

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

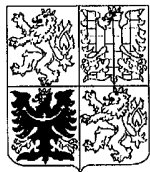
1999 -2836

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

C 07 F 9/38

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **06.02.1998**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **11.02.1997**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1997/2197267**

(33) Země priority: **CA**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **17.05.2000**
(Věstník č. 5/2000)

(86) PCT číslo: **PCT/CA98/00091**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO98/34940**

(71) Přihlašovatel:

APOTEX INC., Weston, CA;

(72) Původce:

Kubela Rudolf, Stouffville, CA;

Tao Yong, Richmond Hill, CA;

(74) Zástupce:

Čermák Karel Dr., Národní třída 32, Praha 1,

110 00;

(54) Název přihlášky vynálezu:

Způsob přípravy kyseliny 4-amino-1-hydroxybutyliden-1,1-bifosfonové a jejích solí

(57) Anotace:

Způsob přípravy zahrnuje: (a) reakci 4-aminobutanové kyseliny se směsí kyseliny fosforité a chloridu fosforitého v roztoku poly(alkylenglykolu) nebo jeho derivátů při výhodné teplotě, jako je teplota mezi asi 45 °C a asi 150 °C; a (b) hydrolýzu fosforitých meziproductů zahříváním reakční směsi za přítomnosti vody a odebrání uvedené 4-amino-1-hydroxybutyliden-1,1-bifosfonové kyseliny nebo jejích solí. Poly(alkylenglykol) nebo jeho deriváty mohou být vybrány z poly(alkylenglykolu) obecného vzorce $R_1O-(Q-CH_2O)_nR_2$, kde R_1 a R_2 jsou různé nebo stejné a znamenají vodíkový atom, nižší alkyl nebo nižší acyl, Q je $-CH(CH_3)$ nebo $-CH_2$ a n je číslo mezi 4 a asi 250.

01-1763-99

PV 2836-99

Způsob přípravy kyseliny 4-amino-1-hydroxybutyliden-1,1-bifosfonové a jejích solí

Oblast techniky:

Je poskytnut způsob přípravy 4-amino-1-hydroxybutyliden-1,1-bifosfonové kyseliny nebo jejích solí, který zahrnuje:

a) reakci kyseliny 4-aminobutanové kyseliny s kyselinou fosforitou a chloridem fosforitým za přítomnosti polyalkylen(glykolu); a

b) izolování uvedené 4-amino-1-hydroxybutyliden-1,1-bifosfonové kyseliny nebo jejích solí.

Dosavadní stav techniky:

Tento vynález se týká zlepšeného výrobního postupu přípravy 4-amino-1-hydroxybutyliden-1,1-bifosfonové kyseliny nebo jejích solí, kdy je získán konečný produkt ve vyjimečně čisté formě.

Byla uvedena řada postupů přípravy omega-amino-1-hydroxyalkyliden-1,1-bifosfonových kyselin obecně a 4-amino-1-hydroxybutyliden-1,1-bifosfonové kyseliny konkrétně. Syntézy v podstatě sestávají z reakce odpovídající omega-aminokyseliny se směsí kyseliny fosforité a jednoho ze tří chloridů fosforu - chloridu fosforitého, oxychloridu fosforitého nebo chloridu fosforečného, potom zchlazením reakční směsi vodou nebo neoxidující vodnou kyselinou, následně zahříváním k hydrolýze fosforitých meziproductů na finální produkt.

Patent US 4 407 761 (Blom a kol.), od Henkel Kommanditgesellschaft uvádí, jak také připravit 4-amino-1-hydroxybutyliden-1,1-bifosfonovou kyselinu namísto bifosfonových kyselin. Reakce se provádí při asi 100 °C

v chlorbenzenu jako ředidlo, které nerozpouští reakční složky a slouží pouze jako tepelný nosič. Reakce začíná jako dvoufázový systém, v němž tavenina postupně houstne na nemíchatelnou hmotu. Částečně pevná lepivá hmota se nakonec převede na tvrdý, rigidní materiál potažený po stěnách reakční nádoby, což brání hladkému tepelnému přenosu. Postup může být vhodný pro laboratorní přípravu v gramových množstvích produktu, nicméně pro průmyslovou výrobu není přijatelný a není dokonce ani odůvodněný pro modelové zvětšené měřítko.

