió lentamente cloruro de tionilo (0,1 kg, 0,84 mol) de 25 °C a 30 °C. La mezcla se calentó a reflujo durante 5 horas y a continuación se enfrió a 30 °C. A esta mezcla se le añadió carbonato potásico (0,24 kg, 1,74 mol) a la misma temperatura. A continuación, la mezcla se mantuvo a la misma temperatura con agitación y a continuación se filtró. El filtrado se concentró para obtener un aceite. A este aceite se le añadió diclorometano (3 l) para obtener una solución que se mantuvo en agitación durante 1 hora. La solución se filtró y el filtrado se sometió a destilación para obtener el producto del título como un aceite incoloro. Rendimiento: 1,08 kg (91 %).

Ejemplo 2:

A: Preparación de (2S,3S)-dimetil 2,3-bis (3-oxobutanoiloxi) butanodioato

Se recogió (2S,3S)-dimetil-2,3-dihidroxisuccinato (1,07 kg, 6,0 mol) en tolueno (8 l) para obtener una mezcla. Se añadió 2,2,6-trimetil-4H-1,3-dioxin-4-ona (1,88 kg, 13,22 mol) a la mezcla anterior y la mezcla de reacción obtenida se calentó a reflujo durante 8 horas. La mezcla se enfrió a 25 °C a 30 °C y se mantuvo con agitación a la misma temperatura durante 1 hora. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró para obtener el producto del título como un aceite. Rendimiento: 1,97 kg (95 %).

De forma similar, se prepara (2S,3S)-dietil-2,3-bis (3-oxobutanoiloxi) butanodioato usando (2S,3S)-dietil-2,3-dihidroxisuccinato.

B: Preparación de (1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metil-1-(3-oxobutanoiloxi) ciclohexano

Se hace reaccionar (1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metil-ciclohexan-1-ol con 2,2,6-trimetil-4H-1,3-dioxin-4-ona según el proceso descrito en el Ejemplo 2A para obtener el compuesto del título.

C: Preparación de (3S)-(acetoacetoxi)-1-bencilpirrolidina

Se hace reaccionar (S)-1-bencil-3-hidroxipirrolidina con 2,2,6-trimetil-4H-1,3-dioxin-4-ona según el proceso descrito en el Ejemplo 2A para obtener el compuesto del título.

D: Preparación de éster metílico del ácido (S)-alfa (acetoacetoxi) fenilacético

El éster metílico del ácido (S)-2-hidroxi-2-fenilacético se hace reaccionar con 2,2,6-trimetil-4H-1,3-dioxin-4-ona según el proceso descrito en el Ejemplo 2A para obtener el compuesto del título.

De manera similar, el éster etílico del ácido (S)-alfa (acetoacetoxi) fenilacético se prepara usando el éster etílico del ácido (S)-2-hidroxi-2-fenilacético.

E: Preparación de dimetil-(S)-alfa (acetoacetoxi)-butanodioato

Se hace reaccionar dimetil-(S)-2-hidroxibutanodioato con 2,2,6-trimetil-4H-1,3-dioxin-4-ona según el proceso descrito en el Ejemplo 2A para obtener el compuesto del título. De manera similar, se prepara dietil-(S)-alfa (acetoacetoxi)-butanodioato usando dietil-(S)-2-hidroxibutanodioato.

Ejemplo 3:

A: Preparación de (2S,3S)-dimetil-2,3-bis [(4S)-5-metoxycarbonil-2,6-dimetil-4-(3-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxil] butanodioato

En metanol (9,54 l) se tomaron (2S,3S)-dimetil 2,3-bis (3-oxobutanoiloxi) butanodioato (1,91 kg, 5,51 mol), m-nitrobenzaldehído (1,75 kg, 11,57 mol), metil-3-aminocrotonato (1,52 kg, 13,21 mol) y acetato de amonio (0,191 kg, 2,47 mol) para obtener una mezcla. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 5-6 horas seguido de enfriamiento a 10 °C a 15 °C y se mantuvo adicionalmente a la misma temperatura con agitación durante 1 hora. La mezcla de reacción se filtró y la torta húmeda obtenida se trató con metanol (3,0 l) para obtener una suspensión. La suspensión se filtró y el sólido obtenido se lavó con metanol (1200 ml) y se secó a 55-60 °C para producir el producto del título como un sólido. Rendimiento: 0,65 kg (14,5 %); Pureza química (HPLC): más del 96 %. De manera similar, el (2S,3S)-dietil-2,3-bis [(4S)-5-metoxycarbonil-2,6-dimetil-4-(3-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxil] butanodioato se prepara usando (2S,3S)-dietil 2,3-bis (3-oxobutanoiloxi) butanodioato.

