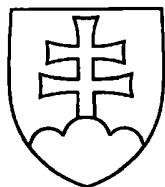


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) **SK**



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

**ZVEREJNENÁ
PATENTOVÁ PRIHLÁŠKA**

- (22) Dátum podania prihlášky: **11. 2. 2000**
(31) Číslo prioritnej prihlášky: **09/251 634**
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: **17. 2. 1999**
(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: **US**
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: **5. 2. 2002**
Vestník ÚPV SR č.: **2/2002**
(62) Číslo pôvodnej prihlášky v prípade vylúčenej prihlášky:
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **PCT/US00/03586**
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **WO00/49026**

(11), (21) Číslo dokumentu:

1186-2001

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁷:

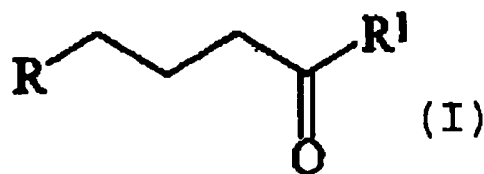
C07F 9/38

- (71) Prihlasovateľ: **TEVA PHARMACEUTICAL INDUSTRIES LTD., Petah Tiqva, IL;**
(72) Pôvodca: **Lidor-Hadas Ramy, Kfar Saba, IL;**
Lifshitz Revital, Herzlia, IL;
(74) Zástupca: **Bušová Eva, JUDr., Bratislava, SK;**

(54) **Názov Spôsob prípravy alendrónovej kyseliny**

(57) **Anotácia:**

Opisuje sa spôsob prípravy alendrónovej kyseliny, ktorý zahŕňa reakciu zlúčeniny vzorca (I) s H_3PO_3 , kde R je imidoskupina; a R^1 je vybraný zo skupiny, ktorú tvorí atóm chlóru, atóm brómu, atóm jódu, atóm fluóru, hydroxyskupina, aminoskupina, skupina $-OR^2$ alebo skupina $-OC(O)R^2$, kde R^2 je alkylová skupina obsahujúca 1 až 12 atómov uhlíka, cykloalkylová skupina obsahujúca 1 až 12 atómov uhlíka alebo arylová skupina obsahujúca 1 až 12 atómov uhlíka; reakciu produktu prvého kroku s deprotektčným činidlom; a separáciu alendrónovej kyseliny. Spôsob je bezpečný, efektívny a vhodný na použitie vo veľkých množstvách.



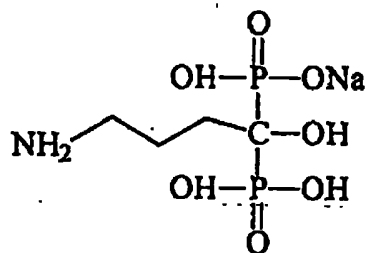
Nový spôsob prípravy alendrónovej kyseliny

Oblasť techniky

Predkladaný vynález sa týka nových chemických postupov výroby bisfosfonových kyselín, predovšetkým výroby alendrónovej kyseliny.

Doterajší stav techniky

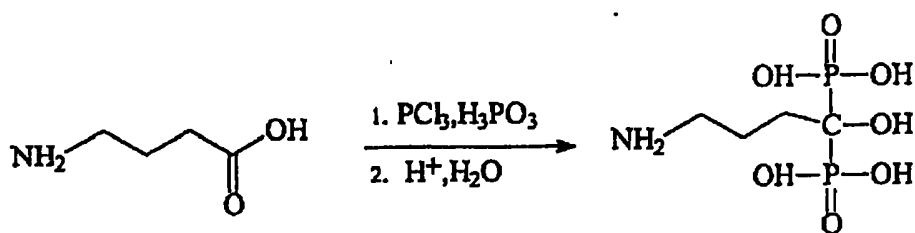
Alendrónan sodný t.j. 4-amino-1-hydroxybutylidén-1,1-bisfosfonát monosodný vzorca



je činidlo pôsobiace proti rezorpcii pri chorobách kostí vrátane osteoporózy a Pagetovej choroby.

