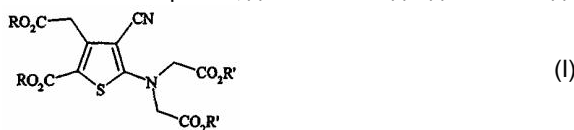


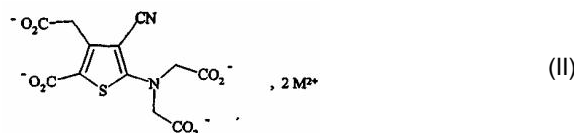
Даний винахід відноситься до способу промислового синтезу тетраєфірів 5-[біс(карбоксиметил)аміно]-3-карбоксиметил-4-ціано-2-тіофенкарбонової кислоти і до застосування їх у промисловому виробництві двовалентних солей ранелічної кислоти і їх гідратів.

Більш конкретно, даний винахід відноситься до нового способу промислового синтезу сполук формули (I):



де R і R', які є однаковими або відрізняються, кожний являє собою лінійну або розгалужену (C₁-C₆)алкільну групу.

Сполуки формули (I), одержані відповідно до способу за даним винаходом, є корисними у синтезі ранелічної кислоти, її солей стронцію, кальцію або магнію формули (II):



де M являє собою стронцій, кальцій або магній, і гідратів вказаних солей.

Двовалентні солі ранелічної кислоти мають дуже цінні фармакологічні і терапевтичні властивості, особливо ярко виражені протиостеопорозні властивості, роблячи ці сполуки корисними у лікуванні захворювань кісток.

Двовалентні солі ранелічної кислоти, і більш конкретно ранелат стронцію, їх одержання і терапевтичне застосування були розкриті [в описі Європейської Патентної Заявки EP 0 415 850].

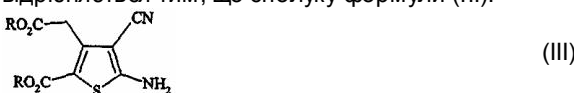
Беручи до уваги фармацевтичний інтерес цієї сполуки, важливим було спромогтись синтезувати проміжну сполуку формули (I) за допомогою застосування ефективного способу промислового синтезу, дозволяючи одержати сполуку формули (I) з дуже хорошим виходом і відмінною чистотою, але який також може бути легко перенесеним до застосування у промислових масштабах.

[Журнал Bull. Soc. Chim. France 1975, pp.1786-1792], розкриває одержання сполуки формули (I) (R=R'=етил) за допомогою піддавання реакції 5-аміно-3-(карбоксиметил)-4-ціано-2-тіофенкарбонової кислоти з етил бромацетатом, у присутності карбонату калію, з наступним виділенням у високо розрідженому водно-органічному середовищі.

Однак, низький вихід цієї реакції (65%), велика кількість водної солевмісної забруднювальної речовини, що генерується такою реакцією, і, головним чином, дуже тривалий час реакції (5 днів) цілком виключили використання такої реакції у промислових масштабах.

Заявник в даний момент розробив новий спосіб промислового синтезу, який дозволяє одержати сполуку формули (I) з дуже хорошим виходом, зі значно меншим часом реакції і відмінною чистотою і в якому повністю уникають водної солевмісної забруднювальної речовини.

Більш конкретно, даний винахід відноситься до способу промислового синтезу сполук формули (I), який відрізняється тим, що сполуку формули (III):

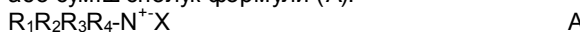


де R являє собою лінійну або розгалужену (C₁-C₆)алкільну групу, піддають реакції зі сполукою формули (IV):



де R' являє собою лінійну або розгалужену (C₁-C₆)алкільну групу, у присутності каталітичної кількості сполуки четвертинного амонію C₈-C₁₀-типу, і у присутності карбонату калію, при кип'ятінні зі зворотним холодильником органічного розчинника; реакційну суміш згодом фільтрують; потім суміш концентрують дистиляцією; потім додають співрозчинник, і реакційну суміш охолоджують і фільтрують з тим, щоб одержати, після висушування порошку, одержаного таким чином, сполуку формули (I).

Сполука четвертинного амонію C₈-C₁₀-типу, як повинно бути зрозумілим являє собою сполуку формули (A) або суміш сполук формули (A):



де R₁ являє собою (C₁-C₆)алкільну групу, R₂, R₃ і R₄, які є однаковими або відрізняються, кожний являє собою (C₈-C₁₀)алкільну групу, і X являє собою атом галогену.

Сполуки четвертинного амонію C₈-C₁₀-типу, яким віддається перевага являють собою каталізатори Adogen 464[®] і Aliquat 336[®].

