(19) **UA** (11) **80 023** (13) **C2**

(51)МПК

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ УКРАИНЫ

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ДЕПАРТАМЕНТ ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ УКРАИНЫ

(21), (22) Заявка: a200508269, 27.01.2004

(24) Дата начала действия патента: 10.08.2007

(30) Приоритет: 28.01.2003 HU P03 00227

(46) Дата публикации: 10.08.2007C07F 9/38 20070101AFI20070115RMUA C07F 9/58 20070101ALI20070115RMUA

(86) Заявка PCT:
PCT/HU2004/000009, 20040127

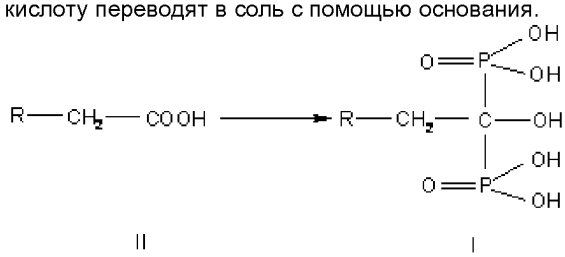
(72) Изобретатель:
Неу Йожеф, HU,
Фишер Янош, HU,
Фодор Томас, HU,
Терли Йожеф, HU,
Дизур Тибор, HU,
Лева Шандор, HU,
Деметер Адам, HU,
Перени Эва, HU

(73) Патентовладелец:
РИХТЕР ГЕДЕОН ВЕДЬЕСЕТИ ДЬЯР РТ., HU

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ 2-ЗАМЕЩЕННОЙ 1-(ГИДРОКСИЭТИЛИДЕН)-1,1-БИСФОСФОНОВОЙ КИСЛОТЫ ИЛИ ЕЕ СОЛИ, ИЛИ ГИДРАТА

(57) Реферат:

Изобретение относится к способу получения замещенной-1-(гидроксиэтилиден)-1, 1-бисфосфоновой кислоты формулы (I) или ее соли, или гидрата, где R имеет значение 3'-пиридильной или 2'-аминоэтильной группы, путем взаимодействия соединения формулы (II) или ее соли, или гидрата с фосфористой кислотой в присутствии метансульфоновой кислоты и пентоксида фосфора, причем продукт формулы (I) выделяют гидролизом с помощью воды, взятой в объеме, эквивалентном объему метансульфоновой кислоты, и использованную метансульфоновую кислоту нейтрализуют основанием и при необходимости полученную кислоту переводят в соль с помощью основания.



II I

Официальный бюлетень "Промышленная собственность". Книга 1 "Изобретения, полезные модели, топографии интегральных микросхем", 2007, N 12, 10.08.2007. Государственный департамент интеллектуальной собственности Министерства образования и науки Украины.

UA 80023 C2

UA 80023 C2

(19) **UA** (11) **80 023** (13) **C2**

(51) Int. Cl.

MINISTRY OF EDUCATION AND SCIENCE OF UKRAINE

STATE DEPARTMENT OF INTELLECTUAL PROPERTY

(12) DESCRIPTION OF PATENT OF UKRAINE FOR INVENTION

(21), (22) Application: a200508269, 27.01.2004

(24) Effective date for property rights: 10.08.2007

(30) Priority: 28.01.2003 HU P03 00227

(46) Publication date: 10.08.2007C07F 9/38 20070101AFI20070115RMUA C07F 9/58 20070101ALI20070115RMUA

(86) PCT application:
PCT/HU2004/000009, 20040127

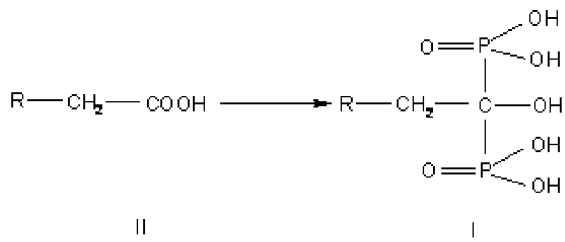
(72) Inventor:
Neu Jozsef, HU,
Fischer Janos, HU,
Fodor Tomas, HU,
Torley Jozsef, HU,
Gizur Tibor, HU,
Levai Sandor, HU,
Demeter Adam, HU,
Perenyi Eva, HU

