

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第3857706号
(P3857706)

(45) 発行日 平成18年12月13日(2006.12.13)

(24) 登録日 平成18年9月22日(2006.9.22)

(51) Int. Cl.		F I		
C O 7 F	9/38	(2006.01)	C O 7 F	9/38 E
C O 7 F	9/58	(2006.01)	C O 7 F	9/58

請求項の数 16 (全 20 頁)

(21) 出願番号	特願2004-505386 (P2004-505386)	(73) 特許権者	501079705
(86) (22) 出願日	平成15年5月19日(2003.5.19)		テバ ファーマシューティカル インダス
(65) 公表番号	特表2005-526140 (P2005-526140A)		トリーズ リミティド
(43) 公表日	平成17年9月2日(2005.9.2)		イスラエル国, 4 9 1 3 1 ペターーティ
(86) 国際出願番号	PCT/US2003/015676		クバ, ピー. オー. ボックス 3 1 9 0,
(87) 国際公開番号	W02003/097655		バーゼル ストリート 5
(87) 国際公開日	平成15年11月27日(2003.11.27)	(74) 代理人	100099759
審査請求日	平成16年12月9日(2004.12.9)		弁理士 青木 篤
(31) 優先権主張番号	60/381, 284	(74) 代理人	100077517
(32) 優先日	平成14年5月17日(2002.5.17)		弁理士 石田 敬
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100087871
(31) 優先権主張番号	60/401, 313		弁理士 福本 積
(32) 優先日	平成14年8月6日(2002.8.6)	(74) 代理人	100087413
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 古賀 哲次

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ビスホスホン酸作製のための特定の希釈剤の使用

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

共希釈剤であるオルトリン酸との組合せにある芳香族炭化水素、又はシリコーン流体のいずれかである希釈剤の存在下における、カルボン酸と亜リン酸と PCl_3 、 PCl_5 、 $POCl_3$ 、 PBr_3 、 $POBr_3$ 及び PBr_5 から選定されたハロゲンリン化合物とを組合せる工程を含むビスホスホン酸の製造方法であって、ここで当該希釈剤が芳香族炭化水素を含む場合には、当該反応混合物中に共希釈剤としてポリアルキレングリコールが存在しない方法。

【請求項 2】

前記亜リン酸及びハロゲンリン化合物は、少なくとも第一部及び第二部に分けてそれぞれ一緒に組合せられる請求項 1 記載の方法。

10

【請求項 3】

前記希釈剤が共希釈剤であるオルトリン酸との組合せにある芳香族炭化水素であり、前記反応が不均質系の固体支持体の存在中において行われる請求項 1 記載の方法。

【請求項 4】

前記不均質系の固体支持体が、珪藻土シリカである請求項 3 記載の方法。

【請求項 5】

前記芳香族炭化水素が、トルエンである請求項 3 記載の方法。

【請求項 6】

前記シリコーン流体が、ポリ(ジメチルシロキサン)である請求項 1 記載の方法。

20

【請求項 7】

前記ハロゲンリン化合物が、 POCl_3 である請求項 1 記載の方法。

【請求項 8】

前記カルボン酸が、4 - アミノブタン酸、(3 - ピリジル)エタン酸、(1 - イミダゾイル)エタン酸、N - (n - ペンチル) - N - メチル - 3 - アミノプロパン酸、2 (イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル)エタン酸、及び 6 - アミノヘキサン酸、並びにそれらの塩酸塩から成る群より選択される請求項 1 記載の方法。

【請求項 9】

更に以下のステップ；

水又は非酸化性酸の水溶液と前記反応混合物を組合せることによって、少なくとも水性相及び非水性相を形成し、

前記水性相を分離し、

エタノールと前記水性相を組合せることによって、沈殿を形成し、そして

前記ビスホスホン酸を単離すること、を含んで成る請求項 1 記載の方法。

【請求項 10】

前記カルボン酸が、4 - アミノブタン酸又はその塩酸塩であり、前記単離されたビスホスホン酸が、アレンドロン酸 1 水和物である請求項 9 記載の方法。

【請求項 11】

前記カルボン酸が、(3 - ピリジル)エタン酸又はその塩酸塩であり、前記単離されたビスホスホン酸が、リセドロロン酸 1 水和物である請求項 9 記載の方法。

【請求項 12】

アレンドロン酸 1 水和物の製造方法であって、以下の工程：

a) 80 から 100 の温度で、反応混合物を形成するためにオルトリン酸との組合せにある芳香族炭化水素、又はシリコン流体のいずれかである希釈剤の存在下において、4 - アミノブタン酸と亜リン酸と PCl_3 、 PCl_5 、 POCl_3 、 PBr_3 、 POBr_3 及び PBr_5 から選定したハロゲンリン化合物とを組合せ、ここで当該希釈剤が芳香族炭化水素の場合には、当該反応混合物中に共希釈剤としてポリアルキレングリコールが存在せず、

b) 水と当該反応混合物を組合せることによって、水性相及び非水性相を形成し、

c) 当該水性相を分離し、

d) エタノールと当該水性相を組合せることによって、アレンドロン酸を含む懸濁液を形成し、そして

e) 当該懸濁液からアレンドロン酸 1 水和物を単離する、を含んで成る方法。

【請求項 13】

前記希釈剤がオルトリン酸との組合せにある芳香族炭化水素であり、不均質系の固体支持体が前記反応混合物中で組合され、また前記方法は前記水性相が分離される前に前記水性相と非水性相をろ過する更なる工程を含む請求項 12 記載の方法。

【請求項 14】

リセドロロン酸 1 水和物の製造方法であって、以下の工程：

a) 80 から 100 の温度で、反応混合物を形成するために芳香族炭化水素、又はシリコン流体の希釈剤の存在下において、3 - ピリジリエタン酸又はその塩酸塩と亜リン酸と PCl_3 、 PCl_5 、 POCl_3 、 PBr_3 、 POBr_3 及び PBr_5 から選定したハロゲンリン化合物とを組合せ、但し当該希釈剤が芳香族炭化水素の場合、ポリアルキレングリコールは当該反応混合物中に共希釈剤として存在せず、

b) 水と当該反応混合物を組合せることによって、水性相及び非水性相を形成し、

c) 当該水性相を分離し、

d) エタノールと当該水性相を組合せることによって、リセドロロン酸を含む懸濁液を形成し、そして

e) 当該懸濁液からリセドロロン酸 1 水和物を単離する、

を含んで成る方法。

【請求項 15】

前記希釈剤が芳香族炭化水素である場合、オルトリン酸共希釈剤が前記反応混合物中で組合される請求項 14 記載の方法。

【請求項 16】

前記希釈剤が芳香族炭化水素であり、不均質系の固体支持体が前記反応混合物中で組合され、また前記方法は前記水性相が分離される前に前記水性相と非水性相をろ過する更なる工程を含む請求項 14 記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

10

【0001】

本発明は、骨疾患の治療に有用なビスホスホン酸類、ビスホスホネート類の製造方法に関するものである。

【背景技術】

【0002】

ビスホスホン酸類の塩類であるビスホスホネート類は、パジェット病及び骨粗鬆症といった骨疾患治療に有用であり、重要な薬剤の種類である。例えば、Robert Marcus、Agents Affecting Calcification and Bone Turnover、Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics 1519、1537-39 (Joel G. Hardman & Lee E. Limbird, eds. in chief、第9版、1996)を参照。商品名 Actonel (登録商標)として販売されているリセドロン酸のナトリウム塩(即ち、[1-ヒドロキシ-2-(3-ピリジニル)エチリデン]ビス[ホスホン酸]モノナトリウム塩)、及び[4-アミノ-1-ヒドロキシブチリデン]ビス[ホスホン酸]のナトリウム塩は、薬学的に有用なビスホスホネート類の例である。

20

【0003】

ビスホスホネート類は、対応のビスホスホン酸類からの誘導体である。1-ヒドロキシ-1-ビスホスホン酸類の調製のためのいくつかの方法が報告されている。その合成は、亜リン酸と、次のリンハロゲン化物類、即ち、三塩化リン(PCl_3)、酸化塩化リン(POCl_3)、五塩化リン(PCl_5)、三臭化リン(PBr_3)、酸化臭化リン(POBr_3)もしくは五臭化リン(PBr_5)の1つとの混合物と一緒にカルボン酸を反応させ、その後水もしくは非酸化性の水性酸により反応混合物をクエンチングし、引き続き最終生成物へのリン中間体を加水分解するために加熱することを基礎とする。

