

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.
C07F 9/38 (2006.01)



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 200410099104.9

[45] 授权公告日 2007 年 3 月 14 日

[11] 授权公告号 CN 1304401C

[22] 申请日 2004.12.28

[21] 申请号 200410099104.9

[73] 专利权人 浙江工业大学

地址 310014 浙江省杭州市下城区朝晖六区

[72] 发明人 李景华 焦丹 王耀军

[56] 参考文献

US4621077A 1986.11.4

EP0693285A2 1996.1.24

US4922007A 1990.5.1

US4705651A 1987.11.10

审查员 彭晓琦

[74] 专利代理机构 杭州天正专利事务所有限公司
代理人 黄美娟 袁木棋

权利要求书 2 页 说明书 9 页

[54] 发明名称

一种阿伦膦酸的制备方法

[57] 摘要

一种阿伦膦酸的制备方法，包括下列步骤：以 γ -氨基丁酸、三氯化磷和亚磷酸为原料，沸点或初沸点在 50~90℃ 之间的惰性溶剂存在下，在回流温度下反应，经后处理得产物阿伦膦酸。惰性溶剂的回流温度(反应温度)大致等于沸点(或初沸点)，可以很好地控制反应的温度，使反应能够稳定地进行，大大地提高了生产的安全性，具有很好的工业化应用前景。

1.一种阿伦磷酸的制备方法，其特征在于包括下列步骤：以 γ -氨基丁酸、三氯化磷和亚磷酸为原料，初沸点在50~90℃之间的惰性溶剂存在下，在回流温度下反应5小时，经后处理得产物阿伦磷酸；其中：所述的 γ -氨基丁酸、三氯化磷、亚磷酸的投料摩尔比为1:1.2~1.6:1.2~1.6，所述的惰性溶剂的用量为 γ -氨基丁酸的质量的0.5~20倍；

所述的后处理按照下列步骤进行：过滤除去溶剂，得胶状物，将胶状物加入适量的蒸馏水使溶解，继续加热回流0.5~1.5小时，用活性炭脱色，过滤得澄清无色溶液，减压浓缩，冷却后，在搅拌下将浓缩液滴加到适量的40~60℃热甲醇中，产生白色沉淀，冷后过滤分离得产物阿伦磷酸。

2.如权利要求1所述的阿伦磷酸的制备方法，其特征在于：所述的 γ -氨基丁酸、三氯化磷、亚磷酸的摩尔比为1:1.2:1.2。

3.如权利要求1所述的阿伦磷酸的制备方法，其特征在于：所述的惰性溶剂选自下列之一：环己烷、苯、正己烷、石油醚或其混合溶剂。

4.如权利要求3所述的阿伦磷酸的制备方法，其特征在于：所述的惰性溶剂为环己烷。

5.如权利要求1所述的阿伦磷酸的制备方法，其特征在于：所述的惰性溶剂的用量为 γ -氨基丁酸的质量的3~10倍。

6.如权利要求1所述的阿伦磷酸的制备方法，其特征在于所述的方法按如下步骤制备：将摩尔比为1:1.2的 γ -氨基丁酸、亚磷酸加入到5倍于 γ -氨基丁酸重量的环己烷中，搅拌下，水浴加热至回流，

保温，待溶液呈半透明胶状后，开始滴加相当于 1.2 当量 γ -氨基丁酸的三氯化磷，继续加热搅拌 3.5~4.5 小时，停止加热，冷却至室温，经后处理得产物阿伦磷酸。

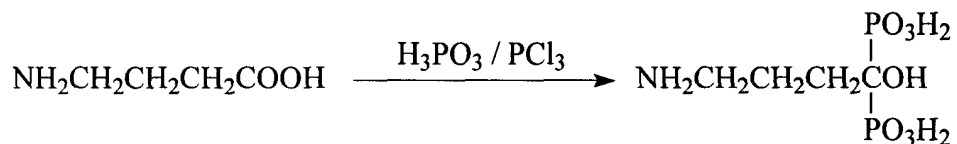
一种阿伦膦酸的制备方法

(一) 技术领域

本发明涉及一种阿伦膦酸的制备方法。

(二) 背景技术

骨质疏松症已给无数的老年患者及其家庭带来巨大的痛苦，这已引起全社会的关注。早在 70 年代，就有人开始使用二磷酸盐来治疗骨质疏松症，80 年代已经系统地应用于临床，逐渐成为一类重要的防治骨质疏松症的药物。阿伦膦酸钠 (Alendronate sodium) 是已上市的第三代二磷酸盐治疗骨质疏松症的药物，是一种新型高效的骨吸收抑制剂。合成制备阿伦膦酸钠的前体阿伦膦酸的反应式如下：



