

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07F 9/38

C07F 9/58

C07F 9/6506

C07F 9/6561



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 03816022.6

[43] 公开日 2005 年 9 月 7 日

[11] 公开号 CN 1665825A

[22] 申请日 2003.5.19 [21] 申请号 03816022.6

[30] 优先权

[32] 2002. 5. 17 [33] US [31] 60/381,284

[32] 2002. 8. 6 [33] US [31] 60/401,313

[32] 2002. 11. 1 [33] US [31] 60/423,337

[32] 2002. 12. 9 [33] US [31] 60/431,838

[32] 2003. 2. 25 [33] US [31] 60/450,193

[86] 国际申请 PCT/US2003/015676 2003.5.19

[87] 国际公布 WO2003/097655 英 2003.11.27

[85] 进入国家阶段日期 2005.1.6

[71] 申请人 特瓦制药工业有限公司

地址 以色列佩塔提克瓦

[72] 发明人 R·利多尔-哈达斯 Z·哈雷尔

R·利夫施茨-利伦

E·科瓦莱夫斯基-伊赛

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 关立新 李连涛

权利要求书 4 页 说明书 21 页

[54] 发明名称 用一定的稀释剂制备双磷酸

[57] 摘要

提供了一种新的制备双磷酸(例如 risedronic acid)的制法,方法包括了在芳香烃或聚硅氧烷流体稀释剂存在下把羧酸、亚磷酸和卤代磷化合物结合的步骤。当吸收剂是芳香烃时,包括有一种惰性载体或正磷酸共稀释剂是有利的。

ISSN 1008-4274

1. 一种制备双膦酸的方法，其包括有下述步骤：在芳香烃或聚硅氧烷流体稀释剂存在且当稀释剂是芳香烃时不存在作为反应混合物的共稀释剂的聚亚烷基二醇的条件下，使羧酸、亚磷酸和选自 PCl_3 、
5 PCl_5 、 POCl_3 、 PBr_3 、 POBr_3 和 PBr_5 的一种卤代磷化合物结合。
2. 按照权利要求项 1 中所述的方法，其使用正磷酸作为共稀释剂。
3. 按照权利要求项 1 中所述的方法，其亚磷酸和卤代磷化合物以至少第 1 和第 2 份相结合。
4. 按照权利要求项 1 中所述的方法，其所述稀释剂是芳香烃且反
10 应是在非均相固体载体存在下进行的。
5. 按照权利要求项 4 中所述的方法，其所述非均相固体载体是硅藻土。
6. 按照权利要求项 4 中所述的方法，其所述稀释剂是甲苯。
7. 按照权利要求项 1 中所述的方法，其所述聚硅氧烷流体是聚二
15 甲基硅氧烷。
8. 按照权利要求项 1 中所述的方法，其所述卤代磷化合物是 POCl_3 。
9. 按照权利要求项 1 中所述的方法，其所述羧酸选自 4-氨基丁酸、
3-吡啶基乙酸、1-咪唑基乙酸、*N*-正戊基-*N*-甲基-3-氨基丙酸、2-(咪
20 唑[1-2,*a*]吡啶-3-基)乙酸与 6-氨基己酸以及它们的盐酸化物。
10. 按照权利要求项 1 中所述的方法，其进一步包括下述步骤：
用水或非氧化性酸的水溶液与反应混合物相结合并由此至少形成了水相和非水相；
分离水相；
25 用乙醇与水相结合以形成沉淀；和
分离出双膦酸。
11. 按照权利要求项 10 中所述的方法，其所述羧酸是 4-氨基丁酸或其盐酸化物且分离出来的双膦酸是 alendronic 酸一水合物。
12. 按照权利要求项 10 中所述的方法，其所述羧酸是 3-吡啶基
30 乙酸或其盐酸化物且分离出来的双膦酸是 risedronic 酸一水合物。
13. 按照权利要求项 10 中所述的方法，其所述羧酸是 1-咪唑基乙酸或其盐酸化物且分离出来的双膦酸是 zoledronic 酸一水合物。

14. 按照权利要求项 10 中所述的方法, 其所述羧酸是 *N*-正戊基-*N*-甲基-3-氨基丙酸或其盐酸化物且分离出来的双膦酸是 ibandronic 酸。

15. 按照权利要求项 10 中所述的方法, 其所述羧酸是 2-(咪唑[1-2,*a*]吡啶-3-基)乙酸且分离出来的双膦酸是 minodronic 酸半水合物。

5 16. 按照权利要求项 10 中所述的方法, 其所述羧酸是 6-氨基己酸且分离出来的双膦酸是 neridronic 酸。

17. 一种制备 alendronic 酸一水合物的方法, 其包括下列步骤:

a) 于芳香烃或聚硅氧烷流体为稀释剂存在下把 4-氨基丁酸、亚磷酸和选自 PCl_3 、 PCl_5 、 POCl_3 、 PBr_3 、 POBr_3 和 PBr_5 的一种卤代磷化合物在约 80°C 至约 100°C 温度下结合形成反应混合物, 其条件是, 当以芳香烃为稀释剂时, 反应混合物中不存在作为共稀释剂的聚亚烷基二醇;

b) 把水与反应混合物结合以形成水相与非水相;

c) 分出水相;

15 d) 用乙醇与水相结合形成由 alendronic 酸组成的悬浮液; 和

e) 从悬浮液中分离出 alendronic 酸一水合物。

18. 按照权利要求项 17 中所述的方法, 其所述稀释剂是芳香烃且在反应混合物中结合有正磷酸作为共稀释剂。

19. 按照权利要求项 17 中所述的方法, 其在反应混合物中结合有芳香烃和非均相固体载体作为稀释剂且所述方法中进一步包括有如下步骤: 在分离水相之前过滤水相与非水相。

20. 一种制备 risedronic 酸一水合物的方法, 其包括下列步骤:

a) 于芳香烃或聚硅氧烷流体为稀释剂存在下把 3-吡啶基乙酸或其盐酸化物、亚磷酸和选自 PCl_3 、 PCl_5 、 POCl_3 、 PBr_3 、 POBr_3 和 PBr_5 的一种卤代磷化合物在约 80°C 至约 100°C 温度下结合形成反应混合物, 其条件是, 当以芳香烃为稀释剂时, 反应混合物中不存在作为共稀释剂的聚亚烷基二醇;

b) 用水与反应混合物结合以形成水相与非水相;

c) 分出水相;

30 d) 用乙醇与水相结合形成由 risedronic 酸组成的悬浮液; 和

e) 从悬浮液中分离出 risedronic 酸一水合物。

21. 按照权利要求项 20 中所述的方法, 其所述稀释剂是芳香烃

且在反应混合物中结合有正磷酸作为共稀释剂。

22. 按照权利要求项 20 中所述的方法，其在反应混合物中结合有芳香烃和非均相固体载体作为稀释剂且所述方法中进一步包括有如下步骤：在分离水相之前过滤水相与非水相。

5 23. 一种制备 zoledronic 酸一水合物的方法，其包括下列步骤：

a)于芳香烃或聚硅氧烷流体为稀释剂存在下把 1-咪唑基乙酸或其盐酸化物、亚磷酸和选自 PCl_3 、 PCl_5 、 POCl_3 、 PBr_3 、 POBr_3 和 PBr_5 的一种卤代磷化合物在约 80°C 至约 100°C 温度下结合形成反应混合物，其条件是，当以芳香烃为稀释剂时，反应混合物中不存在作为共
10 稀释剂的聚亚烷基二醇；

b)用水与反应混合物结合以形成水相与非水相；

c)分出水相；

d)用乙醇与水相结合形成由 zoledronic 酸组成的悬浮液；和

e)从悬浮液中分离出 zoledronic 酸一水合物。

15 24. 按照权利要求项 23 中所述的方法，其所述稀释剂是芳香烃且在反应混合物中结合有正磷酸作为共稀释剂。

25. 按照权利要求项 23 中所述的方法，其在反应混合物中结合有芳香烃和非均相固体载体作为稀释剂且所述方法中进一步包括有如下步骤：在分离水相之前过滤水相与非水相。