Несподівано, тільки застосування сполуки четвертинного амонію C₈-C₁₀-типу дозволяє одержати сполуку формули (I) як з дуже зменшеним часом реакції, так і з дуже хорошою селективністю, на відміну від інших типів четвертинних амоніїв, як показано у наступній Таблиці.

Каталізатор	Тривалість реакції	Вміст реакційної суміші
Тетрабутиламоній бісульфат (TBAHS)	12 годин	92%
N,N-біс(2-гідроксіетил)-N-метил 1-додеканаміній бромід	18 годин	82%
Adogen 464 [®]	5 годин	96%
Aliquat 336 [®]	4 години	95%

До того ж, до деякої міри спрощене виділення (стадія осаджування з наступним фільтруванням була замінена простим фільтруванням реакційної суміші) дозволяє одержати, за допомогою конкретних відпрацьованих умов, сполуку формули (I) не тільки з дуже хорошим виходом (89%), але також з відмінною чистотою (більшою, ніж 98%), в той же час уникаючи шкідливих речовин для навколишнього середовища, які виникають через водну солевмісну забруднювальну речовину.

- Кількість карбонату калію переважно складає від 2 до 3мол на мол сполуки формули (III).
- Кількість сполуки формули (IV) переважно складає від 2 до 3мол на мол сполуки формули (III).
- Початковий об'єм органічного розчинника переважно складає від 6 до 12мл на грам сполуки формули (III).
- Органічні розчинники, які є переважними для реакції, являють собою ацетон і ацетонітрил.
- Співрозчинник, який є переважним для виділення, являє собою метанол. Метил 5-[біс(2-метоксі-2-оксоетил)аміно]-4-ціано-3-(2-метоксі-2-оксоетил)-2-тіофенкарбоксилат і метил 5-[біс(2-етоксі-2-оксоетил)аміно]-4-ціано-3-(2-метоксі-2-оксоетил)-2-тіофенкарбоксилат, конкретні і переважні випадки сполук формули (I), являють собою нові сполуки, які корисні як проміжні сполуки синтезу в хімічній або фармацевтичній промисловості, особливо у синтезі ранелату стронцію і, відповідно, утворюють невід'ємну частину даного винаходу.

Приклади, які наведені нижче, ілюструють винахід, але не обмежують його жодним чином.

Приклад 1: Метил 5-[біс(2-метоксі-2-оксоетил)аміно]-4-ціано-3-(2-метоксі-2-оксоетил)-2-тіофенкарбоксилат. Вміщують в реактор 400кг диметилового ефіру 5-аміно-3-(карбоксиметил)-4-ціано-2-тіофенкарбонової кислоти, 478кг карбонату калію, 2810 літрів ацетону, 16кг Adogen 464 і 529,6кг метил бромацетату.

Доводять температуру до 60°C. Після кип'ятіння зі зворотним холодильником протягом 5 годин, охолоджують реакційну суміш і потім фільтрують її. Одержаний фільтрат концентрують.

Додають метанол; охолоджують і фільтрують суспензію, яку одержують, і потім сушать порошок.

Таким чином одержують метил 5-[біс(2-метоксі-2-оксоетил)аміно]-4-ціано-3-(2-метоксі-2-оксоетил)-2-тіофенкарбоксилат з виходом, більшим, ніж 85%, і з хімічною чистотою, більшою, ніж 98%.

Приклад 2: Метил 5-[біс(2-метоксі-2-оксоетил)аміно]-4-ціано-3-(2-метоксі-2-оксоетил)-2-тіофенкарбоксилат. Метил 5-[біс(2-метоксі-2-оксоетил)аміно]-4-ціано-3-(2-метоксі-2-оксоетил)-2-тіофенкарбоксилат одержують таким же чином, що і у Прикладі 1, але замінюючи Adogen 464[®] на Aliquat 336[®].

Приклад 3: Метил 5-[біс(2-метоксі-2-оксоетил)аміно]-4-ціано-3-(2-метоксі-2-оксоетил)-2-тіофенкарбоксилат. Метил 5-[біс(2-метоксі-2-оксоетил)аміно]-4-ціано-3-(2-метоксі-2-оксоетил)-2-тіофенкарбоксилат одержують таким же чином, що і у Прикладі 1, але замінюючи ацетон на ацетонітрил.

Приклад 4: Метил 5-[біс(2-етоксі-2-оксоетил)аміно]-4-ціано-3-(2-метоксі-2-оксоетил)-2-тіофенкарбоксилат. Метил 5-[біс(2-етоксі-2-оксоетил)аміно]-4-ціано-3-(2-метоксі-2-оксоетил)-2-тіофенкарбоксилат одержують таким же чином, що і у Прикладі 1, але замінюючи 529,6кг метил бромацетату на 578,1кг етил бромацетату.