Výše popsané vady postupy byly uvedeny Kieczykowskim a kol., který v kanadské patentové přihlášce 2 018 477 a 2 044 923 pro Merck & Co. popisuje řešení problému se solidifikací. K solubilizaci reakčních složek a k jejich udržení ve formě tekutiny do dokončení reakce byla použita methansulfonová kyselina. Ačkoliv byly vyřešeny problémy s fyzikálními charakteristikami reakce, problém s bezpečností zůstal. Methansulfonová kyselina reaguje s chloridem fosforitým a za adiabatických podmínek se reakce samovolně zahřívá při 85 °C a nekontrolovatelně exotermní je při teplotě nad 140 °C. Tato skutečnost byla zjištěna autory vynálezu a je zdůrazněna v příkladu 1 obou kanadských patentových přihlášek (2 018 477 a 2 044 923). Poněkud podrobněji je autory (Kieczykowski a kol) popsána bezpečnost v článku v J. Org.Chem. 1995, 60, 8310-8312.

Podstata vynálezu:

Předložený vynález řeší oboje, problémy se solidifikací i bezpečností, použitím poly(alkylenglykolu) nebo jeho derivátů. Poly(alkylenglykol) solubilizuje reakční složky a nereaguje s reaktanty za vzniku nekontrolovaných reakcí. Postup je vhodný pro komerční výrobu a může být přenesen do většího měřítko do velkých nádob bez nebezpečí nárůstu teplot. Reakce může také probíhat při zvýšených teplotách.

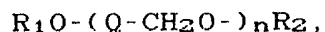
Jelikož jsou polyalkylenglykoly a jeho deriváty rozpustné ve vodě, může být reakční směs zchlazována ve vodě, meziprodukty následně hydrolyzovány a finální produkt izolován přímo.

Předložený způsob přípravy tedy popisuje způsob přípravy 4-amino-1-hydroxybutyliden-1,1-bifosfonové kyseliny nebo jejích solí, který zahrnuje:

(a) reakci 4-aminobutanové kyseliny se směsí kyseliny fosforité a chloridu fosforitého v roztoku poly(alkylenglykolu) nebo jeho derivátů při vhodné teplotě, jako je teplota mezi asi 45 °C a asi 150 °C; a

(b) hydrolyzu fosforitých meziproduktů zahříváním reakční směsi za přítomnosti vody a odebrání uvedené 4-amino-1-hydroxybutyliden-1,1-bifosfonové kyseliny nebo jejích solí.

Poly(alkylenglykol) nebo jeho deriváty mohou být vybrány z poly(alkylenglykolu) obecného vzorce



kde R_1 a R_2 jsou různé nebo stejné a znamenají vodíkový atom, nižší alkyl nebo nižší acyl,

Q je $-CH(CH_3)$ nebo $-CH_2$ a

n je číslo mezi 4 a asi 250.

Takovou výhodnou sloučeninou je poly(ethylenglykol).

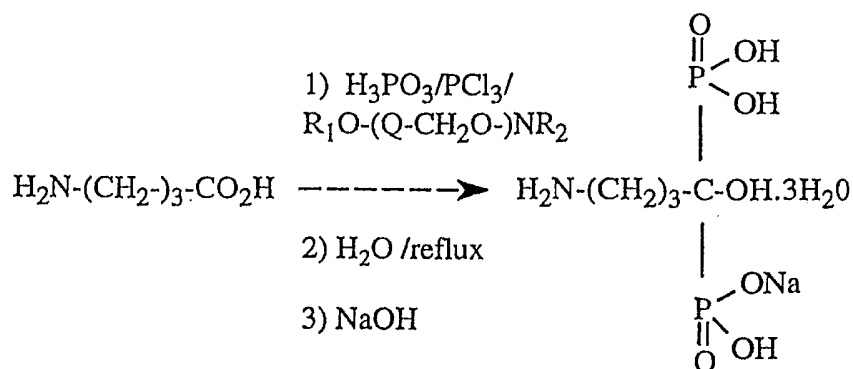
Bylo zjištěno, že kyselina 4-amino-1-hydroxybutyliden-1,1-bifosfonová může být získána bezpečným způsobem, ve vysokém výtěžku a čistotě, pokud se použije uvedený postup podle vynálezu. Hlavní znak vynálezu je v použití poly(alkylenglykolu) nebo jeho derivátů při fosfonylační reakci. Přítomnost těchto polymerů usnadňuje solubilizaci reakčních složek a udržuje směs v homogenní formě od začátku do ukončení reakce. Hydrolyza vytvořených fosforitých meziproduktů může být dokončena v té samé směsi, a pokud je

