



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 337 063**

51 Int. Cl.:
C07F 9/38 (2006.01)
C07F 9/58 (2006.01)
C07F 9/6506 (2006.01)
C07F 9/6561 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04816640 .9**
96 Fecha de presentación : **10.08.2004**
97 Número de publicación de la solicitud: **1656386**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **17.05.2006**

54 Título: **Proceso para la preparación de compuestos de ácido bisfosfónico.**

30 Prioridad: **21.08.2003 IN MU0837/03**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
20.04.2010

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
20.04.2010

73 Titular/es:
SUN PHARMACEUTICALS INDUSTRIES Ltd.
Acme Plaza, Andheri Kurla Road
Andheri (East), Mumbai 400 059, IN

72 Inventor/es: **Patel, Vijaykumar Muljibhai;**
Chitturi, Trinadha Rao y
Thennati, Rajamannar

74 Agente: **Ponti Sales, Adelaida**

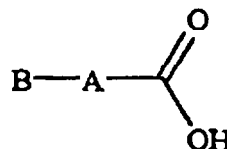
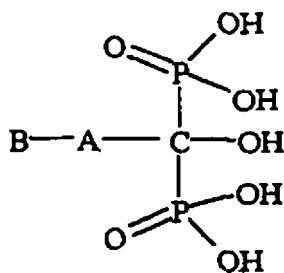
ES 2 337 063 T3

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

Proceso para la preparación de compuestos de ácido bisfosfónico.

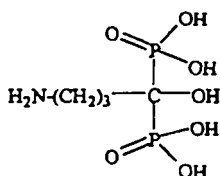
5 La presente invención se refiere a un proceso mejorado para la preparación de compuestos de ácido bisfosfónico, representados por el compuesto de fórmula 1 o sales del mismo. Más específicamente, la presente invención se refiere a un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula 1 o una sal del mismo mediante la reacción de un compuesto de ácido carboxílico de fórmula 2 o una sal del mismo con una mezcla de ácido fosforoso y tricloruro de fósforo (PCl₃) en sulfolano.



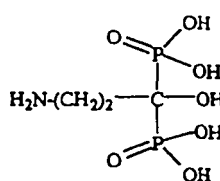
Formula 1

Formula 2

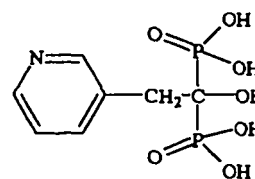
25 La presente invención se refiere particularmente a un proceso para la preparación de compuestos de ácido bisfosfónico de las fórmulas 3 a 10, concretamente, ácido alendrónico, ácido pamidrónico, ácido risedrónico, ácido zoledrónico, ácido ibandrónico, ácido minodrónico, ácido neridrónico y ácido olpadrónico, respectivamente, o sales de los mismos.



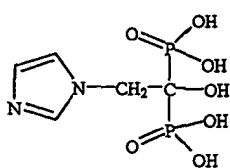
Formula 3



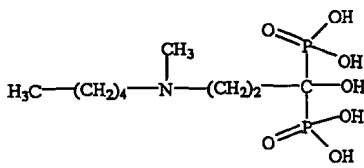
Formula 4



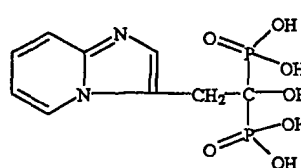
Formula 5



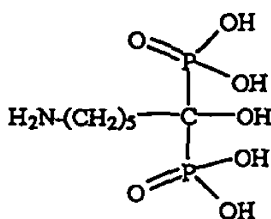
Formula 6



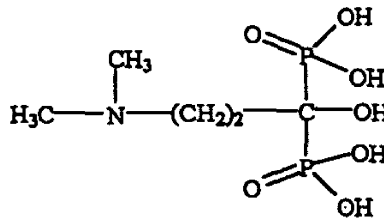
Formula 7



Formula 8



Formula 9



Formula 10

ES 2 337 063 T3

Los compuestos bisfosfonato se han preparado en general mediante la reacción de compuestos con carbonilo con haluros de fósforo. Se prepara el ácido 4-amino-1-hidroxibutiliden-1,1-bisfosfónico (ácido alendrónico, un compuesto de fórmula 3) o sales del mismo mediante la reacción del ácido 4-aminobutírico con una mezcla de ácidos fosforoso y uno de los tres cloruros de fósforo; viz, tricloruro de fósforo (PCl_3), oxiclorigenato de fósforo (POCl_3) o pentaclorigenato de fósforo (PCl_5), a continuación se detiene la mezcla de reacción con agua seguido de calentamiento para hidrolizar los intermedios de fósforos.

