

429540



PATENTE DE INVENCION

ES 4682

Int. Cl.: C07F//A61K; B01S

## *Memoria Descriptiva*

*sobre:*

PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE ACIDOS FOSFONICOS.

*Solicitante:* HENKEL & CIE.GmbH., entidad alemana, residente en  
Henkelstrasse 67, 4000 Düsseldorf-Holthausen, Re-  
pública Federal Alemana.

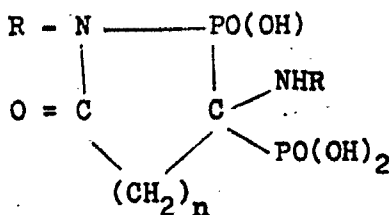
El objeto de la presente invención es un procedimiento para la obtención de nuevos ácidos fosfónicos cíclicos o sus sales hidrosolubles.

Es sabido que las monocarboxiamidas o nitrilos se  
5 pueden hacer reaccionar con trihaluros de fósforo ó tri-



haluros de fósforo y ácido fosforoso a los ácidos 1-amino-  
alcan-1,1-difosfónicos. Se ha demostrado ahora que tales  
reacciones con diamidas de ácido dicarboxílico de cadena cor-  
ta así como dinitrilos no dan en forma similar los ácidos  
5 tetrafosfónicos. Más bien se ha descubierto, sorprendente-  
mente, que mediante reacción de derivados de ácido dicarbo-  
xílico de fórmula  $X-(CH_2)_n-X$ , donde  $n = 1$  a  $3$  y  $X = -CH_2$ ,  
 $-CONH_2$  ó  $-CONHR$  ( $R =$  resto alquilo con  $1 - 6$  átomos de car-  
bono) con trihaluros de fósforo o bien trihaluros de fósfo-  
ro y ácido fosforoso, en la ulterior hidrólisis ácida se  
10 obtienen nuevos ácidos aminofosfónicos cíclicos de fórmula  
general I.

15



20

ó sus sales hidrosolubles.

Aquí  $R$  significa hidrógeno o un resto alquilo con  $1$  a  $6$  átomos  
de carbono y  $n = 1$  a  $3$ . Los compuestos de fórmula I se pue-  
den transformar fácilmente en sus sales.

25

La reacción se puede realizar, por ejemplo, fundien-  
do primeramente la dicarboxidiamida con ácido fosforoso y  
agregando lentamente  $PCl_3$  bajo agitación.

30

El producto de reacción que se forma, en la mayoría  
de los casos viscoso, se hidroliza a continuación mediante  
adición de agua. No es necesaria una adición de ácidos,



ya que el mismo producto de reacción tiene una reacción  
ácida. Sin embargo, partiendo del dicarboxidinitrilo, éste  
se puede disolver en un disolvente inerte, tal como por  
ejemplo dioxano ó hidrocarburos clorados y mezclar a conti-  
nuación con trihaluro de fósforo. Después se sigue agre-  
gando ácido fosforoso y, después de agregar agua, la solu-  
ción se hidroliza. En el procedimiento mencionado en últi-  
mo lugar se puede suprimir, en caso dado, también el ácido  
fosforoso. Como trihaluros del ácido fosfórico entran es-  
pecialmente en consideración el tricloruro fosfórico y el  
tribromuro fosfórico.

Este último ha demostrado ser especialmente adecua-  
do como reactante se emplean nitrilos.

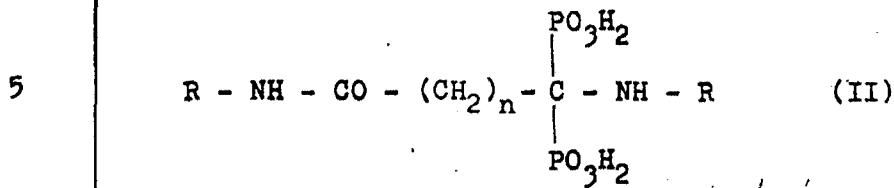
La proporción molar entre el derivado del ácido di-  
carboxílico y el compuesto de fósforo asciende de 1:2 a  
1:6, preferentemente 1:4. Como dicarboxidiamidas se pue-  
den emplear también aquellas en las cuales un átomo de hi-  
drógeno está sustituido, en los grupos amino, por un resto  
alquilo con 1 a 6, preferentemente 1 a 4 átomos de carbo-  
no.

Preferentemente se emplean los derivados de ácido  
dicarboxílico arriba mencionados del ácido malólico, ácido  
succínico y ácido glutárico.

Los nuevos ácidos aminofosfónicos cíclicos se obtie-  
nen frecuentemente como monohidratos y, mediante secado en  
el armario bajo vacío a unos 80°C, se pueden transformar  
en productos libres de agua de hidratación. Los pesos mo-  
leculares, determinados titrimétricamente, no permiten por  
lo pronto apreciar una diferencia entre el monohidrato de  
la fórmula estructural cíclica I y la estructura de cadena



abierta II a continuación:



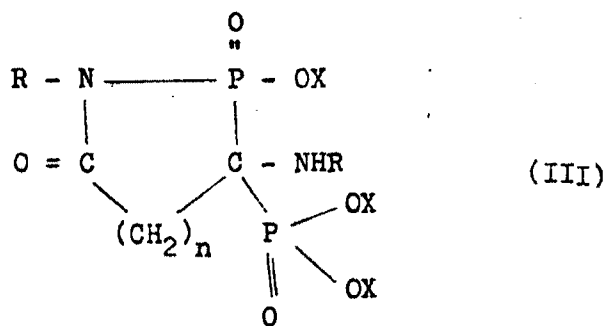
10  $n = 1 - 4$ , R = hidrógeno, resto alquilo con 1 - 6 átomos de carbono.

