

00200342

81783

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

A2

73.205/PA

K I V O N A T

ÚJ ELJÁRÁS ALENDRONSAV ELŐÁLLÍTÁSÁRA

A találmány tárgya új kémiai eljárás biszfoszonsavak, különösen alendronsav előállítására.

Az (I a) képletű nátrium-alendronát - 4-amino-1-hidroxi-butilidén-1,1-biszfoszonsav-mononátriumsó - a csont megbetegedéseiben /ideértve a csontritkulást és a Paget kórt/ fellépő csont reszorpció ellenszere.

Az eljárás során úgy járnak el, hogy

i) egy (I) általános képletű vegyületet foszforossavval reagáltatnak; e képletben

R jelentése imid csoport és

R^1 jelentése klór-, bróm-, jód- vagy fluoratom, hidroxi-, iminocsoport, $-OR^2$ vagy $-OC/O/R^2$ csoport, ahol R^2 jelentése 1-12 szénatomos alkil-, 1-12 szénatomos cikloalkil- vagy 1-12 szénatomos aril-csoport,

ii) az i) lépés termékét egy védőcsoportot lehasító anyaggal reagáltatják és

iii) kinyerik az alendronsavat.

PK

Jellemző képlet: (I.a)

73.205/PA

ÚJ ELJÁRÁS ALENDRONSAV ELŐÁLLÍTÁSÁRA

A találmány tárgya új kémiai eljárás biszfoszfonsavak, különösen alendronsav előállítására.

Az (I.a) képletű nátrium-alendronát - 4-amino-1-hidroxi-butilidén-1,1-biszfoszfonsav-mononátriumsó - a csont megbetegedéseiben /ideértve a csontritkulást és a Paget kórt/ fellépő csont reszorpció ellenszere.

A 4-amino-1-hidroxi-butilidén-1,1-biszfoszfonsav vagy alendronsav előállítására a szakterületen különböző módszerek ismertek; ezeket a következő irodalmi helyek írják le:

M.I. Kabacsnik: Izv.Akad.Nauk USSR Ser.Him. 2433, 1978

US 4 407 761, 4 621 077; 4 705 651; 5 039 819; 5 159 108.

Egy jó eljárást mutat be az alendronsav előállítására a Reakcióvázlat /1. a GB 2 118 042-t is/: GABA jelentése gamma-amino-vajsav.

Leírják, hogy ezen eljárás nagyüzemi méretekben való alkalmazása során megszilárdulási probléma merül fel.

Az US 4 922 007 a nátrium-alendronát trihidrát alakban való előállítását írja le: ennek során metán-szulfonsav jelenlétében a 4-amino-vajsavat foszforossavval és foszforossav-trikloriddal reagáltatják, majd ezt követi a nátrium-hidroxid hozzáadása. A metán-szulfonsavról azonban ismert, hogy reagál a foszforossav-trikloriddal; ez a reakció, adiabatikus körülmények között 85°C-on önfenntartóvá válik és 140°C fölött ellenőrizhetetlen exoterm reakció megy végbe.

A WO 98/34940 olyan eljárást ismertet alendronsav előállítására, amely szerint 4-amino-vajsavat polialkilénglikol jelenlétében reagáltatnak foszforossavval és foszforossav-trikloriddal. Azt találták azonban, hogy ebben a reakcióban nagy mennyiségű polialkilénglikol, valamint toluol vesz részt és ez nagyüzemi léptékben gazdaságtalanná teszi az eljárást.

Így fennáll annak szükségessége, hogy homogén, biztonságos és hatékony eljárást dolgozzunk ki alendronsav előállítására.

