

(12) **FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

(22) Data de pedido: <b>2008.09.25</b>	(73) Titular(es): <b>LES LABORATOIRES SERVIER</b> <b>12, PLACE DE LA DÉFENSE 92415</b> <b>COURBEVOIE CEDEX</b>	<b>FR</b>
(30) Prioridade(s): <b>2007.09.26 FR 0706731</b>		
(43) Data de publicação do pedido: <b>2009.04.01</b>	(72) Inventor(es):	
(45) Data e BPI da concessão: <b>2010.04.16</b> <b>081/2010</b>	<b>JEAN-PIERRE LECOUBE</b> <b>PASCAL LANGLOIS</b> <b>LUCILE VAYSSE-LUDOT</b>	<b>FR</b> <b>FR</b> <b>FR</b>
	(74) Mandatário: <b>JOSÉ EDUARDO LOPES VIEIRA DE SAMPAIO</b> <b>R DO SALITRE 195 RC DTO 1250-199 LISBOA</b>	<b>PT</b>

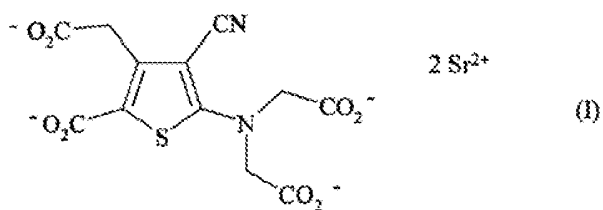
(54) Epígrafe: **PROCESSO DE SÍNTESE INDUSTRIAL DO RANELATO DE ESTRÔNCIO E DOS SEUS HIDRATOS**

(57) Resumo:

RESUMO

**"Processo de síntese industrial do ranelato de estrôncio e dos seus hidratos"**

Processo de síntese industrial do ranelato de estrôncio com a formula (I):

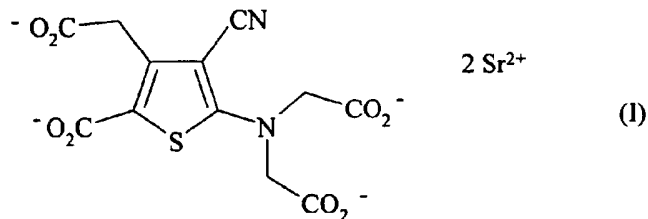


e dos seus hidratos.

## DESCRIÇÃO

### **"Processo de síntese industrial do ranelato de estrôncio e dos seus hidratos"**

A invenção presente diz respeito a um processo de síntese do ranelato de estrôncio com a fórmula (I):

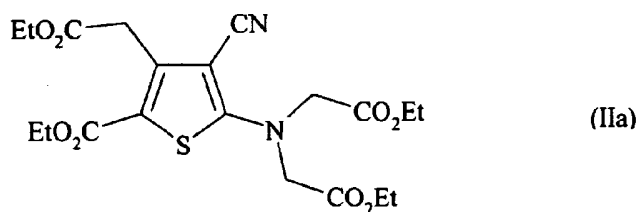


ou do sal di-estrôncico do ácido 5-[bis(carboximetil)amino]-3-carboximetil-4-ciano-2-tiofenocarboxílico, e dos seus hidratos.

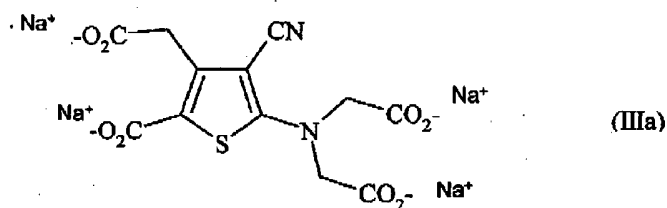
O ranelato de estrôncio possui propriedades farmacológicas e terapêuticas muito interessantes, nomeadamente propriedades contra a osteoporose notáveis, que tornam este composto útil no tratamento das doenças de ossos.

O ranelato de estrôncio, a sua preparação e a sua utilização terapêutica foram descritos na patente europeia EP 0 415.850.