美国专利 US 4 407 761 及 US 4 621 077 以氯苯作溶剂，以 γ -氨基丁酸、亚磷酸、三氯化磷为原料，通过加热反应，盐酸酸解，精制得阿伦膦酸。溶剂氯苯价格便宜，原料成本较低，但是该工艺存在冲料的严重安全问题，当反应温度超过 85℃ 时易发生自加速放热作用而失控，从而爆发冲料；美国专利 US 4 705 651 以过量的三氯化磷和亚磷酸为溶剂，由 γ -氨基丁酸、亚磷酸、三氯化磷反应，再经后续的反应得阿伦膦酸。作为溶剂的反应物大大过量，溶剂难以回收利用，因此成本过高，不适合工业化生产，且溶剂不能稳定控制反应温度；美国专利 US 4 922 007 以甲基磺酸作溶剂，也由 γ -氨基丁酸、亚磷酸、三氯化磷反应，再经后续的反应得阿伦膦酸。该工艺以高价的甲烷磺酸作为溶剂，既不经济也不易回收，不仅影响产品的纯度还会给

环境保护带来一定的麻烦，且溶剂不能稳定控制反应温度。另外，在放大规模的情况下，这三种工艺路线都存在自放热冲料失控的严重问题，这是工业化生产决不允许的。

影响制备阿伦磷酸的条件有：反应溶剂， γ -氨基丁酸、亚磷酸、三氯化磷的摩尔比，反应温度和反应时间，其中反应溶剂是反应能否平稳进行的重要因素，其他条件则是影响反应的产率。

(三) 发明内容

为了克服已有技术中反应温度难以控制易发生自放热冲料问题的不足，本发明提供一种使反应安全平稳进行的阿伦磷酸的制备方法。

本发明解决其技术问题所采用的技术方案是：一种阿伦磷酸的制备方法，其特征在于包括下列步骤：以 γ -氨基丁酸、三氯化磷和亚磷酸为原料，于沸点在 $50\sim 90^{\circ}\text{C}$ 之间的惰性溶剂存在下，在回流温度下反应5小时，过滤除去溶剂，得胶状物，将胶状物加入适量的蒸馏水使溶解，继续加热回流 $0.5\sim 1.5$ 小时，用活性炭脱色，过滤得澄清无色溶液，减压浓缩，冷却后，在搅拌下将浓缩液滴加到适量的 $40\sim 60^{\circ}\text{C}$ 热甲醇中，产生白色沉淀，冷后过滤分离得产物阿伦磷酸。

其中， γ -氨基丁酸：三氯化磷：亚磷酸的投料摩尔比为 $1:1.2\sim 1.6:1.2\sim 1.6$ ，更优选的为 $1:1.2:1.2$ ，惰性溶剂的用量为 $0.5\sim 20$ 倍于 γ -氨基丁酸的质量，优选的为 $3\sim 10$ 倍于 γ -氨基丁酸的质量。

优选的，所述的惰性溶剂选自下列之一：环己烷、苯、正己烷或其混合溶剂。更优选的，所述的惰性溶剂为环己烷。

更推荐制备阿伦磷酸的步骤如下：将摩尔比为 $1:1.2$ 的 γ -氨基丁酸、亚磷酸加入到 5 倍于 γ -氨基丁酸重量的环己烷中，搅拌下，水

浴加热至回流，保温，待溶液呈半透明胶状后，开始滴加相当于 1.2 当量 γ -氨基丁酸的三氯化磷，继续加热搅拌 3.5~4.5 小时，停止加热，冷却至室温，过滤除去溶剂，得胶状物，将胶状物加入适量的蒸馏水使胶状物溶解，继续加热回流 0.5~1.5 小时，用活性炭脱色，过滤得澄清无色溶液，减压浓缩，冷却后，在搅拌下将浓缩液滴加到适量的 40~60°C 热甲醇中，产生白色沉淀，冷后过滤分离得阿伦膦酸白色结晶粉末。

本发明所述的阿伦膦酸的制备方法的有益效果主要表现在：惰性溶剂的反应温度即回流温度大致等于沸点，可以很好地控制反应的温度，使反应能够稳定地进行，大大地提高了生产的安全性，具有很好的工业化应用前景。

