

República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) PI 0809548-5 A2



* B R P I 0 8 0 9 5 4 8 A 2 *

(22) Data de Depósito: 01/04/2008

(43) Data da Publicação: 16/09/2014
(RPI 2280)

(51) Int.Cl.:

C07F 9/38

(54) Título: PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DO
SAL ÁCIDO- (NMO-HIDRATADO)-3- (N-METIL-N-
PENTIL) AMINO-1-HIDROXIPROPANO-1, -
DIFOSFÔNICO MONOSSÓDICO

(57) Resumo:

(30) Prioridade Unionista: 11/04/2007 EP 07105915.8

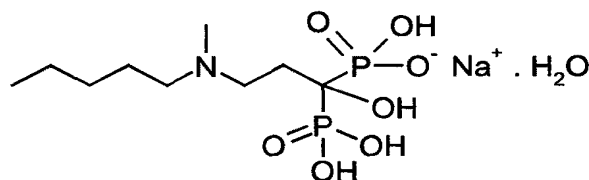
(73) Titular(es): F. HOFFMANN-LA ROCHE AG.

(72) Inventor(es): Bernd Junghans

(74) Procurador(es): Vieira de Mello Advogados

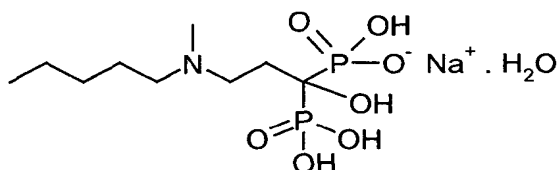
(86) Pedido Internacional: PCT EP2008053876 de
01/04/2008

(87) Publicação Internacional: WO 2008/125483de
23/10/2008



**PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DO SAL ÁCIDO- (MONO-
HIDRATADO) -3- (N-METIL-N-PENTIL) AMINO-1-HIDROXIPROPANO-
1,1-DIFOSFÔNICO MONOSSÓDICO**

A presente invenção refere-se a um processo para a preparação do sal ácido- (mono hidratado) -3- (N-metil-N-pentil amino-1-hidroxiopropano-1,1-difosfônico monossódico (Ibandronato) com a seguinte fórmula I



O Ibandronato é uma das drogas anti-reabsorventes mais potentes que inibe diretamente a atividade de osteoclastos e apresenta uma alternativa farmacológica efetiva para controlar a hipercalcemia. O ibandronato prende-se à hidroxiapatita no osso calcificado, tornando-o resistente à dissolução hidrolítica por parte de fosfatases, inibindo desse modo a ressonção do osso tanto normal quanto anormal. Esta droga aumenta a massa óssea e diminui o risco de fraturas e é, portanto, particularmente bem adaptada às enfermidades ósseas e metabólicas do cálcio, tais como, por exemplo, osteoporose ou doença de Paget (EP-A 0252504).

Conhece-se na técnica um número de processos para a preparação de Ibandronato.

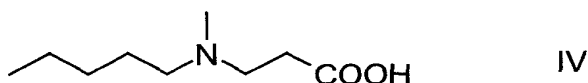
A WO 2006/045578 expõe um processo de várias etapas para a preparação de Ibandronato que requer a formação do hidro-halogeneto depois da hidrólise do éster metílico de N-metil-N-pentil-β-alanina antes da

bisfosforilação poder ser realizada. Constatou-se que a formação de hidro-halogeneto baixa e eficiência global e o rendimento do processo.

O objetivo da presente invenção, portanto, consiste em aperfeiçoar ainda a eficiência e rendimento do processo conhecido na técnica.

O objetivo poderia ser alcançado com o processo da presente invenção tal como salientado adiante.

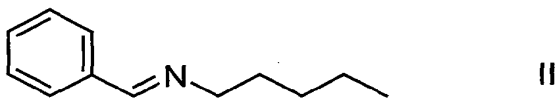
De acordo com uma concretização, o processo da presente invenção compreende a hidrólise de éster metílico de N-metil-N-pentil- β -alanina para produzir N-metil-N-pentil- β -alanina da fórmula IV



e subsequente bisfosforilação do composto da fórmula IV por meio de cloreto de fosforila e ácido fosforoso e a formação do sal monossódico mono-hidratado.

