(19) Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets

(11) Numéro de publication : **0 415 850 B1**

(12) FASCICULE DE BREVET EUROPEEN

(45) Date de publication du fascicule du brevet : **12.01.94 Bulletin 94/02**

(51) Int. Cl.[5] : **C07D 333/38**, A61K 31/38

(21) Numéro de dépôt : **90402401.5**

(22) Date de dépôt : **31.08.90**

(54) **Sels de métaux bivalents de l'acide N, N-di(carboxyméthyl)amino-2 cyano-3 carboxyméthyl-4 carboxy-5 thiophène,leur procédé de préparation et les compositions pharmaceutiques les renfermant.**

(30) Priorité : **01.09.89 FR 8911475**

(43) Date de publication de la demande : **06.03.91 Bulletin 91/10**

(45) Mention de la délivrance du brevet : **12.01.94 Bulletin 94/02**

(84) Etats contractants désignés : **AT BE CH DE DK ES FR GB GR IT LI LU NL SE**

(56) Documents cités :
BULLETIN DE LA SOCIETE CHIMIQUE DE FRANCE, vol. 7-8, partie 2, 1975, pages 1786-1792, Masson; M. WIERZBICKI et al.: "Réactivité des amino-2 thiophènes. Application à la synthèse de quelques thiéno[2,3-b]pyrroles"

(73) Titulaire : **ADIR ET COMPAGNIE**
1 rue Carle Hébert
F-92415 Courbevoie Cédex (FR)

(72) Inventeur : **Wierzbicki, Michel**
32 rue Lucien Voilin
F-92800 Puteaux (FR)
Inventeur : **Bonnet, Jacqueline**
194 bld Bineau
F-92200 Neuilly sur Seine (FR)
Inventeur : **Brisset, Martine**
6 Place de l'Ancienne Boucherie
F-14000 Caen (FR)
Inventeur : **Tsouderos, Yannis**
80 Elysée II
F-78170 La Celle Saint Cloud (FR)

(74) Mandataire : **Reverbori, Marcelle**
Adir et Compagnie, 1, rue Carle Hébert
F-92415 Courbevoie Cédex (FR)

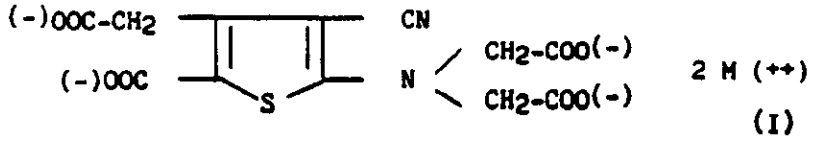
EP 0 415 850 B1

Il est rappelé que : Dans un délai de neuf mois à compter de la date de publication de la mention de la délivrance du brevet européen toute personne peut faire opposition au brevet européen délivré, auprès de l'Office européen des brevets. L'opposition doit être formée par écrit et motivée. Elle n'est réputée formée qu'après paiement de la taxe d'opposition (Art. 99(1) Convention sur le brevet européen).

Description

La présente invention a pour objet de nouveaux sels de métaux bivalents de l'acide N, N-di(carboxyméthyl)amino-2 cyano-3 carboxyméthyl-4 carboxy-5 thiophène, leur procédé de préparation et les compositions pharmaceutiques les refermant.

Elle concerne donc les sels de métaux bivalents de l'acide N, N-di(carboxyméthyl)amino-2 cyano-3 carboxyméthyl-4 carboxy-5 thiophène de formule générale I :



(I)

dans laquelle M représente un métal bivalent tel que strontium, calcium ou magnésium.

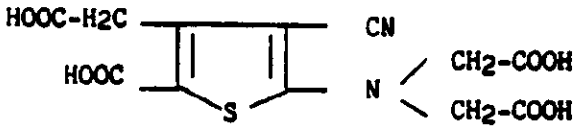
La présente invention a également pour objet le procédé de préparation des sels de formule générale I caractérisé en ce que : l'on utilise comme matière première le tétraester de formule II :



(II)

lequel est :

a) soit chauffé à reflux, en présence de soude, en milieu hydroalcoolique puis hydrolysé en milieu acide pour donner l'acide de formule III :



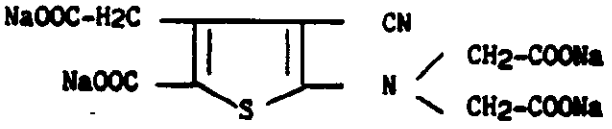
(III)

que l'on fait réagir, en milieu aqueux, avec l'hydroxyde de formule générale (IV) :

$$M(OH)_2 \qquad (IV)$$

dans laquelle M a la signification précédemment définie;

b) soit chauffé à reflux dans un mélange 50/50 en volume d'une solution normale de soude et d'éthanol afin d'obtenir, après distillation des solvants, le sel tétrasodique de formule V



(V)

que l'on traite par une solution aqueuse de chlorure de formule VI :

$$M\,Cl_2 \qquad (VI)$$

dans laquelle M a la signification précédemment définie ;

c) soit chauffé à reflux, en milieu hydroalcoolique, avec l'hydroxyde de formule générale IV précédemment définie.

Ces trois méthodes ne sont en fait que les variantes d'un même procédé qui consiste à préparer les sels de formule I à partir du tétraester de formule II soit directement (cas C) soit en isolant intermédiairement le tétracide de formule III (cas a) ou le sel tétrasodique de formule V (cas b).

La matière première de formule II est décrite dans la littérature (cf. M. Wierzbicki et al. Bull. Soc. Chim. (1975) pages 1786-92).

L'acide N, N-di(carboxyméthyl)amino-2 cyano-3 carboxyméthyl-4 carboxy-5 thiophène de formule III est

un produit nouveau qui peut être utilisé comme matière première dans l'industrie chimique et pharmaceutique, notamment dans la synthèse des sels de métaux bivalents de formule I. Il est donc, à ce titre, inclus dans la présente invention.

Les sels de métaux bivalents de formule I possèdent des propriétés pharmacologiques et thérapeutiques intéressantes, notamment des propriétés anti-ostéoporotiques remarquables, qui, de ce fait, permettent leur utilisation comme médicament notamment dans le traitement des maladies osseuses. Ils peuvent également être utilisés dans le traitement du vieillissement cutané et vasculaire, des affections hépatiques et des affections dentaires.

Il est connu, de l'état antérieur de la technique que certains sels de métaux bivalents sont utilisables en thérapeutique notamment dans le traitement des maladies osseuses. Par exemple, certaines publications de la littérature, notamment 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) - font état de l'activité des lactate, gluconate et carbonate de strontium dans le traitement de l'ostéoporose.

Les sels de métaux bivalents de la présente invention, outre le fait d'être nouveau vis à vis des sels préalablement cités, présentent par rapport à ces derniers, des avantages surprenants, notamment une meilleure biodisponibilité, ce qui permet d'administrer des doses chimiques moindres lors du traitement de l'ostéoporose.

La présente invention a également pour objet les compositions pharmaceutiques contenant comme principe actif un des sels de formule I, mélangé ou associé à un excipient pharmaceutique approprié, comme par exemple, l'eau distillée, le glucose, le lactose, l'amidon, le talc, l'éthyl cellulose, le stéarate de magnésium ou le beurre de cacao.

Les compositions pharmaceutiques ainsi obtenues se présentent généralement sous forme dosée et peuvent contenir de 200 à 300 mg de principe actif. Elles peuvent revêtir la forme de comprimés, dragées, gélules, solutions buvables, solutions injectables ou suppositoires, et être, selon les cas, administrées par voie orale, rectale ou parentérale à la dose de 200 à 300 mg 2 à 4 fois par jour.

Les exemples suivants illustrent l'invention.

Exemple 1 :

Synthèse du sel distrontique de l'acide N, N-di(carboxyméthyl)amino-2 cyano-3 carboxyméthyl-4 carboxy-5 thiophène :

a) première méthode :

1 mole (454,5 g) de tétraester éthylique de l'acide N, N-di(carboxyméthyl)amino-2 cyano-3 carboxyméthyl-4 carboxy-5 thiophène est portée à reflux dans un mélange de 4 litres d'éthanol, 5 l d'une solution normale de soude et 4 litres d'eau, pendant environ 3 heures.

L'alcool est ensuite distillé ; le milieu aqueux, refroidi est additionné à 1.250 ml de solution 4N d'HCl, et le tout-est précipité sur 30 litres d'acétone. On filtre le chlorure de sodium, distille l'acétone et traite la solution aqueuse par de la résine sulfonique régénérée en cycle ($H^{(+)}$ jusqu'à disparition du sodium dans la solution. On évapore à sec et recristallise le résidu, dans l'éther éthylique puis le tétrahydrofuranne ou l'acétone. On obtient ainsi l'acide pur, éventuellement cristallisé avec le solvant (26 % de solvant dans le cas du tétrahydrofuranne et 11 % dans le cas de l'acétone) et correspondant à 240 g d'acide pur (rendement : 70 %).

On additionne dans 660 ml d'eau, l'équivalent solvaté de 34,2 g (0,1 mole) d'acide. On distille le solvant organique sous vide à 20°C. A la solution aqueuse restante on ajoute 53,14 g d'hydroxyde de strontium, $8H_2O$. On filtre, laisse cristalliser pendant 24 à 48 heures, puis filtre.

On obtient ainsi l'octahydrate du sel distrontique de l'acide N, N-di(carboxyméthyl) amino-2 cyano-3 carboxyméthyl-4 carboxy-5 thiophène, lequel, par séchage sous courant d'air sec donne l'heptahydrate.