A patente EP 0 415.850 descreve três métodos para a síntese do ranelato de estrôncio. O segundo dos métodos descritos consiste em levar ao refluxo o tetraéster etílico com a fórmula (IIa):



com soda cáustica, em meio hidroalcoólico, destilando-se em seguida o etanol e a maior parte da água para se isolar o sal tetra-sódico com a fórmula (IIIa) por precipitação:



O composto com a fórmula (IIIa) reage em seguida com cloreto de estrôncio, em água, para se obter o ranelato de estrôncio, que se isola por filtração. No entanto, operando nas condições deste segundo método, a Entidade Solicitante apenas obteve o ranelato de estrôncio com um rendimento inferior a 70 %.

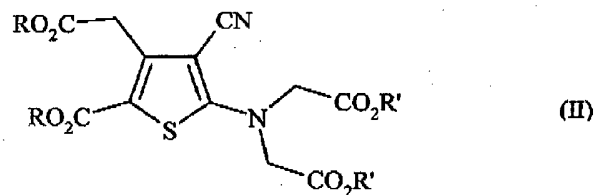
No WO 2007/020.527 descreve-se um processo de

preparação de ranelato de estrôncio por reacção do tetraéster etílico com a fórmula (IIa) com hidróxido de lítio, seguida por uma reacção do sal de lítio que deste modo se obteve com cloreto de estrôncio em meio aquoso.

A EP 1 403.266 descreve um processo de preparação de ranelato de estrôncio por reacção do tetraéster metílico com hidróxido de estrôncio.

A Entidade Solicitante desenvolveu um processo de síntese industrial que permite obter o ranelato de estrôncio com um rendimento e um grau de pureza excelentes.

Mais especificamente, a invenção presente diz respeito a um processo de síntese do ranelato de estrôncio com a fórmula (I) a partir de um composto com a fórmula (II):



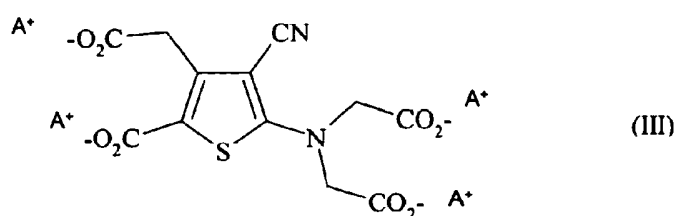
na qual R e R', iguais ou diferentes, representem cada um deles um grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linear ou ramificado, de preferência um grupo metilo,

que se faz reagir com soda cáustica ou com potassa cáustica,

em água ou numa mistura de água com um solvente orgânico,

a uma temperatura compreendida entre 0 e 100°C,

para se obter o sal com a fórmula (III):



na qual A represente Na ou K,

que se faz reagir com cloreto de estrôncio,

numa mistura de água com um solvente orgânico,

a uma temperatura compreendida entre 0 e 100°C,

para se obter após o seu isolamento o ranelato de estrôncio ou um dos seus hidratos.

Entre os solventes orgânicos, podem citar-se a título de exemplos o tetrahydrofurano, a acetona, o 2-metiltetrahydrofurano, o sulfóxido de dimetilo, o acetonitrilo, a N-metilpirrolidona, os solventes alcoólicos tais como o metanol, o etanol, o isopropanol, o isobutanol.

De um modo surpreendente, a presença de um solvente orgânico no passo de formação de sal pelo cloreto de estrôncio permite aumentar o rendimento de um modo muito significativo.

A quantidade de soda cáustica ou de potassa cáustica é de preferência maior ou igual a 4 moles por mole de composto com a fórmula (II).

A temperatura da reacção de saponificação estará preferivelmente compreendida entre 20 e 70°C.

De acordo com um modo de realização da invenção presente, o sal com a fórmula (III) é isolado antes da reacção com o cloreto de estrôncio.

De acordo com outro modo de realização, clarifica-se a solução do sal com a fórmula (III) antes de ela ser utilizada na reacção com o cloreto de estrôncio.

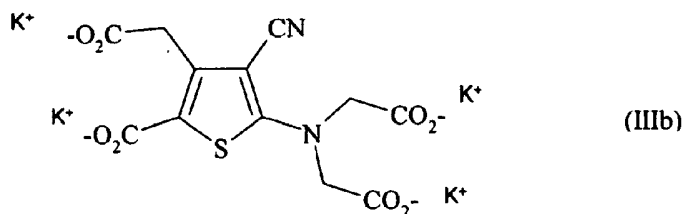
De acordo com outro modo de realização, a solução do sal com a fórmula (III) é utilizada tal e qual na reacção com o cloreto de estrôncio.

