



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

⑪ Número de publicación: **2 062 450**

⑤① Int. Cl.⁵: **C07D 333/38**
A61K 31/38

⑫

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA REVISADA

T4

⑨⑥ Número de solicitud europea: **90402401 .5**

⑨⑥ Fecha de presentación : **31.08.1990**

⑨⑦ Número de publicación de la solicitud: **0415850**

⑨⑦ Fecha de publicación de la solicitud: **06.03.1991**

⑤④ Título: **Sales metálicas bivalentes del ácido N,N-di(carboximetil)-2-amino-3-ciano-4-carboximetil-5-carboxi-tiofeno y su procedimiento de preparación.**

③⑩ Prioridad: **01.09.1989 FR 89 11475**

⑦③ Titular/es: **Les Laboratoires Servier**
22 rue Garnier
92200 Neuilly sur Seine, FR

④⑤ Fecha de publicación de la mención y de la traducción de patente europea: **16.12.1994**

⑦② Inventor/es: **Wierzbicki, Michel;**
Bonnet, Jacqueline;
Brisset, Martine y
Tsouderos, Yannis

④⑤ Fecha de la publicación de la mención de la traducción revisada BOPI: **29.12.2011**

④⑤ Fecha de publicación de la traducción revisada de patente europea: **29.12.2011**

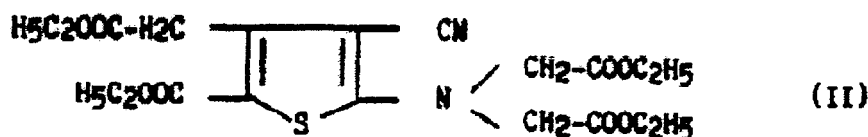
⑦④ Agente: **Gil Vega, Víctor**

ES 2 062 450 T4

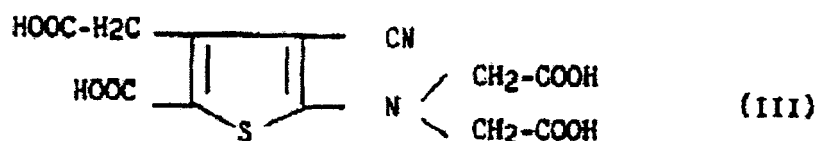
El presente invento tiene por objeto nuevas sales metálicas bivalentes del ácido N,N-di(carboximetil)-2-amino-3-ciano-4-carboximetil-5-carboxi-tiofeno, su procedimiento de preparación y las composiciones farmacéuticas que las contiene.

$$\begin{array}{ccc} (-)\text{OOC}-\text{CH}_2 & \text{CN} & \\ & \text{N} \begin{cases} \text{CH}_2-\text{COO}(-) \\ \text{CH}_2-\text{COO}(-) \end{cases} & 2 \text{ H } (++) \\ (-)\text{OOC} & & \end{array} \quad (1)$$

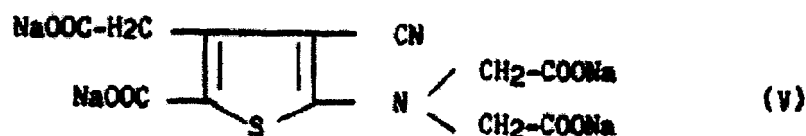
El presente invento tiene igualmente por objeto el procedimiento de preparación de las sales de fórmula general I caracterizado porque: se utiliza como materia prima el tetraéster de fórmula II:



a) bien es calentado por reflujo, en presencia de sosa, en medio hidroalcohólico, luego hidrolizado en medio ácido para dar el ácido de fórmula III:


$$\text{M(OH)}_2 \quad (\text{IV})$$

b) bien es calentado por reflujo en una mezcla 50/50 en volumen de una solución normal de sosa y de etanol para obtener, después de la destilación de los disolventes, la sal tetrasódica de fórmula V:



que se trata con una solución acuosa de cloruro de fórmula VI:

M Cl₂

(VI)

en la que M tiene el significado anteriormente definido;

c) bien es calentado por reflujo, en medio hidroalcohólico, con el hidróxido de fórmula general IV anteriormente definido.

Estos tres métodos sólo son en realidad las variantes de un mismo procedimiento que consiste en preparar las sales de fórmula I a partir del tetraéster de fórmula II bien sea directamente (caso c), o aislando como compuesto intermedio el tetrácido de fórmula III (caso a) o la sal tetrasódica de fórmula V (caso b).

