



F1000093219B

(B) (11) KUULUTUSJULKAISU
UTLAGGNINGSSKRIFT

93219

3 (11) Patentti myönnetty
Patent meddelat 10 03 1995

(51) Kv.1k.5 - Int.cl.5

C 07F 9/38

SUOMI-FINLAND

(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

(21) Patenttihakemus - Patentansökning	902845
(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag	07.06.90
(24) Alkupäivä - Löpdag	07.06.90
(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig	10.12.90
(44) Nähtäväsipanon ja kuul.julkaisun pvm. - Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad	30.11.94
(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet	
09.06.89 US 363820 P	

(71) Hakija - Sökande

1. Merck & Co., Inc., 126 E. Lincoln Avenue, Rahway, N.J., USA, (US)

(72) Keksijä - Uppfinnare

1. Kieczkowski, Gerard R., 248 West Dudley Avenue, Westfield, N.J. 07090, USA, (US)
2. Jobson, Ronald B., 25 Sheridan Avenue, East Brunswick, N.J. 08816, USA, (US)
3. Melillo, David Gregory, 2637 Crest Lane, Scotch Plains, N.J. 07076, USA, (US)
4. Brenner, Gerald S., 3007 Oakwood Drive, Norristown, Pa. 19401, USA, (US)

(74) Asiamies - Ombud: Oy Kolster Ab

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning

Menetelmä 4-amino-1-hydroksibutylideeni-1,1-bisfosfonihapon tai sen suolojen valmistamiseksi
Förfarande för framställning av 4-amino-1-hydroxibutyliden-1,1-bisfosfonsyra eller dess salter

(56) Viitejulkaisut - Anförda publikationer

US A 4705651 (C 07F 9/38)

(57) Tiivistelmä - Sammandrag

Keksinnön kohteena on menetelmä 4-amino-1-hydroksibutylideeni-1,1-bisfosfonihapon tai sen suolojen valmistamiseksi seuraavasti: (a) 4-aminovoihappo saatetaan reagoimaan fosforihapokkeen ja PCl_3 :n seoksen kanssa metaanisulfonihapon läsnä ollessa; ja (b) saatu 4-amino-1-hydroksi-butylideeni-1,1-bisfosfonihappo tai sen suola otetaan talteen.

Uppfinningen avser ett förfarande för framställning av 4-amino-1-hydroxibutyliden-1,1-bisfosfonsyra eller dess salter enligt följande: (a) 4-aminosmörtsyra med en blandning av fosforsyrslighet och PCl_3 i närvaro av metansulfonsyra; och (b) den erhållna 4-amino-1-hydroxibutyliden-1,1-bisfosfonsyran eller dess salter tillvaratas.

Menetelmä 4-amino-1-hydroksibutylideeni-1,1-bisfosfonihapon tai sen suolojen valmistamiseksi

5 Keksinnön kohteena on parannettu 4-amino-1-hydroksibutylideeni-1,1-bisfosfonihapon tai sen suolojen valmistusmenetelmä, jolla lopputuote saadaan erityisen puhtaassa muodossa hyvällä saannolla ja yksiastiaprosessilla.

10 US-patenttijulkaisusta 4 407 761 tunnetaan 4-amino-1-hydroksibutylideeni-1,1-bisfosfonihapon valmistus saattamalla aminokarboksyylihappo reagoimaan fosfonointi-reaktantin kanssa ja sen jälkeen hydrolysoimalla reaktioseos lisäämällä väkevää kloorivetyhappoa ja kuumentamalla. Tämä reaktio aiheuttaa ongelmia, sillä reaktioseos ei
15 pysy homogeenisena osan siitä muuttuessa kiinteäksi. Tämä kiinteäksi muuttuminen aiheuttaa saannoissa vaihtelua, joka osaksi johtuu reaktion eksotermisestä luonteesta, jonka vaikutuksesta reaktioseoksessa kehittyy kuumia kohtia. Lisäksi tunnetussa menetelmässä natriumsuolojen
20 valmistamiseksi 4-amino-1-hydroksibutylideeni-1,1-bisfosfonihappo on eristettävä ja sitten erillisenä vaiheena muutettava mononatriumsuolaksi.

Esillä olevassa keksinnössä nämä ongelmat on ratkaistu pitämällä reaktioseos nestemäisenä ja homogeenisena tehden siten kaupallisen valmistuksen mahdolliseksi, vähentämällä menetelmävaiheiden lukua ja parantamalla huomattavasti eristetyn tuotteen saantoa noin 40-50 %:ista
25 noin 85-90 %:iin.