Em uma outra concretização o processo da presente invenção compreende:

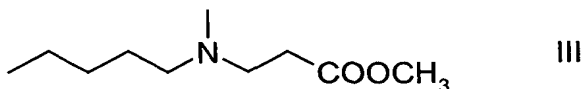
(a) condensação de N-pentilamina com benzaldeído para produzir o N-benzilideno-N-pentilamina da fórmula II



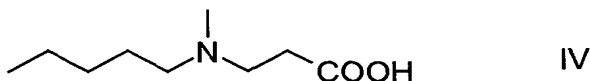
(b) transformação do N-benzilideno-N-pentilamina no N-metil-N-pentilamina com um agente de metilação;

(c) conversão do N-metil-N-pentilamina com me-

til acrilato no éster metílico de N-metil-N-pentil- β -alanina da fórmula III



(d) hidrólise de éster metílico de N-metil-N-pentil- β -alanina para produzir o N-metil-N-pentil- β -alanina da fórmula IV



(e) bisfosforilação do composto da fórmula IV por meio de cloreto de fosforila e ácido fosforoso e depois de adição de hidróxido de sódio formação do sal mono-hidratado monossódico.

A primeira etapa a) do processo da presente invenção compreende a condensação de N-pentilamina com benzaldeído para produzir o N-benzilideno-N-pentilamina da fórmula II.

Esta condensação pode ser realizada em um solvente adequado, tal como álcoois alifáticos, sob uma temperatura de reação de 40°C até 90°C, preferentemente em metanol a 70°C até 75°C.

A segunda etapa b) do processo da presente invenção compreende a transformação do N-benzilideno-N-pentilamina no N-metil-N-pentilamina com um agente de metilação.

Utilizam-se agentes de metilação tais como halogenetos de metila ou sulfato de dimetila, sendo que se utiliza preferentemente sulfato de metila. Como re-

gra, a reação realiza-se a uma temperatura de 80°C até 110°C, preferentemente de 90°C até 100°C. O benzaldeído gerado pode opcionalmente ser removido por destilação a vapor e o N-metil-N-pentilamina resultante pode
5 ser isolado da fase aquosa por quaisquer meios conhecidos daqueles versados na técnica, tais como mediante adição de uma base e extração da solução básica com um solvente orgânico adequado, tais como éteres alifáticos, mas preferentemente com diisopropiléter. O produto
10 to pode ser ainda purificado, por exemplo, por meio de destilação.

Na terceira etapa (c) do processo da presente invenção o N-metil-N-pentilamina é convertido com acrilato de metila no metiléster de N-metil-N-pentil-β-
15 alanina da fórmula III.

Esta conversão pode ser realizada em um solvente adequado, tais como álcoois alifáticos, éteres alifáticos ou misturas de éter/álcool, mas preferentemente em metanol sob uma temperatura de reação de 10°C até
20 65°C, preferentemente a 15°C até 25°C. O isolamento do éster metílico de N-metil-N-pentil-β-alanina pode ser realizado por meio de técnicas conhecidas daqueles versados na técnica, tais como destilação.

A etapa (d) do processo da presente invenção
25 requer a hidrólise do éster metílico de N-metil-N-pentil-β-alanina para produzir o N-metil-N-pentil-β-alanina da fórmula IV.

A hidrólise é usualmente realizada por reação

do éster metílico de N-metil-N-pentil- β -alanina em ácidos minerais diluídos, mas preferentemente em água sob temperaturas de 90°C até 100°C pelo menos até nenhum éster adutor poder ser detectado. A base livre pode ser isolada seja pela remoção de água por meio de destilação, 5 adição de um solvente adequado, preferentemente carbonato dietílico, e destilação azeotrópica para remover água residual ou por meio de extração da mistura de reação com um solvente adequado, tais como, com carbonato dietílico e subsequente destilação azeotrópica 10 para remover a água residual.

A solução de N-metil-N-pentil- β -alanina assim obtida pode ser usada diretamente para a etapa de bisfosforilação subsequente.

15 A etapa (e) da presente invenção compreende a bisfosforilação do composto da fórmula IV por meio de cloreto de fosforila e ácido fosforoso e a formação do sal mono-hidratado monossódico.

A bisfosforilação do N-metil-N-pentil- β -alanina 20 poderá ocorrer seja sem a presença de um solvente aromático ou na presença de um solvente adequado. Prefere-se a utilização de um solvente.

