



(12) **UTLEGNINGSSKRIFT**

(19) NO

(11) **178228**

(13) B

(51) Int Cl⁶ C 07 F 9/38

Styret for det industrielle rettsvern

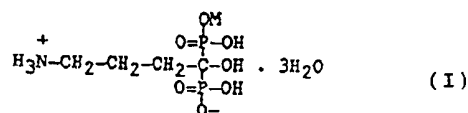
(21) Søknadsnr	941726	(86) Int. inng. dag og søknadsnummer	
(22) Inng. dag	09.05.94	(85) Videreføringsdag	
(24) Løpedag	08.06.90	(30) Prioritet	09.06.89, US, 363820
(41) Alm. tilgj.	10.12.90		
(44) Utlegningsdato	06.11.95		
(62) Avdelt fra	902559		

(71) Patentsøker	Merck & Co Inc, 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065, US
(72) Oppfinner	Gerard R. Kieczkowski, Westfield, NJ, US Ronald B. Jobson, East Brunswick, NJ, US David G. Melillo, Scotch Plains, NJ, US
(74) Fullmektig	Tandbergs Patentkontor AS, Oslo

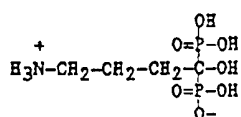
(54) **Benevnelse** **Fremgangsmåte for fremstilling av 4-amino-1-hydroxybutyliden-1,2-bisfosfonsyresalter**

(56) **Anførte publikasjoner** Ingen

(57) **Sammendrag** Fremgangsmåte for fremstilling av 4-amino-1-hydroxybutyliden-1,2-bisfosfonsyre eller salter derav av formel (I)



ved omsetning av 4-aminosmørsyre med en blanding av fosforsyrling og PCl₃ ved en temperatur på fra 45 °C til 125 °C, fortrinnsvis ved 65 °C; og gjenvinning av 4-amino-1-hydroxybutyliden-1,2-bisfosfonsyre eller salter derav, og hvor reaksjonen utføres i nærvær av metansulfonsyre, og at den dannede forbindelse av formel



behandles med en base valgt fra MOH, MCO₃ og MPO₄ ved en temperatur på 20-25 °C og ved en pH på tilnærmet 4,3, hvorefter produktet gjenvinnes, idet M er valgt fra NH₄⁺, Na⁺, K⁺, Ca²⁺, Mg²⁺.

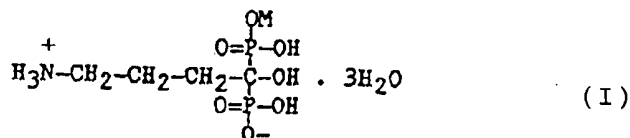
Foreliggende oppfinnelse angår en forbedret fremgangsmåte for fremstilling av 4-amino-1-hydroxybutyliden-1,1-bisfosfonsyresalter hvori sluttproduktet erholdes i særlig ren form og med høye utbytter i en én-karsprosedyre.

- 5 Det er kjent i henhold til US patentskrift 4.407.761 å fremstille 4-amino-1-hydroxybutyliden-1,1-bisfosfonsyre ved omsetning av en aminocarboxylsyre med en blanding av fosforsyr-
 10 syrling og PCl_3 og deretter hydrolysering av reaksjonsblandingen ved tilsetning av konsentrert saltsyre under oppvarming. Problemer oppstår fra denne reaksjon hvorved den ikke
 forblir homogen, og lokal stivning oppstår. Denne stivning forårsaker variable utbytter som delvis er et resultat av den
 eksoterme natur av reaksjonen med utvikling av varme soner. For å fremstille natriumsaltet krevde de kjente fremgangsmåter
 15 isolering av 4-amino-1-hydroxybutyliden-1,1-bisfosfonsyre og et ytterligere trinn for å omdanne mononatriumsaltet.

- Foreliggende oppfinnelse løser disse problemer ved å tillate at reaksjonsblandingen blir flytende og homogen, hvilket muliggjør en kommersiell fremstilling, reduserer an-
 20 tallet fremgangsmåtetrinn og tilveiebringer en stor forbedring i isolert utbytte på fra 45-50% til 85-90%.

