

PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

290 556

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: 1990 - 3796

(22) Přihlášeno: 31.07.1990

(30) Právo přednosti:
04.08.1989 US 1989/389441

(40) Zveřejněno: 16.08.2000
(Věstník č. 8/2000)

(47) Uděleno: 14.06.2002

(24) Oznámeno udělení ve Věstníku: 14.08.2002
(Věstník č. 8/2002)

(13) Druh dokumentu: B6

(51) Int. Cl. ⁷:

C 07 F 9/38
C 07 F 9/6524

(73) Majitel patentu:

THE DOW CHEMICAL COMPANY, Midland, MI, US;

(72) Původce vynálezu:

Garlich Joseph R., Lake Jackson, TX, US;
Simon Jaime, Angleton, TX, US;
Masterson Tipton T., Lake Jackson, TX, US;

(74) Zástupce:

Všetečka Miloš JUDr., Žitná, Praha 1, 11000;

(54) Název vynálezu:

**Způsob čištění kyseliny
ethylendiamintetra(methylenfosfonové) nebo
kyseliny 1,4,7,10-tetraazacyklododekan-1,4,7,10-
tetra(methylenfosfonové)**

(57) Anotace:

Způsob čištění kyseliny

ethylendiamintetra(methylenfosfonové) vzorce (A) nebo
kyseliny 1,4,7,10-tetraazacyklododekan-1,4,7,10-
tetra(methylenfosfonové) vzorce (B), zahrnuje stupně:

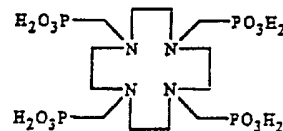
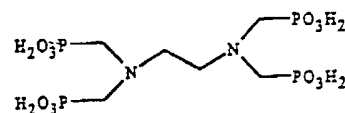
(a) rozpuštění aminofosfonové kyseliny ve vodném roztoku
hydroxidu amonného,

(b) přidání roztoku získaného ve stupni (a) do roztoku
kyseliny,

(c) ochlazení tohoto roztoku na teplotu v rozmezí od 20 °C
do 95 °C po provedení předchozích stupňů, jestliže byl tento
roztok zahřát, a ponechání tohoto roztoku při uvedené teplotě
po dobu v rozmezí od 1 do 24 hodin k zajištění vysrážení
aminofosfonové kyseliny,

(d) odfiltrování krystalků aminofosfonové kyseliny, a

(e) promytí těchto krystalků vodou.



CZ 290556 B6

Způsob čištění kyseliny ethylendiamintetra(methylenfosfonové) nebo kyseliny 1,4,7,10-tetraazacyklododekan-1,4,7,10-tetra(methylenfosfonové)

5 Oblast techniky

Vynález se týká způsobu čištění kyseliny ethylendiamintetra(methylenfosfonové) nebo kyseliny 1,4,7,10-tetraazacyklododekan-1,4,7,10-tetra(methylenfosfonové), při kterém jsou uvedeny látky získány o čistotě vyšší než bylo dosud dosaženo.

10

Dosavadní stav techniky

Řada organických aminofosfonových kyselin a jejich solí jsou známé látky, které se používají zvláště k chelataci kovových iontů. Některé z těchto kyselin a jejich solí se užívají také jako prahové inhibitory. V patentu Spojených států amerických č. 2 599 807 se popisují některé z těchto sloučenin a způsoby jejich výroby. Jako příklady výroby těchto sloučenin je možno uvést postup, při kterém se zahřívá vodný roztok ethylendiaminu a pak se k němu přidá roztok sodné soli kyseliny chlormethylenfosfonové a přebytem bazické látky, například uhličitanu sodného k udržování hodnoty pH v rozmezí od 10 do 11,5. Po přidání alespoň stechiometrického množství fosfonačního činidla, to značná množství dostatečného k tvorbě zcela fosfonové soli s aminem, to znamená sodné soli kyseliny ethylendiamintetramethylenfosfonové, obvykle označované jako NaEDTMP, se reakční roztok zahřívá při teplotě varu pod zpětným chladičem po dobu 1 až 5 hodin. Takto získaný roztok se potom ochladí, neutralizuje na pH až 7 a odpaří do sucha k získání požadované kyseliny ethylendiamintetra(methylenfosfonové), označované jak EDTMP.

Podle dalšího postupu, při kterém je možno získat symetrickou ethylendiamindi(methylenfosfonovou) kyselinu s dobrým výtěžkem, se provádí zpracovávání vodného roztoku dvou molárních dílů kyseliny aminomethylenfosfonové jedním molárním dílem alkylendihalogenu při zvýšené teplotě po dobu dostatečnou k dokončení reakce. Tuto reakci je možno dokončit v intervalu několika hodin při teplotě varu pod zpětným chladičem v 50 %-ním ethanolu.

Podle patentu Spojených států amerických č. 3 738 987 se reakce sloužící k přípravě aminofosfonové kyseliny provádí tak, že se nejprve přivádí do vody chlorid fosforitý PCl_3 za vzniku kyseliny fosforité a kyseliny chlorovodíkové. Do roztoku se pak přivádí polyamin. Ve výhodném provedení tohoto postupu se použije 5 až 10 %-ní přebytek chloridu fosforitého. Po přidání aminu má reakční prostředí teplotu přibližně 38 až 50 °C. Po přidání veškerého aminu se teplota zvýší na 93 až 104 °C a do reakční směsi se pomalu přidá vodný roztok formaldehydu při současném udržování teploty v uvedeném rozmezí ještě několik dalších hodin a potom se směs chladí.

Ve zveřejněné japonské patentové přihlášce č. 55-150501 se popisuje postup, při kterém se dosahuje daleko vyšších výtěžků požadovaného produktu, přičemž tento vyšší výtěžek se dosáhne přidáním aminu ke směsi kyseliny fosforité a chlorovodíkové, v němž kyseliny fosforité je v přebytku vzhledem k aminu, ve výhodném provedení se použije 4,3 až 5,5 mol kyseliny na 1 mol aminu. Koncentrovaná kyselina chlorovodíková se s výhodou používá v množství přibližně 2,2 mol na 1 mol aminu. Při příliš velkém množství kyseliny nastává tendence k přílišnému zvyšování obsahu vody v systému, což je nežádoucí. K reakční směsi se nepřidává žádná voda, což je zřejmě příčinou těchto vyšších výtěžků, protože při všech ostatních postupech se voda a zředěná kyselina používá.

