



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 79991

(13) C2

(51) МПК

C07D 333/40 (2007.01)

C07C 255/23 (2007.01)

C07D 333/38 (2007.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) СПОСІБ ПРОМИСЛОВОГО СИНТЕЗУ МЕТИЛ ДІЕФІРУ 5-АМІНО-3-КАРБОКСИМЕТИЛ-4-ЦІАНО-2-ТІОФЕНКАРБОНОВОЇ КИСЛОТИ ТА ЙОГО ЗАСТОСУВАННЯ

1

2

(21) а200503859

(22) 22.09.2003

(24) 10.08.2007

(86) PCT/FR03/02776, 22.09.2003

(31) 02/11764

(32) 24.09.2002

(33) FR

(46) 10.08.2007, Бюл. № 12, 2007 р.

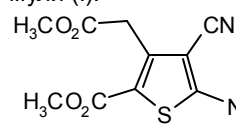
(72) Вейс-Людо Люсиль, FR, Лекув Жан-П'єр, FR, Ланглуа Паскаль, FR

(73) ЛЕ ЛАБОРАТУАР СЕРВЬС, FR

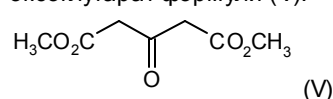
(56) US, 5128367, A, 07.07.1992

Wierzbicki, Michael et al.: "Reactivity of 2-aminothiophenes. Application to synthesis of thieno '2,3-b'pyrroles" Bulletin de la societe chimique de france, 1975, 1786-1792

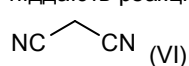
(57) 1. Спосіб промислового синтезу сполуки формули (I):



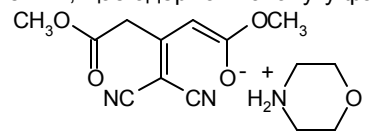
який відрізняється тим, що диметил 3-оксоглутарат формули (V):



піддають реакції з малононітрилом формули (VI):



в метанолі, у присутності морфоліну в кількості більше, ніж 0,95 моль на моль сполуки формули (V), з тим, щоб одержати сполуку формули (VII):



яку потім піддають реакції з сіркою в кількості більше, ніж 0,95 моль на моль сполуки формули (V); реакційну суміш потім нагрівають зі зворотним холодильником;

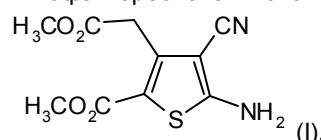
і сполуку формули (I), одержану таким чином, виділяють шляхом осаджування у присутності води, з наступним фільтруванням.

2. Спосіб за п. 1, який відрізняється тим, що кількість метанолу складає від 1 до 3 мл на грам сполуки формули (V).

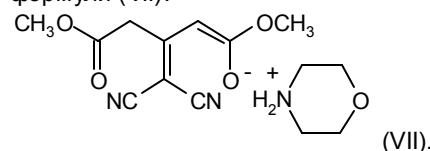
3. Спосіб за п. 1 або 2, який відрізняється тим, що температура реакції між сполуками формул (V) і (VI) складає менше ніж 50°C.

4. Спосіб за будь-яким з пп. 1-3, який відрізняється тим, що час реакції при нагріванні зі зворотним холодильником після додавання сірки складає від 1 години 30 хвилин до 3 годин.

5. Метил дієфір 5-аміно-3-карбоксиметил-4-ціано-2-тіофенкарбонОВОЇ КИСЛОТИ формули (I):



6. Адитивна сіль метил 3-(диціанометил)-5-гідрокси-5-метокси-4-пентеноату з морфоліном формули (VII):



7. Застосування способу синтезу за будь-яким з пп. 1-4 для синтезу ранелічної кислоти.

8. Застосування способу синтезу за будь-яким з пп. 1-4 для синтезу ранелату стронцію і його підра-тків.

