

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2009-536639

(P2009-536639A)

(43) 公表日 平成21年10月15日(2009. 10. 15)

(51) Int.Cl. F 1 テーマコード (参考)
C 0 7 F 9/58 (2006.01) C O 7 F 9/58 Z 4 H O 5 O

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 12 頁)

(21) 出願番号	特願2009-508675 (P2009-508675)	(71) 出願人	508320664
(86) (22) 出願日	平成19年5月9日 (2007. 5. 9)		アイエヌディー・スウィフト ラボラトリー
(85) 翻訳文提出日	平成20年12月15日 (2008. 12. 15)		ズ リミテッド
(86) 国際出願番号	PCT/IN2007/000187		インド国 パンジャブ, モハーリ 160
(87) 国際公開番号	W02007/132478		055, エス. エー. エス. ナガール, フ
(87) 国際公開日	平成19年11月22日 (2007. 11. 22)		ェイズー11, インダストリアル エリア
(31) 優先権主張番号	1177/DEL/2006		, イー5
(32) 優先日	平成18年5月11日 (2006. 5. 11)	(74) 代理人	110000659
(33) 優先権主張国	インド (IN)		特許業務法人広江アソシエイツ特許事務所
		(72) 発明者	サクセナ, ラウル
			インド国 パンジャブ, モハーリ 160
			055, エス. エー. エス. ナガール, フ
			ェイズー11, インダストリアル エリア
			, イー5, アイエヌディー・スウィフト
			ラボラトリーズ リミテッド
			最終頁に続く

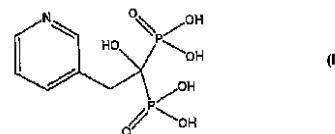
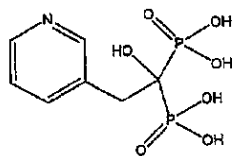
(54) 【発明の名称】 純リセドロン酸または塩を調製するための方法

(57) 【要約】

本発明は、ビスホスホン酸またはその塩、特に式 (I) を有するリセドロン酸、[1-ヒドロキシ-2-(3-ピリジニル)エチリデン]ビスホスホン酸またはその塩を高純度かつ高収量で作製する工業的に有利な方法に関する。

【選択図】

【化1】

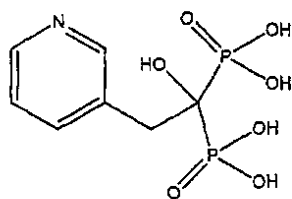


式I

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

【化 1】

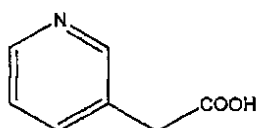


10

式 I

のリセドロン酸またはその塩を調製するための方法であって、

【化 2】



20

式 I I

のカルボン酸化合物を、亜リン酸およびハロゲン化リンと、水混和性中性溶媒中で 40℃～80℃の温度にて反応させることと、

反応塊を水で急冷することと、

加水分解を完了させるのに十分な時間、反応混合物を還流させることと、

純リセドロン酸を単離することと、

好適な塩基で処理することによってリセドロン酸モノナトリウム塩に変換することと、を含んでなる方法。

【請求項 2】

ホスホニル化の間に使用される前記水混和性中性溶媒がアセトニトリルである、請求項 1 に記載の方法。 30

【請求項 3】

前記ハロゲン化リンが、三塩化リン、三臭化リン、五塩化リン、五臭化リン、オキシ塩化リン、オキシ臭化リンからなる群から選択される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 4】

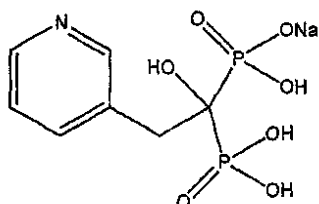
前記溶媒を完全に蒸留した後、前記水を前記反応塊に添加してクエンチ処理を行う、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 5】