Esillä olevan keksinnön kohteena on menetelmä 4-amino-1-hydroksibutylideeni-1,1-bisfosfonihapon tai sen suolojen valmistamiseksi, jolle menetelmälle on tunnusomaista, että
30

(a) 4-aminovoihappo saatetaan reagoimaan fosforihapokkeen ja PCl_3 :n seoksen kanssa metaanisulfonihapon
35 läsnä ollessa; ja

(b) saatu 4-amino-1-hydroksibutylideeni-1,1-bis-fosfonihappo tai sen suola otetaan talteen.

Reaktio voidaan haluttaessa suorittaa inertissä orgaanisessa laimentimessa, johon reaktiotuote ei liu-
kene, lämpötilassa noin 45-125 °C, vaikka laimentimen
käyttö ei ole välttämätön, kun käytetään metaanisulfo-
happoa.

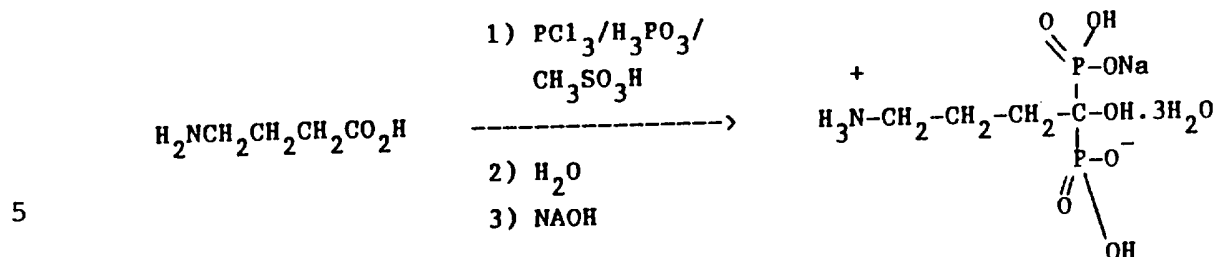
Keksinnön mukaista menetelmää käyttäen on voitu valmistaa puhdasta kiteistä 4-amino-1-hydroksibutylideeni-1,1-bisfosfonihappoa tai sen suoloja yllättävän hyvillä saannoilla. Keksinnön mukaisessa menetelmässä aminoalkaanikarboksyylihappo saatetaan reagoimaan fosfonointi-reaktanttien kanssa metaanisulfonihapon läsnä ollessa ja 4-amino-1-hydroksibutylideeni-1,1-bisfosfonihappo tai sen suola otetaan talteen. Reaktioseoksen vedellä laimentamisen, hydrolyysin ja pH-arvon säätämisen jälkeen noin 4,3:ksi yhdiste saadaan suoraan kiteisenä tuotteena, jota ei tarvitse enempää puhdistaa.

Käytettäväksi sopiva aminoalkaanikarboksyylihappo on 4-aminovoihappo. Fosfonointireaktio suoritetaan yleensä lämpötila-alueella 45-125 °C, edullisesti noin 65 °C:ssa.

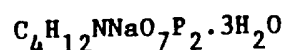
Edullisesti H_3PO_3 :a käytetään 1-2, varsinkin 1,5 moolia, ja PCl_3 :a 1-2,5, varsinkin 2,4- moolia amino-karboksyylihapon yhtä moolia kohti. Haluttaessa reaktiossa voidaan käyttää inerttiä orgaanista laimenninta, johon reaktiotuote ei liukene, varsinkin heksaania tai kloorattua hiilivetyä, kuten klooribentseeniä, tetrakloorietaania, tetrakloorietyyleeniä tai trikloorietyyleeniä. Laimentimen käyttö ei ole välttämätön, kun reaktiossa käytetään metaanisulfonihappoa.

Yleensä hydrolyysi on täydellinen noin 3 tunnin keittämisen jälkeen palautusjäähdytyslämpötilassa, mikä voidaan todeta reaktioseoksen kromatografiakokeella.