A találmány tárgya tehát új eljárás alendronsav előállítására, azzal jellemezve, hogy

i) egy (I) általános képletű vegyületet foszforossavval reagáltatunk; e képletben

R jelentése imidcsoport és

R^1 jelentése klór-, bróm-, jód- vagy fluoratom, hidrox-, iminocsoport, $-OR^2$ vagy $-OC/O/R^2$ csoport, ahol R^2 jelentése 1-12 szénatomos alkil-, 1-12 szénatomos cikloalkil- vagy 1-12 szénatomos aril-csoport,

ii) az i) lépés termékét egy védőcsoportot lehasító anyaggal reagáltatjuk és

iii) kinyerjük az alendronsavat.

R előnyösen N-ftalimido- vagy N-maleimido-csoportot jelent.

R^1 jelentése előnyösen klór- vagy brómatom vagy hidroxicsoport.

Az i) reakciólépés adott esetben elősegíthető egy vagy több, a következő csoportba tartozó vegyület hozzáadásával: foszforsav, foszfor-triklorid, foszfor-pentaklorid és foszfor-oxiklorid.

Az ii) lépésben a védőcsoportot lehasító anyag lehet egy nem-oxidáló sav, előnyösen sósav vagy hidrogén-bromid és ecetsav, foszforossav vagy foszforsav.

A találmány tárgyát képezi az eljárással előállított termék is.

Az N-ftalimido-GABA és kloridja ismert /GB 2 248 063, amelyet a hivatkozás révén a leírás részévé teszünk/. Ugyancsak ismert az N-maleimido-GABA /J. Med. Chem. 18, 1004, 1975, amelyet a hivatkozás révén a leírás részévé teszünk/.

A találmány szerint az i) lépésben az (I) általános képletű vegyületet foszforossavval reagáltatjuk; e képletben

R jelentése imid csoport és

R^1 jelentése klór-, bróm-, jód- vagy fluoratom, hidrox-, iminocsoport, $-OR^2$ vagy $-OC/O/R^2$ csoport, ahol R^2 jelentése 1-12 szénatomos alkil-, 1-12 szénatomos cikloalkil- vagy 1-12 szénatomos aril-csoport.

Egyes esetekben - pl. jellemző módon akkor, ha R^1 jelentése halogénatom - elégséges, ha az (I) általános képletű vegyületet foszforossavval reagáltatjuk és nincs szükség segédvegyület alkalmazására. Más esetekben egy vagy több aktiváló szert kell alkalmazni, amilyen a foszfor-triklorid, foszfor-pentaklorid és foszfor-oxiklorid.

Mint ez a példákból látható lesz, a találmány egyes megvalósítási módjai esetében az i) lépés végezhető úgy, hogy oldószerként foszforossavat alkalmazunk. Más megvalósítási módok esetében, amikor a megszilárdulási probléma vetődik fel, ennek megoldására egy további oldószer, pl. foszforsav alkalmazható.

Az ii) lépésben az i) lépés termékét egy védőcsoport eltávolító anyaggal reagáltatjuk. Az ebből a lépésből kapott vegyület az alendronsav.

A találmány szerinti eljárás „egyedényes” eljárásként valósítható meg.

A következő példák a találmány szemléltetésére szolgálnak és nem tekinthetők korlátozónak a találmány oltalmi köre vagy a találmányi gondolat tekintetében.

1. példa

Egy 100 ml-es, nitrogénnel átöblített lombikot ellátunk mechanikus keverővel, visszafolyató hűtővel és hőmérővel, és beadagolunk 8 g /0,0318 mól/ 4-ftalimido-butanoil-kloridot és 5,2 g /0,0635 mól, 2 egyenérték/ foszforossavat. Az elegyet 130°C-ra melegítjük és 4 órán át ezen a hőmérsékleten tartjuk. Csepegtetve hozzáadunk 40 ml 6N sósavat és a reakcióelegyet 18 órán át visszafolyató hűtő alatt forraljuk. 5°C-ra való lehűtés után a ftálsavat szűréssel eltávolítjuk; a reakcióelegyet szárazra desztilláljuk, a maradékhoz hozzáadunk 100 ml 95%-os etanolt és így kicsapjuk az alendronsavat. A reakcióelegyet 1 órán át visszafolyató hűtő alatt forraljuk, majd 25°C-ra hűtjük. Az alendronsavat szűréssel összegyűjtjük, 25 ml 95%-os etanollal mossuk és vákuumszekrényben szárítjuk. 1,53 g /19,4%/ terméket kapunk.