to žádoucí, při úpravě pH na asi 4,3, sodná sůl uvedené bifosfonové kyseliny může být získána přímo a izolována v čisté formě a, pokud je to nezbytné, může být rekrystalizována z horké vody.

Kyselina 4-aminobutanová a kyselina fosforitá jsou suspendovány v poly(alkylenglykolu) nebo jeho derivátech a reagují s chloridem fosforitým při vhodné teplotě, například asi 45 °C a 150 °C, výhodně při asi 70 °C, přičemž při této teplotě je reakce ukončena po asi 3 hodinách. Výhodný poměr aminokyseliny ku kyselině fosforité a chloridu fosforitému je asi 1:1:2. Ke snížení viskozity reakční směsi se může použít jako ředidlo inertní rozpouštědlo, nicméně to není podstatné, neboť se tím neovlivňuje výtěžek nebo čistota finálního produktu. Pokud je to potřebné, přidávají se tato ředidla v jakémkoliv stupni fosfonylační reakce.

Příklady poly(alkylenglykolů), které mohou být použity, jsou poly(ethylenglykol) a poly(propylenglykol) o průměrné molekulové hmotnosti M.W. od asi 200 do asi 10 000. Terminální hydroxyskupiny poly(alkylenglykolů) mohou být nechráněné, nebo jedna z nich nebo obě mohou být chráněny jako nižší alkylethery nebo estery.

Reakci lze schematicky znázornit takto:



kde R_1 a R_2 jsou stejné nebo různé a znamenají atom vodíku, nižší alkyl nebo acyl;

Q je $-\text{CH}_2-$ nebo $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ a

n je číslo mezi 4 a asi 250.

Sloučeniny uvedené v názvu ve farmaceutických kompozicích jsou vhodné pro léčení některých kostních onemocnění, jako je osteoporóza a hyperkalcemie u zhoubného bujení.

Příklady provedení vynálezu:

Příklad 1

Příprava 4-amino-1-hydroxybutyliden-1,1-bifosfonové kyseliny v PEG 400 s použitím toluenu jako ředidla

Pětilitrová baňka byla vybavena mechanickým míchadlem, teploměrem, chladičem a přídavnou nálevkou pro vyrovnávání tlaku. Systém byl napojen na alkalickou pračku a propláchnut dusíkem. Baňka byla naplněna 830 g PEG 400, 300 g (2,91 mol) 4-aminobutanové kyseliny a 230,5 g (2,91 mol) kyseliny fosforité. Po 15 minutách míchání, bez zahřívání nebo chladičí lázně, byla reakční teplota směsi zvyšována od 20 °C do 35 °C. Najednou bylo přidáno 750 ml toluenu, následovalo přidávání po kapkách 405 ml (4,65 mol) chloridu fosforitého. Ve 30 minutách bylo přidáno kolem 50 % objemu PCl_3 , a vnitřní teplota směsi se zvýšila na 50 °C při aplikaci vnějšího ohřevu, a zbývající chlorid fosforitý byl přidáván kontinuálně po dobu 30 minut při vnitřní teplotě 65 °C až 75 °C, potom se směs ponechala stárnout při 75 °C po 4 hodiny. Směs byla ochlazená na 25 °C, zředěna 900 ml toluenu a po 10 minutách přidána do 5litrové baňky obsahující 1500 ml intenzivně míchané studené vody. Po ukončení přidávání dosáhla teplota dvoufázového systému 65 °C, který byl potom ochlazen na 25 °C. Míchání bylo přerušováno, aby se mohly vrstvy oddělovat, nižší vodná vrstva byla převedena pomocí vakua do 12litrové baňky a zahřívána pod refluxem. 150 ml