Se han descrito en la literatura diferentes procesos que utilizan una serie de disolventes/portadores para hacer que la mezcla de reacción sea homogénea para la preparación de bisfosfonatos, aunque presentan algunas desventajas asociadas con su uso.

La patente de Estados Unidos No. 4407761 (referida aquí como patente '761) enseña la preparación del ácido 4-amino-1-hidroxibutiliden-1,1-bisfosfónico, además de otros ácidos fosfónicos. Sin embargo, se generan grandes cantidades de sólido amarillo-naranja que contiene ácido monofosfórico, ácido fosforoso y diferentes ácidos fosfónicos, que es pegajoso y no agitable. Por tanto, el proceso no es conveniente para la producción a escala industrial. Además, en la patente '761 se utiliza clorobenceno como medio de reacción, que es perjudicial, irritante para la piel, ojos y peligroso para el medio ambiente.

La Patente de Estados Unidos No. 4705651 enseña un procedimiento similar con diferentes proporciones molares que aún no es muy atractivo para el escalado industrial.

Las Patentes de Estados Unidos Nos. 4922007 y 5019651 enseñan el uso de ácido metanosulfónico para solubilizar los componentes de reacción. El ácido metanosulfónico es caro, corrosivo e irritante. La reacción entre el ácido metanosulfónico y PCl_3 es exotérmica, lo cual plantearía problemas en operaciones a escala comercial. Además, se necesitaría amplias cantidades de álcali en el tratamiento final ("work up") para la neutralización.

La Patente de Estados Unidos No. 5908959 enseña el uso de glicoles de cadena larga para intentar evitar la solidificación de la mezcla de reacción, aunque la solidificación no se puede evitar totalmente y estos glicoles no se pueden reciclar ya que se convierten en sus correspondientes derivados de cloruro, que podrían ser potencialmente tóxicos.

La solicitud PCT WO 02/090367 enseña el uso de etoxilatos de aralquilo o alquilo o triglicéridos, tales como aceites vegetales o animales, para la solubilización de la mezcla de reacción.

La solicitud de la Patente de Estados Unidos No. 2003/0013918 enseña el uso de un clorhidrato de amina en la preparación de bisfosfonatos a partir de la reacción de un compuesto con carbonilo con un haluro de fósforo. Este proceso implica el uso de ácido clorhídrico concentrado como reactivo.

La solicitud de la Patente de Estados Unidos No. 2004/0043967 describe el uso de hidrocarburos aromáticos o un fluido de silicona como diluyente para la preparación de ácidos bisfosfónicos.

US 5,002,937 describe procesos para la preparación de ciertos compuestos de ácidos difosfónico. Un proceso descrito es la reacción un ácido amino oxa-alcanoico con una mezcla de ácido fosforoso o ácido fosfórico y un haluro de fósforo u oxihaluro de fósforo. La reacción se puede llevar a cabo en presencia de un diluyente, por ejemplo, hidrocarburo halogenado y especialmente tetracloroetano o también sulfolano o dioxanos. Sin embargo, no hay ejemplos de una reacción llevada a cabo en presencia de diluyente.

La presente invención proporciona un proceso en el que un disolvente neutro miscible en agua, tal como sulfolano, se utiliza para la preparación de compuestos de ácido bisfosfónico, haciendo que el proceso sea seguro y conveniente. También se ha observado que el disolvente éter neutro miscible en agua, tal como 1,2-dimetoxietano, 1,4-dioxano, glicinas, tales como diglicina y similares, también se puede utilizar para la preparación de ácidos bisfosfónicos, aunque se observó que el sulfolano proporcionaba rendimientos superiores. El proceso de la presente invención es adecuado para el escalado industrial y se puede utilizar comercialmente. Dado que el sulfolano es miscible en agua y neutro, a la mezcla de reacción se le puede realizar un tratamiento final ("work up") de manera conveniente mediante la desactivación en agua, los intermedios se hidrolizan posteriormente y el producto final de ácido bisfosfónico se aísla directamente de la mezcla de reacción, si se desea en forma de una sal del mismo.