30

【0004】

米国特許 4,407,761 には、4-アミノ-1-ヒドロキシブチリデン-1,1-ビスホスホン酸(アレンドロン酸)及び他のビスホスホン酸類の合成について記載されている。当該反応は、希釈剤、特に塩素化された炭化水素類であり、特に反応成分が溶解せず、単に熱担体としてのクロロベンゼンの存在下において実施され得る。反応は2相のシステムとして開始し、熔融相は徐々に攪拌できない塊へと増粘していく。この半溶の粘性の塊は、最終的に反応器の壁面を覆う堅い硬質物質に変化し、反応器具を汚し、円滑な熱移動を阻害し、生成物の処理を複雑にする。本工程は、生成物のグラム量での実験室における調製には適しているが、商業製品のための調製には受け入れられない。この固まりや汚れの問題は、当該反応が商業的規模において経済的に実行できることよりも早期に解決すべきこととして明確に求められている。

40

【0005】

上記に記載された 761 特許の工程の欠点は、Kieczykowski等によって認められている。例えば、Kieczykowski等、J.Org.Chem,60(25)8310,8311(1995)を参照。カナダ特許出願 2,018,477 及び 2,044,923 において Kieczykowski等は、凝固や汚れの解決法を示した。メタンスルホン酸(MSA)は反応成分を溶解させるのに用いられ、反

50

応混合物を反応完了まで流体に保つ。反応の物理的特徴による問題は解決したように思われたが、安全性の問題が表面化した。

【 0 0 0 6 】

メタンスルホン酸は、三塩化リンと反応し、断熱条件下において当該反応は 85 で自己発熱を始め、制御されない発熱は 140 超の反応温度で起こる。Kieczykowski等は、この安全性の問題を認め、上記に引用した両カナダ出願の実施例 1 にそれを取り上げた。安全性に関しては、j o u r n a l o f O r g a n i c C h e m i s t r y 中に当該著者らにより、上記引用論文よりも多少詳細に述べられている。

【 0 0 0 7 】

A p o t e x . I n c . , に帰する米国特許 5 , 9 0 8 , 9 5 9 (W O 9 8 / 3 4 9 4 0 10
に対応)は、ポリアルキレン(グリコール)もしくはそれらの誘導体の存在下において、4 - アミノブタン酸 (G A B A) を亜リン酸及び三塩化リンと反応することを含むアレンドロン酸の調製のための工程について述べている。しかしながら、大量のトルエン及びポリアルキレン(グリコール)が反応のために必要であると報告され、このことはその工程の大規模での使用を非効率的なものとする。

【 発明の開示 】

【 発明が解決しようとする課題 】

【 0 0 0 8 】

凝固問題がないビスホスホン酸類、特にリセドロン酸、アレンドロン酸、及びゾレドロン酸を調製するためには、安全で効率的な工業工程の必要性が残されている。 20

【 課題を解決するための手段 】

【 0 0 0 9 】

本発明者らは、カルボン酸(例えば、3-ピリジル酢酸又はその塩酸塩)、 H_3PO_3 、及び、例えば $POCl_3$ との反応中において、芳香族炭化水素(例えばトルエン、特に共希釈剤としてオルトリン酸が存在している)、又はシリコーン油(例えばポリジメチルシロキサン)が以前に用いられていたハロゲン化炭化水素の代わりに希釈剤として使用される場合には、驚くことに収率が改善し、凝固が原因とされる汚れの問題が軽減することを見出した。更に驚くことに、本発明者らは、凝固及び反応器具の汚れの問題は、カルボン酸と亜リン酸と例えば $POCl_3$ との反応が、不均質系の固体支持体の存在下において希釈剤である芳香族炭化水素(例えばトルエン)中で実施されれば除去できることを見出した。 30

【 発明を実施するための最良の形態 】

【 0 0 1 0 】

発明の概要

本発明は、ハロゲン化炭化水素以外の希釈剤の存在下において、亜リン酸及び酸化塩化リン($POCl_3$)とカルボン酸を組合せるステップを含むビスホスホン酸とその結晶性水和物の製造方法に関するものである。

【 0 0 1 1 】

本発明の希釈剤類は、トルエン、キシレン及びベンゼンのような芳香族炭化水素類、並びにポリジメチルシロキサン("PDMS")及びポリメチルフェニルシロキサン("PMPS")のような不活性シリコーン流体類を含む。芳香族炭化水素の希釈剤類は、ポリアルキレングリコール共希釈剤類と一緒に用いられない。 40

【 0 0 1 2 】

一の観点では、本発明は、希釈剤である芳香族炭化水素、特にトルエン、もしくはシリコーン流体、特にポリ(ジメチルシロキサン)の存在下における、カルボン酸と亜リン酸と PCl_3 、 PCl_5 、 $POCl_3$ 、 PBr_3 、 $POBr_3$ 及び PBr_5 から選定されたハロゲンリン(halophosphorous)化合物、特に $POCl_3$ との組合せのステップを含むビスホスホン酸の製造方法に関するものである。但し、希釈剤が芳香族炭化水素の場合、ポリアルキレングリコールは、反応混合物中に共希釈剤として存在しない。

【 0 0 1 3 】

他の観点では、本発明は、希釈剤である芳香族炭化水素もしくはシリコーン流体、及び 50

共希釈剤であるオルトリン酸の存在下における、カルボン酸と亜リン酸と PCl_3 、 PCl_5 、 POCl_3 、 PBr_3 、 POBr_3 及び PBr_5 から選定されたハロゲンリン化合物との組合せのステップを含むビスホスホン酸の製造方法に関するものである。但し、希釈剤が芳香族炭化水素の場合、ポリアルキレングリコールは、反応混合物中に共希釈剤として存在しない。

【0014】

他の観点では、本発明は、希釈剤である芳香族炭化水素もしくはシリコーン流体の存在下、且つ不均質系の固体支持体の存在下における、カルボン酸と亜リン酸と PCl_3 、 PCl_5 、 POCl_3 、 PBr_3 、 POBr_3 及び PBr_5 から選定されたハロゲンリン化合物との組合せのステップを含むビスホスホン酸の製造方法に関するものである。但し、希釈剤が芳香族炭化水素の場合、ポリアルキレングリコールは、反応混合物中に共希釈剤として存在しない。

10

【0015】

更なる他の観点では、本発明は、希釈剤である芳香族炭化水素もしくはシリコーン流体の存在下における、カルボン酸と亜リン酸と PCl_3 、 PCl_5 、 POCl_3 、 PBr_3 、 POBr_3 及び PBr_5 から選定されたハロゲンリン化合物との組合せのステップを含むビスホスホン酸の製造方法に関するものである。但し、希釈剤が芳香族炭化水素の場合、ポリアルキレングリコールは反応混合物中に共希釈剤として存在しない。尚、亜リン酸及び第二のリン化合物、即ちハロゲンリン化合物は、少なくとも第一部及び第二部に分けられて付加される。

20

【0016】

他の観点では、本発明は、希釈剤である芳香族炭化水素、特にトルエン、もしくはシリコーン流体、特にポリ(ジメチルシロキサン)の存在下における、4-アミノブタン酸、(3-ピリジル)エタン酸、(1-イミダゾイル)エタン酸、N-(n-ペンチル)-N-メチル-3-アミノプロパン酸、2(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)エタン酸、及び6-アミノヘキサン酸、並びにそれらの塩酸塩から選ばれたカルボン酸と PCl_3 、 PCl_5 、 POCl_3 、 PBr_3 、 POBr_3 及び PBr_5 から選定されたハロゲンリン化合物(特に POCl_3)との組合せのステップを含むビスホスホン酸の製造方法に関するものである。但し、希釈剤が芳香族炭化水素の場合、ポリアルキレングリコールは反応混合物中に共希釈剤として存在しない。希釈剤が芳香族炭化水素である場合、不均質系の固体支持体、及び/もしくは、オルトリン酸を当該組合せ中に都合よく含ませることもできる。

30

【0017】

更なる観点では、本発明は、アレンドロン酸1水和物の製造方法に関するものであり、以下のステップを含んで成る。

【0018】

- a) 約80 から約100 の温度で、反応混合物を形成するために希釈剤である芳香族炭化水素もしくはシリコーン流体の存在下において、或いは希釈剤が芳香族炭化水素である場合には不均質系の固体支持体の存在下において、4-アミノブタン酸と亜リン酸と PCl_3 、 PCl_5 、 POCl_3 、 PBr_3 、 POBr_3 及び PBr_5 から選定したハロゲンリン化合物とを組合せ、但し希釈剤が芳香族炭化水素の場合、ポリアルキレングリコールは反応混合物中に共希釈剤として存在せず、任意にオルトリン酸共希釈剤を含ませ、
- b) 水と反応混合物を組合せることによって、水性相及び非水性相を形成し、
- c) 水性相を分離し、
- d) エタノールと水性相を組合せることによって、アレンドロン酸を含む懸濁液を形成し、そして
- e) 当該懸濁液からアレンドロン酸1水和物を単離する。

