



(12) **Oversettelse av
europeisk patentskrift**

(11) **NO/EP 2042497 B1**

NORGE

(19) NO
(51) Int Cl.

C07D 333/38 (2006.01)

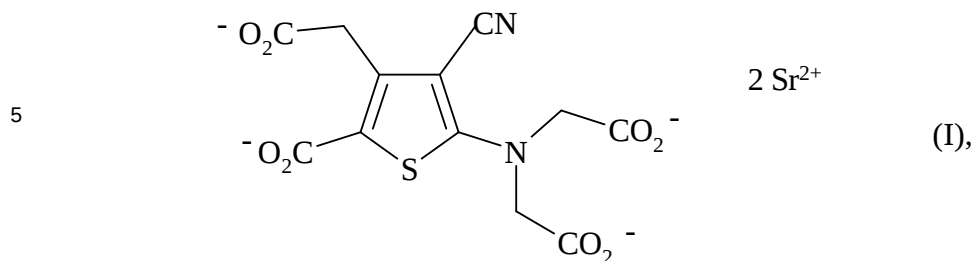
Patentstyret

(45)	Oversettelse publisert:	2010.08.09
(80)	Dato for Den Europeiske Patentmyndighets publisering av det meddelte patentet:	2010.03.10
(86)	Europeisk søknadsnr:	08290906.0
(86)	Europeisk innleveringsdag:	2008.09.25
(87)	Den europeiske søknadens publiseringsdato:	2009.04.01
(84)	Utpekte stater:	AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HR HU IE IS IT LI LT LU LV MC MT NL NO PL PT RO SE SI SK TR
	Utpekte samarbeidende stater:	AL BA MK RS
(73)	Innehaver:	Les Laboratoires Servier 92415 Courbevoie Cedex (FR)
(72)	Oppfinner:	Vaysse-Ludot, Lucile 75490 Saint-Wandrille-Randon (FR) Lecouve, Jean-Pierre 76600 Le Havre (FR) Langlois, Pascal 76210 Saint-Jean-de-la-Neuville (FR)
(74)	Fullmektig i Norge:	Oslo Patentkontor AS, Postboks 7007 Majorstua, 0306 OSLO, NO

(54)	Benevnelse:	Prosess for syntesen av strontiumranelat og dets hydrater
(56)	Anførte publikasjoner:	EP-A1- 0 415 850, EP-A1- 1 403 266, WO-A-2007/020527 DATABASE CA [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; HUANG, HANZHONG ET AL: "Method for preparing strontium ranelate heptahydrate" XP002482496 extrait de STN Database accession no. 2008: 111403 -& CN 101 108 845 A (TIANJIN INSTITUTE OF PHARMACEUTICAL RESEARCH, PEOP. REP. CHINA) 23 janvier 2008 (2008-01-23)

Prosess for syntesen av strontiumranelat og dets hydrater

Den foreliggende oppfinnelsen angår en prosess for syntesen av strontiumranelat med formel (I):



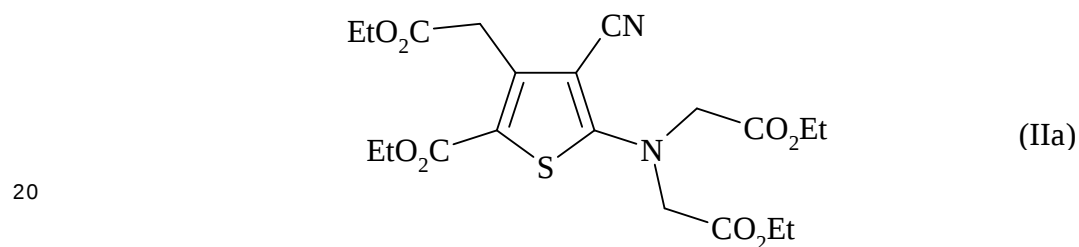
eller distrontium-saltet av 5-[bis(karboksymetyl)amino]-3-karboksymetyl-4-cyano-2-tiofenkarboksylsyre, og dets hydrater.

