



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 359 415**

51 Int. Cl.:
A61K 31/663 (2006.01)
C07F 9/38 (2006.01)
A61P 19/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05799731 .4**
96 Fecha de presentación : **25.10.2005**
97 Número de publicación de la solicitud: **1807090**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **18.07.2007**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de ibandronato.**

30 Prioridad: **29.10.2004 EP 04105407**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
23.05.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
23.05.2011

73 Titular/es: **F. Hoffmann-La Roche AG.**
Grenzacherstrasse 124
4070 Basel, CH

72 Inventor/es: **Baetz, Friedrich y**
Junghans, Bernd

74 Agente: **Isern Jara, Jorge**

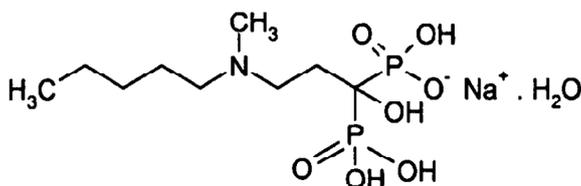
ES 2 359 415 T3

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

5 Procedimiento para la preparación de Ibandronato

El presente invento se refiere a un procedimiento para la preparación del monohidrato de la sal monosódica del ácido 3-(N-metil-N-pentil)amino-1-hidroxiopropan-1,1-difosfónico (Ibandronato) con la fórmula siguiente



10 El Ibandronato es uno de los fármacos antirresortivos mas potentes que inhibe directamente la actividad de los osteoclastos y presenta una alternativa farmacológica efectiva para controlar la hipercalcemia. El Ibandronato se une a la hidroxiapatita en el hueso calcificado, volviéndolo resistente a disolución hidrolítica por fosfatasas, inhibiendo así la resorción ósea tanto normal como anormal. Este fármaco aumenta la masa ósea y disminuye el riesgo de fracturas y es por consiguiente particularmente bien adaptado para enfermedades óseas y metabólicas del calcio tal como, por ejemplo, osteoporosis o enfermedad de Paget (EP-A 02522504).

20 Para la preparación de Ibandronato se conocen en el estado del arte y han sido considerados los procesos siguientes.

Por ejemplo, la EP 0402152 describe la preparación de trihidrato monosódico de ácido 4-amino-1-hidroxiutiliden-1-bisfosfónico cristalino, llevado a cabo en una etapa en presencia de trihaluro de fósforo, ácido fosforoso y ácido metansulfónico. Este proceso permite que la mezcla reaccional permanezca fluida.

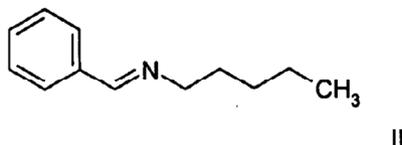
25 La WO 03/097655 describe la preparación de un ácido bisfosfónico que incluye la etapa de combinar un ácido carboxílico con ácido fosforoso y cloruro de fosforilo en presencia de un diluyente. El citado diluyente incluye hidrocarburos aromáticos tales como tolueno, xileno y benceno o fluidos de silicona inertes tal como polidimetilsiloxano y polimetilfenilsiloxano. Además documentación en J. Med. Chem 2002, 45, 3721; en J. Am Chem. Soc. 1920, 42(1), 107-116; Bull. of the Academy of Sciences of the USSR Division of Chemical Sciences 1988, 37(4), 708-712 y J. Am. Chem. Soc. 1958, 80(16) 4320-4323 describen procesos para la preparación de bisfosfonatos o etapas útiles en estos procesos.

Sin embargo, los métodos descritos en el arte no son satisfactorios con respecto a rendimiento y pureza.

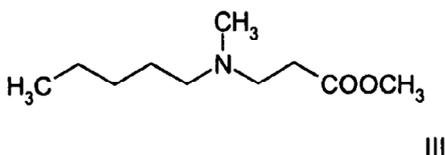
35 Por consiguiente el objeto del presente invento fue hallar un nuevo procedimiento para producir Ibandronato con altos rendimiento y con sub-productos residuales reducidos.