B: Preparación de (1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metil-1-[(4S)-5-metoxycarbonil-2,6-dimetil-4-(3-nitrofenil)-1,4-dihidropiridina-3-carboxil] ciclohexano

El (1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metil-1-(3-oxobutanoiloxi) ciclohexano se hace reaccionar con m-nitrobenzaldehído y metil-3-aminocrotonato según el proceso descrito en el Ejemplo 3A para obtener el compuesto del título.

C: Preparación de (3'S,4S)-1-bencil-3-pirrolidinil-metil-1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-(3-nitrofenil)-3,5-piridindicarboxilato

Se hace reaccionar (3S)-(acetoacetoxi)-1-bencilpirrolidina con m-nitrobenzaldehído y metil-3-aminocrotonato según el proceso descrito en el Ejemplo 3A para obtener el compuesto del título.

D: Preparación de éster metílico del ácido (S)-alfa [(4S)-5-metoxycarbonil-2,6-dimetil-4-(3-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxil] fenilacético

Se hace reaccionar éster metílico del ácido (S)-alfa (acetoacetoxi) fenilacético con m-nitrobenzaldehído y metil-3-aminocrotonato según el proceso descrito en el Ejemplo 3A para obtener el compuesto del título.

De manera similar, el éster etílico del ácido (S)-alfa [(4S)-5-metoxycarbonil-2,6-dimetil-4-(3-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxil] fenilacético se prepara usando éster etílico del ácido (S)-alfa (acetoacetoxi) fenilacético.

E: Preparación de dimetil-(S)-alfa [(4S)-5-metoxycarbonil-2,6-dimetil-4-(3-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxil] butanodioato

Se hace reaccionar dimetil-(S)-alfa (acetoacetoxi)-butanodioato con m-nitrobenzaldehído y metil-3-aminocrotonato según el proceso descrito en el Ejemplo 3A para obtener el compuesto del título.

De manera similar, el dietil-(S)-alfa [(4S)-5-metoxicarbonil-2,6-dimetil-4-(3-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxi] butanodioato se prepara usando dietil-(S)-alfa (acetoacetoxi)-butanodioato.

Ejemplo 4: Preparación de ácido (R)-5-(metoxicarbonil)-2,6-dimetil-4-(3-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxílico

Una mezcla de (2S,3S)-dimetil-2,3-bis [(4S)-5-metoxicarbonil-2,6-dimetil-4-(3-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxi] butanodioato (0,2 kg, 0,248 mol) e hidróxido de potasio (85 %) (0,049 kg, 0,873 mol) en etilenglicol (0,6 l) se calentó de 60 °C a 70 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió de 25 °C a 30 °C seguido de la adición de agua (2 l). La mezcla se trató con diclorometano (3 x 1 l) y a continuación se sometió a separación de capas. El pH de la capa acuosa se ajustó de 4 a 5 mediante la adición de ácido acético (43 ml). El precipitado obtenido se filtró, se lavó con agua (2 l) y se secó a 50-55 °C para obtener el producto del título como un sólido. Rendimiento: 0,121 kg (73 %); Pureza química: más del 96 %; Pureza quiral: más del 99 %.

Alternativamente, un compuesto seleccionado entre (2S,3S)-dietil-2,3-bis [(4S)-5-metoxicarbonil-2,6-dimetil-4-(3-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxi] butanodioato, (1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metil-1-[(4S)-5-metoxicarbonil -2,6-dimetil-4-(3-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxi] ciclohexano, éster metílico del ácido (S)-alfa [(4S)-5-metoxicarbonil-2,6-dimetil-4-(3-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxi] fenilacético, éster etílico del ácido (S)-alfa [(4S)-5-metoxicarbonil-2,6-dimetil-4-(3-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxi] fenilacético, dimetil-(S)-alfa [(4S)-5-metoxicarbonil-2,6-dimetil-4-(3-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxi] butanodioato o dietil-(S)-alfa [(4S)-5-metoxicarbonil-2,6-dimetil-4-(3-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxi] butanodioato se somete a hidrólisis usando las condiciones de reacción descritas en el Ejemplo 4 para obtener el compuesto del título.

Ejemplo 5: Preparación de (3'S,4S)-1-bencil-3-pirrolidinil-metil-1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-(3-nitrofenil)-3,5-piridindicarboxilato

Método I:

Se tomaron ácido (R)-5-(metoxicarbonil)-2,6-dimetil-4-(3-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxílico (5,0 g, 0,015 mol) y dimetilformamida (6,8 ml) en cloruro de metileno (28 ml) para obtener una mezcla. A esta mezcla se le añadió cloruro de tionilo (1,85 g, 0,016 mol) de -10 °C a 0 °C y la mezcla se agitó durante 2 horas. A la mezcla se le añadió una solución de (S)-1-bencil-3-hidroxipirrolidina (2,78 g, 0,016 mol) en cloruro de metileno (17 ml) gota a gota a una temperatura de -20 °C a -10 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas y a continuación se inactivó con agua (57 ml). Las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con una solución de bicarbonato de sodio al 10 % (2 x 18 ml) seguido de agua (57 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y a continuación se destiló para obtener el producto del título como un aceite. Rendimiento: 6,8 g (92 %).