Sin embargo, mediante determinación del contenido de agua de cristal se puede asegurar que concuerda con la fórmula I y que los compuestos de fórmula II están presentes, como máximo, en cantidades subordinadas.

15 Los ácidos aminofosfónicos cíclicos se pueden, si se desea, transformar fácilmente en sales hidrosolubles, por ejemplo, por neutralización parcial o total con bases correspondientes. Las sales corresponden a la fórmula a continuación:

20

25



30

donde X significa hidrógeno, NH<sub>4</sub> ó un catión de metal, existiendo sin embargo como máximo 2 átomos de hidrógeno; R sig-



nifica hidrógeno ó un resto alquilo con 1 a 6, preferentemente 1 a 4 átomos de carbono y n es 1 a 4.

5 Los nuevos ácidos aminofosfónicos cíclicos son excelentes agentes secuestradores para iones metálicos polivalentes, especialmente iones de metal di- y trivalentes. Son especialmente adecuados como formadores de complejos para iones de metal alcalino-térreo, por lo que se pueden emplear en numerosas aplicaciones industriales, tales como, por ejemplo, en los medios de lavado y de limpieza, así como para 10 tratamientos de aguas; actúan como estabilizadores sobre los percompuestos.

Asímismo son adecuados como aditivos al yeso para retardar el fraguado y como agente licueficador de lodos.

15 En el retraso del fraguado del yeso pueden, por lo demás, emplearse además de los ácidos también las sales potásicas, sódicas o amónicas. Asímismo han demostrado ser adecuadas las correspondientes sales de litio, así como las sales de zinc y de magnesio.

20 Además, se pueden emplear en los agentes para el cuidado de la boca y de los dientes para evitar la formación de sarro.

25 La aptitud de los ácidos aminofosfónicos cíclicos, a emplear según la presente invención, para combatir el sarro y evitar la formación del sarro se desprende de su capacidad de inhibir, ya en pequeñas cantidades, en la precipitación de apatita de calcio la formación de cristales. La apatita de calcio, que se precipita en presencia de los ácidos aminofosfónicos cíclicos según la presente invención, es amorfa a los rayos X, contrario a la apatita cristalina 30. que se forma generalmente sin este aditivo.



Los nuevos ácidos aminofosfónicos cíclicos son adecuados como sustancias activas farmacológicas en preparados farmacéuticos. Presentan unos efectos terapéuticos y/o profilácticos en el tratamiento de un número de enfermedades que van ligadas con la deposición anormal o disolución de sales de calcio de difícil solubilidad en el cuerpo animal. Estas enfermedades se pueden subdividir en dos categorías:

1. Debido a una deposición anormal de las sales de calcio de difícil solubilidad, en la mayoría de los casos fosfato cálcico, se presentan en el cuerpo deformaciones óseas, endurecimiento patológicos de tejidos y deposiciones en órganos.

2. Debido a la disolución anormal de tejidos duros se presentan pérdidas en sustancia ósea dura que no se sustituye, o solo en forma imperfecta, por tejido cristalizante. Esta disolución va frecuentemente acompañada de concentraciones patológicamente altas de calcio y fosfato en el plasma.

Entre estas enfermedades se cuentan: la osteoporosis, osteodistrofia, enfermedad de Paget, Myositis ossificans, enfermedad de Bechterew, litiasis del hígado, riñón, vejiga, arterioesclerosis, artritis, bursitis, neuritis, tetania.

Para su aplicación en preparados farmacéuticos para el tratamiento de estas enfermedades, o bien para la profilaxis, entran en consideración, además de los ácidos fosfóricos libres, también sus sales farmacológicamente compatibles, tales como las sales sódicas, potásicas, amónicas y amónicas sustituidas, tales como las sales mono-, di- ó



5 trietanolamónicas. Se pueden emplear tanto las sales par-  
ciales en las cuales solo una parte de los protones ácidos  
están sustituidos por otros cationes, como también las sa-  
les completas, pero sin embargo tienen preferencia las sa-  
les parciales que en solución acuosa reaccionan aproxima-  
damente neutro (pH 5 - 9). Asimismo se pueden emplear las  
mezclas de las sales antes mencionadas.

10 La dosificación de los ácidos aminofosfónicos cíclic-  
cos puede ascender de 0,05 a 500 mg por kg de peso corpo-  
ral. La dosificación preferente asciende a 1 a 20 mg por  
kg de peso corporal y se puede administrar hasta 4 veces  
al día. Debido a una resorcpción limitada en administra-  
ción oral se precisan mayores dosificaciones. Las dosifi-  
caciones inferiores a 0,05 mg por kg de peso corporal in-  
15 fluencian la calcificación patológica o bien la solución  
de la sustancia ósea solo en forma inesencial. En dosi-  
ficaciones superiores a 500 mg/kg se pueden presentar a  
largo plazo efectos secundarios tóxicos. Las sustancias  
se pueden formular para su administración en tabletas, pí-  
20 doras, cápsulas o como soluciones inyectables. Para los  
animales, las sustancias se pueden emplear también como com-  
ponente del pienso o bien de aditivos al pienso.

