[19] المملكة العربية السعودية SA
مدينة الملك عبدالعزيز للعلوم والتقنية

[11] رقم البراءة: ٢٥٩٩
[45] تاريخ المنح: ١٤٣٢/٠٣/٢٠ هـ
الموافـــق: ٢٠١١/٠٢/٢٣ م

[12] براءة اختراع

[72] اسم المخترع: لوسيلي فايسي- لودوت، جان- بيير ليكوف، باسكال لانجولويس

[73] مالك البراءة : لي لابوراتوريز سيرفير
عنوانه: ١٢، بليس دي لا ديفينس، كوربيفوا سيدكس، أف - ٩٢٤١٥، فرنسا
جنسيته: فرنسية

[74] الوكيل: سليمان ابراهيم العمار

[21] رقم الطلب: ٠٨٢٩٠٥٩٤

[22] تاريخ الإيداع : ١٤٢٩/٠٩/٢٠ هـ
الموافق : ٢٠٠٨/٠٩/٢٠ م

[30] بيانات الأسبقية:
FR ٠٧ - ٠٦٧٣١ ٢٠٠٧/٠٩/٢٦م

[51] التصنيف الدولي (IPC^8) : C07D 333/00

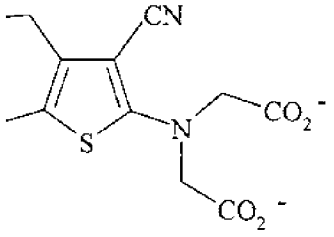
[56] المراجع:
WO ٢٠٠٧/٠٢٠٢٥٢٧ ٢٠٠٧/٠٢/٢٢م
EP ١٤٠٣٢٦٦ ٢٠٠٤/٠٣/٣١م

اسم الفاحص: أحمد بن محمد السلامة

[54] اسم الاختراع: عملية جديدة لتصنيع سترونشيوم رانيلات والهيدرات الخاصة به

New process for the synthesis of strontium ranelate and its hydrates

[57] الملخص: يتعلق الاختراع الحالي بعملية للتخليق الصناعي لمركب strontium ranelate له الصيغة (I):



(I)

وhydrates الخاصة به.

عدد عناصر الحماية (١٢)

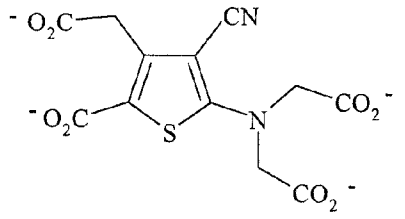
عملية جديدة لتخليق سترونشيوم رانيلات والهيدرات الخاصة به

New Process for the Synthesis of Strontium Ranelate and its Hydrates

الوصف الكامل

خلفية الاختراع

يتعلق الاختراع الحالي بعملية لتخليق synlhesis مركب strontium ranelate له الصيغة (I):



(I)

أو :

5-[bis(carboxymethyl)amino]-3-carboxymethyl-4-cyano-2-thiophenecarboxylic acid

و hydrates الخاصة به.

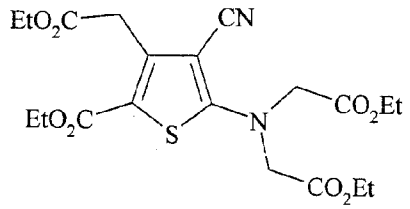
يتميز مركب strontium ranelate بخصائص دوائية وعلاجية قيمة جداً، بصفة خاصة الخصائص المذكورة المضادة لتخلخل العظام مما يجعل هذا المركب مفيداً في علاج أمراض العظام.

تم وصف مركب strontium ranelate وتحضيره واستخدامه العلاجي في مواصفات براءة الاختراع الأوروبية رقم ٠ ٤١٥ ٨٥٠ ٠

يصف وصف براءة الاختراع الأوروبية رقم ٨٥٠ ٤١٥ ٠

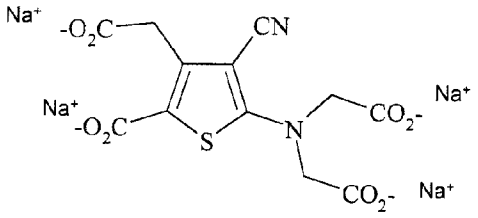
طرق لتخليق synlhesis مركب strontium ranelate.