(73) Proprietor:
RICHTER GEDEON VEGYESZETI GYAR RT., HU

(54) PROCESS FOR THE SYNTHESIS OF 2-SUBSTITUTED 1-(HYDROXY-ETHYLIDENE)-1,1-BISPHOSFONIC ACID AND SALT THEREOF OR HYDRATE

(57) Abstract:

Process for the synthesis of high purity 2-substituted-l-(hydroxy-ethylidene)-1,1-bisphosph onic acid of formula (I), the salts and hydrates thereof - wherein the meaning of R is 3'-pyridyl or 2'-amino-ethylidene group - from compounds of formula (II) - wherein the meaning of R is as described above - or salts and hydrates thereof with phosphorous acid in the presence of methanesulfonic acid using phosphorus pentoxide as reagent and in given case the obtained acid is converted into a salt with base.



II I

Official bulletin "Industrial property". Book 1 "Inventions, utility models, topographies of integrated circuits", 2007, N 12, 10.08.2007. State Department of Intellectual Property of the Ministry of Education and Science of Ukraine.

UA 80023 C2

UA 80023 C2

(19) **UA** (11) **80 023** (13) **C2**

(51)МПК

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ

(12) ОПИС ВИНАХОДУ ДО ПАТЕНТУ УКРАЇНИ

(21), (22) Дані стосовно заявки:
a200508269, 27.01.2004

(24) Дата набуття чинності: 10.08.2007

(30) Дані стосовно пріоритету відповідно до Паризької конвенції : 28.01.2003 HU P03 00227

(46) Публікація відомостей про видачу патенту (деклараційного патенту): 10.08.2007C07F 9/38 20070101AFI20070115RMUA C07F 9/58 20070101ALI20070115RMUA

(86) Номер та дата подання міжнародної заявки відповідно до договору PCT:
PCT/HU2004/000009, 20040127

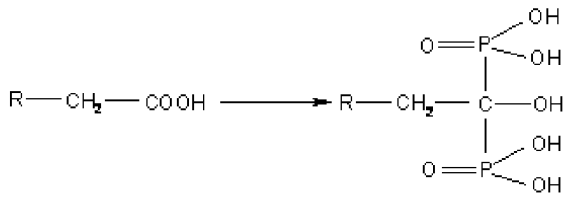
(72) Винахідник(и):
Неу Йожеф , HU,
Фішер Янош , HU,
Фодор Томас , HU,
Терлі Йожеф , HU,
Дізур Тібор , HU,
Лева Шандор , HU,
Деметер Адам , HU,
Перені Ева , HU

(73) Власник(и):
РІХТЕР ГЕДЕОН ВЕДЬЄСЕТІ ДЬЯР РТ., HU

(54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ 2-ЗАМІЩЕНОЇ 1-(ГІДРОКСІЕТИЛІДЕН)-1,1-БІСФОСФОНОВОЇ КИСЛОТИ АБО ЇЇ СОЛІ, АБО ГІДРАТУ

(57) Реферат:

Винахід стосується способу одержання 2-заміщеної-1-(гідроксіетиліден)-1,1-бісфосфонової кислоти формули (I) або її солі, або гідрату, де R має значення 3'-піридильної або 2'-аміноетильної групи, шляхом взаємодії сполуки формули (II) або її солі, або гідрату з фосфористою кислотою в присутності метансульфонової кислоти та пентоксиду фосфору, причому продукт формули (I) виділяють гідролізом за допомогою води, взятої в об'ємі, еквівалентному об'єму метансульфонової кислоти, та використану метансульфонову кислоту нейтралізують основою й при необхідності одержану кислоту переводять у сіль за допомогою основи.



II I

UA 80023 C2

UA 80023 C2

Опис винаходу

Винахід стосується промислового способу одержання 2-заміщених 1-(гідроксіетиліден)-1,1-бісфосфонових кислот формули (I), їхніх солей і гідратів, де R означає 3'-піридильну або 2'-аміноетиліденову групи, фосфонілуванням сполук формули (II) або їхніх солей, у яких значення R описано вище.



