

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 558 383**

51 Int. Cl.:

C07F 9/38

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.04.2008** **E 08718377 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.12.2015** **EP 2144919**

54 Título: **Síntesis multietapa de ibandronato**

30 Prioridad:

11.04.2007 EP 07105915

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

03.02.2016

73 Titular/es:

**F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (100.0%)
GRENZACHERSTRASSE, 124
4070 BASEL, CH**

72 Inventor/es:

JUNGHANS, BERND

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

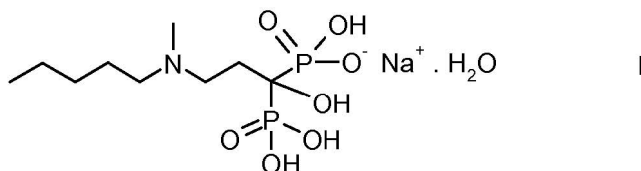
ES 2 558 383 T3

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

Síntesis multietapa de ibandronato

- 5 La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de ácido 3-(N-metil-N-pentil)amino-1-hidroxipropán-1,1-difosfónico, sal monosódica, monohidrato (ibandronato), con la fórmula siguiente:



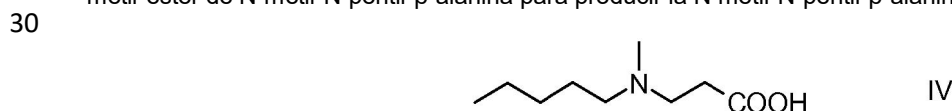
- 10 El ibandronato es uno de los fármacos antiresortivos más potentes que inhibe directamente la actividad de los osteoclastos y constituye una alternativa farmacológica eficaz para el control de la hipercalcemia. El ibandronato se une al hidroxipatito en el hueso calcificado, convirtiéndolo en resistente a la disolución hidrolítica por las fosfatasas, inhibiendo de esta manera la resorción ósea tanto normal como anormal. Este fármaco incrementa la masa ósea y reduce el riesgo de fracturas y, por lo tanto, está particularmente bien adaptado a las enfermedades metabólicas del
- 15 hueso y el calcio, tales como, por ejemplo, la osteoporosis o la enfermedad de Paget (documento nº EP-A 0252504).

Se conocen de la técnica varios procedimientos para la preparación del ibandronato.

- 20 El documento nº WO 2006/045578 da a conocer un procedimiento multietapa para la preparación de ibandronato que requiere la formación del hidrohalogenuro tras la hidrólisis del metil-éster de N-metil-N-pentil-β-alanina antes de que pueda llevarse a cabo la bisfosforilación. Se encontró que la formación del hidrohalogenuro reducía la efectividad global y el rendimiento del procedimiento.

- 25 Por lo tanto, el objetivo de la presente invención es mejorar adicionalmente la efectividad y el rendimiento del procedimiento conocido de la técnica.

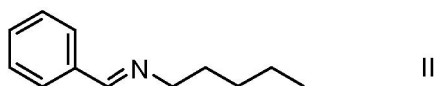
- El objetivo puede conseguirse utilizando el procedimiento de la presente invención tal como se describe de manera general posteriormente. En una realización, el procedimiento de la presente invención comprende la hidrólisis de metil-éster de N-metil-N-pentil-β-alanina para producir la N-metil-N-pentil-β-alanina de fórmula IV



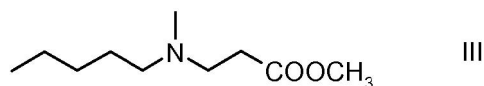
- la adición de carbonato de dietilo, la destilación azeotrópica para eliminar el agua residual y la posterior bisfosforilación del compuesto de fórmula IV mediante cloruro de fosforilo y ácido fosforoso y la formación de la sal monosódica, monohidrato.
- 35

En una realización adicional, el procedimiento de la presente invención comprende:

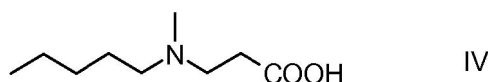
- 40 (a) la condensación de N-pentilamina con benzaldehído para producir la N-bencilidén-N-pentilamina de fórmula II



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



- 50 (d) la hidrólisis del metil-éster de N-metil-N-pentil-β-alanina para producir la N-metil-N-pentil-β-alanina de fórmula IV



(e) la adición de carbonato de dietilo, la destilación azeotrópica para eliminar el agua residual y la posterior bisfosforilación del compuesto de fórmula IV mediante cloruro de fosforilo y ácido fosforoso y tras la adición de hidróxido sódico, la formación de la sal monosódica, monohidrato.

- 5 La primera etapa (a) del procedimiento de la presente invención comprende la condensación de N-pentilamina con benzaldehído para producir la N-bencilidén-N-pentilamina de fórmula II.