20 26. 一种制备 ibandronic 酸的方法，其包括下列步骤：

a)于芳香烃或聚硅氧烷流体为稀释剂存在下把 *N*-甲基-*N*-正戊基-3-氨基丙酸、亚磷酸和选自 PCl_3 、 PCl_5 、 POCl_3 、 PBr_3 、 POBr_3 和 PBr_5 的一种卤代磷化合物在约 80°C 至约 100°C 温度下结合形成反应混合物，其条件是，当以芳香烃为稀释剂时，反应混合物中不存在作为共
25 稀释剂的聚亚烷基二醇；

b)用水与反应混合物结合以形成水相与非水相；

c)分出水相；

d)用乙醇与水相结合形成由 ibandronic 酸组成的悬浮液；和

e)从悬浮液中分离出 ibandronic 酸。

30 27. 按照权利要求项 26 中所述的方法，其所述稀释剂是芳香烃且在反应混合物中结合有正磷酸作为共稀释剂。

28. 按照权利要求项 26 中所述的方法，其在反应混合物中结合

有芳香烃和非均相固体载体作为稀释剂且所述方法中进一步包括有如下步骤：在分离水相之前过滤水相与非水相。

29. 一种制备 minodronic 酸半水合物的方法，其包括下列步骤：

5 a) 于芳香烃或聚硅氧烷流体为稀释剂存在下把 2-咪唑[1,2-a]并吡啶-3-基乙酸、亚磷酸和选自 PCl_3 、 PCl_5 、 POCl_3 、 PBr_3 、 POBr_3 和 PBr_5 的一种卤代磷化合物在约 80°C 至约 100°C 温度下结合形成反应混合物，其条件是，当以芳香烃为稀释剂时，反应混合物中不存在作为共稀释剂的聚亚烷基二醇；

b) 用水与反应混合物结合以形成水相与非水相；

10 c) 分出水相；

d) 用乙醇与水相结合形成由 minodronic 酸组成的悬浮液；和

e) 从悬浮液中分离出 minodronic 酸半水合物。

30. 按照权利要求项 29 中所述的方法，其所述稀释剂是芳香烃且在反应混合物中结合有正磷酸作为共稀释剂。

15 31. 按照权利要求项 29 中所述的方法，其在反应混合物中结合有芳香烃和非均相固体载体作为稀释剂且所述方法中进一步包括有如下步骤：在分离水相之前过滤水相与非水相。

32. 一种制备 neridronic 酸的方法，其包括下列步骤：

20 a) 于芳香烃或聚硅氧烷流体为稀释剂存在下把 6-氨基己酸、亚磷酸和选自 PCl_3 、 PCl_5 、 POCl_3 、 PBr_3 、 POBr_3 和 PBr_5 的一种卤代磷化合物在约 80°C 至约 100°C 温度下结合形成反应混合物，其条件是，当以芳香烃为稀释剂时，反应混合物中不存在作为共稀释剂的聚亚烷基二醇；

b) 用水与反应混合物结合以形成水相与非水相；

25 c) 分出水相；

d) 用乙醇与水相结合形成由 neridronic 酸组成的悬浮液；和

e) 从悬浮液中分离出 minodronic 酸。

33. 按照权利要求项 32 中所述的方法，其所述稀释剂是芳香烃且在反应混合物中结合有正磷酸作为共稀释剂。

30 34. 按照权利要求项 32 中所述的方法，其在反应混合物中结合有芳香烃和非均相固体载体作为稀释剂且所述方法中进一步包括有如下步骤：在分离水相之前过滤水相与非水相。

用一定的稀释剂制备双膦酸

与本发明相关的交叉参考文献

- 5 本发明要求美国临时说明书序列号 N0.60/381,284(2002.5.17 提交)、60/401,313(2002.8.6 提交)、60/423,337(2002.11.1 提交)、60/431,838(2002.12.9 提交)和 60/450,193(2003.2.25 提交)的权益。

技术领域

- 10 本发明涉及制备在骨病治疗中有用的双膦酸及其盐。

背景技术

- 双膦酸盐是双膦酸的盐，它是一类在诸如佩吉特氏病(变形性骨炎)和骨质疏松症之类骨病治疗中有用的重要药物。参见，如，罗伯特·马库斯，“Agents Affecting Calcification and Bone Turnover”，哥德曼与吉尔曼治疗学的药理基础 (Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics),1519,1537~39(Joel G.Hardman 和 Lee E.Limbird 主编，第 9 版，1996)。在市场上的商标名称为 Actonel®的 risedronic 酸的钠盐(即，1-羟基-2-(3-吡啶基)亚乙基双膦酸钠)和 4-氨基-1-羟基亚丁基双膦酸的钠盐是在药物中有用的双膦酸盐的例子。

- 双膦酸盐是从相应的双膦酸衍生而来的。已经报道了若干种制备 1-羟基-1,1-双膦酸的方法。合成是基于羧酸与亚磷酸和下述磷卤化物(三氯化磷 PCl_3 、三氯氧磷 POCl_3 、五氯化磷 PCl_5 、三溴化磷 PBr_3 、三溴氧磷 POBr_3 或五溴化磷 PBr_5)之一的混合物进行反应，然后用水或非氧化性酸水溶液来淬灭反应混合物，接着加热把三价磷中间体水解成最终的产物。

- 美国专利 4,407,761 描述了 4-氨基-1-羟基亚丁基-1,1-双膦酸(alendronic 酸)和其它的双膦酸的合成。反应可以在稀释剂特别是氯代烃、尤其是氯苯的存在下进行，这些稀释剂并没有溶解反应组分，而仅起到了热载体的作用。反应开始时是两相体系，其中的熔融相逐渐增稠而成为无法搅拌的物质。这种半固性的胶粘物最终变成一种硬

的刚性材料，涂敷在反应容器壁上，使反应器结垢，阻止了热的顺利转移，使得产物的逐步发展复杂化了。此过程对于实验室的克级数量产品的制备也许是合适的，但对于商业生产无论如何是不可接受的。在此反应在经济上能够对商业规模实用之前，显然需要先解决此结饼和结垢的问题。

在上述专利中描述的过程的缺点已经为 Kieczkowski 等所承认(参见 Kieczkowski et al., *J.Org.Chem.*, 60(25), 8310, 8311 (1995))。在加拿大专利 2,018,477 和 2,044,923 的申请书中，Kieczkowski 等揭示了一种解决固化与结垢问题的方法：使用甲磺酸(MSA)来把反应组分溶解以保持反应混合物的流动性直至反应完全。尽管反应的物理特性方面的问题似乎是解决了，然而，又面临一个安全的问题。

甲磺酸与三氯化磷反应，在绝热条件下反应于 85℃ 变成自热的了，而在 140℃ 以上温度时，反应发生了不可控制的放热。Kieczkowski 等意识到此安全问题并已在上述所引的加拿大专利申请书中的实例 1 中提到。在上面所引用的 *J.Org.Chem.* 的论文中，作者们稍为详细地提到了对安全的关注。

Apotex 公司提出的美国专利 5,908,959(相应于 WO98/34940)描述了制备 alendronic 酸的过程，它是在聚亚烷基二醇或其衍生物存在下由 4-氨基丁酸(GABA)与亚磷酸和三氯化磷反应。然而，据报道，反应需要大量的聚亚烷基二醇以及甲苯，这使其在大规模生产中就无效了。

这就留下了需要一个安全、高效、没有固化问题的制备双膦酸特别是 reisedronic 酸、alendronic 酸和 zoledronic 酸的过程的课题。

本发明人惊奇地发现，如果在羧酸(比如，3-吡啶基乙酸或其盐酸化物)、亚磷酸 H_3PO_3 和比如 $POCl_3$ 的反应中，使用芳香烃(如甲苯)，特别是存在正磷酸作为共稀释剂，或硅油(如聚二甲基硅氧烷)代替以前使用的卤代烃来作为稀释剂，就可以改进产率和减少由固化问题造成的结垢。本发明人还惊奇地发现，如果羧酸、亚磷酸 H_3PO_3 和比如 $POCl_3$ 的反应是在非均相固体载体存在下于芳香烃(如甲苯)稀释剂中进行的话，就可以消除固化和反应器结垢问题。