Solventes não aromáticos adequados são ésteres de ácido fosfórico, ésteres de ácido fosfônico ou ésteres de ácido carbônico, sendo que o solvente preferido 25 compreende carbonato dietílico.

Como agente de fosforilação utiliza-se uma mistura de cloreto de fosforila e ácido fosforoso. A re-

lação molar de N-metil-N-pentil- β -alanina / cloreto de fosforila / ácido fosforoso é como regra selecionada a partir de 1,0 : 3,0 : 3,0 até 1,0 : 1,4 : 2,4, preferentemente 1,0 : 1,6 : 2,4 até 1: 1,4 : 2,4

5 Durante a bisfosforilação a temperatura de reação é convenientemente mantida na faixa de 60°C até 100°C, preferentemente 80°C até 90°C.

Depois da hidrólise da mistura de reação, no caso de ser usado um solvente não aromático, ele é idealmente removido por meio de separação em relação à fase aquosa.

10

A fim de isolar o sal mono-hidratado monossódico, do ácido 3-(N-metil-N-pentil) amino-1-hidroxiopropano-1,1-difosfônico o pH da mistura de reação aquosa remanescente é ajustado para um pH que varia de 3,5 até 6,0, preferentemente de 4,4 a 4,5 com uma solução aquosa de hidróxido de sódio sob uma temperatura na faixa de 20°C a 25°C.

15

O Ibandronato assim obtido pode ser cristalizado em solventes adequados, tais como álcoois alifáticos/água ou cetonas alifáticas/água, preferentemente em etanol/água e acetona/água.

20

Exemplos:

a) Preparação de N-benzilideno-N-pentilamina

Adicionaram-se 100 g (1,15 mol) de N-pentilamina a 200 ml de metanol sob uma temperatura de 22°C. Adicionaram-se 121,8 g (1,15 mol) de benzaldeído. A mistura foi submetida a refluxo e subsequentemente, o metanol foi removido por destilação. Utilizou-se o N-benzilideno-N-pentilamina residual 199,8 g (99,4%) na etapa seguinte.

10 b) Preparação de N-metil-N-pentilamina

Submeteram-se a agitação 60 g (475,7 mmol) de sulfato de dimetila e 67 g (382,2 mmol) de N-benzilideno-N-pentilamina sob uma temperatura de 90-100°C e adicionaram-se à mistura 117 ml de água purificada. O benzaldeído gerado foi removido por destilação a vapor. Adicionaram-se 133 ml de éter diisopropílico e 54 ml de solução de hidróxido de sódio (50 %). A camada aquosa foi separada. O éter diisopropílico foi removido por destilação. Adicionaram-se 3,3 g de flocos de hidróxido de sódio ao resíduo para ligar a água residual. O resíduo, N-metil-N-pentilamina bruto, foi purificado por meio de destilação (29,4 g; 76%).

c) Preparação de éster metílico de N-metil-N-pentil- β -alanina

25 Adicionaram-se 106 g (1,05 mol) de N-metil-N-pentilamina a metanol refrigerado de uma temperatura de 0-5°C. Adicionaram-se 108 g (1,25 mol) de acrilato de metila à solução e a mistura foi submetida a agitação

sob temperatura ambiente durante 8 horas. Então removeu-se o metanol por destilação em vácuo e o resíduo foi purificado por meio de destilação para obter-se 188,6 g de éster metílico de N-metil-N-pentil- β -alanina (96,1%).

d1) Preparação de N-metil-N-pentil- β -alanina (método de destilação)

Hidrolisaram-se 68,8 g (367,4 mmol) de éster metílico de N-metil-N-pentil- β -alanina por meio de refluxo com 138 ml de água. A água foi removido por destilação e adicionaram-se 300 ml de carbonato dietílico, seguido por destilação azeotrópica do carbonato dietílico / água (30 ml) para remover a água residual. Obtiveram-se cerca de 290 ml de uma solução de carbonato dietílico que continha 63 g de N-metil-N-pentil- β -alanina que pôde ser usado diretamente para a etapa de bisfosforilação subsequente.

d2) Preparação de N-metil-N-pentil- β -alanina (método de extração)

Hidrolisaram-se 68,8 g (367,4 mmol) de éster metílico de N-metil-N-pentil- β -alanina por refluxo com 138 ml de água. A mistura de reação aquosa foi extraída com 3 x 100 ml de carbonato dietílico, seguida por destilação azeotrópica de carbonato dietílico / água (30 ml) para remover a água residual. Obtiveram-se cerca de 290 ml de uma solução de carbonato dietílico que continha 60 g de N-metil-N-pentil- β -alanina que puderam ser usados diretamente na etapa de bisfosforilação sub-

seqüente.