Doposiaľ je známy rad metód prípravy 4-amino-1-hydroxybutylidén-1,1-bisfosfonovej kyseliny t.j. alendrónovej kyseliny, ktoré sú opísané v publikáciách M.I. Kabachnik a ďalší, Synthesis and Acid-Base and Complexing Properties of Amino-Substituted alfa-hydroxylakylidendiphosphonic Acids, Izv. Akad. Nauk USSR, Ser. Khim, 2, 433 (1978) a v amerických patentoch 4,407,761; 4,621,077; 4,705,651; 5,039,819 a 5,159,108.

Dobre známy spôsob prípravy alendrónovej kyseliny (pozri tiež GB 2118042) využíva nasledujúcu reakciu:



GABA

alendrónová kyselina

Ale publikovalo sa, že pri uskutočňovaní tohto procesu vo veľkých množstvách dochádza na problémy pri tuhnutí. Skratka GABA znamená 4(gama)-amínobutanová kyselina.

Americký patent 4,922,007 opisuje prípravu alendrónanu sódného vo forme trihydrátu, keď reaguje 4-amínomaselná kyselina s kyselinou fosforitou a chloridom fosforitým v prítomnosti metánsulfonovej kyseliny a potom sa pridáva hydroxid sodný. Ale uviedlo sa, že metánsulfonová kyselina reaguje s chloridom fosforitým a za adiabatických podmienok reakcie dochádza pri 85 °C na samovoľné zahrievanie na teplotu >140 °C.

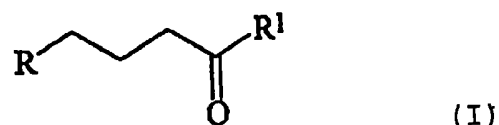
Patentová prihláška WO 98/34940 opisuje spôsob prípravy alendrónovej kyseliny, ktorý zahŕňa reakciu 4-amínomaselnej kyseliny s kyselinou fosforitou a chloridom fosforitým v prítomnosti polyalkylénglykolu. Uviedlo sa ale, že sa reakcie zúčastňuje veľké množstvo polyalkylénglykolu a toluénu, čo je dôvod nepoužiteľnosti pri práci s veľkými množstvami.

Preto stále trvá potreba homogénneho, bezpečného a efektívneho spôsobu prípravy alendrónovej kyseliny.

Podstata vynálezu

Predkladaný vynález sa týka nového spôsobu prípravy alendrónovej kyseliny, ktorý zahŕňa nasledujúce kroky:

a) reakcia zlúčeniny vzorca I s H_3PO_3



kde R je amidoskupina; a

R^1 je vybraný zo skupiny, ktorú tvorí atóm chlóru, atóm brómu, atóm jódu, atóm fluóru, hydroxyskupina, aminoskupina, skupina $-OR^2$ alebo skupina $-OC(O)R^2$, kde R^2 je alkylová skupina obsahujúca 1 až 12 atómov uhlíka, cykloalkylová skupina obsahujúca 1 až 12 atómov uhlíka alebo arylová skupina obsahujúca 1 až 12 atómov uhlíka.

b) reakcia produktu kroku a) s deprotektčným činidlom; a

c) separácia alendrónovej kyseliny.

Zostatok R je výhodne vybraný zo skupiny, ktorú tvorí N-ftalimidoskupina a N-maleínimidoskupina.

Zostatok R^1 je výhodne vybraný zo skupiny, ktorú tvorí atóm chlóru, atóm brómu a hydroxyskupina.

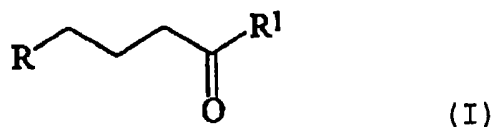
Reakčný krok a) môže byť podoprený jednou alebo niekoľkými zlúčeninami zo skupiny, ktorú tvorí H_3PO_4 , PCl_3 , PCl_5 a $POCl_3$.

Deprotekčné činidlo v kroku b) môže byť neoxidujúca kyselina výhodne vybraná zo skupiny, ktorú tvorí HCl a HBr; alebo zo skupiny, ktorú tvorí HBr spolu s octovou kyselinou H₃PO₃ a H₃PO₄.

Predkladaný vynález sa tiež týka produktu tohto spôsobu.