10 Dicha condensación puede llevarse a cabo en un solvente adecuado, tal como alcoholes alifáticos, a una temperatura de reacción de entre 40°C y 90°C, preferentemente en metanol a una temperatura de entre 70°C y 75°C.

La segunda etapa (b) del procedimiento de la presente invención comprende la transformación de la N-bencilidén-N-pentilamina en N-metil-N-pentilamina con un agente metilante

- 15 Se utilizan agentes metilantes tales como halogenuros de metilo o sulfato de dimetilo, aunque preferentemente se utiliza sulfato de dimetilo. La reacción como regla general tiene lugar a una temperatura de entre 80°C y 110°C, preferentemente de entre 90°C y 100°C. El benzaldehído generado opcionalmente puede eliminarse mediante destilación al vapor y la N-metil-N-pentilamina resultante puede aislarse de la fase acuosa mediante cualquier medio conocido por el experto en la materia, tal como mediante la adición de una base y la extracción de la solución básica con un solvente orgánico adecuado, tal como éteres alifáticos, aunque preferentemente con éter diisopropílico. El producto puede purificarse adicionalmente mediante, por ejemplo, destilación.

25 En la tercera etapa (c) del procedimiento de la presente invención, se convierte la N-metil-N-pentilamina con acrilato de metilo en el metil-éster de N-metil-N-pentil-β-alanina de fórmula III.

- 30 Dicha conversión puede llevarse a cabo en un solvente adecuado, tal como alcoholes alifáticos, éteres alifáticos o mezclas de éter/alcohol, aunque preferentemente en metanol a una temperatura de reacción de entre 10°C y 65°C, preferentemente de entre 15°C y 25°C. El aislamiento del metil-éster de N-metil-N-pentil-β-alanina puede llevarse a cabo mediante técnicas conocidas por el experto en la materia, tales como la destilación.

La etapa (d) del procedimiento de la presente invención requiere la hidrólisis de metil-éster de N-metil-N-pentil-β-alanina para producir la N-metil-N-pentil-β-alanina de fórmula IV.

- 35 La hidrólisis habitualmente se lleva a cabo haciendo reaccionar el metil-éster de N-metil-N-pentil-β-alanina en ácidos minerales diluidos, aunque preferentemente en agua a temperatura de entre 90°C y 100°C, por lo menos hasta que ya no pueda detectarse éster inicial. La base libre puede aislarse eliminando el agua mediante destilación, la adición de un solvente adecuado, preferentemente carbonato de dietilo y la destilación azeotrópica para eliminar el agua residual o mediante la extracción de la mezcla de reacción con un solvente adecuado, tal como con carbonato de dietilo y la posterior destilación azeotrópica para eliminar el agua residual.

40 La solución de N-metil-N-pentil-β-alanina obtenida de esta manera puede utilizarse directamente para la posterior etapa de bisfosforilación.

- 45 La etapa (e) de la presente invención comprende la adición de carbonato de dietilo, la destilación azeotrópica para eliminar el agua residual y la bisfosforilación del compuesto de fórmula IV mediante cloruro de fosforilo y ácido fosforoso y la formación de la sal monosódica, monohidrato.

50 Como agente fosforilante se utilizó una mezcla de cloruro de fosforilo y ácido fosforoso. La proporción molar de N-metil-N-pentil-β-alanina/cloruro de fosforilo/ácido fosforoso como regla general se selecciona de entre 1,0 : 3,0 : 3,0 y 1,0 : 1,4 : 2,4, preferentemente de entre 1,0 : 1,6 : 2,4 y 1 : 1,4 : 2,4

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

- 55 Tras la hidrólisis de la mezcla de reacción en el caso de que se utilice un solvente no aromático, idealmente se elimina mediante separación respecto de la fase acuosa.

60 Con el fin de aislar la sal monosódica del monohidrato del ácido 3-(N-metil-N-pentil)amino-1-hidroxipropán-1,1-difosfónico, se ajusta el pH de la mezcla de reacción acuosa restante a un pH de entre 3,5 y 6,0, preferentemente de entre 4,4 y 4,5, con una solución acuosa de hidróxido sódico a una temperatura comprendida en el intervalo de entre 20°C y 25°C.

65 El ibandronato obtenido de esta manera puede cristalizarse en solventes adecuados, tales como alcoholes alifáticos/agua o cetonas alifáticas/agua, preferentemente en etanol/agua y acetona/agua.

