

(11) Número de Publicação: **PT 103600 B**

(51) Classificação Internacional:
C07F 9/38 (2006.01) **C07F 9/58** (2006.01)
C07F 9/6506 (2006.01)

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(22) Data de pedido: 2006.11.06	(73) Titular(es): HOVIONE FARMACIENCIA SA
(30) Prioridade(s):	SETE CASAS, LOURES 2674-506 LOURES PT
(43) Data de publicação do pedido: 2008.05.30	(72) Inventor(es): JOANA GONÇALVES MARTINS BATISTA OLIVEIRA PT ZITA MARIA DE Mouro Vaz Mendes PT
(45) Data e BPI da concessão: 2009.01.22 21/2009	(74) Mandatário:

(54) Epígrafe: **PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE ÁCIDOS BIOSFÓNICOS E SEUS SAIS FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEIS**

(57) Resumo:

A PRESENTE INVENÇÃO DESCREVE UM PROCESSO ADEQUADO E MELHORADO PARA A PREPARAÇÃO DE ÁCIDOS BIFOSFÓNICOS E SEUS SAIS FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEIS, ATRAVÉS DA REACÇÃO DE UM ÁCIDO CARBOXILICO COM TRICLORETO DE FÓSFORO E ÁCIDO FOSFOROSO NA PRESENÇA DE UM SOLVENTE POLAR APRÓTICO.

42

Resumo

Processo para a preparação de ácidos bifosfônicos e seus sais farmacêuticamente aceitáveis

A presente invenção descreve um processo adequado e melhorado para a preparação de ácidos bifosfônicos e seus sais farmacêuticamente aceitáveis, através da reacção de um ácido carboxílico com tricloreto de fósforo e ácido fosforoso na presença de um solvente polar aprótico.

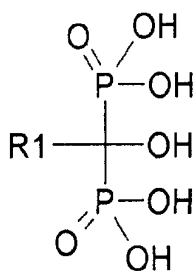
DESCRIÇÃO

Processo para a preparação de ácidos bifosfónicos e seus sais farmaceuticamente aceitáveis.

A presente invenção descreve um processo de preparação de ácidos bifosfónicos e seus sais farmaceuticamente aceitáveis.

Os compostos bifosfónicos – bifosfonatos – formam uma classe de substâncias farmacologicamente activas usadas no tratamento de doenças ósseas e do metabolismo do cálcio. Tais doenças incluem osteoporose, doença de Piaget e metástases osteolíticas, entre outras. São análogos sintéticos de uma substância endógena conhecida como ácido pirofosfórico – ligação P-O-P, inibidor natural da reabsorção óssea. O ácido pirofosfórico não pode ser utilizado como agente terapêutico porque sofre rápida hidrólise enzimática. Os bifosfonatos são mais resistentes à hidrólise enzimática devido à modificação estrutural imposta – substituição do átomo de oxigénio por um átomo de carbono, ligação P-C-P. Devido a esta modificação estas substâncias apresentam um tempo de semi-vida (t_{50}) mais elevado, suficiente para influenciar o metabolismo ósseo.

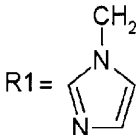
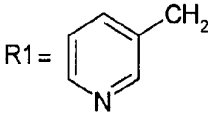
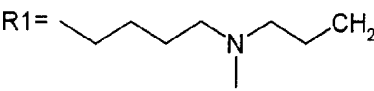
Os bifosfonatos apresentam a seguinte fórmula estrutural geral:



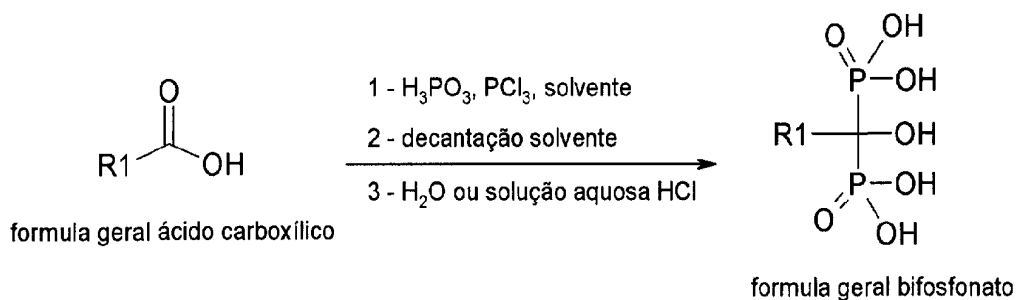
Formula I

Onde R1 pode ter um dos seguintes significados (Tabela I), não limitativos

Tabela I:

Estrutura	Nome composto Químico
R1 = CH ₃	Ácido Etidronico
R1 = 	Ácido Zoledronico
R1 = 	Ácido Risedronico
R1 = NH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	Ácido Pamidronico
R1 = NH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	Ácido Alendronico
R1 = 	Ácido Ibandronico

A síntese de bifosfonatos é geralmente descrita pela reacção de um ácido carboxílico, ou um seu sal, na presença de ácido fosforoso (H₃PO₃) e tricloreto de fósforo (PCl₃).



