

發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號：97136693

※ 申請日期：97-9-24

※IPC 分類：C07D^{333/38}

C07D^{333/38}

A61K^{31/381}

A61P^{19/10}

(2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

雷奈酸鋇鹽(STRONTIUM RANELATE)及其水合物之新穎合成方法

NEW PROCESS FOR THE SYNTHESIS OF STRONTIUM RANELATE
AND ITS HYDRATES

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

法商施維雅藥廠

LES LABORATOIRES SERVIER

代表人：(中文/英文)

奧迪理 歐司特曼

OSTERMANN, ODILE

住居所或營業所地址：(中文/英文)

法國庫貝佛依市防禦區12號

12, PLACE DE LA DEFENSE, 92415 COURBEVOIE CEDEX, FRANCE

國籍：(中文/英文)

法國 FRANCE

三、發明人：(共 3 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 路西勒 維塞-路多
VAYSSE-LUDOT, LUCILE
2. 尚-皮耶 賴庫夫
LECOUVE, JEAN-PIERRE
3. 巴斯卡 隆洛斯
LANGLOIS, PASCAL

國 籍：(中文/英文)

1. 法國 FRANCE
2. 法國 FRANCE
3. 法國 FRANCE

四、聲明事項：

主張專利法第二十二條第二項 第一款或 第二款規定之事實，其事實發生日期為： 年 月 日。

申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 法國；2007年09月26日；07.06731

2.

無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1.

2.

主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

主張專利法第三十條生物材料：

須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

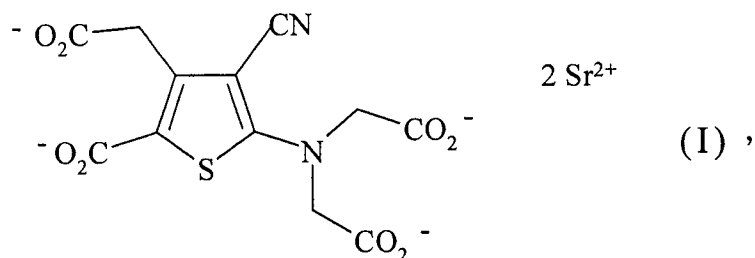
不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於一種合成式(I)之雷奈酸鋇鹽(strontium ranelate)：