La materia prima de fórmula II se describe en la literatura (ver M. Wierzbicki *et al.* Bull. Soc. Chim. (1975) páginas 1786-92).

El ácido N,N-di(carboximetil)-2-amino-3-ciano-4-carboximetil-5-carboxi-tiofeno de fórmula III es un producto nuevo que puede utilizarse como materia prima en la industria química y farmacéutica, en particular en la síntesis de las sales metálicas bivalentes de fórmula I. Está pues, este título, incluido en el presente invento.

Las sales metálicas bivalentes de fórmula I poseen propiedades farmacológicas y terapéuticas interesantes, en particular propiedades antiosteoporóticas notables, las cuales, por esto, permiten su utilización como medicamento en particular en el tratamiento de las enfermedades óseas. Pueden utilizarse también en el tratamiento del envejecimiento cutáneo y vascular, de las afecciones hepáticas y de las afecciones dentarias.

Se sabe, a partir del estado anterior de la técnica, que algunas sales metálicas bivalentes pueden utilizarse en terapéutica en particular en el tratamiento de las enfermedades óseas. Por ejemplo, algunas publicaciones de literatura, especialmente Gastineau, Poc. Staff. Meetings Mayo Clinic 35, 105-11 (1960); Skoryna, Can. Med. Assoc. 125 (7), 702-12 (1981), Skoryna, Trace Subst. Environ. Health 18, 3-23 (1984) - tienen en cuenta la actividad de los lactatos, gluconatos y carbonatos de estroncio en el tratamiento de la osteoporosis.

Las sales metálicas bivalentes del presente invento, además del hecho de ser nuevas con respecto a las sales anteriormente citadas, presentan con relación a estas últimas, ventajas sorprendentes, en particular una mejor biodisponibilidad, lo que permite administrar unas dosis químicas menores durante el tratamiento de la osteoporosis.

El presente invento también tiene por objeto las composiciones farmacéuticas que contienen como principio activo una de las sales de fórmula I, mezclada o asociada con un excipiente farmacéutico adecuado, como por ejemplo, el agua destilada, la glucosa, la lactosa, el almidón, el talco, la etilcelulosa, el estearato de magnesio o la manteca de cacao.

Las composiciones farmacéuticas así obtenidas se presentan generalmente en forma dosificada y pueden contener de 200 a 300 mg de principio activo. Pueden tener la forma de comprimidos, grageas, cápsulas, soluciones bebibles, soluciones inyectables o supositorios, y administrarse, llegado el caso, por vía oral, rectal o parenteral con una dosis de 200 a 300 mg de 2 a 4 veces por día.

Los ejemplos siguientes ilustran el invento.

Ejemplo 1

Síntesis de la sal diestrónica del ácido N,N-di(carboximetil)-2-amino-3-ciano-4-carboximetil-5-carboxi-tiofeno

a) Primer método

1 mol (454,5 g) de tetraéster etílico del ácido N,N-di(carboximetil)-2-amino-3-ciano-4-carboximetil-5-carboxi-tiofeno se lleva a reflujo en una mezcla de 4 litros de etanol, 5 l de una solución normal de sosa y 4 litros de agua, durante 3 horas aproximadamente.

Luego se destila el alcohol; el medio acuoso, enfriado se añade a 1.250 ml de solución 4N de HCl, y se precipita el conjunto en 30 litros de acetona. Se filtra el cloruro de sodio, se destila la acetona y se trata la solución acuosa con resina sulfónica regenerada en ciclo (H⁽⁺⁾) hasta desaparición del sodio en la solución. Se evapora en seco y se recrystaliza el residuo, en éter etílico luego el tetrahidrofurano o la acetona. Se obtiene así el ácido puro, eventualmente cristalizado con el disolvente (26% de disolvente en el caso del tetrahidrofurano y 11% en el caso de la acetona) y que corresponde a 240 g de ácido puro (rendimiento: 70%).

ES 2 062 450 T4

Se añade en 660 ml de agua, el equivalente solvatado de 34,2 g (0,1 mol) de ácido. Se destila el disolvente orgánico en vacío a 20°C. Se añade a la solución acuosa restante 53,14 g de hidróxido de estroncio, 8H₂O. Se filtra, se deja cristalizar durante 24 a 48 horas, luego se filtra.

- 5 Se obtiene así el octohidrato de la sal diestrónica del ácido N,N-di(carboximetil)-2-amino-3-ciano-4-carboximetil-5-carboxi-tiofeno, el cual, por secado en corriente de aire seco da el heptahidrato.