Método II:

Ácido (R)-5-(metoxicarbonil)-2,6-dimetil-4-(3-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxílico (25 g, 0,075 mol), N,N'-diciclohexilcarbodiimida (15,53 g, 0,075 mol), 4-dimetilaminopiridina (1,75 g, 0,014 mol) y (S)-1-bencil-3-hidroxipirrolidina (13,61 g, 0,077 mol) se recogieron en tolueno (250 ml) para obtener una mezcla. La mezcla se calentó a reflujo durante 3 horas. A continuación, la mezcla se enfrió a 25 °C a 30 °C y se mantuvo a la misma temperatura con agitación durante 3 horas. La mezcla se filtró y el filtrado se lavó con agua (150 ml), solución de bicarbonato de sodio al 5 % (150 ml) y agua (150 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se destiló para obtener el producto del título como un aceite. Rendimiento: 36,6 g (99 %).

Ejemplo 6: Preparación de (3'S,4S)-1-bencil-3-pirrolidinil-metil-1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-(3-nitrofenil)-3,5-piridindicarboxilato malato

Se disolvió (3'S,4S)-1-bencil-3-pirrolidinil-metil-1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-(3-nitrofenil)-3,5-piridindicarboxilato (36,6 g, 0,074 mol) en acetona (230 ml) para obtener una solución. A esta solución se le añadió ácido L-málico (9,97 g, 0,074 mol) y la mezcla obtenida se mantuvo con agitación durante aproximadamente 4 a 8 horas a 25 °C a 30 °C seguido de enfriamiento a 0 a 5 °C. La mezcla se mantuvo con agitación a la misma temperatura durante 1 a 2 horas. La mezcla se filtró y el producto obtenido se secó a 55-60 °C para obtener el producto del título como un sólido. Rendimiento: 37,5 g (80 %) Pureza química (HPLC): más del 98 %; Pureza quiral (HPLC): más del 98 %.

Ejemplo 7:

a) Purificación de (3'S,4S)-1-bencil-3-pirrolidinil-metil-1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-(3-nitrofenil)-3,5-piridindicarboxilato malato

(3'S,4S)-1-bencil-3-pirrolidinil-metil-1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-(3-nitrofenil)-3,5-piridindicarboxilato malato (35 g, 0,056 mol) se trató con metanol (560 ml) para obtener una suspensión. La suspensión se calentó de 60 °C a 70 °C para obtener una solución transparente. La solución se concentró a presión atmosférica para reducir el

volumen y la mezcla obtenida se agitó durante aproximadamente 7 a 8 horas de 25 °C a 30 °C. El precipitado obtenido se filtró, se lavó con metanol (2 x 20 ml) y se secó de 55 °C a 60 °C para producir el producto del título puro como un sólido. Rendimiento: 28,8 g (82 %).

Pureza química (HPLC): más del 99 %; Pureza quiral (HPLC): más del 99 %.

b) El (3'S,4S)-1-bencil-3-pirrolidinil-metil-1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-(3-nitrofenil)-3,5-piridindicarboxilato malato obtenido del Ejemplo 7a (27 g, 0,043 mol) se trató con metanol (486 ml) para obtener una suspensión. La suspensión se calentó de 60 °C a 70 °C para obtener una solución transparente. La solución se concentró a presión atmosférica para reducir el volumen y la mezcla obtenida se agitó durante aproximadamente 7 a 8 horas a 25 °C a 30 °C. El precipitado obtenido se filtró, se lavó con metanol (2 x 15 ml) y se secó de 55 °C a 60 °C para producir el producto del título puro como un sólido. Rendimiento: 24 g (89 %).

Pureza química (HPLC): más del 99,2 %; Pureza quiral (HPLC): más del 99,2 %.

c) El (3'S,4S)-1-bencil-3-pirrolidinil-metil-1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-(3-nitrofenil)-3,5-piridindicarboxilato malato obtenido del Ejemplo 7b (23 g, 0,037 mol) se trató con metanol (414 ml) para obtener una suspensión. La suspensión se calentó de 60 °C a 70 °C para obtener una solución transparente. La solución se trató con carbón activado (1,25 g) seguido de agitación de la mezcla durante media hora a 60 °C a 70 °C. A continuación, la mezcla se filtró a través de un lecho Hyflo. A continuación, el lecho se lavó con metanol caliente (23 ml). El filtrado se concentró a presión atmosférica para reducir el volumen. La mezcla obtenida se agitó durante 7 a 8 horas a una temperatura de 25 °C a 30 °C. El precipitado obtenido se filtró, se lavó con metanol (2 x 20 ml) y se secó de 55 °C a 60 °C para producir el producto del título puro como un sólido. Rendimiento: 20,4 g (89 %).