destilátu bylo spojeno, aby se zvýšila vnitřní teplota směsi na 105 - 106 °C. Po výměně umístění chladiče byla směs refluxována po 4 hodiny, potom byla ochlazená na 20 °C a za míchání byl produkt vysrážen jako bílá krystalická pevná látka pomalým přidáváním 3000 ml acetonu. Suspenze byla ochlazená na 0-3 °C a ponechána stárnout při této teplotě 5 hodin. Produkt byl spojen filtrací, promyt 2 x 300 ml chladného (10-15 °C) 50% vodného acetonu. Výtěžek byl po sušení vzduchem při 50 °C 453 g (58,3 %).

Výsledek mikrochemické analýzy:

Vypočteno pro $C_4H_{13}NO_7P_2 \cdot H_2O$:

Teorie: C 17,98 %, H 5,66 %, N 5,24 %,

Nalezeno: C 18,08 %, H 5,59 %, N 5,14 %.

Příklad 2

Příprava 4-amino-1-hydroxybutyliden-1,1-bifosfonové kyseliny v PEG 400 bez použití ředidla

Začíná se se 100 g (0,97 mol) 4-aminobutanové kyseliny, 79,5 g (0,97 mol) kyseliny fosforité a 176 ml (1,94 mol) chloridu fosforitého ve 277 g PEG 400 va 2litrové baňce, a experiment byl prováděn stejně, jako je popsáno v příkladu 1 až do ukončení 4hodinového stárnutí při 75 °C, s tím rozdílem, že nebyl použit ke zředění reakční směsi toluen. Směs byla ochlazená na 20 °C a pomalu, za intenzivního míchání, po dobu 30 minut, bylo přidáváno 500 ml vody za vnějšího chlazení pouze vzduchem. Ohřev při ředění a rozkladu nezreagovaných výchozích fosforitých materiálů způsobil, že teplota reakční směsi se zvýšila na 75 °C. Prostřednictvím olejové lázně byla směs ohřívána pod refluxem (vnitřní teplota 105 - 106 °C) a refluxována po 4 hodiny. Po zpracování, jak je popsáno v příkladu 1, bylo získáno 152,0 g (58,7 %) sloučeniny uvedené v názvu.

Příklad 3

Příprava 4-amino-1-hydroxybutyliden-1,1-bifosfonové kyseliny v acetaldehyd-PEG-methyletheru 400

Pětilitrová baňka vybavená mechanickým míchadlem, teploměrem, chladičem a přídavnou nálevkou pro vyrovnávání tlaku, byla napojena na alkalickou pračku a systém byl propláchnut dusíkem. Baňka byla naplněna 700 g (2,0 mol) poly(ethylenglykol)methyletheru 350. Po kapkách bylo přidáváno 145 ml (2,0 mol) acetylchloridu po dobu 10 minut a teplota směsi se zvýšila z 20 °C na 48 °C. Po ochlazení směsi na 30 °C byla baňka dále naplněna 200 g (1,94 mol) 4-aminobutanové kyseliny a 159 g (1,94 mol) kyseliny fosforité. Po 50 minutách míchání, bez zahřívání nebo chlazení, bylo přidáváno po kapkách 338 ml (3,88 mol) chloridu fosforitého po dobu 35 minut. Po ukončení přidávání byla vnitřní teplota směsi zvýšena z 53 °C na 70 °C a ponechána stárnout 4 hodiny. Za vnějšího chlazení, po dobu 1 hodiny, bylo do směsi přidáváno 1200 ml vody, potom byla zahřívána pod refluxem (112 °) po 3 hodiny. Obsah baňky byl ochlazen na 20 °C a bylo přidáno 2000 ml acetonu (do 12litrové baňky). Krystalizace produktu bylo dosaženo ochlazením směsi na 3 °C, očkováním a ponecháním zrát po 2 hodiny. Kyselina 4-amino-1-hydroxybutyliden-1,1-bifosfonová byla spojena filtrací, koláč byl promyt 2 x 250 ml ledově chladného 50% vodného acetonu a sušen na vzduchu při 50 °C do konstantní hmotnosti. Výtěžek byl 290,0 g (56,2 %).