V poslední době bylo zjištěno, že některé z těchto látek je možno použít ke kontrastnímu zobrazování a jiným radiofarmaceutickým účelům při použití ve formě chalátů s radioaktivními kovy. Použití sloučenin k těmto účelům však vyžaduje jejich maximální čistotu.

55

Nyní bylo zjištěno, že ke tvorbě nečistot dochází i při provádění výhodných výše uvedených postupů, přičemž se tvoří zejména N-methylované látky, v nichž vodík aminoskupiny je nahrazen methylovým zbytkem a nikoliv zbytkem kyseliny methylenfosfonové.

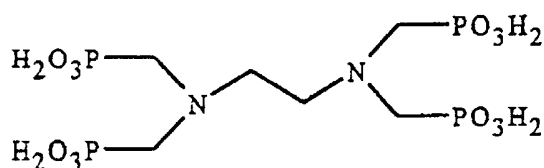
5

I když jsou z dosavadního stavu techniky známy postupy získání aminofosfonových kyselin o vysoké čistotě, vynález si klade za úkol navrhnout postup, při kterém by bylo možno dosáhnout ještě vyšší čistoty uvedených látek. Postup podle vynálezu zahrnuje určité rekrytalizační procedury k získání požadovaných produktů o vysoké čistotě.

10

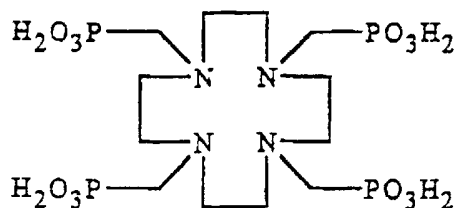
Podstata vynálezu

Podstata vynálezu čištění kyseliny ethylendiamintetra(methylenfosfonové) vzorce:



15

nebo kyseliny 1,4,7,10-tetraazacyklododekan-1,4,7,10-tetra(methylenfosfonové) vzorce:



spočívá podle předmětného vynálezu v tom, že zahrnuje následující stupně:

- 20 (a) rozpuštění aminofosfonové kyseliny ve vodném roztoku hydroxidu amonného,
- (b) přidání roztoku získaného ve stupni (a) do roztoku kyseliny,
- (c) úprava teploty tohoto roztoku na teplotu v rozmezí od 20 °C do 95 °C po provedení
- 25 předchozích stupňů a ponechání tohoto roztoku při uvedené teplotě po dobu v rozmezí od 1 do 24 hodin k zajištění vysrážení aminofosfonové kyseliny,
- (d) odfiltrování krystalků aminofosfonové kyseliny, a
- 30 (e) promytí těchto krystalků vodou.

Výhodně se ve výše uvedeném stupni (b) provede případně zahřátí roztoku.

Rovněž je výhodné, jestliže se ve stupni (b) provádí případné udržování roztoku při teplotě

35 v rozmezí od 35 °C do 105 °C k vysrážení aminofosfonové kyseliny.

Podle dalšího výhodného provedení po stupni (b) následuje provedení stupně (b-1), ve kterém se provádí zahřívání roztoku získaného ve stupni (b) při teplotě v rozmezí od 35 °C do 105 °C po dobu v rozmezí od 0,5 hodiny do 3 hodin k zajištění zahájení srážení kyseliny aminofosfonové.

40

Uvedeným roztokem kyseliny ve stupni (b) je ve výhodném provedení podle vynálezu roztok minerální kyseliny, výhodněji je uvedenou minerální kyselinou kyselina chlorovodíková.

5 Ve výhodném provedení podle vynálezu je hodnota pH směsi ve stupni (b) po přidání roztoku ze stupně (a) v rozmezí od 0 do 4.

Ve výše uvedeném stupni (b-1) je ve výhodném provedení postupu podle vynálezu doba zahřívání v rozmezí od 0,5 hodiny do 1 hodiny.

10 Teplota zahřívání je v tomto stupni (b-1) ve výhodném provedení postupu podle vynálezu v rozmezí od 70 °C do 105 °C.

Ve stupni (c) je ve výhodném provedení postupu podle vynálezu teplota roztoku v rozmezí od 25 °C do 45 °C.

15 Časový interval, neboli doba zpracovávání ve stupni (c) je ve výhodném provedení v rozmezí od 12 do 24 hodin.

20 Podle předmětného vynálezu je rovněž výhodné provedení, podle kterého se stupně (a) až (e), včetně, opakují přinejmenším jednou.

Podle jednoho z výhodných provedení postupu podle vynálezu se v případě čištění kyseliny ethylendiamintetra(methylenfosfonové) stupně (c) vypustí.

25 Podstata dalšího výhodného provedení postupu pro přípravu kyseliny ethylendiamintetra(methylenfosfonové), který zahrnuje reakci ethylendiaminu, kyseliny fosforité, kyseliny chlorovodíkové a formaldehydu nebo paraformaldehydu a zahřívá tohoto reakčního média při teplotě varu pod zpětným chladičem, spočívá v tom, že se získaný produkt z reakčního média odfiltruje před ochlazením.

30 Tato filtrace se provede výhodně s reakčním médiem při teplotě varu pod zpětným chladičem.

Při provádění tohoto výše uvedeného výhodného provedení je ethylendiamin výhodně ve formě hydrochloridu.

35 Podle předmětného vynálezu byl zcela neočekávaně nalezen krystalizační postup, při kterém je možno vyrobit aminomethylenfosfonové kyseliny s vysokou čistotou (vyšší než 99 procent), jako například kyselinu ethylendiamintetra(methylenfosfonovou), označovanou jako EDTMP a kyselinu 1,4,7,10-tetraazacyklododekan-1,4,7,10-tetra(methylenfosfonovou), označovanou jako DOTMP. Obě tyto látky, EDTMP a DOTMP mohou vytvářet komplexy s různými kovy za vzniku farmaceutických produktů, které jsou popisovány například v patentech spojených Států amerických č. 4 898 724 a 4 882 142. Jiné aminofosfonové kyseliny se tímto způsobem snadno nečistí vzhledem k jejich vyšší rozpustnosti ve vodě při nízké pH. Například kyselinu diethylentriaminpenta(methylenfosfonovou), označovanou jako DTPMP, a kyselinu nitriltri(methylenfosfonovou), označovanou jako NTMP nelze tímto způsobem čistit.