II I

Сполуки формули (I) відомі як сполуки, що мають значну біологічну активність, вони є активними компонентами сучасних лікарських препаратів для лікування остеопорозу. Якщо значення R у формулі (I) являє собою 3'-піридильну групу, назва активного компонента - ризедронова (risedronic) кислота і якщо значення R - 2'-аміноетиліденова група, назва кислоти - алендронова (alendronic).

[US 4407761 (Henkel) і US 4621077 (Institute Gentili)] описують синтез 4-аміно-1-(гідроксибутиліден)-1,1-бісфосфонової кислоти, шляхом взаємодії 4-аміномасляної кислоти з фосфористою кислотою і трихлористим фосфором або п'ятихлористим фосфором або оксихлоридом фосфору при 100°C і гідролізом отриманої проміжної сполуки.

Відповідно до іншого способу [з US 4407761] трихлористий фосфор дуже повільно додають при ізотермічній температурі реакції вище точки кипіння. Під час процесу реакційна суміш не залишається гомогенною, перемішування ускладнене через гетерогенні тверді домішки, тому розвиваються "ділянки місцевого перегріву", які викликають проблеми з безпеки й розкид у виходах (45% і 56%). Отриманий продукт характеризують тільки точкою плавлення й молекулярною масою, дані з чистоти не наводяться. Цей процес не застосовний для виробництва в промисловому масштабі.

[У US 4705651 (Institute Gentili)] описана спроба вирішити цю проблему розчиненням 4-аміномасляної кислоти у фосфорній кислоті й фосфонілуванням її трихлористим фосфором. Продукт формули (I) одержують після 6-годинного кип'ятіння з оберненим холодильником із 64%-им виходом. Хибами цього способу є те, що не використовується розчинник, отже, може утворитися твердий полімер, і під час реакції виділяється сильна соляна кислота, що викликає корозію.

Відповідно до способу, представленому [в EP 402152 (HU 211908, Merck)]

4-аміномасляну кислоту розчиняють у метансульфоновій кислоті й здійснюють фосфонілування сумішшю фосфористої кислоти й трихлористого фосфору. Опис попереджає, що при температурі вищій за 85°C, в адіабатичних умовах реакції, суміш стає неконтрольовано екзотермічною, що супроводжується високим тиском і тому не є безпечним.

Оптимальна температура реакцій фосфонілування, в яких використовують трихлористий фосфор, є 90 °C і вище.

[EP 402152 (HU 211908)] розкриває, що ця температура знаходиться в адіабатичному інтервалі саморозігрівання й використання трихлористого фосфору при 90 °C або при більш високій температурі небезпечне. Умова адіабатичної реакції означає, що фактично відсутній теплообмін між реакційною сумішшю і навколишнім середовищем, і тому реакція не керована. З урахуванням вищезгаданих фактів цей спосіб не застосовний для виробництва в промисловому масштабі. Ще однією хибою цього процесу є те, що в ході реакції утворюється сильна соляна кислота, яка викликає корозію, що потребує спеціального і дорогого устаткування.

[US 5019651 (Merck)] розкриває, що бажаних стехіометричних співвідношень досягають, додаючи трихлористий фосфор нижче точки їх кипіння: тобто нижче 71°C, і оптимізації виходу досягають програмуванням температури. Виходи не є постійними (64% і 90%), дані з чистоти не наводяться. Додатковою хибою процесу є те, що протягом реакції утворюється сильна соляна кислота, що викликає корозію.

[EP 715631 (HU 217 362, Merck)] описує, що реакцію фосфонілування здійснюють при безупинному перемішуванні в реакційному резервуарі. Відповідно до опису більш сприятливе співвідношення площа/об'єм покращує теплопередачу, і менший об'єм реакційної суміші знижує можливість несподіваного перегрівання. Хибою цього процесу є те, що потрібне спеціальне й дороге устаткування. У прикладах дані щодо виходу й чистоти не наводяться. В описі стверджується, що під час цієї безупинної роботи можуть утворитися різноманітні димери, олігомери й полімери, що можуть бути наявними як домішки в продукті. В описі говориться, що реакція не завжди відтворювана, можливо через значну кількість побічних продуктів.