（四）具体实施方式

下面结合附图和具体实施例对本发明作进一步描述。

实施例一

将摩尔比为 1 : 1.2 的 γ -氨基丁酸、亚磷酸加入到 5 倍于 γ -氨基丁酸重量的环己烷中，搅拌下，水浴加热至回流，保温，待溶液呈半透明胶状后，开始滴加相当于 1.2 当量 γ -氨基丁酸的三氯化磷。继续加热搅拌 4 小时。停止加热，冷却至室温，过滤除去溶剂；随后加入适量的蒸馏水使胶状物溶解，继续加热回流 1 小时。用活性炭脱色，过滤得澄清无色溶液，减压浓缩，冷却后，在搅拌下将浓缩液滴加到适量的热甲醇（50°C）中，产生白色沉淀，冷后过滤分离得阿伦膦酸白色结晶粉末，m.p.229°C，产率 58%。

实施例二

将摩尔比为 1 : 1.4 的 γ -氨基丁酸、亚磷酸加入到 5 倍于 γ -氨基

丁酸重量的苯中，搅拌下，水浴加热至回流，保温，待溶液呈半透明胶状后，开始滴加相当于 1.2 当量 γ -氨基丁酸的三氯化磷。继续加热搅拌 3.5 小时。停止加热，冷却至室温，过滤除去溶剂；随后加入适量的蒸馏水使胶状物溶解，继续加热回流 1 小时。用活性炭脱色，过滤得澄清无色溶液，减压浓缩，冷却后，在搅拌下将浓缩液滴加到适量的热甲醇（50℃）中，产生白色沉淀，冷后过滤分离得阿伦磷酸白色结晶粉末，m.p.229℃，产率 57.5%。

实施例三

将摩尔比为 1 : 1.3 的 γ -氨基丁酸、亚磷酸加入到 5 倍于 γ -氨基丁酸重量的正己烷中，搅拌下，水浴加热至回流，保温，待溶液呈半透明胶状后，开始滴加相当于 1.2 当量 γ -氨基丁酸的三氯化磷。继续加热搅拌 8 小时。停止加热，冷却至室温，过滤除去溶剂；随后加入适量的蒸馏水使胶状物溶解，继续加热回流 1 小时。用活性炭脱色，过滤得澄清无色溶液，减压浓缩，冷却后，在搅拌下将浓缩液滴加到适量的热甲醇（50℃）中，产生白色沉淀，冷后过滤分离得阿伦磷酸白色结晶粉末，m.p.229℃，产率 57%。

实施例四

将摩尔比将摩尔比为 1 : 1.3 的 γ -氨基丁酸、亚磷酸加入到 0.5 倍于 γ -氨基丁酸重量的正己烷中，搅拌下，水浴加热至回流，保温，待溶液呈半透明胶状后，开始滴加相当于 1.2 当量 γ -氨基丁酸的三氯化磷。继续加热搅拌 5 小时。停止加热，冷却至室温，过滤除去溶剂；随后加入适量的蒸馏水使胶状物溶解，继续加热回流 1 小时。用活性炭脱色，过滤得澄清无色溶液，减压浓缩，冷却后，在搅拌下将浓缩液滴加到适量的热甲醇（40℃）中，产生白色沉淀，冷后过滤分离得

阿伦膦酸白色结晶粉末，m.p.229℃，产率 55.3%。

实施例五

将摩尔比为 1 : 1.2 的 γ -氨基丁酸、亚磷酸加入到 20 倍于 γ -氨基丁酸重量的环己烷中，搅拌下，水浴加热至回流，保温，待溶液呈半透明胶状后，开始滴加相当于 1.5 当量 γ -氨基丁酸的三氯化磷。继续加热搅拌 3.5 小时。停止加热，冷却至室温，过滤除去溶剂；随后加入适量的蒸馏水使胶状物溶解，继续加热回流 1.5 小时。用活性炭脱色，过滤得澄清无色溶液，减压浓缩，冷却后，在搅拌下将浓缩液滴加到适量的热甲醇（50℃）中，产生白色沉淀，冷后过滤分离得阿伦膦酸白色结晶粉末，m.p.229℃，产率 56.8%。

实施例六

将摩尔比为 1 : 1.2 的 γ -氨基丁酸、亚磷酸加入到 3 倍于 γ -氨基丁酸重量的环己烷中，搅拌下，水浴加热至回流，保温，待溶液呈半透明胶状后，开始滴加相当于 1.4 当量 γ -氨基丁酸的三氯化磷。继续加热搅拌 4.5 小时。停止加热，冷却至室温，过滤除去溶剂；随后加入适量的蒸馏水使胶状物溶解，继续加热回流 0.5 小时。用活性炭脱色，过滤得澄清无色溶液，减压浓缩，冷却后，在搅拌下将浓缩液滴加到适量的热甲醇（45℃）中，产生白色沉淀，冷后过滤分离得阿伦膦酸白色结晶粉末，m.p.229℃，产率 56.3%。