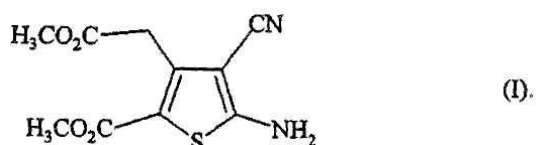
(13) C2

(11) 79991

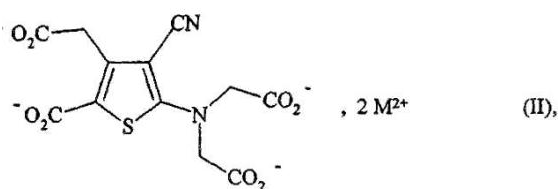
(19) UA

Даний винахід відноситься до способу промислового синтезу метил діефіру 5-аміно-3-карбоксиметил-4-ціано-2-тіофенкарбонової кислоти і до застосування його у промисловому виробництві двовалентних солей ранелічної кислоти і їх гідратів.

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



Сполука формули (I), одержана відповідно до способу за даним винаходом, є корисною у синтезі ранелічної кислоти. Її солей стронцію, кальцію або магнію формули (II):



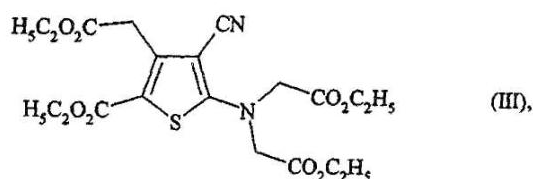
де М являє собою стронцій, кальцій або магній.

і гідратів вказаних солей.

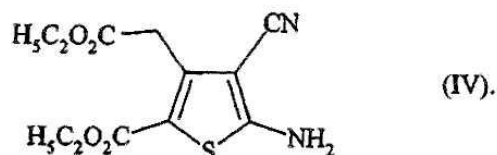
Двовалентні солі ранелічної кислоти мають дуже цінні фармакологічні і терапевтичні властивості, особливо ярко виражені протиостеопорозні властивості, що роблять ці сполуки корисними у лікуванні захворювань кісток.

Двовалентні солі ранелічної кислоти, і більш конкретно ранелат стронцію, їх одержання і терапевтичне застосування були розкриті в описі [Європейської патентної заявки ЕР 0415850].

Цей опис розкриває синтез ранелату стронцію, виходячи з етил тетраефіру формули (III):



який одержують, виходячи з етил діефіру формули (IV):



Синтез проміжної сполуки формули (IV) був описаний в [публікації Bull. Soc. Chim. France 1975, pp.1786-1792 і в публікації J. Chem. Tech. Biotechnol. 1990, 47, pp.39-46] шляхом реакції між діетил 3-оксоглутаратом, малонітрилом і сіркою в етанолі, у присутності морфоліну або діетиламіну.

Цей спосіб має перевагу застосування легко доступних вихідних матеріалів, і він є легко втілюваним на практиці; однак, при здійсненні в об'ємах

декількох сотень кілограмів, він не дозволяє одержати сполуку формули (IV) з виходом, більшим, ніж 70%.

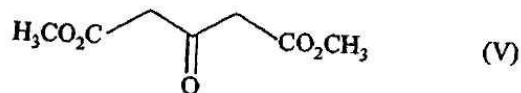
Беручи до уваги фармацевтичний інтерес ранелату стронцію і його кількість, яка виробляється, було важливим спромогтись синтезувати діефір 5-аміно-3-карбоксиметил-4-ціано-тіофенкарбонової кислоти відмінної чистоти, з виходом щонайменше 77%, який є відтворюваним у промислових масштабах.

Заявник в даний момент розробив новий спосіб промислового синтезу, який дозволяє одержати метил діефір формули (I) з виходом щонайменше 77% і з чистотою, більшою, ніж 97%.

Сполука формули (I), одержана таким чином, є особливо корисною в синтезі ранелічної кислоти, її солей стронцію, кальцію або магнію і гідратів згаданих солей, більш конкретно ранелату стронцію і його гідратів, де його піддають реакції з ефіром бромцтової кислоти, з тим, щоб одержати відповідний тетраефір, який потім перетворюють в ранелічну кислоту або її сіль стронцію, кальцію або магнію.

