



(12) BREVET D'INVENTION

(11) N° de publication :
MA 26101 A1

(51) Cl. internationale :
C07D 333/38; C07C 255/23

(43) Date de publication :
01.04.2004

(21) N° Dépôt :
27320

(22) Date de Dépôt :
24.09.2003

(30) Données de Priorité :
24.09.2002 FR 02.11764

(71) Demandeur(s) :
LES LABORATOIRES SERVIER, 12, place de la Defense, 92415 COURBEVOIE CEDEX (FR)

(72) Inventeur(s) :
LECOUVE, Jean-Pierre ; VAYSSE-LUDOT, Lucile ; LANGLOIS, Pascal

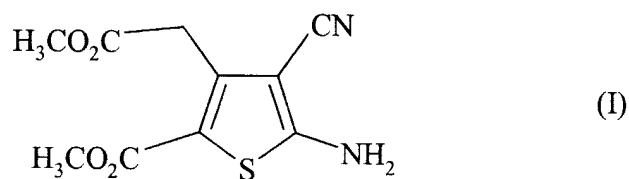
(74) Mandataire :
CABINET AKSIMAN

(54) Titre : **NOUVEAU PROCEDE DE SYNTHESE INDUSTRIEL DU DIESTER METHYLIQUE DE L'ACIDE 5-AMINO-3-CARBOXYMETHY L-4-CYANO-2-THIOPHENECARBOXYLIQUE, ET APPLICATION A LA SYNTHESE DES SELS BIVALENTS DE L'ACIDE RANELIQUE ET DE LEURS HYDRATES.**

(57) Abrégé : Le 5-amino-4-cyano-3- (2-méthoxy-2-oxoéthyl) -2-thiophène-carboxylate de méthyle (I) est nouveau. Des revendications indépendantes sont incluses pour les éléments suivants: (1) préparation de (I); (2) la synthèse de l'acide ranélique, de son strontium, des sels de calcium ou de magnésium impliquant la réaction du 5-amino-4-cyano-3- (2-méthoxy-2-oxoéthyl) -2-thiophène-carboxylate (I) avec un ester de l'acide bromoacétique pour donner le tétra-ester correspondant suivi de sa conversion en acide ranélique, son strontium, ses sels de calcium ou de magnésium; et (3) nouveau 4,4-dicyano-1-méthoxy-3-méthoxycarbonylméthyl-but-3-ène-1-olatemorpholin-4-ium (II).

ABREGE**NOUVEAU PROCEDE DE SYNTHESE INDUSTRIEL DU DIESTER
METHYLIQUE DE L'ACIDE 5-AMINO-3-CARBOXYMETHYL-4-CYANO-2-
THIOPHENECARBOXYLIQUE, ET APPLICATION A LA SYNTHESE DES SELS
5 BIVALENTS DE L'ACIDE RANELIQUE ET DE LEURS HYDRATES**

Procédé de synthèse industriel du composé de formule (I) :

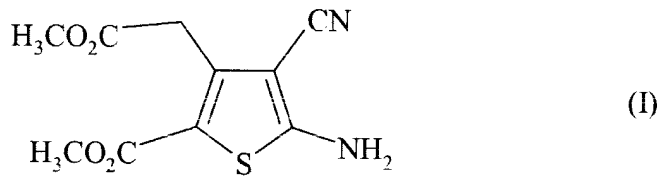


Application à la synthèse des sels bivalents de l'acide ranélique, et plus particulièrement du ranélate de strontium et de ses hydrates.

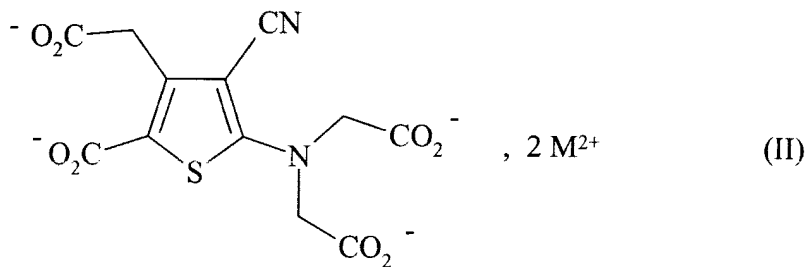
CABINET AKSIMAN
CONSEIL EN PROTEGE INDUSTRIELLE
JIS 14 10 11/11/2001
CALL CENTER MICRO
Tel/Fax: (212) 22 23 31 05 50 / 31 04 57

La présente invention concerne un procédé de synthèse industriel du diester méthylique de l'acide 5-amino-3-carboxyméthyl-4-cyano-2-thiophénecarboxylique, et son application à la production industrielle des sels bivalents de l'acide ranélique et de leurs hydrates.