N-Ftalimído-GABA a chlorid N-ftalimido-GABA sú známe látky (pozri GB 2,248,063 strana 5 riadky 8-10, tu uvedený ako referencia). N-maleinimído-GABA je tiež známa látka (pozri J. Med. Chem. 18, 1004, (1975), tu uvedený ako referencia).

Podľa predkladaného vynálezu reaguje v kroku a) zlúčenina vzorca I s H₃PO₃



kde R je imidoskupina; a

R¹ je vybraný zo skupiny, ktorú tvorí atóm chlóru, atóm brómu, atóm jódu, atóm fluóru, hydroxyskupina, aminoskupina, skupina -OR² alebo skupina -OC(O)R², kde R² je alkylová skupina obsahujúca 1 až 12 atómov uhlíka, cykloalkylová skupina obsahujúca 1 až 12 atómov uhlíka alebo arylová skupina obsahujúca 1 až 12 atómov uhlíka.

V niektorých prípadoch, typicky pokiaľ je R¹ atóm halogénu, reaguje zlúčenina vzorca I s H₃PO₃ bez potreby použitia pomocného činidla. V iných prípadoch je nutné použitie jedného alebo niekoľkých aktivujúcich činidiel vybraných zo skupiny, ktorú tvorí PCl₃, PCl₅ a POCl₃.

Ako je zrejmé z príkladov, môže sa v niektorých uskutočneniach podľa predkladaného vynálezu reakčný krok a) uskutočňovať za použitia H_3PO_3 ako rozpúšťadla. V iných prípadoch, keď dochádza na problémy s tuhnutím, môžeme použiť ďalšie rozpúšťadlo ako je H_3PO_4 za účelom vyriešenia uvedeného problému.

V kroku b) reaguje produkt kroku a) s deprotekčným činidlom. Produktom tohto kroku je alendrónová kyselina.

Spôsob podľa predkladaného vynálezu môžeme uskutočňovať "v jednom hrnci".

Príklady uskutočnenia vynálezu

Nasledujúce príklady sú uvedené za účelom ilustrácie vynálezu a nie sú vymedzením jeho rozsahu alebo rámca.

Príklad 1

Dusíkom sa prepláchnu 100ml banka opatrená mechanickým miešadlom, spätným chladičom a teplomerom a predloží sa do nej chlorid N-ftalimido-GABA (4-ftalimidobutanoylchlorid, 8 g, 0,0318 mol, 1 ekv.) a fosforitá kyselina (5,2 g, 0,0635 mol, 2 ekv.). Zmes sa zahrieva 4 hodiny na teplotu 130 °C. Potom sa po kvapkách pridá 6N HCl (40 ml) a reakčná zmes sa zahrieva k varu 18 hod. Po ochladení na 5 °C sa ftalová kyselina odstráni filtráciou a reakčná zmes sa destiluje za sucha. Potom sa pridá etanol (95%, 100 ml) a vyzráža sa alendrónová kyselina. Reakčná zmes sa zahrieva 1 hodinu k varu a potom sa ochladí na 25 °C. Alendrónová kyselina sa oddelí filtráciou, premyje 25

ml 95% etanolu a vysuší vo vákuovej sušiarňi za získania 1,53 g (19,4 %) produktu.

Príklad 2

Dusíkom sa prepláchne 100ml banka opatrená mechanickým miešadlom, spätným chladičom, prikvapávacím lievikom a teplomerom a predloží sa do nej N-ftalimído-GABA (4-ftalimidobutanová kyselina, 8 g, 0,0343 mol, 1 ekv.) a kyselina fosforitá (14,06 g, 0,1715 mol, 5 ekv.). Zmes sa zahrieva na 76 °C a po kvapkách sa počas 15 minút pridá chlorid fosforitý (6 ml, 0,0688 mol, 2 ekv.). Reakčná zmes sa zahrieva 3 hodiny na 80 °C. Potom sa po kvapkách pridá 48% vodný roztok HBr (40 ml) a reakčná zmes sa zahrieva 18 hodín k varu. Po ochladení na 5 °C sa ftálová kyselina odstráni filtráciou a reakčná zmes destiluje do sucha. Potom sa pridá etanol (95%, 100 ml) a vyzráža sa alendrónová kyselina. Reakčná zmes sa zahrieva 1 hodinu k varu a potom sa ochladí na 25 °C. Alendrónová kyselina sa oddelí filtráciou, premyje 25 ml 95% etanolu a vysuší vo vákuovej sušiarňi za získania 3,25 g (38 %) produktu.