2. példa

Egy 100 ml-es, nitrogénnel átöblített lombikot ellátunk mechanikus keverővel, visszafolyató hűtővel, csepegtetőtölcsérrel

és hőmérővel, és beadagolunk 8 g /0,0343 mól, 1 egyenérték/ N-ftalimido-GABA-t /4-ftalimido-vaajsav/ és /14,06 Cr, 0,1715 mól, 1 egyenérték/ foszforossavat. Az elegyet 76°C-ra melegítjük és csepegtetve, 15 perc alatt hozzáadunk 6 ml /0,0688 mol, 2 egyenérték/ foszfor-oxikloridot. A reakcióelegyet 80°C-ra melegítjük és 3 órán át ezen a hőmérsékleten tartjuk. Csepegtetve hozzáadunk 40 ml 48%-os vizes HBr oldatot és a reakcióelegyet 18 órán át visszafolyató hűtő alatt forraljuk. 5°C-ra való lehűtés után a ftálsavat szűréssel eltávolítjuk; a reakcióelegyet szárazra desztilláljuk, a maradékhoz hozzáadunk 100 ml 95%-os etanolt és így kicsapjuk az alendronsavat. A reakcióelegyet 1 órán át visszafolyató hűtő alatt forraljuk, majd 25°C-ra hűtjük. Az alendronsavat szűréssel összegyűjtjük, 25 ml 95%-os etanollal mossuk és vákuumszekrényben szárítjuk. 3,25 g /38%/ terméket kapunk.

3. példa

Egy 250 ml-es, nitrogénnel átöblített lombikot ellátunk mechanikus keverővel, visszafolyató hűtővel, csepegtetőtölcsérrel és hőmérővel, és beadagolunk 10 g /0,0429 mól, 1 egyenérték/ N-ftalimido-GABA-t /4-ftalimido-vaajsav/, 5,3 g /0,064 mól, 1,5 egyenérték/ foszforossavat és 16,8 g /0,01714 mól, 4 egyenérték/ orto-foszforsavat. Az elegyet 76°C-ra melegítjük és csepegtetve, 15 perc alatt hozzáadunk 7,5 ml /0,0857 mol, 2 egyenérték/ foszfor-oxikloridot. A reakcióelegyet 80°C-ra melegítjük és 3 órán át ezen a hőmérsékleten tartjuk. Csepegtetve hozzáadunk 70 ml 6N sósavat és a reakcióelegyet 24 órán át visszafolyató hűtő alatt

forraljuk. 5°C-ra való lehűtés után a ftálsavat szűréssel eltávolítjuk; a reakcióelegyet szárazra desztilláljuk, a maradékhoz hozzáadunk 100 ml 95%-os etanolt és így kicsapjuk az alendronsavat. A reakcióelegyet 1 órán át visszafolyatós hűtő alatt forraljuk, majd 25°C-ra hűtjük. Az alendronsavat szűréssel összegyűjtjük, 25 ml 95%-os etanollal mossuk és vákuumszekrényben szárítjuk. 6,11 g /57%/ terméket kapunk.