发明概述

本发明涉及一种制备双膦酸及其水化物结晶的方法，其包括把羧酸与亚磷酸和三氯氧磷(POCl_3)在非卤代烃类稀释剂存在下结合的步骤。

5 本发明的稀释剂包括芳香烃，比如甲苯、二甲苯和苯，以及聚硅氧烷流体，比如聚二甲基硅氧烷(“PDMS”)和聚甲基苯基硅氧烷(“PMPS”)。在用芳香烃为稀释剂时，不使用聚亚烷基二醇为共稀释剂。

(一)本发明涉及一种制备双膦酸的方法，其包括：在芳香烃(特别是甲苯)或聚硅氧烷流体(特别是聚二甲基硅氧烷)稀释剂存在且当稀释剂是芳香烃时不用聚亚烷基二醇作为反应混合物的共稀释剂的条件下，使羧酸、亚磷酸和选自 PCl_3 、 PCl_5 、 POCl_3 、 PBr_3 、 POBr_3 和 PBr_5 的一种卤代磷化合物结合的步骤。

(二)本发明涉及一种制备双膦酸的方法，其包括：在芳香烃或聚硅氧烷流体稀释剂以及在正磷酸共稀释剂存在且当稀释剂是芳香烃时不用聚亚烷基二醇作为反应混合物的共稀释剂的条件下，使羧酸、亚磷酸和选自 PCl_3 、 PCl_5 、 POCl_3 、 PBr_3 、 POBr_3 和 PBr_5 的一种卤代磷化合物结合的步骤。

(三)本发明涉及一种制备双膦酸的方法，其包括：在芳香烃或聚硅氧烷流体稀释剂存在且当稀释剂是芳香烃时不用聚亚烷基二醇作为反应混合物的共稀释剂以及非均相固体载体存在的条件下，使羧酸、亚磷酸和选自 PCl_3 、 PCl_5 、 POCl_3 、 PBr_3 、 POBr_3 和 PBr_5 的一种卤代磷化合物结合的步骤。

(四)本发明涉及一种制备双膦酸的方法，其包括：在芳香烃或聚硅氧烷流体稀释剂存在且当稀释剂是芳香烃时不用聚亚烷基二醇作为反应混合物的共稀释剂的条件下，使羧酸、亚磷酸和选自 PCl_3 、 PCl_5 、 POCl_3 、 PBr_3 、 POBr_3 和 PBr_5 的一种卤代磷化合物结合的步骤，且其中所述的亚磷酸和作为第二种磷化合物的卤代磷化合物至少是以第一和第二份加入的。

(五)本发明涉及一种制备双膦酸的方法，其包括：在芳香烃(特别是甲苯)或聚硅氧烷流体(特别是聚二甲基硅氧烷)稀释剂存在且当稀释剂是芳香烃时不用聚亚烷基二醇作为反应混合物的共稀释剂的条件下，使选自 4-氨基丁酸、3-吡啶基乙酸、1-咪唑基乙酸、*N*-正戊基-*N*-甲基-3-氨基丙酸、2-咪唑[1,2-*a*]并吡啶-3-基乙酸和 6-氨基己酸的一种

羧酸和它们的盐酸化物、亚磷酸和选自 PCl_3 、 PCl_5 、 POCl_3 、 PBr_3 、 POBr_3 和 PBr_5 的一种卤代磷化合物结合的步骤。当稀释剂是芳香烃时，在结合中还包括有非均相固体载体和/或正磷酸也是有利的。

5 (六)本发明涉及一种制备 alendronic 酸一水合物的方法，其包括下列步骤：

a)于芳香烃或聚硅氧烷流体稀释剂存在下，4-氨基丁酸、亚磷酸和选自 PCl_3 、 PCl_5 、 POCl_3 、 PBr_3 、 POBr_3 和 PBr_5 的一种卤代磷化合物在温度约 80°C 至约 100°C 下结合形成反应混合物，其条件是，当以芳香烃为稀释剂时，反应混合物中不存在作为共稀释剂的聚亚烷基二
10 醇，任选包括正磷酸共稀释剂或当芳香烃为稀释剂时包括非均相固体载体；

b)用水与反应混合物结合以形成水相与非水相；

c)分出水相；

d)用乙醇与水相结合形成由 alendronic 酸组成的悬浮液；和

15 e)从悬浮液中分离出 alendronic 酸一水合物。

(七)本发明涉及一种制备 risedronic 酸一水合物的方法，其包括下列步骤：

a)于芳香烃或聚硅氧烷流体为稀释剂存在下，3-吡啶基乙酸或其盐酸化物、亚磷酸和选自 PCl_3 、 PCl_5 、 POCl_3 、 PBr_3 、 POBr_3 和 PBr_5
20 的一种卤代磷化合物在温度约 80°C 至约 100°C 下结合形成反应混合物，其条件是，当以芳香烃为稀释剂时，反应混合物中不存在作为共稀释剂的聚亚烷基二醇，任选包括正磷酸共稀释剂或当芳香烃为稀释剂时包括非均相固体载体；

b)用水与反应混合物结合以形成水相与非水相；

25 c)分出水相；

d)用乙醇与水相结合形成由 risedronic 酸组成的悬浮液；和

e)从悬浮液中分离出 risedronic 酸一水合物。

(八)本发明涉及一种制备 zoledronic 酸一水合物的方法，其包括下列步骤：

30 a)于芳香烃或聚硅氧烷流体为稀释剂存在下，1-咪唑基乙酸、亚磷酸和选自 PCl_3 、 PCl_5 、 POCl_3 、 PBr_3 、 POBr_3 和 PBr_5 的一种卤代磷化合物在温度约 80°C 至约 100°C 下结合形成反应混合物，其条件是，

当以芳香烃为稀释剂时，反应混合物中不存在作为共稀释剂的聚亚烷基二醇，任选包括正磷酸共稀释剂或当芳香烃为稀释剂时包括非均相固体载体；

- b)用水与反应混合物结合以形成水相与非水相；
- 5 c)分出水相；
- d)用乙醇与水相结合形成由 zoledronic 酸组成的悬浮液；和
- e)从悬浮液中分离出 zoledronic 酸一水合物。

(九)本发明涉及一种制备 ibandronic 酸的方法，其包括下列步骤：

- a)于芳香烃或聚硅氧烷流体为稀释剂存在下，*N*-甲基-*N*-正戊基-3-氨基丙酸、亚磷酸和选自 PCl_3 、 PCl_5 、 POCl_3 、 PBr_3 、 POBr_3 和 PBr_5 的一种卤代磷化合物在温度约 80°C 至约 100°C 下结合形成反应混合物，其条件是，当以芳香烃为稀释剂时，反应混合物中不存在作为共稀释剂的聚亚烷基二醇，任选包括正磷酸共稀释剂或当芳香烃为稀释剂时包括非均相固体载体；
- 10

- b)用水与反应混合物结合以形成水相与非水相；
- 15 c)分出水相；
- d)用乙醇与水相结合形成由 ibandronic 酸组成的悬浮液；和
- e)从悬浮液中分离出 ibandronic 酸。

(十)本发明涉及一种制备 minodronic 酸半水合物的方法，其包括下列步骤：

- a)下于芳香烃或聚硅氧烷流体为《稀释剂》存在下，2-咪唑[1,2-*a*]并吡啶-3-基乙酸、亚磷酸和选自 PCl_3 、 PCl_5 、 POCl_3 、 PBr_3 、 POBr_3 和 PBr_5 的一种卤代磷化合物在温度约 80°C 至约 100°C 结合形成反应混合物，其条件是，当以芳香烃为稀释剂时，反应混合物中不存在作为共稀释剂的聚亚烷基二醇，任选包括正磷酸共稀释剂或当芳香烃为稀释剂时包括非均相固体载体；
- 20
- 25

- b)用水与反应混合物结合以形成水相与非水相；
- c)分出水相；
- d)用乙醇与水相结合形成由 minodronic 酸组成的悬浮液；和
- 30 e)从悬浮液中分离出 minodronic 酸。