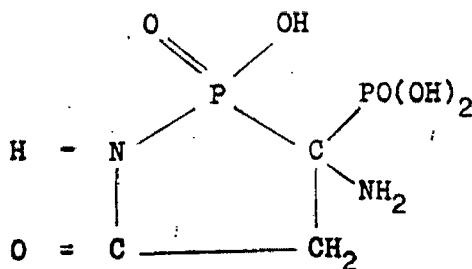
25 Ejemplo 1

Obtención de

---



5



10

2-hidroxi-2-oxo-3-amino-3-fosfonil-5-oxo-1,2-azafosfaciclo-  
pentano.

15

a) Bajo exclusión de humedad se funden, a 70°C, 102 g de  
diamida de ácido maléico (1,0 mol) y 164 g de H<sub>3</sub>PO<sub>3</sub> (2,0  
moles) y lentamente, bajo agitación, se mezcla con 175 cc  
de PCl<sub>3</sub> (2,0 moles). Se forma una masa amarilla, viscosa,  
que después de 4 horas se hidroliza con 1 l de H<sub>2</sub>O. Des-  
pués de filtrar con carbón activo se concentra el filtrado  
a 400 cc y con 4 l de etanol se precipita una sustancia  
cristalina, blanca. La sustancia se seca a 50°C en el ar-  
mario secador. El rendimiento en bruto asciende a 142 g  
^  
= 53% de la teoría.

20

25

b) 33 g de malodinitrilo (0,5 moles) se disuelven en  
200 cc de dioxano y, rápidamente, se mezcla con 140 cc de  
PBr<sub>3</sub> (1,5 moles). Bajo agitación se gotea entonces una so-  
lución de 41 g de H<sub>3</sub>PO<sub>3</sub> (0,5 moles) en 100 cc de dioxano.  
La solución amarilla se agita aún durante 4 horas y después  
se hidroliza con 500 cc de H<sub>2</sub>O. Después de filtrar con  
carbón activo se concentra la solución, el residuo se re-  
coge en 200 cc de H<sub>2</sub>O y con 2 l de etanol se precipita un

30



precipitado cristalino blanco. Rendimiento en bruto 50 g  
≅ 38% de la teoría.

5 El compuesto se aísla primeramente como dihidrato,  
el peso molecular determinado titrimétricamente asciende a  
266 (calculado 266,1)

Calculado. C 13.54 % H 4.54 % N 10.53 % P 23.28 %

Hallado . C 13.48 % H 4.20 % N 9.97 % P 23.05 %

10 Después de un secado más exacto se obtiene el com-  
puesto anhidro con un peso molecular de 228 (calculado 230).

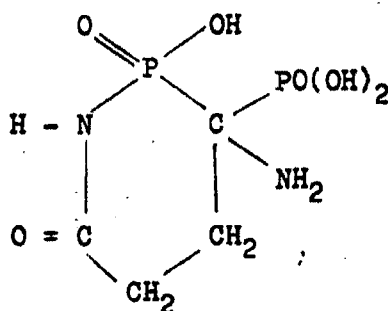
En el espectro infrarrojo muestra la sustancia una  
banda  $\nu_{CO}$  en  $1670\text{ cm}^{-1}$  y una banda  $\delta_{NH}$  en  $1615\text{ cm}^{-1}$ . P.f.  
180°C bajo descomposición.

15

### Ejemplo 2

Obtención de

20



25

2-hidroxi-2-oxo-3-amino-3-fosfonil-6-oxo-1,2-azafosfaciclo-  
hexano.

30

a) Bajo exclusión de humedad se funden, a 70°C, 232 g  
de diamida de ácido succínico (2,0 moles) y 328 g de  $H_3PO_3$



5 (4,0 moles) y lentamente, bajo agitación, se mezcla con 350 cc de  $\text{PCl}_3$  (4,0 moles). Después de 4 horas se hidroliza la masa amarilla viscosa formada con 2 l de  $\text{H}_2\text{O}$ . La solución se filtra a través de carbón activo, se concentra a 500 cc y con 3 l de etanol y 3 l de acetona se precipita una sustancia cristalina, blanca. Rendimiento en bruto 180 g = 35 % de la teoría.

10 b) 40 g de dinitrilo de ácido succínico (0,5 moles) se disuelven en 400 cc de dioxano y a  $70^\circ\text{C}$  se gotean lentamente 190 cc de  $\text{PBr}_3$ . Después de agitar durante otras 4 horas a  $70^\circ\text{C}$  se hidroliza la masa amarilla, viscosa, con 200 cc de  $\text{H}_2\text{O}$ . Después de filtrar a través de carbón activo se separa el dioxano y de la fase acuosa se precipita con 1 l de acetona una sustancia cristalina, blanca. Rendimiento en bruto  $16 \hat{=} 12$  % de la teoría.

15 El compuesto se obtiene primeramente como monohidrato, el peso molecular determinado titrimétricamente era de 260 (calculado 262,1).

20 Después de secar a  $80^\circ$  en el armario secador bajo vacío se obtiene el compuesto cíclico anhidro con un peso molecular de 244 (calculado 244).

Calculado.	C 19.68 %	H 4.13 %	N 11.48 %	P 25.38 %
Hallado .	C 19.66 %	H 4.07 %	N 11.24 %	P 25.32 %

25

El espectro infrarrojo de la sustancia muestra bandas  $\nu_{\text{CO}}$  muy anchas en  $1640 \text{ cm}^{-1}$ , que cubre la banda  $\sigma_{\text{NH}}$ . P.f.  $320^\circ\text{C}$  bajo descomposición.