Plus spécifiquement, la présente invention concerne un nouveau procédé de synthèse industriel du dérivé de formule (I) :



Le composé de formule (I) obtenu selon le procédé de l'invention est utile dans la synthèse de l'acide ranélique, de ses sels de strontium, de calcium ou de magnésium de formule (II) :



10 dans laquelle M représente le strontium, le calcium ou le magnésium, et des hydrates desdits sels.

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.

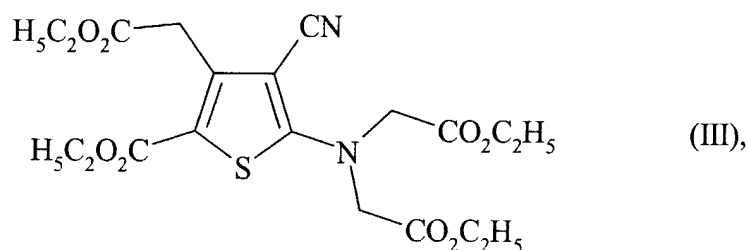
15 Les sels bivalents de l'acide ranélique, et plus particulièrement le ranélate de strontium, leur préparation et leur utilisation en thérapeutique ont été décrits dans le brevet européen EP 0415 850.

26101

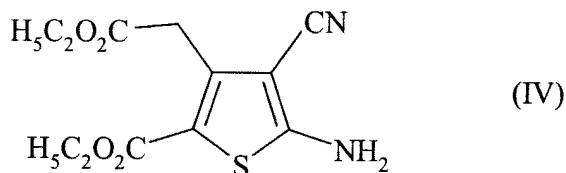
AVK 2006

CABINET AKSISMAN
 CONSULTING INDUSTRIELLE
 15, rue de la République
 Casablanca - MAROC
 Tél/Fax: (212.22) 31.05.50 / 31.04.53

Ce brevet décrit l'accès au ranélate de strontium à partir du tétraester éthylique de formule (III) :



lui même accessible à partir du diester éthylique de formule (IV) :



5

L'accès à l'intermédiaire de formule (IV) a été décrit dans la publication Bull. Soc. Chim. France 1975, pp. 1786-1792 et dans la publication J. Chem. Tech. Biotechnol. 1990, 47, pp. 39-46, par réaction entre le 3-oxoglutarate de diéthyle, le malononitrile et le soufre dans l'éthanol, en présence de morpholine ou de diéthylamine.

10 Ce procédé présente l'avantage d'utiliser des matières premières aisément accessibles, et d'être simple à mettre en œuvre, mais, transposé à l'échelle de quelques centaines de kg, il ne permet pas d'obtenir le composé de formule (IV) avec un rendement supérieur à 70 %.

15 Or, compte-tenu de l'intérêt pharmaceutique du ranélate de strontium et des tonnages réalisés, il était important de pouvoir accéder à un diester de l'acide 5-amino-3-carboxyméthyl-4-cyano-2-thiophénecarboxylique de pureté excellente, avec un rendement au moins égal à 77 %, reproductible à l'échelle industrielle.

La Demanderesse a présentement mis au point un procédé de synthèse industriel performant, permettant d'obtenir le diester méthylique de formule (I) avec un rendement au

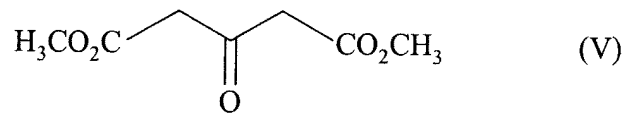
MAN
 CABINET
 CONSULTING
 LES FOSSES
 MAROC
 04 51

moins égal à 77 % et une pureté supérieure à 97 %.

Le composé de formule (I) ainsi obtenu est particulièrement utile dans la synthèse de l'acide ranélique, de ses sels de strontium, de calcium ou de magnésium et des hydrates desdits sels, et plus particulièrement du ranélate de strontium et de ses hydrates. Il est alors mis en réaction avec un ester de l'acide bromoacétique, pour conduire au tétraester correspondant, qui est alors transformé en acide ranélique ou en l'un de ses sels de strontium, de calcium ou de magnésium.