(十一)本发明涉及一种制备 neridronic 酸的方法，其包括下列步骤：

a)于芳香烃或聚硅氧烷流体为《稀释剂》存在下 6-氨基己酸、亚磷酸和选自 PCl_3 、 PCl_5 、 POCl_3 、 PBr_3 、 POBr_3 和 PBr_5 的一种卤代磷化合物在温度约 80°C 至约 100°C 下结合形成反应混合物，其条件是，当以芳香烃为稀释剂时，反应混合物中不存在作为共稀释剂的聚亚烷基二醇，优选包括正磷酸共稀释剂或当芳香烃为稀释剂时包括非均相固体载体；

b)用水与反应混合物结合以形成水相与非水相；

c)分出水相；

d)用乙醇与水相结合形成由 neridronic 酸组成的悬浮液；和

10 e)从悬浮液中分离出 minodronic 酸。

发明详述

下面所叙述的测量的量可以由熟练的行家根据待测物体与所用测量设备进行变换，以使之相适应。

15 这里所用的缩写 TGA 表示大家熟悉的热重分析技术。这里公布的 TGA 分析的结果是用 Metler-Toledo Star[®] 系统在 40mL/min 的纯净氮气中以 $10^\circ/\text{min}$ 的加热速度下得到的。样重约 10 mg 。

本发明提供了一种制备以如下通式表示的双膦酸的方法。



20 I

在优选的实施例中， R_1 是 R_2CH_2- ， R_2 可以是 $\text{C1}\sim\text{C8}$ 线性或支化的烷基，任选带有一个或多个选自氨基、羟基、卤、芳基、杂芳基、卤代芳基、卤代杂芳基的取代基；或者， R_2 可以是芳基或杂芳基，任选为一个或多个选自氨基、羟基、卤、芳基、杂芳基、卤代芳基、卤代杂芳基的取代基所取代。在特别优选的实施例中， R_2 或是 2-氨基乙基(即，I 为 alendronic 酸)，或是 3-吡啶基(即，I 为 risedronic 酸)，或是咪唑-1-基(即，I 为 zoledronic 酸)，或是 $n\text{-C}_5\text{H}_{11}\text{-N}-(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$ (即，I 为 ibandronic 酸)，或是咪唑[1,2-a]并吡啶-3-基(即，I 为 minodronic 酸)，或是 4-氨基丁基(即，I 为 ncridronic 酸)。

30 当 R_2 是 2-氨基乙基、3-吡啶基或 1H-咪唑-1-基时，本发明的方法实践所得到的产物是一种双膦酸的一水合物结晶。risedronic 酸、alendronic 酸和 zoledronic 酸的一水合物结晶是本发明的特别实施例。

本发明的方法中，I 是通过羧酸(或，在氨基酸或其它有可季铵化的氮原子的酸的情况下，任选其盐酸化物)与亚磷酸(H_3PO_3)和优选为选自 PCl_3 、 PCl_5 、 POCl_3 、 PBr_3 、 POBr_3 和 PBr_5 的一种卤代磷化合物的第 2 种磷化合物，在非卤代烃稀释剂存在下进行反应而制备的。三氯氧磷 POCl_3 是优选的卤代磷化合物。在本发明的实践中可以使用任何羧酸。4-氨基丁酸(γ -氨基丁酸)、2-(吡啶-3-基)乙酸(3-吡啶基乙酸)、1-羧基甲基咪唑(1*H*-咪唑-1-基乙酸)、*N*-戊基-*N*-甲基-3-氨基丙酸、2-(咪唑[1,2-*a*]并吡啶-3-基)乙酸和 6-氨基己酸或它们的盐酸化物是本发明实践中的优选羧酸。

优选的是，每当量羧酸用 1.25~4 当量的 H_3PO_3 和约 2~约 4 当量的第 2 种磷化合物。稀释剂也可以被认作为淤浆剂，其用量可以是约 5 至约 8 mL 稀释剂/g 羧酸或稀释剂 L/kg 羧酸，优选为 5.5 mL 稀释剂/g 羧酸。熟练的行家将从其它的事情中知道按照所用的实际反应器和反应混合物的粘度来调整稀释剂的数量。

本发明的稀释剂选自芳香烃或惰性硅油(也称为聚硅氧烷流体)。正常的情况下，芳香烃在约 25℃ 时为液体。甲苯是本发明优选的芳香烃稀释剂。在本发明实践中使用的其它芳香烃包括苯与二甲苯。甲苯是本发明优选使用的芳香烃稀释剂。

当稀释剂是芳香烃时，不用聚亚烷基二醇作为共稀释剂(与芳香烃结合)。聚亚烷基二醇具有一般结构 $\text{R}_1-(\text{Q}-\text{CH}_2-\text{O})_n-\text{R}_2$ ，其中 R_1 和 R_2 是相同和不同为氢、低级烷基和低级芳基，Q 是 $\text{CH}(\text{CH}_3)$ 或 $-\text{CH}_2-$ ， n 为约 4 至约 250。

本发明的硅油包括聚二甲基硅氧烷“PDMS”，这是一种以二甲基硅氧烷为重复单元的聚合物 $-\text{[Si}(\text{CH}_3)_2-\text{O}]_n-$ 。PDMS 是本发明优选的硅油。包括在本发明中的另一类硅油是聚甲基苯基硅氧烷“PMPS”，这是一种甲基苯基硅氧烷为重复单元组成的化合物 $-\text{[(CH}_3\text{)(C}_6\text{H}_5\text{)Si-O]}_n-$ 。

硅油，也被知道为聚硅氧烷流体，是特别适合于作为本发明的稀释剂或淤浆剂，因为它在很宽的温度范围内是稳定的，而且没有毒性，因此对制药工业是有用的。在反应中，硅油有效地溶解亚磷酸和卤代磷化合物，然而它并不溶解羧酸。羧酸保持悬浮在硅油中，因此至少一种反应物是悬浮在其中的。

本发明的实践中有用的硅油是与苯、甲苯、四氯化碳和其它有机溶剂相混溶但不溶于水的，因此在本发明中的水解之前很容易被除去。通过在反应结束时加入甲苯来把硅油分离也是容易进行的。本发明的实践中有用的聚硅氧烷流体的例子包括聚二甲基硅氧烷 (“PDMS”)、聚氧二甲基硅烯、dimethicone、甲基硅氧烷油、Dow Corning®200 流体(一种聚二甲基硅氧烷)、Wacker SWS101 流体(一种聚二甲基硅氧烷)、Baysilone®MPH350 流体、聚[氧甲基苯基亚甲基]、甲基苯基硅油和 Dow Corning®710 流体(苯基甲基硅氧烷)，但是并不仅限于这些。

非均相固体载体是一种特殊的固体，基本上不溶于脂肪烃或芳香烃、氯化的脂肪烃或芳香烃或极性非质子传递溶剂，具有足够的吸附容量，因此，在当其用于沉积中时，抑制了与芳香烃稀释剂的有效数量的结合，按照本发明的从羧酸、 H_3PO_3 和第2种磷化合物在芳香烃(例如，甲苯、氯苯以及下面将描述的类似物)稀释剂存在下的双膦酸的非均相合成中，中间产品固体使反应器和搅拌器的结垢不再发生。

优选的非均相固体载体具有多孔结构，包括了烟雾状二氧化硅、二氧化硅干凝胶和硅藻土。具有中等孔径尺寸(约 $5\mu\text{m}$ 和 $9\mu\text{m}$ 之间、优选约 $7\mu\text{m}$)的硅藻土是特别优选的非均相固体载体。可以从美国加州圣巴巴拉的 World Minerals 得到的 Hyflo Super-Cel 是一个优选的非均相固体载体的例子。

熟练的行家将在其它的事情中知道按照非均相固体载体的孔径度和有效表面积来调整所用的非均相固体载体的数量。当非均相固体载体公称孔径为约 $7\mu\text{m}$ 时，使用的载体数量将在所有反应物的合计重量的约 30(wt)%和约 50(wt)%之间。

在一个实施例中，本发明提供了一种制备双膦酸的方法，其包括了如下步骤：在两相体系中，于芳香烃(优选是甲苯)稀释剂存在和基本上没有聚亚烷基二醇的情况下，使羧酸、亚磷酸(H_3PO_3)和第2种磷化合物相结合。优选的是，以小的等分(或滴加)慢慢把第2种磷混合物(如 POCl_3)加入到羧酸、 H_3PO_3 和稀释剂的混合物中。