Pureza química (HPLC): más del 99,4 %; Pureza quiral (HPLC): más del 99,5 %.

Ejemplo 8: Preparación de clorhidrato de (3'S,4S)-1-bencil-3-pirrolidinil-metil-1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-(3-nitrofenil)-3,5-piridinadicarboxilato

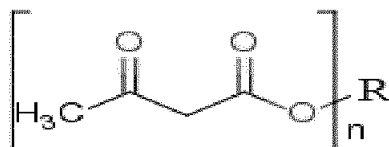
El (3'S,4S)-1-bencil-3-pirrolidinil-metil-1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-(3-nitrofenil)-3,5-piridindicarboxilato malato (17 g, 0,027 mol) se recoge en diclorometano (102 ml) para obtener una suspensión. La suspensión se trató con una solución de bicarbonato de sodio al 6,5 % (71 ml) para obtener una mezcla y la mezcla se agitó durante media hora a una temperatura de 25 °C a 30 °C. La mezcla se sometió a separación de capas. La capa orgánica se lavó con agua (85 ml) y a continuación se concentró para obtener un aceite. La sustancia oleosa se destiló con acetona (17 ml) para obtener un sólido. El sólido obtenido se disolvió en acetona (173 ml) para obtener una solución transparente, se filtró y se lavó con acetona (27 ml). A esta solución se le añadió HCl conc. (35 %) (3,4 g, 0,033 mol) gota a gota y la mezcla se agitó durante 2 horas de 25 °C a 30 °C. El precipitado obtenido se filtró, se lavó con acetona (2 x 17 ml) y se secó para obtener el producto del título como un sólido. Rendimiento: 12,6 g (88 %).

Pureza química (HPLC): más del 99,5 %; Pureza quiral (HPLC): más del 99,5 %.

REIVINDICACIONES

1. Un proceso para la preparación de Barnidipina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, que comprende las etapas de:

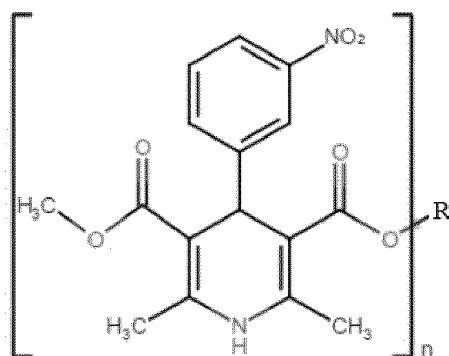
a) proporcionar un compuesto quiral de Fórmula II,



Fórmula II

donde R es un resto auxiliar quiral; y $n = 1 - 4$;

b) tratar dicho compuesto quiral de Fórmula II con m-nitrobenzaldehído y metil-3-aminocrotonato en condiciones de reacción de Hantzsch para obtener un compuesto quiral de Fórmula III;



Fórmula III

donde R es un resto auxiliar quiral; y $n = 1 - 4$; y

c) convertir dicho compuesto quiral de Fórmula III en Barnidipina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde dicho

resto auxiliar quiral se selecciona del grupo que consiste en butanodioato (2S,3S)-disustituido, (1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metilciclohexilo, N-bencil-3(S)-pirrolidinilo, éster del ácido fenilacético (S)-alfa sustituido y butanodioato (S)-alfa-sustituido.

2. El proceso según la reivindicación 1, en donde dicho compuesto quiral de Fórmula II se prepara haciendo reaccionar un reactivo auxiliar quiral con diceteno, ácido acetoacético o uno de sus derivados.

3. El proceso según la reivindicación 2, en donde dicho reactivo auxiliar quiral se selecciona entre ácido 2S,3S-dihidroxiutanodioico, éster del ácido 2S,3S-dihidroxiutanodioico, (1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metil-ciclohexanol, N-bencil-3(S)-hidroxipirrolidina, ácido (S)-alfa hidroxifenilacético, éster del ácido (S)-alfa hidroxifenilacético, ácido (S)-alfa hidroxibutanodioico o éster del ácido (S)-alfa hidroxibutanodioico y dicho derivado del ácido acetoacético se selecciona entre éster del ácido acetoacético o 2,2,6-trimetil-4H-1,3-dioxin-4-ona.

