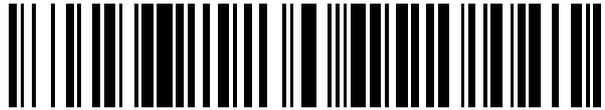


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 478 620**

51 Int. Cl.:

C07D 333/38 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.09.2003 E 03292319 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.04.2014 EP 1403266**

54 Título: **Nuevo procedimiento de síntesis industrial de ranelato de estroncio y de sus hidratos**

30 Prioridad:

24.09.2002 FR 0211763

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

22.07.2014

73 Titular/es:

**LES LABORATOIRES SERVIER (100.0%)
35, rue de Verdun
92284 Suresnes Cedex, FR**

72 Inventor/es:

**VAYSSE-LUDOT, LUCILE;
LECOUVE, JEAN-PIERRE y
LANGLOIS, PASCAL**

74 Agente/Representante:

AZNÁREZ URBIETA, Pablo

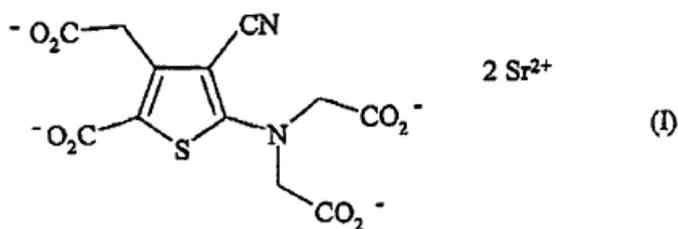
ES 2 478 620 T3

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

Nuevo procedimiento de síntesis industrial de ranelato de estroncio y de sus hidratos

La presente invención se refiere a un procedimiento de síntesis industrial de ranelato de estroncio, de fórmula (I):



- 5 o sal diestrónica de ácido 5-[bis(carboximetil)amino]-3-carboximetil-4-ciano-2-tiofencarboxílico, y de sus hidratos, por reacción del tetraéster correspondiente con hidróxido de estroncio a reflujo de agua según la reivindicación 1.

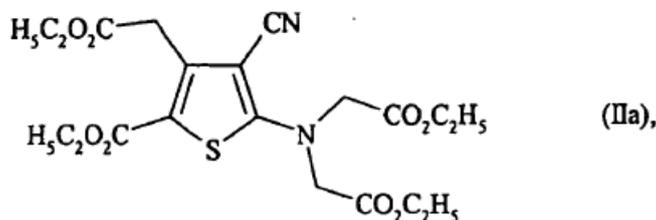
El ranelato de estroncio posee propiedades farmacológicas y terapéuticas muy interesantes, en particular notables propiedades antiosteoporóticas, que hacen que este compuesto sea útil en el tratamiento de enfermedades óseas.

En la patente europea EP 0 415 850 se describe el ranelato de estroncio, su preparación y su utilización terapéutica.

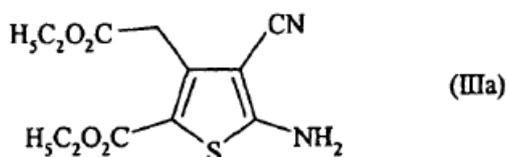
- 10 No obstante, la preparación industrial de un derivado como el ranelato de estroncio requiere un estudio profundo de todas las etapas de reacción, de una selección de las materias primas, de los reactivos y de los disolventes, que permita obtener rendimientos óptimos.

La Solicitante ha perfeccionado un procedimiento de síntesis de ranelato de estroncio, de fórmula (I), donde se reúnen estas condiciones, mediante la utilización de un conjunto de técnicas y procedimientos particularmente interesantes.

- 15 La patente EP 0 415 850 describe la obtención de ranelato de estroncio a partir del tetraéster etílico de fórmula (IIa):



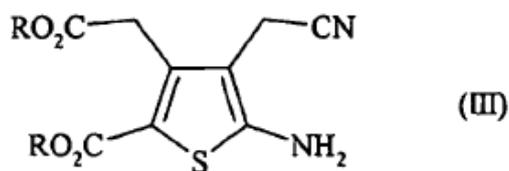
que a su vez se puede obtener a partir del diéster etílico de fórmula (IIIa)



- 20 En la publicación Bull. Soc. Chim. Francia 1975, pp. 1786-1792 y en la publicación J. Chem. Tech. Biotechnol. 1990, 47, pp. 39-46 se describe la obtención del producto intermedio de fórmula (IIIa) por reacción entre 3-oxoglutarato de dietilo, malononitrilo y azufre, en etanol, en presencia de morfolina o dietilamina.