- 10 Strontiumranelat har veldig gode farmakologiske og terapeutiske egenskaper, spesielt tydelige anti-osteoporose egenskaper, noe som gjør denne forbindelsen nyttig i behandlingen av bensykdommer.

Strontiumranelat, dets fremstilling og dets terapeutiske anvendelse har blitt beskrevet i beskrivelsen til det europeiske patentet EP 0 415 850.

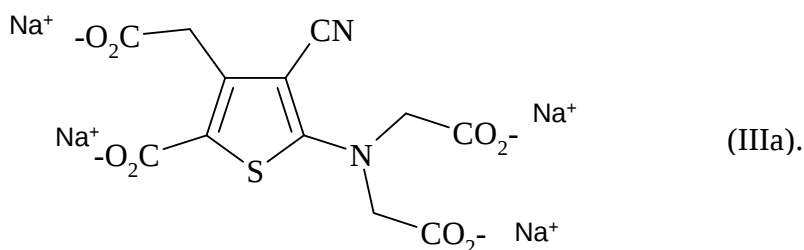
- 15 Patentbeskrivelsen EP 0 415 850 beskriver tre metoder for syntesen av strontiumranelat.

Den andre av metodene beskrevet består av varming av tetraetylesteren med formel (IIa) ved refluks:



med natriumhydroksid, i et vandig alkoholisk medium, for deretter å destillere av etanolen og mesteparten av vannet for å isolere tetranatriumsaltet med formel (IIIa) ved utfelling:

5



Forbindelsen med formel (IIIa) blir så reagert med strontiumklorid i vann for å gi strontiumranelat, som isoleres ved filtrering.

10

Imidlertid har søkeren bare oppnådd strontiumranelat i et utbytte på mindre enn 70 % når han har anvendt betingelsene beskrevet for den andre metoden.

WO 2007/020527 beskriver en prosess for fremstillingen av strontiumranelat ved reaksjon av tetraetylesteren med formel (IIa) med litiumhydroksid, etterfulgt av reaksjon av litiumsaltet, derved oppnådd, med strontiumklorid i et vandig medium.

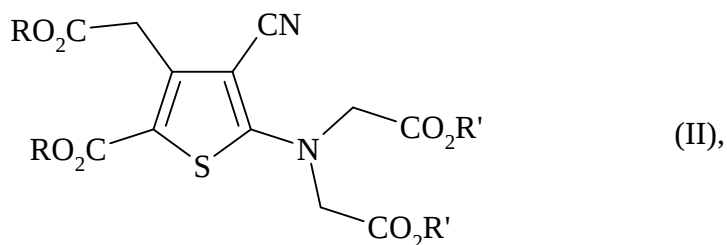
15

EP 1 403 266 beskriver en prosess for fremstillingen av strontiumranelat ved reaksjon av tetrametylesteren med strontiumhydroksid.

Søkeren har utviklet en industriell synteseprosess som gjør det mulig å oppnå strontiumranelat i et utmerket utbytte og med utmerket renhet.

Mer spesifikt angår den foreliggende oppfinnelsen en prosess for syntesen av strontiumranelat med formel (I) ved å starte fra en forbindelse med formel (II):

20



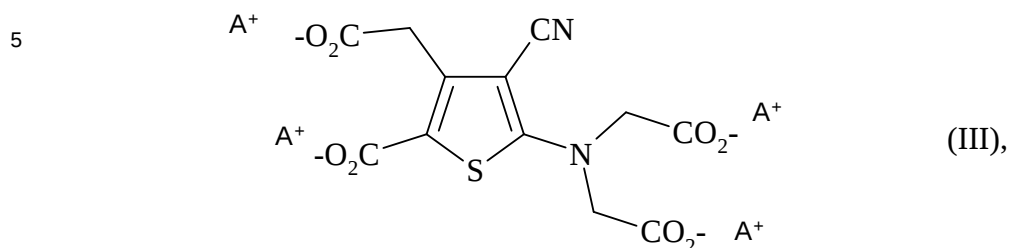
hvor R og R', som kan være like eller forskjellige, hver representerer en rettlinjert eller forgrenet (C₁-C₆)alkylgruppe, fortrinnsvis en metylgruppe,

som blir reagert med natriumhydroksid eller kaliumhydroksid,

i vann eller i en blanding av vann og et organisk løsemiddel,

ved en temperatur fra 0 til 100°C,

for å gi saltet med formel (III):



hvor A representerer Na eller K,

som blir reagert med strontiumklorid,

10 i en blanding av vann og et organisk løsemiddel,

ved en temperatur fra 0 til 100°C,

for å gi, etter isolering, strontiumranelat eller et av dets hydrater.