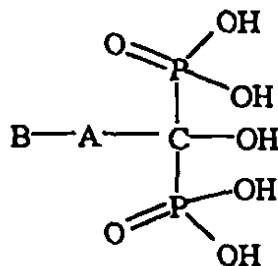
Descripción resumida de la presente invención

Un proceso para la preparación de ácido bisfosfónico, un compuesto de fórmula 1 o una sal del mismo,

5

10

15



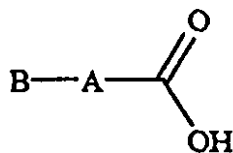
20

Formula 1

que comprende reaccionar un compuesto de ácido carboxílico de fórmula 2 o una sal del mismo,

25

30



35

Formula 2

en el que,

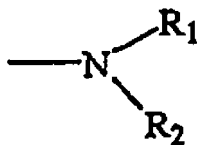
A es una cadena alquílica lineal, una cadena alquílica ramificada o una cadena alquílica cíclica con hasta 10 átomos de carbono, que pueden contener opcionalmente heteroátomos entre las mismas y,

40

B es un grupo alquilo, aralquilo, aromático o heteroaromático, que pueden estar opcionalmente sustituidos;

o

45



50

,

55

en el que R₁ y R₂ se pueden seleccionar entre hidrógeno o un alquilo inferior de cadena lineal, ramificada o cíclica, con ácido fosforoso y un cloruro de fósforo seleccionado entre PCl₃, PCl₅ y POCl₃ en sulfolano.

En un primer aspecto, la presente invención proporciona un proceso que comprende reaccionar el ácido 4-amino-butírico con ácido fosforoso y un cloruro de fósforo seleccionado entre PCl₃, PCl₅ y POCl₃ en sulfolano para preparar ácido alendrónico.

60

En un segundo aspecto, la presente invención proporciona un proceso que comprende reaccionar el ácido 3-aminopropiónico con ácido fosforoso y un cloruro de fósforo seleccionado entre PCl₃, PCl₅ y POCl₃ en sulfolano para preparar ácido pamidrónico.

65

En un tercer aspecto, la presente invención proporciona un proceso que comprende reaccionar el ácido 3-piridilacético con ácido fosforoso y un cloruro de fósforo seleccionado entre PCl₃, PCl₅ y POCl₃ en sulfolano para preparar ácido risedrónico.

ES 2 337 063 T3

En un cuarto aspecto, la presente invención proporciona un proceso que comprende reaccionar el ácido 1-imidazolilacético con ácido fosforoso y un cloruro de fósforo seleccionado entre PCl_3 , PCl_5 y POCl_3 en sulfolano para preparar ácido zoledrónico.

5 En un quinto aspecto, la presente invención proporciona un proceso que comprende reaccionar el ácido N-(n-pentil)-N-metil-3-aminopropiónico con ácido fosforoso y un cloruro de fósforo seleccionado entre PCl_3 , PCl_5 y POCl_3 en sulfolano para preparar ácido ibandrónico.

10 En un sexto aspecto, la presente invención proporciona un proceso que comprende reaccionar el ácido 2-(imidazo [1,2-a]piridin-2-il) etanoico con ácido fosforoso y un cloruro de fósforo seleccionado entre PCl_3 , PCl_5 y POCl_3 en sulfolano para preparar ácido minodrónico.

15 En un séptimo aspecto, la presente invención proporciona un proceso que comprende reaccionar el ácido 6-aminoheptanoico con ácido fosforoso y un cloruro de fósforo seleccionado entre PCl_3 , PCl_5 y POCl_3 en sulfolano para preparar ácido neridrónico.

20 En un octavo aspecto, la presente invención proporciona un proceso que comprende reaccionar el ácido 3-(dimetilamino)propiónico con ácido fosforoso y un cloruro de fósforo seleccionado entre PCl_3 , PCl_5 y POCl_3 en sulfolano para preparar ácido olpadrónico.

Descripción detallada de la presente invención

25 El proceso de la presente invención se caracteriza por la preparación de ácidos bisfosfónico, un compuesto de fórmula 1 o una sal del mismo, mediante la reacción de un compuesto ácido carboxílico de fórmula 2 o una sal del mismo con ácido fosforoso y un compuesto halofosforoso en un disolvente miscible en agua y neutro, tal como sulfolano.

30 El grupo A es una cadena alquílica lineal, una cadena alquílica ramificada o una cadena alquílica cíclica con hasta 10 átomos de carbono, que pueden contener opcionalmente heteroátomos entre las mismas, por ejemplo, oxígeno y azufre.