A quantidade de cloreto de estrôncio é de preferência maior ou igual a 2 moles por mole de composto com a fórmula (II).

A temperatura a que se dá a reacção com o cloreto de estrôncio estará preferivelmente compreendida entre 20 e 50°C.

No processo de acordo com a invenção, isola-se de preferência o ranelato de estrôncio por filtração. O isolamento do ranelato de estrôncio por filtração é preferivelmente seguido por um ou mais passos de lavagem com água, com um solvente orgânico ou com uma mistura de água com um solvente orgânico, e por um passo de secagem.

O sal de potássio com a fórmula (IIIb), caso particular dos compostos com a fórmula (III) para o qual A representa K:



é um novo produto, útil a título de intermediário de síntese na indústria química ou na farmacêutica, nomeadamente na síntese do ranelato de estrôncio e dos seus hidratos, e faz, a esse título, parte integrante da invenção presente.

Os exemplos que se seguem ilustram a invenção.

**EXEMPLO 1: Sal diestrôncico do ácido 5-[bis(carboximetil)amino]-3-carboximetil-4-ciano-2-tiofenocarboxílico**

Carregam-se num reactor de 800 mL munido de uma sonda de temperatura e de um agitador mecânico, a 20-25°C, 50 g de 5-[bis(2-metoxi-2-oxoetil)-amino]-4-ciano-3-(2-metoxi-2-oxoetil)-2-tiofenocarboxilato de metilo e 75 mL de tetrahidrofurano.

Inicia-se a agitação e em seguida adiciona-se ao conteúdo do reactor uma solução aquosa de soda cáustica anteriormente preparada a partir de 22,9 g de NaOH e 216 mL de água.

Mantém-se a mistura reaccional sob agitação durante entre 4 h e 6 h.

Adiciona-se uma solução aquosa de cloreto de estrôncio anteriormente preparada a partir de 73,9 g de SrCl<sub>2</sub> e 340 mL de água.

Mantém-se sob agitação durante 20 h a entre 20 e 25°C.

A suspensão espessa lentamente (suspensão amarela fina).

Filtra-se através de um filtro em vidro sinterizado nº3 com um diâmetro de 100 mm (filtração muito rápida), e lava-se directamente no filtro com 2 x 50 mL de água.

Expurga-se o produto durante 30 minutos em vazio. Seca-se numa estufa ventilada a 30°C.

O ranelato de estrôncio é deste modo obtido com um rendimento de 93,8 %.

**EXEMPLO 2 : Sal diestrôncico do ácido 5-[bis(carboximetil)amino]-3-carboximetil-4-ciano-2-tiofenocarboxílico**

O processo utilizado é o descrito no Exemplo 1, no qual se substituiu o tetrahidrofurano por acetona.

O ranelato de estrôncio é deste modo obtido com um rendimento de 92,6 %.

**EXEMPLO 3: Sal diestrôncico do ácido 5-[bis(carboximetil)amino]-3-carboximetil-4-ciano-2-tiofenocarboxílico**

O processo utilizado é o descrito no Exemplo 1, no qual se substituiu a soda cáustica por 32,1 g de KOH.

Clarifica-se a solução do sal potássico com a fórmula (IIIb) antes da reacção com o cloreto de estrôncio.

O ranelato de estrôncio é deste modo obtido com um rendimento de 94 %.

**EXEMPLO 4: Sal diestrôncico do ácido 5-[bis(carboximetil)amino]-3-carboximetil-4-ciano-2-tiofenocarboxílico**

O processo utilizado é o descrito no Exemplo 1, no qual se substituiu o tetrahidrofurano por isopropanol.

O ranelato de estrôncio é deste modo obtido com um rendimento de 94,8 %.

**EXEMPLO 5: Sal diestrôncico do ácido 5-[bis(carboximetil)amino]-3-carboximetil-4-ciano-2-tiofenocarboxílico**

Num reactor de 800 mL munido de uma sonda de temperatura e de um agitador mecânico, colocam-se a 20-25°C 22,9 g de NaOH e 500 mL de água. Inicia-se a agitação e adiciona-se ao conteúdo do reactor 50 g de 5-[bis(2-metoxi-2-oxoetil)-amino]-4-ciano-3-(2-metoxi-2-oxoetil)-2-thiofenocarboxilato de metilo.

