



(12) **UTLEGNINGSSKRIFT**

(19) **NO**

(11) **178196**

(13) **B**

(51) **Int Cl<sup>6</sup> C 07 F 9/38**

## Styret for det industrielle rettsvern

---

(21) Søknadsnr	903419	(86) Int. inng. dag og søknadsnummer	
(22) Inng. dag	03.08.90	(85) Videreføringsdag	
(24) Løpedag	03.08.90	(30) Prioritet	04.08.89, US, 389441
(41) Alm. tilgj.	05.02.91		
(44) Utegningsdato	30.10.95		

(71) Patentsøker    The Dow Chemical Co, P.O. Box 1967, Midland, MI 48641-1967, US  
(72) Oppfinner    Joseph R. Garlich, Lake Jackson, TX, US  
                  Jaime Simon, Angleton, TX, US  
                  Tipton T. Masterson, Lake Jackson, TX, US  
(74) Fullmektig    Johan H. Gørbitz, Bryn & Aarflot AS, Oslo

---

(54) Benevnelse    **Fremgangsmåte for rensning av etyldiamintetra(metylenfosfonsyre)**

(56) Anførte publikasjoner    NO A 903632, EP A1 225409, US 4882142  
                                  A. Dean Sherry, Journal of Magnetic Resonance, vol. 76 (1988), pp 528-533

(57) Sammendrag    Etyldiamintetra(metylenfosfonsyre) og 1,4,7,10-tetraaza-cyklododecan-1,4,7,10-tetra(metylenfosfonsyre) av høy renhet fremstilles ved oppløsning av aminometylenfosfonsyren i en vandig base, surgjøring med en mineralsyre ved en høyere temperatur for å utfelle krystallene, opprettholdelse av den høyere temperatur i oppløsningen i tilstrekkelig tid til å sikre krystallisasjon, avkjøling til en lavere temperatur og opprettholdelse av denne temperatur i tilstrekkelig tid til å bunnfelle krystallene og frafiltrere de resulterende krystaller ved denne temperatur, vasking av krystallene med vann og gjenvinning av aminofosfonsyren med den ønskede høye renhet.  
                                  Etyldiamintetra(metylenfosfonsyren) oppnås i en renere tilstand under fremstillingssyntesen, dersom krystallene filtreres i varm tilstand uten forutgående avkjøling.

Mange organiske aminofosfonsyrer og deres salter er velkjente forbindelser, spesielt for deres anvendelse i chelaterende metallioner. Noen av disse organiske aminofosfonsyrene og deres salter benyttes som "threshold inhibitors". US-patent 2.599.807 omtaler enkelte av disse forbindelsene og beskriver fremgangsmåter for deres fremstilling. Et eksempel på fremstilling angitt i patentet, består i å oppvarme en vandig oppløsning av etylendiamin og deretter tilsette en oppløsning av natriumsaltet av klormetylenfosfonsyre og et overskudd av en base, f.eks.  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , for å holde en pH på 10-11,5. Etter tilsetning av minst en støkiometrisk mengde av fosfoneringsmidlet, dvs. tilstrekkelig til å danne det fullstendig fosfonerte aminsalt [dvs. natriumsaltet av etylendiamintetra(metylenfosfonsyre), (kjent som NaEDTMP)], tilbaketilbehandles oppløsningen ved kokepunktet fra 1 til 5 timer. Oppløsningen blir deretter avkjølt og nøytralisert til en pH på 6-7 og inndampet til tørrhet for å isolere den ønskede etylendiamintetra(metylenfosfonsyre) [kjent som EDTMP].

En annen fremgangsmåte som fører til symmetrisk etylendiamin(metylenfosfonsyre) i godt utbytte, innebærer behandling av en vandig oppløsning av to molare deler aminometylenfosfonsyre med en molar del av et alkylendihalogenuid ved høyere temperatur i tilstrekkelig lang tid til å sikre fullstendig omsetning. Reaksjonen kan fullføres i løpet av noen få timer under tilbaketilbehandling i 50% etanol.

