



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 342 233**

51 Int. Cl.:
C07D 333/38 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08290906 .0**

96 Fecha de presentación : **25.09.2008**

97 Número de publicación de la solicitud: **2042497**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **01.04.2009**

54 Título: **Procedimiento de síntesis de ranelato de estroncio y de sus hidratos.**

30 Prioridad: **26.09.2007 FR 07 06731**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
02.07.2010

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
02.07.2010

73 Titular/es: **Les Laboratoires Servier
12, place de la Defense
92415 Courbevoie Cédex, FR**

72 Inventor/es: **Vaysse-Ludot, Lucile;
Lecouve, Jean-Pierre y
Langlois, Pascal**

74 Agente: **Aznárez Urbieto, Pablo**

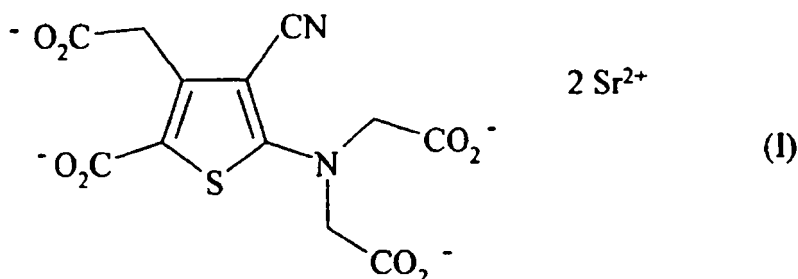
ES 2 342 233 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Procedimiento de síntesis de ranelato de estroncio y de sus hidratos.

La presente invención se refiere a un procedimiento de síntesis de ranelato de estroncio, de fórmula (I):

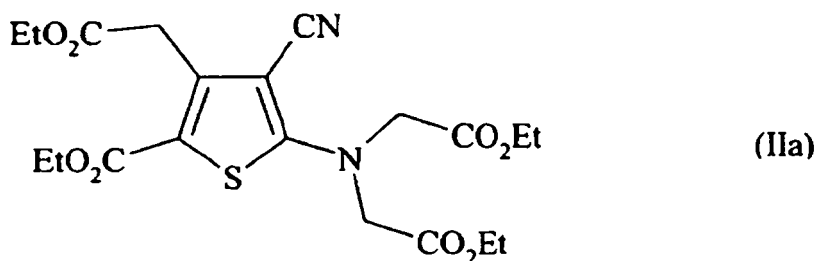


o sal diestrónica de ácido 5-[bis(carboximetil)amino]-3-carboximetil-4-ciano-2-tiofencarboxílico y de sus hidratos.

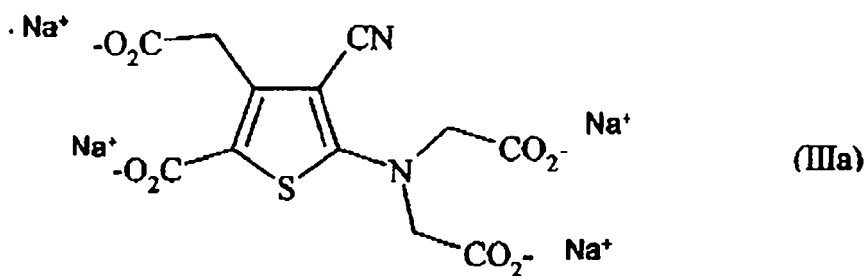
El ranelato de estroncio posee propiedades farmacológicas y terapéuticas muy interesantes, especialmente propiedades anti-osteoporóticas notables, que hacen de este compuesto un producto útil en el tratamiento de enfermedades óseas.

El ranelato de estroncio, su preparación y su utilización en terapéutica han sido descritos en la patente europea EP 0 415 850.

