



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 315 937**

(51) Int. Cl.:

C07F 9/58 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Número de solicitud europea: **05820284 .7**

(96) Fecha de presentación : **28.12.2005**

(97) Número de publicación de la solicitud: **1836210**

(97) Fecha de publicación de la solicitud: **26.09.2007**

(54) Título: **Procedimiento para la preparación de ácido [1-hidroxi-2-(3-piridinil)etiliden]bifosfónico y de su sal monosódica semi-pentahidratada.**

(30) Prioridad: **28.12.2004 PL 371958**

(73) Titular/es:
Zaklady Farmaceutyczne "Polpharma" S.A.
ul. Pelplinska 19
PL-83-200 Starogard Gdanski, PL
Politechnika Gdanska

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.04.2009

(72) Inventor/es: **Dembkowski, Leszek;**
Rynkiewicz, Robert;
Rachon, Janusz;
Makowiec, Stawomir;
Przychodzen, Witold y
Witt, Dariusz

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.04.2009

(74) Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

ES 2 315 937 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 ácido [1-hidroxi-2-(3-piridinil)etiliden]bisfosfónico y de su sal monosódica semi-pentahidratada.

5

Campo de la invención

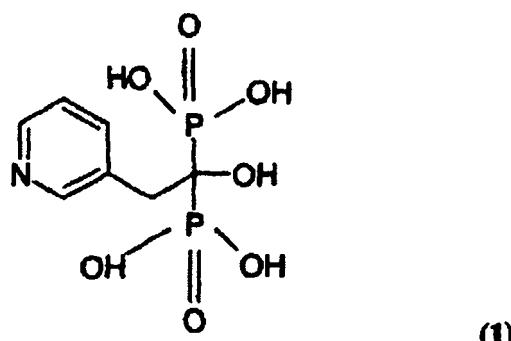
La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de ácido [1-hidroxi-2-(3-piridinil)etiliden]bisfosfónico y para la obtención de su sal monosódica semi-pentahidratada, que es de utilidad en el tratamiento de la 10 osteoporosis.

10

Antecedentes de la invención

Ácido [1-hidroxi-2-(3-piridinil)etiliden]bisfosfónico

15



30

35

Conocido de otra manera bajo el nombre internacional no registrado (INN) como ácido risedrónico. La sal monosódica semi-pentahidratada de ácido [1-hidroxi-2-(3-piridinil)etiliden]bisfosfónico, conocida bajo un nombre internacional como risedronato sódico, es uno de muchos bisfosfonatos que forman un grupo grande de medicinas empleadas en el tratamiento de trastornos causados por un metabolismo de calcio anormal, es decir, osteoporosis o enfermedad de Paget. El risedronato sódico se emplea en el tratamiento de osteoporosis post-menopáusica y particularmente se utiliza para reducir el riesgo de fractura vertebral del cuerpo y fractura femoral del cuello.

40

El procedimiento para la preparación de ácido [1-hidroxi-2-(3-piridinil)etiliden]bisfosfónico está basado principalmente en la reacción de ácido 3-piridilacético con ácido fosforoso y cloruro fosforoso.

45

Las referencias de la bibliografía química y descripciones de patentes disponibles especifican que como disolventes, en estas vías de síntesis, se utilizan clorobenceno, fluorbenceno y ácido metanosulfónico; el rendimiento indicado en la bibliografía no es mayor del 52%.

50

La Patente europea EP 0 186 405 B1 reivindica la reacción de ácido 3-piridilacético con ácido fosforoso en clorobenceno, en donde se añade tricloruro de fósforo.

55

La Patente polaca PL 194770 B (EP 1 243 592 B1) describe un método para la preparación de ácido risedrónico por reacción de hidrocloruro de ácido 3-piridilacético con ácido fosforoso y tricloruro de fósforo en clorobenceno o fluorbenceno. El disolvente se separa entonces y se aísla ácido risedrónico que se hace reaccionar con un hidróxido, bicarbonato o carbonato de metal alcalino o amonio, lo cual se traduce en la obtención de la sal de metal alcalino o sal amónica del ácido risedrónico. El procedimiento efectuado de acuerdo con la descripción de la Patente polaca PL 194770 B permite obtener ácido risedrónico en un rendimiento de 49-50%.

60

Tanto el ácido 3-piridilacético como el ácido fosforoso no son solubles en clorobenceno y fluorbenceno. Todo el procedimiento se presenta en un sistema heterogéneo, lo cual dificulta la mezcla. El aislamiento del producto se efectúa por decantación de clorobenceno o fluorbenceno respecto de un producto de reacción oleoso amorfó. El rendimiento en estos experimentos no fue repetitivo y osciló entre 10% y 47%. El uso de ácido metanosulfónico como disolvente (véase: Jo. Org. Chem. 1995, 60; 8310-8312) proporcionó un producto en un bajo rendimiento. Otro problema que surge cuando se lleva a cabo este procedimiento es que el ácido metanosulfónico es altamente reactivo y tóxico.

