

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



| | | |
|---------|--|----------|
| (18) ES | (11) NUMERO 450645 | (19) A 1 |
| (21) | (22) FECHA DE PRESENTACION 1 julio 1977 | |

PATENTE DE INVENCION

| | | |
|---|----------------------------|-----------------------------|
| (30) PRIORIDADES: (31) NUMERO 701.869 | (32) FECHA 1 julio 1976 | (33) PAIS Estados Unidos |
|---|----------------------------|-----------------------------|

| | | |
|--------------------------|--|--|
| (47) FECHA DE PUBLICIDAD | (51) CLASIFICACION INTERNACIONAL C07F//A61K | (62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA |
|--------------------------|--|--|

| |
|--|
| (64) TITULO DE LA INVENCION "PROCEDIMIENTO DE OBTENCIÓN DEL ÁCIDO 2-FOSFONOXIBENZOICO Y SALES DEL MISMO". |
|--|

| |
|---|
| (71) SOLICITANTE (S) J. URIACH Y CÍA., S. A. |
|---|

| |
|---|
| DOMICILIO DEL SOLICITANTE Barcelona, calle Bruch, 49 |
|---|

| |
|--|
| (72) INVENTOR (ES) Don Antonio Carmelo MARIN MOGA y Doña Emilia FRANCIA BARRA |
|--|

| |
|-------------------|
| (73) TITULAR (ES) |
|-------------------|

| |
|--|
| (74) REPRESENTANTE Don Ignacio PONTI GRAU |
|--|

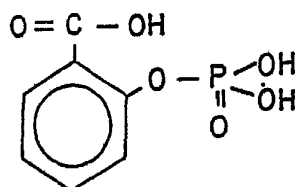
La presente invención se refiere a un procedimiento para la obtención de un nuevo compuesto con aplicación farmacéutica, cuya estructura química corresponde al ácido 2-fosfonoxibenzoico y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

La importancia del ácido salicílico y sus derivados como agentes terapéuticos es bien conocida pero casi todos ellos presentan serios inconvenientes. El ácido salicílico es un compuesto insoluble y causa serios trastornos gástricos, siendo por tanto su uso terapéutico muy limitado. Su derivado acetilado (aspirina) ha sido usado durante largo tiempo con éxito en terapéutica, pero su insolubilidad en medio ácido hace que la substancia se adhiera en forma sólida a las paredes del estómago, provocando frecuentes intolerancias gástricas y al mismo tiempo que dando lugar a una pobre absorción, ya que el medicamento pasa lentamente al intestino.

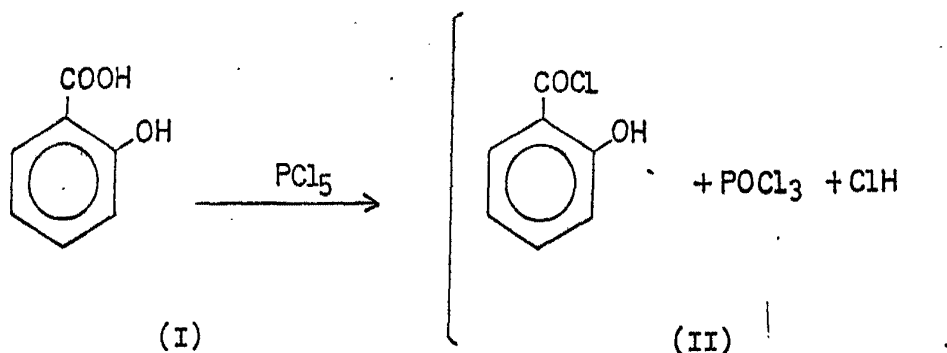
Durante largo tiempo se han intentado sintetizar derivados solubles del ácido acetilsalicílico. Así, se han sintetizado y propuesto para uso terapéutico diferentes sales solubles con metales alcalinos y alcalino-térreos o con bases orgánicas. Sin embargo, las sales metálicas no son muy estables y además las dosis terapéuticas de las mismas aportan cantidades notables de cationes metálicos, los cuales a menudo están contraindicados. Las sales con compuestos básicos orgánicos carecen normalmente de estabilidad en composiciones farmacéuticas. El ácido acetilsalicílico es una substancia muy sensible a la hidrólisis con formación

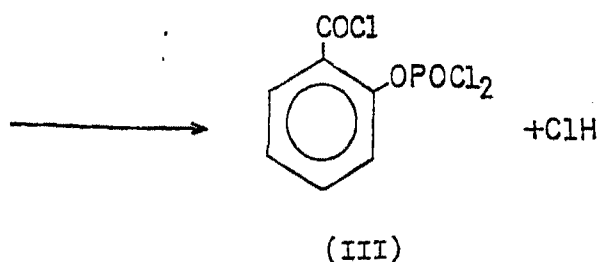
de ácido salicílico libre, que aumenta su incompatibilidad, y ácido acético, que es organolépticamente inaceptable.