前記溶媒を回収することなく、前記水を前記反応塊に添加してクエンチ処理を行う、請求項 1 に記載の方法。 40

【請求項 6】

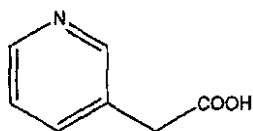
【化 3】



式 I I I

50

のリセドロン酸モノナトリウム塩を調製するためのワンステップ方法であって、
【化 4】



式 I I

のカルボン酸化合物を、亜リン酸およびハロゲン化リンと、溶媒中で 40℃～80℃の温度にて反応させることと、

10

反応塊を水で急冷することと、

加水分解を完了させるのに十分な時間、反応混合物を還流させることと、

前記反応混合物を塩基で処理することと、

リセドロン酸ナトリウム塩を単離することと、

を含んでなるワンステップ方法。

【請求項 7】

ホスホニル化の間に使用される溶媒がアセトニトリルである、請求項 6 に記載の方法。

【請求項 8】

前記ハロゲン化リンが、三塩化リン、三臭化リン、五塩化リン、五臭化リン、オキシ塩化リン、オキシ臭化リンからなる群から選択される、請求項 6 に記載の方法。

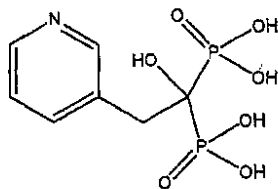
20

【請求項 9】

前記塩基が、アルカリ金属炭酸塩、アルカリ金属水酸化物またはアルカリ金属重炭酸塩から選択される、請求項 6 に記載の方法。

【請求項 10】

【化 5】

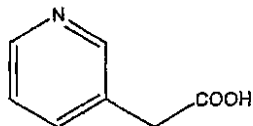


30

式 I

のリセドロン酸を調製するための方法であって、

【化 6】



40

式 I I

のカルボン酸化合物を、亜リン酸およびハロゲン化リンと、クロロベンゼン中で反応させることと、

周囲温度にて反応塊を水で急冷することと、

層を分離することと、

加水分解を完了させるのに十分な時間、水性層を還流させることと、

純リセドロン酸を濾過によって単離することと、

を含んでなる方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

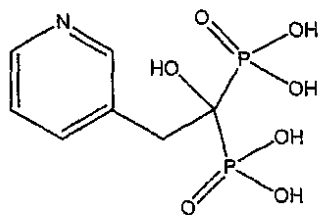
50

【0001】

本発明は、骨疾患の治療に有用なビスホスホン酸、特に、リセドロン酸またはその医薬的に許容可能な塩を調製するための方法に関する。より特定的には、本発明は、式 I

【0002】

【化1】



10

式 I

を有するリセドロン酸、すなわち、[1-ヒドロキシ-2-(3-ピリジニル)エチリデン]ビスホスホン酸またはその塩を高純度かつ高収量で調製するための新規な方法に関する。

【背景技術】

【0003】

20

ビスホスホン酸の塩であるビスホスホネートは、パジェット病および骨粗鬆症などの骨疾患の治療に有用である重要なクラスの薬剤である。

【0004】

エチドロネート、パミドロネートおよびリセドロネートなどのビスホスホネートは、様々な非毒性で医薬的に許容可能なエステル、アルカリ金属塩およびアルカリ土類金属の塩、ならびにそれらの様々な水和物の形態で使用される。物質の形態は、その溶解性およびそのバイオアベイラビリティに根本的な影響を及ぼし得る。リセドロネートの好ましい形態は、ナトリウム塩およびカルシウム塩である。

【0005】

30

[1-ヒドロキシ-2-(3-ピリジニル)エチリデン]ビスホスホン酸として化学的に知られ、現在ではアクトネルという商標名でリセドロン酸ナトリウムとして市販されているリセドロン酸は、骨粗鬆症を治療するための重要な活性医薬成分である。

【0006】

リセドロン酸およびその医薬的に許容可能な塩は、米国特許第 5, 583, 122 号に初めて開示された。米国特許第 5, 583, 122 号はリセドロン酸を開示しているが、その調製については例証していない。それどころか、この特許は、クロロベンゼン中で亜リン酸および三塩化リンと(2-ピリジル)酢酸を反応させることによって、異性体である 1-ヒドロキシ-2-(2-ピリジル)-1, 1-ジホスホン酸を合成することについて開示している。反応終了時に、混合物は凝固し、溶媒はデカンテーションによって除去される。