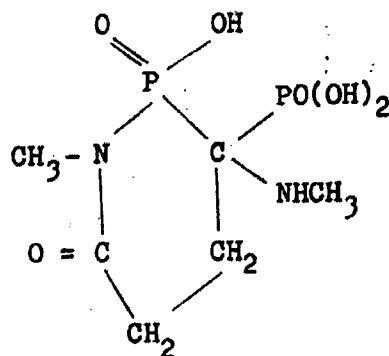
30



Ejemplo 3

Obtención de

5



10

1-metil-2-hidroxi-2-oxo-3-metilamino-3-fosfonil-6-oxo-1,2-azafosfaciclohexano.

15

Se funden a 70°C 72 g de N,N'-succinbismetilamida (0,5 moles) y 164 g de H<sub>3</sub>PO<sub>3</sub> (2,0 moles) y después se go-tean lentamente 175 cc de PCl<sub>3</sub> (2,0 moles). Se deja aún durante 5 horas a 70°C y después se hidroliza con 250 cc de H<sub>2</sub>O. La suspensión se filtra a través de carbón activo y del filtrado se precipita con 3 l de etanol y 1 l de ace-  
20 tona una sustancia blanca. Rendimiento en bruto 130 g <sup>^</sup> 90 % de la teoría.

20

Al secar a 50°C se precipita la sustancia como mono-  
hidrato, titrimétricamente se obtiene un peso molecular de  
25 290 (calculado 290).

25

Calculado. C 24.84 % H 5.56 % N 9.65 % P 21.35 %

Hallado . C 24.74 % H 5.56 % N 9.62 % P 21.40 %

30



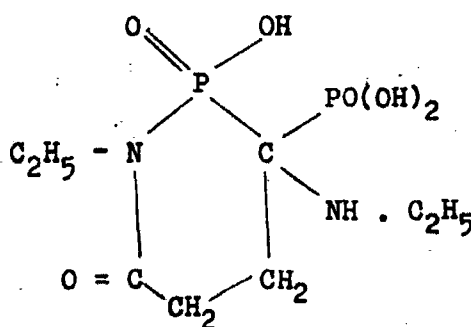
Después de un secado más exacto se obtiene el compuesto anular anhidro para el que se obtuvo un peso molecular de 272 (calculado 272).

5 El compuesto muestra en el espectro infrarrojo una banda  $\nu_{CO}$  en  $1665\text{ cm}^{-1}$ ; P.f.  $320^{\circ}\text{C}$ , bajo descomposición.

Ejemplo 4

Obtención de

10



15

1-etil-2-hidroxi-2-oxo-3-etilamino-3-fosfonil-6-oxo-1,2-azafosfacyclohexano.

20

En un matraz de 1 litro de capacidad se funden, a  $70^{\circ}\text{C}$ , 73,0 g de N,N'-succinbisetilamida (0,425 moles) y 140 g de  $\text{H}_3\text{PO}_3$  (1,7 moles) y, bajo agitación, se gotean lentamente 149 cc de  $\text{PCl}_3$  (1,7 moles). Después de 5 horas a  $70^{\circ}$  se hidroliza con 250 cc de  $\text{H}_2\text{O}$  y la suspensión formada se filtra a través de carbón activo. Del filtrado se precipita con 1 l de etanol y 1 litro de acetona el ácido fosfónico blanco. Rendimiento en bruto 88,5 g = 69 % de la teoría.

25

30

Después de secar durante 4 horas a  $80^{\circ}\text{C}$  en el armario secador se obtiene el compuesto anular anhidro. La de-



terminación titrimétrica del peso molecular da 299 (calculado 300,2).

Calculado. C 32.01 H 6.04 N 9.33 P 20.64 %

5 Hallado . C 31.60 H 6.20 N 9.21 P 20.4 %

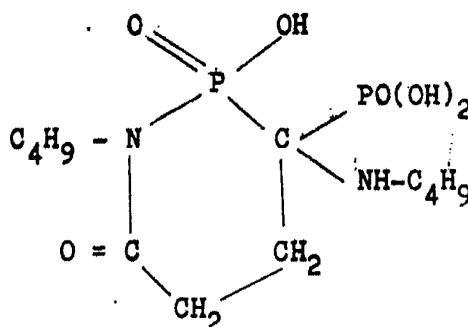
El espectro infrarrojo del compuesto muestra una banda  $\nu_{CO}$  fuerte en  $1605\text{ cm}^{-1}$ . P.f.  $240^{\circ}\text{C}$  bajo descomposición (sinteriza a partir de  $205^{\circ}\text{C}$ ).

10

Ejemplo 5

Obtención de

15



20

1- butil-2-hidroxi-2-oxo-3-butilamino-3-fosfonil-6-oxo-1,2-azafosfociclohexano

25

91,3 g de N,N'-succinbisbutilamida (0,4 moles) y 131 g de  $\text{H}_3\text{PO}_3$  (1,6 moles) se funden a  $70^{\circ}\text{C}$  y después se gotean lentamente 140,2 cc de  $\text{PCl}_3$  (1,6 moles). Se forma una masa amarilla, viscosa, que después de otras 6 horas a  $70^{\circ}\text{C}$  se hidroliza con 300 cc de  $\text{H}_2\text{O}$ . Después de filtrar la solución caliente con carbón activo se precipita del filtrado, con etanol y acetona, el ácido fosfónico blanco. Ren-

30



dimiento  $47 \text{ g} \hat{=} 31 \%$  de la teoría.