50 V prvním stupni (a) se kyselina aminofosfonová rozpustí ve vodném roztoku bazické látky, s výhodou v hydroxidu amonném, načež se roztok okyselí přidáním kyseliny, s výhodou minerální kyseliny, na hodnotu pH v rozmezí od 0 až 4 (stupeň b). Okyselený roztok se potom případně zahřívá při teplotě varu pod zpětným chladičem, s výhodou při teplotě v rozmezí od 35 °C do 105 °C, zvláště při teplotě v rozmezí od 70 °C do 105 °C po určitou dobu, s výhodou po dobu v rozmezí od 0,5 hodiny do 3 hodin, ještě výhodněji v rozmezí od 0,5 hodiny do 1 hodiny (stupeň c). Takto získaný roztok je pak možno případně ochladit na nižší teplotu, s výhodou na teplotu místnosti až na teplotu 95 °C, podle ještě výhodnějšího provedení na teplotu v rozmezí od 25 °C do 45 °C, přičemž na této teplotě se potom udržuje určitou dobu k provedení

požadovaného vysrážení, s výhodou po dobu v rozmezí od 1 hodiny do 24 hodin, podle ještě výhodnějšího provedení po dobu v rozmezí od 12 do 24 hodin. Vysrážená, to znamená překrystalovaná aminofosfonová kyselina se pak odfiltruje, výhodně při nižší teplotě, přičemž se získají požadované vyčištěné krystalky (stupeň d), které se pak promyjí důkladně vodou k odstranění veškerého roztoku, který by případně mohl obsahovat nežádoucí nečistoty (stupeň e). Tento postup je možno opakovat jednou nebo vícekrát, což platí pro případ, kdy nebylo dosaženo požadované čistoty. Tímto postupem je možno získat produkt s obsahem nečistot 0,1 % hmotnostního nebo nižší.

10 Považuje se za samozřejmé, že počet opakování rekrystalizačního postupu bude záviset na požadované čistotě produktu a také na čistotě výchozí aminomethylenfosfonové kyseliny.

Podle předmětného vynálezu bylo stanoveno, že v případě EDTMP je výhodné zfiltrovat reakční prostředí před větším ochlazením, protože tímto způsobem je možno dosáhnout vyšší čistoty EDTMP než v případě, kdy se reakční prostředí zchladí před filtrací. Nejlepších výsledků lze dosáhnout při filtraci reakčního prostředí při teplotě varu pod zpětným chladičem. Příčinou je patrně skutečnost, že čistoty jsou rozpustnější v horkém roztoku.

20 Příklady provedení vynálezu

Praktické provedení postupu podle vynálezu bude vysvětleno v následujících případech, které jsou pouze ilustrativní a nijak neomezují rozsah tohoto vynálezu. Při těchto postupech je možno získat nejčistší než dosud známé EDTMP produkty. Některé z dále uvedených příkladů popisují rekrystalizační procesy, při kterých je možno získat produkty, které jsou vhodné pro farmaceutické účely.

30 Příklad 1

Výhodný způsob přípravy EDTMP

Do baňky s obsahem 5 litrů se třemi hrdly, opatřené mechanickým míchadlem s teflonovým povlakem, se vloží 755 g kyseliny fosforité a 1,2 litru koncentrované kyseliny chlorovodíkové. Za energického míchání se kyselina fosforitá rozpustí, čímž dojde k zchlazení roztoku na 0 °C. K tomuto chladnému roztoku se přidá 271 g ethylendiamindihydrochloridu a za energického míchání se směs zahřívá. Při teplotě 60 °C se vyvine velký objem plynného chlorovodíku, který se uvádí do vody. Při teplotě 88 °C se rozpustí veškerý ethylendiamindihydrochlorid a směs se zahřívá na 100 °C pod zpětným chladičem. Po dosažení této teploty se po kapkách přidává peristaltickým čerpadlem v průběhu 22 až 24 hodin 902 ml 37% vodného roztoku formaldehydu rychlostí 0,65 ml/min. Pak se směs zahřívá ještě 4 hodiny na teplotu varu pod zpětným chladičem, vroucí suspenze se odfiltruje za odsávání přes skleněný filtr s obsahem 1,5 litru a promyje se dvakrát 300 ml vody. Pevný podíl se suší na vzduchu, v 70% výtěžku se získá 607 g EDTMP s teplotou tání 216 až 217 °C za rozkladu (literárně uváděná teplota tání je 214 °C). H-1 a P-31 NMR analýza prokázala méně než 1 % nečistot.

Příklad 2

50 Čištění EDTMP

1050 g EDTMP, připravené způsobem podle příkladu 1, se přidá k 1050 ml vody v baňce s objemem 2 litry a kruhovým dnem, směs se míchá mechanickým míchadlem s teflonovým povlakem. Po podílech 25 ml se v průběhu 1 hodiny přidá 325 ml hydroxidu amonného. Po skončeném přidávání přejde téměř veškerá kyselina do roztoku. Malé nerozpustné množství se

odfiltruje za odsávání. Čirý filtrát se pak za míchání vlije do 2100 ml 3M kyseliny chlorovodíkové, zahříváné na teplotu varu pod zpětným chladičem v baňce s objemem 5 litrů s kruhovým dnem, opatřené zahřívací manžetou a teploměrem, nastaveným na 100 °C. Výsledný roztok byl čirý, teplota poklesla na 68 °C. Při stálém míchání stoupla teplota po 6 minutách na 72 °C a vytvořila se malá sraženina. Po 16 minutách za stálého míchání stoupla teplota na 87 °C a sraženina byla masivní. Po 20 minutách bylo opět dosaženo teploty 100 °C. Po 30 minutách při této teplotě byl teploměr nastaven na 43 °C, po 21 hodinách při této teplotě byla suspenze za tepla zfiltrována přes skleněný filtr. K přenesení pevného podílu z baňky na filtr bylo užito 500 ml vody. Získaný filtrační koláč byl promyt 3 x 500 ml vody a sušen na vzduchu přes noc, čímž bylo získáno 984,8 g EDTMP s teplotou tání 214 až 215 °C. P-31 NMR spektrum tohoto vzorku prokázalo 0,6 % nečistot. EDTMP, užívá jako výchozí látka měla obsah nečistot přibližně 1 %.