Підводячи підсумки описів попередніх процесів, відомих з рівня техніки, встановлено: 1,5-3молі трихлористого фосфору використовується для приготування 1моля 4-аміно-1-(гідроксибутиліден)-1,1-бісфосфонової кислоти. Це означає, що синтез 1моля продукту супроводжується виділенням 4,5-9молей, сухої, такої, що викликає корозію, соляної кислоти, яка має бути згодом нейтралізована. Утворений газоподібний хлористий водень насичують трихлористим фосфором, його витік із системи намагаються мінімізувати за допомогою ефективного конденсатора, що має здатність охолоджувати не менше, ніж, принаймні, до -20°C або навіть нижче.

Відповідно [до WO 01/10874 (Medichemie)] ця задача вирішена за рахунок взаємодії 4-аміномасляної кислоти з фосфористою кислотою в присутності метансульфонового ангідриду, й отриману проміжну сполуку

UA 80023 C2

UA 80023 C2

гідролізують шляхом додавання води й після нейтралізації виділяють натрієву сіль 4-аміно-1-(гідроксибутиліден)-1,1-бісфосфонової кислоти. Але стійкість суміші як агента фосфонілування не досліджено. Оптимальна температура реакції знаходиться в інтервалі 65-75°С. Вихід знаходиться в інтервалі між 65-77%, але дані щодо чистоти не наведені. Хибою цього способу є те, що такий реагент, як метансульфоновий ангідрид, є дуже дорогим.

Основою даного винаходу є те, що сполуки формули (I) можуть також бути синтезовані з використанням вільного від хлору фосфонілуючого реагенту.

Надзвичайним є те, що, виходячи з відомих з рівня техніки процесів, не очікувалося, що суміш метансульфонової кислоти, фосфористої кислоти й пентоксиду фосфору є ефективним фосфонілуючим реагентом, що є більш термічно стійким, ніж відомі реагенти.

Відповідно до вищезгаданих фактів винахід відноситься до розробки нового способу одержання 2-заміщеної-1-(гідроксіетиліден)-1,1-бісфосфонової кислоти формули (I), її солей і гідратів, де R має значення 3'-піридильної або 2'-аміноетиліденової групи, зі сполук формули (II), в яких значення R описано вище, або їхніх солей і гідратів з фосфористою кислотою в присутності метансульфонової кислоти, з використанням пентаоксиду фосфору як реагенту, і в даному випадку одержану кислоту перетворюють на сіль за допомогою основи.

У процесі згідно з даним винаходом мольне співвідношення метансульфонова кислота : фосфориста кислота : пентоксид фосфору в фосфонілуючому реагенті краще знаходиться в інтервалі 1-5:1:0,25-1.

Краще, щоб мольне співвідношення метансульфонова кислота : фосфориста кислота : пентоксид фосфору знаходилося в інтервалі 2,5:1:0,5.

Мольне співвідношення заміщеної алканкарбонової кислоти формули (II) і фосфористої кислоти в фосфонілуючому реагенті знаходиться між 1:2-5, але краще 1:3.

Реакційна суміш за винаходом, яка має мольне співвідношення метансульфонова кислота : фосфориста кислота : пентоксид фосфору 1:1:0,5 може бути безпечною в роботі при 80-85°С, на відміну від суміші фосфонілуючого реагенту, [описаної в EP 402152 (HU 211908)], у якому екзотермічні процеси розкладання вже починаються при цій температурі. У випадку вищезгаданої реагентної суміші ці хімічні процеси не відбуваються протягом півгодини при 100°С, у випадку реагентної суміші метансульфонова кислота: фосфориста кислота: пентоксид фосфору з мольним співвідношенням 2,5:1:0,5 при 120°С, а в разі мольного співвідношення 5:1:0,5 при 130°С, тому фосфонілування може бути проведене безпечно і з гарним виходом при температурі, на 30-50°С нижчій за критичну температуру.

Відповідно до способу за винаходом фосфонілування 2-заміщених-1-(гідроксіетиліден)-1,1-бісфосфонових кислот може бути виконано також при температурі, на 50°С нижчій за критичну температуру з гарним виходом, безпечно й у великому масштабі.

Ще одною перевагою винаходу є те, що не потрібен електрод для нейтралізації соляної кислоти, оскільки суміш фосфонілування не містить галогенід фосфору.