65

De manera sorprendente, se comprobó que el uso de tricloruro de fósforo como disolvente y reactivo en el procedimiento para la preparación de ácido [1-hidroxi-2-(3-piridinil)etiliden]bisfosfónico y de su sal monosódica semi-pentahidratada permite llevar a cabo la reacción en un sistema homogéneo. Además, el rendimiento del procedimiento es del 82% para el ácido risedrónico y de 67% para su sal monosódica en el caso de que se aseguren en pH adecuado así como condiciones de secado también adecuadas. La cristalización del ácido risedrónico facilita la separación del ácido fosfórico, ácido fosforoso y ácido clorhídrico producidos en la reacción.

Resumen de la invención

La presente invención proporciona un nuevo procedimiento para la preparación de ácido [1-hidroxi-2-(3-piridinil)etiliden]bisofónico y de su sal monosódica semi-pentahidratada.

5

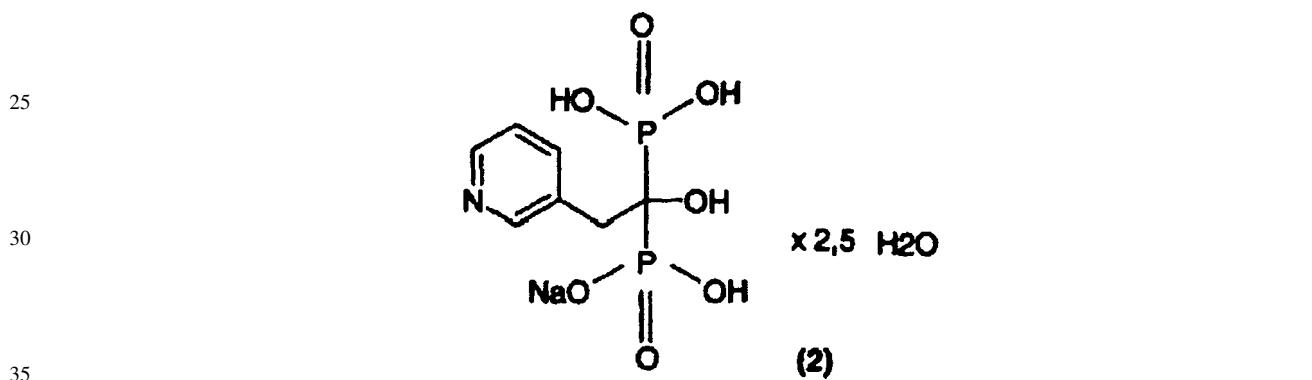
Descripción detallada de la invención

La presente invención proporciona un procedimiento para la preparación de ácido [1-hidroxi-2-(3-piridinil)etiliden]bisofónico en donde una solución acuosa de hidrocloruro de ácido 3-piridinilacético se añade gota a gota a tricloruro de fósforo a una temperatura de 0-5°C en la fase inicial del procedimiento. La mezcla se hace reaccionar entonces y se separa el exceso de tricloruro de fósforo. Se añade luego agua y la mezcla se hidroliza. Una vez aislado, el ácido [1-hidroxi-2-(3-piridinil)etiliden]bisofónico cristalino se suspende en agua y se añade lejía sódica al 45%. La sal monosódica resultante precipitada se separa por filtración y se seca. La relación molar de hidrocloruro de ácido 3-piridinilacético, tricloruro de fósforo y agua empleada en la reacción es de 1:6:7,4 (moles).

15

Con el fin de obtener un producto en forma de la sal monosódica semi-pentahidratada, la reacción requiere un pH de 4,9-5,0. El secado de la sal se efectúa a una temperatura de 25-30°C.

El secado a una temperatura adecuada asegura que el producto acabado tenga la forma de la sal monosódica semi-pentahidratada de ácido [1-hidroxi-2-(3-piridinil)etiliden]bisofónico (2)



Los siguientes ejemplos se ofrecen para ilustrar la invención. Los ejemplos no intentan limitar el alcance de la invención tal como queda definida en las reivindicaciones.

40 Ejemplo 1

Procedimiento para la preparación de ácido [1-hidroxi-2-(3-piridinil)etiliden]bisofónico

Una solución acuosa de 35,75 g (0,206 moles) de hidrocloruro de ácido 3-piridinilacético se añade gota con mezcla vigorosa, durante 1 hora, a una temperatura de 0-5°C, a 169,93 g (1,23 moles) de tricloruro de fósforo enfriado a una temperatura de 0-5°C. La mezcla de reacción se calienta entonces lentamente a una temperatura de 75-80°C y se mantiene a esa temperatura hasta que se obtiene la mezcla de reacción en su estado sólido. El exceso de tricloruro de fósforo empleado en la reacción se separa por destilación bajo presión reducida. Se añaden entonces 200 ml de agua y la mezcla se hidroliza mediante ebullición durante 6 horas. Después de enfriar, la mezcla se filtra, se lava con agua y se seca. Como resultado, se obtienen 48 g (rendimiento 82%) de ácido [1-hidroxi-2-(3-piridinil)etiliden]bisofónico.