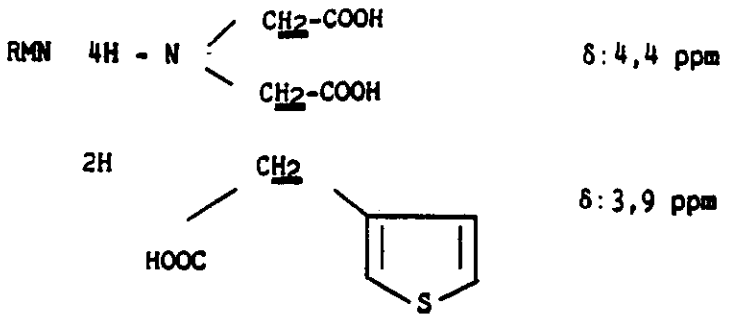
Après séchage de ce dernier, sous pression réduite (10 mm) à 55°C, on obtient le téthrahydrate correspondant.

L'acide libre peut également être recristallisé directement avec l'éther éthylique. Dans ce cas, il cristallise avec 4 % d'éther.

Les caractéristiques physiques des produits ainsi préparés sont :

- Acide (éther) :

IR ν (OH) : 2000 et 3700 cm^{-1}
ν (CN) : 2220 cm^{-1}
ν (CO) : 1680 et 1720 cm^{-1}



- octahydrate :
IR ν (CN) : 2206 cm^{-1}
- heptahydrate :
IR ν (CN) : 2210 cm^{-1}
ν (COO^-) : 1500 - 1700 cm^{-1}
- tetrahydrate :
IR ν (CN) : 2200 et 2220 cm^{-1}
ν (COO^-) : centrée à 1580 cm^{-1}
RMN 4H - δ : 4,4 ppm
2H - δ : 3,9 ppm

d) Deuxième méthode

Une mole de tétraester éthylique de l'acide N, N-di(carboxmméthyl)amino-2 cyano-3 carboxyméthyl-4 carboxy-5 thiophène est portée à reflux dans un mélange de 4 litres de soude normale et 4 litres d'éthanol pendant environ 4 heures.

On vérifie par RMN la disparition des groupements esters. Dès qu'elle est totale, on distille l'éthanol et la majorité de l'eau (jusqu'à un volume d'un litre) sous vide, au bain-marie. L'huile obtenue est précipitée dans 20 litres d'éthanol. Le sel de sodium obtenu est filtré puis séché sous vide à 50°C.

Une mole de sel tétrasodique est dissoute dans 4 litres d'eau. La solution filtrée est ajoutée à une solution de 2 moles de chlorure de strontium dans 4 litres d'eau. Le tout est homogénéisé rapidement puis laissé au repos 24 heures.

On filtre le sel formé, qui est le sel distrontique, sous forme octahydrate, de l'acide N, N-di(carboxyméthyl)amino-2 cyano-3 carboxyméthyl-4 carboxy-5 thiophène.

c) Troisième méthode

On porte à reflux pendant environ une heure, un mélange de 1 mole de tétraester éthylique de l'acide N, N-di(carboxyméthyl)amino-2 cyano-3 carboxyméthyl-4 carboxy-5 thiophène, deux moles d'hydroxyde de strontium, 4 litres d'eau et 4 litres d'éthanol.

On distille ensuite l'éthanol, porte la solution aqueuse à 100°C, filtre à chaud, lave le résidu avec quelques dizaines de ml d'eau et filtre l'octahydrate du sel distrontique de l'acide N, N-di(carboxyméthyl)amino-2 cyano-3 carboxyméthyl-4 carboxy-5 thiophène, ainsi obtenu.

En opérant, comme dans la première méthode, les heptahydrate et tétrahydrate du sel distrontique de l'acide N, N-di(carboxyméthyl) amino-2 cyano-3 carboxyméthyl-4 carboxy-5 thiophène ont été préparés à partir de l'octahydrate obtenu selon les deuxième et troisième méthodes ci-dessus

Exemple 2

Etude pharmacologique

a) Propriétés anti-résorbantes

Des propriétés anti-résorbantes osseuses ont été mises en évidence sur les calvaria de souris selon un modèle inspiré de la méthode décrite par REYNOLDS et DINGLE - A sensitive in vitro method for studying the

induction and inhibition of bone resorption, Calc. Tiss. Res., 4, 339-349 (1970).

En bref, le relargage du Ca^{45} préalablement incorporé à l'os par injection sous-cutanée à l'animal, est mesuré au bout de 48 heures de culture des calvaria en présence ou non du principe actif.

Ainsi, en utilisant le sel distrontique heptahydrate de l'acide N, N-di(carboxyméthyl)amino-2 cyano-3 carboxyméthyl-4 carboxy-5 thiophène, préparé selon l'exemple 1, dans l'évaluation de la résorption osseuse sur calvaria de souris, on a obtenu les résultats suivants :

Concentration M		n	Témoin	Traité	Signification statistique	% variation
Sel	Sr					
5.10^{-5}	10^{-4}	15	11,22 ± 0,33	11,00 ± 0,26	NS	- 1,4 % ± 2,3
10^{-4}	2.10^{-4}	36	11,63 ± 0,26	10,96 ± 0,20	**	- 5,0 % ± 1,6
5.10^{-4}	10^{-3}	13	13,25 ± 0,26	10,95 ± 0,21	***	- 17,1 % ± 1,7
8.10^{-4}	$1,6.10^{-3}$	14	11,86 ± 0,44	9,35 ± 0,31	***	- 20,9 % ± 1,6
10^{-3}	2.10^{-3}	14	14,38 ± 0,39	10,30 ± 0,34	***	- 28,1 % ± 2,0

Sel = sel distrontique heptahydrate de l'acide N, N-di(carboxyméthyl)amino-2 cyano-3 carboxyméthyl-4 carboxy-5 thiophène

n = nombre de calvaria/lot

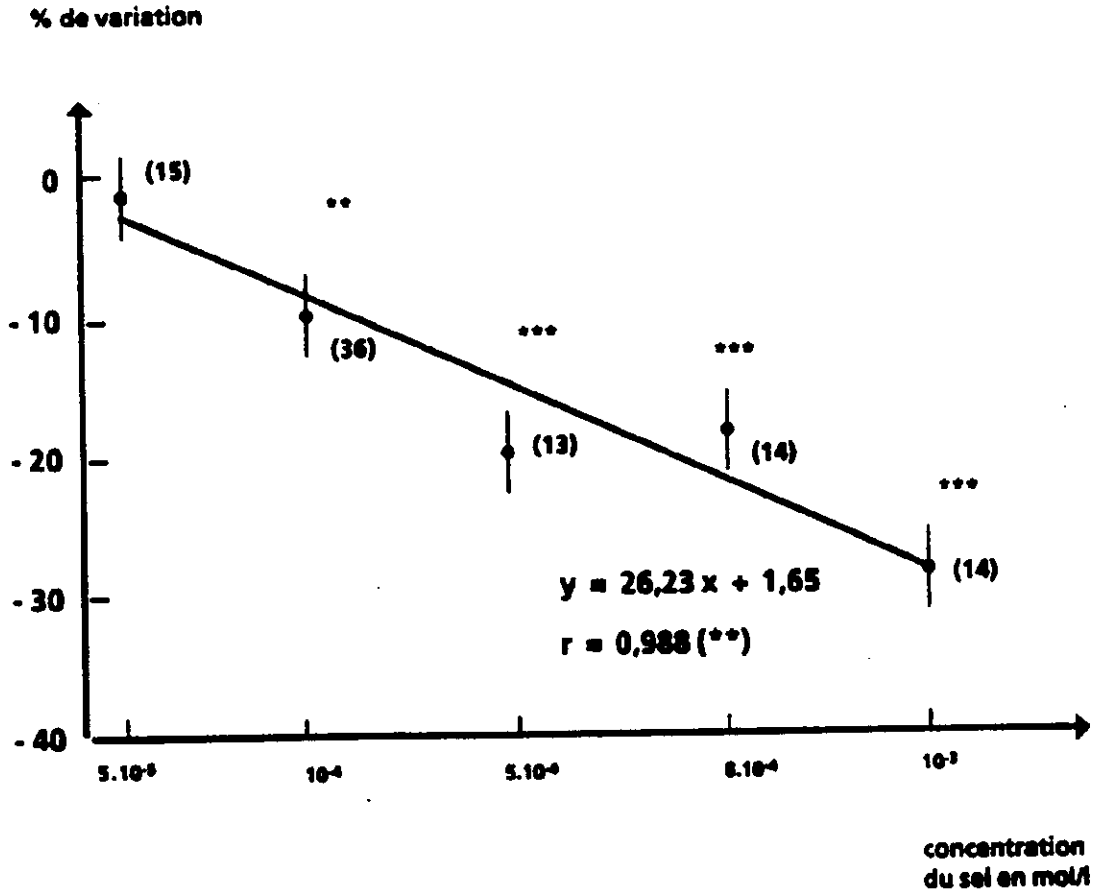
moyenne ± erreur standard

comparaison statistique par test de t pour séries appariées NS : P>0,05 ; ** : P<0,01 ; *** : P<0,001

Ces résultats se traduisent par la courbe ci-après :

ACTIVITE DUDIT SEL SUR LA RESORPTION OSSEUSE BASALE IN VITRO

(calvaria de souris)



( ) nombre de calvaria étudiés

moyenne ± erreur standard

comparaison statistique par test de t pour séries appariées

NS : P>0,01 ; ** : P<0,01 ; *** : P<0,001

b) Biodisponibilité

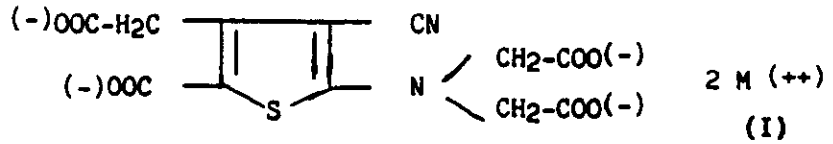
Elle résulte de l'étude de la cinétique sérique du strontium après administration orale chez le rat du sel distrontique heptahydrate de l'acide N, N-di(carboxyméthyl)amino-2 cyano-3 carboxyméthyl-4 carboxy-5 thiophène, préparé selon l'exemple 1.