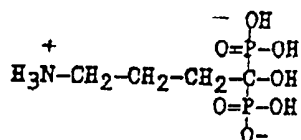
Foreliggende oppfinnelse angår således en fremgangsmåte for fremstilling av 4-amino-1-hydroxybutyliden-1,1-bisfosfonsyresalter av formel (I)

25



30

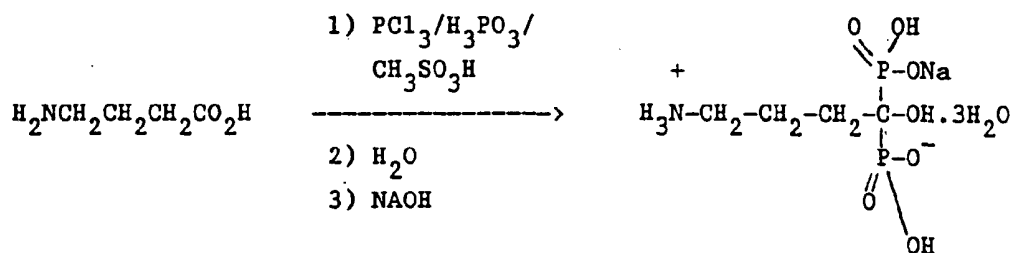
- hvor M betegner NH_4^+ , Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} , ved omsetning av 4-aminosmørsyre med en blanding av fosforsyr-
 35 ling og PCl_3 ved en temperatur på fra 45°C til 125°C , fortrinnsvis 65°C , hvilken fremgangsmåte er kjennetegnet ved at reaksjonen utføres i nær-
 vær av methansulfonsyre, og at reaksjonsblandingen inneholdende den dannede forbindelse av formel



Reaksjonen kan utføres, om ønsket, i nærvær av et inert, organisk fortynningsmiddel som ikke oppløseliggjør reaksjonsproduktet og ved en temperatur på fra 45° til 125°C, selv om dette ikke er nødvendig når methansulfonsyre anvendes.

Reaksjonen finner sted ved temperaturer på fra 45° til 125°C, fortrinnsvis ca. 65°C.

Reaksjonen er vist skjematisk som følger:


$$\text{C}_4\text{H}_9\text{NO}_2$$

Molvakt 103,12

$$\text{C}_4\text{H}_{12}\text{NNaO}_7\text{P}_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$$

Molvekt 325,13

4-amino-1-hydroxybutyliden-1,1-bisfosfonsyremononatriumsalt-trihydrat beskrevet her, er anvendbar som et farmasøytisk preparat og for behandling eller forhindring av sykdommer innbefattende benresorpsjon. Slike sykdommer som hypercalcemi av ondartet type, Pagets sykdom og osteoporose behandles med fordel med 4-amino-1-hydroxybutyliden-1,1-bisfosfonsyremononatriumsalt-trihydrat ifølge oppfinnelsen.

Andre farmasøytisk akseptable salter slik som f.eks. calcium-, kaliumsalter, kan fremstilles i henhold til fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen.

Det etterfølgende eksempel illustrerer oppfinnelsen.

Eksempel

Fremstilling av 4-amino-1-hydroxybutyliden-1,1-bisfosfonsyremononatriumsalt-trihydrat

En 250 ml kolbe ble utstyrt med en mekanisk rører, et termometer, en tilsetningstrakt og en tilbakeløpskjøler gjennom hvilken saltvann ble sirkulert ved -20°C . Systemet var koblet til en kautisk "scrubber" som forårsaker et baktrykk på $0,49\text{--}0,71\text{ kg/cm}^2$ på systemet. Systemet ble spylt med nitrogen og fylt med 20 g (0,19 mol) aminosmørsyre, 80 ml methansulfonsyre og 24 g (0,29 mol) fosforsyre. For operasjoner i større målestokk kan methansulfonsyren tilsettes først, etterfulgt av 4-aminosmørsyre og fosforsyre. Etter blanding økte varmen av nøytralisasjonen og løsningen reaksjonstemperaturen til 75°C . Suspensjonen ble aldret i 15 minutter ved $70\text{--}75^{\circ}\text{C}$ som ga en klar, fargeløs løsning. Løsningen ble avkjølt til 35°C , og fosfortriklorid (PCl_3), 40 ml (0,46 mol) ble tilsatt forsiktig i løpet av 20 minutter. Reaksjonsblandingen ble deretter oppvarmet til 65°C og aldret ved denne temperatur i 20 timer. Reaksjonsblandingen skal ikke tillates å gå særlig over 65°C . Reaksjonsblandingen blir selvoppvarmende over 85°C , og under adiabat-iske betingelser vil temperaturen stadig øke. Ved 150° oppstår en eksoterm ledsaget av et stort trykkfall. Det anbefales derfor at reaksjonen umiddelbart stanses i kaldt vann hvis temperaturen når 85°C . Reaksjonsblandingen ble deretter avkjølt til 25°C og ble tilsatt til 200 ml avionisert vann i løpet av 5 minutter. Kolben ble skyllet med ytterligere