40

【0007】

しかし、記載されるように、この反応が希釈剤としてのクロロベンゼン中で行われるとき、クロロベンゼンは反応成分を可溶化しない。反応は二相系として始まり、溶融物は徐々に粘度が高くなり、攪拌不能な塊になる。この半固体状の粘り気のある塊は、最終的に硬い剛性材料へと変わり、この材料が反応容器の壁を被覆して円滑な熱移動を妨げている。この方法は、グラム量の生成物を実験室で調製するのには適しているかもしれないが、工業的生産には許容できず、中規模の場合でさえも適当ではない。

【0008】

米国特許第 5, 908, 959 号は、長鎖グリコールを使用して、反応混合物の凝固を防止する試みについて教示しているが、凝固を完全に回避することはできず、これらグリ

50

コールは、潜在的に毒性を有する可能性があるそれらの対応する塩化物誘導体へと変換されるので再利用することができない。

【0009】

米国特許第5,648,491号は、反応溶媒としてのメタンスルホン酸の使用について開示している。しかしながら、反応混合物の温度が85℃を超えると、この溶媒が反応条件下で制御不能な反応を引き起こすので、この技術は安全性の面で危険を伴う。また、メタンスルホン酸は、皮膚に対して腐食性であり、刺激性であり、かつ極めて高価である。

【0010】

米国特許第6,562,974号は、ピリジン塩酸塩、モルホリン塩酸塩およびリン酸を70℃で用いてジェミナルビスホスホネートを調製するための方法について開示している。

10

【0011】

米国特許出願公開第2004/0043967A1号は、リセドロネートの調製方法について開示しており、この方法は、芳香族炭化水素またはシリコーン流体を、場合によりポリアルケングリコールと共に使用することを含んでなる。しかしながら、これら溶媒は費用が高く、かつ、沸点が高い為に最終生成物から排除するのが困難である。また、大量のポリアルケングリコールが反応に必要とされるので、大規模で使用するには非効率的である。

【0012】

PCT出願公開第WO03/93282A1号は、15℃～120℃にてイオン液体（塩化トリブチルアンモニウム）を溶媒として使用してリセドロネートおよびその一価カチオンを調製するための方法について記載している。開示された発明は、高価な試薬であり、回収するのが困難な溶媒を使用している。また、報告されている収量は非常に低い。

20

【0013】

PCT出願公開第WO05/044831A2号は、反応溶媒としてスルホネートを使用することにより、リセドロン酸を調製する方法について記載している。スルホランを含有する反応混合物を水で急冷することによって発熱性が高くなり、反応は制御不能となるので、対処するのが困難である。

【0014】

PCT出願公開第WO05/63779A2号は、溶媒の不存在下、亜リン酸および塩化リンの混合物を用いてリセドロネートを調製する方法について記載している。反応のためにはより長い反応時間および大量の反応物質が必要条件となるので、この方法は、大規模で使用するには非効率的かつ高価になる。また、得られた収量は非常に低い。

30

【0015】

リセドロン酸およびその医薬的に許容可能な塩を調製するための様々な既知の方法には、それらの使用に関連する幾つかの欠点があることが従来技術から明らかである。よって、従来技術の方法の欠点を克服することができ、かつ工業的に実現可能であるべきリセドロン酸またはその塩を調製するための方法を開発することが差し迫って必要である。

【0016】

従って、本発明の目的は、リセドロン酸を調製するための効果的で、安全かつ便利な方法であって、アセトニトリルなどの水混和性中性溶媒を使用し、更に、高収量かつ高純度でリセドロン酸モノナトリウム塩に変換される方法を提供することである。

40

【発明の開示】

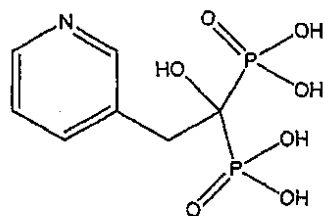
【発明が解決しようとする課題】

【0017】

本発明は、式I

【0018】

【化 2】



10

式 I

の、[1-ヒドロキシ-2-(3-ピリジニル)エチリデン]ビスホスホン酸として化学的に知られているリセドロン酸または塩を高純度かつ高収量で調製するための工業的に有利な方法を提供する。