40

【0019】

他の観点では、本発明は、リセドロン酸1水和物の製造方法に関するものであり、以下のステップを含んで成る。

50

【 0 0 2 0 】

a) 約 80 から約 100 の温度で、反応混合物を形成するために希釈剤である芳香族炭化水素もしくはシリコン流体の存在下において、或いは希釈剤が芳香族炭化水素である場合には不均質系の固体支持体の存在下において、(3-ピリジル)エタン酸、もしくはその塩酸塩と亜リン酸と PCl_3 、 PCl_5 、 POCl_3 、 PBr_3 、 POBr_3 及び PBr_5 から選定したハロゲンリン化合物とを組合せ、但し希釈剤が芳香族炭化水素の場合、ポリアルキレングリコールは反応混合物中に共希釈剤として存在せず、任意にオルトリン酸共希釈剤を含ませ、

b) 水と反応混合物を組合せることによって、水性相及び非水性相を形成し、

c) 水性相を分離し、

d) エタノールと水性相を組合せることによって、リセドロン酸を含む懸濁液を形成し、そして

e) 当該懸濁液からリセドロン酸 1 水和物を単離する。

【 0 0 2 1 】

更なる観点では、本発明は、ゾレドロン酸 1 水和物の製造方法に関するものであり、以下のステップを含んで成る。

【 0 0 2 2 】

a) 約 80 から約 100 の温度で、反応混合物を形成するために希釈剤である芳香族炭化水素もしくはシリコン流体の存在下において、或いは希釈剤が芳香族炭化水素である場合には不均質系の固体支持体の存在下において、(1-イミダゾイル)エタン酸、もしくはその塩酸塩と亜リン酸と PCl_3 、 PCl_5 、 POCl_3 、 PBr_3 、 POBr_3 及び PBr_5 から選定したハロゲンリン化合物とを組合せ、但し希釈剤が芳香族炭化水素の場合、ポリアルキレングリコールは反応混合物中に共希釈剤として存在せず、任意にオルトリン酸共希釈剤を含ませ、

b) 水と反応混合物を組合せることによって、水性相及び非水性相を形成し、

c) 水性相を分離し、

d) エタノールと水性相を組合せることによって、ゾレドロン酸を含む懸濁液を形成し、そして

e) 当該懸濁液からゾレドロン酸 1 水和物を単離する。

【 0 0 2 3 】

他の観点では、本発明は、イバンドロン酸の製造方法に関するものであり、本発明は以下のステップを含んで成る。

a) 約 80 から約 100 の温度で、反応混合物を形成するために希釈剤である芳香族炭化水素もしくはシリコン流体の存在下において、或いは希釈剤が芳香族炭化水素である場合には不均質系の固体支持体の存在下において、N-メチル-N-(n-ペンチル)-3-アミノプロパン酸と亜リン酸と PCl_3 、 PCl_5 、 POCl_3 、 PBr_3 、 POBr_3 及び PBr_5 から選定したハロゲンリン化合物とを組合せ、但し希釈剤が芳香族炭化水素の場合、ポリアルキレングリコールは反応混合物中に共希釈剤として存在せず、任意にオルトリン酸共希釈剤を含ませ、

b) 水と反応混合物を組合せることによって、水性相及び非水性相を形成し、

c) 水性相を分離し、

d) エタノールと水性相を組合せることによって、イバンドロン酸を含む懸濁液を形成し、そして

e) 当該懸濁液からイバンドロン酸を単離する。

【 0 0 2 4 】

更なる観点では、本発明は、ミノドロン酸半水和物の製造方法に関するものであり、以下のステップを含んで成る。

a) 約 80 から約 100 の温度で、反応混合物を形成するために希釈剤である芳香族炭化水素もしくはシリコン流体の存在下において、或いは希釈剤が芳香族炭化水素である場合には不均質系の固体支持体の存在下において、2-(イミダゾ[1,2-a]ピ

10

20

30

40

50

リジン - 3 - イル) エタン酸と亜リン酸と PCl_3 、 PCl_5 、 POCl_3 、 PBr_3 、 POBr_3 及び PBr_5 から選定したハロゲンリン化合物とを組合せ、但し希釈剤が芳香族炭化水素の場合、ポリアルキレングリコールは反応混合物中に共希釈剤として存在せず、任意にオルトリン酸共希釈剤を含ませ、

- b) 水と反応混合物を組合せることによって、水性相及び非水性相を形成し、
- c) 水性相を分離し、
- d) エタノールと水性相を組合せることによって、ミノドロン酸を含む懸濁液を形成し、そして
- e) 当該懸濁液からミノドロン酸を単離する。

【0025】

また更なる観点では、本発明は、ネリドロン酸 (neridronic acid) の製造方法に関するものであり、以下のステップを含んで成る。

a) 約 80 から約 100 の温度で、反応混合物を形成するために希釈剤である芳香族炭化水素もしくはシリコン流体の存在下において、或いは不均質系の固体支持体の存在下において、6 - アミノヘキサン酸と亜リン酸と PCl_3 、 PCl_5 、 POCl_3 、 PBr_3 、 POBr_3 及び PBr_5 から選定したハロゲンリン化合物とを組合せ、但し希釈剤が芳香族炭化水素の場合、ポリアルキレングリコールは反応混合物中に共希釈剤として存在せず、任意にオルトリン酸共希釈剤を含ませ、

- b) 水と反応混合物を組合せることによって、水性相及び非水性相を形成し、
- c) 水性相を分離し、
- d) エタノールと水性相を組合せることによって、ネリドロン酸 (neridronic acid) を含む懸濁液を形成し、そして
- e) 当該懸濁液からネリドロン酸 (neridronic acid) を単離する。

【0026】

発明の詳細な説明

本明細書において実測値との関連で用いられる用語「約」は、測定を行い、測定の目的及び使用される測定設備の精度に対応したレベルで注意を払う当業者により予測されるような実測値の中での変動を意味する。

【0027】

本明細書において用いられている略語 TGA は、熱重量分析の周知技術を意味する。本明細書に開示された TGA 分析の結果は、毎分 40 mL の窒素ガスパージにより 1 分当り 10 ° の割合で加熱する Mettler - Toledo Star システムを用いることにより得られた。標本の重量は、およそ 10 mg であった。

【0028】

本発明は、以下の一般式を有すビスホスホン酸類の製造方法を提供する。

【化 1】



I

【0029】

好ましい態様は、 R_1 は、 R_2CH_2- であり、 R_2 はアミノ、ヒドロキシ、ハロゲン、アリール、ヘテロアリール、ハロゲンアリール、ハロゲンヘテロアリールから選定された 1 以上の置換基を任意に有する C1 から C8 の直鎖もしくは分岐アルキルであってよく、又は R_2 はアミノ、ヒドロキシ、ハロゲン、アリール、ヘテロアリール、ハロゲンアリ

10

20

30

40

50

ール及びハロゲンヘテロアールから選定された1以上の置換基により任意に置換されたアール又はヘテロアールであってよい。特に好ましい態様は、 R_2 が、2-アミノエチル(すなわち、Iがアレンドロン酸)、3-ピリジル(すなわち、Iがリセドロン酸)、イミダゾール-1-イル(すなわち、Iがゾレドロン酸)、 $n-C_5H_{11}-N(CH_3)CH_2-$ (すなわち、Iがイバンドロン酸)、イミダゾ〔1,2-a〕ピリジン-3-イル(すなわち、Iがミノドロン酸)もしくは4-アミノブチル(すなわち、Iがネリドロン酸(neridronic acid))のいずれかである。

【0030】

R_2 が、2-アミノエチル、3-ピリジル、もしくは1H-イミダゾール-1-イルのいずれかである時、本発明の方法の実施により得られる生成物は、結晶質のビスホスホン酸1水和物である。当該結晶質のリセドロン酸、アレンドロン酸、及びゾレドロン酸の1水和物は、本発明の特定の態様である。