Kaavamaisesti reaktiota esitetään seuraavasti:



Mol.p. 103,12



Mol.p. 325,13

10

Tässä kuvattu 4-amino-1-hydroksibutylideeni-1,1-bisfosfonihapon mononatriumsuolatrihydraatti on käyttökelpoinen farmaseuttinen aine, jota voidaan käyttää sellaisten sairauksien käsittelyyn tai estämiseen, joissa esiintyy luun resorptiota. Tällaisia sairauksia, kuten pahanlaatuista hyperkalsemiaa, Paget'in tautia ja osteoporoosia käsitellään edullisesti esillä olevan keksinnön mukaisella menetelmällä valmistetulla 4-amino-1-hydroksibutylideeni-1,1-bisfosfonihappo-mononatriumsuolatrihydraatilla.

Muita farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja, kuten esimerkiksi kalsium- ja kaliumsuoloja, voidaan valmistaa keksinnön mukaisella menetelmällä ja ne kuuluvat myös keksinnön suojapiiriin.

Seuraavat esimerkit valaisevat keksinnön mukaista menetelmää ilman, että ne rajoittavat keksintöä millään lailla.

Esimerkki 1

30 4-amino-1-hydroksibutylideeni-1,1-bisfosfonihappo-mononatriumsuolatrihydraatin valmistus

250 ml:n pullo varustettiin mekaanisella sekoittajalla, termoelementillä, tiputussuppilolla ja palautusjäähdyttäjällä, jonka lävitse johdettiin -20°C -asteista suolaliuosta. Systeemiin liitettiin lipeää sisältävä

35

pesupullo, joka aiheutti 48-69 kPa:n vastapaineen systeemiin. Systeemi huuhdottiin typellä ja siihen lisättiin 20 g (0,19 mol) aminovoihappoa, 80 ml metaanisulfonihappoa ja 24 g (0,29 mol) fosforihapoketta. Suuremmassa mit-

5 takaavassa metaanisulfonihappo voidaan lisätä ensiksi ja sen jälkeen lisätään 4-aminovoihappo ja fosforihapoke. Sekoitettaessa reaktion neutraloimis- ja liukenemislämpö kohotti lämpötilan 75 °C:seen. Suspensiota pidettiin 15 minuuttia 70 - 75 °C:ssa, jolloin saatiin kirkas väritön

10 liuos. Liuos jäähdytettiin 35 °C:seen ja siihen lisättiin varovasti 20 minuutin kuluessa 40 ml (0,46 mol) fosforitrikloridia (PCl_3). Reaktioseos kuumennettiin sitten 65 °C:seen ja pidettiin tässä lämpötilassa 20 tuntia. Reaktioseoksen lämpötila ei saisi kohota paljon yli 65 °C.

15 Reaktio tulee itsestään kuumenevaksi 85 °C:n yläpuolella ja adiabaattisissa olosuhteissa lämpötila kohoaa jatkuvasti. Noin 150 °C:ssa eksotermisen kuumenemisen johdosta tapahtuu suuri painepurkaus. Siten on suositeltavaa, että reaktioseos kaadetaan välittömästi kylmään veteen, jos

20 lämpötila kohoaa yli 85 °C. Reaktioseos jäähdytettiin sitten 25 °C:seen ja lisättiin 5 minuutin kuluessa 200 ml:aan deionoitua vettä. Pullo huuhdottiin vielä 100 ml:lla vettä ja yhdistettyjen liuosten annettiin seistä 95 - 100 °C:ssa 5 tuntia. Reaktioseos jäähdytettiin

25 tiin 20 °C:seen ja pidettiin 20-25 °C:ssa, kun pH-arvo säädettiin 4,3:ksi lisäämällä noin 80 ml 50-%:ista NaOH-liuosta. Muodostunut valkea suspensio jäähdytettiin sitten 0-5 °C:seen ja sitä seisotettiin tunnin ajan. pH-arvo säädettiin tarvittaessa jälleen 4,3:ksi ja suspensiota pidettiin

30 dettiin 0-5 °C:ssa vielä 2 tuntia. Tuote otettiin talteen suodattamalla, pestiin sitten kylmällä (0-5 °C) vedellä (2 x 50 ml) ja 95-%:isella etanolilla (100 ml). Tuote ilmakeivattiin 40 °C:ssa vakiopainoon 56,4 g (90 %).