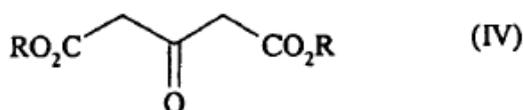
Este procedimiento tiene la ventaja de utilizar materias primas fácilmente accesibles y ser fácil de poner en práctica, pero, trasladado a una escala de varios cientos de kilogramos, no permite obtener el compuesto de fórmula (IIIa) con un rendimiento superior a un 70%.

- 25 La Solicitante ha perfeccionado un procedimiento de síntesis industrial para sintetizar ranelato de estroncio, de fórmula (I), a escala industrial con un alto rendimiento, que permite obtener el producto intermedio de fórmula (III):



donde R representa un grupo alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado, con una pureza superior a un 97% y un rendimiento de al menos un 77%, reproducible a escala industrial.

- 5 Más específicamente, la síntesis industrial del diéster de fórmula (III) perfeccionada por la Solicitante para la síntesis industrial de ranelato de estroncio, de fórmula (I), emplea como materia prima el compuesto de fórmula (IV):



donde R tiene el significado arriba definido,

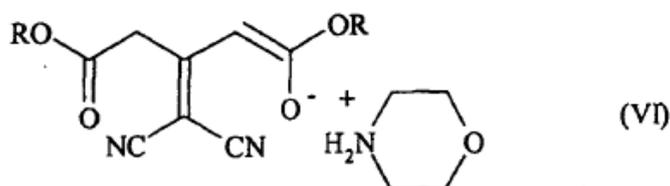
el cual se somete a reacción con el malononitrilo de fórmula (V):



- 10 en metanol,

en presencia de morfolina en una cantidad superior a 0,95 moles por mol de compuesto de fórmula (IV),

para obtener el compuesto de fórmula (VI):



donde R tiene el significado arriba definido,

- 15 el cual a continuación se somete a reacción con azufre en una cantidad superior a 0,95 moles por mol de compuesto de fórmula (IV),

y acto seguido la mezcla de reacción se calienta a reflujo,

y el compuesto de fórmula (III) así obtenido se aísla por precipitación en presencia de agua, seguida de filtración.

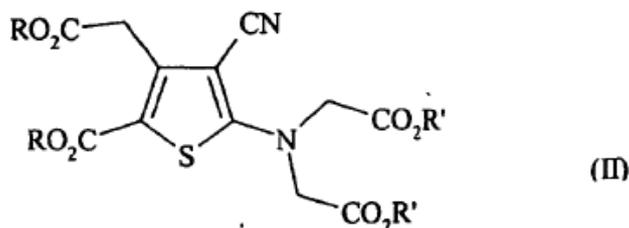
- 20 El procedimiento así mejorado mediante la utilización de estas condiciones muy específicas, y en particular mediante la formación intermedia del compuesto de fórmula (VI), eventualmente aislable, permite obtener el compuesto de fórmula (III) con una excelente pureza y un rendimiento reproducible a escala de varios cientos de kilogramos, de al menos un 77%, lo que representa un beneficio de rendimiento del capital, teniendo en cuenta los importantes tonelajes de los productos de ranelato de estroncio.

Preferentemente, la cantidad de metanol oscila entre 1 y 3 ml por gramo del compuesto de fórmula (IV).

- 25 La temperatura de reacción entre los compuestos de fórmulas (IV) y (V) es preferentemente inferior a 50°C.

El tiempo de reacción a reflujo después de la adición de azufre oscila preferentemente entre 1 h 30 min y 3 h.

La segunda etapa del procedimiento de síntesis industrial de ranelato de estroncio, de fórmula (I), perfeccionado por la Solicitante consiste en transformar el compuesto de fórmula (III) en el compuesto de fórmula (II):



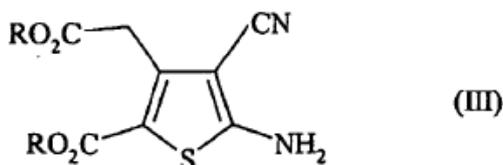
donde R tiene el significado arriba definido y R' representa un grupo alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado.