La patente EP 0 415 850 describe tres métodos para la síntesis de ranelato de estroncio. El segundo de los métodos descritos consiste en llevar a reflujo un tetraéster etílico de fórmula (IIa):



con hidróxido sódico, en un medio hidroalcohólico, destilar el etanol y la mayor parte del agua para aislar la sal tetrasódica de fórmula (IIIa) mediante precipitación:



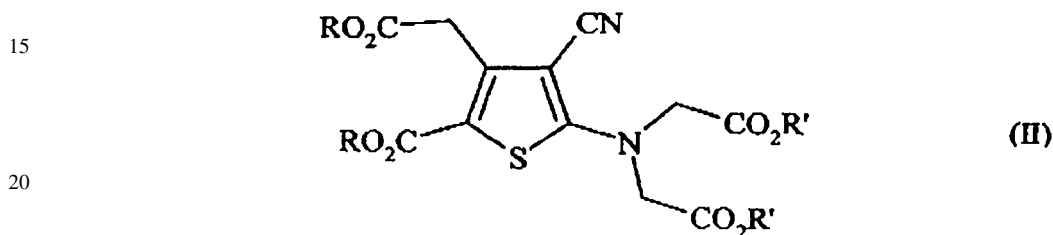
El compuesto de fórmula (IIIa) se somete luego a reacción con cloruro de estroncio en agua, para obtener ranelato de estroncio, que se aísla mediante filtración. Sin embargo, al actuar en las condiciones descritas para este segundo método, la Solicitante ha obtenido el ranelato de estroncio con un rendimiento sólo inferior al 70%.

ES 2 342 233 T3

La WO 2007/020527 describe un proceso de preparación de ranelato de estroncio mediante la reacción del tetraéster éflico de fórmula (IIa) con hidróxido de litio, seguida de la reacción de la sal de litio así obtenida con cloruro de estroncio en un medio acuoso.

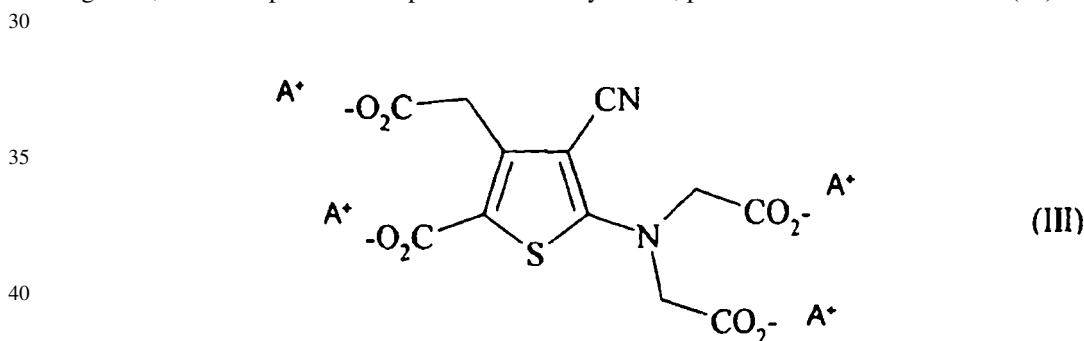
5 La EP 1 403 266 describe un proceso de preparación de ranelato de estroncio mediante la reacción del tetraéster metílico con hidróxido de estroncio.

La Solicitante ha puesto a punto un proceso de síntesis industrial que permite la obtención de ranelato de estroncio con un rendimiento y pureza excelentes. De forma más específica, la presente invención se refiere a un procedimiento de síntesis de ranelato de estroncio de fórmula (I) a partir de un compuesto de fórmula (II):



25 en la que R y R', idénticos o diferentes, representan cada uno un grupo alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado, preferentemente un grupo metilo,

que se somete a reacción con hidróxido sódico o potásico, en agua o en una mezcla de agua y un disolvente orgánico, a una temperatura comprendida entre 0 y 100°C, para obtener la sal de fórmula (III):



45 en la que A representa Na o K,

la cual se somete a reacción con cloruro de estroncio en una mezcla de agua y un disolvente orgánico, a una temperatura comprendida entre 0 y 100°C, para obtener, después de aislamiento, ranelato de estroncio o uno de sus hidratos.