تشتمل ثاني الطرق الموصوفة على تسخين tetraester الذي له الصيغة (IIa) عند الإرتجاع:



(IIa)

مع sodium hydroxide، في وسط كحولي alcoholic medium مائي، ثم فصل ethanol بالتقطير distilling ومعظم الماء لعزل ملح tetrasodium الذي له الصيغة (IIIa) بالترسيب:



(IIIa).

ثم يتم تفاعل المركب الذي له الصيغة (IIIa) مع strontium chloride في الماء لإنتاج مركب strontium ranelate الذي يتم عزله بالترشيح.

إلا أنه عند التشغيل تحت الظروف التي تم وصفها للطريقة الثانية، حصل مقدم الطلب فقط على مركب strontium ranelate بناتج أقل من ٧٠ ٪.

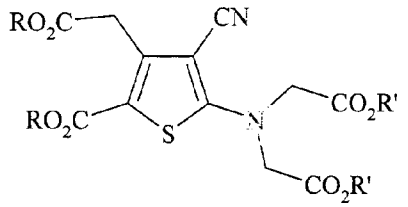
الوصف العام للاختراع

تصف الوثيقة الدولية ٠٢٠٥٢٧ / ٢٠٠٧ عملية تحضير strontium عن طريق تفاعل ethyl tetraester للصيغة (IIa) مع lithium hydroxide، ومتبوع بتفاعل ملح lithium الذي يتم الحصول عليه مع strontium chloride في وسط مائي

تصف الوثيقة الأوروبية رقم ١٤٠٣٢٦٦ عملية تحضير strontium عن طريق تفاعل methyl مع strontium hydroxide

طور مقدم الطلب عملية تخليق synlhesis صناعية تجعل من الممكن الحصول على مركب strontium ranelate بناتج ممتاز وبنقاء ممتاز.

بشكل أكثر تحديدا، يتعلق الاختراع الحالي بعملية لتخليق synlhesis مركب strontium ranelate له الصيغة (I) بدءاً من مركب له الصيغة (II):



(II),

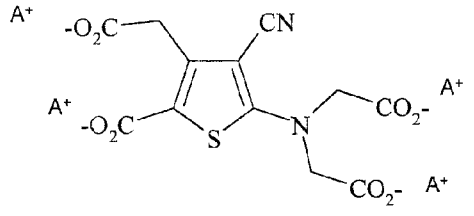
حيث يمكن أن تكون R و R' متشابهة أو مختلفة تمثل كل منها مجموعة (C_1-C_6) alkyl مستقيمة أو متفرعة، وبشكل مفضل مجموعة methyl،

تتفاعل مع sodium hydroxide أو potassium hydroxide،

في الماء أو في خليط من الماء ومذيب عضوي organic solvent ،

عند درجة حرارة تتراوح بين صفر إلى ١٠٠ م ،

لإنتاج ملح له الصيغة (III):



(III),

حيث أن A تمثل Na أو K،

٥ والتي تتفاعل مع strontium chloride،

في خليط من الماء ومذيب عضوي organic solvent ،

عند درجة حرارة تتراوح بين صفر إلى ١٠٠ م،

لإنتاج strontium ranelate أو أحد hydrates بعد العزل.

من بين المذيبات العضوية يمكن كمثال ذكر:

tetrahydrofuran,acetone, 2-methyl-tetrahydrofuran, dimethyl sulphoxide, acetonitrile, N-methylpyrrolidone

ومذيبات كحولية مثل methanol و ethanol و isopropanol و isobutanol.

بشكل مدهش، يجعل وجود المذيب العضوي الموجود في خطة تحويل الملح باستخدام strontium chloride من الممكن زيادة الإنتاج بصورة كبيرة جداً.

يفضل أن تكون كمية sodium hydroxide أو potassium hydroxide أكبر من أو تساوي ٤ مولات لكل مول من المركب الذي له الصيغة (II).