Процес відповідно до винаходу здійснюють в інтервалі температур між 45 і 130°С, краще при 70-110°С.

Наприкінці реакції фосфонілування температуру суміші знижують до 20-80°С, гідролізують об'ємом води, еквівалентним об'єму метансульфонової кислоти, використану метансульфонову кислоту нейтралізують основою й виділяють продукт формули (I). Гідроліз проміжних сполук бісфосфонілування здійснюють додаванням води протягом 3-6 годин при 100-110°С.

Вага використаної води краще така сама, як і об'єм використаної метансульфонової кислоти.

Після гідролізу реакційну суміш охолоджують і частково нейтралізують 30-50% мас. розчином гідроксиду натрію.

2-Заміщена-1-(гідроксіетиліден)-1,1-бісфосфонова кислота формули (I) високої чистоти може бути осаджена при 0-2°С, якщо молі використаного гідроксиду натрію складають 50-120% від молей використаної метансульфонової кислоти.

Перевага такої часткової нейтралізації - порівняно до відомої техніки доведення до pH - полягає в тому, що не потрібен високо толерантний сольовий електрод, використання якого може зіштовхнутися зі складнощами при одержанні як у лабораторії, так і в промисловому масштабі, щільної суспензії.

У даному випадку натрієва сіль високої чистоти утворюється із 2-заміщеної-1-(гідроксіетиліден)-1,1-бісфосфонової кислоти формули (I), синтезованої відповідно до винаходу за допомогою відомих способів, краще з використанням водного розчину гідроксиду натрію.

Таким чином, використовуючи процес за винаходом, сполуки формули (I) та їхні солі можуть бути безпечно отримані в промисловому масштабі з високою чистотою, при використанні реактивів, які менше забруднюють навколишнє середовище, без утворення димерних, олігомерних і полімерних побічних продуктів.

Додаткові переваги процесу полягають у тому, що не потрібне спеціальне устаткування, й регулювання pH щільної суспензії, одержаної під час виділення, є необов'язковим.

Спосіб за винаходом застосовується для виробництва в промисловому масштабі. Ще однією перевагою способу є одержання стабільної фармацевтичної композиції, яка може бути отримана з утворюваного активного інгредієнта високої чистоти (ВЕРХ чистота >99,9%).

Винахід ілюструється такими прикладами.

Приклад 1

Синтез моногідрату 4-аміно-1-(гідроксибутиліден)-1,1-бісфосфонової кислоти (I)

У атмосфері азоту 48,6мл (0,73моля) 98% метансульфонової кислоти і 24,6г (0,3моля) фосфористої кислоти

UA 80023 C2

UA 80023 C2

вміщують у колбу, додають до одержаного розчину двома порціями 21,3г (0,15молей) пентоксиду фосфору й розчиняють при 70-80 °С. Реакційну суміш охолоджують до 40°С, додають 10,3г (0,1моля) 4-аміномасляної кислоти й отриманий таким чином розчин розмішують при 70°С протягом 24 годин. Потім реакційну суміш охолоджують до 40-50°С, додають по краплях 48,6мл води й перемішують розчин при 105-110°С протягом 5 годин. Суміш знову охолоджують і частково нейтралізують 60г 50% розчином NaOH при температурі нижчій за 20°С, потім її охолоджують до 0-2°С і перемішують протягом 2 годин.

Осаджений продукт відфільтровують, промивають 2×20мл води, 20мл ізопропілового спирту й висушують при 50-60°С, що дає 18,1г (0,068молей) названої сполуки у вигляді моногідрату (68%-ий вихід). Чистота за ВЕРХ складає >99%.

У даному випадку продукт перекристалізують з 21-кратного об'єму дистильованої води з 83%-им виходом. Чистота за ВЕРХ складає >99,9%

Приклад 2

Синтез моногидрату 4-аміно-1-(гідроксибутиліден)-1,1-бісфосфонової кислоти (I)

У реакційну колбу в атмосфері азоту завантажують 118,6кг (1,23кмоль) метансульфонової кислоти і 37,9кг (0,462кмоль) фосфористої кислоти й розчиняють при енергійному перемішуванні при 35-40°С. Реакційну суміш охолоджують при 30-35°С і завантажують 5,0кг (35,2моля) оксиду фосфору (V). Після припинення саморозігрівання, температуру суміші підтримують на рівні 70 °С для розчинення оксиду фосфору (V), і потім розчин охолоджують до 38-42°С.