【0019】

より特定的には、本発明は、リセドロン酸およびリセドロン酸モノナトリウム塩を調製するための改良型方法を提供する。

【課題を解決するための手段】

【0020】

本発明の一実施形態において、リセドロン酸または塩、好ましくはモノナトリウム塩は、アセトニトリルなどの水混和性中性溶媒中で、ハロゲン化リンの存在下、亜リン酸とカルボン酸化合物、特に3-ピリジル酢酸を反応させ、場合によりこの溶媒を蒸留し、反応混合物を水で急冷し、ナトリウム源を用いてpHを調節し、純リセドロン酸モノナトリウム塩を高収量かつ高純度で単離することを含んでなるワンポット方法によって調製することができる。

20

【0021】

別の実施形態において、本発明は、アセトニトリルなどの水混和性中性溶媒中で、ハロゲン化リンの存在下、亜リン酸とカルボン酸化合物、特に3-ピリジル酢酸を反応させ、場合によりこの溶媒を蒸留し、反応混合物を水で急冷することによってリセドロン酸を得ることを含んでなる、効率的で経済的かつ環境にも優しい方法を提供する。その後、リセドロン酸は、従来技術で報告された方法によってリセドロン酸モノナトリウム塩に変換される。

30

【0022】

本発明の更に別の実施形態は、単純な層分離方法により純生成物のデカンテーションおよび単離を行わずに、クロロベンゼンを使用してリセドロン酸を調製するための方法を提供する。

【0023】

本詳細な説明は、本発明を実施する上で当業者を支援するために本明細書に提供されている。それでも、当業者は、本創意的発見の精神または範囲を逸脱することなく、本明細書中で検討される実施形態における修正および変更を行うことができるので、本詳細な説明は、本発明を不当に制限するものと解釈すべきではない。

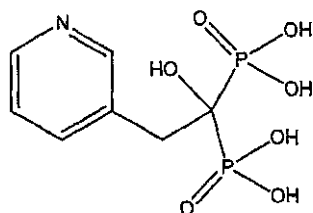
40

【0024】

従って、本発明は、アセトニトリルのような好適な溶媒中で、亜リン酸およびハロゲン化リンと、式 I I

【0025】

【化 3】



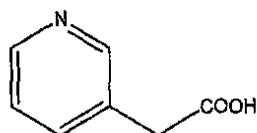
式 I

10

のカルボン酸、特に 3-ピリジル酢酸を反応させることにより、式 I

【0026】

【化 4】



式 I I

20

のリセドロン酸または塩を調製するための方法を提供する。

【0027】

本発明は、高収量かつ高純度でリセドロン酸を調製する安全な態様に関する。本発明は、水混和性中性溶媒であり、比較的安全かつ安価なアセトニトリルを使用している。

【0028】

本発明の詳細な実施形態によれば、アセトニトリル中の式 I I の 3-ピリジル酢酸および亜リン酸を、40℃～80℃、好ましくは約70℃～75℃の温度で、ホスホニル化が完了するまでハロゲン化リンと反応させる。ハロゲン化リンは、三塩化リン、三臭化リン、五塩化リン、五臭化リン、オキシ塩化リン、オキシ臭化リンなどからなる群から選択することができる。

【0029】

30

特定のには、アセトニトリル中の式 I I の 3-ピリジル酢酸および亜リン酸を三塩化リンと反応させる。約70℃±5℃の温度で、反応混合物に三塩化リンを少量ずつ添加する。ホスホニル化が完了するまで、反応混合物を約1時間～約12時間、70℃±5℃の温度に還流させる。場合により、アセトニトリルを完全に留去する。そのように蒸留によって回収されたアセトニトリルは再使用可能であるので、方法はより経済的かつ費用効率的になる。反応混合物を周囲温度にて脱塩水で急冷する。

【0030】

本発明の更に別の実施形態において、不純物の除去を支援するために、吸着剤で、好ましくは活性炭で基質を処理することが効率的である。濾過した塊を、加水分解が完了するまで、85℃±5℃の温度で約1時間～約12時間更に還流させる。反応混合物を0℃～5℃まで冷却し、2時間～3時間攪拌する。

40

【0031】

本発明の好ましい実施形態において、リセドロン酸をろ過し、脱塩水で洗浄する。場合により、調製されたリセドロン酸を、水中のリセドロン酸を塩基で処理してpHを7より高く調節し、更に鉍酸で処理してpHを1～2にするような酸塩基処理によって精製することができる。

【0032】

本発明の方法は、従来技術の方法のいずれと比較しても、高収量かつより高い品質でリセドロン酸を提供することが認められる。その後、従来技術で報告された方法によって、リセドロン酸をリセドロン酸モノナトリウム塩に変換する。