- 5 La publicación Bull. Soc. Chim. Francia 1975, pp. 1786-1792, describe la obtención del derivado de fórmula (IIa), un caso particular de los compuestos de fórmula (II) donde R = R' = etilo, mediante reacción de ácido 5-amino-3-(carboximetil)-4-ciano-2-tiofencarboxílico con bromoacetato de etilo, en presencia de carbonato de potasio, seguido de un aislamiento en un medio hidroorgánico muy diluido.

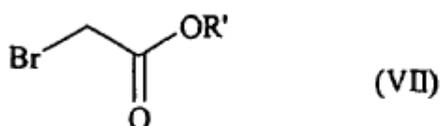
Sin embargo, el bajo rendimiento de esta reacción (65%), la gran cantidad de residuos acuosos salinos generada y sobre todo el largo tiempo de reacción (5 días) eran totalmente disuasivos en cuanto a la utilización de esta reacción a escala industrial.

- 10 La Solicitante ha perfeccionado un procedimiento de síntesis industrial simple para sintetizar ranelato de estroncio, de fórmula (I), a escala industrial, que permite obtener el compuesto de fórmula (II) con un muy alto rendimiento, un tiempo de reacción considerablemente más corto y una excelente pureza, y donde se eliminan por completo los residuos acuosos salinos.

- 15 Más específicamente, la síntesis industrial del tetraéster de fórmula (II) perfeccionada por la Solicitante para la síntesis de ranelato de estroncio, de fórmula (I), emplea el compuesto de fórmula (III):

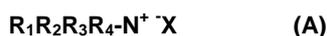


en la que R representa un grupo alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado,
que se somete a reacción con un compuesto de fórmula (VII):



- 20 en la que R' representa un grupo alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado,
en presencia de una cantidad catalítica de un amonio cuaternario de tipo C₈-C₁₀,
y de carbonato de potasio,
a reflujo de un disolvente orgánico,
a continuación se filtra la mezcla de reacción,
- 25 después se concentra el medio por destilación,
a continuación se añade un codisolvente,
y la mezcla de reacción se enfría y se filtra,
para conducir, después de secar el polvo así obtenido, al compuesto de fórmula (II).

- 30 Por el concepto "amonio cuaternario de tipo C₈-C₁₀" se entiende un compuesto de fórmula (A) o una mezcla de compuestos de fórmula (A):



donde R_1 representa un grupo alquilo (C_1-C_6), R_2 , R_3 y R_4 , idénticos o diferentes, representan en cada caso un grupo alquilo (C_8-C_{10}), y X es un átomo de halógeno.

Los amonios cuaternarios de tipo C_8-C_{10} preferentes son los catalizadores Adogen 464® y Aliquat 336®.

- 5 Sorprendentemente, sólo la utilización de un amonio cuaternario de tipo C_8-C_{10} permite obtener el compuesto de fórmula (II) con un tiempo de reacción muy reducido y a la vez con una excelente selectividad, a diferencia de otros tipos de amonios cuaternarios, como muestra la siguiente tabla:

Catalizador	Tiempo de reacción	Título del medio de reacción
Hidrogenosulfato de tetrabutilamonio (SHTB)	12 h	92%
Bromuro de N,N-bis(2-hidroxiethyl)-N-metil-1-dodecanoaminio	18 h	82%
Adogen 464®	5 h	96%
Aliquat 336®	4 h	95%

- 10 Además, el aislamiento, no obstante simplificado (la etapa de precipitación seguida de filtración ha sido sustituida por una simple filtración de la mezcla de reacción), permite, gracias a las condiciones particulares perfeccionadas, obtener el compuesto de fórmula (II) no sólo con un muy buen rendimiento (89%), sino también con una excelente pureza (superior al 98%), y suprimiendo la carga medioambiental que representaban los residuos acuosos salinos.

- La cantidad de carbonato de potasio oscila preferentemente entre 2 y 3 moles por mol de compuesto de fórmula (III).
- 15 - La cantidad de compuesto de fórmula (VII) oscila preferentemente entre 2 y 3 moles por mol de compuesto de fórmula (III).
- El volumen inicial de disolvente orgánico oscila preferentemente entre 6 y 12 ml por gramo del compuesto de fórmula (III).
- Los disolventes orgánicos preferentes para la reacción son acetona y acetonitrilo.
- El codisolvente preferente para el aislamiento es metanol.

