

**MEMÓRIA DESCRITIVA**

**DA**

**PATENTE DE INVENÇÃO**

**Nº 94.306**

**NOME:** MERCK & CO., INC., norte-americana, industrial, com sede em Rahway, New Jersey 07065-0906, Estados Unidos da América do Norte

**EPÍGRAFE:** "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DO ÁCIDO 4-AMINO-1-HIDROXIBUTILIDENO-1,1-BISFOSFÓNICO OU DOS SEUS SAIS"

**INVENTORES:** GERALD R.KIECZYKOWSKI; DAVID G.MELILLO e RONALD B. JOBSON

Reivindicação do direito de prioridade ao abrigo do artigo 4º da Convenção da União de Paris de 20 de Março de 1883.  
9 de Junho de 1989 sob o No.363,820 nos Estados Unidos da América do Norte



MERCK & CO., INC.

"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DO ÁCIDO 4-AMINO-1-HIDROXIBUTILIDENO-  
-1,1-BISFOSFÔNICO OU DOS SEUS SAIS"

=====

MEMÓRIA DESCRITIVA

Resumo

O presente invento diz respeito a um processo para a preparação do ácido 4-amino-1-hidroxiutilideno-1,1-bisfosfônico ou dos seus sais que compreende:

(a) a reação do ácido 4-aminobutírico com uma mistura de ácido fosforoso e  $\text{PCl}_3$  na presença de ácido metanossulfônico; e

(b) a recuperação do referido ácido 4-amino-1-hidroxiutilideno-1,1-bisfosfônico ou dos seus sais.

### Fundamento do Invento

Este invento refere-se a um processo melhorado para a preparação do ácido 4-amino-1-hidroxiutilideno-1,1-bisfosfónico ou dos seus sais, onde o produto final é obtido numa forma particularmente pura e com elevados níveis de rendimento num processo de recipiente único.

Sabe-se, de acordo com a U.S. Patent 4 467 761, preparar o ácido 4-amino-1-hidroxiutilideno-1,1-bisfosfónico pela reacção de um ácido aminocarboxílico com um reagente de fosforação e, em seguida, hidrolizando a mistura de reacção pela adição de ácido clorídrico concentrado com aquecimento. Resultam problemas desta reacção visto que não permanece homogénia e ocorre uma solidificação local. Esta solidificação é causa de rendimentos variáveis, os quais resultam em parte da natureza exotérmica da reacção com desenvolvimento de pontos quentes. Além disso, para se fazer o sal de sódio utilizando os processos da técnica anterior requer-se o isolamento do ácido 4-amino-1-hidroxiutilideno-1,1-bisfosfónico e um passo adicional para o converter para o sal monossódico.

O presente invento resolve estes problemas permitindo que a reacção permaneça fluida e homogénia, tornando possível o fabrico comercial, reduzindo o número de passos do processo e proporcionando uma grande melhoria no rendimento do isolado, de 45-50 % para 65-70 %.

### Sumário do Invento

O presente invento proporciona um processo para a preparação do ácido 4-amino-1-hidroxiutilideno-1,1-bisfosfónico ou dos seus sais que compreende:

(a) a reacção do ácido 4-aminobutírico com uma mistura de ácido fosforoso e tricloreto de fósforo ( $\text{PCl}_3$ ) na presença de ácido metanossulfónico; e

(b) a recuperação do referido ácido 4-amino-1-hidroxibutildirideno-1,1-bisfosfónico ou dos seus sais.

A reacção pode ser conduzida, se desejado, na presença de um diluente orgânico inerte que não solubilize o produto de reacção e a uma temperatura desde 45 °C até 125 °C, ainda que isto não seja necessário quando é utilizado o ácido metanossulfónico.