Príklad 3

Dusíkom sa prepláchne 250ml banka opatrená mechanickým miešadlom, spätným chladičom, prikvapávacím lievikom a teplomerom a predloží sa do nej N-ftalimído-GABA (4-ftalimidobutanová kyselina, 10 g, 0,0343 mol, 1 ekv.) a kyselina fosforitá (5,3 g, 0,064 mol, 1,5 ekv.) a ortofosforečná kyselina (16,8 g, 0,01714 mol, 4 ekv.). Zmes sa zahrieva na 76 °C a po kvapkách sa počas 15 minút pridá chlorid fosforitý (7,5 ml, 0,0857 mol, 2 ekv.). Reakčná zmes sa zahrieva 3 hodiny na 80 °C. Potom sa po kvapkách pridá 6N

Chlorovodík (70 ml) a reakčná zmes sa zahrieva 24 hodín k varu. Po ochladení na 5 °C sa ftálová kyselina odstráni filtráciou a reakčná zmes destiluje do sucha. Potom sa pridá etanol (95%, 125 ml) a vyzráža sa alendrónová kyselina. Reakčná zmes sa zahrieva 1 hodinu k varu a potom sa ochladí na 25 °C. Alendrónová kyselina sa oddelí filtráciou, premyje 25 ml 95% etanolu a vysuší vo vákuovej sušiarňi za získania 6,11 g (57 %) produktu.

Príklad 4

Dusíkom sa prepláchne 100ml banka opatrená mechanickým miešadlom, spätným chladičom a teplomerom a predloží sa do nej chlorid N-maleinimido-GABA (4-maleinimidobutanová kyselina) 5 g, 0,0273 mol, 1 ekv.) a fosforitá kyselina (11,2 g, 0,136 mol, 5 ekv.). Zmes sa zahrieva na 76 °C a po kvapkách sa počas 15 minút pridá chlorid fosforitý (4,8 ml, 0,0546 mol, 2 ekv.). Reakčná zmes sa potom zahrieva 16 hodín na teplotu 80 °C. Potom sa po kvapkách pridá 15 ml 48% vodného roztoku HBr a 15 ml ľadovej octovej kyseliny a reakčná zmes sa zahrieva k varu 18 hodín. Po ochladení na 5 °C sa maleínová kyselina odstráni filtráciou a reakčná zmes sa destiluje do sucha. Potom sa pridá etanol (95%, 100 ml) a vyzráža sa alendrónová kyselina. Reakčná zmes sa zahrieva 1 hodinu k varu a potom sa ochladí na 25 °C. Alendrónová kyselina sa oddelí filtráciou, premyje 25 ml 95% etanolu a vysuší vo vákuovej sušiarňi za získania 1,43 g (21 %) produktu.

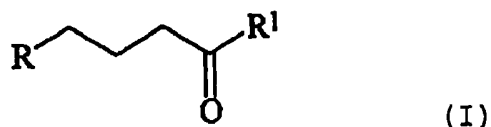
Aj keď tu boli opísané niektoré výhodné uskutočnenia vynálezu, odborníkom je zrejmé, že môžeme uskutočňovať rad variácií a modifikácií opísaných uskutočnení bez opustenia rámca vynálezu. Preto je vynález obmedzený len pripojenými nárokmi a príslušnými zákonnými normami.

PK 1196-U

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Spôsob prípravy alendrónovej kyseliny v y z n a č u -
j ú c i s a t ý m, že zahŕňa kroky:

a) reakciu zlúčeniny vzorca I s H_3PO_3



kde R je imidoskupina; a

R^1 je vybraný zo skupiny, ktorú tvorí atóm chlóru, atóm brómu, atóm jódu, atóm fluóru, hydroxyskupina, aminoskupina, skupina $-OR^2$ alebo skupina $-OC(O)R^2$, kde R^2 je alkylová skupina obsahujúca 1 až 12 atómov uhlíka, cykloalkylová skupina obsahujúca 1 až 12 atómov uhlíka alebo arylová skupina obsahujúca 1 až 12 atómov uhlíka;

b) reakciu produktu kroku a) s deprotekčným činidlom; a

c) separáciu alendrónovej kyseliny.