- 20 La tercera y última etapa del procedimiento de síntesis industrial del ranelato de estroncio de fórmula (I) perfeccionado por la Solicitante consiste en transformar el tetraéster de fórmula (II) en la sal diestróncica del tetrácido correspondiente.

Esta última etapa es el objeto principal de la presente invención.

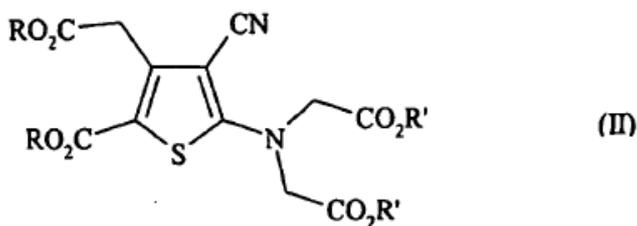
- 25 La patente EP 0 415 850 describe tres métodos para esta transformación. El tercero de los métodos descritos, que consiste en calentar el compuesto de fórmula (IIa), un caso particular de los compuestos de fórmula (II), en un medio hidroalcohólico con hidróxido de estroncio, y después destilar el etanol y aislar el compuesto de fórmula (I) por precipitación, presenta la ventaja de ser sumamente sencillo de poner en práctica.

Sin embargo, actuando en las condiciones descritas para este tercer método, la Solicitante sólo ha obtenido ranelato de estroncio con un rendimiento de un 80% y una pureza de un 87%.

- 30 Ahora bien, dado que el ranelato de estroncio es insoluble en la mayor parte de los disolventes, su purificación posterior es sumamente laboriosa. Por tanto, este método era incompatible con la utilización del ranelato de estroncio como principio activo farmacéutico, que requiere una pureza superior o igual al 98%.

La Solicitante ha perfeccionado un procedimiento de síntesis industrial que permite obtener ranelato de estroncio no sólo con una excelente pureza química, que no requiere ningún tratamiento adicional antes de su utilización como principio activo farmacéutico, sino también con un excelente rendimiento.

- 35 Más específicamente, la etapa final del procedimiento de síntesis industrial del ranelato de estroncio de fórmula (I) perfeccionado por la Solicitante emplea el compuesto de fórmula (II):



en la que R y R', idénticos o diferentes, representan en cada caso un grupo alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado, preferentemente R representa un grupo metilo y R' representa un grupo metilo o etilo,

5 el cual se somete a reacción con hidróxido de estroncio en una cantidad igual o superior a 2 moles por mol de compuesto de fórmula (II),

a reflujo de agua,

durante al menos 5 horas,

después se filtra el precipitado obtenido en caliente,

la torta obtenida se lava con agua hirviendo,

10 para conducir, después de secar el polvo así obtenido, al compuesto de fórmula (I) y sus hidratos.

- Sorprendentemente, la sustitución de la mezcla de etanol/agua por agua sola mejora drásticamente no sólo la pureza del ranelato de estroncio obtenido, sino también el rendimiento.

- Por otro lado, la supresión de la etapa de destilación del etanol simplifica el procedimiento.

15 La cantidad de agua en la mezcla de reacción es preferentemente superior o igual a 8 ml por gramo de compuesto de fórmula (II).

La cantidad de hidróxido de estroncio oscila preferentemente entre 2 y 2,5 moles por mol de compuesto de fórmula (II).

Los siguientes ejemplos ilustran la invención, pero no la limitan en modo alguno.

20 Los ejemplos 1A y 1B ilustran la primera etapa del procedimiento de síntesis industrial de ranelato de estroncio desarrollado por la Solicitante; los ejemplos 2A, 2B, 2C y 2D ilustran la segunda etapa de este procedimiento; por último, el ejemplo 3 ilustra la tercera y última etapa de dicho procedimiento.

Ejemplo 1A: 5-amino-4-ciano-3-(2-metoxi-2-oxoetil)-2-tiofencarboxilato de metilo

En un reactor se cargan 400 kg de 3-oxoglutarato de dimetilo, 158 kg de malononitrilo y 560 l de metanol, y después, manteniendo la temperatura del medio de reacción por debajo de 40°C, 199,6 kg de morfolina.

A continuación se cargan 73,6 kg de azufre y después la mezcla se lleva a reflujo.

25 Después de 2 horas de reacción, se interrumpe el reflujo y se añade agua hasta precipitación. El precipitado obtenido se filtra, se lava y se seca.