Après administration orale unique de 50 mg/kg (en équivalent strontium) de sel distrontique heptahydrate de l'acide N, N-di(carboxyméthyl)amino-2 cyano-3 carboxyméthyl-4 carboxy-5 thiophène, le strontium est absorbé avec une biodisponibilité absolue de 36,3 % ; cette dernière étant calculée à partir de celle (admise comme étant de 100 %) du chlorure de strontium par voie IV.

Revendications

Revendications pour les Etats contractants suivants : AT, BE, CH, DE, DK, FR, GB, IT, LI, LU, NL, SE

1. Les sels de métaux bivalents de l'acide N, N-di(carboxyméthyl)amino-2 cyano-3 carboxyméthyl-4 carboxy-5 thiophène de formule générale I :



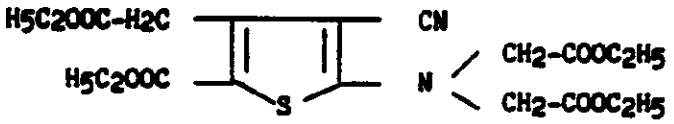
(I)

dans laquelle M représente un métal bivalent tel que strontium, calcium ou magnésium.

2. Le sel distrontique de l'acide N, N-di(carboxyméthyl)amino-2 cyano-3 carboxyméthyl-4 carboxy-5 thiophène sous forme d'octahydrate, d'heptahydrate et de tétrahydrate.

3. L'acide N, N-di(carboxyméthyl)amino-2 cyano-3 carboxyméthyl-4 carboxy-5 thiophène.

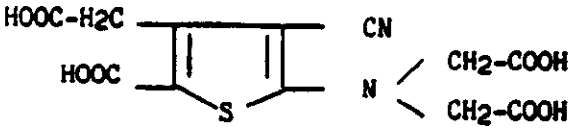
4. Le procédé de préparation des sels de métaux bivalents de la revendication 1, caractérisé en ce que l'on utilise comme matière première le tétraester de formule II :



(II)

lequel est :

a) soit chauffé à reflux, en présence de soude, en milieu hydroalcoolique puis hydrolysé en milieu acide pour donner l'acide de formule III :



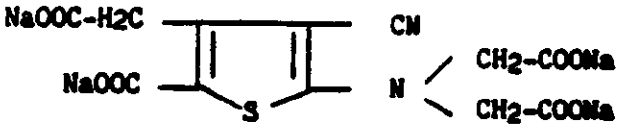
(III)

que l'on fait réagir, en milieu aqueux, avec l'hydroxyde de formule générale (IV) :

$$M(OH)_2 \qquad (IV)$$

dans laquelle M a la signification définie dans la revendication 1 ;

b) soit chauffé à reflux dans un mélange 50/50 en volume d'une solution normale de soude et d'éthanol afin d'obtenir, après distillation des solvants, le sel tétrasodique de formule V



(V)

que l'on traite par une solution aqueuse de chlorure de formule VI :

$$M\,Cl_2 \qquad (VI)$$

dans laquelle M a la signification définie dans la revendication 1 ;

c) soit chauffé à reflux, en milieu hydroalcoolique, avec l'hydroxyde de formule générale IV précédemment définie.

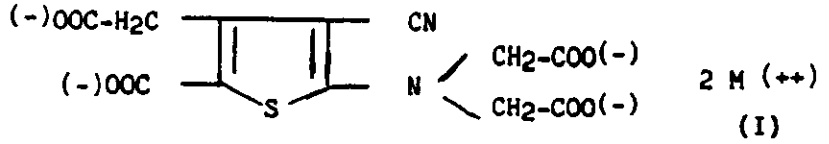
5. Les compositions pharmaceutiques contenant, comme principe actif, un sel de la revendication 1, avec des excipients pharmaceutiques appropriés.

6. Les compositions pharmaceutiques contenant comme principe actif, le sel de la revendication 2, avec des excipients pharmaceutiques appropriés.

7. Les compositions pharmaceutiques selon les revendications 5 et 6, présentées sous une forme convenant notamment pour le traitement des maladies osseuses, du vieillissement cutané et vasculaire, des affections hépatiques et des affections dentaires.

Revendications pour l'Etat contractant suivant : GR

1. Le procédé de préparation des sels de métaux bivalents de l'acide N, N-di(carboxyméthyl)amino-2 cyano-3 carboxyméthyl-4 carboxy-5 thiophène de formule générale I :



(I)

dans laquelle M représente un métal bivalent tel que strontium, calcium ou magnésium, caractérisé en ce que l'on utilise comme matière première le tétraester de formule II :



(II)

lequel est :

a) soit chauffé à reflux, en présence de soude, en milieu hydroalcoolique puis hydrolysé en milieu acide pour donner l'acide de formule III :



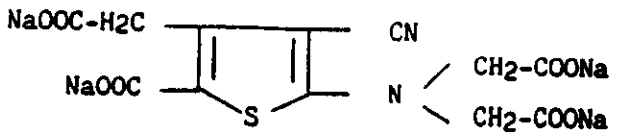
(III)

que l'on fait réagir, en milieu aqueux, avec l'hydroxyde de formule générale (IV) :

$M(OH)_2$ (IV)

dans laquelle M a la signification définie précédemment ;

b) soit chauffé à reflux dans un mélange 50/50 en volume d'une solution normale de soude et d'éthanol afin d'obtenir, après distillation des solvants, le sel tétrasodique de formule V



(V)

que l'on traite par une solution aqueuse de chlorure de formule VI :

$M Cl_2$ (VI)

dans laquelle M a la signification définie précédemment ;

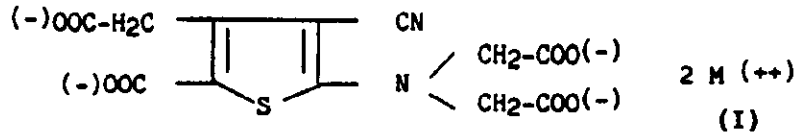
c) soit chauffé à reflux, en milieu hydroalcoolique avec l'hydroxyde de formule générale IV précédemment définie.

2. Le procédé selon la revendication 1, pour préparer le sel distrontique de l'acide N, N-di(carboxyméthyl)amino-2 cyano-3 carboxyméthyl-4 carboxy-5 thiophéne sous forme d'octahydrate, d'heptahydrate et de tétrahydrate.

3. Le procédé de préparation de l'acide N, N-di(carboxymethyl) amino-2 cyano-3 carboxyméthyl-4 carboxy-5 thiophène caractérisé en ce que : le tétraester de formule II définie dans la revendication 1, est chauffé à reflux, en présence de soude, en milieu hydroalcoolique, puis hydrolysé en milieu acide pour donner l'acide de formule III définie dans la revendication 1, lequel acide est un produit nouveau utilisé comme intermédiaire de synthèse pour préparer, selon les revendications 1 et 2, les sels de formule I définie dans la revendication 1.

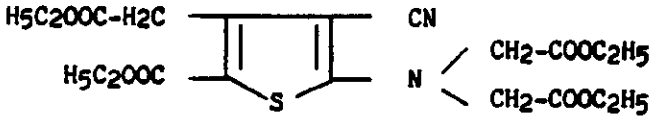
Revendications pour l'Etat contractant suivant : ES

1. Le procédé de préparation des sels de métaux bivalents de l'acide N, N-di(carboxyméthyl)amino-2 cyano-3 carboxyméthyl-4 carboxy-5 thiophène de formule générale I :



(I)

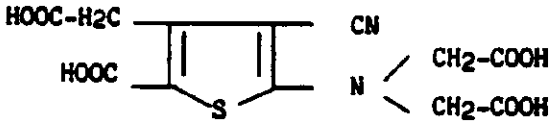
dans laquelle M représente un métal bivalent tel que strontium, calcium ou magnésium, caractérisé en ce que l'on utilise comme matière première le tétraester de formule II :



(II)

lequel est :

a) soit chauffé à reflux, en présence de soude, en milieu hydroalcoolique puis hydrolysé en milieu acide pour donner l'acide de formule III :



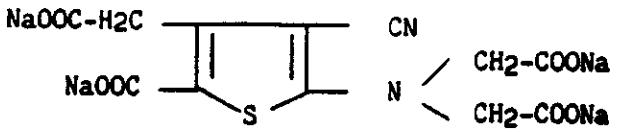
(III)

que l'on fait réagir, en milieu aqueux, avec l'hydroxyde de formule générale (IV) :

$$M(OH)_2 \qquad (IV)$$

dans laquelle M a la signification définie précédemment ;

b) soit chauffé à reflux dans un mélange 50/50 en volume d'une solution normale de soude et d'éthanol afin d'obtenir, après distillation des solvants, le sel tétrasodique de formule V



(V)

que l'on traite par une solution aqueuse de chlorure de formule VI :

$$M\,Cl_2 \qquad (VI)$$

dans laquelle M a la signification définie précédemment ;

c) soit chauffé à reflux, en milieu hydroalcoolique, avec l'hydroxyde de formule générale IV précédem-

ment définie.