Blant de organiske løsemidler kan det nevnes, som eksempel, tetrahydrofuran, aceton, 2-metyl-tetrahydrofuran, dimetylsulfoksid, acetonitril, N-metylpyrrolidon og alkoholiske
15 løsemidler slik som metanol, etanol, isopropanol og isobutanol.

Overraskende, nærværet av et organisk løsemiddel i trinnet for saltkonvertering med strontiumklorid gjør det mulig å øke utbyttet veldig mye.

Mengden av natriumhydroksid eller kaliumhydroksid er fortrinnsvis større enn, eller ekvivalent med, 4 mol per mol med forbindelse med formel (II).

20 Temperaturen for forsåpningsreaksjonen er fortrinnsvis fra 20 til 70°C.

I henhold til en utførelsesform av den foreliggende oppfinnelsen, blir saltet med formel (III) isolert før reaksjon med strontiumklorid.

I henhold til en annen utførelsesform, blir løsningen av saltet med formel (III) gjort klar før den blir anvendt i reaksjonen med strontiumklorid.

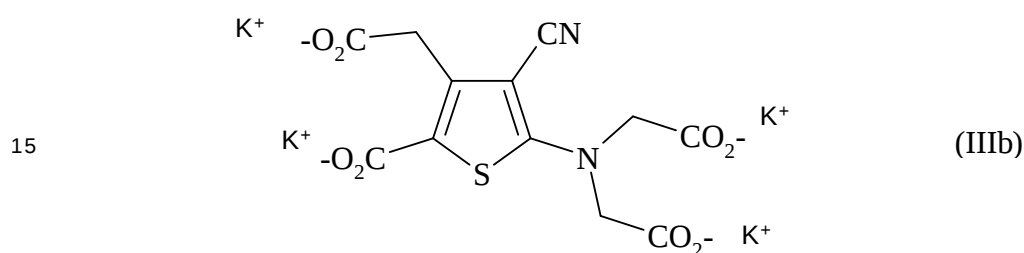
I henhold til en annen utførelsesform blir løsningen av saltet med formel (III) anvendt som sådan i reaksjonen med strontiumklorid.

- 5 Mengden av strontiumklorid er fortrinnsvis større enn, eller ekvivalent med, 2 mol per mol med forbindelse med formel (II).

Temperaturen til reaksjonen med strontiumklorid er fortrinnsvis fra 20 til 50°C.

- I prosessen ifølge oppfinnelsen blir strontiumranelatet fortrinnsvis isolert ved filtrering. Isoleringen av strontiumranelatet ved filtrering er fortrinnsvis etterfulgt av ett eller flere
10 trinn med vasking med vann, med et organisk løsemiddel eller med en vann/organisk løsemiddelblanding, og med et tørketritt.

Kaliumsaltet med formel (IIIb), et spesielt tilfelle a forbindelsene med formel (III) hvori A representerer K:



Er en ny forbindelse, nyttig som et synteseintermediat i den kjemiske eller farmasøytiske industrien, spesielt i syntesen av strontiumranelat og dets hydrater, og på grunn av dette danner det en inkludert del av den foreliggende oppfinnelsen.

- 20 Eksemplene heri under illustrerer oppfinnelsen.