10

【0031】

本発明の方法において、Iはカルボン酸(もしくは、アミノ酸、4価に成り得る窒素元素を持つ他の酸の場合には任意に塩酸塩)をハロゲン化炭化水素以外の希釈剤の存在下において、亜リン酸(H_3PO_3)と第二のリン化合物であり好ましくは PCl_3 、 PCl_5 、 $POCl_3$ 、 PBr_3 、 $POBr_3$ 、及び PBr_5 から選定したハロゲンリン化合物(ハロゲン化リン)とを反応させることにより生成する。酸化塩化リン($POCl_3$)は、好ましいハロゲンリン化合物である。どのようなカルボン酸でも本発明の実施に用いることができる。4-アミノブタン酸(γ -アミノ酪酸)、2-(ピリジン-3-イル)エタン酸(3-ピリジン酢酸)、1-カルボキシメチルイミダゾール(1H-イミダゾール-1-イル酢酸)、N-ペンチル-N-メチル-3-アミノプロパン酸、2-(イミダゾ〔1,2-a〕ピリジン-3-イル)エタン酸、及び6-アミノヘキサン酸、もしくはそれらの塩酸塩は、本発明の実施に好ましいカルボン酸類である。

20

【0032】

使用するカルボン酸1当量当り、 H_3PO_3 を1.25から4当量、及び第二のリン化合物を約2から約4当量使用するのが好ましい。スラリー化試薬としても称され得る当該希釈剤は、カルボン酸の重量(重量に対する容量は、グラム当りミリリットル数、もしくはキログラム当りリットル数)当り約5から約8の間の容量が使われ、好ましくは重量当り約5.5容量(すなわち、g当りのmL)が使われ得る。当業者は特に使用される特定の反応器具及び反応混合物の粘性に従って希釈剤量を調整することを知っているであろう。

30

【0033】

本発明の希釈剤は、芳香族炭化水素類から成る群、もしくはシリコーン流体類とも呼ばれる不活性シリコーン油類から成る群から選定される。芳香族炭化水素類は、約25で通常液体である。トルエンは、本発明の芳香族炭化水素希釈剤に好ましい。ベンゼン及びキシレン類を含む他の芳香族炭化水素類は、本発明の実施に有用である。トルエンは、本発明で使用される好ましい芳香族炭化水素である。

【0034】

希釈剤が芳香族炭化水素である場合、ポリアルキレングリコールは、共希釈剤として使用されない(芳香族炭化水素と組合される)。ポリアルキレングリコール類は、一般構造 $R_1-(Q-CH_2-Q-)_n-R_2$ を有する。(式中、 R_1 及び R_2 は同一もしくは異なり、水素、低級アルキル及び低級アシルであり、Qは、 $CH(CH_3)$ もしくは $-CH_2$ 、そして、nは約4から約250である。)

40

【0035】

本発明のシリコーンオイル類は、ジメチルシロキサン単位の繰り返し： $-(Si(CH_3)_2-O-)_n$ で構成される重合体、ポリ(ジメチルシロキサン)"PDMS"を含む。PDMSは、本発明における好ましいシリコーン油である。本発明に含まれるシリコーン油の他のタイプは、メチルフェニルシロキサン単位の繰り返し： $-(CH_3)(C_6H_5)Si-O-)_n$ で構成される混合物、ポリ(メチルフェニルシロキサン)"PMPP

50

S”である。

【0036】

シリコン流体類としても知られるシリコン油類は、幅の広い温度範囲で安定であり毒性もなく、それゆえ医薬品工業において有用であるということから、本発明において希釈剤類として、もしくはスラリー化試薬類として特に適している。シリコン油は、亜リン酸及びハロゲンリン化合物を効果的に溶解するが、当該反応においてカルボン酸を溶解しない。カルボン酸はシリコン油中に浮遊したままである。こうして少なくとも1つの反応体が懸濁液中に存在する。

【0037】

本発明の実施に有用であるシリコン油類は、ベンゼン、トルエン、四塩化炭素、及びその他の有機溶媒類と混和するが、水には溶解せず、それゆえ本発明の加水分解前に容易に除去される。シリコン油の分離は、反応の終わりにトルエンを付加することによっても促進される。本発明の実施に有用であるシリコン流体類の実施例には限定されることなく以下のものが含まれる。ポリジメチルシロキサン(“PDMS”)、ポリ〔オキシ(ジメチルシレン)〕、ジメチコン、メチルシリコン油、Dow Corning(登録商標)200流体(ポリ(ジメチルシロキサン))；Wacker SWS101流体(ポリ(ジメチルシロキサン))；Baysilone(登録商標)MPH350流体；ポリ〔オキシ(メチルフェニルシリレン)〕；メチルフェニルシリコン油；及びDow Corning(登録商標)710流体(フェニルメチルシロキサン)。

【0038】

不均質系の固体支持体は、脂肪族もしくは芳香族炭化水素類、塩素化された脂肪族もしくは芳香族炭化水素類、又は極性非プロトン溶媒類に本質的に溶解せず、十分な吸着能を有する粒子固体であるため、希釈剤である芳香族炭化水素と一緒に析出阻害効果量で使用する場合、希釈剤(例えばトルエン、クロロベンゼン及び下記記載のような芳香族炭化水素)の存在下におけるカルボン酸と H_3PO_3 と第二のリン化合物から由来する本発明に伴うビスホスホン酸の不均質合成における中間体の固体による反応器具及び攪拌器の汚れは引き起こされない。

【0039】

好適な不均質系の固体支持体類は、フュミードシリカ、シリカキセロゲル類及び珪藻シリカを含む多孔構造を有する。珪藻シリカは、中央孔サイズが約 5μ から約 9μ の間、より好ましくは約 7μ であり、不均質系の固体支持体に特に適している。World Minerals, Santa Barbara, CA, USAから入手できるHyfilo Super-Cellは、不均質系の固体支持体の適例である。

【0040】

当業者は特定の不均質系固体支持体の空隙率及び有効表面積に従って、不均質系の固体支持体の量を調整することを知っているであろう。名目だけ約 7μ 孔サイズの不均質系の固体支持体である場合、当該支持体は、全ての反応体の組合せ重量の約30重量%から50重量%の間で用いられるであろう。

【0041】

一つの態様では、本発明が提供するビスホスホン酸の製造方法は、2相システムで、希釈剤である芳香族炭化水素、好ましくはトルエンの存在下において、且つポリアルキレングリコールの実質的不存在下において、カルボン酸、亜リン酸(H_3PO_3)及び第二のリン化合物であるハロゲンリン化合物を組合せるステップを含む。第二のリン化合物(例えば、 $POCl_3$)は、カルボン酸、 H_3PO_3 及び希釈剤の混合物中へ、少量ずつゆっくり付加(もしくは滴下)することが好ましい。

【0042】

組合せは適当な反応器具中で約65 から約100、好ましくは約100 の温度で約1時間から約4時間よく攪拌することにより実施される。十分に好ましい時間は、普通約2.5時間である。反応中、固体が形成され反応混合物は多相になり得る。

【0043】

反応後、水は反応混合物と組合され、それによって水性相及び非水性相が形成され、得られる組合せは、固体を溶解させるために60 から80 の間の温度に加熱される。水の総量は、使用される希釈剤の約1から約3倍、好ましくは1倍の容量でよい。その後水性相は分離され、約8から約24時間、好ましくは16時間、温度約90 から約100 に加熱され、その後生成物であるビスホスホン酸は、当業界における任意の公知手段により水性相から単離され得る。

【0044】

生成物であるビスホスホン酸は、例えば、生成物を沈殿させるため水性相をエタノールと組合せ、得られた懸濁液を任意に約5 に冷却することにより単離され得る。その後生成物であるビスホスホン酸は、当業界における任意の公知手段（例えば、ろ過（重力、吸引）もしくは遠心法／デカンティング）により懸濁液から分離され得る。ここに具体化する乾燥させた生成物の収率は、既存方法の改善であり、70%から80%もしくはそれ以上にすることができる。

10

【0045】

他の態様では、本発明が提供するビスホスホン酸の製造方法は、2相システムで、希釈剤である不活性シリコン油、好ましくはポリジメチルシロキサン（PDMS）の存在下において、カルボン酸、亜リン酸及び第二のリン化合物を組合せるステップを含む。第二のリン化合物（例えば、 POCl_3 ）は、カルボン酸、 H_3PO_3 及び希釈剤の混合物中へ、少量ずつゆっくり付加（もしくは滴下）することが好ましい。

【0046】

20

組合せは、適当な反応器具の中で、約65 から約100 、好ましくは約80 の温度で、約15時間から約30時間、よく攪拌することにより実施される。20時間以上が好ましく、約25時間が特に好ましい。

【0047】

反応後、水及び任意にトルエンは、反応混合物と組合され、それによって水性相及び非水性相が形成され、得られる組合せは、固体を溶解させるために約70 から約80 の間の温度で加熱される。水及びトルエン（使用する場合）の総量は重要ではなく、使用する希釈剤の約1から約3倍、好ましくは1倍の容量でよい。その後、反応混合物は約10から40分間の激しく攪拌される。その後水性相は、トルエン相（シリコン油を含む）から分離され、約4から約20時間、好ましくは16時間、温度約90 から約100 に加熱され、その後生成物であるビスホスホン酸は、当業界における任意の公知手段により水性相から単離され得る。