De este modo se obtiene 5-amino-4-ciano-3-(2-metoxi-2-oxoetil)-2-tiofencarboxilato de metilo con un rendimiento de un 77% y una pureza química de un 98%.

Ejemplo 1B: 5-amino-4-ciano-3-(2-metoxi-2-oxoetil)-2-tiofencarboxilato de metilo

30 En un reactor se cargan 400 kg de 3-oxoglutarato de dimetilo, 158 kg de malononitrilo y 560 l de metanol, y después, manteniendo la temperatura del medio de reacción por debajo de 40°C, 199,6 kg de morfolina.

El compuesto de fórmula (VI) así obtenido, o la sal de adición de 3-(dicianometilen)-5-hidroxi-5-metoxi-4-pentenoato de metilo con morfolina, se aísla por filtración después de enfriar el medio, y luego se somete a reacción en metanol con 73,6 kg de azufre.

35 A continuación, la mezcla se lleva a reflujo.

Después de 2 horas de reacción, se interrumpe el reflujo y se añade agua hasta precipitación. El precipitado obtenido se filtra, se lava y se seca.

Ejemplo 2A: 5-[bis(2-metoxi-2-oxoetil)amino]-4-ciano-3-(2-metoxi-2-oxoetil)-2-tiofencarboxilato de metilo

En un reactor se cargan 400 kg de 5-amino-3-(carboximetil)-4-ciano-2-tiofencarboxilato de dimetilo, 478 kg de carbonato de potasio, 2.810 l de acetona, 16 kg de Adogen 464® y 529,6 kg de bromoacetato de metilo.

5 Luego se lleva la temperatura a 60°C. Después de 5 horas de reflujo, la mezcla de reacción se enfría y se filtra. El filtrado obtenido se concentra.

Después se añade metanol, la suspensión obtenida se enfría y se filtra, y luego se seca el polvo.

De este modo se obtiene 5-[bis(2-metoxi-2-oxoetil)amino]-4-ciano-3-(2-metoxi-2-oxoetil)-2-tiofencarboxilato de metilo con un rendimiento superior a un 85% y una pureza química superior a un 98%.

Ejemplo 2B: 5-[bis(2-metoxi-2-oxoetil)amino]-4-ciano-3-(2-metoxi-2-oxoetil)-2-tiofencarboxilato de metilo

10 Se obtiene 5-[bis(2-metoxi-2-oxoetil)amino]-4-ciano-3-(2-metoxi-2-oxoetil)-2-tiofen-carboxilato de metilo del mismo modo que en el Ejemplo 2A, sustituyendo el Adogen 464® por Aliquat 336®.

Ejemplo 2C: 5-[bis(2-metoxi-2-oxoetil)amino]-4-ciano-3-(2-metoxi-2-oxoetil)-2-tiofencarboxilato de metilo

Se obtiene 5-[bis(2-metoxi-2-oxoetil)amino]-4-ciano-3-(2-metoxi-2-oxoetil)-2-tiofen-carboxilato de metilo del mismo modo que en el Ejemplo 2A, sustituyendo la acetona por acetonitrilo.

15 **Ejemplo 2D: 5-[bis(2-etoxi-2-oxoetil)amino]-4-ciano-3-(2-metoxi-2-oxoetil)-2-tiofencarboxilato de metilo**

Se obtiene 5-[bis(2-etoxi-2-oxoetil)amino]-4-ciano-3-(2-metoxi-2-oxoetil)-2-tiofen-carboxilato de metilo del mismo modo que en el Ejemplo 2A, sustituyendo los 529,6 kg de bromoacetato de metilo por 578,1 kg de bromoacetato de etilo.

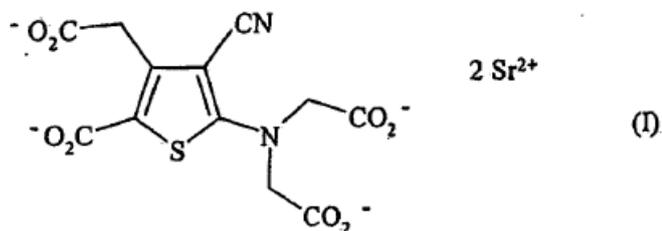
Ejemplo 3: Sal diestróncica de ácido 5-[bis(carboximetil)amino]-3-carboximetil-4-ciano-2-tiofencarboxílico, octahidrato

20 En un reactor se cargan 770 kg de hidróxido de estroncio y 5.500 l de agua y después 550 kg de 5-[bis(2-metoxi-2-oxoetil)amino]-4-ciano-3-(2-metoxi-2-oxoetil)-2-tiofencarboxilato de metilo. La carga se lleva a reflujo y el reflujo se mantiene al menos durante 5 horas. Después, la mezcla de reacción se filtra en caliente, la torta se lava con agua hirviendo y el polvo obtenido se seca.