I et annet patent, US-patent 3.738.987, innledes reaksjonen for å danne aminofosfonsyren ved å tilsette  $\text{PCl}_3$  til vann for å danne fosforsyrling og saltsyre. Polyaminet innføres deretter i denne sure oppløsningen. Det foretrekkes å benytte et overskudd av  $\text{PCl}_3$  på 5-10%. Under tilsetningen av aminet har reaksjonsmediet en temperatur på ca. 38-50°C. Når alt amin er tilsatt, heves temperaturen til ca. 93-104°C og en vandig oppløsning av formaldehyd dusjes inn i reaksjonsblandingen, hvorunder temperaturen holdes ved dette nivå i flere timer før blandingen tilslutt avkjøles.

I det mer nylig publiserte japanske patent nr. 55-150501, hevdes det at vesentlig høyere utbytter av det ønskede produkt

oppnås ved å tilsette aminet til en blanding av fosforsyring og saltsyre, hvor  $H_3PO_3$  foreligger i overskudd i forhold til aminet, fortrinnsvis fra ca. 4,3 til 5,5 mol syre per mol amin.

Konsentrert HCl benyttes, fortrinnsvis ca. 2,2 mol HCl per mol amin. For meget syre kan bevirke at mengden av vann i systemet øker, hvilket ikke er ønskelig. Ytterligere vannmengde tilsettes ikke til reaksjonsblandingen, og dette er antagelig årsaken til de forbedrede utbytter, i og med at alle andre prosesser benytter vann og fortynnede syrer.

Det er nylig oppdaget at enkelte av de metylenfosfonerte aminene er egnet for avbildningsformål og andre radiofarmasøytiske anvendelser når de komplekseres som chelater med radioaktive metaller. Bruk av forbindelsene for slike formål fordrer materialer av høyeste renhet.

Det har nå vist seg at selv om de foretrukne kjente fremgangsmåter benyttes, dannes det forurensninger, f.eks. de N-metylerede forbindelser hvor et aminhydrogen er erstattet med en metylgruppe i stedet for med metylenfosfonsyre-delen.

Selv om en fremgangsmåte for å oppnå aminofosfonsyre av høy renhet er kjent, er gjenstand for foreliggende oppfinnelse en fremgangsmåte for fremstilling av slike produkter med enda høyere renhet. Foreliggende prosess innebærer enkelte fremgangsmåter for omkrystallisasjon for å oppnå de ønskede produkter med høy renhet.

Det er nå funnet en krystallisasjonsprosess som fører til etylendiamintetra(metylenfosfonsyre) [kjent som EDTMP] med forbausende høy renhet (99<sup>+</sup> prosent). En tilsvarende prosess for rensning av 1,4,7,10-tetraazacyklododecan-1,4,7,10-tetra(metylenfosfonsyre) [kjent som DOTMP] er gjenstand for avdelt søknad 94.0643. EDTMP kan kompleksbindes til ulike metaller for å danne farmasøytiske produkter (se for eksempel henholdsvis US-patent 4.898.724 og 4.882.142). Andre aminofosfonsyrer lar seg ikke lett rense på denne måte på grunn av deres høyere oppløselighet i vann ved lave pH-verdier. For eksempel kan ikke dietylentriaminpenta(metylenfosfonsyre) [kjent som DTPMP] og nitrolotri(metylenfosfonsyre) [kjent som NTMP] renses gjennom foreliggende fremgangsmåte.

Foreliggende fremgangsmåte for omkrystallisasjon oppnås gjennom følgende trinn:

- (a) oppløsning av EDTMP i en vandig base;
- (b) tilsetning av oppløsningen fra trinn (a) til en sur oppløsning som eventuelt holdes ved høyere temperatur for å utfelle EDTMP på nytt;
- (c) eventuell oppvarming av oppløsningen i tilstrekkelig lang tid til å sikre at utfelling av EDTMP har startet;
- (d) avkjøling av oppløsningen, hvis den er oppvarmet i trinn (b) eller (e), til en lavere temperatur, idet den får være ved denne temperaturen i tilstrekkelig lang tid til å sikre utfelling av EDTMP;
- (e) frafiltrering av EDTMP krystallene; og
- (f) vasking av krystallene med vann.