Después de secar brevemente a  $50^{\circ}\text{C}$  se presenta el compuesto como monohidrato. El peso molecular se determinó por titración en 377 (calculado 374).

5

Calculado. C 38,50 H 7.54 N 7.48 P 16.55 %

Hallado . C 38,31 H 7.37 N 7.63 P 15.91 %

10

Después se sigue secando a  $80^{\circ}\text{C}$  en el armario secador de vacío y se obtiene el compuesto anhidro. El peso molecular se determinó en 355 (calculado 356).

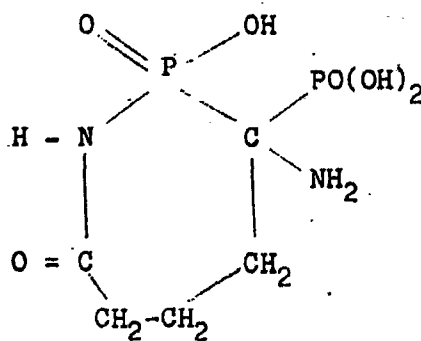
En el espectro infrarrojo muestra la sustancia una banda  $\nu_{\text{CO}}$  en  $1605 \text{ cm}^{-1}$ .

15

### Ejemplo 6

Obtención de

20



25

2-hidroxí-2-oxo-3-amino-3-fosfonil-7-oxo-1,2-azafosfacicloheptano

30

a) 55 g de glutarodiamida (0,42 moles) y 140 g de  $\text{H}_3\text{PO}_3$  (1,7 moles) se funden a  $70^{\circ}\text{C}$  y después se mezcla lentamente



te con 149 cc de  $\text{PCl}_3$  (1,7 moles), Después de otras 4 horas a  $80^\circ\text{C}$  se hidroliza con 400 cc de  $\text{H}_2\text{O}$  y la solución caliente se filtra con carbón activo. Del filtrado se precipita con etanol y acetona el ácido difosfónico blanco. Rendimiento en bruto  $40 \text{ g} \hat{=} 35 \%$  de la teoría.

5

b) 94 g de glutarodinitrilo (1,0 mol) se disuelven en 200 cc de dioxano y a  $35^\circ\text{C}$  se gotean lentamente 278 cc de  $\text{PBr}_3$  (3,0 moles). A continuación se calienta la mezcla a  $70^\circ\text{C}$  y lentamente se mezcla con una solución de 82 g de  $\text{H}_3\text{PO}_3$  (1,0 mol) en 200 cc de dioxano. Después de 16 horas a  $70^\circ\text{C}$  se hidroliza con 250 cc de  $\text{H}_2\text{O}$ , la solución se filtra con carbón activo y la fase acuosa se separa del filtrado. Con etanol y acetona se precipita el ácido fosfónico blanco. Rendimiento en bruto  $55 \text{ g} \hat{=} 20 \%$  de la teoría.

10

15

Después de un breve secado a  $50^\circ\text{C}$  se obtiene la sustancia como monohidrato. El peso molecular se determinó titrimétricamente en 276 (calculado 276).

20

Calculado. C 21.75 H 5.11 N 10.15 P 22.43 %  
Hallado . C 21.67 H 4.87 N 9.45 P 22.7 %

En el espectro infrarrojo de la sustancia se encuentra la banda  $\nu_{\text{CO}}$  en  $1660 \text{ cm}^{-1}$  y la banda  $\delta_{\text{NH}}$  en  $1615 \text{ cm}^{-1}$ . Después de secar a  $80^\circ\text{C}$  en el armario de vacío se obtiene la sustancia anhidro con un peso molecular de 260 (calculado 258). P.f.  $285^\circ\text{C}$  bajo descomposición.

25

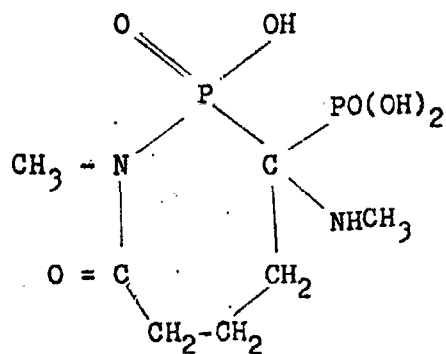
### Ejemplo 7

30

Obtención de



5



10

1-metil-2-hidroxi-2-oxo-3-metilamino-3-fosfonil-7-oxo-1,2-azafosfacicloheptano.

15

Se funden, a 70°C, 63,2 g de N,N'-glutarobismetilamida (0,4 moles) y 131 g de H<sub>3</sub>PO<sub>3</sub> (1,6 moles) y se gotea lentamente 140 cc de PCl<sub>3</sub> (1,6 moles). La masa amarilla, viscosa, formada se mantiene aún durante 6 horas a 70°C y después se hidroliza con 250 cc de H<sub>2</sub>O. La solución se hierve con carbón activo y se filtra. Después de enfriar se precipita con etanol y acetona el ácido fosfónico blanco. Rendimiento en bruto 57,5 g = 47 % de la teoría.

20

Después de secar a 50°C se obtiene la sustancia como monohidrato con un peso molecular de 305 (calculado 304).