Se ha encontrado que el objeto puede obtenerse con el procedimiento del presente invento que comprende:

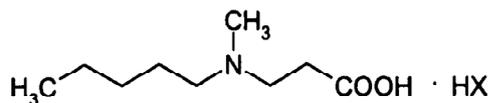
40 (a) condensación de N-pentilamina con benzaldehído para producir la N-benciliden-N-pentilamina de fórmula II



45 (b) transformación de N-benciliden-N-pentilamina en la N-metil-N-pentilamina con un agente metilante
 (c) conversión de la N-metil-N-pentilamina con metil acrilato en el metiléster de N-metil-N-pentil-β-alanina de la fórmula III



(d) hidrólisis de éster metílico de N-metil-N-pentil-β-alanina y formación subsiguiente del hidrohalegenuro para producir el compuesto de fórmula IV



IV

en donde X es un halógeno, (e) bisfosforilación del compuesto de fórmula IV por medio de cloruro de fosforilo y ácido fosforoso y después de adición de hidróxido sódico formación del monohidrato de la sal monosódica.

5

La primera etapa a) del procedimiento del presente invento comprende la condensación de N-pentilamina con benzaldehído para producir la N-benciliden-N-pentilamina de fórmula II.

10

Esta condensación puede llevarse a cabo en un disolvente apropiado tal como alcoholes alifáticos, a una temperatura de reacción entre 40°C y 90°C, de preferencia en metanol entre 70°C y 75°C.

La segunda etapa b) del procedimiento del presente invento comprende la transformación de la N-benciliden-N-pentilamina en la N-metil-N-pentilamina con un agente metilante.

15

Se utilizan agentes metilantes tales como halogenuros de metilo o sulfato de dimetilo, pero de preferencia sulfato de dimetilo. La reacción como norma tiene lugar a una temperatura entre 80°C y 110°C, de preferencia entre 90°C y 100°C. El benzaldehído generado puede separarse opcionalmente mediante destilación de vapor y la N-metil-N-pentilamina resultante puede aislarse de la fase acuosa con cualquier medio conocido por el experto en el arte tal como mediante adición de una base y extracción de la solución básica con un disolvente orgánico apropiado tal como un éter alifático, de preferencia con diisopropiléter. El producto puede luego purificarse por ejemplo mediante destilación.

20

En una tercera etapa (c) del procedimiento del presente invento se convierte la N-metil-N-pentilamina con metil acrilato en el metiléster de N-metil-N-pentil-β-alanina de la fórmula III.

25

Esta conversión puede llevarse a cabo en un disolvente apropiado tal como alcohol alifático, un éter alifático o una mezcla de éter/alcohol, pero de preferencia en metanol a una temperatura de reacción entre 10°C y 65°C, de preferencia entre 15°C y 25°C. El aislamiento del éster metílico de N-metil-N-pentil-β-alanina puede llevarse a cabo con técnicas conocidas por el experto en el arte tal como mediante destilación.

30

En la etapa (d) del procedimiento del presente invento la hidrólisis del éster metílico de N-metil-N-pentil-β-alanina y formación subsiguiente del hidrohalegeno tiene lugar para producir el compuesto de fórmula IV.

35

La hidrólisis se lleva a cabo usualmente sometiendo a reflujo el éster metílico de N-metil-N-pentil-β-alanina en un ácido mineral diluido, pero de preferencia en agua por lo menos hasta que no puede detectarse educto de éster. La formación subsiguiente del hidrohalegeno tal como el bromhidrato o el clorhidrato, de preferencia del clorhidrato (X=Cl) se efectúa como norma mediante la adición de una solución acuosa de ácido clorhídrico. El clorhidrato de N-metil-N-pentil-β-alanina resultante puede aislarse destilando el agua y mediante una cristalización del residuo en un disolvente apropiado tal como tolueno/acetona o metil etil cetona, de preferencia en metil etil cetona.

40

La etapa (e) del presente invento comprende la bisfosforilación del compuesto de fórmula IV por medio de cloruro de fosforilo y ácido fosforoso y la formación del monohidrato de la sal monosódica.

45

La bisfosforilación del clorhidrato de N-metil-N-pentil-β-alanina puede tener lugar en presencia de un disolvente no aromático o sin disolvente presente. Se prefiere utilizar un disolvente no aromático.

Disolventes no aromáticos apropiados son ésteres de ácido fosfórico, ésteres de ácido fosfónico o ésteres de ácido carbónico. El disolvente preferido es dietilcarbonato.

50

Como agente de fosforilación se utiliza una mezcla de cloruro de fosforilo y ácido fosforoso. La relación molar clorhidrato de N-metil-N-pentil-β-alanina/cloruro de fosforilo/ácido fosforoso es una norma elegida entre 1:3:3 a 1:1,4:2,4, de preferencia 1:1,6:2,4 a 1:1,4:2,4.