15 Příklad 3

Čištění EDTMP

970 g vzorku, připraveného v příkladu 2 s obsahem nečistot 0,6 % bylo rozpuštěno v 970 ml vody v baňce s obsahem 2 litry a kruhovým dnem přidáním 323 ml koncentrovaného hydroxidu amonného po podílech 25 ml. Po rozpuštění pevného podílu byl roztok za míchání vlit do 1940 ml 3N vodné kyseliny chlorovodíkové, zahříváné na teplotu varu pod zpětným chladičem. Teplota poklesla na 74 °C a po 7 minutách opět stoupla na 82 °C za vzniku jemné sraženiny. Po 30 minutách se vytvořilo větší množství sraženiny a teplota dosáhla 100 °C. Suspenze byla zahřívána ještě 1 hodinu na teplotu varu pod zpětným chladičem, pak byla teplota snížena na 43 °C a směs byla míchána ještě 13 hodin. Na konci této doby byla suspenze zfiltrována za odsávání s použitím 450 ml vody pro přenesení pevného podílu, pevný podíl byl promyt 3 x 400 ml vody a sušen na vzduchu, bylo získáno 920,4 g EDTMP s teplotou tání 214 až 215 °C. P-31 NMR spektrum prokázalo 0,4 % nečistot.

30 V následujících příkladech je osvětleno čištění EDTMP z různých zdrojů.

35 Příklad 4

Čištění EDTMP

900 ml produktu z příkladu 3 s obsahem nečistot 0,4 % se rozpustí v 900 ml vody a baňce s objemem 2 litry a kruhovým dnem. Přidá se 300 ml koncentrovaného hydroxidu amonného v průběhu 20 minut. Roztok se vlije za míchání do 1800 ml 3N vodné HCl, zahříváné na teplotu varu pod zpětným chladičem. Teplota výsledného roztoku klesne na 72 °C a po 3 minutách míchání opět stoupne na 78 °C a současně se počne tvořit sraženina. Po 30 minutách stoupne teplota zpět na 100 °C, na této teplotě se směs udržuje ještě 1 hodinu a pak se teplota sníží na 43 °C a při této teplotě se míchá přes noc 17,5 hodin, vzniklá masivní sraženina se odfiltruje za odsávání při použití 400 ml vody k přenesení materiálu, materiál se promyje 3 x 400 ml vody a usuší na vzduchu, získá se 805,62 g EDTMP s teplotou tání 215 až 217 °C. P-31 NMR spektrum prokázalo přibližně 0,1 % nečistot.

50 Příklad 5

Čištění EDTMP

55 50 g, 115 mmol EDTMP s obsahem 5,81 % nečistot (P-31 NMR) se rozpustí v 50 ml vody přidáním 13,5 ml 193 mmol koncentrovaného hydroxidu amonného po malých podílech

v průběhu 15 minut. Roztok amonné soli EDTMP se pak vlije za míchání do 100 ml, 300 ml 3N HCl, zahříváné na teplotu varu pod zpětným chladičem. Teplota, která klesne na 73 °C se opět upraví na 100 °C pod zpětným chladičem dalším zahříváním za energického míchání. EDTMP se počne srážet z roztoku téměř okamžitě a za zahřívání a míchání srážení pokračuje. Roztok se udržuje 1 hodinu na teplotě varu pod zpětným chladičem, pak se teplota sníží na 43 °C a suspenze se 21 hodin míchá, získaná masivní sraženina se odfiltruje za odsávání při téže teplotě při použití 25 ml vody k přenesení sraženiny a 3 x 25 ml vody k jejímu promytí. Sraženina se usuší na vzduchu, čímž se ve výtěžku 89 % získá 44,2 g, 101 mmol EDTMP. Analýzou tohoto vzorku 0–31 NMR je možno prokázat snížené obsahu nečistot na 2,38 %.

Příklad 6

Čištění EDTMP

50 g, 115 mmol EDTMP s obsahem 5,81 % nečistot (P–31 NMR) se rozpustí v 50 ml vody přidáním 13 ml, 186 mmol koncentrovaného hydroxidu amonného po malých podílech v průběhu 15 minut. Tento roztok amonné soli EDTMP se pak vlije za míchání do 100 ml, 300 mmol 3N HCl o teplotě varu pod zpětným chladičem. Teplota klesne na 72 °C a dalším zahříváním se směs znovu zahřeje na teplotu varu 100 °C pod zpětným chladičem za energického míchání. EDTMP se počne v roztoku srážet téměř okamžitě a srážení dále pokračuje za míchání a zahřívání. Roztok se udržuje 22 hodin na teplotě varu pod zpětným chladičem, pak se vzniklá masivní bílá sraženina při téže teplotě odfiltruje za odsávání při použití 25 ml vody k přenosu sraženiny na filtr a 3 x 25 ml k jejímu promytí. Sraženina se usuší na vzduchu, čímž se ve výtěžku 69 % získá 34,3 g, 79 mmol EDTMP. Analýzou této sraženiny pomocí P–31 NMR je možno prokázat, že obsah nečistot byl snížen na 1,45 %.

Příklad 7

Čištění EDTMP

50 g, 115 mmol EDTMP s obsahem 5,81 % nečistot (P–31 NMR) se rozpustí v 50 ml vody přidáním 13 ml, 186 mmol koncentrovaného hydroxidu amonného, který se přidává po malých podílech v průběhu 15 minut. Tento roztok amonné soli EDTMP se pak vlije za míchání do 100 ml, 300 mmol 3N HCl, zahříváné na teplotu varu pod zpětným chladičem. Teplota poklesne na 72 °C, směs se opět zahřeje na teplotu varu pod zpětným chladičem za energického míchání. EDTMP se počne z roztoku téměř okamžitě srážet a srážení pokračuje za dalšího míchání a zahřívání. Roztok se 1 hodinu udržuje na teplotě varu pod zpětným chladičem, pak se teplota sníží na 70 °C a suspenze se při této teplotě míchá 21 hodin, pak se masivní bílá sraženina při této teplotě míchá 21 hodin, pak se masivní bílá sraženina při téže teplotě odfiltruje za odsávání při použití 25 ml vody k přenesení sraženiny na filtr a 3 x 25 ml vody k jejímu promytí. Sraženina se usuší na vzduchu, čímž se ve výtěžku 83 % získá 41,4 g, 95 mmol EDTMP. Analýzou této sraženiny pomocí P–31 NMR je možno prokázat, že obsah nečistot byl snížen na 2,05 %.

