



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 365 919**

51 Int. Cl.:  
**C07F 9/38** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04804152 .9**

96 Fecha de presentación : **22.12.2004**

97 Número de publicación de la solicitud: **1716161**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **02.11.2006**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de ácidos alquil y arildifosfónicos y las sales de los mismos.**

30 Prioridad: **23.12.2003 IT MI03A2582**  
**22.01.2004 IT MI04A0080**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**13.10.2011**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**13.10.2011**

73 Titular/es: **TRIFARMA S.p.A.**  
**Via Guido Guarini Matteucci 1**  
**20162 Milano, IT**

72 Inventor/es: **Grassi, Simona y**  
**Volante, Anna**

74 Agente: **Lazcano Gainza, Jesús**

ES 2 365 919 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

**DESCRIPCIÓN**

Procedimiento para la preparación de ácidos alquil y arildifosfónicos y las sales de los mismos

5 La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de ácidos difosfónicos, en particular ácidos risedrónico, zoledrónico e ibandrónico. La invención se refiere además a una sal monosódica del ácido ibandrónico en la forma amorfa, a composiciones farmacéuticas y a un procedimiento para la preparación de los mismos.

10 Los ácidos difosfónicos o sales de los mismos se usan en la terapia para inhibir la reabsorción ósea.

El ibandronato monosódico, por ejemplo, se usa en particular para el tratamiento y la prevención de osteoporosis, hipercalcemia asociada a neoplasias, enfermedad de Paget y patologías relacionadas.

15 El ibandronato monosódico está disponible actualmente en el mercado en la forma cristalina anhidra [RN = 138844-81-2] y monohidratada [RN = 138926-19-9].

La preparación del ácido ibandrónico y sales del mismo se da a conocer en los documentos US 4927814 y DE 3623397.

20 Uno de los principales problemas relacionados con la síntesis de ácidos difosfónicos es la solidificación de la mezcla de reacción, lo que hace difícil llevar a cabo la reacción a escala industrial y no proporciona rendimientos satisfactorios (los rendimientos son generalmente de aproximadamente el 50%).

25 En particular, la producción del ácido risedrónico, zoledrónico e ibandrónico requiere materiales de partida que son costosos y no están fácilmente disponibles.

30 El documento US 4927814 da a conocer la preparación del ácido 1-hidroxi-3-(N-metil-N-pentilamino)propano-1,1-difosfónico (ácido ibandrónico) mediante la reacción del ácido 3-(N-metil-N-pentilamino)propiónico con tricloruro de fósforo y ácido fosforoso en clorobenceno. El disolvente se elimina al final de la reacción mediante decantación y en primer lugar se hidroliza la masa sólida resultante con ácido clorhídrico, luego se filtra, se concentra hasta obtener una masa semifluida y se purifica a través de una resina (Amberlite IR 120). Estas operaciones son particularmente difíciles y peligrosas cuando se llevan a cabo a escala industrial.

35 El documento US 5583122 da a conocer el ácido 1-hidroxi-2-(3-piridil)etano-1,1-difosfónico (ácido risedrónico), pero no se pone como ejemplo su preparación. Por el contrario, la patente da a conocer la síntesis de un isómero, ácido 1-hidroxi-2-(2-piridil)etano-1,1-difosfónico, mediante la reacción del ácido (2-piridil)acético con ácido fosforoso y tricloruro de fósforo en clorobenceno. Al final de la reacción, la mezcla solidifica y debe eliminarse el disolvente mediante decantación. Esta operación es difícil de llevar a cabo a escala industrial y la adición de agua necesaria para hidrolizar la masa sólida es peligrosa. El rendimiento asciende al 52%.

40 El documento EP 1243592 da a conocer la síntesis del ácido risedrónico siguiendo el mismo procedimiento general que el documento US 5583122, partiendo de clorhidrato de ácido (3-piridil)acético. Se aísla el producto con un rendimiento del 50%, sin añadir disolventes para promover la precipitación.

45 El documento US 4939130 da a conocer la síntesis del ácido 1-hidroxi-2-(1-imidazolil)etano-1,1-difosfónico (ácido zoledrónico) mediante la reacción del clorhidrato de ácido (1-imidazolil)acético con tricloruro de fósforo y ácido fosfórico al 85% en clorobenceno. También en este caso se separa una masa semisólida de la mezcla de reacción y debe eliminarse por decantación el clorobenceno.

50 J. Org. Chem. 1995, 60, 8310-8312, menciona que el uso de oxicluro de fósforo y ácido fosforoso provoca la solidificación de la mezcla de reacción.

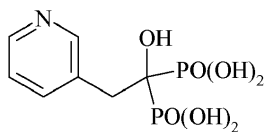
55 El documento IT 1230503 da a conocer la preparación del ácido 8-amino-1-hidroxi octano-1,1-difosfónico mediante la reacción del ácido 8-amino-octanoico con una mezcla de ácido fosforoso y tricloruro de fósforo, con o sin disolventes. Cuando no se usa disolvente, la razón molar óptima de ácido 8-amino-octanoico: ácido fosforoso: tricloruro de fósforo es de 1:3:1,5.

**Descripción de la invención**

60 Se ha descubierto ahora que la reacción de un ácido carboxílico con oxicluro de fósforo y ácido fosforoso en razones bien definidas siempre conduce a una masa fluida que puede agitarse meticulosamente y es adecuada para la producción industrial.