Después de que este último se haya secado, bajo presión reducida (10 mm) a 55°C, se obtiene el tetrahidrato correspondiente.

10 El ácido libre también puede recrystalizarse directamente con el éter etílico. En este caso, cristaliza con el 4% de éter.

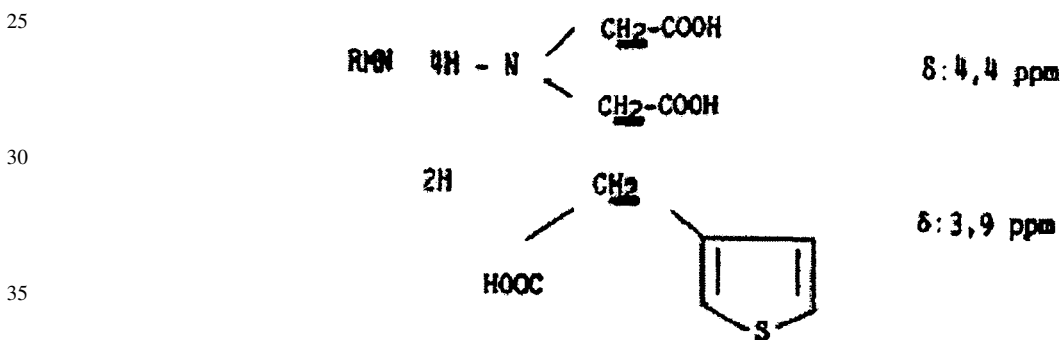
Las características físicas de los productos así preparados son:

15 - ácido (éter):

IR ν (OH): 2000 y 3700 cm⁻¹

20 ν (CN): 2220 cm⁻¹

ν (CO): 1680 y 1720 cm⁻¹



40 - octohidrato:

IR ν (CN): 2206 cm⁻¹

45 - heptahidrato:

IR ν (CN): 2210 cm⁻¹

50 ν (COO⁻): 1500-1700 cm⁻¹

- tetrahidrato

55 IR ν (CN): 2200 y 2220 cm⁻¹

ν (COO): centrada a 1580 cm⁻¹

RMN 4H - 8: 4,4 ppm

60 2H - 8: 3,9 ppm

b) Segundo método

65 Un mol de tetraéster etílico de ácido N,N-di(carboximetil)-2-amino-3-ciano-4-carboximetil-5-carboxi-tiofeno se lleva a reflujo en una mezcla de 4 litros de sosa normal y 4 litros de etanol durante 4 horas aproximadamente.

ES 2 062 450 T4

Se comprueba por RMN la desaparición de los agrupamientos de ésteres. Tan pronto como sea total, se destila el etanol y la mayoría del agua (hasta un volumen de un litro) en vacío, al baño María. El aceite obtenido se precipita en 20 litros de etanol. La sal de sodio obtenida se filtra, luego se seca en vacío a 50°C.

5 Un mol de sal tetrasódica se disuelve en 4 litros de agua. La solución filtrada se añade a una solución de 2 moles de cloruro de estroncio en 4 litros de agua. El conjunto se homogeneiza rápidamente y luego se deja descansando durante 24 horas.

10 Se filtra la sal formada, que es la sal diestrónica, en forma de octohidrato, del ácido N,N-di(carboximetil)-2-amino-3-ciano-4-carboximetil-5-carboxi-tiofeno.

c) Tercer método

15 Se lleva a reflujo durante una hora aproximadamente, una mezcla de 1 mol de tetraéster etílico del ácido N,N-di(carboximetil)-2-amino-3-ciano-4-carboximetil-5-carboxi-tiofeno, dos moles de hidróxido de estroncio, 4 litros de agua y 4 litros de etanol.

20 Luego se destila el etanol, se lleva la solución acuosa a 100°C, se filtra en caliente, se lava el residuo con algunas decenas de ml de agua y se filtra el octohidrato de la sal diestrónica del ácido N,N-di(carboximetil)-2-amino-3-ciano-4-carboximetil-5-carboxi-tiofeno, así obtenido.

25 En la operación, como en el primer método, los heptahidrato y tetrahidrato de la sal diestrónica del ácido N,N-di(carboximetil)-2-amino-3-ciano-4-carboximetil-5-carboxi-tiofeno han sido preparados a partir del octohidrato obtenido según los segundo y tercer métodos anteriores.