Da análise das referências bibliográficas e patentes conclui-se que a produção industrial destes compostos é problemática devido à solidificação da mistura reaccional, o que torna difícil a industrialização do processo e reprodutibilidade de rendimentos.

A patente europeia EP 0 186 405 descreve um processo de preparação em que o ácido carboxílico reage com o H₃PO₃ e PCl₃ com um solvente polar inerte, clorobenzeno, à temperatura de 100°C. O procedimento não providencia dados técnicos específicos e pela

descrição sumária apresentada conclui-se que existem sérios problemas que impossibilitam a reprodução à escala industrial.

Os problemas observados são aqui descritos sucintamente:

- a adição do reagente PCl_3 é efectuada a uma temperatura superior ao ponto de ebulição do reagente, temperatura adiabática pouco segura quando os volumes reaccionais aumentam e a capacidade de arrefecimento diminui;
- solidificação da mistura reaccional formando um sólido vitrificado o que torna a agitação impossível; - o solvente da reacção é imiscível com o agente hidrolisante, sendo necessário proceder à sua remoção da mistura reaccional;
- a adição do agente hidrolisante origina exotermos incontroláveis devido à destruição de bolsas de PCl_3 ;
- o rendimento não é reprodutível.

A patente europeia EP 1 243 592 emprega fluorobenzeno como solvente da reacção e efectua alterações a nível de procedimento para isolar o bifosfonato num único passo reaccional, com elevada pureza, mas não elimina o problema de solidificação da mistura reaccional.

O uso de ácido metanossulfónico como solvente da reacção (J. Org. Chem. 1995, 60; 8310-8312) elimina a formação de solidificação da mistura reaccional mas o rendimento descrito é baixo. O ácido metanossulfónico tem problemas de toxicidade e de risco para o ambiente, sendo um solvente a evitar num processo industrial.

A patente europeia EP 1 656 386, descreve um processo de síntese que emprega sulfolano como solvente da reacção, é um solvente de classe II. Embora seja descrito que a mistura reaccional é um sistema homogéneo tal não foi observado aquando da reprodução do método à escala de laboratório. Além do descrito anteriormente, é necessário destilar do excesso de ácido fosforoso a pressão reduzida, o que traz implicações a nível de escala industrial.

A patente europeia EP 1 252 169, descreve um processo de preparação sem solvente, empregando os reagentes H_3PO_3 e PCl_3 em elevada razão molar, 5:2 ou 10:4. O H_3PO_3 é utilizado como reagente e solvente, e uma base, preferencialmente morfina, é adicionada à mistura reaccional. A mistura reaccional obtida é um sistema homogéneo mas na forma de um óleo viscoso só agitável a temperaturas elevadas.

Surpreendentemente, verificou-se que a mistura do ácido carboxílico com o H_3PO_3 e PCl_3 na presença de solvente pertencente a uma classe específica de solventes polares apróticos origina uma mistura reaccional na forma de dispersão homogénea agitada a uma temperatura superior ou igual a 20°C , eliminando o problema da solidificação da mistura reaccional. Em particular, o solvente de reacção pode ser escolhido de entre um grupo composto por: N,N'-dimetiletileneureia (DMEU); N,N'-dipropiletileneureia (DMPU); 1-metil-2-pirrolidona (NMP) e acetonitrilo ou qualquer mistura deles, preferencialmente N,N'-dimetiletilurea (DMEU).

Sendo DMEU o solvente preferencial de classe III e miscível com o agente hidrolisante, não sendo necessário eliminá-lo antes da reacção de hidrólise. Com este processo melhorado, ácidos bifosfónicos ou seus sais farmacologicamente aceitáveis são isolados com elevada pureza por HPLC num único passo reaccional e com rendimentos reprodutíveis.