35 El grupo B puede ser un grupo alquilo, aralquilo, aromático o heteroaromático, que pueden ser monocíclicos o policíclicos, por ejemplo, metilo, etilo, isopropilo, bencilo, fenilo, piridinilo, imidazolilo, indolilo, imidazopiridinilo, y similares, que pueden estar no sustituidos o sustituidos.

Los sustituyentes R_1 y R_2 pueden ser el mismo o diferente y se seleccionan entre hidrógeno o un alquilo inferior de cadena lineal, ramificada o cíclica. El alquilo inferior contiene hasta 5 átomos de carbono, por ejemplo, metilo, etilo, isopropilo, ciclopropilo.

40 En el proceso de la presente invención, también se puede utilizar el compuesto halofosforoso preferido que es un cloruro de fósforo, por ejemplo, PCl_3 , PBr_3 , POBr_3 o PBr_5 . Se puede utilizar el compuesto de ácido carboxílico de fórmula 2 o una sal del mismo, por ejemplo, sal de clorhidrato.

45 Los ácidos bisfosfónicos se pueden obtener de una manera segura, con una pureza y alto rendimiento, cuando se utiliza el proceso de la presente invención. La presente invención utiliza sulfolano, que es un disolvente relativamente seguro y económico, neutro y miscible en agua, para la preparación de ácidos bisfosfónicos. La hidrólisis de los intermedios de fósforo formados se puede llevar a cabo en la misma mezcla de reacción, y si se desea, se pueden ajustar el pH de manera adecuada, por ejemplo, a aproximadamente 4,3 y la sal sódica del ácido bisfosfónico se puede obtener directamente en forma pura. Se observa que el proceso de la presente invención proporciona compuestos de fórmulas 4, 5 y 6 en un mayor rendimiento y calidad.

50 El compuesto de fórmula 2 y el ácido fosforoso en sulfolano reaccionan con tricloruro de fósforo a una temperatura adecuada, por ejemplo, entre aproximadamente 35°C y aproximadamente 150°C, preferiblemente entre aproximadamente 60 y aproximadamente 70°C, a cuya temperatura se completa la reacción de fosforilación en aproximadamente 3 horas.

55 La reacción se lleva a cabo preferiblemente mediante la combinación del compuesto ácido carboxílico con ácidos fosforoso en presencia de sulfolano a una temperatura entre aproximadamente 70°C y aproximadamente 80°C durante un tiempo entre aproximadamente 1 y aproximadamente 2 horas. A la mezcla de reacción, a una temperatura entre aproximadamente 35°C y aproximadamente 40°C, el compuesto halofosforoso, como el cloruro de fósforo, se añade en pequeñas proporciones. La mezcla de reacción se calienta hasta una temperatura entre aproximadamente 60°C y aproximadamente 70°C, preferiblemente entre aproximadamente 65°C y aproximadamente 67°C durante un periodo de aproximadamente 2 a aproximadamente 4 horas. La mezcla de reacción que contiene un sólido blanco se enfría hasta entre aproximadamente 0°C a aproximadamente 5°C. A continuación, se añade agua con precaución a la mezcla de reacción para obtener una solución clara, la cual se calienta hasta aproximadamente 100°C durante un periodo de aproximadamente 3 a aproximadamente 4 horas. A continuación, el producto ácido bisfosfónico se puede aislar de la mezcla de reacción mediante cualquier medio conocido en la técnica. Por ejemplo, el producto se puede precipitar

ES 2 337 063 T3

mediante enfriamiento hasta aproximadamente 0°C o mediante la combinación con un disolvente, tal como acetona, y se aísla mediante filtración, centrifugación, etc.

5 Si se desea aislar el ácido bisfosfónico como una sal sódica del mismo, a continuación, después de calentar la solución clara hasta aproximadamente 100°C durante un periodo de aproximadamente 3 a aproximadamente 4 horas tal como se ha descrito anteriormente, la solución se pueden enfriar hasta entre aproximadamente 0°C y aproximadamente 5°C y, a continuación, se ajusta el pH de manera adecuada con una base, tal como NaOH acuoso y la sal precipitada se puede aislar de una manera conocida en la técnica. Alternativamente, el ácido bisfosfónico se suspende en agua, se ajusta el pH de manera adecuada con una base, tal como álcali acuoso o carbonatos de metales alcalinos y la sal precipitada se puede aislar mediante métodos conocidos en la técnica.