30

【0048】

生成物であるビスホスホン酸は、例えば、生成物を沈殿させるため水性相にエタノールを付加し、任意に、そしてなるべくなら得られる懸濁液を約5 に冷却することにより単離され得る。その後生成物であるビスホスホン酸は、当業界における任意の公知手段（例えば、ろ過（重力、吸引）もしくは遠心法／デカンティング）により懸濁液から分離され得る。ここに具体化する乾燥させた生成物の収率は、既存方法の改善であり、60%から80%もしくはそれ以上にすることができる。

【0049】

40

更なる他の態様では、本発明が提供するビスホスホン酸の製造方法は、希釈剤である芳香族炭化水素、及びオルトリン酸（ H_3PO_4 ）共希釈剤の存在下において、且つ本質的にポリアルキレングリコールの不存在下において、カルボン酸、 H_3PO_3 、及び第二のリン化合物であるハロゲンリン化合物の組合せステップを含み、それによれば、反応混合物は攪拌できる状態のままであり、反応器具は反応中の汚れ堆積物が実質的にないままである。第二のリン化合物（例えば、 POCl_3 ）は、カルボン酸、 H_3PO_3 、 H_3PO_4 及び希釈剤の混合物中へ、少量ずつ付加（滴下）することが好ましい。

【0050】

希釈剤は、カルボン酸の重量当り、約5から約8の間の容量を用いることができ、カルボン酸の重量当り、約7.2の容量が好ましい。当業者は特に使用される特定反応器具に

50

従って、希釈剤の量を調整することを知っているであろう。

【0051】

オルトリン酸は、使用されるカルボン酸の量を基に、約3と約6の間、好ましくは5に相当する量が使用される。

【0052】

組合せは、適当な反応器具の中で、約65 から約100 、好ましくは100 の温度で、約2時間以上、好ましくは16から20時間よく攪拌することにより実施される。

【0053】

反応後、水は、温度約60 から約90 の間で流体反応混合物と組合せられ、それによって水性相及び非水性相が形成され、組合せられた反応混合物及び水は、組合せ中で固体が見えなくなるまで攪拌される。水の総量は、使用する希釈剤の約1から約3倍の容量でよく、1倍がより好ましい。水性相は分離され、温度約90 から約100 の間、好ましくは95 である一定時間攪拌される。その時間は所望される生成物が形成させるに十分である限り重要ではない。典型的に5から20時間で十分である。

【0054】

所望されるビスホスホン酸生成物は、当業界における任意の公知手段により水性相から単離され得る。ビスホスホン酸は、例えば、水性相にエタノールを付加し、そして任意に約5 の温度を得るために懸濁液を冷却することにより単離され得る。ビスホスホン酸は、懸濁液から当業者が知るところのいずれかの手段（例えば、ろ過（重力、吸引）もしくは遠心法／デカンティング）により分離され得る。

【0055】

更なる他の好ましい態様では、本発明が提供するビスホスホン酸の製造方法は、希釈剤である芳香族炭化水素及び不均質系の固体支持体、好ましくは系藻類シリカの存在下におけるカルボン酸、 H_3PO_3 、及び第二のリン化合物であるハロゲンリン化合物（好ましくは $POCl_3$ ）の組合せステップを含む。

【0056】

希釈剤はトルエンが好ましく、カルボン酸の重量当り、約5から約8の間の容量を用いることができ、カルボン酸の重量当り約7.2の容量が好ましい。当業者は、特に使用される特定の反応器具に従って希釈剤の量を調整することを知っているであろう。不均質系の固定支持体は、カルボン酸、 H_3PO_3 及び第二のリン化合物の総量の30から50%の間と等しい量が用いられる。

【0057】

組合せは、適当な反応器具の中で、約65 から約100 、好ましくは約100 の温度で、約4から約8時間よく攪拌して実施される。第二のリン化合物は、希釈剤中の不均質系の固体支持体と残存する反応体の懸濁液へ少量ずつ付加（滴下）することが都合がよい。反応器具には、本質的に汚れ堆積物が存在しないままである。

【0058】

反応後、水は懸濁液と組合せられ、それによって水性相及び非水性相が形成され、水及び懸濁液の組合せは、水性溶液中へ当該生成物を移動させるのに十分な時間（典型的に20分から1時間）、約65 に保たれる。液体の相（水性及び非水性）は、不均質系の固体支持体から分離される。水性相が分離される。所望されるならば、不均質系の固体支持体は、更なる少量の熱水により洗浄され、当該洗浄物は、分離された水性相と組合せてよい。水性相（もしあるならば洗浄物）は、90 から95 に加熱され、この温度で5時間から20時間攪拌される。

【0059】

生成物であるビスホスホン酸は、当業界における任意の公知手段により水性相から単離され得る。例えば、エタノール（水性相の1から2倍容量）は、水性相を冷却（25 ）するために付加することができ、任意に、そして好ましくは、得られる懸濁液は約5 に冷却される。ビスホスホン酸は、当業界における任意の公知手段（例えば、ろ過（重力、吸引）もしくは遠心法／デカンティング）により懸濁液から分離され得る。ここで具体化

10

20

30

40

50

した乾燥生成物の収率は、56%もしくはそれ以上を得ることができる。

【0060】

他の好ましい態様には、本発明が提供するビスホスホン酸の製造方法は、希釈剤である芳香族炭化水素、好ましくはトルエンの存在下におけるカルボン酸、第一部及び第二部の亜リン酸(H_3PO_3)、並びに第一部及び第二部の第二のリン化合物であるハロゲンリン化合物(好ましくは POCl_3)の組合せステップを含む。本態様は、段階的もしくはは勾配的に加量する方法において、亜リン酸(H_3PO_3)の第二部(量)、及び第二のリン化合物であるハロゲンリン化合物の第二部(量)を付加する更なるステップを含む。段階的もしくはは勾配的に加量する方法とは、 H_3PO_3 の第二部及び第二のリン化合物の第二部の一部、もしくは両方の一部を付加することを意味し、その後得られた反応混合物は、1から4時間の間の増分時間分加熱(65 から100の間)される。当該サイクルは、 H_3PO_3 及び第二のリン化合物の第二部が所望される総量に達するまで繰り返される。

10

【0061】

第二のリン化合物(例えば、 POCl_3)は、最初の反応混合物を形成するために、最初にカルボン酸、 H_3PO_3 及び希釈剤の混合物へ少量ずつ付加(滴下)することが好ましい。また、最初の反応混合物に H_3PO_3 及び第二のリン化合物の第二部を共に段階的もしくはは勾配的に加量する方法で2回以上に分けて付加することも好ましい。

【0062】

組合せは、適当な反応器具の中で、約65 から約100、好ましくは約100の温度で、よく攪拌することにより実施される。カルボン酸、 H_3PO_3 及び希釈剤の混合物への第二のリン化合物の滴下付加により形成された最初の反応混合物は、その後、最初の増分時間、即ち約1から約3時間、好ましくは約2時間加熱される。

20

【0063】

より好ましい態様は、 H_3PO_3 並びに第二のリン化合物は、少なくとも第一部及び第二部に分けて付加される。第一部の付加後、 H_3PO_3 の第二部並びに第二のリン化合物であるハロゲンリン化合物の第二部は、その後、第一部と第二部とのゆっくりした付加の間、1から4時間の時間増分をもって、勾配的方法で少量ずつ付加(滴下)する。最初の増分時間にそれぞれの増分時間を足すことにより得られる総反応時間は、約3から6時間の間が好ましい。 H_3PO_3 及び第二のリン化合物の両方の第二部は、2つの別個のステップで付加されるのが好ましい。各々増量で付加される H_3PO_3 の第二部の量は、最初の反応混合物中に存在する H_3PO_3 の容量の約1/3に等しいことが好ましい。第二のリン化合物の第二部の量は、最初の反応混合物中に付加される第二のリン化合物の容量の約1/3に等しいことが好ましい。

30

【0064】

反応後、水は反応混合物と組合せられ、それによって水性相及び非水性相が形成され、得られる組合せは、固体を溶解させるために約60 から約70の温度に加熱される。水の総量は、使用される希釈剤の容量の約1から約3倍、好ましくは1倍であればよい。水性相は、その後分離され、温度を90 から100で約8から約24時間、好ましくは16時間加熱され、その後、生成物であるビスホスホン酸は当業界における任意の公知手段によって水性相から単離され得る。