Příklad 8

Čištění EDTM

50 g, 115 mmol EDTMP s obsahem 5,81 % nečistot (P–31 NMR) se rozpustí v 50 ml vody přidáním 13 ml, 186 mmol koncentrovaného hydroxidu amonného, který se přidává po malých podílech v průběhu 15 minut. Tento roztok amonné soli EDTMP se pak vlije za míchání do 100 ml, 300 mmol 3N HCl, udržované na teplotě varu pod zpětným chladičem. Teplota klesne na 72 °C a pak se roztok opět zahřeje na teplotu varu 100 °C pod zpětným chladičem za

energického míchání. EDTMP se počne téměř okamžitě srážet z roztoku a srážení pokračuje za dalšího míchání a zahřívání. Roztok se udržuje 1 hodinu na teplotě varu pod zpětným chladičem, pak se přestane zahřívát a suspenze se míchá 21 hodin při teplotě místnosti, pak se masivní bílá sraženina odfiltruje při této teplotě za odsávání při použití 25 ml vody k přenesení sraženiny na filtr a 3 x 25 ml vody k promytí sraženiny. Sraženina se usuší na vzduchu, čímž se ve výtěžku 82 % získá 41,2 g, 94 mmol EDTMP. Analýzou sraženiny pomocí P-31 NMR je možno prokázat pokles obsahu nečistot na 2,11 %.

10 Příklad 9

Čištění EDTMP

50 g, 115 mmol EDTMP (DEQUEST 2041, komerční vzorek od Monsanto Company pro použití jako chelatační činidlo) s obsahem nečistot 3,65 % (P-31 NMR) se rozpustí v 50 ml vody přidáním 16 ml, 229 mmol koncentrovaného hydroxidu amonného, který se přidává po malých podílech v průběhu 15 minut. Tento roztok amonné soli EDTMP se pak vlije za míchání do 100 ml, 300 mmol 3N HCl, udržované na teplotě varu pod zpětným chladičem. Teplota poklesne na 72 °C a směs se opět zahřeje na teplotu varu 100 °C pod zpětným chladičem za energického míchání. EDTMP se počne srážet z roztoku téměř okamžitě a srážení pokračuje za dalšího míchání a zahřívání. Roztok se 1 hodinu udržuje na teplotě varu pod zpětným chladičem, pak se teplota sníží na 43 °C a suspenze se míchá 21 hodin, po této době se masivní bílá sraženina odfiltruje při téže teplotě za odsávání při použití 25 ml vody k přenosu sraženiny a 3 x 25 ml k jejímu promytí. Sraženina se usuší na vzduchu, ve výtěžku 89 % se získá 44,3 g, 102 mmol EDTMP. Analýzou sraženiny pomocí P-31 NMR je možno prokázat snížení obsahu nečistot na 1,85 %.

30 Příklad 10

Čištění EDTMP

50 g, 115 mmol EDTMP s obsahem nečistot 5,81 % (P-31 NMR) se rozpustí v 50 ml vody přidáním 16 ml, 229 mmol koncentrovaného hydroxidu amonného, který se přidává po malých podílech v průběhu 15 minut. Tento roztok amonné soli EDTMP se vlije za míchání do 100 ml, 300 mmol 3N HCl, udržované na teplotě varu pod zpětným chladičem. Teplota klesne na 72 °C a nechá se dále klesnout na 43 °C za energického míchání. EDTMP se počne téměř okamžitě z roztoku srážet a srážení pokračuje při zahřívání a míchání suspenze 21 hodin při teplotě 43 °C. Vzniklá masivní bílá sraženina se pak odfiltruje za odsávání při téže teplotě při použití 25 ml vody k přenesení sraženiny a 3 x 25 ml vody k jejímu promytí. Sraženina se pak usuší na vzduchu, čímž se ve výtěžku 85 % získá 42,7 g, 98 mmol EDTMP. Analýzou této sraženiny pomocí P-31 NMR je možno prokázat, že obsah nečistot byl snížen na 2,95 %.

Dále budou uvedeny srovnávací příklady A a B.

45 Příklad A

Pokus o čištění DTPM

5 g, 8,73 mmol kyseliny diethylentriaminpenta(methylenfosfonové), DTPMP se rozpustí ve 4 ml vody přidáním 1,526 ml, 21,82 mmol koncentrovaného hydroxidu amonného, který se přidává po malých podílech v průběhu 15 minut. Tento roztok amonné soli DTPMP se pak vlije za míchání do 9,15 ml, 27,45 mmol 3N HCl, udržované na teplotě varu pod zpětným chladičem. Teplota směsi klesne na 76 °C a směs se opět zahřeje na teplotu varu 100 °C pod zpětným chladičem za

energického míchání. Na této teplotě se roztok ještě 1 hodinu udržuje, pak se teplota sníží na 43 °C a suspenze se dále míchá 91 hodin. Ani po této dlouhé době míchání se nevytvoří žádná sraženina. Roztok se ponechá při teplotě místnosti stát bez míchání ještě 8 dnů za občasného pozorování, avšak ani po této době se sraženina nevytvoří.

5

Příklad B

Pokus o čištění NTMP

10

3 g, 10 mmol kyseliny nitriltri(methylenfosforové), NTMP se rozpustí ve 4,32 ml vody přidáním 1,49 ml, 15,0 mmol koncentrovaného hydroxidu amonného po malých podílech v průběhu 15 minut. Tento roztok amonné soli NTMP se pak vlije za míchání do 6,3 ml 18,9 mmol 3N HCl, udržované na teplotě varu pod zpětným chladičem. Teplota poklesne na 83 °C, směs se zahřeje zpět na teplotu varu 100 °C pod zpětným chladičem za energického míchání. Na této teplotě se směs 1 hodinu udržuje, pak se teplota sníží na 43 °C a směs se míchá při této teplotě 89 hodin. Ani po této dlouhé době nevznikne sraženina. Roztok se nechá stát bez míchání při teplotě místnosti ještě 8 dnů. Ani po této době sraženina nevznikne.

20

Příklad 11

Příprava DOTMP

25 Do baňky s objemem 100 ml s okrouhlým dnem, s třemi hrdly, opatřené teploměrem, zpětným chladičem a zahřívací manžetou se vloží 3,48 g, 20,2 mmol 1,4–7,10–tetrazacyklododekanu (Parish Chemical Company, Orem, Utah) a 14 ml vody. K tomuto roztoku se přidá 17,2 ml koncentrované HCl a 7,2 g H₃PO₃ (87,7 mmol) a roztok se zahřeje na 105 °C. Při této teplotě se po zpětném chladičem energicky míchá a současně se v průběhu 1 hodiny přidá 13 g, 30 160,2 mmol 37% vodného roztoku formaldehydu. Roztok se míchá při teplotě varu pod zpětným chladičem ještě dvě hodiny. Pak se zdroj tepla odstraní a roztok se nechá zchladnout na teplotu místnosti a stát 62,5 hodin. Pak se reakční směs odpaří zahříváním na 40 °C ve vakuu na červenavěhnědou polotuhou látku. Přidá se 30 ml vody, čímž vznikne suspenze, která se vlije za energického míchání do 400 ml acetonu. Výsledná špinavě bílá sraženina se odfiltruje za 35 odsávání a suší přes noc, čímž se ve výtěžku 97 % získá 10,69 g, DOTMP.