#### Descrição Detalhada do Invento

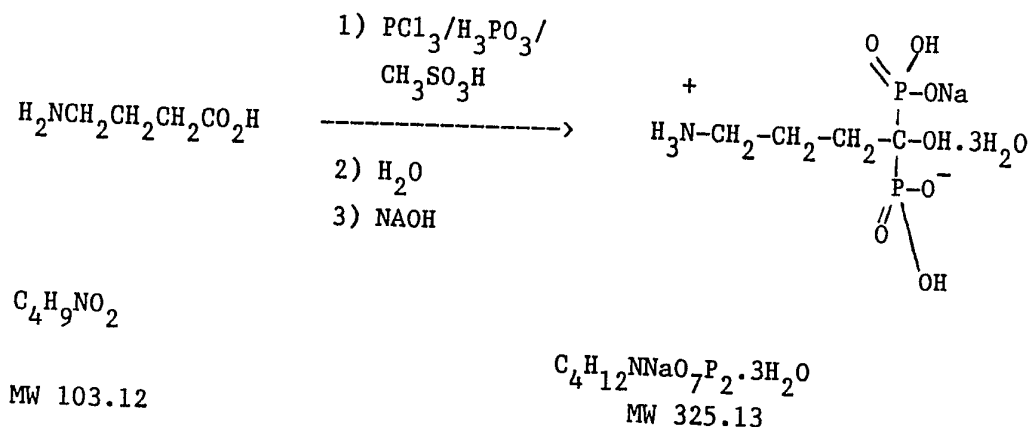
Verificou-se agora que o ácido 4-amino-1-hidroxibutildirideno-1,1-bisfosfónico ou os seus sais cristalizados e puros podem, surpreendentemente, ser obtidos com rendimentos elevados quando se utiliza o processo do invento. O invento envolve a reacção de um ácido aminocalcanocarboxílico com reagentes de fosfonação na presença de ácido metanossulfónico e a recuperação do ácido 4-amino-1-hidroxibutildirideno-1,1-bisfosfónico ou dos seus sais. O composto é directamente cristalizado a partir da mistura de reacção com um rendimento de cerca de 90 % após o término da reacção, hidrólise e ajustamento do pH até 4,3, sem necessidade de nenhuma purificação posterior.

O ácido aminocalcanocarboxílico que pode ser utilizado é o ácido 4-aminobutírico. A reacção de fosfonilação tem geralmente lugar a temperaturas entre 45 ° até 125 °C, preferivelmente a cerca de 65 °C.

São utilizadas, por mole de ácido aminocarboxílico, preferivelmente de 1 até 2, particularmente 1,5 moles de  $H_3PO_4$  e de 1 até 2,5, particularmente 2,4 moles de  $PCl_3$ . Se desejado, podem ser utilizados na reação diluentes orgânicos inertes, que não solubilizem o produto da reação, particularmente hexano ou hidrocarbonetos clorados, tais como clorobenzeno, tetracloreto, tetracloretileno e tricloretileno. Não é necessário utilizar um diluente quando é utilizado ácido metanossulfônico na reação.

Em geral, a hidrólise está completa após cerca de 3 horas de ebulição sob refluxo, como se mostrou por teste cromatográfico da solução de reação.

A reação é esquematicamente representada como se segue:



O tri-hidrato do sal monossódico do ácido 4-amino-1-hidroxiutilideno-1,1-bisfosfônico aqui descrito é útil como composição farmacêutica e para o tratamento ou prevenção de doenças que envolvem a reabsorção óssea. Tais doenças, como a hipercalemia maligna, doença de Paget e osteoporose, são

vantajosamente tratadas com tri-hidrato do sal monossódico do ácido 4-amino-1-hidroxiutilidano-1,1-bisfosfônico feito de acordo com o processo do presente invento.

Outros sais farmacêuticamente aceitáveis, tais como por exemplo sais de cálcio e de potássio, podem ser preparados de acordo com os processos do presente invento e estão incluídos dentro do seu âmbito.

Os exemplos seguintes são ilustrativos da prática do invento sem de qualquer maneira ser limitantes.

# EXEMPLO 1

## Preparação do tri-hidrato do sal monossódico do ácido 4-amino-1-hidroxibutilideno-1,1-bisfosfônico

Um frasco de 250 mL foi equipado com um agitador mecânico, um termopar, um funil de carga e um condensador de refluxo através do qual se faz circular água salgada a  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ . O sistema foi ligado a um depurador de gás cáustico que coloca uma pressão de suporte de 7-10 psi ( $48-69\text{ kNm}^{-2}$ ) no sistema. O sistema foi passado por jacto de azoto e carregado com 20 g (0,19 mol) de ácido aminobutírico, 80 mL de ácido metanossulfônico e 24 g (0,29 mol) de ácido fosforoso.

Para operações em maior escala, o ácido metanossulfônico pode ser carregado em primeiro lugar, seguido pelo ácido 4-aminobutírico e ácido fosforoso.