Більш конкретно, даний винахід відноситься до способу промислового синтезу сполуки формули (I),

який відрізняється тим, що диметил 3-оксоглутарат формули (V):



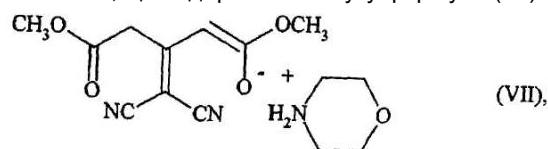
піддають реакції з малонітрилом формули (VI)



в метанолі,

у присутності морфоліну в кількості, більшій, ніж 0,95мол на мол сполуки формули (V),

з тим, щоб одержати сполуку формули (VII):



яку потім піддають реакції з сіркою в кількості, більшій, ніж 0,95мол на мол сполуки формули (V);

реакційну суміш потім нагрівають зі зворотним холодильником;

і сполуку формули (I), одержану таким чином, виділяють шляхом осаджування у присутності води, з наступним фільтруванням.

Спосіб, який відповідно вдосконалиений за допомогою використання цих дуже специфічних умов, і особливо за допомогою утворення проміжної сполуки формули (VII), яка може, за бажанням бути виділена, дозволяє одержати сполуку формули (I) з відмінною чистотою і з виходом щонайменше 77%, який є відтворюваним в об'ємах декількох сотень кілограмів, що являє собою головний приріст у виході, беручи до уваги великі кількості ранелату стронцію, які виробляються.

Кількість метанолу переважно складає від 1 до 3 мл на грам сполуки формули (V).

Температура реакції між сполуками формул (V) і (VI) переважно складає менше ніж 50°C.

Час реакції при нагріванні зі зворотним холодильником після додавання сірки переважно складає від 1 години 30 хвилин до 3 годин.

Метил 5-аміно-4-ціано-3-(2-метоксі-2-оксоетил)-2-тіофенкарбоксилат формули (I) і проміжна сполука формули (VII) являють собою нові сполуки, які є корисними 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-аміно-4-ціано-3-(2-метоксі-2-оксоетил)-2-тіофенкарбоксилат

Вміщують в реактор 400 кг диметил 3-оксоглутарату, 158 кг малонітрилу і 560 літрів метанолу і потім, підтримуючи температуру реакційної суміші нижче 40°C, 199,6 кг морфоліну.

Потім вміщують 73,6 кг сірки і пізніше піддають суміш нагріванню із зворотним холодильником.

Після протікання реакції протягом 2 годин, припиняють нагрівання зі зворотним холодильни-

ком і додають воду, поки не випаде осад. Відфільтровують одержаний осад, промивають його і сушать.

Метил 5-аміно-4-ціано-3-(2-метоксі-2-оксоетил)-2-тіофенкарбоксилат одержують таким чином з виходом 77% і з хімічною чистотою 98%.

Приклад 2: Метил 5-аміно-4-ціано-3-(2-метоксі-2-оксоетил)-2-тіофенкарбоксилат

Вміщують в реактор 400 кг диметил 3-оксоглутарату, 158 кг малонітрилу і 560 літрів метанолу і потім, підтримуючи температуру реакційної суміші нижче 40°C, 199,6 кг морфоліну.

Сполуку формули (VII), одержану таким чином, або адитивну сіль метил 3-(диціанометил)-5-гідрокси-5-метокси-4-пентеноату з морфоліном, виділяють фільтруванням після охолодження суміші і потім піддають реакції з 73,6 кг сірки в метанолі.

Суміш потім піддають нагріванню із зворотним холодильником.

Після протікання реакції протягом 2 годин, припиняють нагрівання зі зворотним холодильником і додають воду, поки не випаде осад. Відфільтровують одержаний осад, промивають його і сушать.