Ejemplo 2

30 Estudio farmacológico

a) Propiedades antirreabsorbentes

35 Se han puesto en evidencia propiedades antirreabsorbentes óseas en las calvarias de ratón según un modelo inspirado en el método descrito por REYNOLDS y DINGLE - A sensitive *in vitro* method for studying the induction and inhibition of bone resorption, Calc. Tiss. Res., 4, 339-349 (1970).

40 En resumen, el relargamiento del Ca⁴⁵ previamente incorporado al hueso por inyección subcutánea en el animal, se mide al cabo de 48 horas de cultivo de las calvarias en presencia o no del principio activo.

Así, con la utilización de la sal diestrónica heptahidrato del ácido N,N-di(carboximetil)-2-amino-3-ciano-4-carboximetil-5-carboxi-tiofeno, preparada según el ejemplo 1, se han obtenido, en la evaluación de la resorción ósea sobre calvaria de ratón, los resultados siguientes:

(Tabla pasa a página siguiente)

ES 2 062 450 T4

Concentración M		N	Testigo	Tratado	Significado estadístico	% Variación
Sal	Sr					
$5 \cdot 10^{-5}$	10^{-4}	15	11,22 $\pm 0,33$	11,00 $\pm 0,26$	NS	-1,4% $\pm 2,3$
10^{-4}	$2 \cdot 10^{-4}$	36	11,63 $\pm 0,26$	10,96 $\pm 0,20$	**	-5,0% $\pm 1,6$
$5 \cdot 10^{-4}$	10^{-3}	13	13,25 $\pm 0,26$	10,95 $\pm 0,21$	***	-17,1% $\pm 1,7$
$8 \cdot 10^{-4}$	1,6. 10^{-3}	14	11,86 $\pm 0,44$	9,35 $\pm 0,31$	***	-20,9% $\pm 1,6$
10^{-3}	$2 \cdot 10^{-3}$	14	14,38 $\pm 0,39$	10,30 $\pm 0,34$	***	-28,1% $\pm 2,0$

Sal = sal diestrónica del heptahidrato del ácido N,N-di(carboximetil)-2-amino-3-ciano-4-carboximetil-5-carboxitiofeno.

n : número de calvarias/lote

medio $\pm$ error Standard

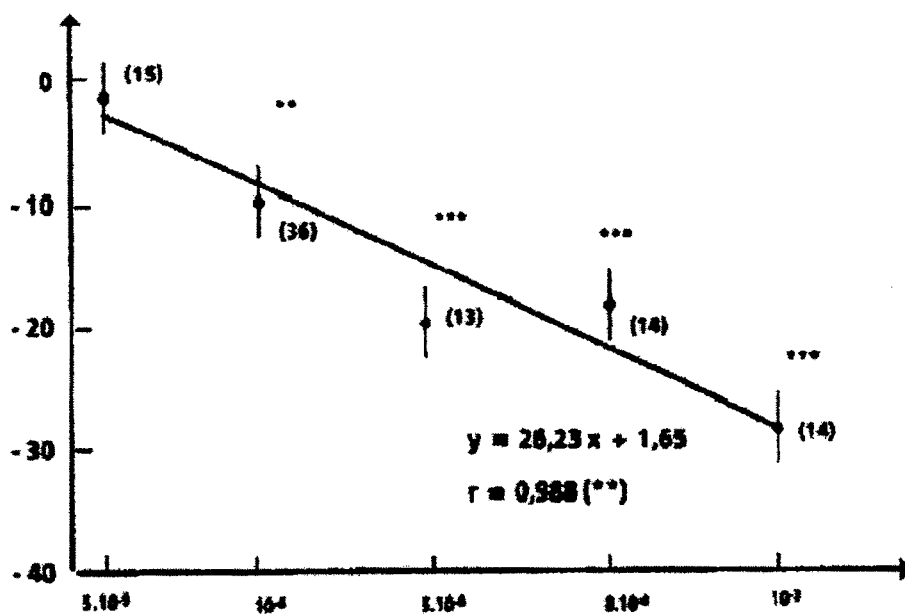
comparación estadística por test de t para series emparejadas NS : $P > 0,05$;

** : $P < 0,01$; *** : $P < 0,01$

Estos resultados se traducen por la curva a continuación:

*Actividad de dicha sal en la resorción ósea basal in vitro
(calvaria de ratón)*

% de variación



concentración de la sal en mol/l

(**) número de calvarias estudiadas

media ± error Standard

comparación estadística por test de t para series emparejadas NS : $P > 0,01$;

** : $P < 0,01$; *** : $P < 0,01$

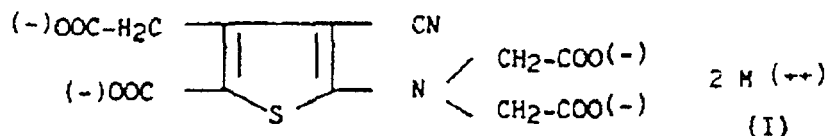
b) Biodisponibilidad

Resulta del estudio de la cinética serosa del estroncio tras administración oral en la rata de la sal diestrónica heptahidrato del ácido N,N-di(carboximetil)-2-amino-3-ciano-4-carboximetil-5-carboxi-tiofeno, preparada según el ejemplo 1.