I det første trinn (a) oppløses aminofosfonsyren EDTMP i en vandig base, fortrinnsvis ammoniumhydroksyd, som etterfølges av surgjøring av oppløsningen med en syre, fortrinnsvis en mineral-syre, til en pH i området fra 0 til 4 (trinn b). Den sure oppløsningen tilbakeløpsbehandles deretter, fortrinnsvis ved en temperatur fra 35 til 105°C, særlig fra 70 til 105°C, i et tidsrom på fortrinnsvis 0,5 til 3 timer, særlig fra 0,5 til 1 time (trinn c). Oppløsningen kan deretter eventuelt avkjøles, fortrinnsvis til fra ca. romtemperatur til ca. 95°C, særlig fra 25 til 45°C, og får deretter holde denne temperatur i et tidsrom som tillater utfelling, fortrinnsvis fra 1 til 24 timer, særlig fra 12 til 24 timer (trinn d). Den utfelte, dvs. omkrystalliserte, amino-fosfonsyre filtreres deretter ved den lavere temperatur for å oppnå de ønskede rensede krystaller (trinn e) som så vaskes grundig med vann for å fjerne eventuell oppløsning som kunne inneholde uønskede forurensninger (trinn f). Prosessen gjentas én eller flere ganger dersom den ønskede renhet ikke er oppnådd. Et produkt som inneholder 0,1%, eller mindre, urenheter kan oppnås ved hjelp av ovennevnte fremgangsmåte.

Selvsagt vil det antall ganger omkrystallasjonsprosessen i henhold til oppfinnelsen gjentas, avhenge av renheten som ønskes i sluttproduktet og også av renheten av utgangs-aminometylenfosfon-syren.

Det nå fastslått at dersom reaksjonsmediet filtreres før vesentlig avkjøling, har det resulterende EDTMP-produkt en høyere renhet enn om reaksjonsmediet avkjøles før filtrering. Best resultater oppnås dersom filtreringen foretas mens reaksjonsmediet holder tilbakeløpstemperatur. Det antas at dette skyldes at forurensningene er mer oppløselige i den varme oppløsningen.

Det etterfølgende eksempel illustrerer fremstillingsmetoden som resulterer i det reneste EDTMP-produkt. Ytterligere eksempler nedenfor viser at omkrystallasjonen gir produkter som kan benyttes for farmasøytiske formål.

#### Fremstilling av utgangsmateriale

##### Eksempelene 1-3

#### Eksempel 1 Foretrukket fremstilling av EDTMP (utgangsmateriale)

En 5 liter trehalset kolbe utstyrt med mekanisk rører forsynt med en Teflon®-krave (paddle) ble tilsatt fosforsyrling (755 g) som var tilsatt konsentrert (kons.) HCl (1,2 liter). Etter kraftig omrøring gikk fosforsyren i oppløsning, hvilket forårsaket at oppløsningstemperaturen sank til 0°C. Til denne kalde oppløsningen ble det tilsatt etylendiamindihydroklorid (271 g) under oppvarming og kraftig omrøring. Ved ca. 60°C ble det avgitt et stort volum HCl-gass som lett ble fanget opp med en gass-vaskeflaske med vann. Ved ca. 88°C var all etylendiamindihydroklorid oppløst og oppvarmingen ble fortsatt til 100°C (tilbakeløp). Straks reaksjonstemperaturen hadde nådd 100°C, ble en 37% vandig oppløsning av formaldehyd (902 ml) dråpevis tilsatt ved hjelp av en peristaltisk pumpe i løpet av 22-24 timer (tilførselshastighet 0,65 ml/min.).

Etter ytterligere 4 timers tilbakeløpsbehandling, ble den kokende suspensjonen frafiltrert under vakuum (1,5 liter, sinterglass-filter) og vasket med to 300 ml porsjoner vann. Faststoffet ble lufttørket, hvorved 607 g (70% utbytte EDTMP, smp. 216-217°C under dekomponering (d) (litteratur-smp. 214 d) ble oppnådd. H-1 og P-31 NMR-analyse av denne prøve tydet på at forurensningene lå på et nivå på mindre enn 1%.