Vantagens do processo aqui descrito:

- Processo mais seguro – dispersão homogénea agitada
- 'Green Chemistry' – solvente classe III
- Material de partida totalmente consumido
- Processo Industrializável
- Redução do 'Cycle-time' – simplificação do work-up
- Bom rendimento global, superior ao descrito na bibliografia

Exemplo 1

Preparação de ácido risedrónico, sal de sódio

Uma suspensão de ácido 3-piridilacético (7.5g; 0.0432mol) e H_3PO_3 (5.31g; 0.0648mol) em N,N'-dimetiletileneureia (DMEU) (30ml) é aquecida a uma temperatura entre 40°C a 50°C . PCl_3 (7.5ml; 0.0852mol) é adicionado lentamente à suspensão. A mistura resultante é aquecida a uma temperatura entre 50°C a 60°C e agita até reacção completa. É lentamente adicionada água e a mistura resultante é aquecida a uma temperatura entre 80°C a 100°C e mantida em agitação até reacção completa. A mistura é arrefecida à temperatura ambiente e o pH ajustado a 8.0/9.0 com solução de hidróxido de sódio e posteriormente filtrada. O pH da solução filtrada é ajustado a 4.5/5.0 e o etanol é adicionado à solução, induzindo a precipitação de sólido. O sólido cristalizado é filtrado e seco sob vácuo a uma temperatura entre 45°C to 55°C até peso constante. Obtiveram-se 8.9g ($\eta(\text{p/p}) = 118.6\% (\text{p/p})$ e η (molar) = 60%) de sal de sódio do ácido risedrónico, hemipentahidrato com uma pureza por HPLC superior ou igual a 99.5% em área.

[O rendimento é calculado em base seca]

^1H NMR (D_2O) δ = 3.40 (t., 2H, CH_2); 7.70 (dd., 1H, CH); 8.20 (dm., 1H, CH); 8.40 (d., 1H, CH); 8.64 (s., 1H, CH)

^{31}P NMR (D_2O) δ = 18.26

Raio X picos principais $2\theta^\circ$ = 8.9, 12.2, 12.9, 24.6, outros picos $2\theta^\circ$ = 13.5, 19.8, 27.8, 31.3

Exemplo 2

Preparação de ácido risedrónico, ácido livre

Uma suspensão de ácido 3-piridilacético (25g; 0.142mol) e H_3PO_3 (17.7g; 0.216mol) em N,N'-dimetiletileneureia (DMEU) (100ml) é aquecida a uma temperatura entre 40°C a 50°C. PCl_3 (25.2ml; 0.284mol) é adicionado lentamente à suspensão. A mistura resultante é aquecida a uma temperatura entre 50°C a 60°C e agita-se até reacção completa. É lentamente adicionada água e a mistura resultante é aquecida a uma temperatura entre 80°C a 100°C e mantida em agitação até reacção completa. A mistura é arrefecida à temperatura ambiente e o pH ajustado a 8.0/9.0 com solução de hidróxido de sódio e posteriormente filtrada. O pH da solução filtrada é ajustado a 1.5/2.0 e o etanol é adicionado à suspensão. O sólido é filtrado e seco sob vácuo a uma temperatura entre 45°C to 55°C até peso constante.

^1H NMR (D_2O) δ =3.35 (t., 2H, CH_2); 7.71 (dd., 1H, CH); 8.36 (d., 1H, CH); 8.44 (d., 1H, CH); 8.62 (s., 1H, CH)

Exemplo 3

Preparação de ácido risedrónico crude, ácido livre

Uma suspensão de ácido 3-piridilacético (7.5g; 0.0432mol) e H_3PO_3 (5.31g; 0.0648mol) em N,N'-dimetiletileneureia (DMEU) (30ml) é aquecida a uma temperatura entre 40°C a 50°C. PCl_3 (7.5ml; 0.0852mol) é adicionado lentamente à suspensão. A mistura resultante é aquecida a uma temperatura entre 50°C a 60°C e agitada até reacção completa. É lentamente adicionada água e a mistura resultante é aquecida a uma temperatura entre 80°C a 100°C e mantida em agitação até reacção completa. A mistura é arrefecida a uma temperatura entre 15°C to 20°C, o sólido precipitado é filtrado e seco sob vácuo a uma temperatura entre 45°C to 55°C até peso constante. Obtiveram-se 12.9g de ácido risedrónico crude, ácido livre.

Exemplo 4

Preparação de ácido zoledrónico, ácido livre

Uma suspensão de ácido 1-imidazolilacético (25g; 0.1538mol) e H_3PO_3 (18.91g; 0.2306mol) em N,N'-dimetiletileneureia (DMEU) (150ml) é aquecida a uma temperatura entre 40°C a

50°C. PCl_3 (26ml; 0.3076mol) é adicionado lentamente à suspensão. A mistura resultante é aquecida a uma temperatura entre 50°C a 60°C e agita até reacção completa. É lentamente adicionada água e a mistura resultante é aquecida a uma temperatura entre 80°C a 100°C e mantida em agitação até reacção completa. A mistura é arrefecida à temperatura ambiente e o pH ajustado a 8.0/9.0 com solução de hidróxido de sódio e posteriormente filtrada. O pH da solução filtrada é ajustado a 1.5/2.0 e o etanol é adicionado à suspensão. O sólido é filtrado e seco sob vácuo a uma temperatura entre 45°C to 55°C até peso constante. Obtiveram-se 25.7g ($\eta(\text{p/p}) = 102.8\%(\text{p/p})$ e $\eta(\text{molar}) = 85.6\%$) de ácido zoledrónico, ácido livre com uma pureza por HPLC superior ou igual a 99.5% em área.