Eksempel 1 : Distrontiumsalt av 5-[bis(karboksymetyl)amino] -3-karboksymetyl-4-cyano-2-tiofenkarboksylsyre

- Ved 20-25°C, fyll en 800 ml reaktor, utstyrt med en temperaturføler og en rører, med 50 g metyl 5-[bis(2-metoksy-2-oksoetyl)-amino]-4-cyano-3-(2-metoksy-2-oksoetyl)-2-tiofenkarboksylat og 75 ml tetrahydrofuran.
25

Start røring og fyll deretter reaktoren med en vandig løsning av natriumhydroksid fremstilt på forhånd ved å bruke 22.9 g NaOH og 216 ml vann.

Fortsett å røre reaksjonsblandingen i fra 4 til 6 timer.

5 Tilsett en vandig løsning av strontiumklorid fremstilt på forhånd ved å bruke 73.9 g SrCl₂ og 340 ml vann.

Fortsett å røre i 20 timer ved fra 20 til 25 C.

Suspensjonen blir sakte mer tydelig (finfordelt gul suspensjon).

Filtrer over en nr. 3 fritte med 100 mm diameter (veldig rask filtrering), og vask umiddelbart gjennom fritten med 2 x 50 ml vann.

10 Fjern flyktige komponenter fra produktet i 30 minutter *in vacuo*. Tørk i en ventilert ovn ved 30 C.

Strontiumranelatet blir på den måten oppnådd i et utbytte på 93.8 %.

Eksempel 2: **Distrontiumsalt av 5-[bis(karboksymetyl)amino]-3-karboksymetyl-4-cyano-2-tiofenkarboksylsyre.**

15 Prosessen anvendt er den beskrevet i Eksempel 1, tetrahydrofuranen er byttet ut med aceton.

Strontiumranelatet blir på den måten oppnådd i et utbytte på 92.6 %.

Eksempel 3 : **Distrontiumsalt av 5-[bis(karboksymetyl)amino]-3-karboksymetyl-4-cyano-2-tiofenkarboksylsyre**

20 Prosessen anvendt er den beskrevet i Eksempel 1, natriumhydroksidet er byttet ut med 32.1 g KOH.

Løsningen av kaliumsaltet med formel (IIIb) blir gjort klar f r reaksjonen med strontiumklorid.

Strontiumranelatet blir på den måten oppnådd i et utbytte på 94 %.

Eksempel 4 : Distrontiumsalt av 5-[bis(karboksymetyl)amino]-3-karboksymetyl-4-cyano-2-tiofenkarboksylsyre

Proessen anvendt er den beskrevet i Eksempel 1, tetrahydrofuranen er byttet ut med isopropanol.

- 5 Strontiumranelatet blir på den måten oppnådd i et utbytte på 94.8 %.

Eksempel 5 : Distrontiumsalt av 5-[bis(karboksymetyl)amino]-3-karboksymetyl-4-cyano-2-tiofenkarboksylsyre

- 10 Ved 20-25°C, fyll en 800 ml reaktor, utstyrt med en temperaturføler og en rører, med 22.9 g NaOH og 500 ml vann. Start røring og fyll reaktoren med 50 g metyl 5-[bis(2-metoksy-2-oksoetyl)-amino]-4-cyano-3-(2-metoksy-2-oksoetyl)-2-tiofenkarboksylat.

Varm blandingen til 70°C i løpet av 30 minutter og oppretthold ved den temperaturen i 25 minutter, og deretter klargjør ved 70°C over en fritte med porøsitet 4 og 75 mm diameter og skyll med 50 ml vann.

Tilbakefyll det overnevnte klare oransje filtratet inn i en 800 ml reaktor.

- 15 Avkjøl reaksjonsblandingen til 20°C, og tilsett 75 ml etanol og deretter, i løpet av 15 minutter, en løsning, fremstilt på forhånd, av 73.9 g SrCl₂ i 137 ml vann.

Rør i 2 timer ved fra 20 til 25°C.

Suspensjonen blir sakte mer tydelig (finfordelt gul suspensjon).

- 20 Filtrer over en nr. 3 fritte med 100 mm diameter (øyeblikkelig filtrering) og refiltrer umiddelbart over fritten med 2 x 250 ml vann. Tørk i en ventilert ovn ved 30°C.

Strontiumranelatet blir på den måten oppnådd i et utbytte på 94 %.