40

【0065】

例えば、生成物であるビスホスホン酸は、生成物を沈殿させるため水性相をエタノールと組合せ、得られた懸濁液を任意に約5に冷却することにより単離され得る。その後生成物であるビスホスホン酸は、当業界における任意の公知手段(例えば、ろ過(重力、吸引)もしくは遠心法/デカンティング)により懸濁液から分離され得る。ここに具体化する乾燥させた生成物の収率は、既存方法の改善であり、70%から80%もしくはそれ以上に行うことができる。

【0066】

他の好ましい態様では、本発明が提供するビスホスホン酸の製造方法は、不活性シリコ

50

ーン油から選択された希釈剤（好ましくはP D M S）の存在下において、カルボン酸、亜リン酸（ H_3PO_3 ）及び第二のリン化合物であるハロゲンリン化合物（好ましくは $POCl_3$ ）の組合せステップ、並びに亜リン酸（ H_3PO_3 ）の第二部及び第二のリン化合物の第二部の付加という更なるステップを含む。反応混合物の温度は、付加の間で繰り返されてよい。

【0067】

第二のリン化合物（例えば、 $POCl_3$ ）は、最初の反応混合物を形成するために、最初にカルボン酸、 H_3PO_3 及び希釈剤の混合物に少量ずつ付加（もしくは滴下）することが好ましい。また、最初の反応混合物に H_3PO_3 及び第二のリン化合物を共に第二部の付加量を段階的もしくは勾配的に増量する方法で2回以上に分けて付加することも好ま

10

【0068】

組合せは、適当な反応器具の中で、約65 から100、好ましくは約70 の温度で、よく攪拌することにより実施される。カルボン酸、 H_3PO_3 及び希釈剤の混合物への第二のリン化合物の滴下付加により形成された最初の反応混合物は、その後、最初の増分時間、即ち2時間から約20時間の間、好ましくは約4時間徐々に加熱される。

【0069】

H_3PO_3 の第二部（量）並びに第二のリン化合物の第二部（量）、あるいは両方は、その後、 H_3PO_3 の第二部とハロゲンリンの第二部との間、2から20時間の時間増分をもって、勾配的方法でゆっくり少量ずつ付加される。最初の増分時間にそれぞれの増分時間を足すことにより得られる総反応時間は、約20から30時間の間が好ましい。 H_3PO_3 及び第二のリン化合物の両方の第二部は、2つのステップで付加されるのが好ましい。各々増分で付加される H_3PO_3 の第二部は、最初の反応混合物中に存在する H_3PO_3 の容量の約1/3に等しいことが好ましい。第二のリン化合物の第二部の量は、最初の反応混合物へ滴下付加される第二のリン化合物の容量の約1/3に等しいことが好ましい。

20

【0070】

反応後、水及び所望されるならばトルエンが反応混合物と組合せられ、それによって水性相及び非水性相が形成され、得られる組合せは、固体を溶解させるため、温度約60 から約80 の間に加熱される。トルエンの追加は、反応混合物の粘性が高すぎる場合は都合が良い。トルエンが使用される時、その量は反応混合物の粘性に伴い調整される。水の容量は、使用される希釈剤の容量の約1から約3倍、好ましくは1倍でよい。混合物は、その後約10から40分間激しく攪拌される。水性相は、その後分離され、約8から約24時間、好ましくは16時間、温度約90 から約100 に加熱され、その後生成物であるビスホスホン酸は、当業界における任意の公知手段によって水性相から単離され得る。

30

【0071】

例えば、生成物であるビスホスホン酸は、生成物を沈殿させるため水性相をエタノールと組合せ、得られた懸濁液を任意に約5 に冷却することにより単離され得る。生成物であるビスホスホン酸は、その後当業界における任意の公知手段（例えば、ろ過（重力、吸引）もしくは遠心法／デカンティング）により懸濁液から分離され得る。ここで具体化する乾燥させた生成物の収率は、既存方法の改善であり、70%から80%もしくはそれ以上にすることができる。

40

【0072】

本発明の方法の、上記いずれの態様に4-アミノブタン酸が使用される場合、生成物は結晶性のアレンドロン酸の1水和物である。本発明の方法の、上記いずれの態様に2-（3-ピリジン-3-イル）エタン酸が使用される場合、生成物は結晶性のリセドロンの1水和物である。本発明の方法の、上記いずれの態様に1H-イミダゾール-1-イル酢酸が使用される場合、生成物は結晶性のゾレドロンの1水和物である。カルボン酸にN-（n-ペンチル）-N-メチル-3-アミノプロパン酸が使用される場合、単離される

50

ビスホスホン酸は、イバンドロン酸である。本発明の方法の、いずれの態様に2 - (イミダゾ〔1, 2 - a〕ピリジン - 2 - イル)エタン酸が使用される場合、ミノドロロン酸半水和物が得られる。本発明の実施のいずれの態様に6 - アミノヘキササン酸が使用される場合、ネリドロロン酸が得られる。

【0073】

本発明は、以下の限定的ではない実施例によって説明され得る。

【実施例1】

【0074】

自動攪拌器、温度計、還流コンデンザー及び滴下漏斗を備えた250 mLの円柱反応器具に3 - ピリジン酢酸塩酸塩(6.94 g、0.04モル)、亜リン酸(9.84 g、0.12モル)及びトルエン(50 mL)を添加した。懸濁液を85 に加熱し、酸化塩化リン(11.2 mL、0.12モル)を20分かけて滴下付加した。反応混合物を、その後2.5時間95 に加熱した。反応混合物を65 に冷却した後、水(50 mL)を付加した。固体生成物が完全に溶解するまで、混合物を激しく攪拌した。トルエン及び水性相を分離し、水性相を16時間95 に加熱した。その後水性相を25 に冷却し、最終生成物を沈殿させるために無水エタノール(100 mL)を加えた。懸濁液を5 に冷却し、その温度で1時間保った。白色の生成物をろ過し、無水エタノール(2 × 50 mL)で洗浄し、真空オープン50 で20時間乾燥させ、9.34 g(82%)のリセドロロン酸1水和物を得た。

10

【実施例2】

20

【0075】

自動攪拌器、温度計、還流コンデンザー及び滴下漏斗を備えた250 mLの円柱反応器具に3 - ピリジン酢酸塩酸塩(6.94 g、0.04モル)、亜リン酸(9.84 g、0.12モル)及びシリコーン油(アルドリッチ)(50 mL)を添加した。懸濁液を85 に加熱し、酸化塩化リン(11.2 mL、0.12モル)を45分かけて滴下付加した。反応混合物を、その後2.5時間95 に加熱した。更なる量の酸化塩化リン(3.73 mL、0.04モル)を滴下付加し、反応混合物を95 で更に5時間加熱した。反応混合物を65 に冷却した後、水(50 mL)及びトルエン(50 mL)を付加した。混合物を30分間激しく攪拌した。その後、トルエン相(シリコーン油を含む)と水性相を分離し、水性相を16時間95 に加熱した。その後水性相を5 に冷却し、この温度で5.5時間攪拌した。白色の生成物をろ過し、水(2 × 50 mL)で洗浄し、真空オープンで50 11時間乾燥させ、7.19 g(59%)のリセドロロン酸1水和物を得た。

30

【0076】

注：上記の工程における収率は、乾燥物を基準に計算される。

【実施例3】

【0077】

自動攪拌器、温度計、還流コンデンザー及び滴下漏斗を備えた250 mLの円柱反応器具に3 - ピリジン酢酸塩酸塩(6.94 g、0.04モル)、亜リン酸(9.84 g、0.12モル)及びシリコーン油(シリコーン流体M - 350)(50 mL)を添加した。懸濁液を85 に加熱し、酸化塩化リン(11.2 mL、0.12モル)を30分かけて滴下付加した。反応混合物を、95 から100 に加熱した。95 から100 で4時間後、更なる量の酸化塩化リン(3.73 mL、0.04モル)及び亜リン酸(3.28 g、0.04モル)を付加し、反応混合物を95 から100 で更に17時間加熱した。反応混合物を65 に冷却した後、水(50 mL)及びトルエン(50 mL)を付加した。混合物を10分間激しく攪拌した。その後、トルエン相(シリコーン油を含む)と水性相を分離し、水性相を18時間95 に加熱した。その後それを5 に冷却し、無水エタノール(50 mL)を付加した。混合物をこの温度で4時間攪拌した。その後、白色の生成物をろ過し、無水エタノール(2 × 50 mL)で洗浄し、真空オープンで50 22時間乾燥させ、6.18 g(51%)のリセドロロン酸1水和物を得た。