En el proceso de la presente invención, cuando:

15 se utiliza el ácido 4-aminobutírico, el producto ácido bisfosfónico es el ácido alendrónico,

se utiliza el ácido 3-aminopropiónico, el producto ácido bisfosfónico es el ácido pamidrónico,

20 se utiliza el ácido 3-piridilacético, se utiliza un compuesto de fórmula 11, el producto ácido bisfosfónico es el ácido risedrónico,

se utiliza el ácido 1-imidazolilacético, se utiliza un compuesto de fórmula 12, el producto ácido bisfosfónico es el ácido zolodrónico,

25 se utiliza el ácido N-(n-pentil)-N-metil-3-aminopropiónico, el producto ácido bisfosfónico es el ácido ibandrónico,

se utiliza el ácido 2-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il) etanoico, el producto ácido bisfosfónico es el ácido minodrónico,

se utiliza el ácido 6-aminohexanoico, el producto ácido bisfosfónico es el ácido neridrónico,

30 se utiliza el ácido 3-(dimetilamino) propiónico el producto ácido bisfosfónico es el ácido olpadrónico.

En una realización, la presente invención proporciona un proceso para la preparación del ácido 4-amino-1-hidroxibutiliden-1,1-bisfosfónico (ácido alendrónico), un compuesto de fórmula 3 o una sal del mismo mediante la reacción del ácido 4-aminobutírico con ácidos fosforoso y PCl_3 en sulfolano.

En una realización preferida el trihidrato monosódico del ácido alendrónico se prepara mediante el proceso que comprende las etapas de

40 a) reaccionar el ácido 4-aminobutírico, ácido fosforoso y cloruro de fósforo en sulfolano a una temperatura entre aproximadamente 60°C y aproximadamente 70°C

b) detener la mezcla de reacción con agua

45 c) calentar la mezcla de reacción hasta aproximadamente 100°C

d) enfriar y ajustar el pH a aproximadamente 4,3

50 e) aislar el trihidrato monosódico del ácido alendrónico de la mezcla de reacción.

En una segunda realización, la presente invención proporciona un proceso para la preparación del ácido 3-amino-1-hidroxipropiliden-1,1-bisfosfónico (ácido pamidrónico), un compuesto de fórmula 4 o una sal del mismo mediante la reacción del ácido 3-aminopropiónico con ácidos fosforoso y PCl_3 en sulfolano. El ácido pamidrónico resultante se puede convertir *in-situ* en la sal disódica del mismo o aislarse y convertirse en la sal disódica del mismo.

En una realización preferida, se prepara el pentahidrato disódico del ácido pamidrónico mediante el proceso que comprende las etapas de:

60 a) reaccionar el ácido 3-aminopropiónico, el ácido fosforoso y el cloruro de fósforo en sulfolano a una temperatura entre aproximadamente 60°C y aproximadamente 70°C

b) detener la mezcla de reacción con agua

65 c) calentar la mezcla de reacción hasta aproximadamente 100°C

d) aislar el ácido pamidrónico de la mezcla de reacción,

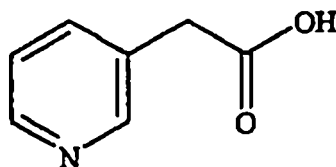
ES 2 337 063 T3

- e) suspender el ácido pamidrónico en agua y ajustar el pH a aproximadamente 8,0
- f) aislar el pentahidrato disódico del ácido pamidrónico.

5

En la tercera realización, la presente invención proporciona un proceso para la preparación del ácido 1-hidroxi-2-(3-piridinil)etiliden-1,1-bisfosfónico (ácido risedrónico), un compuesto de fórmula 5 o una sal del mismo mediante la reacción del ácido 3-piridilacético,

10



15

Formula 11

20

un compuesto de fórmula 11 con ácido fosforoso y PCl_3 en sulfolano. El ácido risedrónico resultante se puede convertir *in-situ* en la sal monosódica del mismo o aislarse y convertirse en la sal monosódica del mismo.

25

En una realización preferida, el ácido risedrónico monosódico se prepara mediante el proceso que comprende las etapas de:

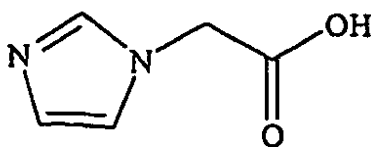
30

- a) reaccionar el ácido 3-piridilacético, ácido fosforoso y cloruro de fósforo en sulfolano a una temperatura entre aproximadamente 60°C y aproximadamente 70°C
- b) detener la mezcla de reacción con agua
- c) calentar la mezcla de reacción hasta aproximadamente 100°C
- d) aislar el ácido risedrónico de la mezcla de reacción,
- e) suspender el ácido risedrónico en agua y ajustar el pH a aproximadamente 4,3
- f) aislar el ácido risedrónico monosódico de la mezcla de reacción.