结合是在一个合适的、带有好的搅拌器的反应器中于约 65°C 和约 100°C 之间、优选约 100°C 的温度下进行的，时间在约 1 小时至约 4 小时之间。约 2.5 小时的时间通常已经足够和是优选的。在反应过程中，

形成固体，并且反应混合物可以是多相的。

随着反应的进行，用水与反应混合物相结合，形成了水相与非水相，并把所形成的结合体系加热到约 60℃至约 80℃之间的温度，以使固体溶解。水量可以是所用稀释剂的体积的约 1 至约 3 倍，以 1 倍为优选。然后，把水相分离出来，在约 90℃至约 100℃之间的温度加热约 8 至约 24 小时，以 16 小时为优选，其后，可以用任何已知的手段把产物双膦酸从水相中分离出来。

例如，产物双膦酸可以通过用乙醇与水相相结合而使产物沉淀，并任选把所形成的悬浮液冷却到约 5℃。然后，可以用任何已知手段把产物双膦酸从悬浮液中分离出来，作为例子，仅提到过滤(重力或抽吸)或离心/倾倒这两种。在此实施例中的干燥产物的得率可以达到 70% 至 80% 或更多，相对于已知方法有了改进。

在另一个实施例中，本发明提供了一种制备双膦酸的方法，其包括了如下步骤：在两相体系中，于惰性硅油(优选聚二甲基硅氧烷(PDMS))稀释剂存在下，使羧酸、亚磷酸和第 2 种磷化合物相结合。优选的是，以小等分(或滴加)的方式慢慢向羧酸、 H_3PO_3 和稀释剂的混合物中加入第 2 种磷混合物(比如， $POCl_3$)。

结合是在一个合适的、带有好的搅拌器的反应器中于约 65℃和约 100℃之间、优选 80℃的温度下进行的，总时间在约 15 小时至约 30 小时之间。大于 20 小时的时间是优选的，约 25 小时是特别优选的。

随着反应的进行，用水以及，任选的，甲苯与反应混合物相结合，形成了水相与非水相，并把所形成的结合体系加热到约 70℃至约 80℃之间，以使固体溶解。水和甲苯(在使用其时)的用量并不严格，可以是所用稀释剂的体积的约 1 至约 3 倍，以 1 倍为优选。然后，混合物被剧烈搅拌约 10 至 40min。然后，把水相从(含硅油的)甲苯相中分离出来并在约 90℃至约 100℃之间的温度加热约 4 至约 20 小时，以 16 小时为优选，其后，可以用任何已知的手段把产物双膦酸从水相中分离出来。

例如，产物双膦酸可以通过在水相中加入乙醇而使产物沉淀并优选把所形成的悬浮液冷却到约 5℃。然后，可以用任何已知手段把产物双膦酸从悬浮液中分离出来，作为例子仅提到过滤(重力或抽吸)或离心/倾倒这两种。在此实施例中的干燥产物的得率可以达到 60% 至 80%

%或更多, 相对于已知方法有了改进。

在另一个实施例中, 本发明提供了一种制备双膦酸的方法, 其包括了如下步骤: 于芳香烃(基本上没有聚亚烷基二醇)稀释剂和正磷酸(H_3PO_4)共稀释剂存在下, 使羧酸、 H_3PO_3 和作为第2种磷化合物的卤代磷化合物相结合。在反应过程中, 反应混合物保持为可搅拌的, 并且反应器基本上保持为没有结垢沉积。优选的是, 以小等分(或滴加)的方式慢慢向羧酸、 H_3PO_3 和稀释剂的混合物中加入第2种磷混合物(比如, POCl_3)。

稀释剂的用量可以是在每重量份羧酸为约5至约8体积量之间, 以每重量份羧酸用约7.2体积稀释剂为优选。熟练的行家将在其它的事情中知道按照所使用的实际反应器来调整所用的稀释剂的数量。

使用的正磷酸的数量等于所用羧酸的量的约3倍至约6倍当量之间, 以5倍为优选。

结合是在一个合适的、带有好的搅拌器的反应器中于约 65°C 和约 100°C 之间、优选 100°C 的温度下进行的, 时间在约2小时或更多, 优选16小时至20小时。

随着反应的进行, 用水与流体反应混合物在约 60°C 和约 90°C 之间的温度下相结合, 形成了水相与非水相, 搅拌结合的反应混合物和水直至在结合体系中看不到有固体为止。水的数量可以是所用稀释剂的体积的约1至约3倍, 以1倍为优选。然后, 把水相分离并在约 90°C 至约 100°C 之间、优选 95°C 的温度下搅拌一定时间。此时间并不严格, 要足够长以形成所希望的产物。典型的约5小时至约20小时足够了。

可以用任何已知的手段把产物双膦酸从水相中分离出来。例如, 双膦酸可以通过向水相中加入乙醇而使产物沉淀并任选把所形成的悬浮液冷却到约 5°C 。然后, 可以由行家用任何已知手段把产物双膦酸从悬浮液中分离出来, 作为例子仅提到过滤(重力或抽吸)或离心/倾倒这两种。在此实施例中的干燥产物的得率可以达到68%或更多。

在还有一个且是优选的实施例中, 本发明提供了一种制备双膦酸的方法, 其包括了如下步骤: 于芳香烃稀释剂和非均相固体载体(优选硅藻土)存在下, 使羧酸、 H_3PO_3 和作为第2种磷化合物的卤代磷化合物(优选 POCl_3)相结合。

稀释剂(优选甲苯)的用量可以是在每重量份羧酸为约5至约8体

积量之间,以每重量份羧酸用约 7.2 体积稀释剂为优选。熟练的行家将在其它的事情中知道按照所使用的实际反应器来调整所用的稀释剂的数量。非均相固体载体的用量可以是等于所使用的羧酸、 H_3PO_3 和第 2 种磷化合物的总重量的 30% 与约 50% 之间。

5 结合是在一个合适的、带有好的搅拌器的反应器中于约 65°C 和约 100°C 之间、优选 100°C 的温度下进行的,时间在约 4 小时至约 8 小时。方便的是把第 2 种磷化合物以小等分或滴加到非均相固体载体在稀释剂和保留的反应物的悬浮液中。反应器基本上保留为没有结垢沉积。

随着反应的进行,用水与悬浮液相结合,形成了水相与非水相,
10 水与悬浮液的结合体系保持在 65°C 以一定时间以足够把产物带入水中,典型为 20min 至 1 小时。把液相(水相与非水相)从非均相固体载体中分离出来,分离出水相。如果需要,非均相固体载体可以用额外等分的热水洗涤,把洗下液与分离的水相相结合。把水相(与洗下液,如果有的话)加热到约 90°C 至约 95°C 之间并在此温度下搅拌 5 小时至
15 20 小时。

可以用任何已知的手段把产物双膦酸从水相中分离出来。例如,把水相体积的 1 至 2 倍量的乙醇加入到冷却(25°C)的水相中,并优选把所形成的悬浮液冷却到约 5°C 。可以用任何已知手段把产物双膦酸从悬浮液中分离出来,作为例子仅提到过滤(重力或抽吸)或离心/倾倒
20 这两种。在此实施例中的干燥产物的得率可以达到 56% 或更多。

在再一个且是优选的实施例中,本发明提供了一种制备双膦酸的方法,其包括了如下步骤:于芳香烃稀释剂(优选甲苯)存在下,使羧酸、第 1 份和第 2 份 H_3PO_3 和第 1 份和第 2 份作为第 2 种磷化合物的卤代磷化合物(优选 POCl_3)相结合。此实施例中还包括了如下的额外
25 步骤:以分步或渐增方式加入第 2 份数量的亚磷酸(H_3PO_3)和第 2 份数量的作为第 2 种磷化合物的卤代磷化合物。分步或渐增方式意味,一部分第 2 份数量的亚磷酸(H_3PO_3)和第 2 份数量的作为第 2 种磷化合物的卤代磷化合物或者两者被加入,然后把所形成的反应混合物加热(在 65°C 和 100°C 之间)1 小时与 4 小时之间的时间增量。重复操作
30 直至所需要加入的第 2 份数量的 H_3PO_3 和第 2 份数量的第 2 种磷化合物均已加完。