2. Spôsob podľa nároku 1, v y z n a č u j ú c i s a
t ý m, že R je vybraný zo skupiny, ktorú tvorí N-
ftalimidoskupina a N-maleinimidoskupina.

3. Spôsob podľa nároku 1, v y z n a č u j ú c i s a
t ý m, že R^1 je vybraný zo skupiny, ktorú tvorí atóm chlóru,
atóm brómu a hydroxyskupina.

4. Spôsob podľa nároku 1, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že krok a) ďalej zahŕňa použitie jednej alebo niekoľkých zlúčenín vybraných zo skupiny, ktorú tvorí H_3PO_4 , PCl_3 , PCl_5 a $POCl_3$.

5. Spôsob podľa nároku 1, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že krok b) zahŕňa použitie jedného alebo niekoľkých deprotekčných činidiel vybraných zo skupiny, ktorú tvorí HCl , HBr , octová kyselina, H_3PO_3 a H_3PO_4 .

6. Spôsob podľa nároku 1, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že sa kroky a) a b) uskutočňujú v jednej nádobe.

7. Spôsob podľa nároku 1, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že sa krok a) uskutočňuje pri teplote $25\text{ }^{\circ}C$ až $180\text{ }^{\circ}C$.

8. Spôsob podľa nároku 7, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že sa krok a) uskutočňuje pri teplote $80\text{ }^{\circ}C$ až $140\text{ }^{\circ}C$.

9. Spôsob podľa nároku 1, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že sa krok b) uskutočňuje pri teplote $25\text{ }^{\circ}C$ až $130\text{ }^{\circ}C$.

10. Spôsob podľa nároku 9, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že sa krok b) uskutočňuje pri teplote $100\text{ }^{\circ}C$ až $130\text{ }^{\circ}C$.

11. Spôsob podľa nároku 6, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že sa uskutočňuje pri teplote $25\text{ }^{\circ}C$ až $180\text{ }^{\circ}C$.

12. Spôsob podľa nároku 11, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že sa uskutočňuje pri teplote $80\text{ }^{\circ}C$ až $140\text{ }^{\circ}C$.

13. Spôsob podľa nároku 1, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že molárny pomer medzi zlúčeninou vzorca I a H_3PO_3 je 1:1 až 1:6.

14. Spôsob podľa nároku 13, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že molárny pomer medzi zlúčeninou vzorca I a H_3PO_3 je 1:2 až 1:5.

15. Spôsob podľa nároku 4, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že molárny pomer medzi zlúčeninou vzorca I a PCl_3 je 1:1 až 1:6.

16. Spôsob podľa nároku 15, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že molárny pomer medzi zlúčeninou vzorca I a PCl_3 je 1:2 až 1:3.

17. Spôsob podľa nároku 4, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že molárny pomer medzi zlúčeninou vzorca I a H_3PO_4 je 1:1 až 1:6.

18. Spôsob podľa nároku 17, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že molárny pomer medzi zlúčeninou vzorca I a H_3PO_4 je 1:2 až 1:4.

19. Spôsob podľa nároku 4, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že molárny pomer medzi zlúčeninou vzorca I a PCl_5 je 1:1 až 1:6.

20. Spôsob podľa nároku 19, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že molárny pomer medzi zlúčeninou vzorca I a PCl_5 je 1:2 až 1:3.

21. Spôsob podľa nároku 4, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že molárny pomer medzi zlúčeninou vzorca I a $POCl_3$ je 1:1 až 1:6.

22. Spôsob podľa nároku 21, v y z n a č u j ú c i s a
t ý m, že molárny pomer medzi zlúčeninou vzorca I a POCl_3 je
1:2 až 1:3.

23. Alendronová kyselina pripravená spôsobom podľa nároku
1.