

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA
Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

1978
Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la memoria adjunta.

ES	NÚMERO	471259	AI
	FECHA DE PRESENTACION	29 Junio 1.978	

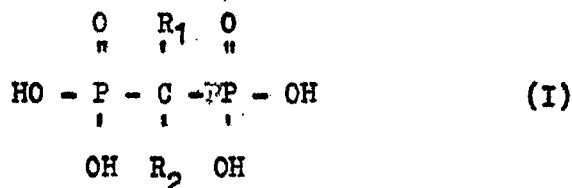
PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES: 31 NUMERO		32 FECHA	33 PAIS
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07F/AB1K		62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
54 TITULO DE LA INVENCION "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE ACIDO 1-HIDROXI-1, 1-ETILIDENDIFOSFONICO Y DE SU SAL DISODICA"			
71 SOLICITANTE (S) Laboratorios Rubió, S.A.			
DOMICILIO DEL SOLICITANTE Berlínés, 39.- BARCELONA.-			
72 INVENTOR (ES) D. Salvador y D. Pelayo Rubió Zurita			
73 TITULAR (ES) el solicitante			
74 REPRESENTANTE DON VICENTE OCHOA SOUTO			

MEMORIA DESCRIPTIVA

5 La invención se refiere a un procedimiento para la elaboración de ácido 1-hidroxi-1, 1-etilidendifosfónico, así como la de su sal disódica, así como al empleo de la sal disódica del ácido 1-hidroxi-1, 1-etilidendifosfónico en el tratamiento de las enfermedades reumáticas.

Los derivados del ácido difosfónico (fórmula I) se conocen desde hace cerca de un siglo.



10 La obtención del ácido 1-hidroxi-1, 1-etilidendifosfónico (fórmula I; $\text{R}_1 = \text{CH}_3$, $\text{R}_2 = \text{OH}$) fué descrita por H. von Baeyer y K.A. Hofmann en "Perichte" 30, --- 1973 (1897); los Autores se apoyaron en anteriores trabajos de N. Menschutkin del año 1865, el cual describía --- una reacción entre acetyl-cloruro y ácido fosfónico.

15 Debido a las propiedades de agentes copuladores de cationes que poseen estos ácidos difosfónicos, en particular también el ácido 1-hidroxi-1, 1-etilidendifosfónico como agente para la fijación de cationes de calcio, hallan un amplio empleo como formadores de quelatos, desin-crustantes, ablandantes de aguas, etc.

20 El reciente descubrimiento de las propiedades terapéuticas de la sal sódica del ácido 1-hidroxi-1, --- 1-etilidendifosfónico en las afecciones reumáticas han --- conducido a una detallada investigación de la obtención

25 en estado puro del ácido 1-hidroxi-1, 1-etilidendifosfónico, así como de la de su sal sódica, que puede ser terapéuticamente empleada.

30 Por lo tanto, es meta de la invención el lograr un procedimiento mediante el cual el ácido 1-hidroxi-1, 1-etilidendifosfónico, así como su sal disódica puedan ser obtenidos de forma sencilla con un gran rendimiento, pero principalmente con una elevada pureza, o sea libre de impurezas indeseadas. Constituye un problema en la obtención en estado puro del ácido 1-hidroxi-1, 1-etilidendifosfónico y de su sal disódica la presencia de ácido acético como impureza. Este ácido en su forma de sal sódica no se puede prácticamente separar de la sal disódica del ácido 1-hidroxi-1, 1-etilidendifosfónico.

40 La meta de la invención es alcanzada al elaborar ácido 1-hidroxi-1, 1-etilidendifosfónico por reacción de tricloruro fosfórico con ácido acético en exceso, hidrólisis y separación completa del ácido todavía presente en la mezcla de reacción, antes de transformar el ácido 1-hidroxi-1, 1-etilidendifosfónico libre de ácido acético en la sal disódica.

50 El método de obtención del ácido 1-hidroxi-1, 1-etilidendifosfónico a partir del tricloruro de fósforo y ácido acético según la reacción común entre tricloruro fosfórico y ácidos orgánicos ya descrita por B.T. Brooke en "J. Americ. Chem Soc. 34, 492 (1912), supera en comodidad y rendimiento la transformación descrita por von Baeyer del acetilcloruro y el ácido fosfónico.

55 Por lo tanto, en un aspecto se refiere el invento a un sencillo procedimiento para la elaboración de ácido 1-hidroxi-1, 1-etilidendifosfónico, con un gran rendimiento; según el otro aspecto, se refiere el procedimiento a la obtención en estado puro de ácido 1-hidroxi-1, 1-etilidendifosfónico, así como de su sal disódica.

Según todo lo cual es objeto del invento un --
60 procedimiento para la elaboración de ácido 1-hidroxi-1, -
1-etilidendifosfónico, así como de su sal disódica por --
reacción del tricloruro fosfórico con ácido acético, ca-
racterizado por la reacción del tricloruro fosfórico con
65 más de 3, preferentemente más de 4 moles, en especial con
el septúplo exceso molar de ácido acético; a continuación
la separación por completo del cloruro de hidrógeno que -
se forma, añadiendo después agua que separa por completo
el ácido acético presente en la mezcla de reacción y la -
transformación, en caso dado, del ácido puro, libre de --
70 ácido acético por adición de la cantidad necesaria de le-
jía sódica acuosa, a sal disódica y la evaporación a se-
quedad de la solución acuosa de esta sal para el aisla-
miento de la sal anhidra.

