

177627



P A T E N T E
D E
I N V E N C I Ó N

177627

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DEL ACIDO ARABÓNICO" , a favor de la razón social suiza F. HOFFMANN-LA ROCHE & Cie., S.A., domiciliada en Basilea (Suiza).-

- . -

MEMORIA DESCRIPTIVA

El arabonato de calcio es muy apropiado para calcificar los huesos. Desgraciadamente, la falta de fósforo restringe su empleo general, pues la distribución simultánea de fósforo es de desear en la terapia del calcio.

5. P.A. Lavene y T. Mori han obtenido el ácido fosforibónico por degradación del ácido inosinofosfórico, y lo han aislado en estado de sal cálcica (Diario de química biológica, tomo 81, página 215, año 1929). Por otra parte, Neuberg y Collatz prepararon el ácido 5-fosfo-d-arabónico libre por degradación homóloga superior, es decir, del ácido d-fructosa-6-fosfórico, y lo aislaron en estado de sal de bario (Química de la Celulosa, tomo 17, página 125, año 1935). Pero estos autores no se interesaron por las propiedades terapéuticas de sus compuestos y no han hecho propuesta alguna en cuanto a la
10. investigación de derivados del ácido arabónico conteniendo simultáneamente calcio y fósforo.
- 15.

177627 17 ABR



- Se ha encontrado que, tanto el calcio como el fósforo, pueden entrar en la molécula del ácido arabónico, si se somete este ácido, o sus derivados, a una fosforilación directa y si se aíslan los productos fosforilados bajo forma de sus sales cálcicas. De esta manera se pueden incorporar al ácido arabónico hasta cuatro residuos fosfóricos esterificando el olido arabónico o el ácido arabónico, o bien las sales de este último. Siempre, el monoéster formado por la esterificación de una molécula de ácido arabónico con una molécula de ácido fosfórico, es el preferido, puesto que él contiene calcio y fósforo en la proporción de 2 : 1, que es la adecuada precisamente para usos terapéuticos. Además, la sal cálcica de este monoéster fosfórico es bien soluble en un porcentaje de fósforo análogo al del líquido gástrico, lo que tiene una gran ventaja en su distribución a los huesos respecto a las sales cálcicas de ésteres más fuertemente fosforilados.
- 5.
- 10.
- 15.

- Las sales fosfoarabónicas están preparadas partiendo del olido arabónico o del ácido arabónico, o todavía, partiendo de las sales y de los ésteres de este último, por reacción con agentes de fosforilación, tales como el oxiclорuro de fósforo. La reacción se efectúa en un disolvente orgánico básico tal como la piridina, o en su mezcla con un diluyente inerte tal como el dioxano. Se obtienen las sales de calcio haciendo reaccionar los ésteres así obtenidos con compuestos cálcicos, tales como el hidróxido de calcio o el cloruro de calcio.
- 20.
- 25.

EJEMPLO 1.

- Se disuelven 56 g. (0,378 mol.) de olido arabónico en 200 cm. cúbicos de piridina, y se enfría a -30°C., después se añade lentamente y agitando una solución fuertemente enfriada de 59 g. (0,385 mol.) de oxiclорuro de fósforo en 150 cm. cúbicos.
- 30.



1776277

- cos de piridina, teniendo cuidado de no dejar subir la temperatura a más de -15° C. Muy poco después empieza la reacción y el cloruro de piridina se precipita en cantidades crecientes. Una vez terminada la agregación del oxiclорuro, se deja reposar
5. la mezcla una media hora, a 0° C., después se añade agua con mucha precaución, y de tal manera que la temperatura no suba a más de 20° C., hasta que se tiene una solución completa de cloruro de piridina. En este momento el volumen de la solución es aproximadamente de 1 litro. Se decolora con carbón activo
10. y se alcaliniza muy débilmente con hidróxido de calcio. Se filtra el precipitado, lavado con agua, vuelto a meterlo en agua y adicionado con ácido clorhídrico, agitando hasta que el fósforo suba a 7. Se obtienen así 112 g. de un polvo blanco, inodoro e insípido que contiene 20,2 % de calcio y 10,5 % de fósforo. Los valores teóricos de la sal cálcica neutra del ácido monofosfoarabónico son 19,84 % de calcio y 10,23 % de fósforo.
- 15.