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

caractérisé en ce que l'on met en réaction le 3-oxoglutarate de diméthyle de formule (V) :



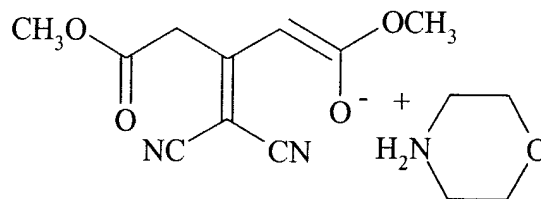
avec le malononitrile de formule (VI) :



dans le méthanol,

en présence de morpholine en quantité supérieure à 0,95 mole par mole de composé de formule (V),

pour conduire au composé de formule (VII) :



(VII)

CABINET AKGIMAN
 CONSEIL PROFESSIONNEL INDUSTRIELLE
 15, rue de la République
 CAEN (14100) FRANCE
 Tél/Fax: (02) 22 31 05 50 / 31.04.53

que l'on met ensuite en réaction avec du soufre en quantité supérieure à 0,95 mole par mole de composé de formule (V),

que l'on chauffe ensuite le mélange réactionnel au reflux,

5 et que l'on isole le composé de formule (I) ainsi obtenu par précipitation en présence d'eau, suivie d'une filtration.

Le procédé, ainsi amélioré par l'utilisation de ces conditions très spécifiques, et notamment par la formation intermédiaire du composé de formule (VII), éventuellement isolable, permet d'obtenir le composé de formule (I) avec une excellente pureté et un rendement reproductible à l'échelle de quelques centaines de kg et au moins égal à 77 %, ce qui
10 représente un gain de rendement capital, compte-tenu des tonnages importants de ranélate de strontium produits.

De façon préférentielle, la quantité de méthanol est comprise entre 1 et 3 ml par gramme de composé de formule (V).

15 La température de réaction entre les composés de formule (V) et (VI) est de préférence inférieure à 50°C.

Le temps de réaction au reflux après addition du soufre est préférentiellement compris entre 1 h 30 et 3 h.

20 Le 5-amino-4-cyano-3-(2-méthoxy-2-oxoéthyl)-2-thiophénecarboxylate de méthyle de formule (I) et l'intermédiaire de formule (VII) sont des produits nouveaux, utiles comme intermédiaires de synthèse dans l'industrie chimique ou pharmaceutique, notamment dans la synthèse du ranélate de strontium, et font à ce titre partie intégrante de la présente invention.

Les exemples ci-dessous illustrent l'invention, mais ne la limitent en aucune façon.

CABINET AKSİMAN
CONSULTING INDUSTRIELLE
INDUSTRIELLES AKSİMAN
CABINET AKSİMAN / ROC
Tél/Fax : (212.22) 31.05.50 / 31.04.53

EXEMPLE 1 : 5-Amino-4-cyano-3-(2-méthoxy-2-oxoéthyl)-2-thiophèncarboxylate de méthyle.

Charger dans un réacteur 400 kg de 3-oxoglutarate de diméthyle, 158 kg de malononitrile et 560 l de méthanol, puis, en maintenant la température du milieu réactionnel inférieure à 40°C, 199,6 kg de morpholine.

Charger ensuite 73,6 kg de soufre, puis amener le mélange au reflux.

Après 2 h de réaction, couper le reflux, ajouter de l'eau jusqu'à précipitation. Filtrer le précipité obtenu, le laver et le sécher.

Le 5-amino-4-cyano-3-(2-méthoxy-2-oxoéthyl)-2-thiophèncarboxylate de méthyle est ainsi obtenu avec un rendement de 77 % et une pureté chimique de 98 %.

EXEMPLE 2 : 5-Amino-4-cyano-3-(2-méthoxy-2-oxoéthyl)-2-thiophèncarboxylate de méthyle.

Charger dans un réacteur 400 kg de 3-oxoglutarate de diméthyle, 158 kg de malononitrile et 560 l de méthanol, puis, en maintenant la température du milieu réactionnel inférieure à 40°C, 199,6 kg de morpholine.

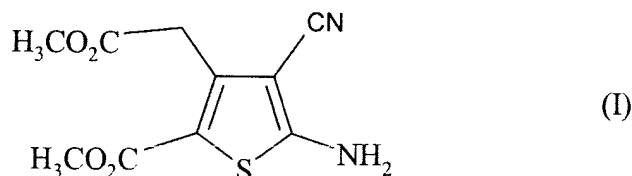
Le composé de formule (VII) ainsi obtenu, ou sel d'addition du 3-(dicyanométhylène)-5-hydroxy-5-méthoxy-4-penténoate de méthyle avec la morpholine, est isolé par filtration après refroidissement du milieu, puis mis en réaction dans le méthanol avec 73,6 kg de soufre.

Le mélange est ensuite amené au reflux.

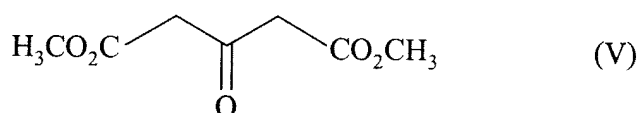
Après 2 h de réaction, couper le reflux, ajouter de l'eau jusqu'à précipitation. Filtrer le précipité obtenu, le laver et le sécher.

