



## (12) BREVET D'INVENTION

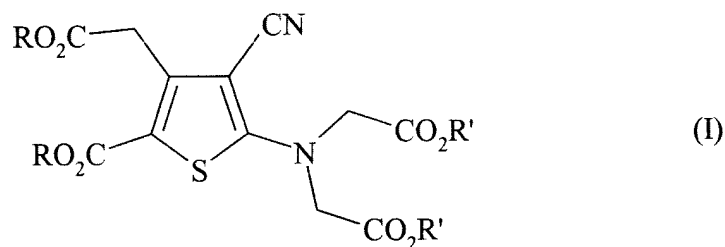
- (11) N° de publication : **MA 26100 A1** (51) Cl. internationale : **C07D 333/38**
- (43) Date de publication : **01.04.2004**
- 
- (21) N° Dépôt : **27319**
- (22) Date de Dépôt : **24.09.2003**
- (30) Données de Priorité : **24.09.2002 FR 02.11765**
- (71) Demandeur(s) : **LES LABORATOIRES SERVIER, 12, place de la défense, 92415 courbevoie Cedex (FR)**
- (72) Inventeur(s) : **LECOUVE, Jean-Pierre ; VAYSSE-LUDOT, Lucile ; LANGLOIS, Pascal**
- (74) Mandataire : **CABINET AKSIMAN**
- 
- (54) Titre : **NOUVEAU PROCÉDE DE SYNTHÈSE INDUSTRIEL DES TETRAESTERS DE L'ACIDE 5-[BIS(CARBOXYMETHYL) AMINO]-3-CARBOXYMETHYL-4-CYANO-2-THIOPHENECARBOXYLIQUE, ET APPLICATION A LA SYNTHÈSE DES SELS BIVALENTS DE L'ACIDE RANELIQUE ET DE LEURS HYDRATES.**
- (57) Abrégé : La préparation des dérivés de l'acide 3-alcoxycarbonylméthyl-4-cyano-5-(N, N-bis (carboxyalkyl)) aminothiophène-2-carboxylique (I) implique la réaction du 3-alcoxycarbonylméthyl-4-cyano-5-amino-thiophène-2- -acide carboxylique (II) avec le bromure d'alcoxycarbonylalkyle en présence de composé d'ammonium quaternaire et de carbonate de potassium au reflux d'un solvant organique, suivi d'une filtration, d'un refroidissement et d'un séchage. La préparation des dérivés de l'acide 3-alcoxycarbonylméthyl-4-cyano-5-(N, N-bis (carboxyalkyl)) aminothiophène-2-carboxylique de formule (I) implique: (1) la réaction du 3-alcoxycarbonylméthyl-4-cyano-5- acide aminothiophène-2-carboxylique de formule (II) avec le bromure d'alcoxycarbonylalkyle de formule  $\text{Br-CH}_2\text{-C (O) OR' (III)}$  en présence de composé ammonium quaternaire de type 8-10C de formule  $\text{R}_1\text{R}_2\text{R}_3\text{R}_4\text{-N + X -}$  et du carbonate de potassium au reflux d'un solvant organique; (2) filtrer le mélange réactionnel; (3) concentrer le mélange par distillation; (4) ajouter un co-solvant; (5) refroidir et filtrer le mélange réactionnel; et (6) sécher pour former une poudre. R et R' = alkyle 1-6C linéaire ou ramifié; R1 = alkyle en C 1-6; R2 - R4 = alkyle en Ci à Cio; et X = halo. Des revendications indépendantes sont incluses pour ce qui suit: (1) synthèse de l'acide ranélique, de son strontium, du sel de calcium ou de magnésium ou de l'hydrate

du sel de (1); et (2) un nouveau 5- (bis (2-méthoxy-2-oxoéthyl) amino) -4-cyano-3- (2-méthoxy-2-oxoéthyl) -2-thiophèncarboxylate de méthyle et 5- (bis (2-éthoxy-2-oxoéthyl) amino) -4-cyano-3- (2-méthoxy-2-oxoéthyl) -2-thiophèncarboxylate.

