

ROYAUME DU MAROC  
-----  
OFFICE MAROCAIN DE LA PROPRIETE (19)  
INDUSTRIELLE ET COMMERCIALE  
-----



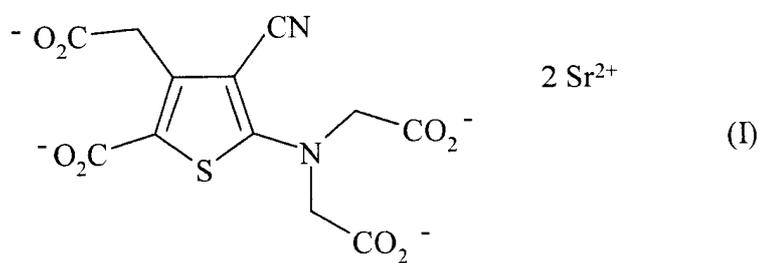
المملكة المغربية  
-----  
المكتب المغربي  
للملكية الصناعية والتجارية  
-----

## (12) FASCICULE DE BREVET

- (11) N° de publication : **MA 30319 B1** (51) Cl. internationale : **C07D 333/40; C07D 333/00**
- (43) Date de publication : **01.04.2009**
- 
- (21) N° Dépôt : **31243**
- (22) Date de Dépôt : **16.09.2008**
- (30) Données de Priorité : **26.09.2007 FR 07.06731**
- (71) Demandeur(s) : **LES LABORATOIRES SERVIER, 12, PLACE DE LA DEFENSE F-92415 COURBEVOIE CEDEX (FR)**
- (72) Inventeur(s) : **Lucile VAYSSE-LUDOT ; Jean-Pierre LECOUBE ; Pascal LANGLOIS**
- (74) Mandataire : **ABU-GHAZALEH INTELLECTUAL PROPERTY (TMP AGENTS)**
- 
- (54) Titre : **NOUVEAU PROCEDE DE SYNTHESE DU RANELATE DE STRONTIUM ET DE SES HYDRATES**
- (57) Abrégé : **NOUVEAU PROCEDE DE SYNTHESE DU RANELATE DE STRONTIUM ET DE SES HYDRATES** Procédé de synthèse industriel du ranélate de strontium de formule (I) : et de ses hydrates.

ABREGE**NOUVEAU PROCÉDE DE SYNTHÈSE DU RANÉLATE DE STRONTIUM ET DE SES HYDRATES**

Procédé de synthèse industriel du ranélate de strontium de formule (I) :

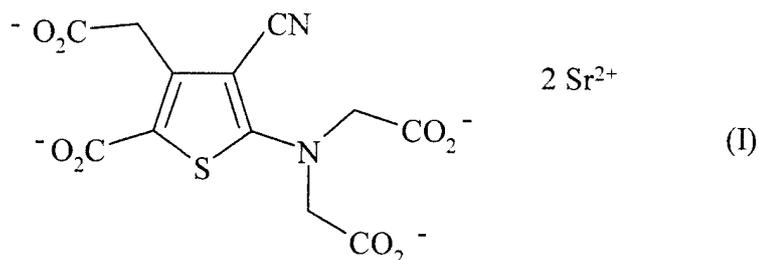


5

et de ses hydrates.

X

La présente invention concerne un procédé de synthèse du ranélate de strontium de formule (I) :

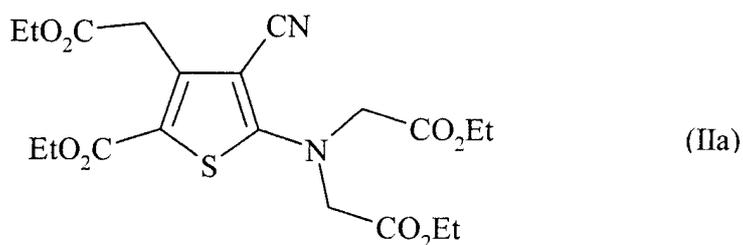


ou sel distronique de l'acide 5-[bis(carboxyméthyl)amino]-3-carboxyméthyl-4-cyano-2-thiophénecarboxylique, et de ses hydrates.

Le ranélate de strontium possède des propriétés pharmacologiques et thérapeutiques très intéressantes, notamment des propriétés anti-ostéoporotiques remarquables, qui rendent ce composé utile dans le traitement des maladies osseuses.