Se puede purificar este producto disolviéndolo en un ácido y precipitando esta solución por un álcali.

20. El producto es muy poco soluble en solución neutra; con un 7,1 de fósforo, por ejemplo, solamente 29 mg. en 100 cm. cúbicos, pero la solubilidad aumenta con la acidez. Así, se disuelven 1,4 g. en 100 cm. cúbicos con un fósforo de 5, y 3,5 g. en 100 cm. cúbicos con un fósforo de 2,1.

25. EJEMPLO 2.

Se disuelven 62 g. (0,419 mol.) de óxido arabónico en 150 cm. cúbicos de piridina, y se enfría a -10° C. Después se añade poco a poco y agitando una solución de 65 g. (0,424 mol.) de oxiclорuro de fósforo en 275 cm. cúbicos de piridina, agitando y controlando cuidadosamente la temperatura. El cloruro

30.

17 ABR.



177027

de piridina se precipita lentamente. Se deja enfriar una hora y media y se añade agua, teniendo cuidado de enfriar para prevenir una elevación de temperatura. Una vez terminada la reacción, se continúa agregando agua hasta la completa disolución del cloruro de piridina; después, y agitando, se alcaliniza débilmente con hidróxido de calcio. Filtrado el precipitado se disuelve nuevamente en ácido clorhídrico diluido, se decolora por medio ^{del} carbón activo y se precipita por la sosa cáustica; tiene fósforo de 7,5. Se enjuga, lava y seca. El producto es, como en el ejemplo 1º, un polvo blanco, insípido e inodoro.

Como es natural, queda sobreentendido que la protección que se recaba para la invención, no queda limitada a los Ejemplos de ejecución práctica indicados en la descripción, pues la protección se extiende a todas aquellas formas equivalentes basadas en la solución lograda por el invento.

NOTA

Hecha la descripción del presente invento, se hace constar que esta solicitud se acoge a la prioridad de la patente N° Ser. 585.799, depositada en los EE.UU. en fecha 30 de Marzo de 1945, y se declaran como nuevas y de propia invención, las siguientes reivindicaciones:

1º.- Procedimiento para la preparación de derivados del ácido arabónico, caracterizado por el hecho de que para la preparación de sales cálcicas de ácidos fosforabónicos, se trata el ácido arabónico, o uno de sus derivados, por un agente de fosforilación y que se aísla al producto de reacción

17/027 1748



bajo la forma de sal cálcica.

5. 2º.- Procedimiento para la preparación de derivados del ácido arabónico, caracterizado por el hecho de que para la preparación de una sal cálcica de un ácido fosforabónico, conteniendo calcio y fósforo en la proporción aproximada de 2:1, se trata una molécula del ácido arabónico, o de uno de sus derivados, con una molécula de un agente de fosforilación, y que se aísla el producto de fosforilación bajo forma de su sal cálcica neutra.

10. 3º.- Procedimiento para la preparación de derivados del ácido arabónico, caracterizado por el hecho de que, para la preparación de sal cálcica neutra del ácido monofosforabónico, se trata una molécula del ácido arabónico con una molécula de oxiclорuro de fósforo, y en que se aísla el producto monofosforilado bajo la forma de su sal cálcica neutra.

15. 4º.- Procedimiento para la preparación de derivados del ácido arabónico.

20. Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva, que consta de cinco hojas, foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 17 de Abril de 1947.

F. HOFFMANN-LA ROCHE & Cie., S.A.

p.a. JAIME ISERN

p. D.