Eksempel 2 Fremstilling av EDTMP (utgangsmateriale)

I en 250 ml trehalset rundkolbe, forsynt med et termometer, temperaturstyring, dråpetrakt og en rørestav og forbundet med en tilbakeløpskjøler ble det anbragt 7,51 g (0,125 mol) etylendiamin, 47,3 g (0,5 mol) fosforsyrling, 59 ml kons. HCl (0,737 mol) og 80 ml vann. Oppløsningen ble under omrøring oppvarmet til kokepunktet og behandlet med 16,6 g (0,5 mol) paraformaldehyd som ble tilsatt i små porsjoner i løpet av 1 time. Oppløsningen ble deretter tilbakeløpsbehandlet i ytterligere 2,5 timer og fikk så avkjøles til romtemperatur over natten. Det resulterende hvite faste EDTMP ble deretter frafiltrert under vakuum og vasket med to 50 ml porsjoner vann. Denne fremgangsmåte førte til 32,27 g (60% utbytte) EDTMP. Analyse av denne prøve ved P-31 NMR tydet på at innholdet av biprodukter utgjorde 6,4%.

Eksempel 3 (utgangsmateriale)

Fremgangsmåten i Eksempel 2 ovenfor ble gjentatt ved bruk av halvparten av angitte mengder. Etter at all paraformaldehyd var tilsatt, ble en del av reaksjonsoppløsningen holdt ved 90-97°C over natten, hvorefter et voluminøst hvitt bunnfall var oppstått. Suspensjonen ble filtrert mens den enda var varm, og vasket med to 40 ml porsjoner varm 3N HCl. Det således oppnådde isolerte faststoff ble lufttørket for å gi 5,25 g EDTMP, som kun inneholdt 1,4% biprodukt.

Utførelse av oppfinnelsenEksemplene 4-12Eksempel 4 Rensning av EDTMP

En mengde på 1050 g av EDTMP fremstillet etter fremgangsmåten i Eksempel 1, ble tilsatt til 1050 ml vann i en 2 liter rundkolbe og omrørt med en mekanisk rører forsynt med en Teflon®-krave (paddle). Konsentrert  $\text{NH}_4\text{OH}$  (325 ml) ble tilsatt i 25 ml porsjoner i løpet av 1 time. Etter at all  $\text{NH}_4\text{OH}$  var tilsatt, var nesten all EDTMP gått i oppløsning. De små mengder som ikke var oppløselige ble fjernet ved vakuumfiltrering. Det klare filtratet ble deretter, under omrøring, helt over i 2100 ml tilbakeløpskokende 3M saltsyre i en 5 ml rundkolbe forsynt med varmemantel og termometer (innstillet på  $100^\circ\text{C}$ ). Den resulterende omrørte oppløsning var klar og temperaturen hadde sunket til  $68^\circ\text{C}$ . Omrøringen ble fortsatt, og etter 6 minutter hadde temperaturen steget til  $72^\circ\text{C}$  og et svakt bunnfall var synlig. I løpet av 16 minutters omrøring var temperaturen  $87^\circ\text{C}$ , og bunnfallet var betydelig. Etter 20 minutter var temperaturen igjen ved kokepunktet ( $100^\circ\text{C}$ ). Etter 30 minutter ved tilbakeløpstemperatur, ble termometerinnstillingen senket til  $43^\circ\text{C}$ . Etter omrøring i 21 timer ved  $43^\circ\text{C}$ , ble suspensjonen frafiltrert under vakuum i varm tilstand gjennom en trakt med sinterglass. Vann (500 ml) ble benyttet for å overføre det betydelige bunnfallet fra kolben til filtertrakten. Den derved oppnådde filterkake ble vasket med tre 500 ml porsjoner vann og lufttørket over natten for å gi 984,8 g EDTMP, smp.  $214-215^\circ\text{C}$ . Et P-31 NMR-spektrum av prøven indikerte ca. 0,6% urenheter. Det EDTMP som ble benyttet som utgangsmateriale, hadde urenheter på ca. 1%.