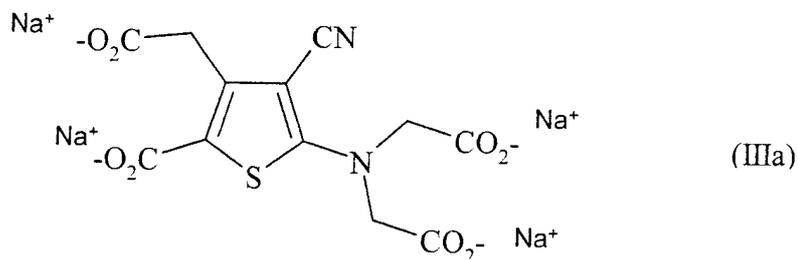
Le ranélate de strontium, sa préparation et son utilisation en thérapeutique ont été décrits dans le brevet européen EP 0415 850.

Le brevet EP 0415 850 décrit trois méthodes pour la synthèse du ranélate de strontium. La deuxième des méthodes décrites consiste à porter à reflux le tétraester éthylique de formule (IIa) :



avec de la soude, en milieu hydroalcoolique, puis à distiller l'éthanol et la majorité de l'eau pour isoler le sel tétrasodique de formule (IIIa) par précipitation :

-2-

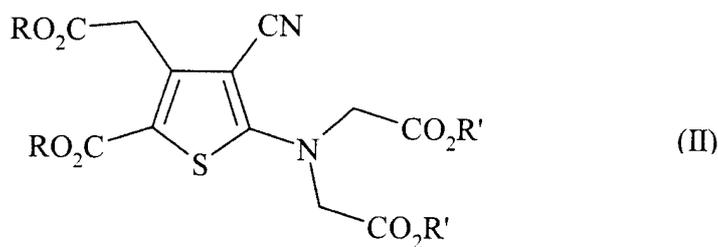


Le composé de formule (IIIa) est ensuite mis en réaction avec du chlorure de strontium, dans l'eau, pour conduire au ranélate de strontium, qui est isolé par filtration.

5 Cependant, en opérant dans les conditions décrites pour cette deuxième méthode, la Demanderesse n'a obtenu le ranélate de strontium qu'avec un rendement inférieur à 70%.

La Demanderesse a mis au point un procédé de synthèse industriel permettant l'obtention du ranélate de strontium avec un rendement et une pureté excellents.

Plus spécifiquement, la présente invention concerne un procédé de synthèse du ranélate de strontium de formule (I) à partir d'un composé de formule (II) :



10

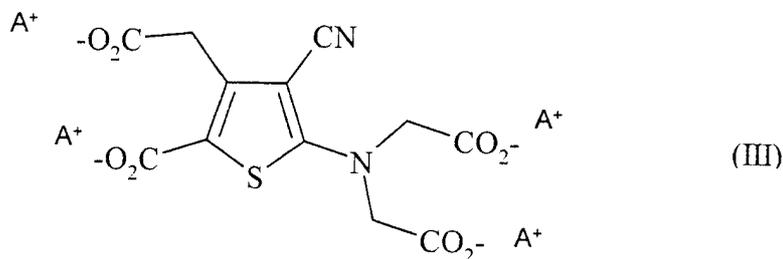
dans laquelle R et R', identiques ou différents, représentent chacun un groupement alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, de préférence un groupement méthyle,

qui est mis en réaction avec de la soude ou de la potasse,

dans l'eau ou dans un mélange d'eau et d'un solvant organique,

15 à une température comprise entre 0 et 100°C,

pour conduire au sel de formule (III):



dans laquelle A représente Na ou K,

que l'on met en réaction avec du chlorure de strontium,

- 5 dans un mélange d'eau et d'un solvant organique,  
à une température comprise entre 0 et 100°C,

pour conduire après isolement au ranélate de strontium ou à l'un de ses hydrates.

- Parmi les solvants organiques, on peut citer à titre d'exemple le tétrahydrofurane, l'acétone, le 2-méthyl-tétrahydrofurane, le diméthylsulfoxyde, l'acétonitrile, la N-méthylpyrrolidone,  
10 les solvants alcooliques tels que le méthanol, l'éthanol, l'isopropanol, l'isobutanol.

De façon surprenante, la présence d'un solvant organique dans l'étape de salification par le chlorure de strontium permet d'augmenter le rendement de façon très significative.

La quantité de soude ou de potasse est de préférence supérieure ou égale à 4 moles par mole de composé de formule (II).

- 15 La température de la réaction de saponification est préférentiellement comprise entre 20 et 70°C.