Aquece-se a mistura a 70°C ao longo de 30 minutos e mantém-se a esta temperatura durante 25 minutos, e em

seguida clarifica-se a 70°C através de um filtro em vidro sinterizado com um diâmetro de 75 mm e porosidade 4, lavando-se o bolo com 50 mL de água.

Coloca-se de novo o filtrado límpido obtido, cor-de-laranja, num reactor de 800 mL.

Arrefece-se a mistura reaccional a 20°C e adiciona-se 75 mL de etanol, e em seguida, ao longo de 15 minutos, uma solução anteriormente preparada de 73,9 g de  $\text{SrCl}_2$  em 137 mL de água.

Mantém-se sob agitação durante 2 h a entre 20 e 25°C.

A suspensão espessa lentamente (suspensão amarela fina).

Filtra-se através de um filtro em vidro sinterizado n°3 com um diâmetro de 100 mm (filtração instantânea), e empasta-se de novo o bolo sobre o filtro com 2 x 250 mL de água. Seca-se numa estufa ventilada a 30°C.

O ranelato de estrôncio é deste modo obtido com um rendimento de 94 %.

**EXEMPLO 6: Sal diestrôncico do ácido 5-[bis(carboximetil)amino]-3-carboximetil-4-ciano-2-tiofenocarboxílico**

*Passo A: Sal de potássio do ácido 5-[bis(carboximetil)amino]-3-carboximetil-4-ciano-2-tiofenocarboxílico (composto com a fórmula (IIIb))*

Colocam-se num reactor de 800 mL munido de uma sonda de temperatura e de um agitador mecânico, a 20-25°C, 40,4 g de KOH e 225 mL de água.

Inicia-se a agitação e em seguida carrega-se no reactor 60 g de 5-[bis(2-metoxi-2-oxoetil)-amino]-4-ciano-3-(2-metoxi-2-oxoetil)-2-tiofenocarboxilato de metilo e 50 mL de água.

Aquece-se a mistura reaccional até 55-60°C ao longo de 30 minutos e mantém-se sob agitação durante 2 h. Leva-se a cabo uma clarificação a 60°C, depois arrefece-se a mistura reaccional até 20-25°C.

Seca-se em vazio a 40°C. Adiciona-se ao resíduo que desta forma se obteve 200 mL de acetato de etilo e 20 mL de metanol. Agita-se durante 8 h. Filtra-se a suspensão obtida. Expurga-se o produto durante 30 minutos em vazio. Seca-se numa estufa ventilada a 30°C.

Passo B: Sal diestrôncico do ácido 5-[bis(carboximetil)amino]-3-carboximetil-4-ciano-2-tiofenocarboxílico

Adiciona-se a 62,0 g do sal de potássio que se obteve no passo anterior, 75 mL de tetrahidrofurano e 216 mL de água, e em seguida uma solução aquosa de cloreto de estrôncio anteriormente preparada a partir de 73,9 g de SrCl<sub>2</sub> e 340 mL de água.

Mantém-se sob agitação durante 20 h a entre 20 e 25°C.

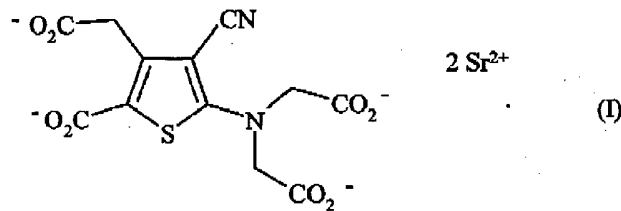
A suspensão espessa lentamente. Filtra-se através de um filtro em vidro sinterizado n°3 com um diâmetro de 100 mm, e lava-se directamente no filtro com 2 x 50 mL de água.

Expurga-se o produto durante 30 minutos em vazio. Seca-se numa estufa ventilada a 30°C.

Lisboa, 14 de Abril de 2010.