REVENDICATIONS

1. Procédé de synthèse industriel du composé de formule (I) :



caractérisé en ce que l'on met en réaction le 3-oxoglutarate de diméthyle de formule (V) :



5

avec le malononitrile de formule (VI) :

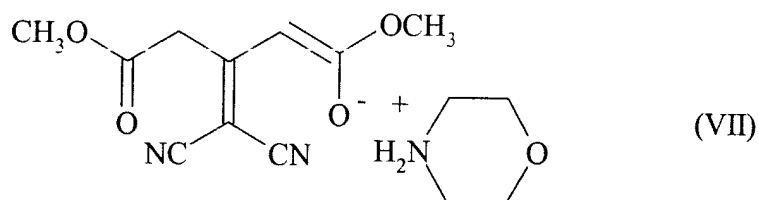


dans le méthanol,

en présence de morpholine en quantité supérieure à 0,95 mole par mole de composé de formule (V),

10

pour conduire au composé de formule (VII) :

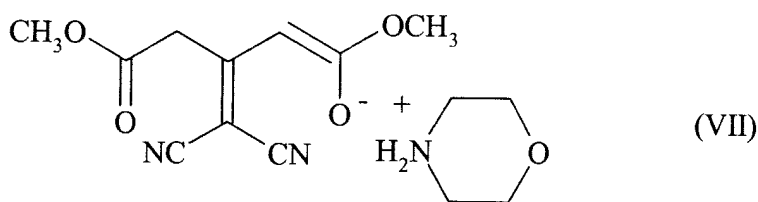


que l'on met ensuite en réaction avec du soufre en quantité supérieure à 0,95 mole par

CABINET AKSIMAN
 15, rue de la République
 34000 NÎMES
 Tél/Fax : (212.22) 31.05.50 / 31.04.53

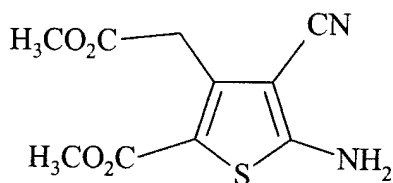
mole de composé de formule (V),
 que l'on chauffe ensuite le mélange réactionnel au reflux,
 et que l'on isole le composé de formule (I) ainsi obtenu par précipitation en présence
 d'eau, suivie d'une filtration.


- 5 2. Procédé de synthèse selon la revendication 1, caractérisé en ce que la quantité de
 méthanol est comprise entre 1 et 3 ml par gramme de composé de formule (V).
3. Procédé de synthèse selon l'une quelconque des revendications 1 ou 2, caractérisé en
 ce que la température de réaction entre les composés de formules (V) et (VI) est
 inférieure à 50°C.
- 10 4. Procédé de synthèse selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisé en ce
 que le temps de réaction au reflux après addition du soufre est compris entre 1 h 30 et
 3 h.
5. 5-Amino-4-cyano-3-(2-méthoxy-2-oxoéthyl)-2-thiophèncarboxylate de méthyle.
6. Composé de formule (VII) :



15

7. 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) :

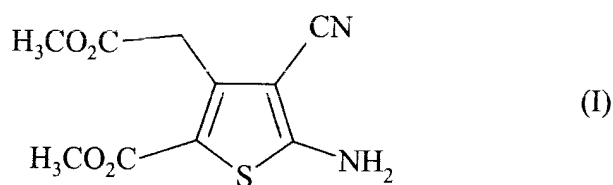



 CABINET AKKIMAN
 CONSEIL EN PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
 15, rue de la République
 CAEN (14000) FRANCE
 Tél/Fax : (02) 31.05.50 / 31.04.53

que l'on met en réaction avec un ester de l'acide bromoacétique, pour conduire au tétraester correspondant, que l'on transforme en acide ranélique ou en l'un de ses sels de strontium, de calcium ou de magnésium,

5 caractérisé en ce que le composé de formule (I) est obtenu par le procédé de synthèse selon l'une quelconque des revendications 1 à 4.

8. Procédé de synthèse du ranélate de strontium et de ses hydrates, à partir d'un composé de formule (I) :



10 que l'on met en réaction avec un ester de l'acide bromoacétique, pour conduire au tétraester correspondant, que l'on transforme en ranélate de strontium, caractérisé en ce que le composé de formule (I) est obtenu par le procédé de synthèse selon l'une quelconque des revendications 1 à 4.

91
CABINET AKSIMAN
CONSTITUÉE EN SOCIÉTÉ INDUSTRIELLE
15, rue de la Liberté
CABINET AKSIMAN - MAROC
Tél/Fax: (212.22) 31.05.50 / 31.04.51