50 De entre los disolventes orgánicos, se pueden mencionar a modo de ejemplo tetrahidrofurano, acetona, 2-metil-tetrahidrofurano, dimetilsulfóxido, acetonitrilo, N-metilpirrolidona, disolventes alcohólicos tales como metanol, etanol, isopropanol, isobutanol.

55 Sorprendentemente, la presencia de un disolvente orgánico en la etapa de salificación con cloruro de estroncio permite incrementar el rendimiento de forma muy significativa.

60 La cantidad de hidróxido sódico o potásico preferentemente es superior o igual a 4 moles por mol de compuesto de fórmula (II).

La temperatura de la reacción de saponificación está comprendida preferentemente entre 20 y 70°C.

65 Según un modo de realización de la presente invención, la sal de fórmula (III) se aísla antes de la reacción con cloruro de estroncio.

Según otro modo de realización, la solución de la sal de fórmula (III) se clarifica antes de ser introducida en la reacción con cloruro de estroncio.

ES 2 342 233 T3

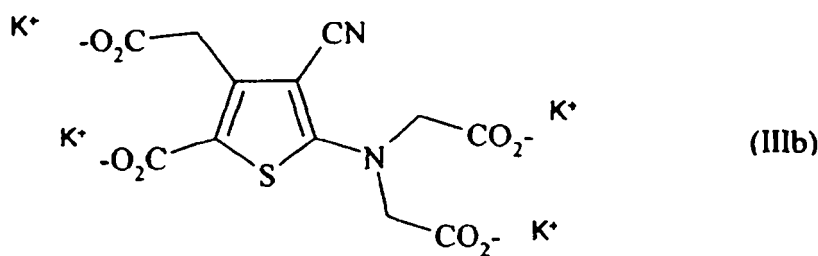
Según otro modo de realización, la solución de la sal de fórmula (III) es introducida tal cual en la reacción con cloruro de estroncio.

La cantidad de cloruro de estroncio preferente es superior o igual a 2 moles por mol de compuesto de fórmula (II).

La temperatura de la reacción con cloruro de estroncio está comprendida preferentemente entre 20 y 50°C.

En el proceso según la invención, el ranelato de estroncio se aísla preferentemente mediante filtración. El aislamiento por filtración del ranelato de estroncio es seguido preferentemente por una o varias etapas de lavado con agua, con un disolvente orgánico o con una mezcla agua/disolvente orgánico, así como de una etapa de secado.

La sal de potasio de fórmula (IIIb), caso particular de los compuestos de fórmula (III) para la cual A representa K:



es un nuevo producto, útil como intermedio de síntesis en la industria química o farmacéutica, en particular en la síntesis de ranelato de estroncio y sus hidratos, y, como tal, forma parte integrante de la presente invención.

Los ejemplos siguientes ilustran la invención.

Ejemplo 1

Sal diestrónica de ácido 5-[bis(carboximetil)amino]-3-carboximetil-4-ciano-2-tiofencarboxílico

En un reactor de 800 ml provisto de una sonda de temperatura y un propulsor, se cargan, a 20-25°C, 50 g de 5-[bis(2-metoxi-2-oxoetil)amino]-4-ciano-3-(2-metoxi-2-oxoetil)-2-tiofencarboxilato de metilo y 75 ml de tetrahidrofurano. Se somete a agitación y se carga en el reactor una disolución acuosa de hidróxido sódico previamente preparada con 22,9 g de NaOH y 216 ml de agua. El medio reactivo se mantiene bajo agitación entre 4 y 6 horas. Se añade una disolución acuosa de cloruro de estroncio previamente preparada con 73,9 g de SrCl₂ y 340 ml de agua. Se mantiene bajo agitación durante 20 horas entre 20 y 25°C. La suspensión va intensificándose lentamente (fina suspensión de color amarillo). Se filtra sobre frita de vidrio n° 3, diámetro 100 mm (filtración muy rápida) y se lava directamente sobre la frita con 2 x 50 ml de agua. El producto se extrae durante 30 minutos al vacío y se seca en estufa ventilada a 30°C.