40

【0078】

50

注：上記の工程における収率は、乾燥物を基準に計算される。

【実施例 4】

【0079】

自動攪拌器、温度計、還流コンデンザー及び滴下漏斗を備えた 250 mL の円柱反応器具に 3 - ピリジン酢酸塩酸塩 (6.94 g、0.04 モル)、亜リン酸 (9.84 g、0.12 モル) 及びシリコーン油 (メルク) (50 mL) を添加した。懸濁液を 84 に加熱し、酸化塩化リン (11.2 mL、0.12 モル) を 30 分かけて滴下付加した。84 で 4 時間後、更なる量の酸化塩化リン (3.73 mL、0.04 モル) 及び亜リン酸 (3.28 g、0.04 モル) を付加し、反応混合物を 84 で更に 20 時間加熱した。反応混合物を 65 に冷却した後、水 (50 mL) 及びトルエン (50 mL) を付加した。混合物を 20 分間激しく攪拌した。その後、トルエン相 (シリコーン油を含む) と水性相を分離し、水性相を 16 時間 95 に加熱した。その後それを 5 に冷却し、無水エタノール (50 mL) を付加した。混合物をこの温度で 4 時間攪拌した。その後、白色の生成物をろ過し、無水エタノール (2 × 75 mL) で洗浄し、真空オーブンで 50 26 時間乾燥させ、9.30 g (76%) のリセドロン酸 1 水和物を得た。

10

【0080】

注：上記の工程における収率は、乾燥物を基準に計算される。

【実施例 5】

【0081】

自動攪拌器、温度計、還流コンデンザー及び滴下漏斗を備えた 250 mL の円柱反応器具に 3 - ピリジン酢酸塩酸塩 (6.94 g、0.04 モル)、亜リン酸 (9.84 g、0.12 モル) 及びシリコーン油 (メルク) (50 mL) を添加した。懸濁液を 70 に加熱し、酸化塩化リン (11.2 mL、0.12 モル) を 20 分かけて滴下付加した。70 で 4 時間後、更なる量の酸化塩化リン (3.73 mL、0.04 モル) 及び亜リン酸 (3.28 g、0.04 モル) を付加し、反応混合物を 70 で更に 2 時間加熱した。その後、更なる量の酸化塩化リン (3.73 mL、0.04 モル) 及び亜リン酸 (3.28 g、0.04 モル) を付加し、反応混合物を 70 で更に 16 時間加熱した。反応混合物を 65 に冷却した後、水 (50 mL) 及びトルエン (50 mL) を付加した。混合物を 10 分間激しく攪拌した。その後、トルエン相 (シリコーン油を含む) と水性相を分離し、水性相を 16 時間 95 に加熱した。その後水性相を 25 に冷却し、無水エタノール (50 mL) を付加した。混合物を 5 に冷却し、この温度で 3 時間攪拌した。その後、白色の生成物をろ過し、無水エタノール (2 × 45 mL) で洗浄し、真空オーブンで 50 で 24 時間乾燥させ、9.41 g (77%) のリセドロン酸 1 水和物を得た。

20

30

【0082】

注：上記の工程における収率は、乾燥物を基準に計算される。

【実施例 6】

【0083】

自動攪拌器、温度計、還流コンデンザー及び滴下漏斗を備えた 500 mL の円柱反応器具に 3 - ピリジン酢酸塩酸塩 (6.94 g、0.04 モル)、亜リン酸 (9.84 g、0.12 モル)、オルトリン酸 (11.80 g、0.12 モル) 及びトルエン (50 mL) を添加した。懸濁液を 90 に加熱し、酸化塩化リン (11.2 mL、0.12 モル) を 20 分かけて滴下付加した。その後、反応混合物を 20.5 時間 95 に加熱した。反応混合物を 80 に冷却した後、水 (50 mL) を付加した。固形生成物が完全に溶解するまで混合物を激しく攪拌した。トルエン相と水性相を分離し、水性相を 95 で 5.5 時間加熱した。水性相を 25 に冷却し、最終生成物を沈殿させるため無水エタノール (50 mL) を付加した。懸濁液を 1 時間 5 へ冷却した。白色の生成物をろ過し、無水エタノール (2 × 20 mL) で洗浄し、65 で 5 時間乾燥させ、7.70 g (68%) のリセドロン酸 1 水和物を得た。

40

【実施例 7】

【0084】

50

自動攪拌器、温度計、還流コンデンザー及び滴下漏斗を備えた2 Lの円柱反応器具に3 - ピリジン酢酸塩酸塩(27.7 g、0.16モル)、亜リン酸(39.4 g、0.48モル)、オルトリン酸(47.2 g、0.48モル)及びトルエン(200 mL)を添加した。懸濁液を90 に加熱し、酸化塩化リン(44.8 mL、0.48モル)を20分かけて滴下付加した。その後、反応混合物を95 で20.5時間加熱した。反応混合物を80 に冷却した後、水(200 mL)を付加した。固形生成物が完全に溶解するまで混合物を激しく攪拌した。トルエン相と水性相を分離し、水性相を5.5時間95 に加熱した。水性相を25 に冷却し、最終生成物を沈殿させるため無水エタノール(200 mL)を付加した。懸濁液を1時間5 に冷却した。白色の生成物をろ過し、無水エタノール(2×80 mL)で洗浄し、65 で5時間乾燥させ、38.2 g(84%)のリセドロン酸1水和物を得た。

10

【実施例8】

【0085】

自動攪拌器、温度計、還流コンデンザー及び滴下漏斗を備えた500 mLの円柱反応器具に3 - ピリジン酢酸塩酸塩(6.94 g、0.04モル)、亜リン酸(9.84 g、0.12モル)及びトルエン(50 mL)を添加した。懸濁液を90 に加熱した。不均質系懸濁液を得るために、3 - ピリジル酢酸及び H_3PO_3 が融解した混合物に、Hyflo Super-Cel 珪藻シリカ(17.50 g、全試薬の50 w/w%)を分割して付加した。その後、酸化塩化リン(11.2 mL、0.12モル)を12分かけて滴下付加した。その後、反応混合物を3時間95 に間加熱した。反応混合物を65 に冷却した後、水(75 mL)を付加した。混合物を30分間激しく攪拌した後、Hyfloをろ過により除去した。トルエン相と水性相を分離し、水性相を16時間95 に加熱した。水性相を25 に冷却し、最終生成物を沈殿させるため無水エタノール(75 mL)を付加した。懸濁液を1時間5 に冷却した。白色の生成物をろ過し、無水エタノール(2×20 mL)で洗浄し、真空オーブンで50 24時間乾燥させ、6.30 g(56%)のリセドロン酸1水和物を得た。

20

【実施例9】

【0086】

自動攪拌器、温度計、還流コンデンザー及び滴下漏斗を備えた2 Lの円柱反応器具に3 - ピリジン酢酸塩酸塩(27.7 g、0.16モル)、亜リン酸(39.4 g、0.48モル)及びトルエン(200 mL)を添加した。懸濁液を90 に加熱した。不均質系懸濁液を得るために、3 - ピリジル酢酸及び H_3PO_3 が融解した混合物に、Hyflo Super-Cel 珪藻シリカ(70 g、全試薬の50 w/w%)を分割して付加した。その後、酸化塩化リン(44.8 mL、0.48モル)を12分かけて滴下付加した。その後、反応混合物を3時間95 に加熱した。反応混合物を65 に冷却した後、水(300 mL)を付加した。混合物を30分間激しく攪拌した後、Hyfloをろ過により除去した。トルエン相と水性相を分離し、水性相を16時間95 に加熱した。水性相を25 に冷却し、最終生成物を沈殿させるため無水エタノール(300 mL)を付加した。懸濁液を1時間5 に冷却した。白色の生成物をろ過し、無水エタノール(2×80 mL)で洗浄し、真空オーブンで50 24時間乾燥させ、31.7 g(71%)のリセドロン酸1水和物を得た。

30

40

【実施例10】

【0087】

自動攪拌器、温度計、還流コンデンザー及び滴下漏斗を備えた250 mLの円柱反応器具に3 - ピリジン酢酸塩酸塩(6.94 g、0.04モル)、亜リン酸(9.84 g、0.12モル)及びトルエン(50 mL)を添加した。懸濁液を90 に加熱し、酸化塩化リン(11.2 mL、0.12モル)を20分かけて滴下付加した。その後、反応混合物を3.5時間95 に加熱した。反応混合物を65 に冷却した後、水(50 mL)を付加した。固形生成物が完全に溶解するまで混合物を激しく攪拌した。トルエン相と水性相を分離し、水性相を16時間95 に加熱した。その後3時間5 に冷却し、この温度で

50

更に40時間攪拌した。白色の生成物をろ過し、水(2×25 mL)で洗浄し、真空オープンで50 24時間乾燥させ、6.38 g(56%)のリセドロン酸1水和物を得た。