55

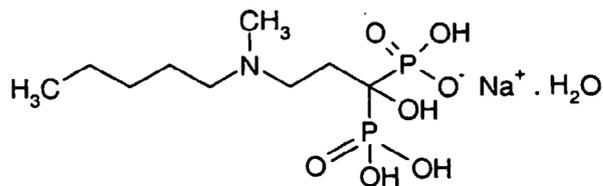
Durante la bisfosforilación la temperatura de reacción se mantiene convenientemente en un rango entre 60°C y 100°C, de preferencia 80°C a 90°C.

En caso de utilizarse un disolvente no aromático este se separa idealmente mediante la adición de agua y subsiguiente destilación azeotrópica.

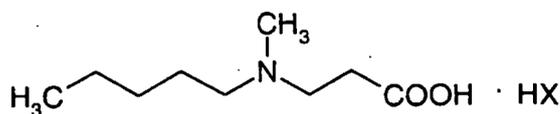
Con el fin de aislar el monohidrato de la sal monosódica del ácido 3-(N-metil-N-pentil)amino-1-hidroxi-propan-1,1-difosfónico se ajusta el pH de la mezcla de reacción acuosa restante a un pH entre alrededor de 3,5 y 6, de preferencia entre 4,4 y 4,5 con una solución acuosa del hidróxido sódico a una temperatura en la gama de alrededor de 20°C a 25°C.

5 El lbandronato así obtenido puede cristalizarse en disolventes apropiados tal como alcoholes alifáticos/agua o cetonas alifáticas/agua, de preferencia en etanol/agua y acetona/agua.

10 Otro objeto del presente invento es proporcionar un procedimiento para la preparación monohidrato de la sal monosódica del ácido 3-(N-metil-N-pentil)amino-1-hidroxi-propan-1,1-difosfónico de la fórmula I



cuyo procedimiento comprende la bisfosforilación del compuesto de fórmula IV



IV

15 en donde X es un halógeno, por medio de cloruro de fosforilo y ácido fosforoso y la formación del monohidrato de la sal monosódica.

20 Las modalidades preferidas de este procedimiento se describen en la etapa e) como antes. La descripción de la etapa e) se incorpora aquí como referencia.

El procedimiento del presente invento permite producir el monohidrato de la sal monosódica del ácido 3-(N-metil-N-pentil)-amino-1-hidroxiopropan-1,1-difosfónico de la fórmula I con excelente rendimiento y calidad.

25 **Ejemplos**

a) Preparación de N-benciliden-N-pentilamina

30 Se adicionaron 100 g (1,15 mol) de N-pentilamina a 200 ml de metanol a una temperatura de 22°C. Se adicionaron 121,8 g (1,15 mol) de benzaldehído. Se sometió a reflujo la mezcla y a continuación se separó por destilación metanol. La N-benciliden-N-pentilamina residual 199,8 g (99,4%) se utilizó en la etapa siguiente.

b) Preparación de N-metil-N-pentilamina

35 Se agitó 60 g (457,7 mmol) de sulfato de dimetilo y 67 g (382,2 mmol) de N-benciliden-N-pentilamina a una temperatura de 90-100°C y se adicionó a la mezcla 117 ml de agua purificada. Se separó el benzaldehído generado mediante destilación de vapor. Se adicionaron 133 ml de éter diisopropílico y 54 ml de solución de hidróxido sódico (50%). Se separó la fase acuosa. Se separó por destilación éter diisopropílico. Se adicionaron 3,3 g de hidróxido sódico al residuo para ligar el agua residual. El residuo, N-metil-N-pentilamina cruda se purificó mediante destilación (29,4 g; 76%).

40 c) Preparación de éster metílico de N-metil-N-pentil-β-alanina

Se adicionaron 106 g (1,05 mol) de N-metil-N-pentilamina a metanol enfriado de una temperatura de 0,5°C. Se adicionó 108 g (1,25 mol) de metil acrilato a la solución y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 8 horas. Luego se separó por destilación metanol en vacío y se purificó el residuo mediante destilación para obtener 188,6 g de éster metílico de N-metil-N-pentil-β-alanina (96,1%).

45 d) Preparación de clorhidrato de N-metil-N-pentil-β-alanina

Se hidrolizaron 68,8 g (367,4 mmol) de éster metílico de N-metil-N-pentil-β-alanina mediante reflujo con 138 ml de agua. Luego se separó parcialmente el agua por destilación y se adicionaron 83 ml (472,7 mmol) de ácido

clorhídrico (19%). Se separó de nuevo por destilación agua y se adicionaron 230 ml de metil etil cetona para eliminar el agua residual mediante destilación azeotrópica. Luego se enfrió la mezcla de reacción hasta 24°C. El producto cristalizado se separó y lavó con metil etil cetona y a continuación se secó en vacío. Se obtuvieron 63,7 g (82,7%) de clorhidrato de N-metil-N-pentil-β-alanina.