4. El proceso según la reivindicación 1, en donde dicho compuesto de Fórmula II se selecciona del grupo que consiste en (2S,3S)-dimetil 2,3-bis (3-oxobutanoiloxi) butanodioato, (2S,3S)-dietil 2,3-bis (3-oxobutanoiloxi) butanodioato, (1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metil-1-(3-oxobutanoiloxi) ciclohexano, (3S)-(acetoacetoxi)-1-bencilpirrolidina, éster metílico del ácido (S)-alfa (acetoacetoxi) fenilacético, éster etílico del ácido (S)-alfa (acetoacetoxi) fenilacético, dimetil-(S)-alfa (acetoacetoxi) butanodioato y dietil-(S)-alfa (acetoacetoxi) butanodioato y dicho compuesto de Fórmula III se selecciona del grupo que consiste en (2S,3S)-dimetil-2,3-bis [(4S)-5-metoxicarbonil-2,6-dimetil-4-(3-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxi] butanodioato, (2S,3S)-dietil-2,3-bis [(4S)-5-metoxicarbonil-2,6-dimetil-4-(3-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxi] butanodioato, (1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metil-1-[(4S)-5-metoxicarbonil-2,6-dimetil-4-(3-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxi] ciclohexano, (3'S,4S)-1-bencil-3-pirrolidinil-metil-1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-(3-nitrofenil)-3,5-piridin dicarboxilato, éster metílico del ácido (S)-alfa [(4S)-5-metoxicarbonil-2,6-dimetil-4-(3-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxi] fenilacético, éster etílico del ácido (S)-alfa [(4S)-5-metoxicarbonil-2,6-dimetil-4-(3-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxi] fenilacético, dimetil-(S)-alfa [(4S)-5-metoxicarbonil-2,6-dimetil-4-(3-

nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxil] butanodioato y dietil-(S)-alfa [(4S)-5-metoxicarbonil-2,6-dimetil-4-(3-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxil] butanodioato.

5. El proceso según la reivindicación 1, en donde dicha reacción de Hantzsch se lleva a cabo en presencia de un disolvente seleccionado entre metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, tolueno, acetonitrilo, DMF, ciclohexano o etilenglicol.

6. El proceso según la reivindicación 1, en donde dicho compuesto quiral de Fórmula III se convierte en Barnidipina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables mediante un proceso que comprende las etapas de:

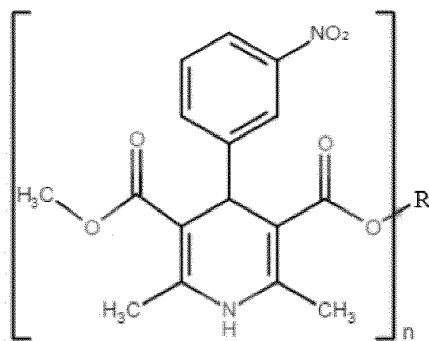
- someter dicho compuesto quiral de Fórmula III a hidrólisis selectiva para obtener ácido (R)-5-(metoxicarbonil)-2,6-dimetil-4-(3-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxílico; y
- convertir dicho ácido (R)-5-(metoxicarbonil)-2,6-dimetil-4-(3-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxílico en barnidipina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables,

en donde dicho compuesto quiral de Fórmula III se selecciona del grupo que consiste en (2S,3S)-dimetil-2,3-bis [(4S)-5-metoxicarbonil-2,6-dimetil-4-(3-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxil] butanodioato, (2S,3S)-dietil-2,3-bis [(4S)-5-metoxicarbonil-2,6-dimetil-4-(3-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxil] butanodioato, (1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metil-1-[(4S)-5-metoxicarbonil-2,6-dimetil-4-(3-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxil] ciclohexano, éster metílico del ácido (S)-alfa [(4S)-5-metoxicarbonil-2,6-dimetil-4-(3-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxil] fenilacético, éster etílico del ácido (S)-alfa [(4S)-5-metoxicarbonil-2,6-dimetil-4-(3-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxil] fenilacético, dimetil-(S)-alfa [(4S)-5-metoxicarbonil-2,6-dimetil-4-(3-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxil] butanodioato y dietil-(S)-alfa [(4S)-5-metoxicarbonil-2,6-dimetil-4-(3-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxil] butanodioato.

7. El proceso según la reivindicación 6, en donde dicha hidrólisis selectiva en la etapa a) se lleva a cabo en presencia de una base seleccionada entre hidróxido de potasio, hidróxido de sodio, hidróxido de litio, hidróxido de calcio o hidróxido de cesio y un disolvente seleccionado entre etilenglicol, 1,3-propanodiol, 1,4-butanodiol, terc-butanol, n-butanol, alcohol isopropílico, etanol, metanol, n-propanol, n-pentanol, alcohol isoamílico, acetona, tetrahidrofurano, dimetoxietano, polietilenglicol o agua.

8. El proceso según la reivindicación 7, en donde dicha hidrólisis selectiva se lleva a cabo en presencia de etilenglicol a una temperatura de aproximadamente 50 °C a 70 °C.