ويفضل أن تتراوح درجة حرارة تفاعل التصبن من ٢٠ إلى ٧٠°م.

وفقا لنموذج الاختراع الحالي، يتم عزل الملح الذي له الصيغة (III) قبل التفاعل مع strontium chloride.

وفقا لنموذج آخر، يتم إزالة محلول الملح الذي له الصيغة (III) قبل استخدامه في التفاعل مع strontium chloride.

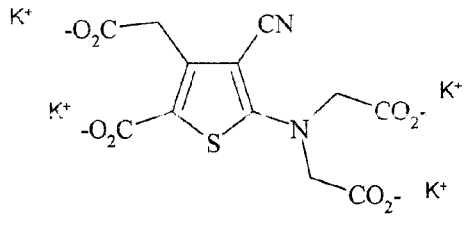
وفقا لنموذج آخر، يتم استخدام محلول الملح الذي له الصيغة (III) كما تم استخدامه مع strontium chloride.

يفضل أن تكون كمية strontium chloride أكبر من أو تساوي ٢ مول لكل مول من المركب الذي له الصيغة (II).

ويفضل أن تتراوح درجة حرارة التفاعل مع strontium chloride من ٢٠ إلى ٥٠°م.

في العملية وفقاً للاختراع، يفضل عزل strontium ranelate بالترشيح .filtration. و يفضل أن يلي عزل strontium ranelate بالترشيح خطوة واحدة أو أكثر من الغسل بالماء أو بالمذيب العضوي أو بخليط من الماء/ المذيب العضوي، وبخطوة تجفيف.

يعتبر ملح potassium الذي له الصيغة (iIIb)، وهو حالة خاصة من المركبات التي لها الصيغة (III) حيث A تمثل K:



(IIIb)

مركبا جديداً، مفيدا كوسيط تخليقي synthesis intermediate في الصناعات الكيميائية والدوائية، بصفة خاصة في تخليق synlhesis strontium ranelate و hydrates الخاصة به، وبهذا المعطى فإنه يشكل جزءا متكاملا من الاختراع الحالي.

الوصف التفصيلي

توضح الأمثلة الواردة أدناه الاختراع.

مثال ١ :

Distl'ontium salt of 5-[bis(cal'boxymethyl)amino]-3-cal'boxymcthyl-4-cyano -2-thiophcllecarboxylic acid

عند درجة حرارة تراوح بين ٢٠ - ٢٥ م، قم بتحميل مفاعل سعته ٨٠٠ مل، مزود بمستشعر probe لدرجة الحرارة ودفاعة بـ ٥٠ جم من :

5-[bis(2-methoxy-2-oxoethyl)-amino]-4-cyano-3-(2-methoxy-2- oxoethyl)-2-thiophenecarboxylate

و٧٥ مل من tetrahydrofuran.

قم ببدء التقليب ثم قم بتحميل المفاعل بمحلول مائي من sodium hydroxide المحضر قبل ذلك باستخدام ٢٢.٩ جم من NaOH و٢١٦ مل من الماء.

استمر في تقليب خليط التفاعل لمدة تتراوح بين ٤ إلى ٦ ساعات. قم بإضافة محلول مائي من strontium chloride المحضر قبل ذلك باستخدام ٧٣.٩ جم من $SrCl_2$ و ٣٤٠ مل من الماء.

استمر في التقليب لمدة ٢٠ ساعة عند درجة حرارة تراوح بين ٢٠ - ٢٥° م.

أصبح المعلق ببطء أكثر وضوحاً (معلق أصفر دقيق).

٥ قم بالترشيح على مزيج تزجيج frit رقم ٣ بقطر ١٠٠ مم (ترشيح سريع جداً)، وقم بغسله مباشرة خلال مزيج التزجيج بمقدار ٢ × ٥٠ مل من الماء.

قم بإزالة المكونات المتطايرة من المنتج لمدة ٣٠ دقيقة تحت التفريغ. قم بتجفيف في فرن مزود بتهوية عند درجة حرارة تصل إلى ٣٠° م.

وبذلك يتم الحصول على strontium ranelate بناتج ٩٣.٨٪.