Selon un mode de réalisation de la présente invention, le sel de formule (III) est isolé avant réaction avec le chlorure de strontium.

Selon un autre mode de réalisation, la solution du sel de formule (III) est clarifiée avant d'être engagée dans la réaction avec le chlorure de strontium.

Selon un autre mode de réalisation, la solution du sel de formule (III) est engagée telle quelle dans la réaction avec le chlorure de strontium.

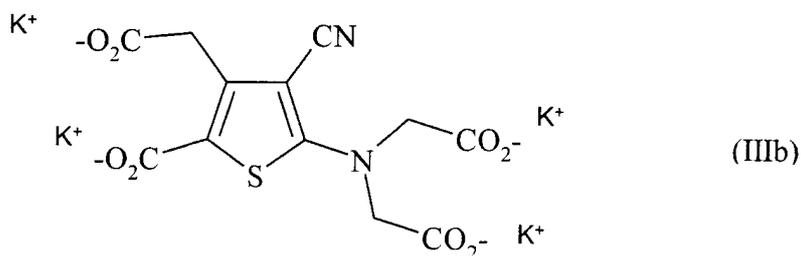
- 5 La quantité de chlorure de strontium est de préférence supérieure ou égale à 2 moles par mole de composé de formule (II).

La température de la réaction avec le chlorure de strontium est préférentiellement comprise entre 20 et 50°C.

- 10 Dans le procédé selon l'invention, le ranélate de strontium est préférentiellement isolé par filtration. L'isolement par filtration du ranélate de strontium est préférentiellement suivi d'une ou plusieurs étapes de lavage par l'eau, par un solvant organique ou par un mélange eau / solvant organique, et d'une étape de séchage.

Le sel de potassium de formule (IIIb), cas particulier des composés de formule (III) pour lequel A représente K :

15



est un produit nouveau, utile comme intermédiaire de synthèse dans l'industrie chimique ou pharmaceutique, notamment dans la synthèse du ranélate de strontium et de ses hydrates, et fait à ce titre partie intégrante de la présente invention.

- 20 Les exemples ci-dessous illustrent l'invention.



**EXEMPLE 1 : Sel distrontique de l'acide 5-[bis(carboxyméthyl)amino]-3-carboxyméthyl-4-cyano-2-thiophèncarboxylique**

Dans un réacteur de 800 ml muni d'une sonde de température et d'un impeller, charger à 20-25°C 50 g de 5-[bis(2-méthoxy-2-oxoéthyl)-amino]-4-cyano-3-(2-méthoxy-2-oxoéthyl)-2-thiophèncarboxylate de méthyle et 75 ml de tétrahydrofurane.

Mettre sous agitation puis charger dans le réacteur une solution aqueuse de soude préalablement préparée avec 22,9 g de NaOH et 216 ml d'eau.

Maintenir le milieu réactionnel sous agitation entre 4h et 6h.

Ajouter une solution aqueuse de chlorure de strontium préalablement préparée avec 73,9 g de SrCl<sub>2</sub> et 340 ml d'eau.

Maintenir sous agitation pendant 20 h entre 20 et 25°C.

La suspension s'intensifie lentement (fine suspension jaune).

Filtrer sur fritté n°3 diamètre 100 mm (filtration très rapide), et laver directement sur le fritté avec 2x 50 ml d'eau.

Expurger le produit pendant 30 min sous vide. Sécher en étuve ventilée à 30°C.

Le ranélate de strontium est ainsi obtenu avec un rendement de 93,8%.

**EXEMPLE 2 : Sel distrontique de l'acide 5-[bis(carboxyméthyl)amino]-3-carboxyméthyl-4-cyano-2-thiophèncarboxylique.**

Le procédé utilisé est celui décrit dans l'Exemple 1, dans lequel on a remplacé le tétrahydrofurane par l'acétone.

Le ranélate de strontium est ainsi obtenu avec un rendement de 92,6%.

**EXEMPLE 3 : Sel distrontique de l'acide 5-[bis(carboxyméthyl)amino]-3-carboxyméthyl-4-cyano-2-thiophèncarboxylique**

Le procédé utilisé est celui décrit dans l'Exemple 1, dans lequel on a remplacé la soude par 32,1 g de KOH.

La solution du sel de potassium de formule (IIIb) est clarifiée avant la réaction avec le chlorure de strontium.

Le ranélate de strontium est ainsi obtenu avec un rendement de 94 %.