4. példa

Egy 100 ml-es, nitrogénnel átöblített lombikot ellátunk mechanikus keverővel, visszafolyatós hűtővel, csepegtetőtölcsérrel és hőmérővel, és beadagolunk 5 g /0,0273 mól, 1 egyenérték/ N-maleimido-GABA-t /4-maleimido-vajsav/ és 11,2 g /0,136 mól, 5 egyenérték/ foszforossavat. Az elegyet 76°C-ra melegítjük és csepegtetve, 15 perc alatt hozzáadunk 4,8 ml /0,0546 mol, 2 egyenérték/ foszfor-oxikloridot. A reakcióelegyet 80°C-ra melegítjük és 16 órán át ezen a hőmérsékleten tartjuk. Csepegtetve hozzáadunk egy keveréket, amely 15 ml 48%-os vizes HBr oldatból és 15 ml jégecetből áll és a reakcióelegyet 18 órán át visszafolyatós hűtő alatt forraljuk. 5°C-ra való lehűtés után a maleinsavat szűréssel eltávolítjuk; a reakcióelegyet szárazra desztilláljuk, a maradékhoz hozzáadunk 100 ml 95%-os etanolt és így kicsapjuk az alendronsavat. A reakcióelegyet 1 órán át visszafolyatós hűtő alatt forraljuk, majd 25°C-ra hűtjük. Az alendronsavat szűréssel összegyűjtjük, 25 ml 95%-os etanollal mossuk és vákuumszekrényben szárítjuk. 1,43 g /21%/ terméket kapunk.

Az előbbiekben a találmány néhány kitűntetett megvalósítási módját írtuk le, a találmány tárgyának megfelelő szakterületen működő szakember számára azonban nyilvánvaló, hogy az ismertett megvalósítási módokon kívül ezek változatai és módosított alakjai is létrehozhatók anélkül, hogy a találmányi gondolattól és a találmány oltalmi körétől eltávolodnánk. Ennek megfelelően szándékaink szerint a találmány csak olyan mértékben korlátozható, amilyenben ezt az igénypontok és az alkalmazható jogszabályok lehetővé teszik.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás alendronsav előállítására, azzal jellemezve, hogy
i) egy (I) általános képletű vegyületet foszforossavval reagáltatunk; e képletben

R jelentése imidcsoport és

R¹ jelentése klór-, bróm-, jód- vagy fluoratom, hidrox-, iminocsoport, -OR² vagy -OC/O/R² csoport, ahol R² jelentése 1-12 szénatomos alkil-, 1-12 szénatomos cikloalkil- vagy 1-12 szénatomos aril-csoport,

ii) az i) lépés termékét egy védőcsoportot lehasító anyaggal reagáltatjuk és

iii) kinyerjük az alendronsavat.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy R helyén N-ftalimido- vagy N-maleimido-csoportot tartalmazó vegyületet alkalmazunk.

3. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy R¹ helyén klór- vagy brómatom vagy hidroxicsoporthoz tartozó vegyületet alkalmazunk.

4. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az i) reakciólépésben egy vagy több, a következő csoportba tartozó vegyületet alkalmazunk: foszforsav, foszfor-triklorid, foszfor-pentaklorid és foszfor-oxiklorid.

5. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az ii) lépésben védőcsoportot lehasító anyagként egy vagy több vegyületet alkalmazunk a következők közül: sósav, hidrogénbromid, ecetsav, foszforossav vagy foszforsav.

6. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az i) és az ii) lépést ugyanabban az edényben hajtjuk végre.

7. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az i) lépést kb. 25°C és kb. 180°C közötti hőmérsékleten hajtjuk végre.

8. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az i) lépést kb. 80°C és kb. 140°C közötti hőmérsékleten hajtjuk végre.

9. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az ii) lépést kb. 25°C és kb. 130°C közötti hőmérsékleten hajtjuk végre.

10. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az i) lépést kb. 100°C és kb. 130°C közötti hőmérsékleten hajtjuk végre.

11. A 6. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a reakciót kb. 25°C és kb. 180°C közötti hőmérsékleten hajtjuk végre.

12. A 11. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a reakciót kb. 80°C és kb. 140°C közötti hőmérsékleten hajtjuk végre.

13. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az (I) általános képletű vegyület és a foszforossav mólarányát az 1:1 - 1:6 közötti értékre állítjuk be.