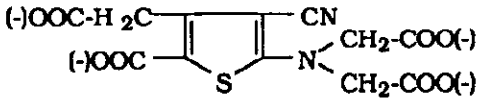
2. Le procédé selon la revendication 1, pour préparer le sel distrontique de l'acide N, N-di(carboxyméthyl)amino-2 cyano-3 carboxyméthyl-4 carboxy-5 thiophène sous forme d'octahydrate, d'heptahydrate et de tétrahydrate.

3. Le procédé de préparation de l'acide N, N-di(carboxyméthyl) amino-2 cyano-3 carboxyméthyl-4 carboxy-5 thiophène caractérisé en ce que : le tétraester de formule II définie dans la revendication 1, est chauffé à reflux, en présence de soude, en milieu hydroalcoolique, puis hydrolysé en milieu acide pour donner l'acide de formule III définie dans la revendication 1, lequel acide est un produit nouveau utilisé comme intermédiaire de synthèse pour préparer, selon les revendications 1 et 2, les sels de formule I définie dans la revendication 1.

Patentansprüche

Patentansprüche für folgende Vertragsstaaten : AT, BE, CH, DE, DK, FR, GB, IT, LI, LU, NL, SE

1. Salze der Säure 2-N,N-Di(carboxymethyl)-amino-3-cyano-4-carboxymethyl-5-carboxy-thiophen mit zweiwertigen Metallen der allgemeinen Formel I:



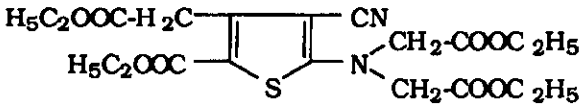
(I)

worin M ein zweiwertiges Metall, wie Strontium, Calcium oder Magnesium bedeutet.

2. Distrontiumsalz der Säure 2-N,N-Di(carboxymethyl)-amino-3-cyano-4-carboxymethyl-5-carboxy-thiophen in Form des Octahydrats, Heptahydrats und Tetrahydrats.

3. Die Säure 2-N,N-Di(carboxymethyl)-amino-3-cyano-4-carboxymethyl-5-carboxy-thiophen.

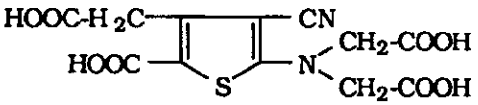
4. Verfahren zur Herstellung der Salze mit zweiwertigen Metallen nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß man als Ausgangsmaterial den Tetraester der Formel II:



(II)

verwendet, den man

a) entweder in Gegenwart von Natriumhydroxid in wäßrig-alkoholischem Medium zum Sieden am Rückfluß erhitzt und dann in saurem Medium zur Bildung der Säure der Formel III:



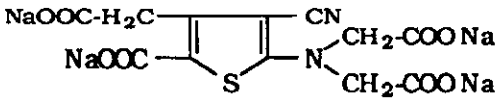
(III)

hydrolysiert, welche man in wäßrigem Medium mit dem Hydroxid der allgemeinen Formel (IV):

$$M(OH)_2 \qquad (IV)$$

in der M die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen besitzt, umsetzt;

b) oder in einer 50/50 (Volumen)-Mischung aus einer 1n Natriumhydroxidlösung und Ethanol zum Sieden am Rückfluß erhitzt, so daß man nach dem Abdestillieren der Lösungsmittel das Tetranatriumsalz der Formel V



(V)

erhält, welches man in wäßriger Lösung mit dem Chlorid der Formel VI:

$$MCl_2 \qquad (VI)$$

in der M die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen besitzt, behandelt; oder

c) in wäßrig-alkoholischem Medium mit dem oben definierten Hydroxid der allgemeinen Formel IV zum Sieden am Rückfluß erhitzt.

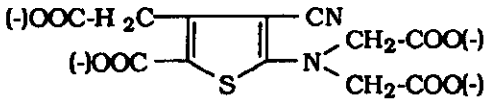
5. Pharmazeutische Zubereitungen enthaltend als Wirkstoff ein Salz nach Anspruch 1 zusammen mit geeigneten pharmazeutischen Trägermaterialien.

6. Pharmazeutische Zubereitungen enthaltend als Wirkstoff das Salz nach Anspruch 2 zusammen mit geeigneten pharmazeutischen Trägermaterialien.

7. Pharmazeutische Zubereitungen nach den Ansprüchen 5 und 6, die in einer Form vorliegen, die insbesondere zur Behandlung von Knochenerkrankungen, des Alterns der Haut und der Gefäße, von Lebererkrankungen und Zahnerkrankungen geeignet ist.

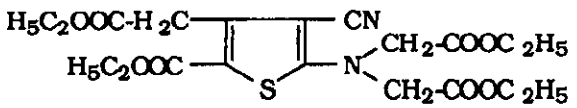
Patentansprüche für folgenden Vertragsstaat : GR

1. Verfahren zur Herstellung von Salzen der Säure 2-N,N-Di(carboxymethyl)-amino-3-cyano-4-carboxymethyl-5-carboxy-thiophen mit zweiwertigen Metallen der allgemeinen Formel I:



2 M (++) (I)

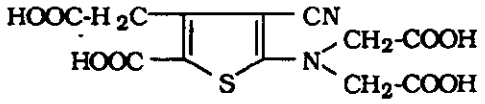
worin M ein zweiwertiges Metall, wie Strontium, Calcium oder Magnesium bedeutet, **dadurch gekennzeichnet,** daß man als Ausgangsmaterial den Tetraester der Formel II:



(II)

verwendet, den man

a) entweder in Gegenwart von Natriumhydroxid in wäßrig-alkoholischem Medium zum Sieden am Rückfluß erhitzt und dann in saurem Medium zur Bildung der Saure der Formel III:



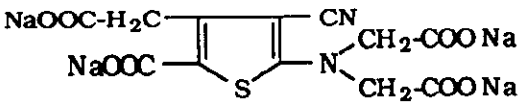
(III)

hydrolysiert, welche man in wäßrigem Medium mit dem Hydroxid der allgemeinen Formel (IV):

$$M(OH)_2 \qquad (IV)$$

in der M die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen besitzt, umsetzt;

b) oder in einer 50/50 (Volumen)-Mischung aus einer 1n Natriumhydroxidlösung und Ethanol zum Sieden am Rückfluß erhitzt, so daß man nach dem Abdestillieren der Lösungsmittel das Tetranatriumsalz der Formel V



(V)

erhält, welches man in wäßriger Lösung mit dem Chlorid der Formel VI:

$$MCl_2 \qquad (VI)$$

in der M die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen besitzt, behandelt; oder

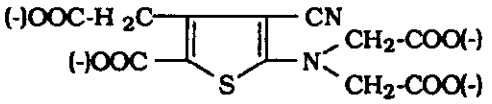
c) in wäßrig-alkoholischem Medium mit dem oben definierten Hydroxid der allgemeinen Formel IV zum Sieden am Rückfluß erhitzt.

2. Verfahren nach Anspruch 1 zur Herstellung des Distrontiumsalzes der Säure 2-N,N-Di(carboxymethyl)-amino-3-cyano-4-carboxymethyl-5-carboxythiophen in Form des Octahydrats, Heptahydrats und Tetrahydrats.

3. Verfahren zur Herstellung der Säure 2-N,N-Di(carboxymethyl)-amino-3-cyano-4-carboxymethyl-5-carboxy-thiophen, **dadurch gekennzeichnet,** daß man den in Anspruch 1 definierten Tetraester der Formel I in Gegenwart von Natriumhydroxid in wäßrig alkoholischem Medium zum Sieden am Rückfluß erhitzt und dann in saurem Medium hydrolysiert zur Bildung der Säure der in Anspruch 1 definierten Formel III, welche Säure ein neues Produkt ist, das als Synthesezwischenprodukt zur Herstellung der Salze der in Anspruch 1 definierten Formel I gemäß den Ansprüchen 1 und 2 verwendet werden kann.

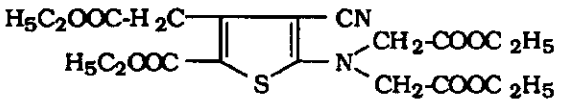
Patentansprüche für folgenden Vertragsstaat : ES

1. Verfahren zur Herstellung von Salzen der Säure 2-N,N-Di(carboxymethyl)-amino-3-cyano-4-carboxymethyl-5-carboxy-thiophen mit zweiwertigen Metallen der allgemeinen Formel I:



(I)

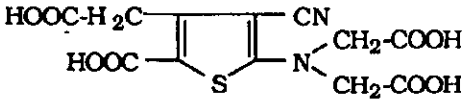
worin M ein zweiwertiges Metall, wie Strontium, Calcium oder Magnesium bedeutet, **dadurch gekennzeichnet,** daß man als Ausgangsmaterial den Tetraester der Formel II:



(II)

verwendet, den man

a) entweder in Gegenwart von Natriumhydroxid in wäßrig-alkoholischem Medium zum Sieden am Rückfluß erhitzt und dann in saurem Medium zur Bildung der Säure der Formel III:



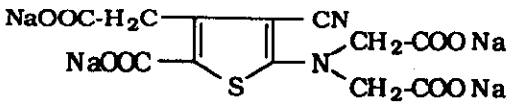
(III)

hydrolysiert, welche man in wäßrigem Medium mit dem Hydroxid der allgemeinen Formel (IV):

$$M(OH)_2 \qquad (IV)$$

in der M die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen besitzt, umsetzt;

b) oder in einer 50/50 (Volumen)-Mischung aus einer 1n Natriumhydroxidlösung und Ethanol zum Sieden am Rückfluß erhitzt, so daß man nach dem Abstellieren der Lösungsmittel das Tetranatriumsalz der Formel V



(V)

erhält, welches man in wäßriger Lösung mit dem Chlorid der Formel VI:

MCl_2 (VI)

in der M die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen besitzt, behandelt; oder

c) in wäßrig-alkoholischem Medium mit dem oben definierten Hydroxid der allgemeinen Formel IV zum Sieden am Rückfluß erhitzt.