Příklad 12

Čištění DOTMP

40 2,0 g, 3,65 mmol DOTMP z příkladu 11 se rozpustí ve 2 ml vody přidáním 700 µl koncentrovaného hydroxidu amonného po podílech 100 µl, čímž vznikne roztok o pH 2 až 3. Tento roztok se pak najednou přidá do 4,5 ml, 13,5 mmol 3N HCl, směs se dobře promíchá a nechá stát. V průběhu jedné hodiny se počnou tvořit malé, téměř kubické krystalky na stěně skla pod povrchem kapaliny. Tyto krystalky se nechají růst a jemně se oddělují od stěny nádoby, odfiltrují se, promyjí 4 x 3 ml vody a suší na vzduchu do stálé hmotnosti, čímž se ve výtěžku 60 % získá 1,19 g bílých krystalků s teplotou tání 270 °C za rozkladu.

50 DOTMP signál v P–31 NMR spektru výchozího materiálu reprezentuje 78,1 % všech signálů pro fosfor ve spektru, kdežto ve spektru produktu po překrytí 94,7 % celkového fosforu.

Příklad 13

Příprava DOTMP

5 Do baňky s objemem 250 ml, okrouhlým dnem a třemi hrdly, opatřené teploměrem, zařízením pro řízení teploty, kapací nálevkou a míchadlem a připojené ke zpětnému chladiči, se vloží 6.96 g, 0,04 mol 1,4,7,10-tetraazacyklododekanu (Parish Chemical Company, Orem, Utah). Pak se přidá 14,5 g, 1,77 mol kyseliny fosforečné, 30 ml deionizované vody a 28 ml, 0,336 mol koncentrované HCl. Roztok se zahřeje na teplotu varu 105 °C pod zpětným chladičem a pak se

10 kapací nálevkou v průběhu 30 až 40 minut přidá 26,0 g, 0,32 mol formaldehydu ve formě 37% vodného roztoku. Roztok se pak zahřeje a míchá ještě 3 hodiny při teplotě varu pod zpětným chladičem, načež se nechá zchladnout na teplotu místnosti.

Pak se reakční roztok přenesse do baňky s objemem 500 ml s okrouhlým dnem a baňka se připojí

15 na rotační odpařovač. Roztok se odpaří na tmavou, viskózní polotuhou látku, teplota lázně má být nejvýše 40 °C. K tomuto viskóznímu materiálu se přidá 300 ml acetonu s vysokou čistotou (HPLC), čímž vznikne světle hnědý, lepkavý, viskózní olej, který se pak rozpustí ve 22 ml vody a přidá pomalu za energického míchání do jednoho litru acetonu. Aceton se slije a světle zbarvený olej se suší ve vakuu, čímž se ve výtěžku 76 % získá 16,6 g surového DOTMP. 13,1 g

20 tohoto materiálu se rozpustí ve 39,3 g deionizované vody, roztok se naočkuje krystalkem, a nechá stát přes noc. Výsledná sraženina se odfiltruje za odsávání, promyje se chladnou vodou a suší ve vakuu, čímž se ve výtěžku 36 % získá 4,75 g DOTMP.

25 Příklad 14

Čištění DOTMP

3,0 g, 5,47 mmol DOTMP z příkladu 13 se nechá překrystalovat tak, že se rozpustí ve 3 ml vody

30 přidáním 2,2 ml, 31,5 mmol koncentrovaného hydroxidu amonného. Tento roztok se přidá za míchání k 2,4 ml 28,8 mmol koncentrované HCl, čímž vznikne bílá sraženina, která se filtruje za odsávání a usuší, čímž se ve výtěžku 81 % získá 2,42 g DOTMP s teplotou tání 280 °C za rozkladu.

35 Signál pro DOTMP v P-31 NMR spektru výchozí látky obsahoval 97,2 % všech signálů pro fosfor. Po překrystalování obsahovala toto spektrum 98,2 % všech signálů pro fosfor.

Příklad 15

40

Příprava DOTMP

Do kádinky s objemem 250 ml, obsahující 85,77 g, 0,871 mol koncentrované HCl se přidá

45 57,11 g, 0,696 mol pevné kyseliny fosforité, která se za míchání rozpustí. Do baňky s objemem 250 ml a okrouhlým dnem, opatřené třemi hrdly se vloží 10,0 g, 0,58 mol 1,4,7,10-tetraazacyklododekanu a baňka se připojí na zpětný chladič. Směs se zahřívá za míchání a opatří teploměrem, který řídí infračervenou lampu. Kyselý roztok se opatrně přidá do reakční baňky s obsahem 1,4,7,10-tetraazacyklododekanu.

50 Reakční směs se změní na bílou suspenzi a zahřeje na teplotu varu přibližně 105 °C pod zpětným chladičem, pak se přidá 94,12 g, 1,16 mol 37% vodného roztoku formaldehydu v jednom podílu. Suspenze se okamžitě změní na čirý roztok. Reakce se nechá pokračovat při teplotě varu pod zpětným chladičem přibližně 5 hodin. Pak se reakční roztok zchladí, 188 ml roztoku se přenesse do Erlenmeyerovy baňky s objemem 1 litr a zředí 470 ml 0,1M kyseliny chlorovodíkové (ředění

55 1 : 3,5). Roztok se naočkuje několika zrnky DOTMP a uloží na noc do chladicího zařízení. Po

17 hodinách se 1,35 g výsledné bílé pevné sraženiny odfiltruje přes skleněnou fritu. Filtrát se přenesse z filtrační baňky zpět do Erlenmeyerovy baňky a opět naočkuje několika zrnky DOTPM a znovu se uloží přes noc do chladicího zařízení. Následujícího dne se 2,70 g bílé sraženiny oddělí filtrací a filtrát se odpaří ve vakuu na objem 80 ml. Tento filtrát se pak zředí 200 ml vody, naočkuje stejně jako dříve a nechá stát 72 hodin v chladicím zařízení, pak se bílá pevná látka odfiltruje a suší, čímž se ve výtěžku 28 % získá 8,85 g DOTPM.