Eksempel 5 Rensning av EDTMP

En prøve av EDTMP fremstillet i Eksempel 4 (970 g, 0,6% urenhet) ble oppløst i 970 ml vann i en 2 liter rundkolbe ved tilsetning av 323 ml konsentrert  $\text{NH}_4\text{OH}$  i 25 ml porsjoner. Etter at alt faststoff var oppløst, ble oppløsningen under omrøring helt over i 1940 ml tilbakeløpskokende 3N vandig HCl. Temperaturen sank til  $74^\circ\text{C}$  og hadde etter 7 minutter steget til  $82^\circ\text{C}$  og det kunne observeres et svakt bunnfall. Etter 30 minutter var det dannet mer bunnfall og temperaturen hadde nådd  $100^\circ\text{C}$ . Suspensjonen ble holdt ved tilbakeløp i ytterligere 1 time, hvorefter temperaturen ble senket til  $43^\circ\text{C}$  og suspensjonen omrørt i 13 timer til. Deretter ble suspensjonen frafiltrert under vakuum ved bruk av 450 ml vann for overføringen, bunnfallet vasket med tre 400 ml porsjoner vann og lufttørket for å gi 920,4 g EDTMP, smp.  $214\text{--}215^\circ\text{C}$ . Et P-31 NMR-spektrum av prøven indikerte ca. 0,4% urenhet.

De etterfølgende eksempler illustrerer rensningen av EDTMP fra forskjellige kilder.

Eksempel 6 Rensning av EDTMP

Produktet fra Eksempel 5 (0,4% urenhet, 900 g) ble oppløst i 900 ml vann i en 2 liter rundkolbe ved tilsetning av 300 ml kons.  $\text{NH}_4\text{OH}$  i løpet av 20 minutter. Oppløsningen ble under omrøring helt over i 1800 ml tilbakeløpskokende 3N vandig HCl. Temperaturen i den resulterende oppløsning sank til  $72^\circ\text{C}$  og hadde etter 5 minutters omrøring og oppvarming steget til  $78^\circ\text{C}$  under dannelse av noe bunnfall. I løpet av 30 minutter var temperaturen tilbake til  $100^\circ\text{C}$ , og den ble holdt der i 1 time, hvorefter temperaturen ble senket til  $43^\circ\text{C}$ . Etter omrøring over natten (17,5 timer) ved  $43^\circ\text{C}$ , ble den kraftige utfellingen frafiltrert under vakuum ved bruk av 400 ml vann for overføringen, vasket med tre 400 ml porsjoner vann og lufttørket for å gi 805,62 g EDTMP, smp.  $215\text{--}217^\circ\text{C}$ . Et høyfelts P-31 NMR-spektrum tydet på et forurensningsnivå på ca. 0,1% for denne EDTMP-prøve.



Eksempel 7 Rensning av EDTMP

En prøve (50 g, 115 mmol) EDTMP som ifølge P-31 NMR inneholdt 5,81% urenheter, ble oppløst i 50 ml vann ved tilsetning av 13,5 ml (193 mmol) kons.  $\text{NH}_4\text{OH}$  i små porsjoner i løpet av 15 minutter. Denne oppløsningen av ammoniumsaltet av EDTMP ble deretter under omrøring helt over i 100 ml (300 mmol) tilbakeløpskokende 3N HCl. Temperaturen som sank til  $73^\circ\text{C}$ , ble bragt tilbake til kokepunktet ( $100^\circ\text{C}$ ) ved oppvarming og kraftig omrøring. EDTMP begynte nesten omgående å utfelles, og utfellingen fortsatte ved den videre omrøring og oppvarming. Oppløsningen ble holdt ved kokepunktet i 1 time, hvorefter temperaturen ble senket til  $43^\circ\text{C}$  og suspensjonen omrørt i 21 timer, hvorpå det kraftige hvite bunnfallet ble frafiltrert under vakuum ved denne temperatur under bruk av 25 ml vann for overføringen og tre ytterligere 25 ml porsjoner vann for å vaske bunnfallet. Bunnfallet ble lufttørket for å gi 44,2 g (101 mmol, 89% utbytte) EDTMP. Analyse av dette bunnfall ved P-31 NMR tydet på at forureningsnivået var sunket til 2,38%.