9. Un proceso para la preparación de Barnidipina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables que comprende las etapas de:



Fórmula III

- proporcionar un compuesto quiral de Fórmula III, donde R es un resto auxiliar quiral; y n = 1 - 4;
- someter dicho compuesto quiral de Fórmula III a hidrólisis selectiva para obtener ácido (R)-5-(metoxicarbonil)-2,6-dimetil-4-(3-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxílico; y
- convertir dicho ácido (R)-5-(metoxicarbonil)-2,6-dimetil-4-(3-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxílico en Barnidipina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables,

en donde dicho compuesto quiral de Fórmula III se selecciona entre (2S,3S)-dimetil-2,3-bis [(4S)-5-metoxicarbonil-2,6-dimetil-4-(3-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxil] butanodioato, (2S,3S)-dietil-2,3-bis [(4S)-5-metoxicarbonil-2,6-dimetil-4-(3-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxil] butanodioato, (1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metil-1-[(4S)-5-metoxicarbonil-2,6-dimetil-4-(3-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxil] ciclohexano, éster metílico del ácido (S)-alfa [(4S)-5-metoxicarbonil-2,6-dimetil-4-(3-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxil] fenilacético, éster etílico del ácido (S)-alfa [(4S)-5-metoxicarbonil-2,6-dimetil-4-(3-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxil] fenilacético, dimetil-(S)-alfa [(4S)-5-metoxicarbonil-2,6-dimetil-4-(3-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxil] butanodioato o dietil-(S)-alfa [(4S)-5-metoxicarbonil-2,6-dimetil-4-(3-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxil] butanodioato.

10. El proceso según la reivindicación 9, en donde dicha hidrólisis selectiva se lleva a cabo en presencia de una base seleccionada entre hidróxido de potasio, hidróxido de sodio, hidróxido de litio, hidróxido de calcio o hidróxido de cesio y un disolvente seleccionado entre etilenglicol, 1,3-propanodiol, 1,4-butanodiol, terc-butanol, n-butanol, alcohol isopropílico, etanol, metanol, n-propanol, n-pentanol, alcohol isoamílico, acetona, tetrahidrofurano, dimetoxietano, polietilenglicol o agua.

11. El proceso según la reivindicación 6 o la reivindicación 10, en donde dicho ácido (R)-5-(metoxycarbonil)-2,6-dimetil-4-(3-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxílico se convierte en Barnidipina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, que comprende las etapas de:

- acoplar el ácido (R)-5-(metoxycarbonil)-2,6-dimetil-4-(3-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxílico con (S)-1-bencil-3-hidroxipirrolidina en presencia de un agente activador de ácido seleccionado entre cloruro de tionilo, pentacloruro de fósforo, cloruro de oxalilo, cloruro de pivaloilo, N,N'-díciclohexilcarbodiimida (DCC), 1,1'-carbonyldiimidazol (CDI) o 3-(etiliminometilnamino)-N,N-dimetilpropan-1-amina (EDC) para obtener Barnidipina;
- opcionalmente convertir dicha Barnidipina en una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

12. El proceso según la reivindicación 11, en donde dicha Barnidipina obtenida en la etapa a) se purifica mediante un proceso que comprende las etapas de:

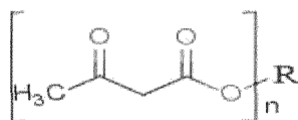
- tratar la Barnidipina con un agente formador de sales para obtener la sal de adición de ácido de la Barnidipina;
- purificar dicha sal de adición de ácido de la Barnidipina; y
- convertir la sal de adición de ácido de la Barnidipina pura en Barnidipina,

en donde dicho agente formador de sales es un agente de resolución quiral.

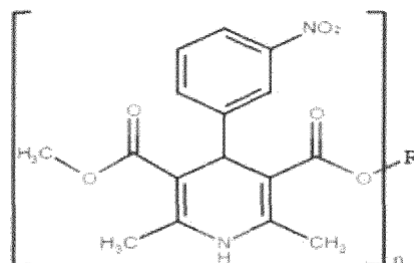
13. El proceso según la reivindicación 12, en donde dicho agente de resolución quiral se selecciona entre ácido L-málico, ácido D-málico, ácido L-tartárico, ácido D-tartárico, ácido dibenzoil-L-tartárico, ácido dibenzoil-D-tartárico, ácido di-p-toluoil-L-tartárico o ácido di-p-toluoil-D-tartárico.