45 ^1H NMR (D_2O) δ = 3,35 (t., J (H,p) = 11,9 Hz, 2H, CH₂); 7,42 (dd., J = 8,1Hz, J = 4,9 Hz, 1H, CH); 8,00 (d., J = 8,1Hz, 1H, CH); 8,42 (dd., J = 4,9 Hz, J = 1,5 Hz, 1H, CH); 8,59 (d., J = 1,5 1H, CH).

55 ^{13}C NMR (D_2O) δ = 40,8 (CH₂); 78,2 (t., J = 128 Hz, C); 127,8 (CH); 138,8 (t., J = 8 Hz, C); 144,6 (CH); 150,5 (CH); 155,1 (CH).

^{31}P NMR (D_2O) δ = 18,2.

60 Ejemplo 2

Procedimiento para la preparación de la sal monosódica semi-pentahidratada de ácido [1-hidroxi-2-(3-piridinil)etiliden]bisofónico

65 Se suspenden 200 g de ácido [1-hidroxi-2-(3-piridinil)etiliden]bisofónico en 100 ml de agua y se calienta a una temperatura de 100-102°C y se añaden entonces gota a gota 6,58 g de lejía sódica al 45% hasta alcanzar un pH de 4,9-5,0. Esta mezcla de reacción se hierve durante 2 horas y se añaden 1,25 g de carbón activo. A continuación, la mezcla de reacción se filtra y el filtrado se enfriá a una temperatura de 25°C y se mantiene a esa temperatura durante 4

ES 2 315 937 T3

horas. La mezcla de reacción se lava entonces con metanol y se seca a una temperatura de 25-30°C. Como resultado, se obtienen 16,5 g (rendimiento 67%) de la sal monosódica semi-pentahidratada de ácido [1-hidroxi-2-(3-piridinil) etiliden]bisofónico.

5 ^1H NMR (D_2O) δ = 3,35 (t., J (H,p)= 12,2 Hz, 2H, CH_2); 7,54 (bm., 1H, CH); 8,16 (bm., 1H, CH); 8,41 (d., J = 4,9 Hz, 1H, CH); 8,60 (s., 1H, CH).

10 ^{13}C NMR (D_2O) δ = 40,8 (CH_2); 78,1 (t., J = 130 Hz, C); 128,7 (CH); 140,2 (t., J = 8 Hz, C); 147,7 (CH); 148,0 (CH); 152,3 (CH).

15 ^{31}P NMR (D_2O) δ = 17,8.

20

25

30

35

40

45

50

55

60

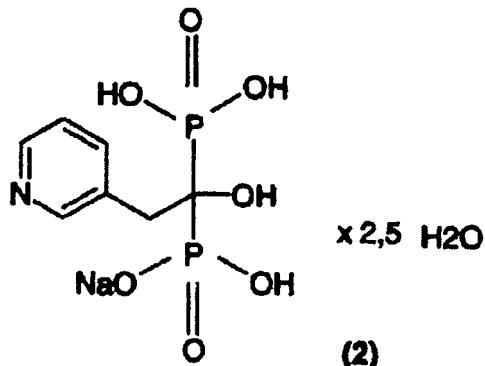
65

REIVINDICACIONES

5 1. Procedimiento para la preparación de ácido [1-hidroxi-2-(3-piridinil)etiliden]bisfósfónico y de su sal monosódica
 semi-pentahidratada, por reacción de hidrocloruro de ácido 3-piridinilacético con tricloruro de fósforo, **caracterizado**
 porque comprende hacer reaccionar una solución acuosa de hidrocloruro de ácido 3-piridinilacético añadida gota a
 gota a tricloruro de fósforo a una temperatura de 0-5°C, separar el exceso de tricloruro de fósforo, añadir agua para
 hidrolizar productos de la reacción, aislar ácido [1-hidroxi-2-(3-piridinil)etiliden]bisfósfónico cristalino y suspenderlo
 en agua, añadir lejía sódica y secar la mezcla resultante con el fin de obtener la sal monosódica semi-pentahidratada
 de ácido [1-hidroxi-2-(3-piridinil)etiliden]bisfósfónico (2).

10

15



20

25

2. Procedimiento según la reivindicación 1, en donde la relación molar de hidrocloruro de ácido 3-piridinilacético, tricloruro de fósforo y agua es de 1:6:7,4 (moles).

30

3. Procedimiento según la reivindicación 1, en donde la reacción, en donde se produce la sal, se efectúa a un pH de 4,9-5,0.

35

4. Procedimiento según la reivindicación 1, en donde el secado de la sal se efectúa a una temperatura de 25-30°C.

40

45

50

55

60

65

Fig.1.

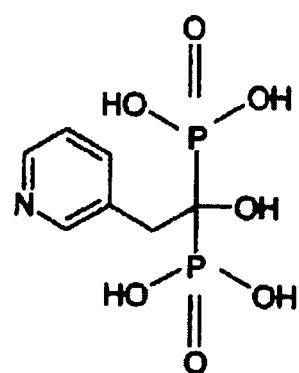


Fig.2.