50

【0033】

特に、リセドロン酸モノナトリウム塩を調製するための方法は、形成されたりセドロン酸を脱塩水に懸濁することを含んでなり、pHは、アルカリ炭酸塩、アルカリ水酸化物またはアルカリ重炭酸塩から選択される塩基を用いて4.2～4.5に好適に調節される。本発明の好ましい実施形態において、使用される塩基は、水酸化ナトリウムであり、好ましくは50%水酸化ナトリウムである。沈殿した塩を、当該技術分野で周知の方法によって単離してもよい。

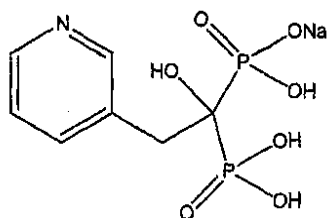
【0034】

別の実施形態によれば、本発明は、好適な溶媒中で、亜リン酸およびハロゲン化リンと、式I I

10

【0035】

【化5】



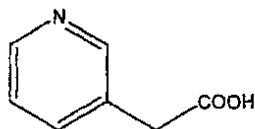
式I I I

20

のカルボン酸、特に、3-ピリジル酢酸を反応させ、この反応物を水で急冷し、場合によりこの溶媒を留去し、ナトリウム源を用いてpHを調節し、非常に純粋なりセドロン酸モノナトリウム塩を高収量かつ高純度で単離することによる、式I I I

【0036】

【化6】



式I I

30

のリセドロン酸モノナトリウム塩を調製するためのワンポット方法を提供する。

【0037】

本発明の詳細な実施形態によれば、式I Iの3-ピリジル酢酸および亜リン酸を、アセトニトリルのような好適な溶媒中、還流温度で反応させる。40℃～100℃、好ましくは約70℃±5℃の温度で、ホスホニル化が完了するまで、ハロゲン化リンを上記反応混合物にゆっくりと添加する。ハロゲン化リンは、三塩化リン、三臭化リン、五塩化リン、五臭化リン、オキシ塩化リン、オキシ臭化リンなどからなる群から選択することができ、好ましくは、三塩化リンが使用される。

【0038】

40

ホスホニル化が完了したら、溶媒を留去する。先に論じたように、アセトニトリルの存在が反応過程を妨害することはないので、蒸留は本明細書においては必須の工程ではない。

【0039】

蒸留後、濾過した塊を周囲温度、好ましくは25℃±2℃まで冷却し、反応塊を水で急冷する。次いで、結果として得られた反応塊を炭に通して(charcoalised)、反応塊を脱色する。

【0040】

反応塊を約1時間～12時間還流させて、加水分解を完了させる。加水分解後、リセドロン酸をモノナトリウム塩に変換する。ナトリウム塩の調製は、約pH3.0～約pH1

50

2. 0のpH依存性である。好ましくは、pHを4. 3に調節し、好適な塩基を用いてモノナトリウム塩を得る。

【0041】

塩基は、アルカリ炭酸塩、アルカリ水酸化物またはアルカリ重炭酸塩から選択することができる。本発明の好ましい実施形態において、使用する塩基は水酸化ナトリウムであり、より好ましくは50%水酸化ナトリウムである。

【0042】

反応を、更に二通りに進めることができる。本発明の一実施形態によれば、反応塊を水酸化ナトリウムで直接塩基性化してpH4. 2～4. 5にする。本発明の別の実施形態によれば、反応塊を最初に水酸化ナトリウムで塩基性化してpH8～9にし、次に濃塩酸で酸性化して、pHを4. 2～4. 5にする。

10

【0043】

反応塊を初めに周囲温度まで冷却し、最終的に5℃よりも低い温度まで冷却する。その後、ろ過などの当該技術分野で知られている方法によって、生成物を反応混合物から単離することができる。

【0044】

本発明の更に別の実施形態によれば、反応混合物から純リセドロン酸を単離するための方法であって、3-ピリジル酢酸を、垂リン酸および三塩化リンとクロロベンゼン中で反応させる方法が提供される。