ABREGÉ

**NOUVEAU PROCÉDE DE SYNTHÈSE INDUSTRIEL DES TETRAESTERS DE  
L'ACIDE 5-[BIS(CARBOXYMETHYL)AMINO] -3-CARBOXYMETHYL-4-  
CYANO-2-THIOPHENECARBOXYLIQUE, ET APPLICATION A LA SYNTHÈSE  
DES SELS BIVALENTS DE L'ACIDE RANELIQUE ET DE LEURS HYDRATES**

Procédé de synthèse industriel des composés de formule (I) :



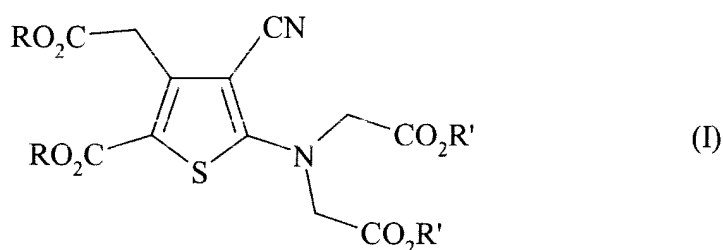
dans laquelle R et R', identiques ou différents, représentent chacun un groupement alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié.

Application à la synthèse des sels bivalents de l'acide ranélique, et plus particulièrement du ranélate de strontium et de ses hydrates.

CABINET AKSISMAN  
CONSTITUTIONNELLE INDUSTRIELLE  
INDUSTRIELLE  
CABINET AKSISMAN  
Tél/Fax: (212) 221 31 05 50 / 31 04 53

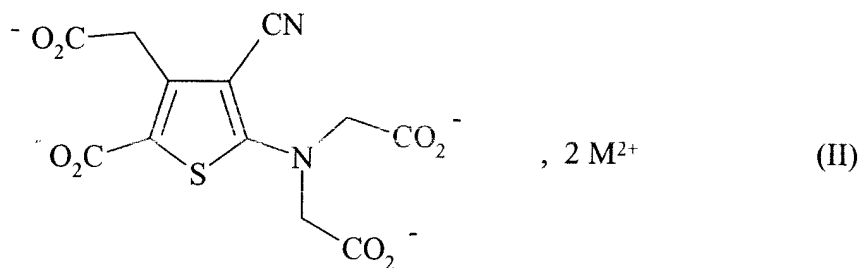
La présente invention concerne un procédé de synthèse industriel des tétraesters de l'acide 5-[bis(carboxyméthyl)amino]-3-carboxyméthyl-4-cyano-2-thiophénecarboxylique, et leur application à la production industrielle des sels bivalents de l'acide ranélique et de leurs hydrates.

- 5 Plus spécifiquement, la présente invention concerne un nouveau procédé de synthèse industriel des dérivés de formule (I) :



dans laquelle R et R', identiques ou différents, représentent chacun un groupement alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié.

- 10 Les composés de formule (I) obtenus selon le procédé de l'invention sont utiles dans la synthèse de l'acide ranélique, de ses sels de strontium, de calcium ou de magnésium de formule (II) :



dans laquelle M représente le strontium, le calcium ou le magnésium,

- 15 et des hydrates desdits sels.

26100

0 AVR 2004

CABINET AKKEMAN  
 CONSEIL D'ÉTUDES INDUSTRIELLES  
 15, rue de la République  
 Casablanca - MAROC  
 Tél/Fax: (212.22) 31.05.50 / 31.04.53

Les sels bivalents de l'acide ranélique possèdent des propriétés pharmacologiques et thérapeutiques très intéressantes, notamment des propriétés anti-ostéoporotiques remarquables, qui rendent ces composés utiles dans le traitement des maladies osseuses.

5 Les sels bivalents de l'acide ranélique, et plus particulièrement le ranélate de strontium, sa préparation et son utilisation en thérapeutique ont été décrits dans le brevet européen EP 0415 850.

Compte tenu de l'intérêt pharmaceutique de ce composé, il était important de pouvoir accéder à l'intermédiaire de formule (I) avec un procédé de synthèse industriel performant, permettant l'obtention du composé de formule (I) avec un bon rendement et une excellente  
10 pureté, mais également facilement transposable à l'échelle industrielle.

Le journal Bull. Soc. Chim. France 1975, pp. 1786-1792, décrit l'obtention d'un dérivé de formule (I) ( $R = R' = \text{éthyle}$ ) par réaction de l'acide 5-amino-3-(carboxyméthyl)-4-cyano-2-thiophénecarboxylique avec le bromoacétate d'éthyle, en présence de carbonate de potassium, suivie d'un isolement en milieu hydro-organique très dilué.