Ao fazer-se a mistura, o calor de neutralização e de solução aumenta a temperatura de reacção até  $75\text{ }^{\circ}\text{C}$ . A suspensão foi curada durante 15 minutos a  $70-75\text{ }^{\circ}\text{C}$  do que resultou uma solução incolor e límpida. A solução foi arrefecida até  $35\text{ }^{\circ}\text{C}$  e foi adicionado cuidadosamente durante 20 minutos 40 mL (0,46 mol) de tricloreto de fósforo ( $\text{PCl}_3$ ). A mistura de reacção foi em seguida aquecida até  $65\text{ }^{\circ}\text{C}$  e curada a esta temperatura durante 20 horas.

Não se deverá permitir que a temperatura de reacção suba muito acima dos  $65\text{ }^{\circ}\text{C}$ . A reacção torna-se de auto-aquecimento acima dos  $85\text{ }^{\circ}\text{C}$  e sob condições adiabáticas a temperatura aumentará regularmente. A cerca de  $150\text{ }^{\circ}\text{C}$  ocorre uma exotermia acompanhada por uma grande libertação de pressão. Recomenda-se

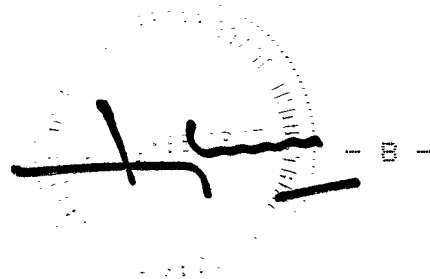
por conseguinte que a reacção seja imediatamente extinta em água fria se a temperatura alcançar 95 °C.

A mistura de reacção foi em seguida arrefecida até 25 °C e adicionada a 200 mL de água desionizada durante 5 minutos. O frasco foi lavado com um adicional de 100 mL de água e a solução combinada foi curada a 95-100 °C durante 5 horas.

A mistura de reacção foi arrefecida até 25 °C e mantida a 20-25 °C enquanto o pH foi ajustado para 4,3 com cerca de 60 mL de NaOH a 50 %. A suspensão branca resultante foi em seguida arrefecida até 0-5 °C e curada durante 1 hora. O pH foi ajustado para 4,3, se necessário, e a suspensão foi curada a 0-5 °C durante um adicional de 2 horas.

O produto foi recolhido por filtração, em seguida foi lavado com 2 x 50 mL de água fria (0-5 °C) e 100 mL de EtOH a 95 %. O rendimento, após secagem ao ar a 40 °C até se obter peso constante, foi de 56,4 g (90 %).



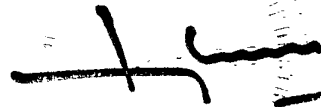


## EXEMPLO 2

### Análise do tri-hidrato do sal monossódico do ácido 4-amino-1-hidroxiutilideno-1,1-bisfosfónico

O produto de reacção do Exemplo 1 foi analisado, com os seguintes resultados:

| <u>Testes</u>                         | <u>Resultados</u>                                                   |
|---------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|
| cor, forma, aparência                 | pó cristalino, fino, branco,<br>que flui livremente                 |
| Tamanho de partícula                  | 10-100 $\mu$ , média < 50                                           |
| Ponto de fusão                        | intercalado a 245, começa a<br>fundir a 257, decompõe-se a<br>262,5 |
| Ensaio (titulação<br>por NaOH)        | 99,7 %                                                              |
| Ensaio (titulação<br>complexométrica) | 99,9 %                                                              |
| HPLC                                  | 99,5 %                                                              |
| Karl Fisher                           | 16,6 % (teoria 16,6 %)                                              |
| Perda em secagem                      | 16,7 %                                                              |
| GC - etanol residual                  | < 0,01 %                                                            |
| TLC para outros ácidos                | < 0,01 % (não detectado)                                            |
| Metais pesados                        | < 20 ppm                                                            |
| pH de solução H <sub>2</sub> O 0,5 %  | 4,36                                                                |
| IV                                    | conforme                                                            |
| Raio-X                                | conforme                                                            |
| Teste de chama para Na                | conforme                                                            |

 - 9 -

Análise microquímica:

|                  | <u>Teoria</u> | <u>Encontrado</u> |
|------------------|---------------|-------------------|
| Carbono          | 14,77         | 14,67             |
| Hidrogênio       | 5,54          | 5,53              |
| Azoto            | 4,31          | 4,22              |
| Sódio(1)         | 7,08          | 7,00              |
| Fósforo          | 19,08         | 19,00             |
| Cloreto residual |               | <0,05             |

---

(1) Determinado por AA.