Así se obtiene ranelato de estroncio con un rendimiento del 93,8%.

Ejemplo 2

Sal diestrónica de ácido 5-[bis(carboximetil)amino]-3-carboximetil-4-ciano-2-tiofencarboxílico

El proceso utilizado es el que se describe en el Ejemplo 1, donde se ha sustituido el tetrahidrofurano por acetona.

Así se obtiene ranelato de estroncio con un rendimiento del 92,6%.

Ejemplo 3

Sal diestrónica de ácido 5-[bis(carboximetil)amino]-3-carboximetil-4-ciano-2-tiofencarboxílico

El proceso utilizado es el que se describe en el Ejemplo 1, donde se ha sustituido el hidróxido sódico por 32,1 g de KOH. La solución de la sal de potasio de fórmula (IIIb) se clarifica antes de la reacción con cloruro de estroncio.

Así se obtiene ranelato de estroncio con un rendimiento del 94%.

ES 2 342 233 T3

Ejemplo 4

Sal diestrónica de ácido 5-[bis(carboximetil)amino]-3-carboximetil-4-ciano-2-tiofencarboxílico

5 El proceso utilizado es el que se describe en el Ejemplo 1, donde se ha sustituido el tetrahidrofurano por isopropanol.

Así se obtiene ranelato de estroncio con un rendimiento del 94,8%.

10

Ejemplo 5

Sal diestrónica de ácido 5-[bis(carboximetil)amino]-3-carboximetil-4-ciano-2-tiofencarboxílico

15 En un reactor de 800 ml provisto de una sonda de temperatura y un propulsor, se cargan, a 20-25°C, 22,9 g de NaOH y 500 ml de agua. Se pone bajo agitación y se cargan en el reactor 50 g de 5-[bis(2-metoxi-2-oxoetil)amino]-4-ciano-3-(2-metoxi-2-oxoetil)-2-tiofencarboxilato de metilo. Se calienta el medio a 70°C durante 30 min y se mantiene a esta temperatura durante 25 min, luego se clarifica a 70°C sobre el fritado, diámetro 75 mm, porosidad 4 y se enjuaga con 50 ml de agua. Se vuelve a cargar el filtrado anterior límpido, de color naranja, en un reactor de 800 ml. Se
20 enfría el medio reactivo a 20°C y se añaden 75 ml de etanol y, en 15 minutos, una solución previamente preparada de 73,9 g de SrCl₂ en 137 ml de agua. Se mantiene bajo agitación durante 2 horas entre 20 y 25°C. La suspensión va intensificándose lentamente (fina suspensión de color amarillo). Se filtra sobre frita de vidrio n° 3, diámetro 100 mm (filtración instantánea) y se vuelve a lavar directamente sobre la frita con 2 x 250 ml de agua. Se seca en estufa ventilada a 30°C.

25

Así se obtiene ranelato de estroncio con un rendimiento del 94%.

Ejemplo 6

30

Sal diestrónica de ácido 5-[bis(carboximetil)amino]-3-carboximetil-4-ciano-2-tiofencarboxílico

Etapa A

35 *Sal de potasio de ácido 5-[bis(carboximetil)amino]-3-carboximetil-4-ciano-2-tiofencarboxílico (compuesto de fórmula (IIIb))*