或5-[雙(羧甲基)胺基]-3-羧甲基-4-氰基-2-噻吩甲酸之二鋇鹽及其水合物之方法。

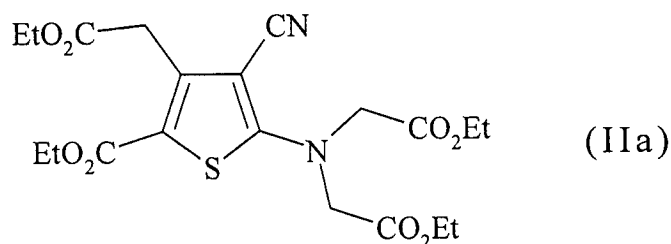
【先前技術】

雷奈酸鋇鹽具有極有價值之藥理學及治療特性、尤其顯著的抗骨質疏鬆特性，從而使此化合物適用於治療骨病。

雷奈酸鋇鹽、其製備及其治療用途已描述於歐洲專利說明書EP 0 415 850中。

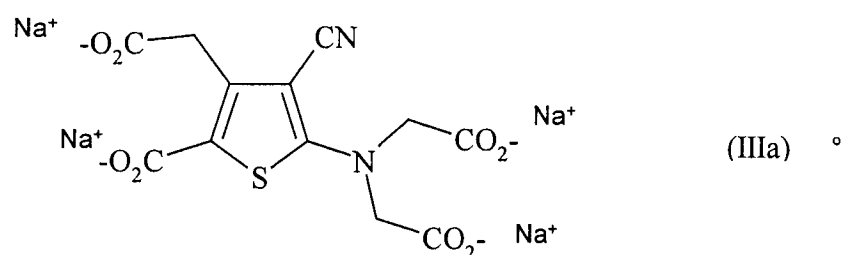
專利說明書EP 0 415 850描述雷奈酸鋇鹽之三種合成方法。

所述第二種方法由以下步驟組成：在水性醇系介質中在回流下加熱式(IIa)之四乙酯：



與氫氧化鈉且接著蒸餾去乙醇及大部分水以藉由沈澱分

離式(IIIa)之四鈉鹽：



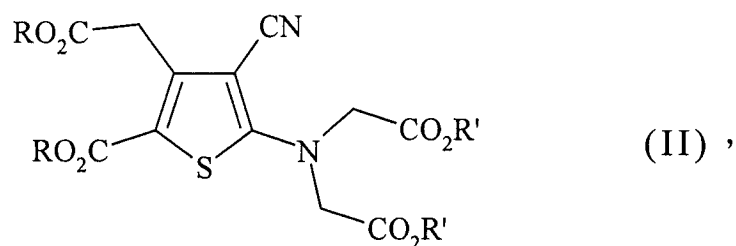
接著使式(IIIa)化合物與氯化鋇於水中反應以得到雷奈酸鋇鹽，藉由過濾將其分離。

然而，當在對彼第二種方法所述之條件下操作時，本申請者僅以小於70%產率獲得雷奈酸鋇鹽。

【發明內容】

本申請者已開發出一種工業合成方法，其使得以極佳產率及以極佳純度獲得雷奈酸鋇鹽成為可能。

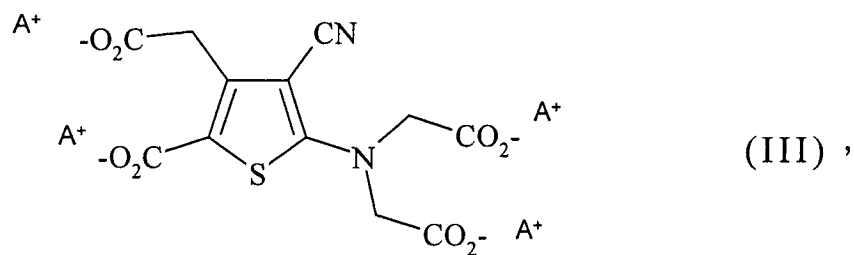
更特定言之，本發明係關於一種合成式(I)之雷奈酸鋇鹽之方法，其以式(II)化合物起始：