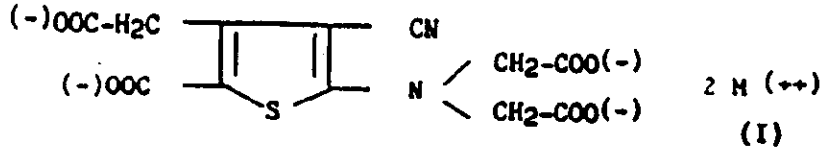
2. Verfahren nach Anspruch 1 zur Herstellung des Distrontiumsalzes der Säure 2-N,N-Di(carboxymethyl)-amino-3-cyano-4-carboxymethyl-5-carboxythiophen in Form des Octahydrats, Heptahydrats und Tetrahydrats.

3. Verfahren zur Herstellung der Säure 2-N,N-Di(carboxymethyl)-amino-3-cyano-4-carboxymethyl-5-carboxy-thiophen, **dadurch gekennzeichnet,** daß man den in Anspruch 1 definierten Tetraester der Formel I in Gegenwart von Natriumhydroxid in wäßrig alkoholischem Medium zum Sieden am Rückfluß erhitzt und dann in saurem Medium hydrolysiert zur Bildung der Säure der in Anspruch 1 definierten Formel III, welche Säure ein neues Produkt ist, das als Synthesezwischenprodukt zur Herstellung der Salze der in Anspruch 1 definierten Formel I gemäß den Ansprüchen 1 und 2 verwendet werden kann.

Claims

Claims for the following Contracting States : AT, BE, CH, DE, DK, FR, GB, IT, LI, LU, NL, SE

1. The divalent metal salts of the acid 2-(N,N-di(carboxymethyl)amino) -3-cyano-4-carboxymethyl-5-carboxythiophene of the general formula I :



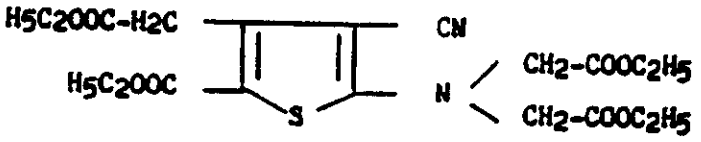
(I)

wherein M represents a divalent metal such as strontium, calcium or magnesium.

2. The distrontium salt of the acid 2-(N,N-di(carboxymethyl)amino)-3-cyano-4-carboxymethyl-5-carboxy-thiophene in the form of the octahydrate, heptahydrate or tetrahydrate.

3. The acid 2-(N,N-di(carboxymethyl)amino)-3-cyano-4-carboxymethyl-5-carboxythiophene.

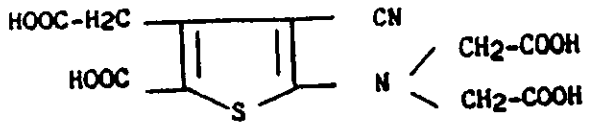
4. A process for the preparation of the divalent metal salts of claim 1, characterised in that there is used as starting material the tetraester of formula II :



(II)

which is :

a) either heated at reflux in the presence of sodium hydroxide in an aqueous alcoholic medium, then hydrolysed in an acidic medium, to yield the acid of formula III :



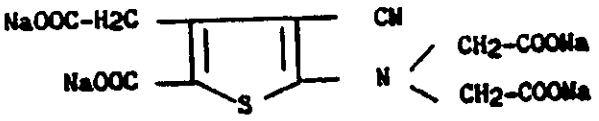
(III)

which is reacted, in aqueous medium, with a hydroxide of the general formula (IV) :

$M(OH)_2$ (IV)

wherein M is as defined in claim 1;

b) or heated at reflux in a 50/50 mixture by volume of a normal solution of sodium hydroxide and ethanol to yield, after distilling off the solvents, the tetrasodium salt of formula V



(V)

which is treated with an aqueous solution of a chloride of formula VI :

MCl_2 (VI)

wherein M is as defined in claim 1;

c) or heated at reflux, in an aqueous alcoholic medium, with a hydroxide of the general formula IV defined above.

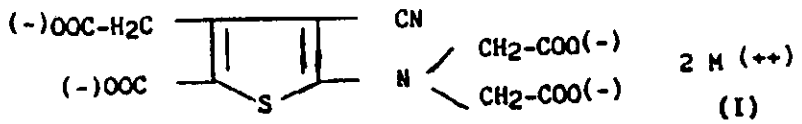
5. Pharmaceutical compositions comprising as active ingredient a salt of claim 1 together with appropriate pharmaceutical excipients.

6. Pharmaceutical compositions comprising as active ingredient the salt of claim 2 together with appropriate pharmaceutical excipients.

7. Pharmaceutical compositions according to claims 5 and 6 presented in a form suitable especially for the treatment of bone disorders, cutaneous and vascular ageing, hepatic disorders and dental disorders.

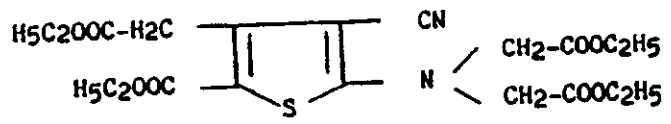
Claims for the following Contracting State : GR

1. A process for the preparation of the divalent metal salts of the acid 2-(N,N-di(carboxymethyl)amino)-3-cyano-4-carboxymethyl-5-carboxythiophene of the general formula I :



(I)

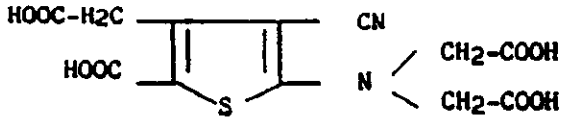
wherein M represents a divalent metal such as strontium, calcium or magnesium, characterised in that there is used as starting material the tetraester of formula II :



(II)

which is :

a) either heated at reflux in the presence of sodium hydroxide in an aqueous alcoholic medium, then hydrolysed in an acidic medium, to yield the acid of formula III :



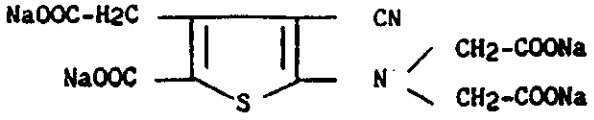
(III)

which is reacted, in aqueous medium, with a hydroxide of the general formula (IV) :

$M(OH)_2$ (IV)

wherein M is as defined above;

b) or heated at reflux in a 50/50 mixture by volume of a normal solution of sodium hydroxide and ethanol to yield, after distilling off the solvents, the tetrasodium salt of formula V



(V)

which is treated with an aqueous solution of a chloride of formula VI :

MCl_2 (VI)

wherein M is as defined above;

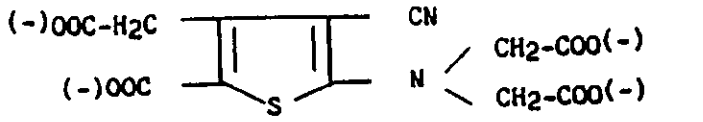
c) or heated at reflux, in an aqueous alcoholic medium, with a hydroxide of the general formula IV defined above.

2. A process according to claim 1, for the preparation of the distrontium salt of the acid 2-(N,N-di(carboxymethyl)amino) -3-cyano-4-carboxymethyl-5-carboxythiophene in the form of the octahydrate, heptahydrate or tetrahydrate.

3. A process for the preparation of the acid 2-(N,N-di(carboxymethyl)amino)-3-cyano-4-carboxymethyl-5-carboxythiophene, characterised in that : the tetraester of formula II defined in claim 1 is heated at reflux in the presence of sodium hydroxide in aqueous alcoholic medium, then hydrolysed in acidic medium, to yield the acid of formula III defined in claim 1, which acid is a new product used as a synthesis intermediate in the preparation, in accordance with claims 1 and 2, of the salts of formula I defined in claim 1.

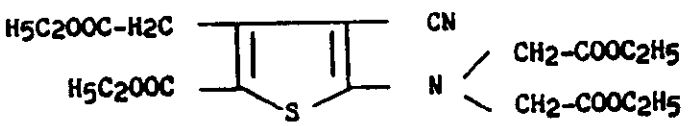
Claims for the following Contracting State : ES

1. A process for the preparation of the divalent metal salts of the acid 2-(N,N-di(carboxymethyl)amino)-3-cyano-4-carboxymethyl-5-carboxythiophene of the general formula I :



(I)

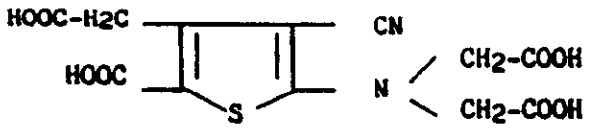
wherein M represents a divalent metal such as strontium, calcium or magnesium, characterised in that there is used as starting material the tetraester of formula II :



(II)

which is :

a) either heated at reflux in the presence of sodium hydroxide in an aqueous alcoholic medium, then hydrolysed in an acidic medium, to yield the acid of formula III :



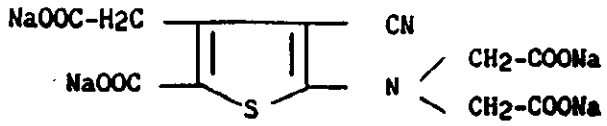
(III)

which is reacted, in aqueous medium, with a hydroxide of the general formula (IV) :

$$M(OH)_2 \qquad (IV)$$

wherein M is as defined above;

b) or heated at reflux in a 50/50 mixture by volume of a normal solution of sodium hydroxide and ethanol to yield, after distilling off the solvents, the tetrasodium salt of formula V



(V)

which is treated with an aqueous solution of a chloride formula VI :

$$MCl_2 \qquad (VI)$$

wherein M is as defined above;

c) or heated at reflux, in an aqueous alcoholic medium, with a hydroxide of the general formula IV defined above.