Příklad 4

Příprava monosodné soli 4-amino-1-hydroxybutyliden-1,1-bifosfonové kyseliny, trihydrátu

Experiment, v měřítku 36,1 g (0,35 mol) 4-aminobutanové kyseliny v 1litrové baňce, se prováděl až do ukončení

4hodinové hydrolýzy při 105 - 106 °C a ochlazení směsi na 20 °C, jak je popsáno v příkladu 1. Potom bylo pH roztoku upraveno na 4,3 pomocí 50% hydroxidu sodného a při 20 °C se vytvořily dvě vrstvy. Spodní vrstva byla oddělena, ochlazená na 2-3 °C a ponechána stárnout 16 hodin. Krystalický produkt byl spojen filtrací, promyt 2 x 75 ml ledově chladné vody a sušen na vzduchu při 50 °C. Výtěžek kyseliny 4-amino-1-hydroxybutyliden-1,1-bifosfonové byl 66,0 g (58 %).

Výsledek mikrochemické analýzy:

Vypočteno pro $C_4H_{12}NO_7P_2Na \cdot 3 H_2O$:

Teorie: C 14,77 %, H 5,58 %, N 4,31 %,

Nalezeno: C 14,94 %, H 5,48 %, N 4,12 %.

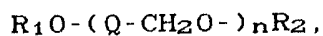
V rozsahu tohoto vynálezu je možno provést mnoho změn v jeho provedeních. Předpokládá se, že všechny materiály zde obsažené jsou pro vynález pouze ilustrativní, a neomezují jeho rozsah.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Způsob přípravy 4-amino-1-hydroxybutyliden-1,1-bifosfonové kyseliny nebo jejích solí

v y z n a č u j í c í s e t í m , ž e zahrnuje:

a) reakci kyseliny 4-aminobutanové se směsí kyseliny fosforité a chloridu fosforitého za přítomnosti poly(alkylenglykolu) obecného vzorce



kde R_1 a R_2 jsou různé nebo stejné a znamenají vodíkový atom, nižší alkyl nebo nižší acyl,

Q je $-CH(CH_3)$ nebo $-CH_2$ a

n je číslo mezi 4 a asi 250; a

b) izolování uvedené 4-amino-1-hydroxybutyliden-1,1-bifosfonové kyseliny nebo jejích solí.

2. Způsob podle nároku 1 v y z n a č u j í c í s e t í m ,
ž e s e uvedená reakce provádí v poly(ethylenglykolu) o
průměrné molekulové hmotnosti ~~4.400~~ 400.

3. Způsob podle nároku 2 v y z n a č u j í c í s e t í m ,
ž e uvedená reakce probíhá při teplotě od 45 °C do 150 °C.

4. Způsob podle nároku 3 v y z n a č u j í c í s e t í m ,
ž e s e 4-amino-1-hydroxybutyliden-1,1-bifosfonová kyselina
nebo její soli izoluje.

5. Způsob výroby 4-amino-1-hydroxybutyliden-1,1-bifosfonové kyseliny nebo jejích solí použitím poly(alkylenglykolu) a

jeho derivátů ve fosfonylační reakci.

6. Způsob podle nároku 5 v y z n a č u j í c í s e t í m ,
ž e poly(alkylenglykolem) je poly(ethylenglykol).

7. Způsob podle nároku 6 v y z n a č u j í c í s e t í m ,
ž e se uvedená reakce provádí v poly(ethylenglykolu) o
průměrné molekulové hmotnosti M_n 400.

8. Způsob podle nároku 7 v y z n a č u j í c í s e t í m ,
ž e uvedená reakce probíhá při teplotě od 45 °C do 150 °C.

9. Způsob podle nároku 8 v y z n a č u j í c í s e t í m ,
ž e se 4-amino-1-hydroxybutyliden-1,1-bifosfonová kyselina
nebo její soli izoluje.

10. Způsob podle nároku 1,2, nebo 3 v y z n a č u j í c í s e
t í m , ž e teplota je kolem 70 °C.

11. Způsob podle nároku 5, 6 nebo 7 v y z n a č u j í c í s e
t í m , ž e teplota je kolem 70 °C.