



NORGE

(12) **UTLEGNINGSSKRIFT**

(19) NO

(11) **179451**

(13) B

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

### Styret for det industrielle rettsvern

---

(21) Søknadsnr	952161	(86) Int. inng. dag og søknadsnummer	
(22) Inng. dag	31.05.95	(85) Videreføringsdag	
(24) Løpcedag	03.08.90	(30) Prioritet	04.08.89, US, 389441
(41) Alm. tilgj.	05.02.91		
(44) Utlegningsdato	01.07.96		
(62) Avdelt fra	903419		

(71) Søker	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, 0104 OSLO

---

(54) Benevnelse **Fremgangsmåte for fremstilling av etylendiamintetra(metylenfosfonsyre)**

(56) Anførte publikasjoner Ingen

(57) Sammendrag **Fremgangsmåte for fremstilling av etylendiamintetra(metylenfosfonsyre), ved omsetning av etylendiamin, fosforsyrling, saltsyre og formaldehyd eller paraformaldehyd og oppvarming av reaksjonsmediet til tilbakeløpstemperatur, ved at produktet fra reaksjonsmediet frafiltreres før 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)], tilbakeløpsbehandles 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 alkylendihalogenid ved høyere temperatur i tilstrekkelig lang tid til å sikre fullstendig omsetning. Reaksjonen kan fullføres i løpet av noen få timer under tilbakeløp 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.

Det er nå funnet en fremgangsmåte som fører til etylendiamin-tetra(metylenfosfonsyre) [kjent som EDTMP] ved omsetning av etylendiamin, fosforsyring, saltsyre og formaldehyd eller para-formaldehyd og oppvarming av reaksjonsmediet til tilbakeløps-temperatur. Fremgangsmåten karakteriseres ved at produktet fra reaksjonsmediet frafiltreres før avkjøling. Fortrinnsvis er etylendiamin i form av hydrokloridet.

Når det gjelder EDTMP er 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 tilbakeløps-temperatur. Det antas at dette skyldes at forurensningene er mer oppløselige i den varme oppløsningen.

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 slik som beskrevet i eksempel 2 og 3 på grunn av deres høyere oppløselighet i vann ved lave pH-verdier. For eksempel kan ikke dietyltri(aminopenta(metylenfosfonsyre)) [kjent som DTPMP] og nitrolotri(metylenfosfonsyre) [kjent som NTMP] renses slik som EDTMP.

De etterfølgende eksempler 1 og 4 illustrerer fremstillingsmetoden som resulterer i det reneste EDTMP-produkt. De ytterligere eksempler 2 og 3 nedenfor viser at omkrystalliseringen kan benyttes for videre rensning, kfr. stamsøknaden, patent 178196. Videre er det sammenligningseksempler A, B og C.

#### Eksempel 1. Foretrukket fremstilling av EDTMP

En 5 liter trehalset kolbe utstyrt med mekanisk rører forsynt med en Teflon<sup>TM</sup>-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. 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) tilbaketilvokende 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 3. 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) tilbaketilvokende 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 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) tilbakeløpskokende 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) tilbakeløskokende 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.

Eksempel C. Sammenligning med EDTMP

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) etylendi-amin, 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 4.

Fremgangsmåten i det sammenlignende Eksempel C 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, hvoretter 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.

P a t e n t k r a v

1. Fremgangsmåte for fremstilling av etylendiamintetra-  
(metylenfosfonsyre), ved omsetning av etylendiamin, fosforsyrning,  
saltsyre og formaldehyd eller paraformaldehyd og oppvarming av  
reaksjonsmediet til tilbakeløpstemperatur,  
k a r a k t e r i s e r t v e d at produktet fra reaksjonsmediet  
fracfiltreres før avkjøling.

2. Fremgangsmåte ifølge krav 1,  
k a r a k t e r i s e r t v e d at filtreringen utføres mens  
reaksjonsmediet har tilbakeløpstemperatur.

3. Fremgangsmåte ifølge krav 1,  
k a r a k t e r i s e r t v e d at etylendiaminet foreligger i  
form av hydrokloridet.