2. A process according to claim 1, for the preparation of the distrontium salt of the acid 2-(N,N-di(carboxymethyl)amino)-3-cyano-4-carboxymethyl-5-carboxythiophene in the form of the octahydrate, heptahydrate or tetrahydrate.

3. A process for the preparation of the acid 2-(N,N-di(carboxymethyl)amino)-3-cyano-4-carboxymethyl-5-carboxythiophene, characterised in that : the tetraester of formula II defined in claim 1 is heated at reflux in the presence of sodium hydroxide in aqueous alcoholic medium, then hydrolysed in acidic medium, to yield the acid of formula III defined in claim 1, which acid is a new product used as a synthesis intermediate in the preparation, in accordance with claims 1 and 2, of the salts of formula I defined in claim 1.

For official use

11 APR 1994

13APR'94H004D6739 PAT 54 77 UC 35.00

Your reference AJC/JVC

Notes
Please type, or write in dark ink using CAPITAL letters.

A prescribed fee is payable with this form. For details, please contact the Patent Office (telephone 071–438 4700).

Paragraph 1 of Schedule 4 to the Patents Rules 1990 governs the completion and filing of this form.

This form must be filed in duplicate and must be accompanied by a translation into English, in duplicate, of:
- *the whole description*
- *those claims appropriate to the UK (in the language of the proceedings)*

including all drawings, whether or not these contain any textual matter but excluding the front page which contains bibliographic information. The translation must be verified to the satisfaction of the Comptroller as corresponding to the original text.

The Patent Office

Filing of translation of European Patent (UK) under Section 77(6)(a)

Form 54/77 **Patents Act 1977**

❶ European Patent number

1 Please give the European Patent number: 0 415 850

❷ Proprietor's details

2 Please give the full name(s) and address(es) of the proprietor(s) of the European Patent (UK):

Name: Adir et Compagnie,

Address: 1 rue Carle Hébert,
F-92415 Courbevoie Cedex,
France.

Postcode

ADP number (if known):

RECEIVED IN
15 APR 1994
EUROPEAN
TRANSLATIONS

❸ European Patent Bulletin date

3 Please give the date on which the mention of the grant of the European Patent (UK) was published in the European Patent Bulletin or, if it has not yet been published, the date on which it will be published:

Date: 12 01 94

(day month year)

Please turn over ⇨

048 IDC

❹ Agent's details

4 Please give name of agent *(if any)*: ABEL & IMRAY

❺ *An address for service in the United Kingdom must be supplied.*

❺ Address for service

5 Please give a name and address in the United Kingdom to which all correspondence will be sent:

Name: Messrs. Abel & Imray,

Address: Northumberland House,
303-306 High Holborn,
London,

Postcode: WC1V 7LH.

ADP number *(if known)*

Signature

Please sign here ➡

Signed: Abel & Imray

Date: ~~06~~ 11 04 94
(day month year)

Reminder

Have you attached:

- ❑ *one duplicate copy of this form?*
- ❑ *two copies of the translation including any drawings (verified to the satisfaction of the Comptroller)?*
- ❑ *any continuation sheets (if appropriate)?*

IN THE MATTER OF

European Patent (UK)

No. 0 415 850

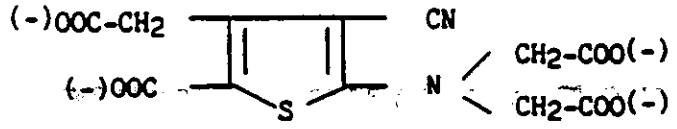
I, VIVIEN IRENE COULSON, employed as a translator by Abel & Imray, Chartered Patent Agents of Northumberland House, 303-306 High Holborn, London WC1V 7LH, do hereby declare that I am the translator of European Patent Specification No. 0 415 850 and certify that the following is a true translation to the best of my knowledge and belief.

V. I. Coulson.

Dated this 3rd day of March 1994

The present invention relates to novel divalent metal salts of the acid 2-[N,N-di(carboxymethyl)amino]-3-cyano-4-carboxymethyl-5-carboxythiophene, a process for the preparation thereof and pharmaceutical compositions containing them.

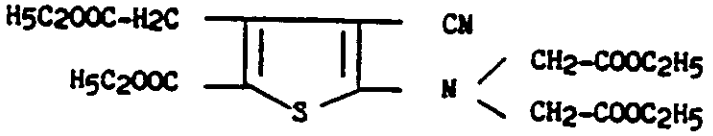
It relates to the divalent metal salts of the acid 2-[N,N-di(carboxymethyl)amino]-3-cyano-4-carboxymethyl-5-carboxythiophene of the general formula I:



(I)

wherein M represents a divalent metal, such as strontium, calcium or magnesium.

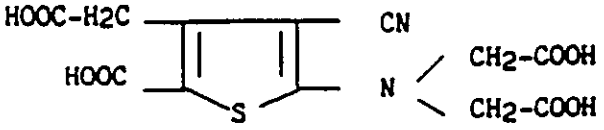
The present invention also relates to a process for the preparation of the salts of the general formula I, characterised in that there is used as starting material the tetraester of formula II:



(II)

which is :

a) either heated at reflux in the presence of sodium hydroxide in an aqueous alcoholic medium, then hydrolysed in an acidic medium, to yield the acid of formula III :



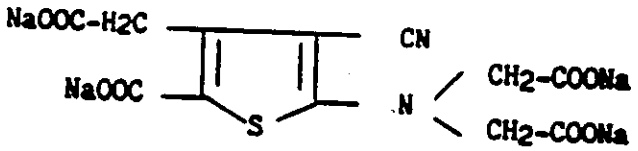
(III)

which is reacted, in aqueous medium, with a hydroxide of the general formula (IV) :

$$M(OH)_2 \qquad (IV)$$

wherein M is as defined above;

b) or heated at reflux in a 50/50 mixture by volume of a normal solution of sodium hydroxide and ethanol to yield, after distilling off the solvents, the tetrasodium salt of formula V



(V)

which is treated with an aqueous solution of a chloride of formula VI :

$$MCl_2 \qquad (VI)$$

wherein M is as defined above;

c) or heated at reflux, in an aqueous alcoholic medium, with a hydroxide of the general formula IV defined above.

Those three methods are, in fact, merely variants of one and the same process which comprises preparing salts of formula I from the tetraester of formula II either directly (case c), or with intermediate isolation of the tetracid of formula III (case a) or the tetrasodium salt of formula V (case b).

The starting material of formula II is described in

the literature (cf. M. Wierzbicki et al. Bull. Soc. Chim. (1975) pages 1786-92).

The acid 2-[N,N-di(carboxymethyl)amino]-3-cyano-4-carboxymethyl-5-carboxythiophene of formula III is a novel product which can be used as a starting material in the chemical and pharmaceutical industry, especially in the synthesis of divalent metal salts of formula I. It is thus included as such in the present invention.

The divalent metal salts of formula I have valuable therapeutic and pharmacological properties, especially remarkable anti-osteoporosis properties, as a result of which they can be used as medicaments especially in the treatment of bone disorders. They can also be used in the treatment of cutaneous and vascular ageing, hepatic disorders and dental disorders.

It is known from the prior art in this field that certain divalent metal salts can be used therapeutically especially in the treatment of bone disorders. For example, certain publications in the literature, notably 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) note the activity of the lactate, gluconate and carbonate of strontium in the treatment of osteoporosis.

The divalent metal salts of the present invention, apart from being novel compared with the salts mentioned above, have surprising advantages over the latter, notably an improved bioavailability which makes it possible to administer reduced doses of chemical in the treatment of osteoporosis.

The present invention also relates to pharmaceutical

compositions containing as active ingredient one of the salts of formula I in admixture or association with an appropriate pharmaceutical excipient, such as, for example, distilled water, glucose, lactose, starch, talc, ethyl cellulose, magnesium stearate or cocoa butter.

The pharmaceutical compositions so obtained are generally in dosage form and may contain from 200 to 300 mg of active ingredient. They may be formulated as tablets, dragées, gelatin capsules, drinkable solutions, injectable solutions or suppositories and, depending on the case in question, may be administered orally, rectally or parenterally at a dose of from 200 to 300 mg from 2 to 4 times per day.

The following Examples illustrate the invention.

Example 1

Synthesis of the distrontium salt of the acid 2-[N,N-di(carboxymethyl)amino]-3-cyano-4-carboxymethyl-5-carboxythiophene :

a) First method :

1 mol (454.5 g) of the tetraethyl ester of the acid 2-[N,N-di(carboxymethyl)amino]-3-cyano-4-carboxymethyl-5-carboxythiophene is heated at reflux for approximately 3 hours in a mixture of 4 litres of ethanol, 5 l of a normal sodium hydroxide solution and 4 litres of water.