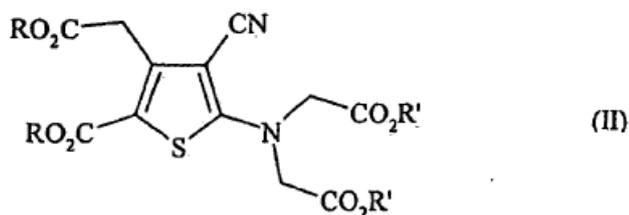
25 De este modo se obtiene el octahidrato de la sal diestróncica de ácido 5-[bis(carboximetil)amino]-3-carboximetil-4-ciano-2-tiofencarboxílico con un rendimiento de un 96% y una pureza química de un 98%.

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento de síntesis industrial de ranelato de estroncio, de fórmula (I):



y de sus hidratos caracterizado porque el compuesto de fórmula (II):



5

donde R y R', idénticos o diferentes, representan en cada caso un grupo alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado,

se somete a reacción con hidróxido de estroncio en una cantidad igual o superior a 2 moles por mol de compuesto de fórmula (II),

a reflujo de agua,

10

durante al menos 5 horas,

después se filtra el precipitado obtenido en caliente,

la torta obtenida se lava con agua hirviendo,

para conducir, después de secar el polvo así obtenido, al compuesto de fórmula (I) y sus hidratos.

15

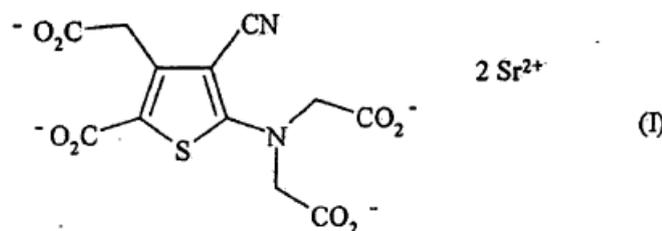
2. Procedimiento de síntesis según la reivindicación 1, caracterizado porque la cantidad de agua utilizada para la reacción del compuesto de fórmula (II) con hidróxido de estroncio es mayor o igual a 8 ml por gramo de compuesto de fórmula (II).

3. Procedimiento de síntesis según cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, caracterizado porque la cantidad de hidróxido de estroncio oscila entre 2 y 2,5 moles por mol de compuesto de fórmula (II).

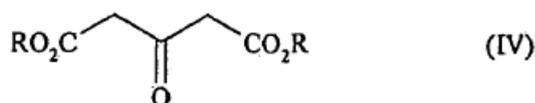
20

4. Procedimiento de síntesis según cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, caracterizado porque R representa un grupo metilo y R' representa un grupo metilo o etilo.

5. Procedimiento de síntesis industrial de ranelato de estroncio, de fórmula (I):



y de sus hidratos, caracterizado porque el compuesto de fórmula (IV):

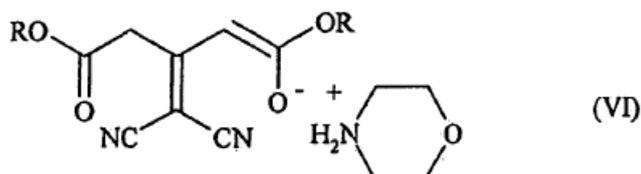


donde R representa un grupo alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado,
se somete a reacción con un malononitrilo de fórmula (V):



en metanol,

5 en presencia de morfolina en una cantidad superior a 0,95 moles por mol de compuesto de fórmula (IV),
para obtener el compuesto de fórmula (VI):



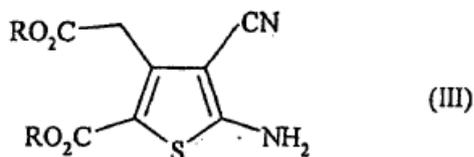
en la que R tiene el significado arriba definido,