Příklad 16

10

Čištění DOTMP

Do reaktoru z příkladu 15 (baňka s objemem 50 ml se třemi hrdly) a vloží 15,6 ml, 3N HCl (46,8 mmol) a roztok se zahřívá za míchání až na teplotu varu 103 °C pod zpětným chladičem. 8,00 g, 14,6 mmol DOTMP, připravené podle příkladu 15, se vloží do baňky s objemem 50 ml a rozpustí se přidáním 8,00 g vysoce čištěné vody (HPLC) a 2,52 ml, 36,0 mmol koncentrované 14,3 M roztoku hydroxidu amonného.

Tento roztok se pak přidá najednou za stálého míchání k roztoku 3N HCl, zahřátému na teplotu varu pod zpětným chladičem. Teplota klesne přibližně na 75 °C, směs se rychle zahřeje zpět na teplotu varu pod zpětným chladičem a na této teplotě se 1 hodinu udržuje. Pak se teplota sníží na 43 °C a na této teplotě se udržuje 21 hodin. Suspenze se pak zfiltruje přes skleněný filtr, přenesse se s použitím přibližně 4 ml vody a filtrační koláč se ještě promyje přibližně 4 ml vody. Pak se filtrační kláč suší na vzduchu, čímž se ve výtěžku 85 % získá 6,79 g bílé pevné látky. Analýzou je možno prokázat, že obsah vedlejších produktů byl snížen z původního množství 6,85 % v příkladu 15 na 3,11 %.

Příklad 17

30

Čištění DOTMP

Do baňky s objemem 50 ml, opatřené třemi hrdly s teploměrem a chladičem, chlazeným vodou, se vloží 13,25 ml, 39,76 mmol 3N HCl. Pak se roztok za míchání zahřeje na teplotu varu pod zpětným chladičem.

Odděleně se připraví roztok DOTPM tak, že se 6,79 g, 12,38 mmol DOTMP z příkladu 12 vloží do baňky s objemem 50 ml a rozpustí se přidáním 6,8 g vody a 2,14 ml, 30,59 mmol koncentrovaného hydroxidu amonného. Roztok se zfiltruje přes papírový filtr k odstranění stop pevného podílu, pak se najednou přidá k vroucímu roztoku kyseliny chlorovodíkové. Vzniklá bílá suspenze se 1 hodinu zahřívá na teplotu varu pod zpětným chladičem, pak se teplota sníží na 43 °C. Při této teplotě se suspenze míchá celkem 21 hodin, pak se bílá pevná látka odfiltruje jemnou skleněnou fritou, promyje se přibližně 8 ml deionizované vody a pak se suší na vzduchu. Tímto způsobem se ve výtěžku 90 % získá 6,14 g DOTMP jako jemná bílá látka. Analýzou P-31 NMR je možno prokázat zvýšení čistoty z původní hodnoty 96,89 % na 98,37 %.

Příklad 18

Čištění DOTMP

Do baňky s objemem 50 ml s okrouhlým dnem a třemi hrdly se vloží 12,0 g, 36,0 mmol 3N HCl. Do baňky se vloží míchadlo a roztok se za míchání zahřívá na teplotu varu pod zpětným chladičem.

55

Do baňky s objemem 50 ml se vloží 6,14 g, 11,2 mmol DOTMP z příkladu 17. Přidá se 6,14 g, 341,1 mmol deionizované vody a DOTMP se rozpustí přidáním 1,94 ml, 27,7 mmol koncentrovaného hydroxidu amonného. Roztok se zfiltruje přes papírový filtr k odstranění nerozpuštěného podílu a pak se najednou přidá za energického míchání k roztoku kyseliny chlorovodíkové s teplotou varu. Okamžitě se z obou čirých roztoků vytvoří bílá sraženina. Vzniklá suspenze se přibližně 1 hodinu zahřívá za míchání na teplotu varu pod zpětným chladičem. Pak se teplota směsi sníží na 43 °C a při této teplotě se směs míchá celkem 21 hodin.

Pak se bílá pevná látka při této teplotě odfiltruje, promyje se 8 ml vody a suší na vzduchu, čímž se ve výtěžku 87 % získá 5,90 g čištěné DOTMP. Analýza pomocí P-31 NMR prokázala čistotu produktu vyšší než 99 %.

Příklad 19

15

Čištění DOTMP

2,7 g, vzorku z příkladu 15 a 1,35 g DOTMP se spojí a rozemele na jemný prášek. Analýzou P-31 NMR bylo prokázáno, že tento vzorek obsahuje 6,40 % vedlejších produktů s obsahem fosforu, odlišných od DOTPM. 1,00 g, 1,82 mmol tohoto DOTMP se přidá do baňky se třemi hrdly spolu s 1,00 g vody, vloží se míchadlo a suspenze se míchá za současného přidávání 315 μ l, 4,5 mmol koncentrovaného hydroxidu amonného, který se přidává po malých podílech 42 μ l, čímž dojde k úplnému rozpuštění DOTMP.

Do baňky se čtyřmi hrdly se vloží 1,95 ml 5,85 mmol 3N HCl, do baňky se vloží míchadlo a zpětný chladič. Roztok se zahřeje na teplotu varu pod zpětným chladičem při použití lázně s minerálním olejem. Pak se k vroucímu roztoku HCl přidá připravený roztok DOTMP. Teplota klesne na 75 °C. Roztok se znovu zahřeje na teplotu varu pod zpětným chladičem a na této teplotě se 1 hodinu udržuje za stálého míchání. Pak se teplota sníží na 43 °C a na této teplotě se směs za míchání udržuje celkem 21 hodin. Vzniklá bílá pevná sraženina se pak odfiltruje a promyje se 4 x 0,5 ml chladné vody. Ve výtěžku 72 % se získá 0,72 g čištěné DOTMP, která obsahuje pouze 2,28 % vedlejších produktů s obsahem fosforu, jak je možno prokázat pomocí P-31 NMR.