The alcohol is then distilled off; the aqueous medium is cooled and added to 1.250 ml of 4N HCl solution and the whole is precipitated with 30 litres of acetone. The sodium chloride is filtered off, the acetone is distilled off and the aqueous solution is treated with a

sulphonic resin regenerated in a cycle to the ($H^{(+)}$ form until the sodium has disappeared from the solution. The whole is evaporated to dryness and the residue is recrystallised from ethyl ether then tetrahydrofuran or acetone. In this manner the pure acid is obtained, optionally crystallised with the solvent (26 % of solvent in the case of tetrahydrofuran and 11 % in the case of acetone) and corresponding to 240 g of pure acid (yield : 70 %).

The solvated equivalent of 34.2 g (0.1 mol) of the acid is added to 660 ml of water. The organic solvent is distilled off in vacuo at 20°C. 53.14 g of strontium hydroxide.$8H_2O$ are added to the aqueous solution remaining. The whole is filtered, allowed to crystallise for 24 to 48 hours, then filtered.

In this manner, the octahydrate of the distrontium salt of the acid 2-[N,N-di(carboxymethyl)amino]-3-cyano-4-carboxymethyl-5-carboxythiophene is obtained which, dried under a stream of dry air, yields the heptahydrate.

After drying the latter under reduced pressure (10 mm) at 55°C, the corresponding tetrahydrate is obtained.

The free acid can also be recrystallised directly from ethyl ether. In that case it crystallises with 4 % of ether.

The physical characteristics of the products prepared in this manner are:

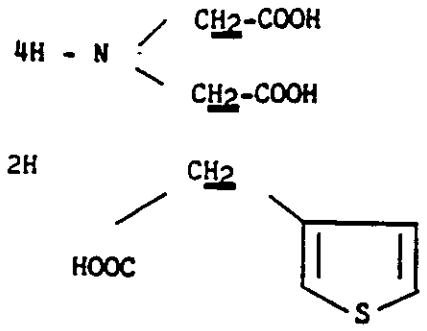
- **Acid (ether):**

IR ν (OH) : 2000 and 3700 cm^{-1}

ν (CN) : 2220 cm^{-1}

ν (CO) : 1680 and 1720 cm^{-1}

NMR



δ : 4.4 ppm

δ : 3.9 ppm

- **octahydrate**

IR ν (CN) : 2206 cm^{-1}

- **heptahydrate :**

IR ν (CN) : 2210 cm^{-1}

ν (COO-) : 1500-1700 cm^{-1}

-**tetrahydrate :**

IR ν (CN) : 2200 and 2220 cm^{-1}

ν (COO-) : centred at 1580 cm^{-1}

NMR 4H - δ : 4.4 ppm

2H - δ : 3.9 ppm

d) Second method

1 mol of the tetraethyl ester of the acid 2-[N,N-di(carboxymethyl)amino]-3-cyano-4-carboxymethyl-5-carboxythiophene is heated at reflux for approximately 4 hours in a mixture of 4 litres of normal sodium hydroxide

solution and 4 litres of ethanol.

The disappearance of the ester groups is verified by NMR. As soon as this is complete the ethanol and the majority of the water (up to a volume of 1 litre) are distilled off in vacuo in a water bath. The oil obtained is precipitated with 20 litres of ethanol. The sodium salt obtained is filtered and then dried in vacuo at 50°C.

One mol of the tetrasodium salt is dissolved in 4 litres of water. The filtered solution is added to a solution of 2 mols of strontium chloride in 4 litres of water. The whole is rapidly homogenized and then left to stand for 24 hours.

The salt formed, which is the distrontium salt, in the form of the octahydrate, of the acid 2-[N,N-di-(carboxymethyl)amino]-3-cyano-4-carboxymethyl-5-carboxy-thiophene, is separated by filtration.

c) Third method

A mixture of 1 mol of the tetraethyl ester of the acid 2-[N,N-di(carboxymethyl)amino]-3-cyano-4-carboxy-methyl-5-carboxythiophene, two mols of strontium hydr-oxide, 4 litres of water and 4 litres of ethanol are refluxed for approximately one hour.

The ethanol is then distilled off, the aqueous solution is heated to 100°C, filtered hot, the residue is washed with several tens of ml of water and the octa-hydrate of the distrontium salt of the acid 2-[N,N-di-(carboxymethyl)amino]-3-cyano-4-carboxymethyl-5-carboxy-thiophene so obtained is separated by filtration.

By proceeding as in the first method, the hepta-

hydrate and tetrahydrate of the distrontium salt of the acid 2-[N,N-di(carboxymethyl)amino]-3-cyano-4-carboxymethyl-5-carboxythiophene were prepared from the octahydrate obtained according to the above second and third methods.

Example 2

Pharmacological study

a) Anti-resorbent properties

Anti-resorbent bone properties were demonstrated on mice calvaria according to a model based on the method described by REYNOLDS and DINGLE - A sensitive in vitro method for studying the induction and inhibition of bone resorption, Calc. Tiss. Res., 4, 339-349 (1970).

In brief, the salting out of the Ca^{45} previously incorporated in the bone by subcutaneous injection into the animal is measured after culturing the calvaria for 48 hours in the presence or absence of the active ingredient.

The following results were obtained, using the distrontium heptahydrate salt of the acid 2-[N,N-di-(carboxymethyl)amino]-3-cyano-4-carboxymethyl-5-carboxythiophene prepared in accordance with Example 1, in the evaluation of the bone resorption in mice calvaria:

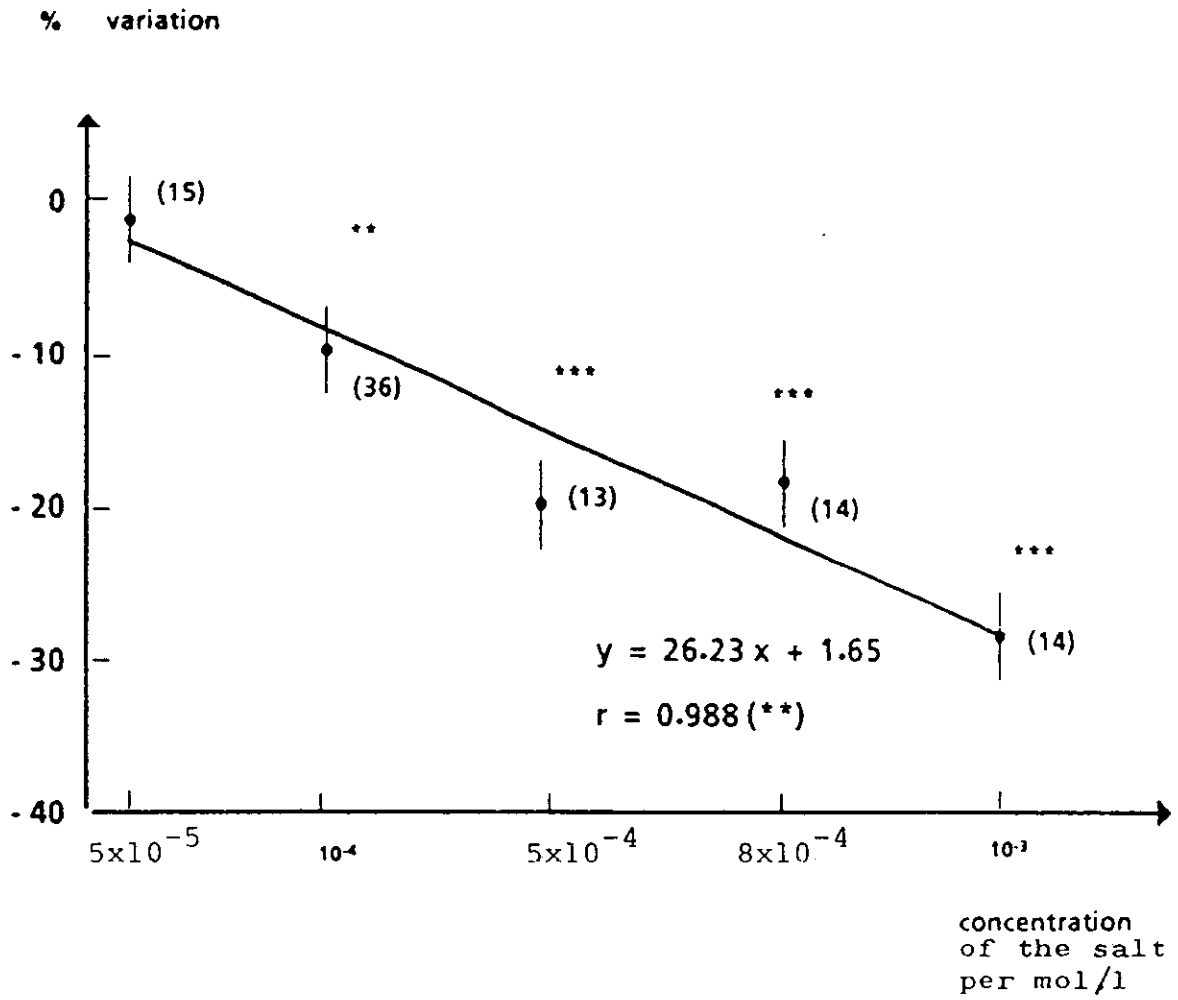
Concentration M		n	control	treated	statistical significance	% variation
salt	Sr					
5×10^{-5}	10^{-4}	15	11.22 ± 0.33	11.00 ± 0.26	NS	- 1.4 % ± 2.3
10^{-4}	2×10^{-4}	36	11.63 ± 0.26	10.96 ± 0.20	**	- 5.0 % ± 1.6
5×10^{-4}	10^{-3}	13	13.25 ± 0.26	10.95 ± 0.21	***	- 17.1 % ± 1.7
8×10^{-4}	1.6×10^{-3}	14	11.86 ± 0.44	9.35 ± 0.31	***	- 20.9 % ± 1.6
10^{-3}	2×10^{-3}	14	14.38 ± 0.39	10.30 ± 0.34	***	- 28.1 % ± 2.0

salt = distrontium heptahydrate salt of the acid 2-[N,N-di(carboxymethyl)amino]-3-cyano-4-carboxymethyl-5-carboxythiophene

n = number of calvaria/batch
average ± standard error
statistical comparison by t testing for paired series
NS : $p>0.05$; ** : $p<0.01$, *** : $p<0.001$