Eksempel 8 Rensning av EDTMP

En prøve (50 g, 115 mmol) EDTMP som ifølge P-31 NMR inneholdt 5,81% urenheter, ble oppløst i 50 ml vann ved tilsetning av 13 ml (186 mmol) kons.  $\text{NH}_4\text{OH}$  i små porsjoner i løpet av 15 minutter. Denne oppløsningen av ammoniumsaltet av EDTMP ble deretter under omrøring helt over i 100 ml (300 mmol) tilbakeløpskokende 3N HCl. Temperaturen som sank til  $72^\circ\text{C}$ , ble bragt tilbake til kokepunktet ( $100^\circ\text{C}$ ) ved oppvarming og kraftig omrøring. EDTMP begynte nesten omgående å utfelles, og utfellingen fortsatte ved den videre omrøring og oppvarming. Oppløsningen ble holdt ved kokepunktet i 22 timer, hvorpå det kraftige hvite bunnfallet ble frafiltrert ved denne temperatur under vakuum ved bruk av 25 ml vann for overføringen og tre ytterligere 25 ml porsjoner vann for å vaske bunnfallet. Bunnfallet ble lufttørket for å gi 34,3 g (79 mmol, 69% utbytte) EDTMP. Analyse av dette bunnfall ved P-31 NMR tydet på at innhold av urenheter hadde sunket til 1,45%.

Eksempel 9 Rensning av EDTMP

En prøve (50 g, 115 mmol) EDTMP som ifølge P-31 NMR inneholdt 5,81% urenheter, ble oppløst i 50 ml vann ved tilsetning av 13 ml (186 mmol) kons.  $\text{NH}_4\text{OH}$  i små porsjoner i løpet av 15 minutter. Denne oppløsningen av ammoniumsaltet av EDTMP ble deretter under omrøring helt over i 100 ml (300 mmol) tilbaketilvaskende 3N HCl. Temperaturen som sank til  $72^\circ\text{C}$ , ble bragt tilbake til kokepunktet ( $100^\circ\text{C}$ ) ved oppvarming og kraftig omrøring. EDTMP begynte nesten omgående å utfelles fra oppløsningen, og utfellingen fortsatte ved den videre omrøring og oppvarming. Oppløsningen ble holdt ved kokepunktet i 1 time, hvorefter temperaturen ble senket til  $70^\circ\text{C}$  og suspensjonen omrørt i 21 timer, hvorpå det kraftige hvite bunnfall ble vakuumfiltrert ved denne temperatur under bruk av 25 ml vann for overføringen og tre ytterligere 25 ml porsjoner vann for å vaske bunnfallet. Bunnfallet ble lufttørket for å gi 41,4 g (95 mmol, 83% utbytte) EDTMP. Analyse av dette bunnfall ved P-31 NMR tydet på at innhold av urenheter hadde sunket til 2,05%.

Eksempel 10 Rensning av EDTMP

En prøve (50 g, 115 mmol) EDTMP som ifølge P-31 NMR inneholdt 5,81% urenheter, ble oppløst i 50 ml vann ved tilsetning av 13 ml (186 mmol) kons.  $\text{NH}_4\text{OH}$  i små porsjoner i løpet av 15 minutter. Denne oppløsningen av ammoniumsaltet av EDTMP ble deretter under omrøring helt over i 100 ml (300 mmol) tilbaketilvaskende 3N HCl. Temperaturen som sank til  $72^\circ\text{C}$ , ble bragt tilbake til kokepunktet ( $100^\circ\text{C}$ ) ved oppvarming og kraftig omrøring. EDTMP begynte nesten omgående å utfelles fra oppløsningen, og utfellingen fortsatte ved den videre omrøring og oppvarming. Oppløsningen ble holdt ved kokepunktet i 1 time, hvorefter varmekilden ble fjernet og suspensjonen fikk omrøres ved romtemperatur i 21 timer, hvorpå det kraftige hvite bunnfallet ble vakuumfiltrert ved denne temperatur under bruk av 25 ml vann for overføringen og tre ytterligere 25 ml porsjoner vann for å vaske bunnfallet. Bunnfallet ble lufttørket for å gi 41,2 g (94 mmol, 82% utbytte) EDTMP. Analyse av dette bunnfall ved P-31 NMR tydet på at innhold av urenheter hadde sunket til 2,11%.