Ejemplos:

a) Preparación de N-bencilidén-N-pentilamina

Se añadieron 100 g (1,15 moles) de N-pentilamina a 200 ml de metanol a una temperatura de 22°C. Se añadieron 121,8 g (1,15 moles) de benzaldehído. La mezcla se sometió a reflujo y posteriormente se eliminó el metanol mediante destilación. La N-bencilidén-N-pentilamina residual (199,8 g, 99,4%) se utilizó en la etapa siguiente.

b) Preparación de N-metil-N-pentilamina

Se agitaron 60 g (475,7 mmoles) de sulfato de dimetilo y 67 g (382,2 mmoles) de N-bencilidén-N-pentilamina a una temperatura de entre 90°C y 100°C y se añadieron 117 ml de agua purificada a la mezcla. El benzaldehído generado se eliminó el solvente mediante destilación al vapor. Se añadieron 133 ml de éter diisopropílico y 54 ml de solución (al 50%) de hidróxido sódico. Se separó la capa acuosa. Se eliminó el éter diisopropílico mediante destilación. Se añadieron 3,3 g de escamas de hidróxido sódico al residuo para ligar el agua residual. El residuo, N-metil-N-pentilamina en bruto, se purificó mediante destilación (29,4 g, 76%).

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

Se añadieron 106 g (1,05 moles) de N-metil-N-pentilamina a metanol frío, a una temperatura de entre 0°C y 5°C. Se añadieron 108 g (1,25 moles) de acrilato de metilo a la solución y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 8 horas. A continuación, se eliminó el metanol mediante destilación al vacío y el residuo se purificó mediante destilación, obteniendo 188,6 g de metil-éster de N-metil-N-pentil-β-alanina (96,1%).

d1) Preparación de N-metil-N-pentil-β-alanina (método de destilación)

Se hidrolizaron 68,8 g (367,4 mmoles) de metil-éster de N-metil-N-pentil-β-alanina mediante reflujo con 138 ml de agua. Se eliminó el agua mediante destilación y se añadieron 300 ml de carbonato de dietilo, seguido de la destilación azeotrópica de carbonato de dietilo/agua (30 ml) para eliminar el agua residual. Se obtuvieron aproximadamente 290 ml de una solución de carbonato de dietilo que contenía 63 g de N-metil-N-metil-N-pentil-β-alanina que pudo utilizarse directamente para la posterior etapa de bisfosforilación.

d2) Preparación de N-metil-N-pentil-β-alanina (método de extracción)

Se hidrolizaron 68,8 g (367,4 mmoles) de metil-éster de N-metil-N-pentil-β-alanina mediante reflujo con 138 ml de agua. Se extrajo la mezcla de reacción acuosa con 3x100 ml de carbonato de dietilo, seguido de la destilación azeotrópica de carbonato de dietilo/agua (30 ml) para eliminar el agua residual. Se obtuvieron aproximadamente 290 ml de una solución de carbonato de dietilo que contenía 60 g de N-metil-N-metil-N-pentil-β-alanina que pudo utilizarse directamente para la posterior etapa de bisfosforilación.

e) Preparación de monohidrato de sal monosódica de ácido 3-(N-metil-N-pentil)amino-1-hidroxi-propán-1,1-difosfónico

Se calentaron en etapas hasta 80°C 60 g de N-metil-N-pentil-β-alanina, disueltos en 290 ml de carbonato de dietilo, 68 g de ácido fosforoso y 45,6 ml de oxiclورو de fósforo. Tras 2 horas de reacción bajo calentamiento continuo la mezcla se enfrió a 60°C y se añadieron 600 ml de agua purificada, seguido de la separación de la fase acuosa. Se eliminaron mediante destilación 20 ml de agua/carbonato de dietilo residual. La solución se enfrió a 24°C. Se ajustó el pH con solución de hidróxido sódico (al 50%) a 4,4 a 23°C. A continuación se añadieron 320 ml de etanol para iniciar la cristalización. Se agitó la suspensión durante 8 horas a una temperatura de entre 21°C y 22°C. A continuación, se separó el monohidrato de sal monosódica del ácido 3-(N-metil-N-pentil)amino-1-hidroxi-propán-1,1-difosfónico, se lavó con 100 ml de etanol frío/agua purificada (7/5), seguido de 100 ml de acetona/agua purificada (5/2) y se secó a 60°C. Rendimiento: 97 g de sal monosódica en bruto de ácido 3-(N-metil-N-pentil)amino-1-hidroxi-propán-1,1-difosfónico (78%).

Purificación

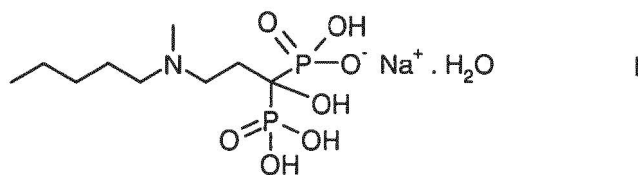
Se disolvieron 97 g de monohidrato de sal monosódica en bruto de ácido 3-(N-metil-N-pentil)amino-1-hidroxi-propán-1,1-difosfónico en 425 ml de agua purificada. Se eliminaron mediante destilación 130 ml de agua. La solución se enfrió a 49°C y se filtró. Se añadieron 340 ml de acetona al filtrado, seguido del enfriamiento a 20°C y la agitación durante 8 horas. Se separó el monohidrato de sal monosódica pura del ácido 3-(N-metil-N-pentil)amino-1-hidroxi-propán-1,1-difosfónico cristalizado y se lavó con 120 ml de acetona/agua purificada (1/1). A continuación se secó al vacío, en primer lugar durante 12 horas a 40°C, seguido de 46 horas a 60°C y se tamizó y se mezcló. Rendimiento: 77,6 g de monohidrato de sal monosódica de ácido 3-(N-metil-N-pentil)amino-1-hidroxi-propán-1,1-difosfónico (80%).