e) Preparação de sal de ácido-(mono-hidratado)-3-(N-metil-N-pentil) amino-1-hidroxiopropano-1,1-difosfônico monossódico

5 Aqueceram-se gradualmente 60 g de N-metil-N-pentil-β-alanina, dissolvido em 290 ml carbonato dietílico, 68 g de ácido fosforoso e 45,6 ml de oxicloreto de fósforo para 80°C. Depois de 2 horas de tempo de reação sob aquecimento continuado a mistura foi refri-

10 gerada para 60°C e adicionaram-se 600 ml de água purificada, seguida por separação da fase aquosa. Remove-

ram-se por destilação 20 ml de água/carbonato dietílico residual. A solução foi refrigerada para 24°C. O pH foi ajustado com solução de hidróxido de sódio (50%)

15 para 4,4 sob 23°C. Depois disso, adicionaram-se 320 ml de etanol para iniciar a cristalização. A suspensão foi submetida a agitação durante 8 horas a 21-22°C. Então, separou-se sal ácido-(mono-hidratado)-3-(N-metil-N-pentil) amino-1-hidroxiopropano-1,1-difosfônico monossódico bruto, lavou-se com 100 ml de etanol frio /água purificada (7/5), subsequentemente com 100 ml de acetona/água purificada (5/2) e submeteu-se a secagem a 60°C.

Rendimento: 97 g de sal ácido-(mono-hidratado)-3-(N-metil-N-pentil) amino-1-hidroxiopropano-1,1-difosfônico monossódico bruto (78%)

Purificação

Dissolveram-se 97 g de sal ácido-(mono-

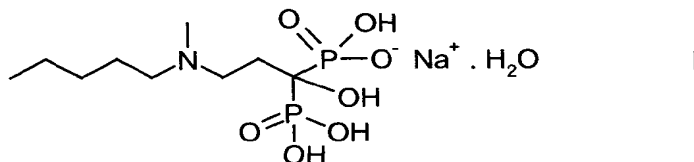
hidratado)-3-(*N*-metil-*N*-pentil) amino-1-hidroxipropano-1,1-difosfônico monossódico bruto em 425 ml de água purificada. Removeram-se por destilação 130 ml de água. A solução foi refrigerada para 49°C e filtrada. Adicionaram-se 340 ml de acetona ao filtrado, seguida por refrigeração para 20°C e agitação durante 8 horas. O sal ácido-(mono-hidratado)-3-(*N*-metil-*N*-pentil) amino-1-hidroxipropano-1,1-difosfônico monossódico cristalizado puro foi separado e lavado com 120 ml de acetona/água purificada (1/1). Subsequentemente foi submetido a secagem *in vacuo* primeiro durante 12 horas a 40°C, então durante 46 horas a 60°C, peneirado e misturado.

Rendimento: 77,6 g de sal ácido-(mono-hidratado)-3-(*N*-metil-*N*-pentil) amino-1-hidroxipropano-1,1-difosfônico monossódico (80 %).

Ensaio (titulação complexométrica): 100,7%

REIVINDICAÇÕES

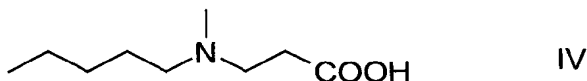
1 - Processo para a preparação do sal ácido-(mono-hidratado)-3-(N-metil-N-pentil) amino-1-hidroxi-propano-1,1-difosfônico monossódico da fórmula (I)



5

caracterizado por o dito processo compreender:

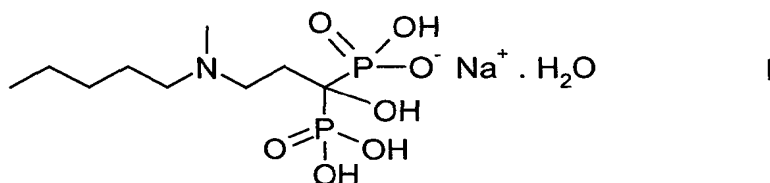
a hidrólise do éster metílico de N-metil-N-pentil-β-alanina para produzir o N-metil-N-pentil-β-alanina da fórmula IV



10

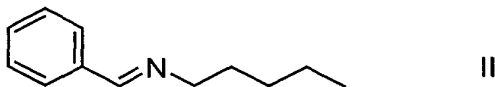
e subsequente bisfosforilação do composto da fórmula IV por meio de cloreto de fosforila e ácido fosforoso e a formação do sal mono-hidratado monossódico.