١٠ مثال ٢:

Distl'ontium salt of 5-[bis(cal'boxymethyl)amino]-3-carboxymethyl-4-cyano-2-thiophenecal'boxylic acid.

تعتبر العملية المستخدمة هي تلك الموصوفة في مثال ١، وتم استبدال tetrahydrofuran بالـ acetone..

١٥ وبذلك يتم الحصول على strontium ranclate بناتج ٩٢.٦٪.

مثال ٣:

Distl'ontium salt of 5-[bis(cal'boxymcthyl)amilloj-3-cal'boxymethyl-4-cyallo-2-thiophcllecarboxylic aeld

تعتبر العملية المستخدمة هي تلك الموصوفة في مثال 1، وتم استبدال sodium hydroxide بـ ٣٢.١ جم من KOH.

تمت تنقية محلول ملح potassium الذي له الصيغة (IIIb) قبل التفاعل مع strontium chloride.

وبذلك يتم الحصول على strontium ranelate بناتج ٩٤٪.

مثال ٤:

Distrolltilllu salt of 5-[bis(cal'boxYlllcthyl)aminoj-3-carboxYlllcthyl-4-cyano-2-thiophcnccal'boxylic acid

تعتبر العملية المستخدمة هي تلك الموصوفة في مثال ١، وتم استبدال tetrahydrofuran بالـ isopropanol.

وبذلك يتم الحصول على strontium ranelate بناتج ٩٤.٨٪.

مثال ٥:

Distl'ontium salt of 5-[bis(carboxYlllcthyl)alllinoj-3-carboxymethyl-4-cyallo-2-thiophcl1ccarboxylic acid

عند درجة حرارة تراوح بين ٢٠ - ٢٥°م، قم بتحميل مفاعل سعته ٨٠٠ مل، مزود بمستشعر probe لدرجة الحرارة ودفاعة بـ ٢٢.٩ جم من NaOH و ٥٠٠ مل من الماء.

قم ببدء التقليب ثم قم بتحميل المفاعل بـ ٥٠ جم من :

methyl 5-[bis(2-methoxy-2-oxoethyl)-amino J-4-cyano-3-(2-methoxy-2-oxoethyl)-2-thiophenecarboxylate

قم بتسخين الخليط إلى درجة حرارة تصل إلى ٧٠°م لمدة تزيد عن ٣٠ دقيقة والإبقاء عليه عند درجة الحرارة هذه لمدة ٢٥ دقيقة، ثم تنقيته عند درجة حرارة تصل إلى ٧٠°م على مزيج تزجيج frit يتراوح قطر مسامه بين ٤ و٧٥ مم ويتم غسله باستخدام ٥٠ مل من الماء.

أعد تحميل ناتج الترشيح البرتقالي الصافي الذي تم الحصول عليه أعلاه في مفاعل سعته ٨٠٠ مل.

قم بتبريد الخليط إلى درجة حرارة تصل إلى ٢٠°م ثم أضف ٧٥ مل من ethanol لمدة ١٥ دقيقة، ومحلول محضر مسبقا من ٧٣.٩ جم من $SrCl_2$ و١٧٣ مل من الماء.

استمر في التقليب لمدة ٢ ساعتين عند درجة حرارة تراوح بين ٢٠ - ٢٥°م.

أصبح المعلق ببطء أكثر وضوحاً (معلق أصفر دقيق fine yellow suspension).

قم بالترشيح Filter على مزيج تزجيج frit رقم ٣ بقطر ١٠٠مم (ترشيح لحظي instantaneous filtration)، واعد ترشيحه مباشرة على مزيج التزجيج بمقدار ٢ × ٢٥٠ مل من الماء. قم بتجفيف في فرن مزود بتهوية عند درجة حرارة تصل إلى ٣٠°م.

وبذلك يتم الحصول على strontium ranelate بناتج ٩٤٪.