14. Un proceso para la preparación de ácido (R)-5-(metoxycarbonil)-2,6-dimetil-4-(3-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxílico que comprende las etapas de:

- proporcionar un compuesto quiral de Fórmula II o Fórmula III,



Fórmula II



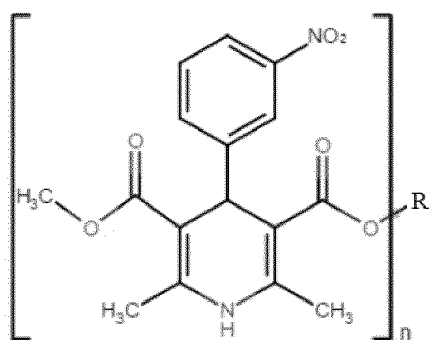
Fórmula III

donde R es un resto auxiliar quiral; y n = 1 - 4; y

- convertir dicho compuesto quiral de Fórmula II o Fórmula III en ácido (R)-5-(metoxycarbonil)-2,6-dimetil-4-(3-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxílico, en donde dicho resto auxiliar quiral se selecciona del grupo que consiste en butanodioato (2S,3S)-disustituido, (1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metil-ciclohexilo, N-bencil-3(S)-pirrolidinilo, éster del ácido fenilacético (S)-alfa sustituido y butanodioato (S)-alfa-sustituido.

15. El proceso según la reivindicación 14, en donde dicho ácido (R)-5-(metoxycarbonil)-2,6-dimetil-4-(3-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxílico se convierte en Barnidipina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

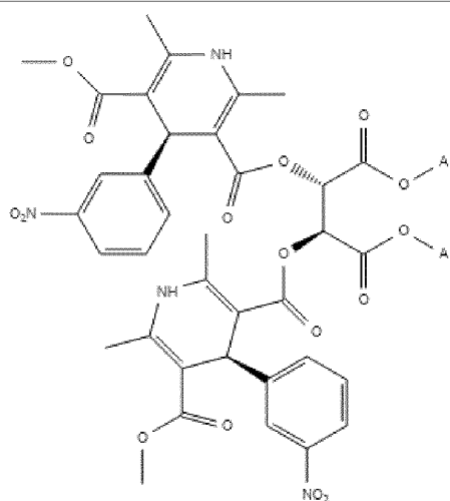
16. Un compuesto quiral de Fórmula III



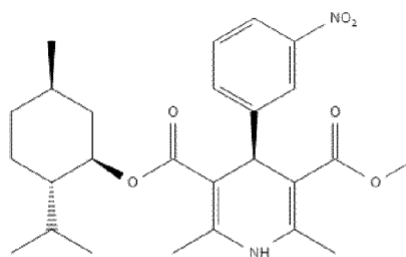
Fórmula III

5 donde R es un resto auxiliar quiral seleccionado del grupo que consiste en butanodioato (2S,3S)-disustituido, (1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metil-ciclohexilo, éster del ácido fenilacético (S)-alfa-sustituido y butanodioato (S)-alfa sustituido; y n = 1 o 2.

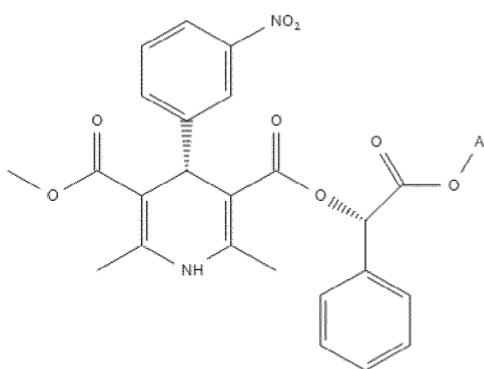
10 17. El compuesto según la reivindicación 16, en donde dicho compuesto se selecciona entre las Fórmulas III A, III B, III D o III E,



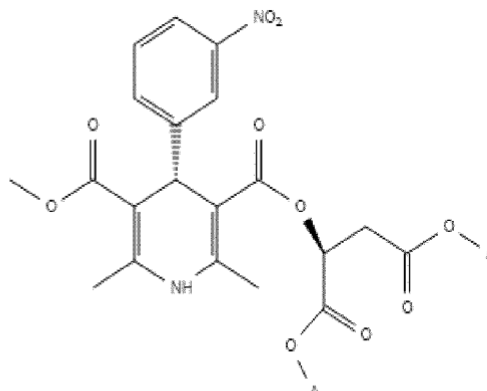
Fórmula III A



Fórmula III B



Fórmula III D



Fórmula III E

donde A se selecciona entre metilo, etilo, n-propilo, isopropilo o bencilo.