Esimerkki 24-amino-1-hydroksibutylideeni-1,1-bisfosfonihappo-mono-natriumsuolatrihydraatin analyysi

5 Esimerkin 1 reaktiotuote analysoitiin, jolloin
saatiin seuraavat tulokset:

	<u>Koe:</u>	<u>Tulos:</u>
	Väri, muoto, ulkonäkö	hieno, valkea, vapaasti valuva, kiteinen jauhe
	Hiukkaskoko	10-100 μm , keskiarvo <50 μm
10	Sulamispiste	pantu laitteeseen 245 °C:ssa, alkaa sulaa 257 °C:ssa, hajoaa 262,5 °C:ssa
	Määrittäminen (NaOH-titraus)	99,7 %
	Määrittäminen (kompleksometri- nen titraus)	99,9 %
15	HPLC	99,5 %
	Karl Fisher	16,6 % (teor. 16,6 %)
	Painohäviö kuivattaessa	16,7 %
	Jäännösetanoli (GC)	<0,01 %
	Muut hapot (TLC)	<0,01 % (ei löytynyt)
20	Raskasmetallit	<20 ppm
	0,5-%:isen vesiliuoksen pH	4,36
	IR	vastaa odotettua
	Röntgen-analyysi	vastaa odotettua
	Liekkikoe natriumin totea- miseksi	vastaa odotettua
25	Mikrokemiallinen ana- lyysi	

	<u>Laskettu</u>	<u>Saatu</u>
	Hiili	14,77
	Vety	5,54
30	Typpi	4,31
	Natrium*	7,08
	Fosfori	19,08
	Jäännöskloori	< 0,05

* Määritetty atomiabsorptiospektroskopiaalla

Esimerkki 34-amino-1-hydroksibutylideeni-1,1-bisfosfonihapon valmistus

Bisfosfonihapon eristämiseksi pH säädettiin

- 5 1,8:ksi 4,32:n sijasta seuraavasti: reaktioseos jäähdytettiin 20 °C:seen ja lämpötila pidettiin 20-25 °C:ssa, kun pH säädettiin 1,0:ksi lisäämällä noin 80 ml 50-%:ista NaOH-liuosta. Saatua valkeaa suspensioa jäähdytettiin sitten 0-5 °C:seen, jossa sitä pidettiin tunnin ajan. pH säädettiin 1,8:ksi ja suspensio seisotettiin 0-5 °C:ssa vielä 2 tuntia. Tuote otettiin talteen suodattamalla, pestiin deionoidulla vedellä (100 ml, 20 °C) ja ilmakui-
10 vattiin 40 °C:ssa, jolloin saatiin 44,0 g (86 %:n saanto) valkeata kiteistä tuotetta.

15 Esimerkki 44-amino-1-hydroksibutylideeni-1,1-bisfosfonihapon analyysi

Esimerkin 3 reaktiotuote analysoitiin, jolloin saatiin seuraavat tulokset:

20	<u>Koe:</u>		<u>Tulos:</u>
	Väri, muoto, ulkonäkö	puhdas, kiteinen, valkea jauhe	
	NaOH-titraus	99,5 %	
	Kompleksometrinen titraus	99,8 %	
25	Painohäviö kuivattaessa	6,79 (tor. 6,74 %)	
	0,5-%:isen vesiliuoksen pH	2,15	
	Mikrokemiallinen analyysi		
	$C_4H_{13}NO_7P_2 \cdot H_2O$		
30		<u>Laskettu</u>	<u>Saatu</u>
	Hiili	17,97	17,84
	Vety	5,62	5,55
	Typpi	5,24	5,16
	Natrium*	-	0,05*
35	Fosfori	23,21	23,02

*Atomiabsorptiospektroskopialla. Muut alkuaineet määritettiin polttoanalyysillä.

Edellä esitetyt erityiset toteutusmuodot ovat
esimerkkeinä keksinnön soveltamisesta käytäntöön.
On kuitenkin ymmärrettävä, että myös muita alalla tun-
nettuja tai tässä esitettyjä keinoja voidaan käyttää
5 ilman, että poiketaan keksinnön hengestä tai liitteenä
olevien patenttivaatimusten suojapiiristä.

Patenttivaatimukset

1. Menetelmä 4-amino-1-hydroksibutylideeni-1,1-bisfosfonihapon tai sen suolojen valmistamiseksi, t u n -
n e t t u siitä, että

(a) 4-aminovoihappo saatetaan reagoimaan fosforihapokkeen ja PCl_3 :n seoksen kanssa metaanisulfonihapon läsnä ollessa; ja

(b) saatu 4-amino-1-hydroksibutylideeni-1,1-bisfosfonihappo tai sen suola otetaan talteen.