35

Příklad 20

Čištění DOTMP

Opakuje se překrystalování podle příkladu 19 s tím rozdílem, že po hodinovém zahřívání na teplotu varu pod zpětným chladičem se pevný podíl zfiltruje za horka, promyje se horkou vodou a pak se suší, čímž se ve výtěžku 84 % získá 0,84 g DOTMP. Tento materiál byl analyzován P-31 NMR a bylo prokázáno, že obsahuje pouze 1,74 % vedlejších produktů s obsahem fosforu, výchozí DOTMP obsahovala 6,40 % těchto nečistot.

45

Příklad C

Pokus o čištění EDTMP

50

V zařízení z příkladu 13 se smísí 7,51 g 0,125 ml ethylendiaminu, 47,3 g, 0,5 mol kyseliny fosforečné, 59 ml 0,737 ml koncentrované HCl a 80 ml vody. Roztok se zahřívá na teplotu varu za míchání v průběhu 1 hodinu se přidá 16,6 g, 0,5 mol paraformaldehydu po malých podílech. Pak se roztok zahřívá ještě 2,5 hodiny na teplotu varu pod zpětným chladičem a pak se chladí na teplotu místnosti, při níž se nechá stát přes noc.

55

Výsledná bílá pevná látka se pak zfiltruje za odsávání a promyje se 2 x 50 ml vody. Ve výtěžku 60 % se získá 32,27 g EDTMP. Analýza vzorku P-31 NMR prokázala 6,4 % vedlejších produktů.

5

Příklad 21

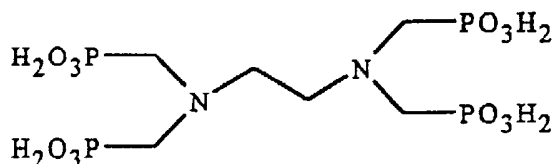
Opakuje se postup podle srovnávacího příkladu C při použití poloviny uvedeného množství. Po přidání paraformaldehydu se část reakčního roztoku udržuje přes noc na teplotě 90 až 97 °C, čímž vznikne objemná bílá sraženina. Suspenze se za horka zfiltruje a promyje se 2 x 40 ml horké 3N HCl. Pevný podíl se suší na vzduchu, čímž se získá 5,25 g EDTMP s objemem pouze 1,4 % vedlejších produktů.

15

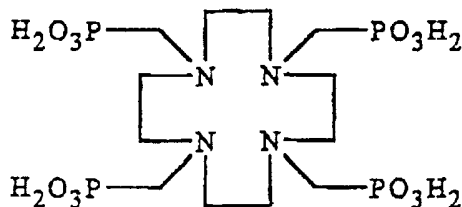
PATENTOVÉ NÁROKY

20

1. Způsob čištění kyseliny ethylendiamintetra(methylenfosfonové) vzorce:



nebo kyseliny 1,4,7,10-tetrazacyklododekan-1,4,7,10-tetra(methylenfosfonové) vzorce:



25 **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že zahrnuje stupně:

- (a) rozpuštění aminofosfonové kyseliny ve vodném roztoku hydroxidu amonného,
- (b) přidání roztoku získaného ve stupni (a) do roztoku kyseliny,
- 30 (c) úprava teploty tohoto roztoku na teplotu v rozmezí od 20 °C do 95 °C po rozvedení předchozích stupňů a ponechání roztoku při uvedené teplotě po dobu v rozmezí od 1 do 24 hodin k zajištění vysrážení aminofosfonové kyseliny,
- 35 (d) odfiltrování krystalků aminofosfonové kyseliny, a
- (e) promytí krystalků vody.

40 2. Způsob podle nároku 1, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že ve stupni (b) se případně provede zahřátí roztoku.

3. Způsob podle nároku 1 nebo 2, **vyznačující se tím**, že ve stupni (b) se případně provádí udržování roztoku při teplotě v rozmezí od 35 °C do 105 °C k vysrážení aminofosfonové kyseliny.
- 5
4. Způsob podle některého z nároků 1 až 3, **vyznačující se tím**, že po stupni (b) následuje provedení stupně (b-1), ve kterém se provádí zahřívání roztoku získaného ve stupni (b) při teplotě v rozmezí od 35 °C do 105 °C po dobu v rozmezí od 0,5 hodiny do 3 hodin k zajištění zahájení srážení kyseliny aminofosfonové.
- 10
5. Způsob podle některého z nároků 1 až 4, **vyznačující se tím**, že uvedeným roztokem kyseliny ve stupni (b) je roztok minerální kyseliny.
6. Způsob podle nároku 5, **vyznačující se tím**, že uvedenou minerální kyselinou je kyselina chlorovodíková.
- 15
7. Způsob podle některého z předchozích nároků 1 až 6, **vyznačující se tím**, že hodnota pH směsi ve stupni (b) po přidání roztoku ze stupně (a) je v rozmezí od 0 do 4.
8. Způsob podle některého z nároků 1 až 4, **vyznačující se tím**, že ve stupni (b-1) je doba zahřívání v rozmezí od 0,5 hodiny do 1 hodiny.
- 20
9. Způsob podle některého z nároků 1 až 4, **vyznačující se tím**, že ve stupni (b-1) je teplota zahřívání v rozmezí od 70 °C do 105 °C.
- 25
10. Způsob podle některého z nároků 1 až 4, **vyznačující se tím**, že ve stupni (c) je teplota roztoku v rozmezí od 25 °C do 45 °C.
11. Způsob podle nároku 10, **vyznačující se tím**, že časový interval je ve stupni (c) v rozmezí od 12 do 24 hodin.
- 30
12. Způsob podle některého z nároků 1 až 4, **vyznačující se tím**, že se stupně (a) až (e), včetně, opakují přinejmenším jednou.
13. Způsob podle některého z nároků 1 až 4, **vyznačující se tím**, že v případě čištění kyseliny ethylendiamintetra(methylenfosfonové) se stupeň (c) vypustí.
- 35
14. Způsob podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že se používá kyselina ethylendiamintetra(methylenfosfonová), připravená postupem, který zahrnuje reakci ethylendiaminu, kyseliny fosforité, kyseliny chlorovodíkové a formaldehydu nebo paraformaldehydu, a zahříváním tohoto reakčního média při teplotě varu pod zpětným chladičem, přičemž tento získaný produkt se z reakčního média odfiltruje před ochlazením.
- 40
15. Způsob podle nároku 14, **vyznačující se tím**, že se filtrace provede s reakčním médiem při teplotě varu pod zpětným chladičem.
- 45
16. Způsob podle nároku 14, **vyznačující se tím**, že ethylendiamin je ve formě hydrochloridu.
- 50

Konec dokumentu