En un reactor de 800 ml provisto de una sonda de temperatura y un propulsor, se cargan, a 20-25°C, 40,4 g de KOH y 225 ml de agua. Se pone bajo agitación y se cargan en el reactor 60 g de 5-[bis(2-metoxi-2-oxoetil)amino]-4-ciano-3-(2-metoxi-2-oxoetil)-2-tiofencarboxilato de metilo y 50 ml de agua. Se calienta el medio reactivo a 55-60°C
40 en 30 min y se mantiene bajo agitación durante 2 horas. Se lleva a cabo una clarificación a 60°C y se enfría el medio reactivo a 20-25°C. Se coloca en seco bajo vacío a 40°C. Al residuo así obtenido se añaden 200 ml de acetato de etilo y 20 ml de metanol. Se agita durante 8 horas. Se filtra la suspensión obtenida. Se extrae el producto durante 30 min al vacío y se seca en estufa ventilada a 30°C.

45

Etapa B

Sal diestrónica de ácido 5-[bis(carboximetil)amino]-3-carboximetil-4-ciano-2-tiofencarboxílico

50

A 62,0 g de la sal de potasio obtenida en la etapa anterior, se añaden 75 ml de tetrahidrofurano y 216 ml de agua y luego una disolución acuosa de cloruro de estroncio previamente preparada con 73,9 g de SrCl₂ y 340 ml de agua. Se mantiene bajo agitación durante 20 horas entre 20 y 25°C. La suspensión se va intensificando lentamente. Se filtra sobre fritado n° 3, diámetro 100 mm y se lava directamente sobre la frita con 2 x 50 ml de agua. Se extrae el producto
55 durante 30 min. al vacío y se seca en estufa ventilada a 30°C.

60

65

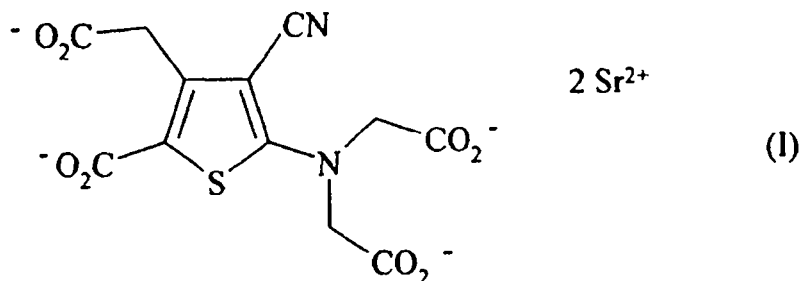
REIVINDICACIONES

1. Procedimiento de síntesis de ranelato de estroncio, de fórmula (I):

5

10

15

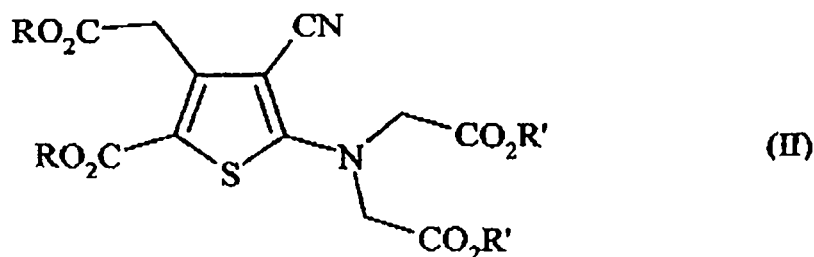


20

y de sus hidratos, mediante la reacción del compuesto de fórmula (II):

25

30



35

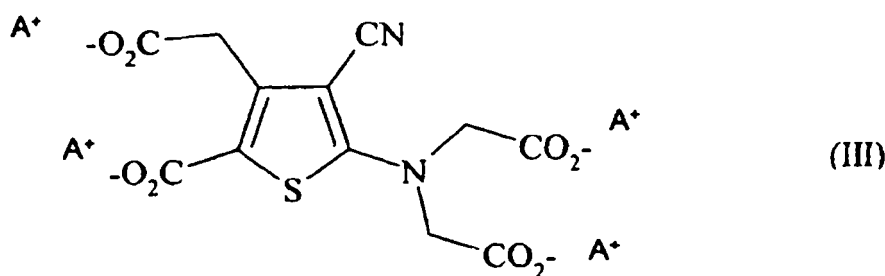
en la que R y R', idénticos o diferentes, representan cada uno un grupo alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado,