实施例七

将摩尔比为 1 : 1.2 的 γ -氨基丁酸、亚磷酸加入到 10 倍于 γ -氨基丁酸重量的苯中，搅拌下，水浴加热至回流，保温，待溶液呈半透明胶状后，开始滴加相当于 1.2 当量 γ -氨基丁酸的三氯化磷。继续加热搅拌 4 小时。停止加热，冷却至室温，过滤除去溶剂；随后加入适

量的蒸馏水使胶状物溶解，继续加热回流 1 小时。用活性炭脱色，过滤得澄清无色溶液，减压浓缩，冷却后，在搅拌下将浓缩液滴加到适量的热甲醇（50℃）中，产生白色沉淀，冷后过滤分离得阿伦膦酸白色结晶粉末，m.p.229℃，产率 57.8%。

实施例八

将摩尔比为 1 : 1.2 的 γ -氨基丁酸、亚磷酸加入到 2 倍于 γ -氨基丁酸重量的环己烷中，搅拌下，水浴加热至回流，保温，待溶液呈半透明胶状后，开始滴加相当于 1.4 当量 γ -氨基丁酸的三氯化磷。继续加热搅拌 4 小时。停止加热，冷却至室温，过滤除去溶剂；随后加入适量的蒸馏水使胶状物溶解，继续加热回流 1 小时。用活性炭脱色，过滤得澄清无色溶液，减压浓缩，冷却后，在搅拌下将浓缩液滴加到适量的热甲醇（60℃）中，产生白色沉淀，冷后过滤分离得阿伦膦酸白色结晶粉末，m.p.229℃，产率 56.6%。

实施例九

将摩尔比为 1 : 1.2 的 γ -氨基丁酸、亚磷酸加入到 15 倍于 γ -氨基丁酸重量的正己烷中，搅拌下，水浴加热至回流，保温，待溶液呈半透明胶状后，开始滴加相当于 1.3 当量 γ -氨基丁酸的三氯化磷。继续加热搅拌 5 小时。停止加热，冷却至室温，过滤除去溶剂；随后加入适量的蒸馏水使胶状物溶解，继续加热回流 1.5 小时。用活性炭脱色，过滤得澄清无色溶液，减压浓缩，冷却后，在搅拌下将浓缩液滴加到适量的热甲醇（50℃）中，产生白色沉淀，冷后过滤分离得阿伦膦酸白色结晶粉末，m.p.229℃，产率 56.9%。

实施例十

将摩尔比为 1 : 1.2 的 γ -氨基丁酸、亚磷酸加入到 5 倍于 γ -氨基

丁酸重量的环己烷和苯的混合溶剂中，搅拌下，水浴加热至回流，保温，待溶液呈半透明胶状后，开始滴加相当于 1.2 当量 γ -氨基丁酸的三氯化磷。继续加热搅拌 4 小时。停止加热，冷却至室温，过滤除去溶剂；随后加入适量的蒸馏水使胶状物溶解，继续加热回流 1 小时。用活性炭脱色，过滤得澄清无色溶液，减压浓缩，冷却后，在搅拌下将浓缩液滴加到适量的热甲醇（55℃）中，产生白色沉淀，冷后过滤分离得阿伦膦酸白色结晶粉末，m.p.229℃，产率 57.2%。

实施例十一

将摩尔比为 1 : 1.2 的 γ -氨基丁酸、亚磷酸加入到 7 倍于 γ -氨基丁酸重量的环己烷和正己烷混合溶剂中，搅拌下，水浴加热至回流，保温，待溶液呈半透明胶状后，开始滴加相当于 1.3 当量 γ -氨基丁酸的三氯化磷。继续加热搅拌 5 小时。停止加热，冷却至室温，过滤除去溶剂；随后加入适量的蒸馏水使胶状物溶解，继续加热回流 1.5 小时。用活性炭脱色，过滤得澄清无色溶液，减压浓缩，冷却后，在搅拌下将浓缩液滴加到适量的热甲醇（50℃）中，产生白色沉淀，冷后过滤分离得阿伦膦酸白色结晶粉末，m.p.229℃，产率 56.6%。

实施例十二

将摩尔比为 1 : 1.2 的 γ -氨基丁酸、亚磷酸加入到 12 倍于 γ -氨基丁酸重量的环己烷、苯和正己烷混合溶剂中，搅拌下，水浴加热至回流，保温，待溶液呈半透明胶状后，开始滴加相当于 1.4 当量 γ -氨基丁酸的三氯化磷。继续加热搅拌 5 小时。停止加热，冷却至室温，过滤除去溶剂；随后加入适量的蒸馏水使胶状物溶解，继续加热回流 1 小时。用活性炭脱色，过滤得澄清无色溶液，减压浓缩，冷却后，在搅拌下将浓缩液滴加到适量的热甲醇（50℃）中，产生白色沉淀，