2 - Processo para a preparação do sal ácido-(mono-hidratado)-3-(N-metil-N-pentil) amino-1-hidroxi-propano-1,1-difosfônico monossódico da fórmula (I)



caracterizado por o dito processo compreender:

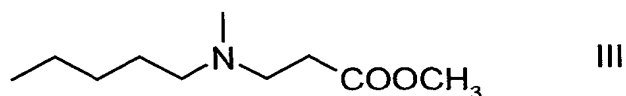
(a) condensação de N-pentilamina com benzaldeído para produzir o N-benzilideno-N-pentilamina da fórmula II



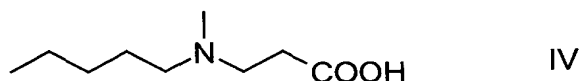
II

(b) transformação do N-benzilideno-N-pentilamina no N-metil-N-pentilamina com um agente de metilação

(c) conversão do N-metil-N-pentilamina com a-
5 crilato de metila no éster metílico de N-metil-N-pentil-β-alanina da fórmula III



(d) hidrólise do éster metílico de N-metil-N-pentil-β-alanina para produzir o N-metil-N-pentil-β-
10 alanina da fórmula IV



(e) bisfosforilação do composto da fórmula IV por meio de cloreto de fosforila e ácido fosforoso e a formação do sal mono-hidratado monossódico.

15 3 - Processo, de acordo com a reivindicação 2, **caracterizado** por a condensação na etapa a) ser realizada em um solvente adequado sob uma temperatura de 40°C até 90°C.

20 4 - Processo, de acordo com a reivindicação 2 ou 3, **caracterizado** por a transformação na etapa b) ser realizada sob uma temperatura de 80°C até 110°C.

5 - Processo, de acordo com as reivindicações 2 a 4, **caracterizado** por a transformação na etapa b) ser realizada com sulfato de dimetila como agente de metilação.
25

6 - Processo, de acordo com as reivindicações 2

a 5, **caracterizado** por a conversão na etapa c) ser realizada em um solvente adequado sob uma temperatura de reação de 10°C até 65°C.

7 - Processo, de acordo com as reivindicações 1 a 6, **caracterizado** por a hidrólise na etapa d) ser realizada em água a uma temperatura de 90°C a 100°C.

8 - Processo, de acordo com as reivindicações 1 a 7, **caracterizado** por a bisfosforilação na etapa e) ser realizada sem solvente.

9 - Processo, de acordo com as reivindicações 1 a 8, **caracterizado** por a bisfosforilação na etapa e) ser realizada na presença de um solvente não aromático.

10 - Processo, de acordo com a reivindicação 9, **caracterizado** por o solvente ser carbonato dietílico.

11 - Processo, de acordo com as reivindicações 1 a 10, **caracterizado** pelo fato de para a bisfosforilação na etapa e) a relação molar de N-metil-N-pentil- β -alanina / cloreto de fosforila / ácido fosforoso ser selecionada a partir de 1,0 : 3,0 : 3,0 até 1,0 : 1,4 : 2,4.

12 - Processo, de acordo com as reivindicações 1 a 11, **caracterizado** por, para a bisfosforilação na etapa e) a mistura de reação ser selecionada a partir de 60°C até 100°C.

13 - Processo, de acordo com as reivindicações 1 a 12, **caracterizado** por a formação do sal monohidratado monossódico ser realizada pela ajustagem do pH da mistura de reação aquosa de 3,5 até 6,0, com uma

solução aquosa de hidróxido de sódio.

RESUMO

PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DO SAL ÁCIDO- (MONO-
HIDRATADO) -3- (N-METIL-N-PENTIL) AMINO-1-HIDROXIPROPANO-
1,1-DIFOSFÔNICO MONOSSÓDICO

- 5 A invenção refere-se a uma nova síntese de múltiplas etapas do sal ácido-(mono-hidratado)-3-(N-metil-N-pentil) amino-1-hidroxipropano-1,1-difosfônico monossódico, da fórmula (I).