10 que a continuación se somete a reacción con azufre en una cantidad superior a 0,95 moles por mol de
compuesto de fórmula (IV),

y acto seguido la mezcla de reacción se calienta a reflujo,

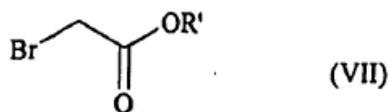
y el compuesto así obtenido se aísla por precipitación en presencia de agua, seguida de filtración,

para obtener el compuesto de fórmula (III):



15 en la que R tiene el significado arriba definido,

el cual se somete a reacción con un compuesto de fórmula (VII):



en la que R' representa un grupo alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado,

en presencia de una cantidad catalítica de un amonio cuaternario de tipo C₈-C₁₀, y carbonato de potasio,

20 a reflujo de un disolvente orgánico,

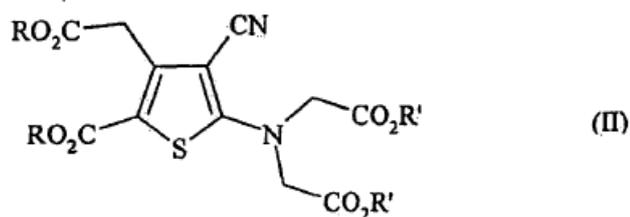
a continuación se filtra la mezcla de reacción,

después se concentra el medio por destilación,

a continuación se añade un codisolvente,

y la mezcla de reacción se enfría y se filtra,

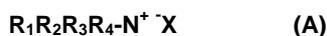
25 para conducir, después de secar el polvo así obtenido, al compuesto de fórmula (II):



en la que R y R' tienen el significado arriba definido,

que se transforma en el compuesto de fórmula (I) o en uno de sus hidratos de acuerdo con el procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4,

5 entendiéndose por el concepto "amonio cuaternario de tipo C₈-C₁₀" un compuesto de fórmula (A) o una mezcla de compuestos de fórmula (A):



donde R₁ representa un grupo alquilo(C₁-C₆), R₂, R₃ y R₄, idénticos o diferentes, representan en cada caso un grupo alquilo(C₈-C₁₀) y X es un átomo de halógeno.

- 10 6. Procedimiento de síntesis según la reivindicación 5, caracterizado porque la cantidad de metanol utilizada en la síntesis del compuesto de fórmula (III) oscila entre 1 y 3 ml por gramo de compuesto de fórmula (IV).
7. Procedimiento de síntesis según cualquiera de las reivindicaciones 5 o 6, caracterizado porque la temperatura de reacción entre los compuestos de fórmulas (IV) y (V) es inferior a 50°C.
- 15 8. Procedimiento de síntesis según cualquiera de las reivindicaciones 5 a 7, caracterizado porque el tiempo de reacción a reflujo entre el compuesto de fórmula (VI) y el azufre oscila entre 1 h 30 min y 3 h.
9. Procedimiento de síntesis según cualquiera de las reivindicaciones 5 a 8, caracterizado porque la cantidad de carbonato de potasio utilizado en la síntesis del compuesto de fórmula (II) oscila entre 2 y 3 moles por mol de compuesto de fórmula (III).
- 20 10. Procedimiento de síntesis según cualquiera de las reivindicaciones 5 a 9, caracterizado porque la cantidad de compuesto de fórmula (VII) oscila entre 2 y 3 moles por mol de compuesto de fórmula (III).
11. Procedimiento de síntesis según cualquiera de las reivindicaciones 5 a 10, caracterizado porque el volumen inicial de disolvente orgánico utilizado para la reacción del compuesto de fórmula (III) con el compuesto de fórmula (VII) oscila entre 6 y 12 ml por gramo de compuesto de fórmula (III).
- 25 12. Procedimiento de síntesis según cualquiera de las reivindicaciones 5 a 11, caracterizado porque el disolvente orgánico utilizado para la reacción del compuesto de fórmula (III) con el compuesto de fórmula (VII) es acetona o acetonitrilo.
13. Procedimiento de síntesis según cualquiera de las reivindicaciones 5 a 12, caracterizado porque el codisolvente utilizado para el aislamiento del compuesto de fórmula (II) es metanol.
- 30 14. Procedimiento de síntesis según cualquiera de las reivindicaciones 5 a 13, caracterizado porque el compuesto de fórmula (II) obtenido tiene una pureza química superior a un 98%.