优选的是,最初是以小的等分量(或滴加)把第 2 种磷化合物加入

到羧酸、 H_3PO_3 和稀释剂的混合物中，以形成最初的反应混合物。还优选的是，以分步或渐增方式把第 2 份数量的 H_3PO_3 与第 2 种磷化合物一起加入到最初的反应混合物中，并以二或多次增量来把它们加入进去。

5 结合是在一个合适的、带有好的搅拌器的反应器中于约 65°C 和约 100°C 之间、优选 100°C 的温度下进行的。然后，把由滴加第 2 种磷混合物到羧酸、 H_3PO_3 和稀释剂的混合物中形成的最初反应混合物加热一个初时间增量(约 1 小时至 3 小时之间，优选约 2 小时)。

在优选的实施例中， H_3PO_3 与第 2 种磷化合物是以至少第 1 和第
10 2 份的方式被加入的。在加入了第 1 份之后，第 2 份 H_3PO_3 和第 2 份作为第 2 种磷化合物的卤代磷化合物然后以渐增方式以等分(滴加)来加入，在第 1 份和第 2 份慢慢加入之间的时间增量在 1 小时和约 4 小时之间。从每次增加的时间与最初的反应时间相加的总的反应时间优选为约 3 小时至约 6 小时之间。优选的是，第 2 份 H_3PO_3 与第 2 种磷
15 化合物一起是分 2 步加入的。以每次增量方式加入的第 2 份量的 H_3PO_3 的优选数量是等于最初反应混合物中存在的 H_3PO_3 的体积的约 $1/3$ 。加入的第 2 份量的第 2 种磷化合物的优选数量是等于最初反应混合物中存在的第 2 种磷化合物的体积的约 $1/3$ 。

随着反应的进行，用水与反应混合物相结合，形成了水相与非水
20 相，把所形成的结合体系在约 60°C 和约 70°C 之间的温度加热，使固体溶解。水的数量可以是所用稀释剂的体积的约 1 至约 3 倍，以 1 倍为优选。然后，把水相分离并在约 90°C 至约 100°C 之间的温度下加热约 8 小时至约 24 小时，优选 16 小时，其后，可以用任何已知的手段把产物双膦酸从水相中分离出来。

25 例如，产物双膦酸可以通过用乙醇与水相相结合而使产物沉淀并任选的是把所形成的悬浮液冷却到约 5°C 来把产物双膦酸分离出来。然后，可以用任何已知手段把产物双膦酸从悬浮液中分离出来，作为例子仅提到过滤(重力或抽吸)或离心/倾倒这两种。在此实施例中的干燥产物的得率可以达到 70% 至 80% 或更多，相对于已知方法有了改
30 进。

在再一个优选的实施例中，本发明提供了一种制备双膦酸的方法，其包括了如下步骤：于选自惰性硅油的一种稀释剂(优选 PDMS)存在

下,使羧酸、亚磷酸(H_3PO_3)和作为第2种磷化合物的卤代磷化合物(优选 POCl_3)相结合;还包括了如下的额外步骤:加入第2份亚磷酸(H_3PO_3)和第2份作为第2种磷化合物的卤代磷化合物。在加料之间的反应混合物的温度可以循环。

5 优选的是,开始以小的等分量(或滴加)把第2种磷化合物加入到羧酸、 H_3PO_3 和稀释剂的混合物中,以形成最初的反应混合物。还优选的是,以分步或渐增方式把第2份数量的 H_3PO_3 与第2种磷化合物一起加入到最初的反应混合物中,并以二或多次增量来把它们加入进去。

10 结合是在一个合适的、带有好的搅拌器的反应器中于约 65°C 和约 100°C 之间、优选 70°C 的温度下进行的。然后,把由滴加第2种磷混合物到羧酸、 H_3PO_3 和稀释剂的混合物中形成的最初反应混合物加热一个初时间增量(约2小时至20小时之间,优选约4小时)。

第2份量的 H_3PO_3 与第2份量的第2种磷化合物或两者是由渐增
15 方式以等分(滴加)来慢慢加入的,加入在第2份 H_3PO_3 与第2份卤代磷化合物之间的时间增量在2h和约20h之间。从每次增加的时间与最初的时间增量相加得到的总的反应时间优选为约20h至约30h之间。优选的是,第2份 H_3PO_3 与第2种磷化合物一起是以2步加入的。以每次增量方式加入的第2份量 H_3PO_3 的优选数量是等于最初反应混
20 合物中存在的 H_3PO_3 的体积的约1/3。加入的第2份量的第2种磷化合物的优选数量是等于由滴加形成最初反应混合物的第2种磷化合物的体积的约1/3。

随着反应的进行,用水和,如果需要,甲苯与反应混合物相结合,形成了水相与非水相,把所形成的结合体系在约 60°C 和约 80°C 之间的
25 温度下加热,使固体溶解。如果反应混合物的粘度过高时,加入甲苯是有利的。当加入甲苯时,其量按照反应混合物的粘度来调整。水的数量可以是所用稀释剂的体积的约1至约3倍,以1倍为优选。然后,混合物被剧烈搅拌约10min至40min。然后,把水相分离并在约 90°C 至约 100°C 之间的温度下加热约8小时至约24小时,优选16小
30 时,其后,可以用任何已知的手段把产物双膦酸从水相中分离出来。

例如,产物双膦酸可以通过用乙醇与水相相结合而使产物沉淀,并任选的是把所形成的悬浮液冷却到约 5°C ,而把产物双膦酸分离出

来。然后，可以用任何已知手段把产物双膦酸从悬浮液中分离出来，作为例子仅提到过滤(重力或抽吸)或离心/倾倒这两种。在此实施例中的干燥产物的得率可以达到 70% 至 80% 或更多，相对于已知方法有了改进。

5 当本发明的方法中使用 4-氨基丁酸时，在任何上面讨论的实施例中，产物是 alendronic 酸的一水合物结晶。当本发明的方法中使用 2-(3-吡啶-3-基)乙酸时，在任何上面讨论的实施例中，产物是 risedronic 酸的一水合物结晶。当本发明的方法中使用 1-*H*-咪唑-1-基乙酸时，在任何它的实施例中，产物是 zoledronic 酸的一水合物结晶。当本发
10 明的方法中使用的羧酸是 *N*-正戊基-*N*-甲基-3-氨基丙酸时，分离的双膦酸是 ibandronic 酸。当本发明的方法中使用 2-(咪唑[1,2-*a*]吡啶-2-基)乙酸时，在任何它的实施例中，得到了 minodronic 酸半水合物。当本发明的方法中使用 6-氨基己酸时，在任何它的实施例中，得到了 neridronic 酸。

15 本发明可以用下面的非限制性实例来说明。

实例 1:

在一 250mL 的带有机械搅拌器、温度计、回流冷凝管和滴液漏斗的圆柱形反应器中，装入 3-吡啶乙酸盐酸化物(6.94g, 0.04mol)，亚磷酸(9.84g, 0.12mol)和甲苯(50mL)。把悬浮液加热到 85℃，滴加入
20 三氯氧磷(11.2mL, 0.12mol)，用时 20min。然后，把反应混合物在 95℃加热 2.5 小时。在反应混合物冷却到 65℃之后，加入 50mL 水。剧烈搅拌混合物，直至固化产物完全溶解。甲苯与水相分离，水相在 95℃加热 16 小时。然后，水相冷却到 25℃，加入 100mL 乙醇使产物沉淀出来。悬浮液冷却到 5℃，在此温度维持 1 小时。滤出白色产物，
25 用无水乙醇(2×50mL)洗涤，在真空干燥箱中 50℃干燥 20 小时，得到 9.34g(82%)的 risedronic 酸一水合物。

实例 2:

在一 250mL 的带有机械搅拌器、温度计、回流冷凝管和滴液漏斗的圆柱形反应器中，装入 3-吡啶乙酸盐酸化物(6.94g, 0.04mol)，亚磷酸(9.84g, 0.12mol)和硅油(Aldrich)(50mL)。把悬浮液加热到 85℃，滴加入三氯氧磷(11.2mL, 0.12mol)，用时 45min。然后，把反应混合
30