Ensayo (titulación complexométrica): 100,7 %

REIVINDICACIONES

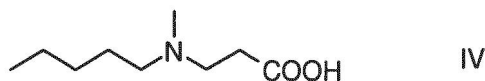
1. Procedimiento para la preparación de monohidrato de la sal monosódica de ácido 3-(N-metil-N-pentil)amino-1-hidroxipropán-1,1-difosfónico, de fórmula I:

5



comprendiendo dicho procedimiento:

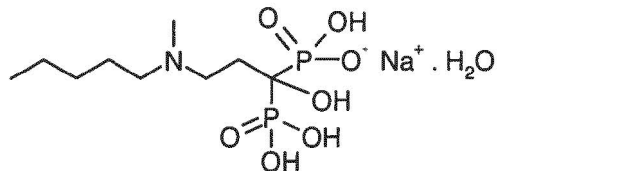
10 la hidrólisis del metil-éster de N-metil-N-pentil-β-alanina para producir la N-metil-N-pentil-β-alanina de fórmula IV:



la adición de carbonato de dietilo,
la destilación azeotrópica para eliminar el agua residual,
y la posterior bisfosforilación del compuesto de fórmula IV mediante cloruro de fosforilo y ácido fosforoso y la formación del monohidrato de la sal monosódica.

2. Procedimiento para la preparación de monohidrato de la sal monosódica de ácido 3-(N-metil-N-pentil)amino-1-hidroxipropán-1,1-difosfónico, de fórmula I:

20



comprendiendo dicho procedimiento:

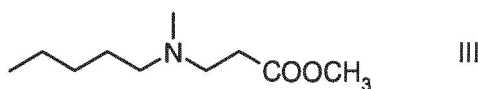
25

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



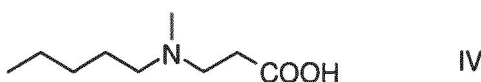
(b) la transformación de la N-bencilidén-N-pentilamina en la N-metil-N-pentilamina con un agente metilante,
(c) la conversión de la N-metil-N-pentilamina con acrilato de metilo en el metil-éster de N-metil-N-pentil-β-alanina de fórmula III:

30



35

(d) la hidrólisis del metil-éster de N-metil-N-pentil-β-alanina para producir la N-metil-N-pentil-β-alanina de fórmula IV:



la adición de carbonato de dietilo,

la destilación azeotrópica para eliminar el agua residual,
(e) la bisfosforilación del compuesto de fórmula IV mediante cloruro de fosforilo y ácido fosforoso y la formación del monohidrato de la sal monosódica.

- 5 3. Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado por que la condensación en la etapa a) se lleva a cabo en un solvente adecuado a una temperatura de entre 40°C y 90°C.
- 10 4. Procedimiento según la reivindicación 2 o 3, caracterizado por que la transformación en la etapa b) se lleva a cabo a una temperatura de entre 80°C y 110°C.
- 15 5. Procedimiento según la reivindicación 2 a 4, caracterizado por que la transformación en la etapa b) se lleva a cabo con sulfato de dimetilo como agente metilante.
6. Procedimiento según las reivindicaciones 2 a 5, caracterizado por que la conversión en la etapa c) se lleva a cabo en un solvente adecuado a una temperatura de reacción de entre 10°C y 65°C.
- 20 7. Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado por que la hidrólisis se lleva a cabo en agua a una temperatura de entre 90°C y 100°C.
8. Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado por que la hidrólisis se lleva a cabo en ácidos minerales diluidos.
- 25 9. Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado por que para la bisfosforilación en la etapa e), la proporción molar de N-metil-N-pentil-β-alanina / cloruro de fosforilo / ácido fosforoso se selecciona de entre 1,0:3,0:3,0 y 1,0:1,4:2,4.
10. Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 9, caracterizado por que para la bisfosforilación en la etapa e) la temperatura de reacción se selecciona de entre 60°C y 100°C.
- 30 11. Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 10, caracterizado por que la formación del monohidrato de sal monosódica se lleva a cabo mediante ajuste del pH de la mezcla de reacción acuosa a un valor de entre 3,5 y 6,0 con una solución acuosa de hidróxido sódico.