Tras administración oral única de 50 mg/kg (en equivalente estroncio) de sal diestrónica heptahidrato del ácido N,N-di(carboximetil)-2-amino-3-ciano-4-carboximetil-5-carboxi-tiofeno, el estroncio se absorbe con una biodisponibilidad absoluta del 36,3%; esta última se calcula a partir de la (admitida por ser del 100%) del cloruro de estroncio por vía IV.

REIVINDICACIONES

1. Las sales de metales bivalentes del ácido N,N-di(carboximetil)-2-amino-3-ciano-4-carboximetil-5-carboxi-tiofeno de fórmula general I:

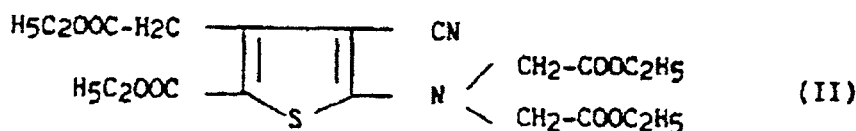


en la que M representa un metal bivalente como el estroncio, calcio o magnesio.

2. La sal diestrónica del ácido N,N-di(carboximetil)-2-amino-3-ciano-4-carboximetil-5-carboxi-tiofeno en forma de octohidrato, de heptahidrato o de de tetrahidrato.

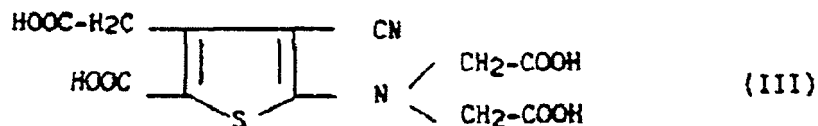
3. El ácido N,N-di(carboximetil)-2-amino-3-ciano-4-carboximetil-5-carboxi-tiofeno.

4. El procedimiento de preparación de las sales de metales bivalentes de la reivindicación 1, **caracterizado** porque se utiliza como materia prima el tetraéster de fórmula II:

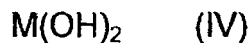


el cual:

- a) bien es calentado a reflujo, en presencia de sosa, en medio hidroalcohólico, luego hidrolizado en medio ácido para dar el ácido de fórmula III:

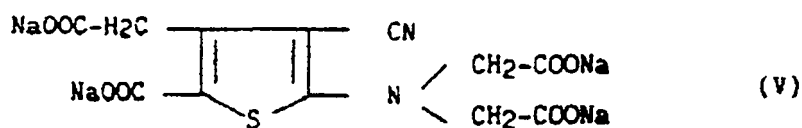


el cual se hace reaccionar, en medio acuoso, con el hidróxido de fórmula general (IV):



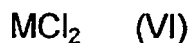
en la que M tiene el significado definido en la reivindicación 1;

- b) bien es calentado por reflujo en una mezcla 50/50 en volumen de una solución normal de sosa y de etanol para obtener, después de la destilación de los disolventes, la sal tetrasódica de fórmula V



ES 2 062 450 T4

que se trata por una solución acuosa de cloruro de fórmula VI:



en la cual M tiene el significado definido en la reivindicación 1;

c) bien es calentado por reflujo, en medio hidroalcohólico, con el hidróxido de fórmula general IV anteriormente definida.

5. Las composiciones farmacéuticas que contienen, como principio activo, una sal de la reivindicación 1, junto con excipientes farmacéuticos apropiados.

6. Las composiciones farmacéuticas que contienen, como principio activo, la sal de la reivindicación 2, junto con excipientes farmacéuticos apropiados.

7. Las composiciones farmacéuticas según las reivindicaciones 5 y 6, presentadas bajo una forma adecuada especialmente para el tratamiento de enfermedades óseas, del envejecimiento cutáneo y vascular, de afecciones hepáticas y de afecciones dentales.