[O rendimento é calculado em base seca].

^1H NMR (D_2O) $\delta=4.71$ (t., 2H, CH_2); 7.28 (dd., 1H, CH); 7.44 (dd., 1H, CH); 8.62 (s., 1H, CH)

^{31}P NMR (D_2O) $\delta= 16.03$


Hovione FarmaCiencia SA

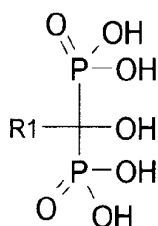
Sete Casas, 29 de Novembro de 2006

R

Reivindicações:

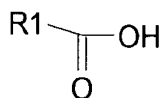
1. Um processo para a produção de um composto bifosfônico incluindo o passo de fazer reagir um ácido carboxílico ou um seu sal aceitável com ácido fosforoso e tricloreto de fósforo num solvente polar aprótico caracterizado por o solvente ser N,N'-dimetiletileneureia (DMEU), N,N'-dimetilpropileneureia (DMPU), 1-metil-2-pirrolidona (NMP), acetonitrilo ou uma qualquer mistura de dois ou mais.

2. Um processo de acordo com a reivindicação 1 em que o composto bifosfônico tem fórmula geral I ou é um seu sal farmacologicamente aceitável



Formula I

caracterizado por fazer reagir um ácido carboxílico de fórmula geral II, ou um seu sal aceitável

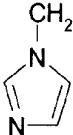
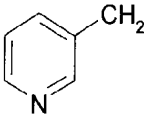
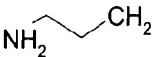
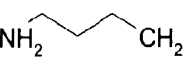
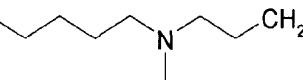


Formula II

em que, R1 é um grupo alquil, arilalquil, aromático ou heteroaromático, com ácido fosforoso e tricloreto de fósforo num solvente polar aprótico, escolhido de entre . N,N'-dimetiletileneureia (DMEU), N,N'-dimetilpropileneureia (DMPU), 1-metil-2-pirrolidona (NMP), acetonitrilo ou uma qualquer mistura de dois ou mais.

RV

3. Um processo de acordo com a reivindicação 1 ou 2 caracterizado por ser seguido de adição de um agente hidrolisante
4. Um processo de acordo com a reivindicação 3 caracterizado por o agente hidrolisante ser água.
5. Um processo de acordo com qualquer das reivindicações 2 a 4 , caracterizado por R1 ter os seguintes significados:

Estrutura	Nome composto Químico
R1= CH ₃	Ácido Etidronico
R1= 	Ácido Zoledronico
R1= 	Ácido Risedronico
R1= 	Ácido Pamidronico
R1= 	Ácido Alendronico
R1= 	Ácido Ibandronico

6. Um processo de acordo com, qualquer reivindicação precedente caracterizado por o ácido carboxílico ser o ácido 3-piridilacético ou um seu sal.
7. Um processo de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 5 , caracterizado por o ácido carboxílico ser o ácido 1-imidazolilacético ou um seu sal.

R

8. Um processo de acordo com qualquer das reivindicações 3 a 7 caracterizado por o solvente polar aprotico ser miscível com o agente hidrolisante.
9. Um processo de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 8, caracterizado por o solvente do processo ser N,N'-dimetiletileneureia (DMEU).
10. Um processo de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 8, caracterizado por o solvente da reacção ser uma mistura de N,N'-dimetiletileneureia (DMEU) e acetonitrilo numa proporção de 75:25 em volume.
11. Um processo de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 6, caracterizado pela reacção do ácido carboxílico com ácido fosforoso e tricloreto de fósforo ser levada a cabo a uma temperatura de entre 20°C a 100°C.
12. Um processo de acordo com qualquer reivindicação precedente, caracterizado pela reacção do ácido carboxílico com ácido fosforoso e tricloreto de fósforo ser levada a cabo a uma temperatura de entre 40°C a 70°C.
13. Um processo de acordo com qualquer reivindicação precedente, caracterizado por isolar o composto bifosfónico como ácido bifosfónico ou um seu sal farmacêuticamente aceitável directamente da mistura reaccional sem remoção do solvente de reacção.
14. Um processo de acordo com qualquer reivindicação precedente, caracterizado por isolar o ácido bifosfónico da mistura reaccional após adição de água.

P. V. U. &

Sete Casas, 16 de Dezembro de 2008