【0045】

本発明の詳細な実施形態によれば、米国特許第5, 583, 122号において報告されているように、ホスホニル化が完了するまで、クロロベンゼン中で好適な温度、好ましくは約90℃±5℃で、3-ピリジル酢酸および垂リン酸を三塩化リンと反応させる。

20

【0046】

反応が完了した後、反応混合物を50℃より低い温度まで冷却し、脱塩水をゆっくりと添加する。反応塊を約30分間攪拌し、層を定着および分離させる。次いで、有機層を脱塩水で抽出する。結合した水性層を炭に通して反応塊を脱色する。ろ過した塊を約1時間～12時間共沸するように還流させて、加水分解および微量のクロロベンゼンの除去を完了させる。次いで、反応塊を周囲温度まで冷却する。その後、ろ過などの当該技術分野で知られている方法によって、生成物を反応混合物から単離することができる。得られた生成物は、非常に純粋で、高速液体クロマトグラフィー（HPLC）による純度が97%よりも高く、収量は80%よりも高い。故に、本反応過程に記載される層分離法は、従来技術の方法の欠点を克服するので、クロロベンゼンを使用してもなお工業的に再現可能な経路を提供する。

30

【0047】

本発明で実現される主要な利点は、工程生産性および生成物の純度が向上することである。本発明の方法は、商業的に実現可能であり、かつ、工業的規模でも単純である。リセドロン酸を単離することなく、3-ピリジル酢酸をリセドロン酸モノナトリウム塩へ直接変換することにより、反応の時間サイクルを低減し、複雑な分離または精製工程を省き、機器の費用を低減するので、本方法は工業的に有利かつ費用効率的になる。

40

【0048】

本発明を、以下の実施例により更に例証するが、本実施例は、本発明の例示のためだけに提供されるものであり、本発明の範囲を限定することを意図するものではない。幾つかの修正および等価物は、当業者にとって明白であり、本発明の範囲に包含されることを意図するものである。

【実施例1】

【0049】

リセドロン酸の調製

3-ピリジン酢酸（100g）をアセトニトリル（1. 0L）に添加した。この反応混合物に垂リン酸（142g）を添加した。反応塊を還流温度（70℃～75℃）まで加熱

50

した。これに、三塩化リン（271 g）をゆっくりと添加し、反応塊を5.0時間還流させた。

【0050】

溶媒を真空下で完全に留去した。脱塩水（400 ml）を反応塊に周囲温度で添加し、炭に通した。ろ過した塊を85℃で4.0時間還流させた。反応塊を0℃～5℃まで冷却し、2時間攪拌した。それをろ過し、脱塩水で洗浄して、リセドロン酸（175 g、収量84.58%）を98.59%のHPLC純度を有する白色結晶性固体として得た。

【実施例2】

【0051】

リセドロン酸モノナトリウム塩の調製

3-ピリジン酢酸（100 g）をアセトニトリル（1.0 L）に添加した。この反応混合物に垂リン酸（142 g）を添加した。反応塊を還流温度（70℃～75℃）まで加熱した。これに、三塩化リン（271 g）を70℃でゆっくりと添加し、反応塊を5.0時間還流させた。溶媒を真空下で完全に留去した。脱塩水（400 ml）を反応塊に周囲温度で添加し、炭に通した。ろ過した塊を85℃で4.0時間還流させた。反応塊を0℃～5℃まで冷却し、2時間攪拌した。それをろ過し、脱塩水で洗浄して、リセドロン酸を白色結晶性固体として得た。湿った材料を脱塩水（300 ml）に溶解し、50%水酸化ナトリウム溶液を反応塊に添加してpHを塩基性にし、炭に通し、濃塩酸で酸性化した。反応塊を更に1.0時間攪拌した。固体をろ過し、脱塩水で洗浄して、99.25%のHPLC純度を有する純リセドロン酸（160 g、収量77.33%）を得た。

【実施例3】

【0052】

リセドロン酸モノナトリウム塩の調製

3-ピリジン酢酸（25 g）をアセトニトリル（250 ml）に添加した。この反応混合物に垂リン酸（35.5 g）を添加した。反応塊を還流温度（70℃～75℃）まで加熱した。これに、三塩化リン（58.97 g）をゆっくりと添加し、反応塊を5.0時間還流させた。溶媒を真空下で完全に留去した。脱塩水（100 ml）を反応塊に周囲温度で添加し、炭に通した。ろ過した塊を85℃で4時間～5時間還流させた。反応塊を周囲温度まで冷却した。50%水酸化ナトリウム溶液を反応塊に添加してpHを塩基性にし、炭に通し、濃塩酸で酸性化して、pHを4.2～4.5にした。反応塊を周囲温度まで冷却し、次いで0℃～5℃まで冷却し、更に2.0時間攪拌した。固体をろ過し、20%含水エチルアルコールで洗浄して、99.66%のHPLC純度を有する純リセドロン酸ナトリウム（51 g）を得た。