其中可相同或不同之R及R'各自表示直鏈或分支鏈(C₁-C₆)烷基，較佳甲基，

使該式(II)化合物在0°C至100°C之溫度下於水中或水與有機溶劑之混合物中與氫氧化鈉或氫氧化鉀反應，

以得到式(III)之鹽：



其中 A 表示 Na 或 K，

使該式 (III) 之鹽在 0°C 至 100°C 之溫度下，於水與有機溶劑之混合物中，與氯化鋇反應，

分離後得到雷奈酸鋇鹽或其水合物之一。

舉例而言，可提及之有機溶劑為四氫呋喃、丙酮、2-甲基-四氫呋喃、二甲亞砜、乙腈、N-甲基吡咯啉酮，及醇系溶劑，諸如甲醇、乙醇、異丙醇及異丁醇。

令人驚訝地，使用氯化鋇進行鹽轉化之步驟中，有機溶劑的存在可能大幅增加產率。

氫氧化鈉或氫氧化鉀之量較佳為大於或等於 4 莫耳/莫耳式 (II) 化合物。

皂化反應之溫度較佳為 20°C 至 70°C。

根據本發明之一實施例，式 (III) 之鹽在與氯化鋇反應前先分離。

根據另一實施例，式 (III) 之鹽的溶液在用於與氯化鋇反應前先淨化。

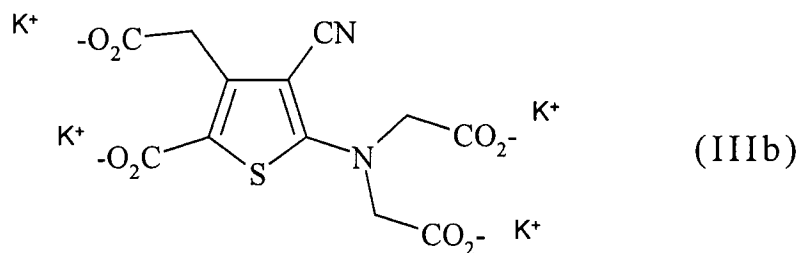
根據另一實施例，式 (III) 之鹽的溶液係原樣用於與氯化鋇反應。

氯化鋇之量較佳大於或等於 2 莫耳/莫耳式 (II) 化合物。

與氯化鋇反應之溫度較佳為 20°C 至 50°C。

在本發明之方法中，較佳藉由過濾分離雷奈酸鋰鹽。較佳在藉由過濾分離雷奈酸鋰鹽之後進行一或多個用水、用有機溶劑或用水/有機溶劑混合物洗滌之步驟且在其後進行乾燥步驟。

A表示K之式(III)化合物之特定實例式(IIIb)之鉀鹽：



為適用作化學或醫藥工業中、尤其合成雷奈酸鋰鹽及其水合物中之合成中間物的新穎化合物，且由此其形成本發明之組成部分。

【實施方式】

以下實例說明本發明。

實例1： 5-[雙(羧甲基)胺基]-3-羧甲基-4-氰基-2-噻吩甲酸之二鋰鹽

在20-25°C下，向裝有溫度探針及葉輪之800 ml反應器中裝入50 g 5-[雙(2-甲氧基-2-側氧基乙基)-胺基]-4-氰基-3-(2-甲氧基-2-側氧基乙基)-2-噻吩甲酸甲酯及75 ml四氫呋喃。

開始攪拌且接著向該反應器中裝入預先使用22.9 g NaOH及216 ml水製備之氫氧化鈉水溶液。

保持攪拌反應混合物4至6小時。

添加預先使用 73.9 g SrCl_2 及 340 ml 水製備之氯化鋇水溶液。

在 20°C 至 25°C 下保持攪拌 20 小時。

懸浮液緩慢變得更加明顯(精細黃色懸浮液)。

經 100 mm 直徑之 3 號玻璃料過濾(極快速過濾)且立即用 2×50 ml 水洗滌穿過該玻璃料。

於真空中自產物移除揮發性組份歷時 30 分鐘。於通風烘箱中在 30°C 下乾燥。

藉此以 93.8% 之產率獲得雷奈酸鋇鹽。

實例 2： 5-[雙(羧甲基)胺基]-3-羧甲基-4-氟基-2-噻吩甲酸之二鋇鹽

所使用之方法為實例 1 中所述之方法，四氫呋喃由丙酮替代。

藉此以 92.6% 之產率獲得雷奈酸鋇鹽。

實例 3： 5-[雙(羧甲基)胺基]-3-羧甲基-4-氟基-2-噻吩甲酸之二鋇鹽

所使用之方法為實例 1 中所述之方法，氫氧化鈉由 32.1 g KOH 替代。

在與氯化鋇反應前淨化式(IIIb)之鉀鹽的溶液。

藉此以 94% 之產率獲得雷奈酸鋇鹽。

實例 4： 5-[雙(羧甲基)胺基]-3-羧甲基-4-氟基-2-噻吩甲酸之二鋇鹽

所使用之方法為實例 1 中所述之方法，四氫呋喃由異丙醇替代。

藉此以94.8%之產率獲得雷奈酸鋇鹽。

**實例5： 5-[雙(羧甲基)胺基]-3-羧甲基-4-氟基-2-噻吩甲酸
之二鋇鹽**

在20-25°C下，向裝有溫度探針及葉輪之800 ml反應器中裝入22.9 g NaOH及500 ml水。開始攪拌且向該反應器中裝入50 g 5-[雙(2-甲氧基-2-側氧基乙基)-胺基]-4-氟基-3-(2-甲氧基-2-側氧基乙基)-2-噻吩甲酸甲酯。