El compuesto cuyo procedimiento de obtención se reivindica es un derivado muy soluble del ácido salicílico a cualquier pH y se ha encontrado que posee propiedades terapéuticas ventajosas. Su estructura química corresponde a la fórmula siguiente:

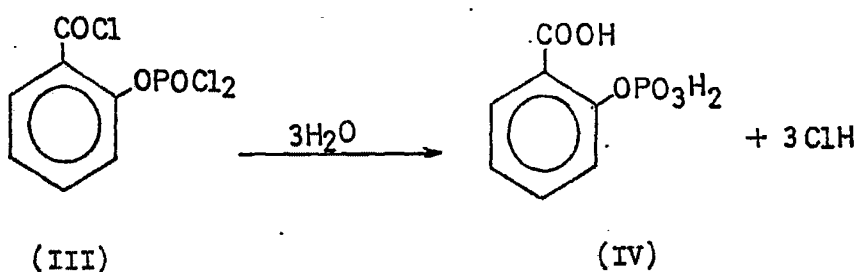


El proceso para su preparación comprende el tratamiento del ácido salicílico comercial (I) con pentacloruro de fósforo. La reacción comprende una primera etapa en la cual el grupo carboxilo del ácido salicílico (I) se convierte por la acción del PCl_5 en el correspondiente cloruro de ácido (II) con desprendimiento de ácido hidroc্লórico y formación de oxiclорuro de fósforo, el cual reacciona inmediatamente con el grupo fenólico, dando lugar a un tricloruro de ácido (III):





En una segunda etapa se hidroliza el tricloruro de ácido (III) con agua, resultando el ácido 2-fosfonoxibenzoico (IV):



La reacción se lleva a cabo en una sola etapa, que incluye la cloración, fosfonación e hidrólisis. El producto final se separa de la mezcla reaccionante por precipitación con un disolvente orgánico inerte y seguidamente se somete a purificación.

A continuación se citan algunos ejemplos no limitativos del contenido de dicha invención.

EJEMPLO 1

138,12 g (1 mol) de ácido 2-hidroxi benzoico (ácido salicílico) se tratan con 208,27 g (1 mol) de pentacloruro de fósforo añadido en pequeñas porciones, en un aparato adecuado, totalmente seco. La mezcla reaccionante licúa por sí sola y entonces se calienta en un baño de agua

a 70-75°C con fuerte agitación durante una hora.

Transcurrido este tiempo, la mezcla reaccionante se enfría rápidamente por inmersión en un baño de agua fría a 0-5°C y se añaden 250 ml de acetona anhidra. La agitación se continúa durante unos minutos y entonces se añaden a la mezcla 400 ml de benceno anhidro. Cuando la temperatura se ha enfriado por debajo de 0-5°C, se hidroliza el tricloruro de ácido por adición lenta de 54,1 g (3 moles) de agua. Se desprende calor y se deja calentarse hasta 20-25°C. El ácido 2-fosfonoxibenzoico comienza a precipitar y entonces se hace burbujear nitrógeno seco a través de la mezcla, a fin de eliminar el ácido clorhídrico formado como sub-producto de la reacción. Dado que el compuesto es muy soluble en acetona, se completa la precipitación añadiendo 1000 ml de benceno anhidro. Entonces se enfría la mezcla otra vez a 0-5°C y se mantiene a esta temperatura durante 3-4 horas. Se filtra el sólido, se lava con benceno anhidro y se seca en una corriente de aire caliente. Así se obtienen 190 g (87% de rendimiento) de producto bruto.

El producto se purifica entonces por el método siguiente:

Se calientan hasta ebullición 1600 ml de acetona seca a la que se añaden 190 g de producto bruto. Si el producto no se disuelve totalmente, se puede añadir un poco de agua hasta que la disolución se vuelva completamente transparente; sin embargo no se deben añadir más de 10 ml, porque el producto es muy soluble en agua y la precipitación podría ser afectada negativamente por un exceso de la misma.

La disolución resultante se trata con carbón activo y entonces se añaden 2600 ml de benceno anhidro. La mezcla se deja toda la noche a 0-5°C, lo cual provoca la precipitación del ácido 2-fosfonoxibenzoico puro. El producto se filtra, se lava con benceno anhidro y se seca en una estufa a 40-50°C con circulación de aire. Así se obtienen 165-170 g (75% de rendimiento) de un sólido blanco (punto de fusión 168-170°C).