40

con hidróxido sódico o potásico, en agua o en una mezcla de agua y un disolvente orgánico seleccionado entre tetrahidrofurano, acetona, 2-metiltetrahidrofurano, dimetilsulfóxido, acetonitrilo, N-metilpirrolidona, metanol, etanol, isopropanol e isobutanol, a una temperatura comprendida entre 0 y 100°C, para obtener la sal de fórmula (III):

45

50



55

en la que A representa Na o K,

60

la cual se somete a reacción con cloruro de estroncio, a una temperatura comprendida entre 0 y 100°C, para obtener, después de su aislamiento, ranelato de estroncio o uno de sus hidratos,

65

caracterizado porque la etapa de reacción de la sal de fórmula (III) con cloruro de estroncio se lleva a cabo en una mezcla de agua y un disolvente orgánico seleccionado entre tetrahidrofurano, acetona, 2-metiltetrahidrofurano, dimetilsulfóxido, acetonitrilo, N-metilpirrolidona, metanol, etanol, isopropanol e isobutanol.

2. Procedimiento de síntesis según la reivindicación 1, **caracterizado** porque la cantidad de hidróxido sódico o potásico es superior o igual a 4 moles por mol del compuesto de fórmula (II).

ES 2 342 233 T3

3. Procedimiento de síntesis según la reivindicación 1 ó 2, **caracterizado** porque la temperatura de la reacción de saponificación del compuesto de fórmula (II) está comprendida entre 20 y 70°C.

5 4. Procedimiento de síntesis según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizado** porque la sal de fórmula (III) se aísla antes de la reacción con cloruro de estroncio.

5. Procedimiento de síntesis según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizado** porque la solución de la sal de fórmula (III) se clarifica antes de ser introducida en la reacción con cloruro de estroncio.

10 6. Procedimiento de síntesis según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizado** porque la solución de la sal de fórmula (III) es introducida tal cual en la reacción con cloruro de estroncio.

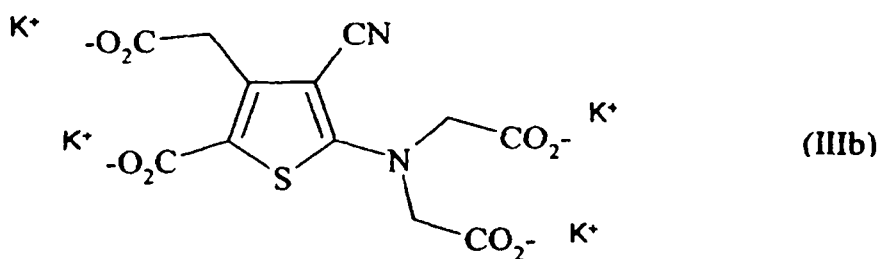
15 7. Procedimiento de síntesis según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, **caracterizado** porque la cantidad de cloruro de estroncio es superior o igual a 2 moles por mol del compuesto de fórmula (II).

8. Procedimiento de síntesis según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, **caracterizado** porque la temperatura de la reacción de salificación del compuesto de fórmula (III) está comprendida entre 20 y 50°C.

20 9. Procedimiento de síntesis según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, **caracterizado** porque el ranelato de estroncio se aísla mediante filtración.

10. Procedimiento de síntesis según la reivindicación 9, **caracterizado** porque la etapa de filtración es seguida por una o varias etapas de lavado y de una etapa de secado.

25 11. Compuesto de fórmula (IIIb):



40 12. Procedimiento de síntesis según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, **caracterizado** porque R y R' representan cada uno un grupo metilo.

45

50

55

60

65