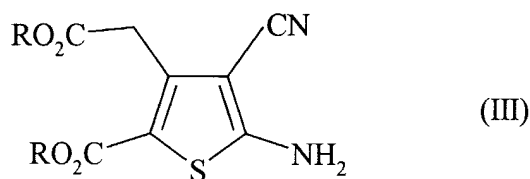
15 Cependant, le faible rendement de cette réaction (65 %), la grande quantité de rejets aqueux salins générée par cette réaction, et surtout le temps de réaction très important (5 jours), étaient totalement dissuasifs quant à l'utilisation de cette réaction à l'échelle industrielle.

20 La Demanderesse a présentement mis au point un procédé de synthèse industriel simple, permettant d'obtenir le composé de formule (I) avec un très bon rendement, un temps de réaction considérablement plus court et une pureté excellente, et dans lequel les rejets aqueux salins sont complètement supprimés.

Plus spécifiquement, la présente invention concerne un procédé de synthèse industriel des composés de formule (I),

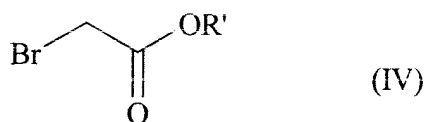
25 caractérisé en ce que l'on met en réaction un composé de formule (III)

CABINET AKEMAN  
CONSTITUÉE INDUSTRIELLE  
15, rue de la République  
CAEN (14100) FRANCE  
Tél/Fax: (212.22) 31.09.50 31.04.53



dans laquelle R représente un groupement alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié,

avec un composé de formule (IV) :



5 dans laquelle R' représente un groupement alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié,

en présence d'une quantité catalytique d'un ammonium quaternaire de type C<sub>8</sub>-C<sub>10</sub>,

et de carbonate de potassium,

au reflux d'un solvant organique,

que l'on filtre ensuite le mélange réactionnel,

10 puis que l'on concentre le milieu par distillation,

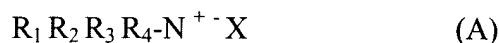
que l'on ajoute ensuite un cosolvant,

refroidit et filtre le mélange réactionnel,

pour conduire, après séchage de la poudre ainsi obtenue, au composé de formule (I).

Par ammonium quaternaire de type C<sub>8</sub>-C<sub>10</sub>, on entend un composé de formule (A) ou un

15 mélange de composés de formule (A) :



dans laquelle R<sub>1</sub> représente un groupement alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub>, identiques ou différents, représentent chacun un groupement alkyle (C<sub>8</sub>-C<sub>10</sub>), et X représente un atome d'halogène.

CABINET AKDIMAN  
 CONTRÔLEUR OFFICIEL  
 15, rue de la République  
 31000 TOULOUSE  
 Tél. 05 61 22 31 05 - 05 61 04 53

Les ammoniums quaternaires de type C<sub>8</sub>-C<sub>10</sub> préférés sont les catalyseurs Adogen 464<sup>®</sup> et Aliquat 336<sup>®</sup>.

De façon surprenante, seule l'utilisation d'un ammonium quaternaire de type C<sub>8</sub>-C<sub>10</sub> permet l'obtention du composé de formule (I) à la fois avec un temps de réaction très réduit et avec une très bonne sélectivité, à la différence d'autres types d'ammoniums quaternaires, comme le montre le tableau suivant :

Catalyseur	Durée de réaction	Titre du milieu réactionnel
Tétrabutylammoniumhydrogénosulfate (TBAHS)	12 h	92 %
Bromure de N,N-bis(2-hydroxyéthyl)-N-méthyl 1-dodécaminium	18 h	82 %
Adogen 464 <sup>®</sup>	5 h	96 %
Aliquat 336 <sup>®</sup>	4 h	95 %

De plus, l'isolement, pourtant simplifié (l'étape de précipitation suivie d'une filtration a été remplacée par une simple filtration du mélange réactionnel) permet, grâce aux conditions particulières qui ont été mises au point, d'obtenir le composé de formule (I), non seulement avec un très bon rendement (89 %), mais également avec une pureté excellente (supérieure à 98 %), et en supprimant la charge environnementale que représentaient les rejets aqueux salins.

- La quantité de carbonate de potassium est préférentiellement comprise entre 2 et 3 moles par mole de composé de formule (III).
- La quantité de composé de formule (IV) est préférentiellement comprise entre 2 et 3 moles par mole de composé de formule (III).