مثال ٦:

Distrontiulll salt of 5-[bis(CRl'boxYlllcthyl)RllllilloJ-3-CRl'boxymcthyl-4-cYRno-2-thiopheneCRl'boxylic Rcid

الخطوة أ:

Potassium salt of 5-[bis(carboxymethyl)amino J -3-carboxymethyl-4-cyano-

2-thiophenecarboxylic acid

(مركب له الصيغة (IIIb))

عند درجة حرارة تتراوح بين ٢٠ - ٢٥°م، قم بتحميل مفاعل سعته ٨٠٠ مل، مزود بمستشعر probe لدرجة الحرارة ودفاعة بـ ٤٠.٤ جم من KOH و ٢٢٥ مل من الماء.

قم ببدء التقليب ثم قم بتحميل المفاعل بـ ٦٠ جم من :

methyl 5-[bis(2-methoxy-2-oxoethyl)aminoJ-4-cyano-3-(2-methoxy-2-oxoethyl)-

2-thiophenecarboxylate

و ٥٠ مل من الماء. قم بتسخين الخليط إلى درجة حرارة تتراوح بين ٥٥ - ٦٠°م لمدة تزيد عن ٣٠ دقيقة والاستمرار في تقليبه لمدة ساعتين. قم بالتقية عند عند درجة حرارة تصل إلى ٦٠°م ثم قم بتبريد خليط التفاعل عند درجة حرارة تراوح بين ٢٠ - ٢٥°م.

قم بالتجفيف عند درجة حرارة تصل إلى ٤٠°م تحت التفريغ. ثم أضف ٢٠٠ مل من ethyl acetate إلى المتبقي و ٢٠ مل من الـ methanol. قم بالتقليب لمدة ٨ ساعات. قم بترشيح المعلق الذي تم الحصول عليه. قم بإزالة المكونات المتطايرة من المنتج لمدة ٣٠ دقيقة تحت التفريغ. قم بتجفيف في فرن مزود بتهوية عند درجة حرارة تصل إلى ٣٠°م.

الخطوة ب:

Distrontilim salt of 5-[bis(carboxymethyl)aminoJ-3-carboxymethyl-4-cyano-2-thiophenecarbo).ylic acid

إلى ٦٢.٠ جم من ملح potassium الذي تم الحصول عليه في الخطوة السابقة قم بإضافة ٧٥ مل من tetrahydrofuran و ٢١٦ مل من الماء، ثم محلول مائي من strontium chloride المحضر قبل ذلك باستخدام ٧٣.٩ جم من $SrCl_2$ و ٣٤٠ مل من الماء.

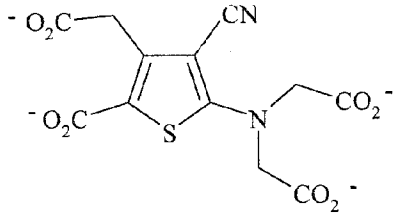
استمر في التقليب لمدة ٢٠ ساعة عند درجة حرارة تراوح بين ٢٠ - ٢٥° م.

أصبح المعلق ببطء أكثر وضوحاً. قم بالترشيح على مزيج تزجيج frit رقم ٣ بقطر ١٠٠ مم، وقم بغسله مباشرة خلال مزيج التزجيج بمقدار ٢ × ٥٠ مل من الماء.

قم بإزالة المكونات المتطايرة من المنتج لمدة ٣٠ دقيقة تحت التفريغ. قم بتجفيف في فرن مزود بتهوية عند درجة حرارة تصل إلى ٣٠° م.

عناصر الحماية

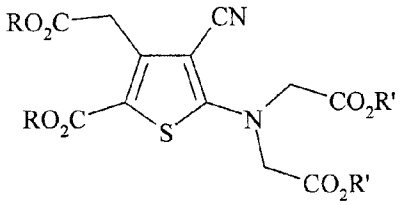
١ ١- عملية لتخليق مركب strontium ranelate له الصيغة (I):



٢ (I)

٣ و hydrates الخاصة به،

٤ بتفاعل المركب له الصيغة (II):