冷后过滤分离得阿伦膦酸白色结晶粉末，m.p.229℃，产率 57.4%。

实施例十三

将摩尔比为 1 : 1.3 的 γ -氨基丁酸、亚磷酸加入到 7 倍于 γ -氨基丁酸重量的正己烷、苯的混合溶剂中，搅拌下，水浴加热至回流，保温，待溶液呈半透明胶状后，开始滴加相当于 1.3 当量 γ -氨基丁酸的三氯化磷。继续加热搅拌 5 小时。停止加热，冷却至室温，过滤除去溶剂；随后加入适量的蒸馏水使胶状物溶解，继续加热回流 1 小时。用活性炭脱色，过滤得澄清无色溶液，减压浓缩，冷却后，在搅拌下将浓缩液滴加到适量的热甲醇（50℃）中，产生白色沉淀，冷后过滤分离得阿伦膦酸白色结晶粉末，m.p.229℃，产率 57.1%。

实施例十四

将摩尔比为 1 : 1.4 的 γ -氨基丁酸、亚磷酸加入到 5 倍于 γ -氨基丁酸重量的环己烷中，搅拌下，水浴加热至回流，保温，待溶液呈半透明胶状后，开始滴加相当于 1.4 当量 γ -氨基丁酸的三氯化磷。继续加热搅拌 3.5 小时。停止加热，冷却至室温，过滤除去溶剂；随后加入适量的蒸馏水使胶状物溶解，继续加热回流 1.5 小时。用活性炭脱色，过滤得澄清无色溶液，减压浓缩，冷却后，在搅拌下将浓缩液滴加到适量的热甲醇（50℃）中，产生白色沉淀，冷后过滤分离得阿伦膦酸白色结晶粉末，m.p.229℃，产率 57.7%。

实施例十五

将摩尔比为 1 : 1.4 的 γ -氨基丁酸、亚磷酸加入到 5 倍于 γ -氨基丁酸重量的石油醚中，搅拌下，水浴加热至回流，保温，待溶液呈半透明胶状后，开始滴加相当于 1.5 当量 γ -氨基丁酸的三氯化磷。继续加热搅拌 5 小时。停止加热，冷却至室温，过滤除去溶剂；随后加

入适量的蒸馏水使胶状物溶解，继续加热回流 1 小时。用活性炭脱色，过滤得澄清无色溶液，减压浓缩，冷却后，在搅拌下将浓缩液滴加到适量的热甲醇（50℃）中，产生白色沉淀，冷后过滤分离得阿伦膦酸白色结晶粉末，m.p.229℃，产率 56.9%。

实施例十六

将摩尔比为 1 : 1.2 的 γ -氨基丁酸、亚磷酸加入到 6 倍于 γ -氨基丁酸重量的环己烷、石油醚混合溶剂中，搅拌下，水浴加热至回流，保温，待溶液呈半透明胶状后，开始滴加相当于 1.2 当量 γ -氨基丁酸的三氯化磷。继续加热搅拌 4 小时。停止加热，冷却至室温，过滤除去溶剂；随后加入适量的蒸馏水使胶状物溶解，继续加热回流 1 小时。用活性炭脱色，过滤得澄清无色溶液，减压浓缩，冷却后，在搅拌下将浓缩液滴加到适量的热甲醇（50℃）中，产生白色沉淀，冷后过滤分离得阿伦膦酸白色结晶粉末，m.p.229℃，产率 56.4%。

实施例十七

将摩尔比为 1 : 1.5 的 γ -氨基丁酸、亚磷酸加入到 5 倍于 γ -氨基丁酸重量的环己烷、石油醚、苯混合溶剂中，搅拌下，水浴加热至回流，保温，待溶液呈半透明胶状后，开始滴加相当于 1.2 当量 γ -氨基丁酸的三氯化磷。继续加热搅拌 4 小时。停止加热，冷却至室温，过滤除去溶剂；随后加入适量的蒸馏水使胶状物溶解，继续加热回流 1 小时。用活性炭脱色，过滤得澄清无色溶液，减压浓缩，冷却后，在搅拌下将浓缩液滴加到适量的热甲醇（50℃）中，产生白色沉淀，冷后过滤分离得阿伦膦酸白色结晶粉末，m.p.229℃，产率 57.3%。