25

Calculado. C 27.64 H 5.96 N 9.21 P 20.37 %  
Hallado . C 27.63 H 5.83 N 8.79 P 20.25 %

30

En el espectro infrarrojo de la sustancia la banda CO se encuentra en 1625 cm<sup>-1</sup>. Después de un secado energético se obtiene la sustancia libre de agua con un peso molecular de 285 (calculado 286). P.f. 274°C bajo descomposi-



ción.

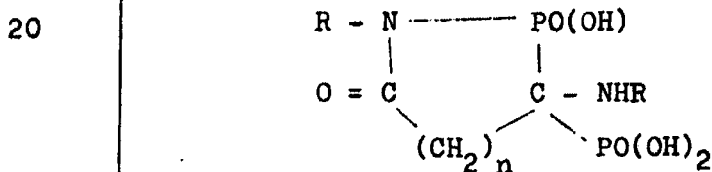
Ejemplo 8

Formación de complejo de calcio

5 Para comprobar la formación de complejo de calcio se empleó el ensayo modificado de Hampshire y se trabajó como descrito a continuación:

10 1 g del formador de complejo se disuelve en 50 cc de H<sub>2</sub>O ajustado con NaOH a un pH de 11. 50 cc de una solución de Ca<sup>2+</sup> (1470 mg de CaCl<sub>2</sub>.2H<sub>2</sub>O/l) se mezcla, en una sola vez, con 100 cc de solución de sosa (7,15 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>.10H<sub>2</sub>O/l). Desde una probeta se gotea entonces la solución del formador de complejo hasta que haya vuelto a disolverse el precipitado de carbonato de calcio.

15 En la columna izquierda de la tabla se han indicado, para mayor simplificación, solamente el valor de n y los distintos sustituyentes de R según la fórmula (I).



R = resto alquilo C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>

25 4 = 1 - 4

30



TABLA II

Sustancia n	R	Consumo de sustancia formadora de complejo	mg de CaCO <sub>3</sub> /g de sustancia	
		(cc)		
5	1	H	2.6	1040
	2	H	2.6	1040
	2	CH <sub>3</sub>	3.0	840
	2	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	2.25	1110
	3	H	3.1	810
10	3	CH <sub>3</sub>	3.8	660

Resultados prácticamente concordantes se obtienen si, en lugar de los ácidos, se emplean las correspondientes sales de sodio, potasio o amonio.

Ejemplo 9

Efecto de Threshold

La evitación de la precipitación de compuestos de calcio de difícil solubilidad mediante cantidades subestoi-  
quiométricas del formador de complejo se determinó a 60°  
y 95°C. Para ello se trabajó de la manera siguiente:

25 cc de agua de 80° se mezclan con una solución del formador de complejo (concentración 300 mg/l). Después se diluye con agua destilada a 70 cc, se agregan 25 cc de una solución de sosa, conteniendo 4 g/l, y se completa a 100 cc. Después de calentar durante 30 minutos a la temperatura indicada se separa el precipitado, en caso dado formado, y de una cantidad definida del filtrado claro se retira el formador de complejo con un intercambiador de anio



nes. Después se determina complexométricamente el contenido en calcio disuelto en esta muestra. En la tabla se indica la proporción de calcio disuelto en % de la cantidad de calcio empleada en total.

5            Con respecto a las indicaciones en la columna izquierda véase el ejemplo 8.

Tabla III

10	Sustancia		Temperatura °C	CaO en solución	CaO precipitado
	n	R			
	1	H	60°	76.1	23.9
			95°	87.7	12.3
15	2	H	60°	99.6	0.4
			95°	99.5	0.5
20	3	H	60°	99.6	0.4
			95°	99.5	0.5

Resultados prácticamente concordantes se obtienen si en lugar de los ácidos se emplean las correspondientes sales de sodio, potasio o amonio.

Ejemplo 10

Retraso en el fraguado de yeso

Masas de yeso en forma de yeso, estuco o en mezcla con aditivos tales como cal, arena, perlita o celulosa fra-



guan con relativa rapidez, por lo que se han de elaborar con rapidez. Un retraso en el tiempo de fraguado se puede lograr con los ácidos fosfónicos descritos y de esta manera facilitar grandemente la elaboración de los materiales.

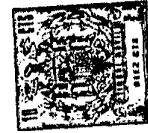
5 En los ejemplos siguientes se le agregó al agua el ácido fosfónico antes de mezclar con el yeso. En su lugar se pueden mezclar también sales hidrosolubles de los ácidos fosfónicos, especialmente las sales de litio, sodio, potasio y amonio con el yeso, o bien agregar poco después del  
10 mezclado del yeso. En detalle se hallaron los siguientes valores de fraguado, empleándose en cada caso 20,0 g de yeso y 9 cc de H<sub>2</sub>O. Como tiempo de fraguado se indica el período de tiempo durante el cual el yeso se puede aplicar y es fácil de elaborar.

15 Respecto a las indicaciones en la columna izquierda de la tabla véase el ejemplo 8.

Tabla IV

20

Sustancia	Cantidad	Tiempo de fraguado
n   R	(mg)	(min.)
-   -	-	15
1   H	45	50
25 2   H	45	210
2   CH <sub>3</sub>	45	100
2   C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	45	120
2   C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	45	120
3   H	45	120
30 3   CH <sub>3</sub>	45	100



Resultados comparables se obtienen al emplear las correspondientes sales de magnesio y de zinc.