Eksempel 6 : Distrontiumsalt av 5-[bis(karboksymetyl)amino]-3-karboksymetyl-4-cyano-2-tiofenkarboksylsyre

- 25 Trinn A: Kaliumsalt av 5-[bis(karboksymetyl)amino]-3-karboksymetyl-4-cyano-2-tiofenkarboksylsyre (forbindelse med formel (IIIb))

Ved 20-25°C, fyll en 800 ml reaktor, utstyrt med en temperaturføler og en rører, med 40.4 g KOH og 225 ml vann.

Start røring og fyll deretter reaktoren med 60 g metyl 5-[bis(2-metoksy-2-oksoetyl)-amino]-4-cyano-3-(2-metoksy-2-oksoetyl)-2-tiofenkarboksylat og 50 ml vann.

- 5 Varm reaksjonsblandingen til 55-60°C i løpet av 30 minutter og fortsett å røre den i 2 timer. Utfør klargjøring ved 60°C og avkjøl deretter reaksjonsblandingen til 20-25°C. Tørk ved 40°C *in vacuo*. Til residuet oppnådd på den måten tilsett 200 ml etylacetat og 20 ml metanol. Rør i 8 timer. Filtrer den oppnådde suspensjonen. Fjern flyktige komponenter fra produktet i 30 minutter *in vacuo*. Tørk i en ventilert ovn ved 30°C.

- 10 Trinn B: *Distrontiumsalt av 5-[bis(karboksymetyl)amino]-3-karboksymetyl-4-cyano-2-tiofenkarboksylsyre*

Til 62.0 g av kaliumsaltet oppnådd i det foregående trinnet tilsett 75 ml tetrahydrofuran og 216 ml vann, og deretter en vandig strontiumkloridløsning fremstilt på forhånd ved å bruke 73.9 g SrCl₂ og 340 ml vann.

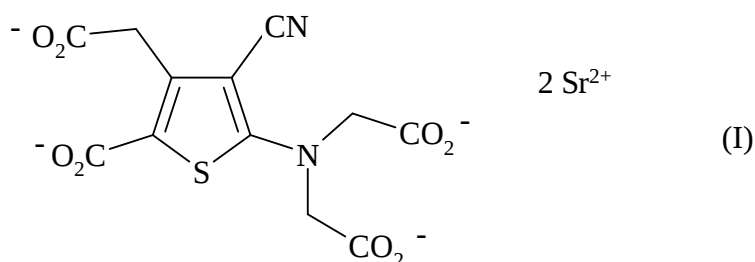
- 15 Rør i 20 timer ved fra 20 til 25°C.

Suspensjonen blir sakte mer tydelig. Filtrer over en nr. 3 fritte med 100 mm diameter og vask gjennom fritten umiddelbart ved å bruke 2 x 50 ml vann.

Fjern flyktige komponenter fra produktet i 30 minutter *in vacuo*. Tørk i en ventilert ovn ved 30°C.

KRAV

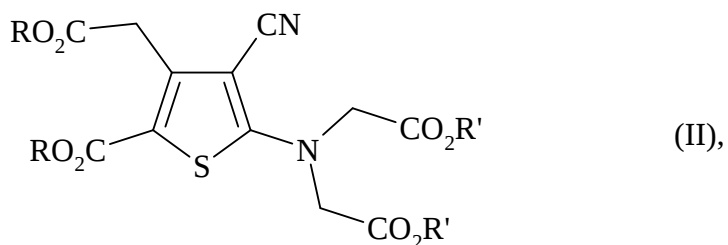
1. Fremgangsmåte for syntesen av strontiumranelat med formel (I):



5

og dets hydrater

ved reaksjon av forbindelsen med formel (II):



10

hvor R og R', som kan være like eller forskjellige, hver representerer en rettlinjet eller forgrenet (C₁-C₆)alkylgruppe,