40

En la cuarta realización, la presente invención proporciona un proceso para la preparación del ácido 1-hidroxi-2-(imidazol-1-il)etiliden-1,1-bisfosfónico (ácido zoledrónico), un compuesto de fórmula 6 o una sal del mismo mediante la reacción del ácido 1-imidazolilacético,

45



50

Formula 12

55

un compuesto de fórmula 12 con ácido fosforoso y PCl_3 en sulfolano.

60

En una realización preferida se prepara el monohidrato del ácido zoledrónico mediante el proceso que comprende las etapas de:

65

- a) reaccionar el ácido 1-imidazolilacético, el ácido fosforoso y el cloruro de fósforo en sulfolano una temperatura entre aproximadamente 60°C y aproximadamente 70°C
- b) detener la mezcla de reacción con agua

ES 2 337 063 T3

- c) calentar la mezcla de reacción hasta aproximadamente 100°C
- d) aislar el monohidrato del ácido zoledrónico de la mezcla de reacción.

5

La presente invención se ilustra mediante ejemplos y no deben interpretarse como limitantes.

Ejemplos

10

Ejemplo 1

Preparación del trihidrato monosódico del ácido alendrónico

15 Se calentó una suspensión de ácido 4-aminobutírico (25 g, 0,242 mol) y ácido fosforoso (29,8 g, 0,364 mol) en sulfolano (90 ml) hasta 75°C durante 30 min. La mezcla se enfrió hasta 35-40°C y a continuación se introdujo gradualmente tricloruro de fósforo (72 ml, 0,824 mol) manteniendo la temperatura entre 35-45°C. La mezcla se calentó hasta 63-67°C durante 3 horas mediante lo cual se obtuvo una masa gruesa blanca. A continuación, se enfrió hasta 0-5°C y se detuvo la reacción mediante la adición lenta de agua (250 ml) durante un periodo de 1 hora. La solución clara resultante se calentó hasta 100°C durante 3 horas, en enfrió hasta temperatura ambiente y se carbonizó. A la solución carbonizada se añadió una solución de hidróxido sódico al 45% p/p a 0-5°C hasta que el pH es 4,3. A continuación, la mezcla se agitó durante 3 horas a 0-5°C y el producto cristalizado se filtró, se lavó secuencialmente con agua fría (100 ml), etanol altamente concentrado (75 ml) y se secó en un horno de aire a 55-60°C hasta que el contenido de agua se encontraba entre 16-18% p/p. Rendimiento 54 g, (68,5%), Apariencia: sólido blanco cristalino, pureza >99,0%.

25

Ejemplo 2

Preparación del ácido pamidrónico

30

35 Se calentó una suspensión de ácido 3-amino 3-aminopropiónico (25 g, 0,280 mol) y ácido fosforoso (34,5 g, 0,421 mol) en sulfolano (90 ml) hasta 75°C durante 30 min. La mezcla se enfrió hasta 35-40°C y a continuación se introdujo gradualmente tricloruro de fósforo (83 ml, 0,954 mol) manteniendo la temperatura a 35-45°C. La mezcla se calentó hasta 63-67°C durante 3 horas, mediante lo cual se obtuvo un sólido blanco. A continuación se enfrió hasta 0-5°C y se detuvo la reacción mediante la adición lenta de agua (250 ml) a 0-5°C durante un periodo de 1 hora. La solución clara resultante se carbonizó y se calentó a 100°C durante 3 horas, se enfrió hasta temperatura ambiente. Se enfrió la solución carbonizada y se agitó durante 4 horas a 0-5°C. El producto cristalizado se filtró, se lavó secuencialmente con agua fría (100 ml), etanol altamente concentrado (75 ml) y se secó en un horno de aire a 55-60°C hasta que el contenido en agua era inferior a 0,5% p/p. Rendimiento 41,4 g, (62,7%), Apariencia: sólido blanco cristalino, pureza >99,0%.