【実施例4】

【0053】

リセドロン酸モノナトリウム塩の調製

3-ピリジン酢酸（25 g）をアセトニトリル（250 ml）に添加した。この反応混合物に垂リン酸（35.5 g）を添加した。反応塊を還流温度（70℃～75℃）まで加熱した。これに、三塩化リン（58.97 g）をゆっくりと添加し、反応塊を5.0時間還流させた。溶媒を真空下で完全に留去した。脱塩水（100 ml）を反応塊に周囲温度で添加し、炭に通した。ろ過した塊を85℃で4時間～5時間還流させた。反応塊を50℃～60℃まで冷却した。50%水酸化ナトリウム溶液を反応塊に添加してpHを4.2～4.5にした。反応塊を周囲温度まで冷却し、次いで0℃～5℃まで冷却し、更に2.0時間攪拌した。固体をろ過し、20%含水エチルアルコールで洗浄して、99.24%のHPLC純度を有する純リセドロン酸ナトリウム（33 g）を得た。

【実施例5】

【0054】

リセドロン酸の調製

3-ピリジン酢酸（25 g）をクロロベンゼン（250 ml）に添加した。この反応混合物に垂リン酸（35.50 g）を添加した。反応塊を85℃～90℃まで加熱した。こ

れに、三塩化リン（58.97 g）をゆっくりと添加した。反応塊を90～95℃でさらに3～4時間維持し、25℃まで冷却した。反応塊に、脱塩水を周囲温度でゆっくりと添加した。反応塊を30分間攪拌した。層を定着および分離させた。有機層を脱塩水（50 ml）で抽出した。結合した水性層を炭に通し、ろ過した塊を共沸するように12時間還流させた。反応塊を周囲温度まで冷却し、ろ過し、脱塩水（50 ml）で洗浄して、97.53%のHPLC純度を有するリセドロン酸（41.5 g、収量80.22%）を得た。

【0055】

[参照実施例]

リセドロン酸の調製

10

500 mlのクロロベンゼン中の3-ピリジン酢酸（25 g）を亜リン酸（35.5 g）に添加した。この反応混合物を85℃～90℃まで加熱した。反応混合物に、三塩化リン（58.97 g）をゆっくりと添加し、黄色みがかった剛性の厚い塊を得た。反応塊を周囲温度まで冷却した。溶媒をデカントした。脱塩水（200 ml）を反応塊に添加し、共沸するように還流させて残留するクロロベンゼンを除去した。熱いHyfloベッドを通してろ過し、脱塩熱水で洗浄した。反応塊を0℃～5℃まで冷却し、1.0時間攪拌し、固体をろ過し、洗浄して、83.98%のHPLC純度を有するリセドロン酸（30.0 g、収量58%）を得た。

フロントページの続き

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

(72)発明者 ジェイン, アンシュル, クマール

インド国 パンジャブ, モハーリ 160055, エス. エー. エス. ナガール, フェイズー I I, インダストリアル エリア, イー-5, アイエヌディー-スワフト ラボラトリーズ リミテッド

(72)発明者 スリニバサン, チダムバラム, ベンタケスワラン

インド国 パンジャブ, モハーリ 160055, エス. エー. エス. ナガール, フェイズー I I, インダストリアル エリア, イー-5, アイエヌディー-スワフト ラボラトリーズ リミテッド

(72)発明者 ワダーワ, ラリット

インド国 パンジャブ, モハーリ 160055, エス. エー. エス. ナガール, フェイズー I I, インダストリアル エリア, イー-5, アイエヌディー-スワフト ラボラトリーズ リミテッド

Fターム(参考) 4H050 AA02 AB20 AD17 BB12 BB21 BB47 BC10 BC19 BD20 BE50
BE54 WA13 WA24 WA26