Ejemplo 11

Aplicación farmacéutica

Los nuevos ácidos fosfónicos se caracterizan por una toxicidad aguda muy reducida. En los ratones se hallaron los siguientes valores LD<sub>50</sub>:

Respecto a las indicaciones en la columna izquierda véase el ejemplo 8.

Tabla V

n	Sustancia		Valor LD <sub>50</sub>
	R		
2	H		3.2 g/kg
3	H		10.0 g/kg

Comprobaciones esenciales para la eficacia de los compuestos en sistemas fisiológicos se realizaron en ensayos in vitro para volver a disolver "CaHPO<sub>4</sub>" recién precipitado, así como evitar la precipitación de NH<sub>4</sub>MgPO<sub>4</sub> a un pH de 7,4. El ensayo del "CaHPO<sub>4</sub>" se efectuó como sigue:

Mediante reunión de 25 cc de una solución de fosfato (1,38 g de NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>·H<sub>2</sub>O/l, ajustado a un pH de 7,4) y 25 cc de una solución de calcio (1,47 g de CaCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O/l, ajustado a un pH de 7,4), en una sola vez, se produce un pre-



cipitado de "CaHPO<sub>4</sub>". Desde una probeta se gotea tanto de una solución del formador de complejo (10 mg/cc) de manera que después de un tiempo de retraso de 1 hora se haya formado una solución clara.

5 Los resultados figuran en la tabla VI a continuación:

Tabla VI

n	Sustancia		Consumo de solución formadora de complejo (cc)	mg de "CaHPO <sub>4</sub> " g de sustancia
	R			
1	H		8.0	420
2	H		6.0	570
2	CH <sub>3</sub>		4.0	850
3	H		2.5	1350
3	CH <sub>3</sub>		5.0	680

10

15

Como ocasionalmente la segregación de NH<sub>4</sub>MgPO<sub>4</sub> es la causa de la formación de cálculos vesicales se comprobó también la inhibición de la precipitación de NH<sub>4</sub>MgPO<sub>4</sub> en soluciones acuosas a un pH de 7,4. El ensayo se realizó de la manera siguientes:

20

Una cantidad determinada de ácido fosfónico se pesa en una copa de vidrio y se disuelve con 25 cc de una solución de fosfato (13,799 g de NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>.H<sub>2</sub>O/l) así como 40 cc de H<sub>2</sub>O destilada y con NaOH se ajusta a un pH de 7,4. Después de agregar 25 cc de una solución de Mg<sup>2+</sup> y NH<sub>4</sub><sup>+</sup> (20,333 g de MgCl<sub>2</sub>.6H<sub>2</sub>O y 5,349 g de NH<sub>2</sub>Cl/l ajustado a un pH de 7,4) se completa con agua destilada a 100 cc. Se cubre la muestra y después de 72 horas se enjuicia la cantidad

25

30



y el aspecto del precipitado

Tabla VII

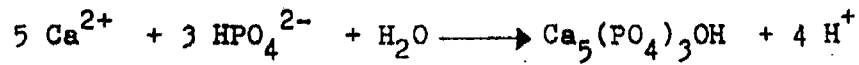
5	Sustancia		Cantidad (mg)	Precipitación después de 72 horas
	n	R		
	-	-	-	Claros cristales de $MgNH_4PO_4$ - forma de cristales normales
10	2	H	61 122	Pocos cristales de $MgNH_4PO_4$ - algo turbio Ningún cristal de $MgNH_4PO_4$ - fuerte enturbiamiento
15	2	CH <sub>3</sub>	145 217.5	Muy pocos cristales de $MgNH_4PO_4$ ningún enturbiamiento Ningún cristal de $MgNH_4PO_4$ - ningún enturbiamiento
20	3	H	68.5	Pocos cristales de $MgNH_4PO_4$ pero fuerte enturbiamiento
25	3	CH <sub>3</sub>	72 144	Pocos cristales de $MgNH_4PO_4$ ningún enturbiamiento Ningún cristal de $MgNH_4PO_4$ ningún enturbiamiento

a) Ensayo del retraso de cristalización

30 Las soluciones sobresaturadas de iones de  $Ca^{2+}$  y



HPO<sub>4</sub><sup>2-</sup> son relativamente estables, pero sin embargo, después de agregar gérmenes de apatita, cristalizan según:



5

bajo liberación de protones. La reacción se puede seguir fácilmente, por lo tanto, por titración de bases con pH constante.

10

400 cc de una solución 0,0008 molar de KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> se mezcla con 45 cc de una solución 0,012 molar de CaCl<sub>2</sub> y la solución clara se ajusta con KOH a un pH de 7,4 después de haberla templado a 35°C. Después de 90 minutos, durante los cuales no se varió el pH, se agrega una suspensión de 100 mg de hidroxilapatita en 50 cc de H<sub>2</sub>O. La cristalización que se inicia inmediatamente se sigue con pH constante mediante titración con KOH 0,05-n.

15

Agregando a la solución, antes de la adición de la apatita, una reducida cantidad de ácido aminofosfónico cíclico se presenta un gran retraso de la cristalización.

20

En la columna izquierda de la tabla se han indicado, para simplificar, solamente el valor n y los distintos sustituyentes de R según la fórmula (I) como indicado en el ejemplo 8.