Потім знову завантажують 5,0кг (35,2моля) оксиду фосфору (V) і після припинення саморозігрівання суміш нагрівають до максимальної температури 70°С для розчинення оксиду фосфору (V), а тоді розчин охолоджують до 38-42°С.

Потім знову завантажують 5,0кг (35,2моля) оксиду фосфору (V) і після припинення саморозігрівання суміш нагрівають до максимальної температури 70°С для розчинення оксиду фосфору (V), і потім розчин охолоджують до 42-46°С.

Потім знову завантажують 5,0кг (35,2моля) оксиду фосфору (V) і після припинення саморозігрівання суміш нагрівають до максимальної температури 70°С для розчинення оксиду фосфору (V), і потім розчин охолоджують до 42-46°С.

Потім знову завантажують 5,0кг (35,2моля) оксиду фосфору (V) і після припинення саморозігрівання суміш нагрівають до максимальної температури 70°С для розчинення оксиду фосфору (V), і потім розчин охолоджують до 48-52°С.

Далі знову завантажують 5,0кг (35,2моля) оксиду фосфору (V) і після припинення саморозігрівання суміш нагрівають до максимальної температури 70°С для розчинення оксиду фосфору (V), і потім розчин охолоджують до 50-55°С.

Нарешті, знову завантажують 5,0кг (35,2моля) оксиду фосфору (V) і після припинення саморозігрівання суміш нагрівають до максимальної температури 70°С для розчинення оксиду фосфору (V) і розмішують до повного розчинення.

Загальна кількість оксиду фосфору (V) складає 7×5,0кг=35,0кг (0,246кмоль)

Реакційну суміш охолоджують до 35-40°С, і завантажують 4,0кг (38,76молей) 4-аміномасляної кислоти.

Після припинення саморозігрівання, знову завантажують 4,0кг (38,76молей) 4-аміномасляної кислоти.

Після припинення саморозігрівання, знову завантажують 4,0кг (38,76молей) 4-аміномасляної кислоти.

Після припинення саморозігрівання, знову завантажують 3,9кг (37,79молей) 4-аміномасляної кислоти, після припинення саморозігрівання, суміш нагрівають до 65-75 °С і перемішують при цій температурі протягом 24 годин.

Загальна кількість завантаженої 4-аміномасляної кислоти складає 15,9кг (0,154кмоль).

Після завершення реакції видаляють атмосферу азоту й охолоджують суміш до 50-55 °С. Додають 154,0 літри (154,0кг) води до суміші протягом 60хв. Потім реакційну суміш нагрівають до 105-110°С і перемішують при цій температурі протягом 5 годин. Суміш охолоджують до 0-5°С, і потім розчин 54,2кг (1,355кмоль) гідроксиду натрію в 54,0 літрах (54,0кг) води завантажують з такою швидкістю, щоб підтримувати температуру нижчою 20°С. Потім завантажену речовину промивають 6,0 літрами води й промивний розчин додають до реакційної суміші. Суміш охолоджують до 0-5°С і перемішують при цій температурі протягом 5 годин.

Осаджені кристали центрифугують і промивають 2×30,0 літрами (30,0кг) води і 24,0кг (30,77л) технічного ізопропілового спирту. Вологий продукт висушують під вакуумом 5-15кПа при температурі 50-60°С протягом 5 годин, що дає 25,0кг названої сполуки (вихід 60,7%).

Приклад 3

Синтез тригідрату натрієвої солі 4-аміно-1-(гідроксибутиліден)-1,1-бісфосфо-нової кислоти (I).

25,0кг (93,63моля) Моногідрату 4-аміно-1-(гідроксибутиліден)-1,1-бісфосфонової кислоти суспендують у 50,0 літрах (50,0кг) дистильованої води при 25°С і розчин 3,75кг (93,75молей) гідроксиду натрію в 34,0 літрах (34,0кг) води завантажують з такою швидкістю, щоб підтримувати температуру нижчою 30°С. Потім завантаження промивають 9,5 літрами (9,5кг) води, і промивний розчин додають до реакційної суміші. Суміш нагрівають до 95-100°С і перемішують при цій температурі до розчинення.