**EXEMPLE 4 : Sel distrontique de l'acide 5-[bis(carboxyméthyl)amino]-3-carboxyméthyl-4-cyano-2-thiophénecarboxylique**

Le procédé utilisé est celui décrit dans l'Exemple 1, dans lequel on a remplacé le tétrahydrofurane par l'isopropanol.

Le ranélate de strontium est ainsi obtenu avec un rendement de 94,8%.

**EXEMPLE 5 : Sel distrontique de l'acide 5-[bis(carboxyméthyl)amino]-3-carboxyméthyl-4-cyano-2-thiophénecarboxylique**

Dans un réacteur de 800 ml muni d'une sonde de température et d'un impeller, charger à 20-25°C 22,9 g de NaOH et 500 ml d'eau. Mettre sous agitation et charger dans le réacteur 50 g de 5-[bis(2-méthoxy-2-oxoéthyl)-amino]-4-cyano-3-(2-méthoxy-2-oxoéthyl)-2-thiophénecarboxylate de méthyle .

15 Chauffer le milieu à 70°C en 30 min et maintenir à cette température pendant 25 min, puis clarifier à 70°C sur fritté diamètre 75 mm porosité 4 et rincer par 50 ml d'eau.

Recharger le filtrat précédent limpide orange dans un réacteur de 800 ml.

Refroidir le milieu réactionnel à 20°C et ajouter 75 ml d'éthanol, puis, en 15 minutes, une solution préalablement préparée de 73,9 g de SrCl<sub>2</sub> dans 137 ml d'eau.

20 Maintenir sous agitation pendant 2 h entre 20 et 25°C.

La suspension s'intensifie lentement (fine suspension jaune).

Filtrer sur fritté n°3 diamètre 100 mm (filtration instantanée), et réempâter directement sur le fritté avec 2x 250 ml d'eau. Sécher en étuve ventilée à 30°C.

Le ranélate de strontium est ainsi obtenu avec un rendement de 94 %.

**EXEMPLE 6 : Sel distrontique de l'acide 5-[bis(carboxyméthyl)amino]-3-carboxyméthyl-4-cyano-2-thiophèncarboxylique**

*Stade A* : Sel de potassium de l'acide 5-[bis(carboxyméthyl)amino]-3-carboxyméthyl-4-cyano-2-thiophèncarboxylique (composé de formule (IIIb))

- 5 Dans un réacteur de 800 ml muni d'une sonde de température et d'un impeller, charger à 20-25°C 40,4 g de KOH et 225 ml d'eau.

Mettre sous agitation puis charger dans le réacteur 60 g de 5-[bis(2-méthoxy-2-oxoéthyl)-amino]-4-cyano-3-(2-méthoxy-2-oxoéthyl)-2-thiophèncarboxylate de méthyle et 50 ml d'eau.

- 10 Chauffer le milieu réactionnel à 55-60°C en 30 min et le maintenir sous agitation pendant 2h. Effectuer une clarification à 60°C, puis refroidir le milieu réactionnel à 20-25°C. Mettre à sec sous vide à 40°C Ajouter sur le résidu ainsi obtenu 200 ml d'acétate d'éthyle et 20 ml de méthanol. Agiter pendant 8 h. Filtrer la suspension obtenue. Expurger le produit pendant 30 min sous vide. Sécher en étuve ventilée à 30°C.

- 15 *Stade B* : Sel distrontique de l'acide 5-[bis(carboxyméthyl)amino]-3-carboxyméthyl-4-cyano-2-thiophèncarboxylique

A 62,0 g du sel de potassium obtenu au stade précédent, ajouter 75 ml de tétrahydrofurane et 216 ml d'eau, puis une solution aqueuse de chlorure de strontium préalablement préparée avec 73,9 g de SrCl<sub>2</sub> et 340 ml d'eau.

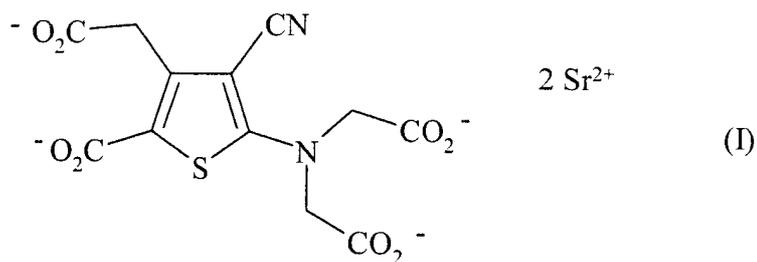
- 20 Maintenir sous agitation pendant 20 h entre 20 et 25°C.