65 Por consiguiente, la presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de ácidos difosfónicos de la fórmula general (I)





y es particularmente ventajoso porque, gracias a la ausencia de disolventes y a la fluidez de la mezcla de reacción, no solo no implica un alto riesgo, sino que también proporciona rendimientos mucho mayores que aquéllos  
5 notificados en la bibliografía, habitualmente del 60% o más.

El ácido ibandrónico obtenido con el método de la invención puede transformarse convenientemente en la sal  
10 sódica, en particular la forma amorfa, lo que es un aspecto adicional de la invención. Se ha descubierto de hecho que la sal monosódica del ácido ibandrónico amorfa es particularmente adecuada para uso farmacéutico. Más particularmente, preparaciones farmacéuticas orales han mejorado la biodisponibilidad en comparación con las disponibles actualmente en el mercado.

El ibandronato monosódico amorfo puede obtenerse con métodos convencionales. Por ejemplo, puede salificarse  
15 ácido ibandrónico con hidróxido, carbonato o bicarbonato de sodio, preferiblemente hidróxido de sodio, para dar una disolución acuosa que, después de filtración opcional, se liofiliza. Como alternativa a la liofilización, el producto puede someterse a secado por pulverización. El ibandronato monosódico obtenido de ese modo es un polvo blanco amorfo con contenido en agua inferior al 3-4%, habitualmente inferior al 2%. Las condiciones de liofilización y secado por pulverización (concentración, temperatura, tiempo, presión) no son críticas y pueden determinarse según  
20 la planta de producción.

En los ejemplos siguientes se muestran condiciones operativas típicas y pueden ajustarse dentro de amplios  
intervalos de los valores notificados, por ejemplo dentro de un intervalo de  $\pm 20$ -30%.

El ibandronato monosódico amorfo así obtenido puede formularse en preparaciones farmacéuticas convencionales,  
25 en particular adecuadas para la administración oral. Las dosis son las mismas que las de las formulaciones ya disponibles en el mercado y pueden reducirse opcionalmente gracias a la biodisponibilidad mejorada de la sal.

La invención se ilustrará a continuación en más detalle por medio de algunos ejemplos.

### 30 Ejemplos

#### Ejemplo 1 - Preparación de ácido risedrónico

35 Se le añade lentamente oxiclورو de fósforo (28,8 g, 0,19 moles) a una mezcla de clorhidrato de ácido (3-piridil)acético (10 g, 0,06 moles) y ácido fosforoso (47 g, 0,58 moles). Se calienta la mezcla fluida hasta 60-70°C durante 24 horas, se le añaden entonces 60 ml de agua a la misma temperatura. Se pone la mezcla a reflujo durante 6 horas, y se le añaden 0,3 g de carbón y se filtra en caliente a través de Celite. Se le añaden a la disolución clarificada 160 ml de acetona. Se filtra el precipitado resultante, se suspende en 50 ml de agua, se disuelve a pH 7,5 (+/- 0,2) con hidróxido de sodio al 30%. Se acidifica la disolución resultante hasta pH 0,8 (+/- 0,2) y se filtra el precipitado y se seca a vacío a 40-50°C hasta obtener un peso constante. Se obtienen 9,8 g de ácido risedrónico puro (rendimiento: 60%).  
40

#### Ejemplo 2 - Preparación de ácido zoledrónico

45 Siguiendo el mismo procedimiento que en el ejemplo 1, usando clorhidrato (1-imidazolil)acético como material de partida, se obtiene el ácido zoledrónico (rendimiento: 62%).

#### Ejemplo 3 - Preparación de ácido ibandrónico

50 Siguiendo el mismo procedimiento que en el ejemplo 1, usando ácido 3-(N-metil-N-pentilamino)propiónico como material de partida, se obtiene el ácido ibandrónico (rendimiento: 59%).

#### Ejemplo 4

55 Se suspende ácido ibandrónico (10 g) en agua (200 ml) y se le añade NaOH 1 M hasta pH 4,3-4,4. Se filtra la disolución transparente a través de un filtro de 0,22 micras, se congela hasta -40°C y se liofiliza (< 100 mbar, 0-40°C), para dar ibandronato monosódico amorfo con un contenido en agua inferior al 2%.

**Ejemplo 5**

5 Se suspende ácido ibandrónico (10 g) en agua (200 ml) y se le añade NaOH 1 M hasta pH 4,3-4,4. Se filtra la disolución transparente a través de un filtro de 0,22 micras y se transporta a presión hasta una secadora por pulverización (temperatura de boquilla = 180-200°C). Se obtiene ibandronato monosódico amorfo idéntico al del ejemplo 1.

**REIVINDICACIONES**

1. Sal monosódica del ácido ibandrónico en la forma amorfa.
- 5 2. Sal según la reivindicación 1, con un contenido en agua inferior al 2% en peso.
3. Composiciones farmacéuticas que contienen la sal de las reivindicaciones 1 ó 2, en mezcla con excipientes adecuados.
- 10 4. Procedimiento para la preparación de la sal de las reivindicaciones 1 ó 2, que comprende salificar el ácido ibandrónico con hidróxido, carbonato o bicarbonato de sodio en una disolución acuosa, seguido por liofilizar o "secar por pulverización" la disolución acuosa resultante.