經30分鐘將混合物加熱至70°C且在彼溫度下維持25分鐘，且接著在70°C下經孔隙率4及75 mm直徑之玻璃料淨化且用50 ml水沖洗。

將上述澄清橘黃色濾液再裝入800 ml反應器中。

將反應混合物冷卻至20°C，且添加75 ml乙醇且接著經15分鐘添加73.9 g SrCl₂於137 ml水中之預先製備溶液。

在20°C至25°C下攪拌2小時。

懸浮液緩慢變得更加明顯(均勻黃色懸浮液)。

經100 mm直徑之3號玻璃料過濾(瞬時過濾)且立即用2×250 ml水經該玻璃料再過濾。於通風烘箱中在30°C下乾燥。

藉此以94%之產率獲得雷奈酸鋇鹽。

**實例6： 5-[雙(羧甲基)胺基]-3-羧甲基-4-氟基-2-噻吩甲酸
之二鋇鹽**

**步驟A： 5-[雙(羧甲基)胺基]-3-羧甲基-4-氟基-2-噻吩甲酸
之鉀鹽(式(IIIb)化合物)**

在20-25°C下，向裝有溫度探針及葉輪之800 ml反應器中

裝入 40.4 g KOH 及 225 ml 水。

開始攪拌且接著向該反應器中裝入 60 g 5-[雙(2-甲氧基-2-側氧基乙基)-胺基]-4-氰基-3-(2-甲氧基-2-側氧基乙基)-2-噻吩甲酸甲酯及 50 ml 水。

經 30 分鐘將反應混合物加熱至 55-60°C 且保持攪拌 2 小時。在 60°C 下進行淨化且接著將反應混合物冷卻至 20-25°C。在 40°C 下於真空中乾燥。將 200 ml 乙酸乙酯及 20 ml 甲醇添加至藉此獲得之殘餘物中。攪拌 8 小時。過濾所獲得之懸浮液。真空移除產物中揮發性組份 30 分鐘。於通風烘箱中在 30°C 下乾燥。

步驟 B : 5-[雙(羧甲基)胺基]-3-羧甲基-4-氰基-2-噻吩甲酸之二鋇鹽

向 62.0 g 前述步驟中獲得之鉀鹽中添加 75 ml 四氫呋喃及 216 ml 水，且接著添加預先使用 73.9 g SrCl_2 及 340 ml 水製備之氯化鋇水溶液。

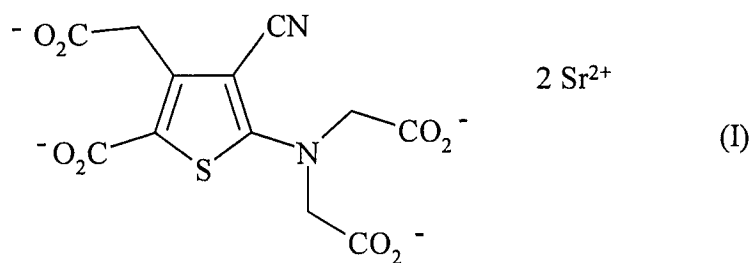
在 20°C 至 25°C 下攪拌 20 小時。

懸浮液緩慢變得更加明顯。經 100 mm 直徑之 3 號玻璃料過濾且立即使用 2×50 ml 水洗滌穿過該玻璃料。

於真空中自產物移除揮發性組份歷時 30 分鐘。於通風烘箱中在 30°C 下乾燥。

五、中文發明摘要：

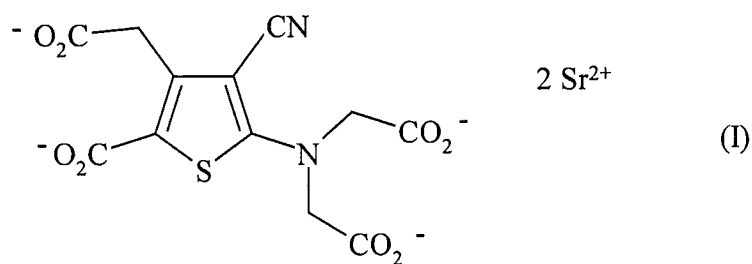
本發明提供一種工業合成式(I)之雷奈酸鋇鹽(strontium ranelate)：



及其水合物之方法。

六、英文發明摘要：

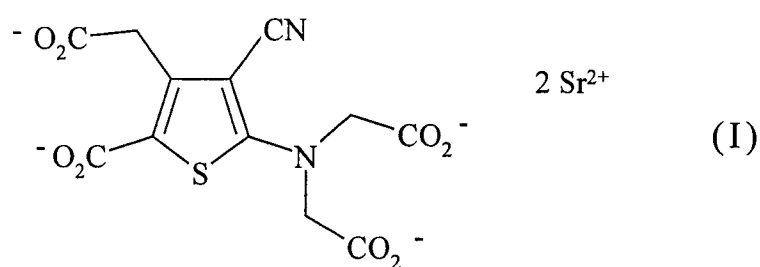
Process for the industrial synthesis of strontium ranelate of formula (I):



and its hydrates.