Eksempel 11 Rensning av EDTMP

En prøve (50 g, 115 mmol) EDTMP (DEQUEST® 2041, en kommersiell prøve fra Monsanto Company for en rekke aminofosfonsyrechelaterende midler) som ifølge P-31 NMR inneholdt 3,65% urenheter, ble oppløst i 50 ml vann ved tilsetning av 16 ml (229 mmol) kons.  $\text{NH}_4\text{OH}$  i små porsjoner i løpet av 15 minutter. Denne oppløsningen av ammoniumsaltet av EDTMP ble deretter under omrøring helt over i 100 ml (300 mmol) tilbakeløpskokende 3N HCl. Temperaturen som sank til 72°C, ble bragt tilbake til kokepunktet (100°C) ved oppvarming og kraftig omrøring. EDTMP begynte nesten omgående å utfelles fra oppløsningen, og utfellingen fortsatte ved den videre omrøring og oppvarming. Oppløsningen ble holdt ved kokepunktet i 1 time hvorefter, temperaturen ble senket til 43°C og suspensjonen omrørt i 21 timer, hvorpå det kraftige hvite bunnfallet ble vakuumfiltrert ved denne temperatur under bruk av 25 ml vann for overføringen og tre ytterligere 25 ml porsjoner vann for å vaske bunnfallet. Bunnfallet ble lufttørket for å gi 44,3 g (102 mmol, 89% utbytte) EDTMP. Analyse av dette bunnfall ved P-31 NMR tydet på at innhold av urenheter hadde sunket til 1,85%.

Eksempel 12 Rensning av EDTMP

En prøve (50 g, 115 mmol) EDTMP som ifølge P-31 NMR inneholdt 5,81% urenheter, ble oppløst i 50 ml vann ved tilsetning av 16 ml (229 mmol) kons.  $\text{NH}_4\text{OH}$  i små porsjoner i løpet av 15 minutter. Denne oppløsningen av ammoniumsaltet av EDTMP ble deretter under omrøring helt over i 100 ml (300 mmol) tilbakeløpskokende 3N HCl. Temperaturen som sank til 72°C, fikk avkjøles til 43°C under fortsatt kraftig omrøring. EDTMP begynte nesten omgående å utfelles fra oppløsningen, og fortsatte å utfelles mens suspensjonen fikk omrøres i 21 timer ved 43°C. Det kraftige hvite bunnfallet ble deretter frafiltrert under vakuum ved denne temperatur under bruk av 25 ml vann for overføringen og tre ytterligere 25 ml porsjoner vann for å vaske bunnfallet. Bunnfallet ble lufttørket for å gi 42,7 g (98 mmol, 85% utbytte) EDTMP. Analyse av dette bunnfall ved P-31 NMR tydet på at innhold av urenheter hadde sunket til 2,95%.

De etterfølgende eksemplene A og B utgjør sammenligninger.

Eksempel A Sammenligning med DTPMP

En 5 g (8,73 mmol) prøve av dietyltri(amin)penta(metylenfosfonsyre), DTPMP, ble oppløst i 4 ml vann ved tilsetning av 1,526 ml (21,82 mmol) kons.  $\text{NH}_4\text{OH}$  i små porsjoner i et tidsrom på 15 minutter. Denne oppløsning av ammoniumsaltet av DTPMP ble deretter under omrøring helt over i 9,15 ml (27,44 mmol) tilbake-løpskokende 3N HCl. Temperaturen som sank til  $76^\circ\text{C}$ , ble bragt tilbake til kokepunktet ( $100^\circ\text{C}$ ) ved oppvarming og kraftig omrøring. Oppløsningen ble holdt ved kokepunktet i 1 time, hvorpå temperaturen ble senket til  $43^\circ\text{C}$  og suspensjonen omrørt i 91 timer. Selv etter denne langvarige omrøringsperiode, var det ikke dannet noe bunnfall. Oppløsningen fikk stå ved romtemperatur uten omrøring i ytterligere 8 dager under periodisk tilsyn. Intet bunnfall var dannet ved slutten av denne periode.