5

e1) Preparación del monohidrato de la sal monosódica del ácido 3-(N-metil-N-pentil)amino-1-hidroxiopropan-1,1-difosfónico en presencia de dietil carbonato como diluyente.

10

Se calentó escalonadamente hasta 80°C 250 g (1,19 mol) de clorhidrato de N-metil-N-pentil-β-alanina, 233 g (2,84 mol) de ácido fosforoso, 151 ml (1,65 mol) de cloruro de fosforilo y 900 ml de dietilcarbonato. Después de 2 horas de tiempo de reacción bajo calentamiento continuado se enfrió la mezcla hasta 60°C y se adicionaron 1733 ml de agua, seguido de destilación azeotrópica de dietilcarbonato/agua entre 90 y 101°C. Se adicionaron 358 ml de agua, se sometió a reflujo la mezcla y se separó por destilación agua. Se adicionaron 316 ml de agua y se separó por destilación agua dos veces. Por último se adicionaron 2040 ml de agua y se enfrió el residuo hasta 24°C. Se ajustó el pH a 23°C con solución de hidróxido sódico (50%) a 4,4. Luego se adicionaron 1100 ml de etanol para iniciar la cristalización. Se agitó la suspensión durante 8 horas entre 21 y 22°C. Luego se separó el sólido, se lavó con 344 ml de etanol/agua purificada frío (7/5 V/V), a continuación con 344 ml de acetona/agua purificada (5/2 V/V) y se secó a 60°C.

15

Se obtuvieron 315,6 g (73,7%) del producto del epígrafe en forma de cristales incoloros.

20

Ensayo (titulación complexométrica): 100,6%

e2) Preparación del monohidrato de la sal monosódica del ácido 3-(N-metil-N-pentil)amino-1-hidroxiopropan-1,1-difosfónico.

25

Se calentó escalonadamente hasta 80°C 36,3 g (172,8 mmol) de clorhidrato de N-metil-N-pentil-β-alanina, 33,9 g (413,2 mmol) de ácido fosforoso, 22,75 ml (248,6 mmol) de cloruro de fosforilo. Después de 2 horas de tiempo de reacción bajo calentamiento continuado se enfrió la mezcla hasta 60°C y se adicionaron 251,7 ml de agua. Se sometió a reflujo la mezcla y se separó por destilación agua. Se adicionaron 46 ml de agua y se separó por destilación dos veces agua. Se adicionaron 296,5 ml de agua y se enfrió el residuo hasta 24°C. Se ajustó el pH con solución de hidróxido sódico (50%) a 4,5 a 23°C. Luego se adicionaron 159,7 ml de etanol para iniciar la cristalización. Se agitó la suspensión durante 8 horas a 21-22°C. Luego se separó el sólido, se lavó con 90 ml de etanol/agua purificada frío (3/2 V/V), a continuación con 90 ml de acetona/agua purificada (5/2 V/V) y se secó a 60°C.

30

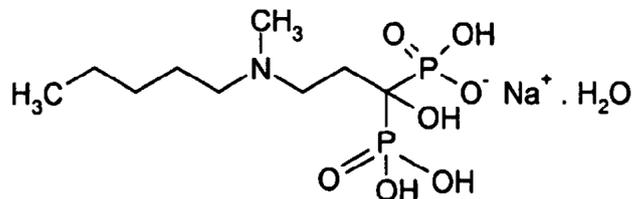
Se obtuvieron 42,6 g (68,6%) del producto del epígrafe en forma de cristales incoloros.

35

Ensayo (titulación complexométrica): 99,8%.

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación del monohidrato de la sal monosódica del ácido 3-(N-metil-N-pentil)amino-1-hidroxiopropan-1,1-difosfónico



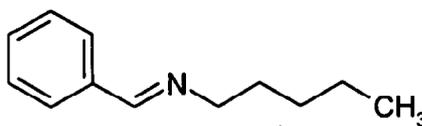
I

5

cuyo procedimiento comprende:

- (a) condensación de N-pentilamina con benzaldehído para producir la N-benciliden-N-pentilamina de fórmula II

10

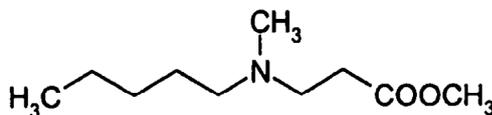


II

- (b) transformación de N-benciliden-N-pentilamina en la N-metil-N-pentilamina con un agente metilante