18. Uso de un compuesto de Fórmula II y/o Fórmula III en la preparación de Barnidipina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

- 5 19. El uso según la reivindicación 18, en donde el compuesto de Fórmula III se somete a hidrólisis selectiva en presencia de etilenglicol para preparar Barnidipina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

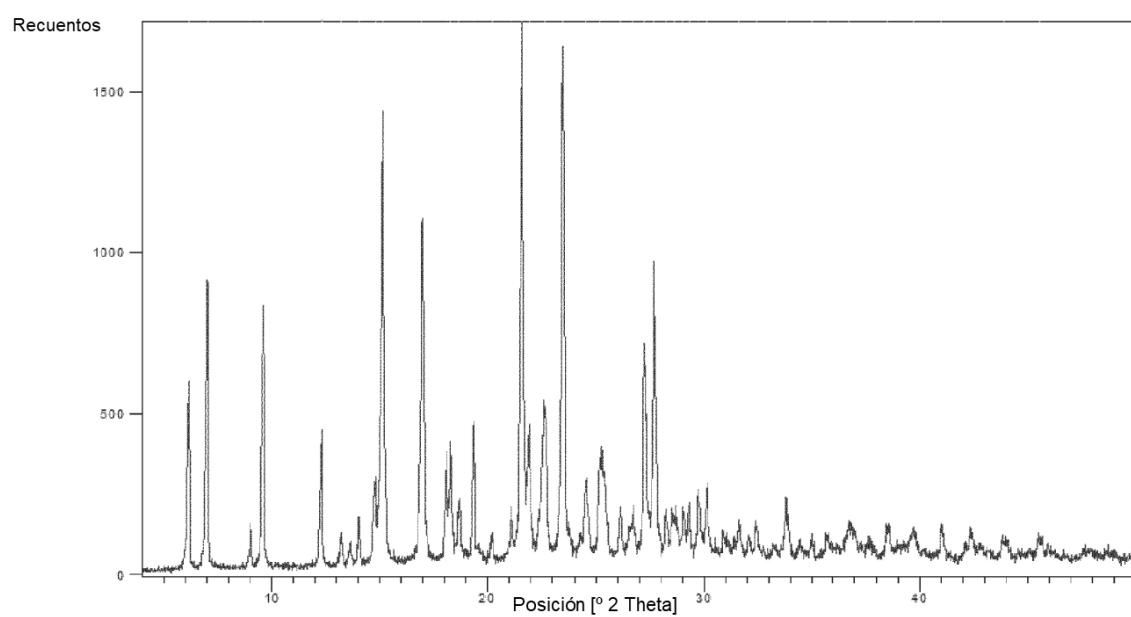


Fig. 1

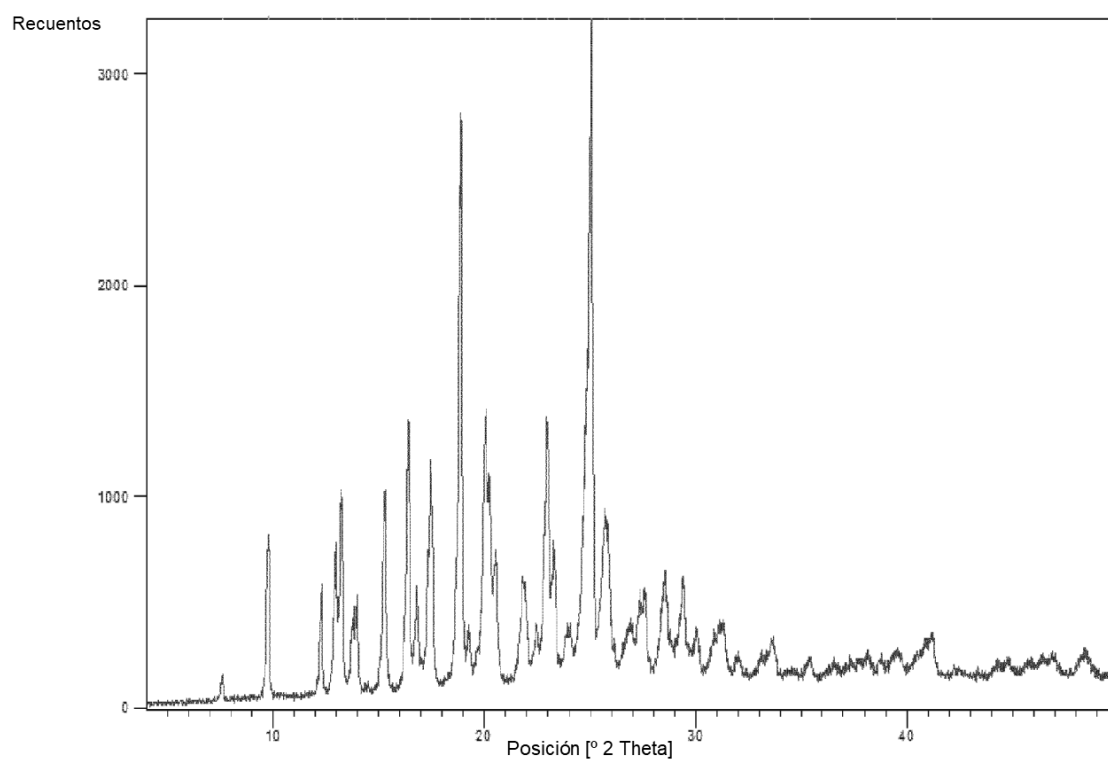


Fig. 2