These results are expressed by the following graph:

ACTIVITY OF THE SAID SALT ON THE BASAL BONE RESORPTION IN VITRO (calvaria of mice)



( ) number of calvaria studied
average ± standard error
statistical comparison by t testing for paired series
NS : p>0.01; ** : p<0.01; *** : p<0.001.

b) Bioavailability

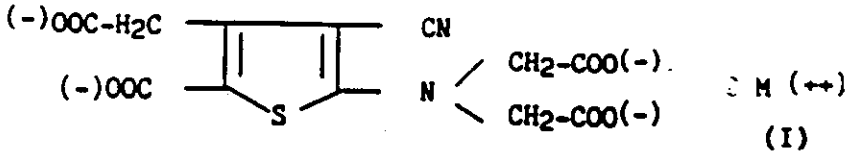
This is ascertained by a study of the serum kinetics of strontium after oral administration to rats of the distrontium heptahydrate salt of the the acid 2-[N,N-di-(carboxymethyl)amino]-3-cyano-4-carboxymethyl-5-carboxy-

thiophene prepared according to Example 1.

After a single oral administration of 50 mg/kg (in equivalents of strontium) of the distrontium heptahydrate salt of the acid 2-[N,N-di(carboxymethyl)amino]-3-cyano-4-carboxymethyl-5-carboxythiophene, the strontium is absorbed with an absolute bioavailability of 36.3 %, the latter being calculated from that (taken as being 100 %) of the chloride of strontium by the i.v. route.

CLAIMS for the Contracting States AT, BE, CH, DE, DK, FR, GB, IT, LI, LU, NL, SE

1- The divalent metal salts of the acid 2-(N,N-di(carboxymethyl)amino)-3-cyano-4-carboxymethyl-5-carboxythiophene of the general formula I :



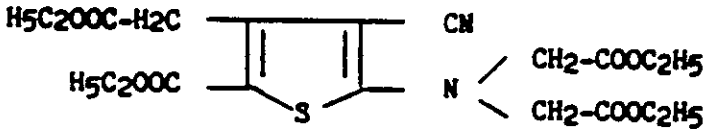
(I)

wherein M represents a divalent metal such as strontium, calcium or magnesium.

2. The distrontium salt of the acid 2-(N,N-di(carboxymethyl)amino)-3-cyano-4-carboxymethyl-5-carboxythiophene in the form of the octahydrate, heptahydrate or tetrahydrate.

3. The acid 2-(N,N-di(carboxymethyl)amino)-3-cyano-4-carboxymethyl-5-carboxythiophene.

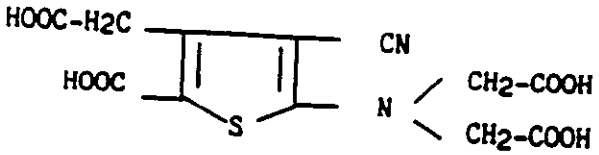
4. A process for the preparation of the divalent metal salts of claim 1, characterised in that there is used as starting material the tetraester of formula II :



(II)

which is :

a) either heated at reflux in the presence of sodium hydroxide in an aqueous alcoholic medium, then hydrolysed in an acidic medium, to yield the acid of formula III :



(III)

which is reacted, in aqueous medium, with a hydroxide of the general formula (IV) :

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

wherein M is as defined in claim 1;

b) or heated at reflux in a 50/50 mixture by volume of a normal solution of sodium hydroxide and ethanol to yield, after distilling off the solvents, the tetrasodium salt of formula V



(V)

which is treated with an aqueous solution of a chloride of formula VI :

$$MCl_2 \qquad \text{(VI)}$$

wherein M is as defined in claim 1;

c) or heated at reflux, in an aqueous alcoholic medium, with a hydroxide of the general formula IV defined above.

5. Pharmaceutical compositions comprising as active ingredient a salt of claim 1 together with appropriate

pharmaceutical excipients.

6. Pharmaceutical compositions comprising as active ingredient the salt of claim 2 together with appropriate pharmaceutical excipients.

7. Pharmaceutical compositions according to claims 5 and 6 presented in a form suitable especially for the treatment of bone disorders, cutaneous and vascular ageing, hepatic disorders and dental disorders.

REGISTER ENTRY FOR EP0415850

European Application No EP90402401.5 filing date 31.08.1990

Application in French

Priority claimed:
01.09.1989 in France - doc: 8911475

Designated States BE CH DE DK ES FR GB GR IT LI LU NL SE AT

Title BIVALENT METAL SALTS OF
2-N,N-DI(CARBOXYMETHYL)AMINO,3-CYANO,4-CARBOXYMETHYL,5-CARBOXY-THIOPHENE-A CID, PROCESS FOR THEIR PREPARATION AND PHARMACEUTICAL COMPOS

Applicant/Proprietor
ADIR ET COMPAGNIE, 1 rue Carle Hébert, F-92415 Courbevoie Cédex, France
[ADP No. 50182500003]

Inventors
MICHEL WIERZBICKI, 32 rue Lucien Voilin, F-92800 Puteaux, France
[ADP No. 53450284001]

JACQUELINE BONNET, 194 bld Bineau, F-92200 Neuilly sur Seine, France
[ADP No. 58338476001]

MARTINE BRISSET, 6 Place de l'Ancienne Boucherie, F-14000 Caen, France
[ADP No. 58338484001]

YANNIS TSOUDEROS, 80 Elysée II, F-78170 La Celle Saint Cloud, France
[ADP No. 58338492001]

Classified to
C07D A61K

Address for Service
ABEL & IMRAY, Northumberland House, 303-306 High Holborn, LONDON, WC1V 7LH, United Kingdom
[ADP No. 00000174001]

EPO Representative
MARCELLE REVERBORI, 1, rue Carle Hébert, F-92415 Courbevoie Cédex, France
[ADP No. 58063033001]

Publication No EP0415850 dated 06.03.1991 and granted by EPO 12.01.1994.
Publication in French

Examination requested 05.09.1990

Patent Granted with effect from 12.01.1994 (Section 25(1)) with title BIVALENT METAL SALTS OF
2-N,N-DI(CARBOXYMETHYL)AMINO,3-CYANO,4-CARBOXYMETHYL,5-CARBOXY-THIOPHENE-A CID, PROCESS FOR THEIR PREPARATION AND PHARMACEUTICAL COMPOS. Translation filed 11.04.1994

04.02.1991 Title truncated for publication date 06.03.1991 by UK Patent Office. See below for full title. Bivalent metal salts of 2-N,N-di(carboxymethyl)amino,3-cyano,4-carboxymethyl,5-carboxy-thiophene-acid, process for their preparation and pharmaceutical compositions containing them.
Entry Type 25.18 Staff ID. Auth ID. EPT

02.03.1992 Notification from EPO of change of Applicant/Proprietor details from
ADIR ET COMPAGNIE, 1 rue Carle Hébert, F-92415 Courbevoie Cédex, France [ADP No. 50182500003]
to
ADIR ET COMPAGNIE, 1 rue Carle Hébert, F-92415 Courbevoie Cédex, France [ADP No. 50182500002]
Entry Type 25.14 Staff ID. RD06 Auth ID. EPT

01.06.1992 Notification from EPO of change of EPO Representative details from
MARCELLE REVERBORI, 1, rue Carle Hébert, F-92415 Courbevoie Cédex, France [ADP No. 58063033001]
to
MARCELLE REVERBORI, Adir et Compagnie, 1, rue Carle Hébert, F-92415 Courbevoie Cédex, France [ADP No. 50788975001]
Entry Type 25.14 Staff ID. RD06 Auth ID. EPT

10.12.1993 Title truncated for publication date 12.01.1994 by UK Patent Office. See below for full title. Bivalent metal salts of 2-N,N-di(carboxymethyl)amino,3-cyano,4-carboxymethyl,5-carboxy-thiophene-acid, process for their preparation and pharmaceutical compositions containing them.
Entry Type 25.18 Staff ID. Auth ID. EPT

13.12.1993 FILE RAISED.
Entry Type 10.1 Staff ID. DD1 Auth ID. AA

**** END OF REGISTER ENTRY ****

RENEWAL DETAILS

PUBLICATION NUMBER EP0415850

PROPRIETOR(S)

ADIR ET COMPAGNIE, 1 rue Carle Hébert, 92415 Courbevoie Cédex, France

DATE FILED 31.08.1990

DATE GRANTED 12.01.1994

DATE NEXT RENEWAL DUE 31.08.1997

DATE NOT IN FORCE

DATE OF LAST RENEWAL 22.08.1996

YEAR OF LAST RENEWAL 07

STATUS PATENT IN FORCE

**** END OF REPORT ****