物在 95℃加热 25 小时。然后，滴加入另一份三氯氧磷(3.73mL, 0.04mol)，反应混合物在 95℃下再加热 5 小时。在反应混合物冷却到 65℃之后，加入 50mL 水和 50mL 甲苯。剧烈搅拌混合物 30min。然后，把(含硅油的)甲苯相与水相分离，水相在 95℃加热 16 小时。水相冷却到 5℃，在此温度搅拌 5.5 小时。滤出白色产物，用水(2×50mL)洗涤，在真空干燥箱中 50℃干燥 11 小时，得到 7.19g(59%)的 risedronic 酸一水合物。

[注意：上述过程的产率是按干基计算的]。

10 实例 3:

在一 250mL 的带有机机械搅拌器、温度计、回流冷凝管和滴液漏斗的圆柱形反应器中，装入 3-吡啶乙酸盐酸化物(6.94g, 0.04mol)，亚磷酸(9.84g, 0.12mol)和硅油(硅流体 M-350)(50mL)。把悬浮液加热到 85℃，滴加入三氯氧磷(11.2mL, 0.12mol)，用时 30min。然后，把反应混合物加热到 95℃~100℃，在 95℃~100℃加热 4 小时之后，滴加入另一份三氯氧磷(3.73g, 0.04mol)和亚磷酸(3.28g, 0.04mol)，反应混合物在 95℃~100℃下再加热 17 小时。在反应混合物冷却到 65℃之后，加入 50mL 水和 50mL 甲苯。剧烈搅拌混合物 10min。然后，把(含硅油的)甲苯相与水相分离，水相在 95℃加热 18 小时。然后把水相冷却到 5℃，加入 50mL 无水乙醇，混合物在此温度下搅拌 4 小时。滤出白色产物，用无水乙醇(2×50mL)洗涤，在真空干燥箱中 50℃干燥 22 小时，得到 6.18g(51%)的 risedronic 酸一水合物。

[注意：上述过程的产率是按干基计算的]。

25 实例 4:

在一 250mL 的带有机机械搅拌器、温度计、回流冷凝管和滴液漏斗的圆柱形反应器中，装入 3-吡啶乙酸盐酸化物(6.94g, 0.04mol)，亚磷酸(9.84g, 0.12mol)和硅油(Merck)(50mL)。把悬浮液加热到 84℃，滴加入三氯氧磷(11.2mL, 0.12mol)，用时 30min。然后，把反应混合物在 84℃加热 4 小时之后，滴加入另一份三氯氧磷(3.73mL, 0.04mol)和亚磷酸(3.28g, 0.04mol)，反应混合物在 84℃下再加热 20 小时。在反应混合物冷却到 65℃之后，加入 50mL 水和 50mL 甲苯。剧烈搅拌

混合物 20min。然后，把(含硅油的)甲苯相与水相分离，水相在 95℃ 加热 16 小时。然后把水相冷却到 5℃，加入 50mL 无水乙醇，混合物在此温度搅拌 4 小时。滤出白色产物，用无水乙醇(2×75mL)洗涤，在真空干燥箱中 50℃干燥 26 小时，得到 9.30g(76%)的 risedronic 酸一水合物。

[注意：上述过程的产率是按干基计算的]。

实例 5:

在一 250mL 的带有机机械搅拌器、温度计、回流冷凝管和滴液漏斗的圆柱形反应器中，装入 3-吡啶乙酸盐酸化物(6.94g, 0.04mol)，亚磷酸(9.84g, 0.12mol)和硅油(Merck)(50mL)。把悬浮液加热到 70℃，滴加入三氯氧磷(11.2mL, 0.12mol)，用时 20min。把反应混合物在 70℃加热 4 小时之后，滴加入另一份三氯氧磷(3.73mL, 0.04mol)和亚磷酸(3.28g, 0.04mol)，反应混合物在 70℃下再加热 2 小时。然后，加入另一份三氯氧磷(3.73mL, 0.04mol)和亚磷酸(3.28g, 0.04mol)，70℃下再加热 16 小时。在反应混合物冷却到 65℃之后，加入 50mL 水和 50mL 甲苯。剧烈搅拌混合物 10min。然后，(含硅油的)甲苯相与水相分离，水相在 95℃加热 16 小时。然后把水相冷却到 25℃，加入 50mL 无水乙醇。混合物冷却到 5℃并在此温度下搅拌 3 小时。滤出白色产物，用无水乙醇(2×45mL)洗涤，在真空干燥箱中 50℃干燥 24 小时，得到 9.41g(77%)的 risedronic 酸一水合物。

[注意：上述过程的产率是按干基计算的]。

实例 6:

在一 500mL 的带有机机械搅拌器、温度计、回流冷凝管和滴液漏斗的圆柱形反应器中，装入 3-吡啶乙酸盐酸化物(6.94g, 0.04mol)，亚磷酸(9.84g, 0.12mol)、正磷酸(11.80g, 0.12mol)和甲苯(50mL)。把悬浮液加热到 90℃，滴加入三氯氧磷(11.2mL, 0.12mol)，用时 20min。然后，把反应混合物在 95℃加热 20.5 小时。在反应混合物冷却到 80℃之后，加入 50mL 水。剧烈搅拌混合物直至固化产物完全溶解。把甲苯与水相分离，水相在 95℃加热 5.5 小时。把水相冷却到 25℃，加入 50mL 无水乙醇以沉淀最终产物。悬浮液在 5℃冷却 1 小时。滤出

白色产物，用无水乙醇(2×20mL)洗涤，在真空干燥箱中 65℃干燥 5 小时，得到 7.70g(68%)的 risedronic 酸一水合物。

实例 7:

5 在一 2L 的带有机机械搅拌器、温度计、回流冷凝管和滴液漏斗的圆柱形反应器中，装入 3-吡啶乙酸盐酸化物(27.7g, 0.16mol)，亚磷酸(39.4g, 0.48mol)、正磷酸(47.2g, 0.48mol)和甲苯(200mL)。把悬浮液加热到 90℃，滴加入三氯氧磷(44.8mL, 0.48mol)，用时 20min。然后，把反应混合物在 95℃加热 20.5 小时。在反应混合物冷却到 80
10 ℃之后，加入 200mL 水。剧烈搅拌混合物直至固化产物完全溶解。把甲苯与水相分离，水相在 95℃加热 5.5 小时。把水相冷却到 25℃，加入 200mL 无水乙醇，以使最终产物沉淀出来。悬浮液在 5℃冷却 1 小时。滤出白色产物，用无水乙醇(2×80mL)洗涤，在真空干燥箱中 65℃干燥 5 小时，得到 38.2g(84%)的 risedronic 酸一水合物。

15

实例 8:

在一 500mL 的带有机机械搅拌器、温度计、回流冷凝管和滴液漏斗的圆柱形反应器中，装入 3-吡啶乙酸盐酸化物(6.94g, 0.04mol)，亚磷酸(9.84g, 0.12mol)和甲苯(50mL)。把悬浮液加热到 90℃。在 3-吡
20 啶乙酸和 H_3PO_3 混合物熔融之后，分批加入 Hyflo Super-Cel 硅藻土(17.50g, 总试剂量的 50%w/w)，得到一非均相悬浮液。然后，滴加入三氯氧磷(11.2mL, 0.12mol)，用时 12min。然后，把反应混合物在 95℃加热 3 小时。在反应混合物冷却到 65℃之后，加入 75mL 水。剧烈搅拌混合物 30min，然后过滤除去 Hyflo。把甲苯与水相分离，水相
25 在 95℃加热 16 小时。把水相冷却到 25℃，加入 75mL 无水乙醇，以使最终产物沉淀出来。把悬浮液在 5℃冷却 1 小时。滤出白色产物，用无水乙醇(2×20mL)洗涤，在真空干燥箱中 50℃干燥 24 小时，得到 6.30g(56%)的 risedronic 酸一水合物。

实例 9:

30 在一 2L 的带有机机械搅拌器、温度计、回流冷凝管和滴液漏斗的圆柱形反应器中，装入 3-吡啶乙酸盐酸化物(27.7g, 0.16mol)，亚磷

酸(39.4g, 0.48mol)和甲苯(200mL)。把悬浮液加热到 90℃。在 3-吡啶乙酸和 H_3PO_3 的混合物熔融之后, 分批加入 Hyflo Super-Cel 硅藻土 (70g, 总试剂量的 50%w/w), 得到一非均相悬浮液。然后滴加入三氯氧磷(44.8mL, 0.48mol), 用时 12min。把反应混合物在 95℃加热 3 小时。在反应混合物冷却到 65℃之后, 加入 300mL 水。剧烈搅拌混合物 30min, 然后过滤除去 Hyflo。把甲苯与水相分离, 水相在 95℃加热 16 小时。把水相冷却到 25℃, 加入 300mL 无水乙醇, 以使最终产物沉淀出来。悬浮液在 5℃冷却 1 小时。滤出白色产物, 用无水乙醇(2×80mL)洗涤, 在真空干燥箱中 50℃干燥 24 小时, 得到 31.7g(71%) 的 risedronic 酸一水合物。

实例 10:

在一 250mL 的带有机械搅拌器、温度计、回流冷凝管和滴液漏斗的圆柱形反应器中, 装入 3-吡啶乙酸盐酸化物(6.94g, 0.04mol), 亚磷酸(9.84g, 0.12mol)和甲苯(50mL)。把悬浮液加热到 90℃, 滴加入三氯氧磷(11.2mL, 0.12mol), 用时 20min。然后把反应混合物在 95℃加热 3.5 小时。在反应混合物冷却到 65℃之后, 加入 50mL 水。剧烈搅拌混合物直至固化产物完全溶解。把甲苯与水相分离, 水相在 95℃加热 16 小时。然后水相用 3 小时冷却到 5℃, 并在此温度下再搅拌 40 小时。滤出白色产物, 用水(2×25mL)洗涤, 在真空干燥箱中 50℃干燥 24 小时, 得到 6.38g(56%)的 risedronic 酸一水合物。

实例 11:

在一 250mL 的带有机械搅拌器、温度计、回流冷凝管和滴液漏斗的圆柱形反应器中, 装入 4-氨基丁酸(GABA)(4.12g, 0.04mol), 亚磷酸(9.84g, 0.12mol)和甲苯(50mL)。把悬浮液加热到 85℃, 滴加入三氯氧磷(11.2mL, 0.12mol), 用时 20min。然后, 把反应混合物在 95℃加热 2.5 小时。在反应混合物冷却到 65℃之后, 加入 50mL 水。剧烈搅拌混合物直至固化产物完全溶解。把甲苯与水相分离, 水相在 95℃加热 16 小时。水相冷却到 25℃, 加入 100mL 无水乙醇, 以使最终产物沉淀出来。悬浮液在 5℃冷却 1 小时。滤出白色产物, 用无水乙醇(2×50mL)洗涤, 在真空干燥箱中 50℃干燥 20 小时, 得到 8.20g(82%)

的 alendronic 酸一水合物。

实例 12:

在一 500mL 的带有机械搅拌器、温度计、回流冷凝管和滴液漏斗的圆柱形反应器中, 装入 GABA(4.12g, 0.04mol), 亚磷酸(9.84g, 0.12mol)、正磷酸(11.80g, 0.12mol)和甲苯(50mL)。把悬浮液加热到 90℃, 滴加入三氯氧磷(11.2mL, 0.12mol), 用时 20min。然后, 把反应混合物在 95℃加热 20.5 小时。在反应混合物冷却到 80℃之后, 加入 50mL 水。剧烈搅拌混合物直至固化产物完全溶解。把甲苯与水相分离, 水相在 95℃加热 5.5 小时。把水相冷却到 25℃, 加入 50mL 无水乙醇, 以使最终产物沉淀出来。悬浮液在 5℃冷却 1 小时。滤出白色产物, 用无水乙醇(2×20mL)洗涤, 在真空干燥箱中 65℃干燥 5 小时, 得到 6.80g(68%)的 alendronic 酸一水合物。

实例 13:

在一 500mL 的带有机械搅拌器、温度计、回流冷凝管和滴液漏斗的圆柱形反应器中, 装入 GABA(4.12g, 0.04mol), 亚磷酸(9.84g, 0.12mol)和甲苯(50mL)。把悬浮液加热到 90℃, 在 3-吡啶乙酸盐酸化物和 H_3PO_3 的混合物熔融之后, 分批加入 Hyflo Super-Cel 硅藻土(17.50g, 所有试剂重量的 50% w/w), 以形成一非均相悬浮液。然后, 滴加入三氯氧磷(11.2mL, 0.12mol), 用时 12min。然后, 把反应混合物在 95℃加热 3 小时。在反应混合物冷却到 65℃之后, 加入 75mL 水。剧烈搅拌混合物 30min, 然后过滤除去 Hyflo。把甲苯与水相分离, 水相在 95℃加热 16 小时。把水相冷却到 25℃, 加入 75mL 无水乙醇, 以使最终产物沉淀出来。悬浮液在 5℃冷却 1 小时。滤出白色产物, 用无水乙醇(2×20mL)洗涤, 在真空干燥箱中 50℃干燥 24 小时, 得到 5.60g(56%)的 alendronic 酸一水合物。

实例 13: Zoledronic 酸一水合物(ZLD-Ac)的制备

按照下述一般过程, 进行 6 个咪唑乙酸(IAA)、亚磷酸(H_3PO_3)和三氯氧磷(POCl_3)的反应。每个实验的特殊条件以及得到的结果列出于表 1 中。

在一带有机械搅拌器、温度计、回流冷凝管和滴液漏斗的圆柱形反应器中，装入 1-咪唑乙酸(IAA)，亚磷酸和稀释剂(硅油)。把所得到的悬浮液加热到 75~80℃，滴加入三氯氧磷。然后，反应混合物 75~100℃加热 1~34 小时。在 80~100℃加入水，剧烈搅拌所形成的混合物约 5 15min。[注意，在有些情况下，当用硅油为稀释剂时，为了改进油相与水相之间的分离，需要加入甲苯]。然后分相，把水相倒入一个干净的反应器中，在 95~100℃加热 13.5~19 小时。然后，把水相冷却到 5℃，加入无水乙醇，在 5℃下搅拌 2.5~4 小时后得到沉淀。然后滤出白色产物，用无水乙醇洗涤，在真空干燥箱中 50℃干燥 17~24 小时，10 得到 zoledronic 酸。

在用 26 倍体积的水重结晶之后，得到 zoledronic 酸一水合物(TGA 测得的 LOD = 6.3%~9.3%)。

表 1.由 IAA、H₃PO₃和 POCl₃ 制备 ZLD-Ac 一水合物

实例	原材料 (g IAA)	反应物的当量比 IAA/H ₃ PO ₃ /POCl ₃	稀释剂 体积/g IAA	反应 温度	反应 时间	水解用 水量	为改进相分 离而加入的 甲苯	水解 时间	沉淀 ZLD-Ac 用的 无水乙醇/丙酮的量	TGA 得 出的 LOD	产率 (g ZLD-Ac)
1	IAA HCl 5.4g	1/3.6/4.5	硅油/ 6.5 体积	80℃	24h	45mL	50mL	19h	90mL 乙醇	9.1%	79% 7.8g
4	IAA HCl 4.9g	1/3/3.75	硅油/ 5.5 体积	80℃	22h	54mL	54mL	19h	54mL 乙醇	6.8%	76% 6.7g
6	IAA HCl 5.9g	1/2/3	硅油/ 5.5 体积	80℃	23h	33mL	-	16h	200mL 乙醇	7.9%	38% 4.0g
7	IAA HCl 6.0g	1/4/4	硅油/ 5.5 体积	80℃	11h	33mL	33mL	16h	33mL 乙醇	9.3%	74% 8.2g
8	IAA 12.0g	1/3/3.75	硅油/ 6.0 体积	80℃	17h	72mL	-	16h	-	7.7%	72% 20.0g
9	IAA 70g	1/3/3.75	硅油/ 7.0 体积	80℃	34h	490mL	490m	16h	490mL 乙醇 回流温度加入乙醇	6.3%	59% 95.1g HPLC 测定的 纯度为 98.3%*

*HPLC 法:

柱: Phenomenex 苯基-己基 5μm, 250×4.6mm

移动相: 在 1% HClO₄ 中的 40mmol/L 辛磺酸钠盐;0.2%H₃PO₄; 甲醇(85:15)

探测波长: 220nm