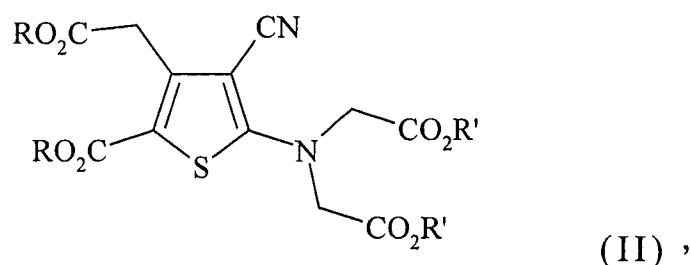
十、申請專利範圍：

1. 一種合成式(I)之雷奈酸鋇鹽(strontium ranelate)：



及其水合物之方法，

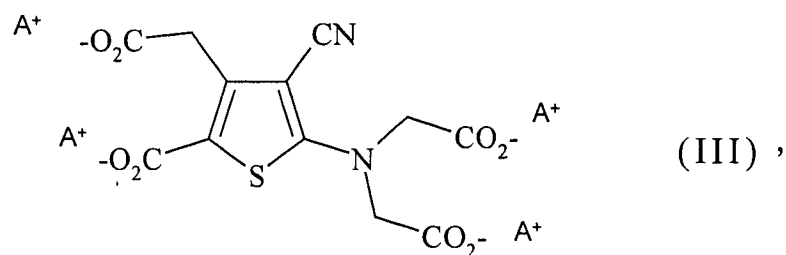
其特徵在於使式(II)化合物：



其中可相同或不同之R及R'各自表示直鏈或分支鏈(C₁-C₆)烷基，

在0°C至100°C之溫度下，於水中或水與有機溶劑之混合物中，與氫氧化鈉或氫氧化鉀反應，

以得到式(III)之鹽：

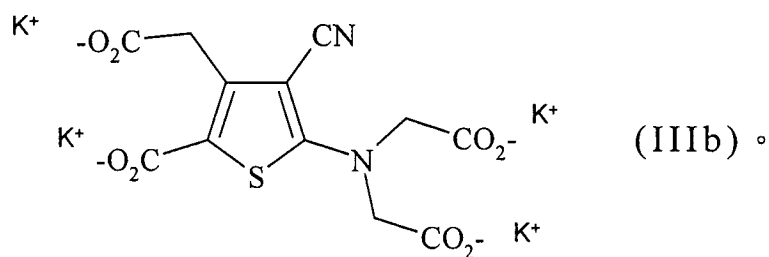


其中A表示Na或K，

使該式(III)之鹽在0°C至100°C之溫度下，於水與有機溶劑之混合物中，與氯化鋇反應，

分離後得到雷奈酸鋇鹽或其水合物之一。

2. 如請求項1之合成方法，其中氫氧化鈉或氫氧化鉀之量大於或等於4莫耳/莫耳式(II)化合物。
3. 如請求項1或2之合成方法，其中針對該式(II)化合物之皂化反應之溫度為20°C至70°C。
4. 如請求項1或2之合成方法，其中該式(III)之鹽在與氯化鋇反應前先分離。
5. 如請求項1或2之合成方法，其中該式(III)之鹽的溶液在用於與氯化鋇反應前先淨化。
6. 如請求項1或2之合成方法，其中該式(III)之鹽的溶液係原樣用於與氯化鋇反應。
7. 如請求項1或2之合成方法，其中氯化鋇之量大於或等於2莫耳/莫耳式(II)化合物。
8. 如請求項1或2之合成方法，其中針對該式(III)化合物之鹽轉化反應之溫度為20°C至50°C。
9. 如請求項1或2之合成方法，其中該雷奈酸鋇鹽係藉由過濾分離。
10. 如請求項9之合成方法，其中該過濾步驟之後進行一或多個洗滌步驟及一個乾燥步驟。
11. 一種式(IIIb)化合物：



12. 如請求項1或2之合成方法，其中R及R'各自表示甲基。

七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