### EXEMPLO 3

#### Preparação do ácido 4-amino-1-hidroxibutilideno-1,1-bisfosfônico

Para isolar o ácido bisfosfônico, o pH foi ajustado para 1,8, melhor do que 4,32, como se segue: a mistura de reação foi arrefecida até 20 °C e mantida a 20-25 °C enquanto o pH foi ajustado até 1,0 com cerca de 80 mL de NaOH a 50 %. A suspensão branca resultante foi em seguida arrefecida até 0-5 °C e curada durante 1 hora. O pH foi ajustado até 1,8 e a suspensão foi curada a 0-5 °C durante mais 2 horas.

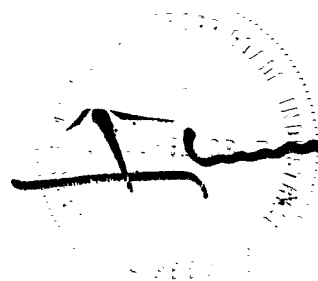
O produto foi recolhido por filtração, foi lavado com 100 mL de água desionizada a 20 °C e, em seguida, foi seco ao ar a 40 °C produzindo-se 44,0 g (86 %) de produto cristalino branco.

### EXEMPLO 4

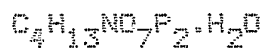
#### Análise do ácido 4-amino-1-hidroxibutilideno-1,1-bisfosfônico

O produto de reação do Exemplo 1 foi analisado, com os seguintes resultados:

| <u>Testes</u>             | <u>Resultados</u>             |
|---------------------------|-------------------------------|
| cor, forma, aparência     | pó limpo, cristalino e branco |
| Titulação por NaOH        | 99,5 %                        |
| Titulação complexométrica | 99,8 %                        |
| Perda em secagem          | 6,79 % (teoria 6,74)          |
| pH da solução a 0,5 %     | 2,15                          |



Análise microquímica



|            | <u>Teoria</u> | <u>Encontrado</u> |
|------------|---------------|-------------------|
| Carbono    | 17,97         | 17,84             |
| Hidrogênio | 5,62          | 5,55              |
| Azoto      | 5,24          | 5,16              |
| Sódio(2)   | ---           | 0,05              |
| Fósforo    | 23,21         | 23,02             |

As incorporações específicas precedentes são ilustrativas da prática do invento. Deve ser entendido, no entanto, que outros expedientes conhecidos pelos peritos na técnica ou aqui revelados podem ser empregues, sem afastamento do espírito do invento ou do âmbito e alcance das reivindicações apenas.

---

(2) Por espectroscopia de absorção atômica. Os outros elementos são determinados por análise de combustão.

REIVINDICAÇÕES:

1a. - Processo para a preparação do ácido 4-amino-1-hidroxiutilideno-1,1-bisfosfónico ou dos seus sais caracterizado por compreender:

(a) a reacção do Ácido 4-aminobutírico com uma mistura de ácido fosforoso e  $\text{PCl}_3$  na presença de ácido metanosulfónico; e

(b) a recuperação do referido ácido 4-amino-1-hidroxiutilideno-1,1-bisfosfónico ou dos seus sais.

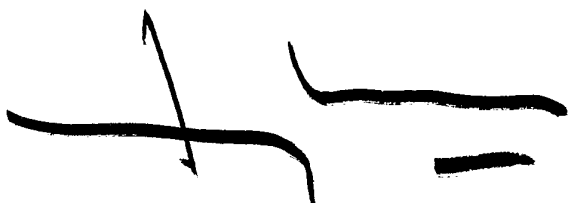
2a. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por a referida reacção ser conduzida a uma temperatura desde 45 °C até 125 °C.

3a. - Processo de acordo com a reivindicação 2, caracterizado por a referida reacção ser conduzida a uma temperatura de cerca de 65 °C.

4a. - Processo de acordo com a reivindicação 3, caracterizado por ser recuperado o tri-hidrato do sal monossódico do ácido 4-amino-1-hidroxiutilideno-1,1-bisfosfónico.

5a. - Processo de acordo com a reivindicação 3, caracterizado por ser recuperado o ácido 4-amino-1-hidroxiutilideno-1,1-bisfosfónico.

Lisboa, 7 de Junho de 1990

  
**J. PEREIRA DA CRUZ**

Agente Oficial da Propriedade Industrial

RUA VICTOR CONDON, 10-A, 1.º

1200 LISBOA