Análisis:

10 Calculado para $C_7H_7O_6P$
38,55% C; 3,24% H; 44,01% O; 14,20% P

Hallado:

38,32 - 38,61% C; 3,30 - 3,28% H; 43,72 - 44,10% O;
14,07 - 14,30% P.

15 Los ensayos cualitativos de fenol libre e iones cloruro fueron negativos.

Se pueden preparar sales farmacéuticamente aceptables del ácido 2-fosfonoxibenzoico por métodos convencionales. La preparación de las sales mono- y di- sódica se describen en los siguientes ejemplos.

20

EJEMPLO 2

Preparación de la sal monosódica del ácido 2-fosfonoxibenzoico.

25 10,9 g (0,05 moles) de ácido 2-fosfonoxibenzoico, preparado de acuerdo con el método descrito en el ejemplo 1, se disuelven en 40 ml de alcohol etílico absoluto y se añaden lentamente con agitación mecánica 50 ml de una disolución alcohólica 1N de etóxido sódico. La mezcla se enfría

fuertemente y la sal sódica precipitada se filtra, se lava con etanol absoluto y se seca al vacío sobre un agente deshidratante.

Así se obtienen 10,9 g (91% de rendimiento) de un sólido blanco de punto de fusión 172-175°C.

Análisis:

Calculado para $C_7H_6O_6P \cdot Na$

35,02% C; 2,52% H; 39,99% O; 12,90% P; 9,58% Na

Hallado:

34,97 - 35,38% C; 2,46 - 2,57% H; 39,74 - 40,02% O;
12,77% - 12,95% P; 9,52 - 9,67% Na

El ensayo cualitativo para grupos fenólicos libres es negativo.

EJEMPLO 3

Preparación de la sal disódica del ácido 2-fosfonoxibenzoico.

10,9 g (0,05 moles) de ácido 2-fosfonoxibenzoico, preparado de acuerdo con el método descrito en el ejemplo 1, se disuelven en 40 ml de alcohol etílico absoluto y se añaden lentamente con agitación mecánica 100 ml de una solución 1N alcohólica de etóxido sódico. La mezcla se enfría bien y la sal sódica precipitada se filtra, se lava con etanol absoluto y se seca al vacío sobre un agente deshidratante.

Así se obtienen 12,6 g (97% de rendimiento) de un sólido blanco, punto de fusión $> 350^\circ C$.

Análisis:

Calculado para $C_7H_5O_6P Na_2$

32,08% C; 1,92% H; 36,63% O; 11,82% P; 17,55% Na

Hallado:

32,08 - 32,11% C; 1,97 - 2,07% H; 36,52 - 36,76%O;

11,88 - 11,89% P; 17,48 - 17,53% Na

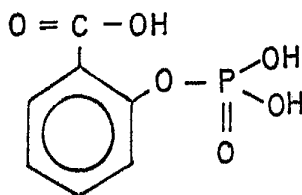
5 El ensayo cualitativo para grupos fenólicos libres es negativo.

La actividad analgésica, antipirética y antiinflamatoria, así como la toxicidad aguda, tolerancia local y niveles hemáticos del ácido 2-fosfonoxibenzoico han sido de-
10 terminados por métodos convencionales, tomando el ácido acetilsalicílico como compuesto de referencia.

Serán independientes del objeto de la invención, los aparatos utilizados para la puesta en marcha del proceso descrito, aplicaciones ulteriores del producto obtenido,
15 y, en general, todos cuantos detalles accesorios puedan presentarse, siempre que no aparten al conjunto de su esencialidad.

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento de obtención del ácido 2-fosfonoxibenzoico y sales del mismo, cuyo ácido responde a la fórmula:



que consiste esencialmente en tratar en una sola etapa el
 5 ácido 2-hidroxibenzoico con pentacloruro de fósforo, para
 obtener un tricloruro de ácido intermedio que se hidroliza
 con agua, seguido por precipitación del producto de reac-
 ción con un disolvente orgánico.

2. Procedimiento de obtención del ácido 2-fos-
 10 fonoxibenzoico y sales del mismo, según la reivindicación
 1, que se caracteriza por el hecho de que para la obtención
 de las sales mono y disódica se trata una disolución al-
 cohólica de ácido 2-fosfonoxibenzoico con la cantidad este-
 quiométrica de etóxido sódico disuelto en alcohol absoluto.

15 3. Procedimiento de obtención del ácido 2-fos-
 fonoxibenzoico y sales del mismo.

La presente memoria consta de nueve hojas.

Barcelona, 1 de julio de 1977

J. URIACH Y CÍA., S. A.
 P.a.

m Ce