14. A 13. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az (I) általános képletű vegyület és a foszforossav mólarányát az 1:2 - 1:5 közötti értékre állítjuk be.

15. A 4. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy

az (I) általános képletű vegyület és a foszfor-triklorid mólárányát az 1:1 - 1:6 közötti értékre állítjuk be.

16. A 15. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az (I) általános képletű vegyület és a foszfor-triklorid mólárányát az 1:2 - 1:3 közötti értékre állítjuk be.

17. A 4. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az (I) általános képletű vegyület és a foszforsav mólárányát az 1:1 - 1:6 közötti értékre állítjuk be.

18. A 17. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az (I) általános képletű vegyület és a foszforsav mólárányát az 1:2 - 1:4 közötti értékre állítjuk be.

19. A 4. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az (I) általános képletű vegyület és a foszfor-pentaklorid mólárányát az 1:1 - 1:6 közötti értékre állítjuk be.

20. A 19. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az (I) általános képletű vegyület és a foszfor-pentaklorid mólárányát az 1:2 - 1:3 közötti értékre állítjuk be.

21. A 4. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az (I) általános képletű vegyület és a foszfor-oxiklorid mólárányát az 1:1 - 1:6 közötti értékre állítjuk be.

22. A 21. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az (I) általános képletű vegyület és a foszfor-triklorid mólárányát az 1:2 - 1:3 közötti értékre állítjuk be.

23. Az 1. igénypont szerinti eljárással előállított alendronsav.

Alendronsav

2002. 02. 22 PK

A meghatalmazott:

Gábor Nagy dr.
Gábor Nagy dr.

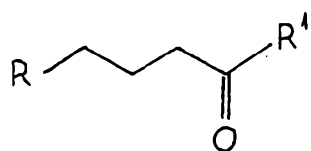
Országos Gyógyszerügyi
Szakszolgálati Igazgatóság
Országos Gyógyszerügyi
Szakszolgálati Igazgatóság
1133 Budapest, Andrássy út 113
Tel.: 06-1-460-1100 Fax: 06-1-460-1100

E0200342

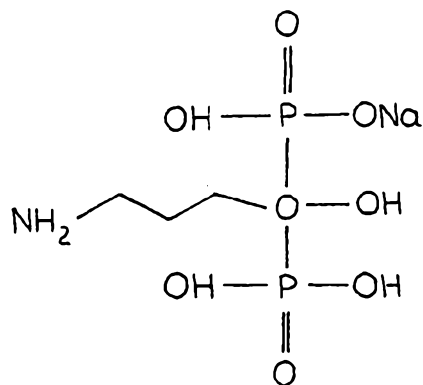
73.203/PA
51783

1/1 A2

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

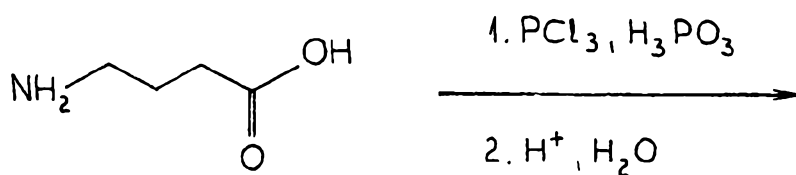


(1)

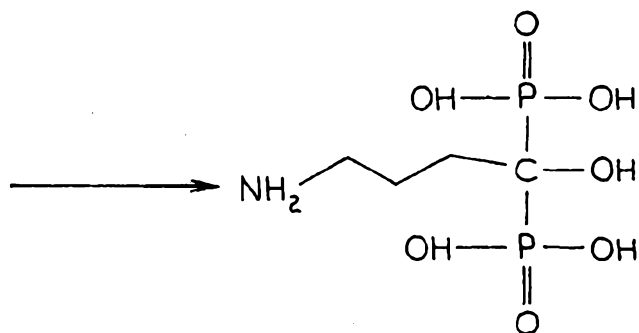


(1a)

Reakcióvázlat



GABA



alendronsav