15

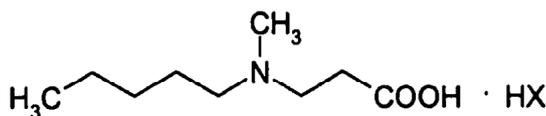
- (c) conversión de la N-metil-N-pentilamina con metil acrilato en el metiléster de N-metil-N-pentil-β-alanina de la fórmula III



III

20

- (d) hidrólisis de éster metílico de N-metil-N-pentil-β-alanina y formación subsiguiente del hidrohalegenuro para producir el compuesto de fórmula IV



IV

25

en donde X es un halógeno,

- (e) bisfosforilación del compuesto de fórmula IV por medio de cloruro de fosforilo y ácido fosforoso y después de adición de hidróxido sódico formación del monohidrato de la sal monosódica.

30

2. Procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque la condensación en la etapa (a) se lleva a cabo en un disolvente apropiado a una temperatura de 40° a 90°C.

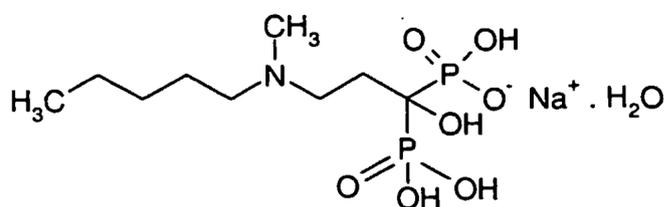
3. Procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1 o 2, caracterizado porque la transformación en la etapa (b) se lleva a cabo a una temperatura de 80°C a 110°C.

35

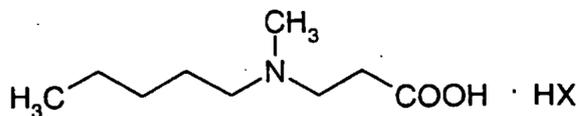
4. Procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1 a 3, caracterizado porque la transformación en la etapa (b) se lleva a cabo con sulfato de dimetilo como agente metilante.

5. Procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1 a 4, caracterizado porque la conversión en la etapa (c) se lleva a cabo en un disolvente apropiado a una temperatura de reacción de 10°C a 65°C.

6. Procedimiento, de conformidad con las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque el disolvente es dietil carbonato.
- 5 7. Procedimiento, de conformidad con las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado porque en la bisfosforilación de la etapa (e la relación molar clorhidrato de N-metil-N-pentil-β-alanina/cloruro de fosforilo/ácido fosforoso se elige entre 1:3:3 a 1:1.4:2.4.
- 10 8. Procedimiento, de conformidad con las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado porque en la bisfosforilación de la etapa (e la temperatura de reacción se elige entre 60°C y 100°C.
9. Procedimiento, de conformidad con las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado porque la formación del monohidrato de la sal monosódica se efectúa ajustando el pH de la mezcla reaccional acuosa a alrededor de 3.5 a 6, con una solución acuosa de hidróxido sódico.
- 15 10. Un procedimiento para la preparación del monohidrato de la sal monosódica del ácido 3-(N-metil-N-pentil)amino-1-hidroxipropan-1,1-difosfónico de la fórmula I



- 20 cuyo procedimiento comprende la bisfosforilación del compuesto de fórmula IV



- 25 en donde X es un halógeno,
por medio de cloruro de fosforilo y ácido fosforoso en un disolvente no aromático y mediante la formación del monohidrato de la sal monosódica.
- 30 11. Procedimiento, de conformidad con la reivindicación 10, caracterizado porque el disolvente es dietil carbonato.
12. Procedimiento, de conformidad con las reivindicaciones 10 a 11, caracterizado porque la relación molar clorhidrato de N-metil-N-pentil-β-alanina/oxiclururo de fósforo/ácido fosforoso se elige entre 1:3:3 a 1.4:2.4.
- 35 13. Procedimiento, de conformidad con las reivindicaciones 10 a 12, caracterizado porque la bisfosforilación se lleva a cabo a temperatura de reacción de 60°C a 100°C.
- 40 14. Procedimiento, de conformidad con las reivindicaciones 10 a 13, caracterizado porque la formación del monohidrato de la sal monosódica se efectúa ajustando el pH de la mezcla reaccional acuosa a alrededor de 3,5 a 6, con una solución acuosa de hidróxido sódico.