25

Tabla VIII

Sustancia		Retraso en la cristalización en % después de	
n=	R=	4 horas	8 horas
2	CH <sub>3</sub>	84	76
3	H	96	96

30



b) Evitación de la calcificación de aortas de ratas

La eficacia de los ácidos aminofosfónicos cíclicos para evitar la sedimentación anormal de cal se puede demostrar in vivo en las ratas, como sigue:

5 Este ensayo se basa en la observación de que altas dosis de vitamina D<sub>3</sub> provocan una fuerte calcinación en la aorta de las ratas. 30 ratas hembra con un peso de 150 - 200 g se subdividen en tres grupos, cada uno de 10 animales. Durante el período de ensayo reciben éstas la dieta normal y agua de la red ad libitum. Un grupo de 10 animales no recibe ningún ulterior tratamiento. Otro grupo de animales recibe del 3º al 7º día, diariamente, 75.000 unidades de vitamina D<sub>3</sub> a través de una sonda. El tercer grupo recibe asimismo desde el 3º al 7º día 75.000 unidades de vitamina D<sub>3</sub> diarias a través de una sonda y adicionalmente, 15 asimismo en forma oral, 10 mg de ácido aminofosfónico cíclico del 1º al 10º día. Después de 10 días los animales se matan y sus aortas se preparan y se secan durante 12 horas a 105°C. Después de determinar el peso en seco, las 20 aortas se incineran, el residuo se disuelve y fotométricamente, por llameado, se determina el calcio. El tratamiento con ácido aminofosfónico cíclico redujo considerablemente en las ratas la calcificación de las aortas, inducido por la vitamina D<sub>3</sub>

25

Ejemplo 11

Preparados cosméticos

Como receta base para pastas de dientes son adecuadas las siguientes formulaciones:

30



	a)	Glicerina	60,0 partes en peso		
		Agua	13,5	"	"
		Celulosa carboximetilica sódica	0,6	"	"
5		Exerogel de ácido silícico	20,0	"	"
		Laurilsulfato sódico	2,0	"	"
		Aceites etéricos	1,0	"	"
		Edulcorante	0,4	"	"
10		Ácido aminofosfónico cíclico	2,5	"	"
	B)	Glicerina	30,0	"	"
		Agua	18,5	"	"
		Celulosa carboximétrica sódica	1,0	"	"
15		Hidróxido de aluminio	44,0	"	"
		Laurilsulfato sódico	1,0	"	"
		Acido silícico pirógeno	1,5	"	"
20		Aceites etéricos	1,5	"	"
		Edulcorante	0,5	"	"
		Acido aminofosfónico cíclico	2,0	"	"
25		Como receta básica para un agua para el enjuague de la boca es adecuada la siguiente combinación:			
		Alcohol, etílico	19,5 partes en peso		
		Glicerina	7,5	"	"
30		Agua	70,0	"	"



	Aceites etéricos	0,2 partes en peso		
	Laurilsulfato sódico	0,1	"	"
	Antiséptico (Clorotimol)	0,1	"	"
	Edulcorante	0,1	"	"
5	Acido aminofosfónico			
	cíclico	2,5	"	"

Como ácido aminofosfónico se emplea uno de los compuestos descritos en los ejemplos 1- 7.

10 Mediante un uso regular de las aguas para el enjuague de la boca y/o de las pastas dentífricas con un contenido en los mencionados ácidos aminofosfónicos cíclicos se puede reducir considerablemente el desarrollo de sarro. Se evita ampliamente la formación de sarros compactos duros.

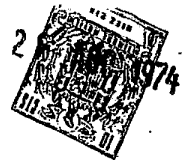
15

N O T A

20 Descrita suficientemente la naturaleza del invento así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a una solicitud de Patente presentada en la República Federal Alemana con el

25 número P 23 43 195.0 de 27 de agosto de 1973, acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España, sobre : PROCEDIMIENTO

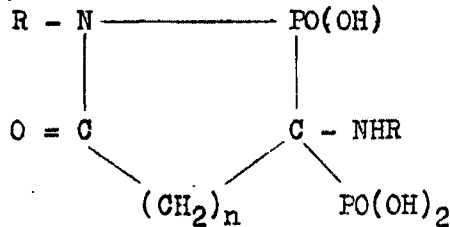
30 PARA LA OBTENCION DE ACIDOS FOSFONICOS ; caracterizándose



por lo siguiente:

1.- Procedimiento para la obtención de ácidos fosfónicos de fórmula

5



10

o de sus sales hidrosolubles, donde R significa hidrógeno o un resto alquilo con 1 a 6 átomos de carbono y n representa 1 a 4, caracterizado porque derivados de ácido dicarboxílico de fórmula X-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-X, donde n = 1 a 4 y X significa CN, -COO NH<sub>2</sub> ó -COONHR (R = hidrógeno o un resto alquilo con 1 a 4 átomos de carbono) se hacen reaccionar con trihaluros de fósforo o ácido fosforoso y trihaluros de fósforo, se hidroliza acidamente el producto de reacción y, en caso dado, se transforma en sales.

15

20

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la reacción de los derivados de ácido dicarboxílico con los compuestos de fósforo se efectúa en una proporción de 1:2 a 1:6, preferentemente de 1:4.

25

3.- Procedimiento para la obtención de ácidos fosfónicos, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 28 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

26 AGO. 1974

HENKEL & CIE. S.A.

30

J. GARCIA BRAYO Y MODESTO  
 por el Firmante J. GARCIA BRAYO