40

Ejemplo 3

Preparación del pentahidrato disódico del ácido pamidrónico

45 A una suspensión agitada de ácido pamidrónico (25 g) en agua (200 ml) se añadió una solución de hidróxido sódico al 20% p/p a 20-25°C hasta que el pH es 8,0. La mezcla resultante se agitó durante 4 horas a 20-25°C y a continuación durante 1 hora a 2-5°C. El producto cristalizado se filtró, se lavó con agua fría (50 ml) y se secó en un horno de aire a 55-60°C hasta que el contenido de agua se encontraba entre 23-27% p/p. Rendimiento 30 g, (76,4%), Apariencia: sólido blanco cristalino, pureza >99,0%.

50

Ejemplo 4

55

Preparación del ácido risedrónico

60 Se calentó una suspensión de clorhidrato del ácido 3-piridilacético (50 g, 0,288 mol) y ácido fosforoso (35,4 g, 0,432 mol) en sulfolano (180 ml) hasta 75°C durante 30 min. La mezcla se enfrió hasta 35-40°C y a continuación se introdujo gradualmente tricloruro de fósforo (85,6 ml, 0,98 mol) manteniendo la temperatura entre 35-45°C. La mezcla se calentó hasta 63-67°C durante 3 horas mediante lo cual se obtuvo una masa gruesa blanca. A continuación, se enfrió hasta 0-5°C y se detuvo la reacción mediante la adición lenta de agua (500 ml) a 0-5°C durante un periodo de 1 hora. La solución clara resultante se carbonizó y se calentó a 100°C durante 3 horas, se enfrió hasta temperatura ambiente y a continuación se enfrió hasta 0-5°C. Después de agitar durante 2 horas a 0-5°C el producto cristalizado se filtró, se lavó secuencialmente con agua fría (100 ml), etanol altamente concentrado (75ml) y se secó en un horno de aire a 55-60°C hasta que la pérdida en el secado era inferior al 0,5% p/p. Rendimiento 60.4 g, (70,47%), Apariencia: sólido blanco cristalino, pureza >99,0%.

65

ES 2 337 063 T3

Ejemplo 5

Preparación del ácido risedrónico monosódico

5 A una solución agitada de ácido risedrónico (25 g) en agua (200 ml) se añadió una solución de hidróxido sódico al 20% p/p a 0-5°C hasta que el pH era de 4,3. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a 0-5°C. El producto cristalizado se filtró, se lavó secuencialmente con agua fría (50 ml) y etanol altamente concentrado (50 ml), se secó en un horno de aire a 55-60°C hasta que la pérdida en el secado se encontraba entre 13,5-16,5% p/p. Rendimiento 30 g, (76,4%), Apariencia; sólido blanco cristalino, pureza >99,0%.

10

Ejemplo 6

Preparación del monohidrato del ácido zoledrónico

15 Se calentó una suspensión de ácido 1-imidazolilacético (50 g, 0,396 mol) y ácido fosforoso (48,7 g, 0,594 mol) en sulfolano (180 ml) hasta 75°C durante 30 min. La mezcla se enfrió hasta 35-40°C y a continuación se introdujo gradualmente tricloruro de fósforo (117 ml, 1,346 mol) manteniendo la temperatura entre 35-45°C. La mezcla se calentó hasta 63-67°C durante 3 horas, mediante lo cual se obtuvo un sólido blanco. A continuación, se enfrió hasta 0-5°C y se detuvo la reacción mediante la adición lenta de agua (500 ml) a 0-5°C durante un periodo de 1 hora. La solución clara resultante se calentó a 100°C durante 3 horas, se enfrió a temperatura ambiente y se carbonizó. A la solución carbonizada se añadió acetona (800 ml). A continuación, la mezcla se agitó durante 4 horas a 20-25°C y el producto cristalizado se filtró, se lavó secuencialmente con agua fría (200 ml), acetona (100 ml) y se secó en un horno de aire a 55-60°C hasta que el contenido de agua se encontraba entre 6,2-7,2% p/p. Rendimiento 81,3 g, (70,7%), Apariencia: sólido blanco cristalino.