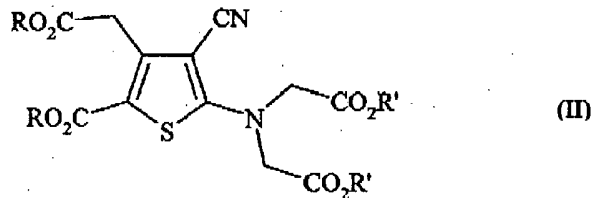
## REIVINDICAÇÕES

1. Processo de síntese do ranelato de estrôncio com a fórmula (I):



e dos seus hidratos,

por reacção do composto com a fórmula (II):



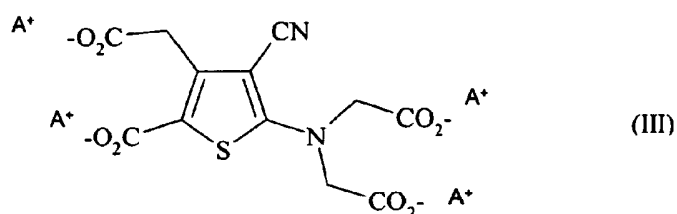
na qual R e R', iguais ou diferentes, representem cada um deles um grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linear ou ramificado, de preferência um grupo metilo,

que se faz reagir com soda cáustica ou com potassa cáustica, em água ou numa mistura de água com um solvente orgânico seleccionado de entre o tetrahydrofurano, a acetona, o 2-metil-tetrahydrofurano, o sulfóxido de dimetilo, o acetonitrilo, a N-metilpirrolidona, o metanol,

o etanol, o isopropanol e o isobutanol,

a uma temperatura compreendida entre 0 e 100°C,

para se obter o sal com a fórmula (III):



na qual A represente Na ou K,

que se faz reagir com cloreto de estrôncio,

numa mistura de água com um solvente orgânico,

a uma temperatura compreendida entre 0 e 100°C,

para se obter após o seu isolamento o ranelato de estrôncio ou um dos seus hidratos,

**caracterizado por** o passo de reacção do sal com a fórmula (III) com o cloreto de estrôncio ser levado a cabo numa mistura de água com um solvente orgânico seleccionado de entre o tetrahydrofurano, a acetona, o 2-metil-tetrahydrofurano, o sulfóxido de dimetilo, o acetonitrilo, a N-metilpirrolidona, o metanol, o etanol, o isopropanol e o isobutanol.

2. Processo de síntese de acordo com a reivindicação 1, no qual a quantidade de soda cáustica ou de potassa cáustica seja maior ou igual a 4 moles por mole de composto com a fórmula (II).

3. Processo de síntese de acordo com a reivindicação 1 ou a 2, no qual a temperatura da reacção de saponificação do composto com a fórmula (II) esteja compreendida entre 20 e 70°C.

4. Processo de síntese de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, no qual o sal com a fórmula (III) seja isolado antes da reacção com o cloreto de estrôncio.

5. Processo de síntese de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, no qual a solução do sal com a fórmula (III) seja clarificada antes de ser utilizada na reacção com o cloreto de estrôncio.

6. Processo de síntese de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, no qual a solução do sal com a fórmula (III) seja utilizada tal e qual na reacção com o cloreto de estrôncio.

7. Processo de síntese de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, no qual a quantidade de cloreto de estrôncio seja maior ou igual a 2 moles por mole

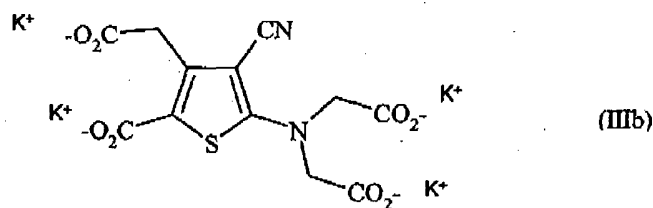
de composto com a fórmula (II).

8. Processo de síntese de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, no qual a temperatura da reacção de formação do sal do composto com a fórmula (III) esteja compreendida entre 20 e 50°C.

9. Processo de síntese de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8, no qual o ranelato de estrôncio seja isolado por filtração.

10. Processo de síntese de acordo com a reivindicação 9, no qual o passo de filtração seja seguido por um ou mais passos de lavagem e por um passo de secagem.

11. Composto com a fórmula (IIIb):



12. Processo de síntese de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 10, no qual R e R' representem cada um deles um grupo metilo.

Lisboa, 14 de Abril de 2010.