٥ (II),

٦ حيث يمكن أن تكون R و 'R متشابهة أو مختلفة تمثل كل منها مجموعة

٧ alkyl (C_1-C_6) مستقيمة أو متفرعة،

٨ مع sodium hydroxide أو potassium hydroxide،

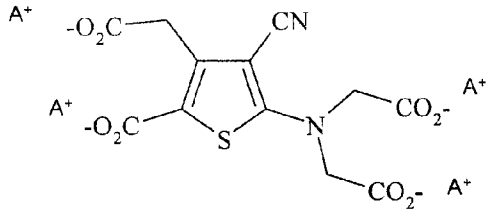
٩ في الماء أو في خليط من الماء ومذيب عضوي، الذي يتم اختياره من :

١٠ tetmhydrofuran, acetone, 2-methyl-tctrahydrofhran, dimcthyl sulphoxide,

١١ acetonitrile,N-methylpyrrolidone, methanol, ethanol, isopropanol and isobutanol,

١٢ عند درجة حرارة تتراوح بين صفر إلى ١٠٠ °م،

١٣ لإنتاج ملح له الصيغة (III):



١٤ (III),

حيث A تمثل Na أو K،

والتي تتفاعل مع strontium chloride،

في خليط من الماء ومذيب عضوي،

عند درجة حرارة تتراوح بين صفر إلى ١٠٠° م،

لإنتاج strontium ranelate أو أحد hydrates بعد العزل.

تتميز في أنه يتم إجراء خطوة تفاعل الملح في الصيغة (II) مع strontium chloride في خليط من الماء ومذيب عضوي مختار من :

tetrahydrofuran, acetone, 2-methyl-tetrahydrofuran, dimethyl sulphoxide, acetonitrile,N-methylpyrrolidone, methanol, cthanol, isopropanol and isobutanol

٢- عملية تخليق وفقا لعنصر الحماية 1، حيث تكون كمية sodium hydroxide أو potassium hydroxide أكبر من أو تساوي ٤ مولات لكل مول من المركب الذي له الصيغة (II).

٣- عملية تخليق وفقا لعنصر الحماية ١ أو ٢، حيث تتراوح درجة حرارة تفاعل التصبن من ٢٠ إلى ٧٠° م.

٤- عملية تخليق وفقا لأي عنصر حماية من ١ إلى ٣، حيث يتم عزل الملح الذي له الصيغة (III) قبل التفاعل مع strontium chloride.

٥- عملية تخليق وفقا لأي عنصر حماية من ١ إلى ٣، حيث تتم تنقية محلول ملح له الصيغة (III) قبل استخدامه في التفاعل مع strontium chloride.

١ ٦- عملية تخليق وفقا لأي عنصر حماية من 1 إلى 3، حيث يتم استخدام محلول الملح
٢ الذي له الصيغة (III) كما تم استخدامه مع strontium chloride.

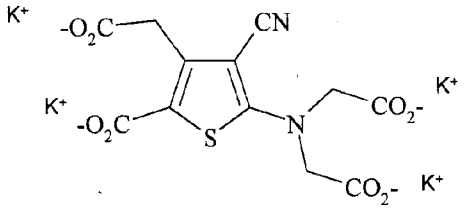
١ ٧- عملية تخليق وفقا لأي عنصر حماية من ١ إلى ٦، حيث تكون كمية strontium
٢ chloride أكبر من أو تساوي مولين لكل مول من المركب الذي له الصيغة (II).

١ ٨- عملية تخليق وفقا لأي عنصر حماية من ١ إلى ٧، حيث تتراوح درجة حرارة تفاعل
٢ تحويل الملح على مركب الذي له الصيغة (III) من ٢٠ إلى ٥٠ م.

١ ٩- عملية تخليق وفقا لأي عنصر حماية من ١ إلى ٨، حيث يتم عزل مركب
٢ stronthun mnelate بالترشيح.

١ ١٠- عملية تخليق وفقا لأي عنصر حماية من ١ إلى ٨، حيث يلي خطوة الترشيح
٢ خطوة واحدة أو أكثر من خطوات الغسيل والتجفيف.

١ ١١ -مركب له الصيغة (IIIb):



٢ (IIIb).

١ ١٢- عملية تخليق وفقا لأي عنصر حماية من ١ إلى ١٠، حيث تمثل كل من R و R'
٢ مجموعة methyl.