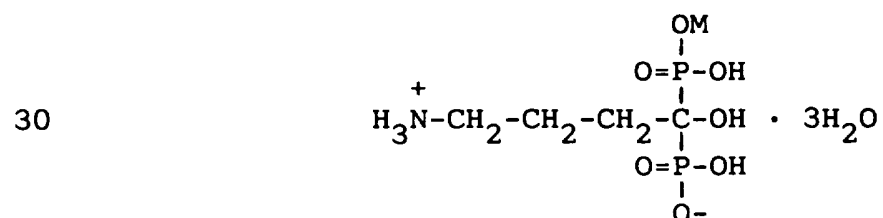
2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n -
n e t t u siitä, että reaktio suoritetaan lämpötilassa 45 - 125 °C.

3. Patenttivaatimuksen 2 mukainen menetelmä, t u n -
n e t t u siitä, että reaktio suoritetaan lämpötilassa noin 65 °C.

4. Patenttivaatimuksen 3 mukainen menetelmä, t u n -
n e t t u siitä, että talteen otettu tuote on 4-amino-1-hydroksibutylideeni-1,1-bisfosfonihappo-mononatriumsuolatrihydraatti.

5. Patenttivaatimuksen 3 mukainen menetelmä, t u n -
n e t t u siitä, että talteen otettu tuote on 4-amino-1-hydroksibutylideeni-1,1-bisfosfonihappo.

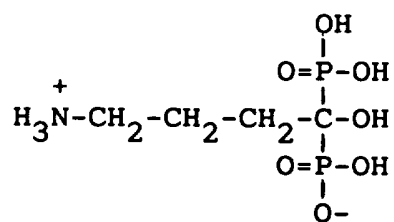
6. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä 4-amino-1-hydroksibutylideeni-1,1-bisfosfonihapon Na^+ -, K^+ - tai Ca^{2+} -suolan valmistamiseksi, jolla on kaava



jossa M on Na^+ , K^+ tai Ca^{2+} ,

t u n n e t t u siitä, että yhdiste, jolla on kaava

5



10

saatetaan reagoimaan emäksen MOH kanssa, jossa M merkitsee samaa kuin edellä, 20 - 25 °C:n lämpötilassa pH:ssa noin 4,3, ja tuote otetaan talteen.

Patentkrav

1. Förfarande för framställning av 4-amino-1-hydroxibutyliden-1,1-bisfosfonsyra eller salter därav, k ä n n e t e c k n a t därav, att

(a) 4-aminosmörtsyra omsätts med en blandning av fosforsyrlighet och PCl_3 i närvaro av metansulfonsyra, och

(b) den erhållna 4-amino-1-hydroxibutyliden-1,1-bisfosfonsyran eller ett salt därav tillvaratages.

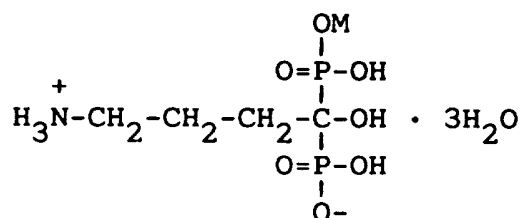
2. Förfarande enligt patentkrav 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att reaktionen utförs vid en temperatur av 45 - 125 °C.

3. Förfarande enligt patentkrav 2, k ä n n e t e c k n a t därav, att reaktionen utförs vid en temperatur av cirka 65 °C.

4. Förfarande enligt patentkrav 3, k ä n n e t e c k n a t därav, att den tillvaratagna produkten är 4-amino-1-hydroxibutyliden-1,1-bisfosfonsyra-mononatrium-salt-trihydrat.

5. Förfarande enligt patentkrav 3, k ä n n e t e c k n a t därav, att den tillvaratagna produkten är 4-amino-1-hydroxibutyliden-1,1-bisfosfonsyra.

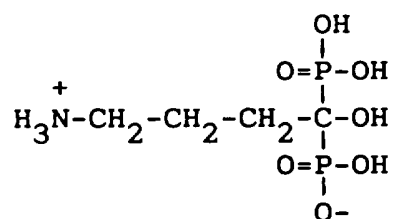
6. Förfarande enligt patentkrav 1 för framställning av ett Na^+ -, K^+ - eller Ca^{2+} -salt av 4-amino-1-hydroxibutyliden-1,1-bisfosfonsyra med formeln



där M är Na^+ , K^+ eller Ca^{2+} ,

k ä n n e t e c k n a t därav, att en förening, som har formeln

5



10 omsätts med basen MOH, där M betecknar samma som ovan, vid en temperatur av 20 - 25 °C i ett pH av cirka 4,3, och produkten tillvaratages.