100 ml vann, og den kombinerte løsning ble aldret ved 95-100°C i 5 timer. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til 20°C og opprettholdt ved 20-25°C mens pH ble justert til 4,3 med ca. 80 ml 50% NaOH. Den resulterende, hvite suspensjon ble deretter avkjølt til 0-5°C og aldret i 1 time. pH ble rejustert til 4,3 om nødvendig, og suspensjonen ble aldret ved 0-5°C i ytterligere 2 timer. Produktet ble oppsamlet ved filtrering og deretter vasket med 2 x 50 ml kaldt (0-5°C) vann og 100 ml 95% EtOH. Utbyttet etter lufttørring ved 40°C til konstant vekt var 56,4 g (90%).

Analyse av 4-amino-1-hydroxybutyliden-1,1-bisfosfonsyre-mononatriumsalt-trihydrat

Reaksjonsproduktet ble analysert med følgende resultater:

<u>Tester</u>	<u>Resultater</u>
Farge, form, utseende	fint, hvitt, frittstrømmende, krystallinsk pulver
Partikkelstørrelse	10-100 µ, gjennomsnittlig <50
Smeltepunkt	starter ved 245, starter å smelte ved 257, spaltes ved 262,5
Prøve (NaOH-titrering)	99,7%
Prøve (kompleksometrisk titrering)	99,9%
HPLC	99,5%
Karl Fisher	16,6% (teoretisk 16,6%)
Tørketap	16,7%
GC-restethanol	<0,01%
TLC for andre syrer	<0,01% (ikke påvist)
Tungmetaller	<20 ppm

178228

5

<u>Tester</u>	<u>Resultater</u>
pH på 0,5% H ₂ O-løsning	4,36
IR	stemmer overens
røntgen	stemmer overens
Flammetest for Na	stemmer overens
Mikrokjemisk analyse	

5

10

	<u>Teoretisk</u>	<u>Funnet</u>
Carbon	14,77	14,67
Hydrogen	5,54	5,58
Nitrogen	4,31	4,22
Natrium*	7,08	7,00
Fosfor	19,08	19,00
Gjenværende klorid		<0,05

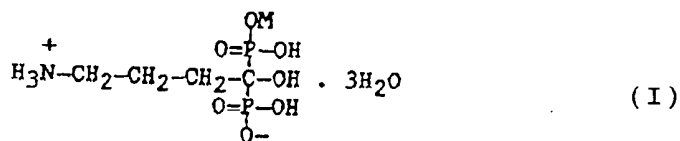
*Bestemt ved AA.

15

P a t e n t k r a v

- 20 1. Fremgangsmåte for fremstilling av 4-amino-1-hydroxybutyliden-1,2-bisfosfonsyresalter av formel (I)

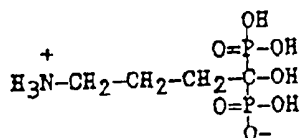
25



30

hvor M betegner NH₄⁺, Na⁺, K⁺, Ca²⁺, Mg²⁺, ved omsetning av 4-aminosmørsyre med en blanding av fosforsyrning og PCl₃ ved en temperatur på fra 45°C til 125°C, fortrinnsvis ved 65°C, karakterisert ved at reaksjonen utføres i nærvær av methansulfonsyre, og at reaksjonsblandingen inneholdende den dannede forbindelse av formel

35



behandles med en forbindelse valgt fra $M(OH)_n$, $(M)_nCO_3$ og $(M)_nPO_4$, hvori $n = 1$ eller 2 , ved en temperatur på $20-25\text{ }^{\circ}C$ og ved en pH på tilnærmet $4,3$, hvorefter produktet gjenvinnes.

5 2. Fremgangsmåte ifølge krav 1,
k a r a k t e r i s e r t v e d at forbindelsen er $M(OH)_n$.

3. Fremgangsmåte ifølge krav 2,
k a r a k t e r i s e r t v e d at M er Na^+ , K^+ eller Ca^{2+} .

10

4. Fremgangsmåte ifølge krav 3,
k a r a k t e r i s e r t v e d at M er Na^+ .

15

20

25

30

35