CABINET ASSIMAN  
 CONSULTING INDUSTRIELLE  
 15 rue de la République  
 41000 Blois  
 Tél/Fax : (212.22) 31.05.50 / 31.04.53





**EXEMPLE 2 : 5-[Bis(2-méthoxy-2-oxoéthyl)amino]-4-cyano-3-(2-méthoxy-2-oxoéthyl)-2-thiophèncarboxylate de méthyle.**

Le 5-[bis(2-méthoxy-2-oxoéthyl)amino]-4-cyano-3-(2-méthoxy-2-oxoéthyl)-2-thiophène carboxylate de méthyle est obtenu de la même façon que dans l'exemple 1, en remplaçant  
5 l'Adogen 464<sup>®</sup> par l'Aliquat 336<sup>®</sup>.

**EXEMPLE 3 : 5-[Bis(2-méthoxy-2-oxoéthyl)amino]-4-cyano-3-(2-méthoxy-2-oxoéthyl)-2-thiophèncarboxylate de méthyle.**

Le 5-[bis(2-méthoxy-2-oxoéthyl)amino]-4-cyano-3-(2-méthoxy-2-oxoéthyl)-2-thiophène carboxylate de méthyle est obtenu de la même façon que dans l'exemple 1, en remplaçant  
10 l'acétone par l'acétonitrile.

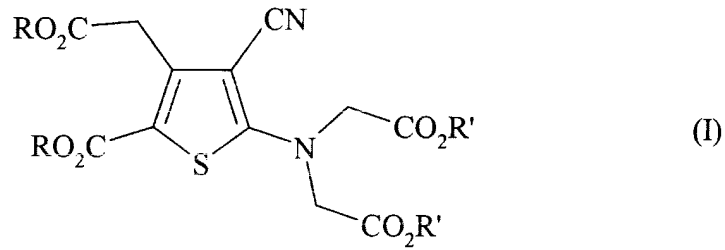
**EXEMPLE 4 : 5-[Bis(2-éthoxy-2-oxoéthyl)amino]-4-cyano-3-(2-méthoxy-2-oxoéthyl)-2-thiophèncarboxylate de méthyle.**

Le 5-[bis(2-éthoxy-2-oxoéthyl)amino]-4-cyano-3-(2-méthoxy-2-oxoéthyl)-2-thiophène carboxylate de méthyle est obtenu de la même façon que dans l'exemple 1, en remplaçant  
15 les 529,6 kg de bromoacétate de méthyle par 578,1 kg de bromoacétate d'éthyle.

CABINET AKÉMAN  
CONSTITUTIONNELLE  
1000  
Tel/Fax: (212.22) 31.05.50 / 31.04.5.

**REVENDICATIONS**

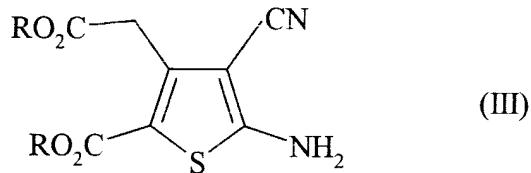
1. Procédé de synthèse industriel des composés de formule (I) :



dans laquelle R et R', identiques ou différents, représentent chacun un groupement alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié,

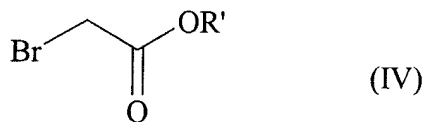
5

caractérisé en ce que l'on met en réaction un composé de formule (III) :



dans laquelle R est tel que défini précédemment,

avec un composé de formule (IV)



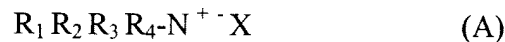
10

dans laquelle R' est tel que défini précédemment,

CABINET AKEIMAN  
 CONSULTING & INGENIERIE  
 15, rue de la République  
 CAEN (14000) FRANCE  
 Tél/Fax: (33) 2 22 31 05 50 / 31 04 53

en présence d'une quantité catalytique d'un ammonium quaternaire de type C<sub>8</sub>-C<sub>10</sub>,  
et de carbonate de potassium,  
au reflux d'un solvant organique,  
que l'on filtre ensuite le mélange réactionnel,  
5 puis que l'on concentre le milieu par distillation,  
que l'on ajoute ensuite un cosolvant,  
refroidit et filtre le mélange réactionnel,  
pour conduire, après séchage de la poudre ainsi obtenue, au composé de formule (I),