Eksempel B Sammenligning med NTMP

En prøve av nitrilotri(metylenfosfonsyre), NTMP, (3 g, 10 mmol) ble oppløst i 4,32 ml vann ved tilsetning av 1,049 ml (15,0 mmol) kons.  $\text{NH}_4\text{OH}$  i små porsjoner i løpet av 15 minutter. Oppløsningen av ammoniumsaltet av NTMP ble deretter under omrøring helt over i 6,3 ml (18,9 mmol) tilbake-løskokende 3N HCl. Temperaturen som sank til  $83^\circ\text{C}$ , ble bragt tilbake til kokepunktet ( $100^\circ\text{C}$ ) ved oppvarming og kraftig omrøring. Oppløsningen ble holdt ved kokepunktet i 1 time, hvorpå temperaturen ble senket til  $43^\circ\text{C}$  og omrørt ved denne temperatur i 89 timer. Selv etter denne langvarige omrøringsperiode, var det ikke dannet noe bunnfall. Oppløsningen fikk stå ved romtemperatur uten omrøring i ytterligere 8 dager med periodisk tilsyn. Intet bunnfall var dannet ved slutten av denne periode.

## P a t e n t k r a v

1. Fremgangsmåte for rensning av etylendiamintetra(metylenfosfonsyre) (EDTMP),  
k a r a k t e r i s e r t v e d følgende trinn:
  - (a) oppløsning av EDTMP i en vandig base;
  - (b) tilsetning av oppløsningen fra trinn (a) til en sur oppløsning som eventuelt holdes ved høyere temperatur for å utfelle EDTMP på nytt;
  - (c) eventuell oppvarming av oppløsningen i tilstrekkelig lang tid til å sikre at utfelling av EDTMP har startet;
  - (d) avkjøling av oppløsningen, hvis den er oppvarmet i trinn (b) eller (e), til en lavere temperatur, idet den får være ved denne temperaturen i tilstrekkelig lang tid til å sikre utfelling av EDTMP;
  - (e) frafiltrering av EDTMP krystallene; og
  - (f) vasking av krystallene med vann.
2. Fremgangsmåte ifølge krav 1,  
k a r a k t e r i s e r t v e d ved at den vandige base i trinn (a) er ammoniumhydroksyd.
3. Fremgangsmåte ifølge krav 1 eller 2,  
k a r a k t e r i s e r t v e d at den sure oppløsningen i trinn (b) er en oppløsning av en mineralsyre.
4. Fremgangsmåte ifølge krav 3,  
k a r a k t e r i s e r t v e d at mineralsyren er saltsyre.
5. Fremgangsmåte ifølge krav 4,  
k a r a k t e r i s e r t v e d at pH er fra 0 til 4.
6. Fremgangsmåte ifølge krav 1,  
k a r a k t e r i s e r t v e d at oppvarmingstiden i trinn (c) er fra 0,5 til 3 timer.

7. Fremgangsmåte ifølge krav 6,  
k a r a k t e r i s e r t v e d at oppvarmingstiden er fra 0,5  
til 1 time.
8. Fremgangsmåte ifølge krav 1,  
k a r a k t e r i s e r t v e d at temperaturen i trinn (c) er  
fra 35 til 105°C.
9. Fremgangsmåte ifølge krav 8,  
k a r a k t e r i s e r t v e d at temperaturen er fra 70 til  
105°C.
10. Fremgangsmåte ifølge krav 1,  
k a r a k t e r i s e r t v e d at trinn (a) til og med (e),  
gjentas minst én gang.
11. Fremgangsmåte ifølge krav 1,  
k a r a k t e r i s e r t v e d at den innbefatter avkjøling av  
oppløsningen etter trinn (c), og før filtreringstrinnet, og lar  
oppløsningen forbli avkjølt i tilstrekkelig lang tid til å sikre  
utfelling av EDTMP.
12. Fremgangsmåte ifølge krav 11,  
k a r a k t e r i s e r t v e d at temperaturen er i området  
fra romtemperatur til 95°C.
13. Fremgangsmåte ifølge krav 12,  
k a r a k t e r i s e r t v e d at temperaturen er i området  
fra 25 til 45°C.
14. Fremgangsmåte ifølge krav 12 eller 13,  
k a r a k t e r i s e r t v e d at prosestetiden er fra 1 til 24  
timer.
15. Fremgangsmåte ifølge krav 14,  
k a r a k t e r i s e r t v e d at prosestetiden er fra 12 til 24  
timer.