【実施例11】

【0088】

自動攪拌器、温度計、還流コンデンザー及び滴下漏斗を備えた250 mLの円柱反応器具に4-アミノブタン酸(GABA)(4.12 g、0.04モル)、亜リン酸(9.84 g、0.12モル)及びトルエン(50 mL)を添加した。懸濁液を85 に加熱し、酸化塩化リン(11.2 mL、0.12モル)を20分かけて滴下付加した。その後、反応混合物を2.5時間95 に加熱した。反応混合物を65 に冷却した後、水(50 mL)を付加した。完全に固形生成物が溶解するまで混合物を激しく攪拌した。トルエン相と水性相を分離し、水性相を16時間95 に加熱した。水性相を25 に冷却し、最終生成物を沈殿させるため無水エタノール(100 mL)を付加した。懸濁液を1時間5 へ冷却した。白色の生成物をろ過し、無水エタノール(2×50 mL)で洗浄し、真空オープンで50 20時間乾燥させ、8.20 g(82%)のアレンドロン酸1水和物を得た。

【実施例12】

【0089】

自動攪拌器、温度計、還流コンデンザー及び滴下漏斗を備えた500 mLの円柱反応器具にGABA(4.12 g、0.04モル)、亜リン酸(9.84 g、0.12モル)、オルトリン酸(11.80 g、0.12モル)及びトルエン(50 mL)を添加した。懸濁液を90 に加熱し、酸化塩化リン(11.2 mL、0.12モル)を20分かけて滴下付加した。その後、反応混合物を20.5時間95 に間加熱した。反応混合物を80 に冷却した後、水(50 mL)を付加した。固形生成物が完全に溶解するまで混合物を激しく攪拌した。トルエン相と水性相を分離し、水性相を5.5時間95 に加熱した。水性相を25 に冷却し、最終生成物を沈殿させるため無水エタノール(50 mL)を付加した。懸濁液を1時間5 へ冷却した。白色の生成物をろ過し、無水エタノール(2×20 mL)で洗浄し、65 5時間乾燥させ、6.80 g(68%)のアレンドロン酸1水和物を得た。

【実施例13】

【0090】

自動攪拌器、温度計、還流コンデンザー及び滴下漏斗を備えた500 mLの円柱反応器具にGABA(4.12 g、0.04モル)、亜リン酸(9.84 g、0.12モル)及びトルエン(50 mL)を添加した。懸濁液を90 に加熱した。不均質系懸濁液を得るために、3-ピリジル酢酸塩酸塩及びH₃PO₃が融解した混合物に、Hyflo Super-Cel 珪藻シリカ(17.50 g、全試薬の50 w/w%)を分割して付加した。その後、酸化塩化リン(11.2 mL、0.12モル)を12分かけて滴下付加した。その後、反応混合物を3時間95 に加熱した。反応混合物を65 に冷却した後、水(75 mL)を付加した。混合物を30分間激しく攪拌した後、Hyfloをろ過により除去した。トルエン相と水性相を分離し、水性相を16時間95 に加熱した。水性相を25 に冷却し、最終生成物を沈殿させるため無水エタノール(75 mL)を付加した。懸濁液を1時間5 に冷却した。白色の生成物をろ過し、無水エタノール(2×20 mL)で洗浄し、真空オープンで50 24時間乾燥させ、5.60 g(56%)のアレンドロン酸1水和物を得た。

【0091】

実施例13におけるゾレドロン酸1水和物(ZLD-Ac)の調整

【0092】

以下の一般的な手法に従って、イミダゾール酢酸(IAA)、亜リン酸(H₃PO₃)及び酸化塩化リン(POCl₃)の反応を6つの実験により行った。それぞれの実験の具体的な条件及び、得られた結果を表1に示す。

【0093】

10

20

30

40

50

自動攪拌器、温度計、還流コンデンザー及び滴下漏斗を備えた円柱反応器具に 1 - イミダゾール酢酸 (I A A)、亜リン酸及び希釈剤 (シリコーン油) を添加する。得られた懸濁液を 75 から 80 に加熱し、酸化塩化リンを滴下付加する。その後、反応混合物を 1 から 3 4 時間 75 から 100 に加熱する。80 から 100 で水を付加する。得られる混合物を約 15 分間激しく攪拌する。〔注・シリコーン油を希釈剤として用いる時、油相と水性相の分離をいっそう良くするためにトルエンを付加する必要がある場合がある。〕その後それらの相を分離する。水性相は、きれいな反応器具に入れられ、13.5 から 19 時間 95 から 100 に加熱される。その後水性相を 5 に冷却し、沈殿物を得るために 2.5 から 4 時間 5 で攪拌後、無水エタノールを付加する。その後白色の生成物をろ過し、無水エタノールで洗浄し、真空オーブンで 50 17 時間から 24 時間乾燥させ、ゾレドロン酸を得る。

10

【 0094 】

水 (26 容量) による再結晶後、ゾレドロン酸 1 水和物を得た (T G A による L O D = 6.3 % から 6.9 %)

【 0095 】

【表 1】

表 1 : IAA, H_3PO_3 及び $POCl_3$ から出発する ZLD-Ac 1水和物の調製

実施例	原材料 (IAAのグラム数)	反応体の比率 (当量数) IAA/ H_3PO_3 / $POCl_3$	希釈剤/IAAの グラム数当り の容量	反応 温度	反応 時間	加水分解 のための 水の容量	相分離を よくする トルエン の付加量	加水分解 時間	無水エタノール の容量 /ZLD-Acの沈 殿のための アセトン	TGA による LOD	収率 (ZLD-Ac のグラム 数)
1	IAA・HCl (5.4g)	1/3.6/4.5	シリコーン油/ 6.5vol.	80°C	24hrs	45ml	50ml	19hrs	90ml (EtOH)	9.1%	79% (7.8g)
4	IAA・HCl (4.9g)	1/3/3.75	シリコーン油/ 5.5vol.	80°C	22hrs	54ml	54ml	19hrs	54ml (EtOH)	6.8%	76% (6.7g)
6	IAA・HCl (5.9g)	1/2/3	シリコーン油/ 5.5vol.	80°C	23hrs	33ml	—	16hrs	200ml (EtOH)	7.9%	38% (4.0g)
7	IAA・HCl (6.0g)	1/4/4	シリコーン油/ 5.5vol.	80°C	11hrs	33ml	33ml	16hrs	33ml (EtOH)	9.3%	74% (8.2g)
8	IAA (12.0g)	1/3/3.75	シリコーン油/ 6.0vol.	80°C	17hrs	72ml	—	16hrs	—	7.7%	72% (20.0g)
9	IAA (70g)	1/3/3.75	シリコーン油/ 7.0vol.	80°C	34hrs	490ml	490ml	16hrs	490ml (EtOH) (還流温度で のEtOHの付 加)	6.3%	59% (95.1g) HPLCによ る精製 98.3%*

・HPLC法:

カラム: Phenomenex Phenyl-Hexyl 5 μ m, 250 $\times$ 4.6mm流動相: 40mM 1% $HClO_4$ 中のオクタンスルホン酸ナトリウム塩, 0.2% H_3PO_4 : メタノール (85:15)

検出: 220nm

フロントページの続き

- (31)優先権主張番号 60/423,337
(32)優先日 平成14年11月1日(2002.11.1)
(33)優先権主張国 米国(US)
(31)優先権主張番号 60/431,838
(32)優先日 平成14年12月9日(2002.12.9)
(33)優先権主張国 米国(US)
(31)優先権主張番号 60/450,193
(32)優先日 平成15年2月25日(2003.2.25)
(33)優先権主張国 米国(US)

早期審査対象出願

- (74)代理人 100117019
弁理士 渡辺 陽一
(74)代理人 100082898
弁理士 西山 雅也
(72)発明者 リドル - ハダス, ラミ
イスラエル国, クファル サバ 4 4 2 4 2, モル ストリート 1 9
(72)発明者 ハレル, ズビ
イスラエル国, 4 4 2 5 3, クファル サバ, レオン ブルム 1
(72)発明者 リフシツ - リロン, レピタル
イスラエル国, 4 6 3 2 2, ヘルズリア, キブツシュ ハアボダ ストリート 1 2 エー, アパー
トメント # 8
(72)発明者 コバレフスキ - イシャイ, エティ
イスラエル国, ネタンヤ 4 2 2 5 5, ソコロフ ストリート ナンバー 6 8

審査官 本堂 裕司

- (56)参考文献 特開平 1 0 - 1 0 1 6 8 5 (J P , A)
特開平 1 1 - 2 6 9 1 8 4 (J P , A)

- (58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

C07F 9/38
C07F 9/58
CA(STN)
REGISTRY(STN)