25

Ejemplo 7

Preparación del monohidrato del ácido zoledrónico

30 Se calentó una suspensión de ácido 1-imidazolilacético (20 g, 0,159 mol) y ácido fosforoso (19,6 g, 0,239 mol) en 1,2-dimetoxietano (72 ml) hasta 75°C durante 30 minutos. La mezcla se enfrió hasta 35-40°C y a continuación se introdujo gradualmente tricloruro de fósforo (48 ml, 0,543 mol) manteniendo la temperatura entre 35-45°C. La mezcla se calentó hasta 63-67°C durante 3 horas, mediante lo cual se obtuvo un sólido blanco. A continuación se enfrió hasta 0-5°C y se detuvo la reacción mediante la adición lenta de agua (160 ml) a 0-5°C durante un periodo de 1 hora. La solución clara resultante se calentó a 100°C durante 3 horas, se enfrió a temperatura ambiente y se carbonizó. A la solución carbonizada se añadió acetona (320 ml). A continuación, la mezcla se agitó durante 4 horas a 20-25°C, el producto cristalizado se filtró, se lavó secuencialmente con agua fría (80 ml), acetona (80 ml) y se secó en un horno de aire a 55-60°C hasta que el contenido de agua se encontraba entre 6,2-7,2% p/p. Apariencia: sólido blanco cristalino, pureza >99,5%, cumpliendo la especificación para IHS.

40

Referencias citadas en la descripción

45 Esta lista de referencias citadas por el solicitante está prevista únicamente para ayudar al lector y no forma parte del documento de patente europea. Aunque se ha puesto el máximo cuidado en su realización, no se pueden excluir errores u omisiones y la OEP declina cualquier responsabilidad al respecto.

Documentos de patente citados en la descripción

50

• US 4407761 A [0005]

• US 4705651 A [0006]

55

• US 4922007 A [0007]

• US 5019651 A [0007]

• US 5908959 A [0008]

60

• WO 02090367 A [0009]

• US 20030013918 A [0010]

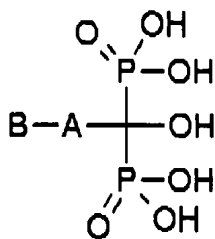
• US 20040043967 A [0011]

65

• US 5002937 A [0012].

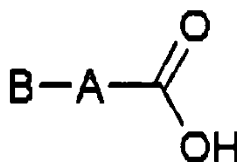
REIVINDICACIONES

1. Proceso para la preparación de ácido bisfosfónico, un compuesto de fórmula 1 o una sal del mismo,



Formula 1

que comprende reaccionar un compuesto de ácido carboxílico de fórmula 2 o una sal del mismo,



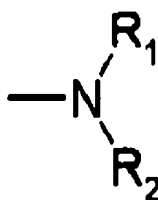
Formula 2

en el que

A es una cadena alquílica lineal, una cadena alquílica ramificada o una cadena alquílica cíclica con hasta 10 átomos de carbono, que pueden contener opcionalmente heteroátomos entre las mismas y,

B es un grupo alquilo, aralquilo, aromático o heteroaromático, que pueden estar opcionalmente sustituidos;

o



en el que R_1 y R_2 se pueden seleccionar entre hidrógeno o un alquilo inferior de cadena lineal, ramificada o cíclica, con ácido fosforoso y un cloruro de fósforo seleccionado entre PCl_3 , PCl_5 y POCl_3 en sulfolano.

2. Proceso según la reivindicación 1, en el que A es una cadena alquílica lineal, una cadena alquílica ramificada o una cadena alquílica cíclica con hasta 10 átomos de carbono.

3. Proceso según la reivindicación 2, en el que el ácido carboxílico es el ácido 4-aminobutírico y el ácido bisfosfónico es el ácido alendrónico.

4. Proceso según la reivindicación 2, en el que el ácido carboxílico es el ácido 3-aminopropiónico y el ácido bisfosfónico es el ácido pamidrónico.

5. Proceso según la reivindicación 2, en el que el ácido carboxílico es el ácido 3-piridilacético y el ácido bisfosfónico es el ácido risedrónico.

6. Proceso según la reivindicación 2, en el que el ácido carboxílico es el ácido 1-imidazolilacético y el ácido bisfosfónico es el ácido zoledrónico

ES 2 337 063 T3

7. Proceso según la reivindicación 2, en el que el ácido carboxílico es el ácido N-(n-pentil)-N-metil-3-aminopropiónico y el ácido bisfosfónico es el ácido ibandrónico.

5 8. Proceso según la reivindicación 2, en el que el ácido carboxílico es el ácido 2-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etanoico y el ácido bisfosfónico es el ácido minodrónico.

9. Proceso según la reivindicación 2, en el que el ácido carboxílico es el ácido 6-aminohexanoico y el ácido bisfosfónico es el ácido neridrónico.

10 10. Proceso según la reivindicación 2, en el que el ácido carboxílico es el ácido 3-(dimetilamino)propiónico y el ácido bisfosfónico es el ácido olpadrónico.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65