10 étant entendu que par ammonium quaternaire de type C<sub>8</sub>-C<sub>10</sub>, on entend un composé de  
formule (A) ou un mélange de composés de formule (A) :

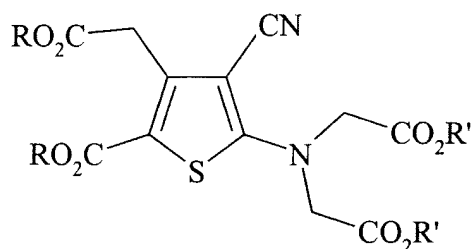


dans laquelle R<sub>1</sub> représente un groupement alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub>, identiques ou  
différents, représentent chacun un groupement alkyle (C<sub>8</sub>-C<sub>10</sub>), et X représente un  
atome d'halogène.

- 15 2. Procédé de synthèse selon la revendication 1, permettant l'obtention du dérivé de  
formule (I) dans laquelle R représente le groupement méthyle, et R' représente le  
groupement éthyle.
3. Procédé de synthèse selon la revendication 1, permettant l'obtention du dérivé de  
formule (I) dans laquelle R et R' représentent chacun le groupement méthyle.
- 20 4. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisé en ce que  
l'ammonium quaternaire de type C<sub>8</sub>-C<sub>10</sub> est l'Adogen 464<sup>®</sup> ou l'Aliquat 336<sup>®</sup>.
5. Procédé de synthèse selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisé en ce  
que la quantité de carbonate de potassium est comprise entre 2 et 3 moles par mole de  
composé de formule (III).

6. Procédé de synthèse selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisé en ce que la quantité de composé de formule (IV) est comprise entre 2 et 3 moles par mole de composé de formule (III).
7. Procédé de synthèse selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisé en ce que le volume initial de solvant organique est compris entre 6 et 12 ml par gramme de composé de formule (III).
8. Procédé de synthèse selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, caractérisé en ce que le solvant organique utilisé pour la réaction est l'acétone ou l'acétonitrile.
9. Procédé de synthèse selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, caractérisé en ce que le cosolvant utilisé lors de l'isolement est le méthanol.
10. Procédé de synthèse selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, caractérisé en ce que le composé de formule (I) obtenu a une pureté chimique supérieure à 98 %.
11. 5-[Bis(2-méthoxy-2-oxoéthyl)amino]-4-cyano-3-(2-méthoxy-2-oxoéthyl)-2-thiophénecarboxylate de méthyle.
12. 5-[Bis(2-éthoxy-2-oxoéthyl)amino]-4-cyano-3-(2-méthoxy-2-oxoéthyl)-2-thiophénecarboxylate de méthyle.
13. Procédé de synthèse de l'acide ranélique, de ses sels de strontium, de calcium ou de magnésium et des hydrates desdits sels, à partir d'un composé de formule (I) :

20



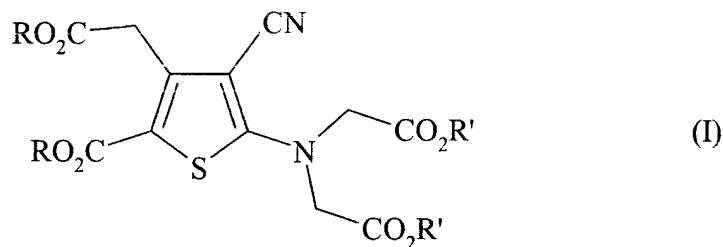
(I)

CABINET A. DIMAN  
CONSEIL D'INGÉNIEUR INDUSTRIELLE  
INDUSTRIEL ET AGRICOLE  
CASABLANCA - MAROC  
Tél/Fax: (212.22) 31.05.50 / 31.04.51

dans laquelle R et R', identiques ou différents, représentent chacun un groupement alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié,

caractérisé en ce que le composé de formule (I) est obtenu par le procédé de synthèse selon l'une quelconque des revendications 1 à 10.

- 5 **14.** Procédé de synthèse du ranélate de strontium et de ses hydrates à partir d'un composé de formule (I) :



dans laquelle R et R', identiques ou différents, représentent chacun un groupement alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié,

- 10 caractérisé en ce que le composé de formule (I) est obtenu par le procédé de synthèse selon l'une quelconque des revendications 1 à 10.

CABINET YKDIMAN  
CONSEIL EN PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE  
15, rue de la République  
CAEN (14000) FRANCE  
Tel/Fax: (212.22) 51.05.50 / 51.04.53