Потім суміш охолоджують до 80-85°С, очищають за допомогою 0,5кг активованого вугілля, нагрітого до 95-100°С, і перемішують при цій температурі протягом 10хв. Активоване вугілля відфільтровують і промивають

UA 80023 C2

UA 80023 C2

9,5 літрами (9,5кг) гарячої води (95-100 °С). Прозорий розчин охолоджують при перемішуванні зі швидкістю 100об./хв. протягом 140 хвилин до 0-4°С і перемішують при цій температурі додатково протягом 2 годин.

Осаджені кристали центрифугують і промивають 2 X 24,0 літрами (24,0кг) води і 15,0кг (19,23л) технічного ізопропілового спирту. Вологий продукт висушують під вакуумом 5-15кПа при 45-55°С протягом 10 годин, що дає 25,68кг названої сполуки (вихід 84,39%). Чистота за ВЕРХ складає >99,9%.

Приклад 4

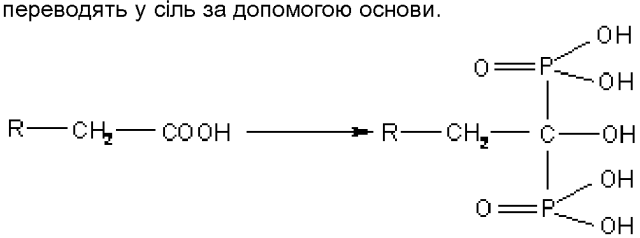
Синтез моногідрату 2-(3'-піридил)-1-гідроксіетиліден-1,1-бісфосфонової кислоти (I)

У колбу додають 48,6мл (0,73моля) 98% метансульфонової кислоти і 24,6г (0,3моля) фосфористої кислоти. Додають 21,3г (0,15молей) пентоксиду фосфору двома частинами до отриманого розчину й розчиняють при 70-80°С. Потім реакційну суміш охолоджують до 40°С й додають 13,7г (0,1моль) 3-піридилоцтової кислоти. Одержаний розчин витримують при 80°С протягом 48 годин і потім при 100 °С протягом 24 годин. Суміш охолоджують до 40-50°С, додають 48,6мл води по краплях, і потім розчин перемішують при 105-110°С протягом 5 годин.

Суміш охолоджують, нейтралізують 60г 50% розчину NaOH, охолоджують до 0-2°С і додатково перемішують протягом наступних 2 годин. Осаджений продукт фільтрують, промивають 2 ×20мл води і 20мл ізопропілового спирту, потім перекристалізують з води і висушують, що дає 16,2г (0,054моля), названого як моногідрат сполуки (54% вихід). Чистота за ВЕРХ складає >99,9%.

Формула винаходу

1. Спосіб одержання 2-заміщеної-1-(гідроксіетиліден)-1,1-бісфосфонової кислоти формули (I) або її солі, або гідрату, де R має значення 3'-піридильної або 2'-аміноетильної групи, при взаємодії сполуки формули (II), де значення R описане вище, або її солі, або гідрату з фосфористою кислотою в присутності метансульфонової кислоти, який **відрізняється** тим, що додатково використовують як реагент пентоксид фосфору і виділяють продукт формули (I) гідролізом за допомогою води, взятої в об'ємі, еквівалентному об'єму метансульфонової кислоти, та використану метансульфонову кислоту нейтралізують основою й при необхідності одержану кислоту переводять у сіль за допомогою основи.



II I

2. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що мольне співвідношення метансульфонова кислота : фосфориста кислота : пентоксид фосфору підтримують в інтервалі 1-5:1:0,25-1.

3. Спосіб за пп. 1 або 2, який **відрізняється** тим, що мольне співвідношення заміщеної алканкарбонової кислоти формули (II), де значення R описане вище, і фосфористої кислоти підтримують в інтервалі 1:2-5.

Офіційний бюлетень "Промислоава власність". Книга 1 "Винаходи, корисні моделі, топографії інтегральних мікросхем", 2007, N 12, 10.08.2007. Державний департамент інтелектуальної власності Міністерства освіти і науки України.

UA 80023 C2

UA 80023 C2