La suspension s'intensifie lentement. Filtrer sur fritté n°3 diamètre 100 mm, et laver directement sur le fritté avec 2x 50 ml d'eau.

Expurger le produit pendant 30 min sous vide. Sécher en étuve ventilée à 30°C.

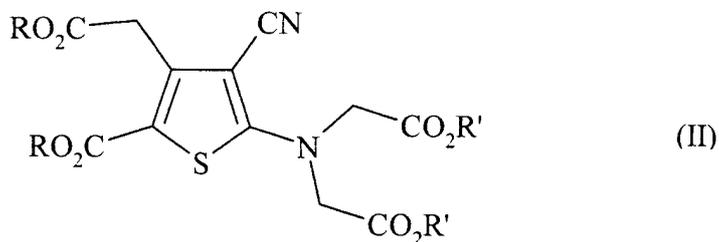
**REVENDECATIONS**

1. Procédé de synthèse du ranélate de strontium de formule (I) :



et de ses hydrates,

5 caractérisé en ce que l'on met en réaction le composé de formule (II) :

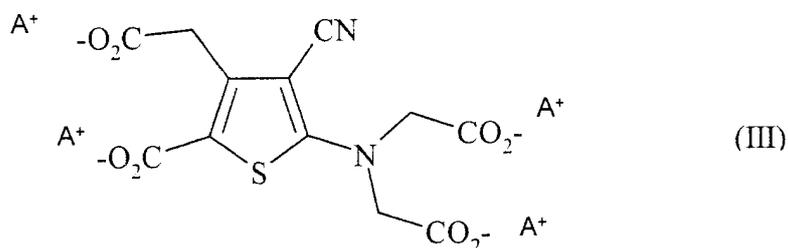


dans laquelle R et R', identiques ou différents, représentent chacun un groupement alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié,

avec de la soude ou de la potasse,

10 dans l'eau ou dans un mélange d'eau et d'un solvant organique,  
à une température comprise entre 0 et 100°C,

pour conduire au sel de formule (III):



dans laquelle A représente Na ou K,

que l'on met en réaction avec du chlorure de strontium,

dans un mélange d'eau et d'un solvant organique,

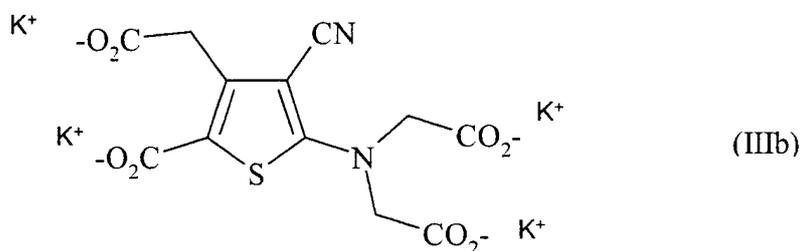
5 à une température comprise entre 0 et 100°C,

pour conduire après isolement au ranélate de strontium ou à l'un de ses hydrates.

2. Procédé de synthèse selon la revendication 1, dans lequel la quantité de soude ou de potasse est supérieure ou égale à 4 moles par mole de composé de formule (II).
3. Procédé de synthèse selon la revendication 1 ou 2, dans lequel la température de la  
10 réaction de saponification du composé de formule (II) est comprise entre 20 et 70°C.
4. Procédé de synthèse selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, dans lequel le sel de formule (III) est isolé avant réaction avec le chlorure de strontium.
5. Procédé de synthèse selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, dans lequel la  
15 solution du sel de formule (III) est clarifiée avant d'être engagée dans la réaction avec le chlorure de strontium.
6. Procédé de synthèse selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, dans lequel la solution du sel de formule (III) est engagée telle quelle dans la réaction avec le chlorure de strontium.
7. Procédé de synthèse selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, dans lequel la

quantité de chlorure de strontium est supérieure ou égale à 2 moles par mole de composé de formule (II).

8. Procédé de synthèse selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, dans lequel la température de la réaction de salification du composé de formule (III) est comprise entre 20 et 50°C.
9. Procédé de synthèse selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, dans lequel le ranélate de strontium est isolé par filtration.
10. Procédé de synthèse selon la revendication 9, dans lequel l'étape de filtration est suivie d'une ou plusieurs étapes de lavage et d'une étape de séchage.
11. Composé de formule (IIIb) :



12. Procédé de synthèse selon l'une quelconque des revendications 1 à 10, dans lequel R et R' représentent chacun un groupement méthyle.