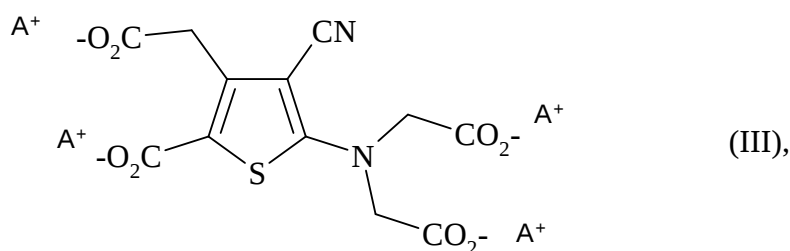
med natriumhydroksid eller kaliumhydroksid,

i vann eller i en blanding av vann og et organisk løsemiddel valgt fra tetrahydrofuran, aceton, 2-metyl-tetrahydrofuran, dimetylsulfoksid, acetonitril, N-metylpyrrolidon, metanol, etanol, isopropanol og isobutanol,

15

ved en temperatur fra 0 til 100°C,

for å gi saltet med formel (III):



20

hvor A representerer Na eller K,

som blir reagert med strontiumklorid,

ved en temperatur fra 0 til 100°C,

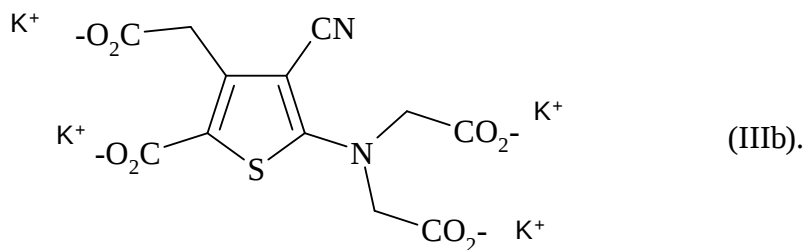
for å gi, etter isolering, strontiumranelat eller et av dets hydrater,

- 5 k a r a k t e r i s e r t v e d at trinnet for å reagere saltet med formel (III) med strontiumklorid blir utført i en blanding av vann og et organisk løsemiddel valgt fra tetrahydrofuran, aceton, 2-metyl-tetrahydrofuran, dimetylsulfoksid, acetonitril, N-metylpyrrolidon, metanol, etanol, isopropanol og isobutanol.
2. Fremgangsmåte for syntese ifølge krav 1, hvor mengden av natriumhydroksid eller kaliumhydroksid er større enn, eller ekvivalent med, 4 mol per mol med forbindelse med formel (II).
3. Fremgangsmåte for syntese ifølge krav 1 eller 2, hvor temperaturen til forsåpningsreaksjonen på forbindelsen med formel (II) er fra 20 til 70°C.
4. Fremgangsmåte for syntese ifølge ethvert av kravene 1 til 3, hvor saltet med formel (III) blir isolert før reaksjon med strontiumklorid.
5. Fremgangsmåte for syntese ifølge ethvert av kravene 1 til 3, hvor løsningen av saltet med formel (III) blir gjort klar før den blir anvendt i reaksjonen med strontiumklorid.
6. Fremgangsmåte for syntese ifølge ethvert av kravene 1 til 3, hvor løsningen av saltet med formel (III) blir anvendt som sådan i reaksjonen med strontiumklorid.
7. Fremgangsmåte for syntese ifølge ethvert av kravene 1 til 6, hvor mengden av strontiumklorid er større enn, eller ekvivalent med, 2 mol per mol med forbindelse med formel (II).
8. Fremgangsmåte for syntese ifølge ethvert av kravene 1 til 7, hvor temperaturen til saltkonverteringsreaksjonen av forbindelsen med formel (III) er fra 20 til 50°C.

9. Fremgangsmåte for syntese ifølge ethvert av kravene 1 til 8, hvori strontiumranelatet blir isolert ved filtrering.

10. Fremgangsmåte for syntese ifølge krav 9, hvori filtreringstrinnet blir etterfulgt av ett eller flere vasketrinn og et tørketritt.

5 11. Forbindelse med formel (IIIb):



10 12. Fremgangsmåte for syntese ifølge ethvert av kravene 1 til 10, hvori R og R' hver representerer en metylgruppe.