La completa separación del ácido acético de la -
75 mezcla de reacción es vigilada, o bien, determinada por -
espectroscopia de resonancia nuclear.

La reacción de mezcla es mantenida a temperatura
ambiente interno, primariamente breve tiempo, preferente-
mente alrededor de 1/2 hora; seguidamente se aumenta a --
80 temperatura media, superior a aproximadamente 50°C, con -
preferencia a aproximadamente 60°C, manteniéndose a esta
temperatura discretamente aumentada durante por lo menos
2, preferentemente 2 hasta 4 horas. Con cuidado debe pro-
cederse al aumento de la temperatura y al gobierno de la
85 reacción durante este estudio, ya que la transformación -
está asociada al desprendimiento de cloruro de hidrógeno,
que puede ser muy violenta. Después de transcurrir el --
tiempo indicado se aumenta de nuevo la temperatura de la
mezcla de reacción, concretamente aproximadamente 110 --
90 hasta 120°C, hasta que se constate que el desprendimiento
de cloruro de hidrógeno ha cesado. Es conveniente recoger
el cloruro de hidrógeno en una solución alcalina. Trás --
adición de agua y separación total del cloruro de hidróge

95 no se separa convenientemente por destilación, el exceso de ácido acético así como el agua; pudiéndose destilar - la mayor parte a presión normal, el resto a presión reducida. Es conveniente que la duración total de la separación del ácido acético sea de aproximadamente 18 horas.

100 Es recomendable el empleo de presión reducida - para la separación de los últimos restos del ácido acético y del agua, para así evitar la descomposición del ácido difosfónico a elevadas temperaturas, a las cuales se podrían inflamar los vapores de aquél.

105 Para facilitar la separación del ácido acético puede añadirse a la mezcla de reacción un agente de arrastre apropiado, por ejemplo etanol o propanol.

110 La integridad de la separación completa del ácido acético que como impurezas estorba en el producto final deseado, tiene lugar mediante control de los espectros de resonancia nuclear de la mezcla de reacción - en el curso de la separación del ácido acético. Los protones metílicos del ácido acético presentan en el espectro de resonancia nuclear magnética un "singlete" a 8.4,, que a pesar de la absorción del "tripleto" del grupo metílico del ácido difosfónico centrado a 8.1. es reconocible. El desdoblamiento del "tripleto" del grupo metílico del ácido difosfónico está determinado por el acoplamiento de los protones metílicos con ambos átomos de fósforo ($J = 16 \text{ Hz}$). La separación del ácido acético se prosigue por eso tanto tiempo hasta que en el espectro de RNM de la mezcla de reacción no se perciba ya señal alguna de los protones metílicos del ácido acético.

125 De esta forma se obtiene ácido 1-hidroxi-1, 1-etilidendifosfónico muy puro, que precipita de forma cristalina. Para la transformación en la sal disódica, se titula una porción del ácido puro con lejía sódica -

0,1 normal frente a fenolftaleína como indicador, calculándose a partir de aquí el volumen de lejía sódica necesaria para la neutralización de dos de los cuatro grupos hidroxílicos ácidos del ácido difosfónico o el residuo sólido de ácido puro obtenido se gradúa a un pH entre 5,1 y 5,4 mediante lejía sódica acuosa; este pH corresponde al valor del pH de la hidrólisis de la sal disódica. a --
130 continuación se evapora al vacío la solución acuosa de --
135 la sal disódica y seguidamente se seca en la estufa a --
120°C el producto cristalino obtenido.

La sal disódica obtenida está libre de acetatos, que debido al carácter ácido de la sal disódica se transformaría por lo menos parcialmente en ácido acético, lo que prestaría al producto el típico olor intensamente --
140 penetrante e indeseable del ácido acético. Objeto de la invención es además el empleo de la sal disódica del --
ácido 1-hidroxi-1, 1-etilidendifosfónico, en particular, la sal disódica obtenida pura según el procedimiento --
145 propio del invento; sal a emplear en el tratamiento de --
las afecciones reumáticas.

Por lo tanto, una preparación farmacéutica para la terapéutica de las enfermedades reumáticas contendrá la sal disódica del ácido 1-hidroxi-1, 1-etilidendifosfónico, en particular una sal disódica obtenida en forma --
150 pura según el procedimiento propio de la invención, asociada a los habituales excipientes.

.-----.

EJEMPLO.-

A temperatura ambiente interior se añaden lentamente agitando 1715 g. (12,5 moles) de tricloruro fosfórico a 4500 g. de ácido acético (75 moles). A través de un refrigerador de reflujo se separa el cloruro de hidrógeno que se desprende. Manténgase la mezcla de reacción durante 1/2 h. a temperatura ambiente interior; aumentándose la temperatura a continuación a 60°C. Manténgase esta temperatura última durante 2 hasta 4 horas, o bien, manténgase aquella mientras tenga lugar un suave desprendimiento de cloruro de hidrógeno. A continuación se aumenta la temperatura a 120°C, hasta que todo el cloruro de hidrógeno se haya destilado. Se procede a enfriar y se añade 2500 g. de agua. A continuación destílese esta mezcla de reacción, absorbiéndose agua y ácido acético. Evapórese el residuo al vacío, determinándose la presencia de ácido acético en el residuo mediante el espectro de resonancia nuclear magnética. Se obtienen 1315 g. de ácido 1-hidroxi-1, 1-etilidendifosfónico (rendimiento 50%), que disueltos en agua son neutralizados con 2.500 ml. de lejía sódica al 20% a sal disódica. De esta forma se obtiene una solución final con un pH 5,2. La solución es evaporable al vacío, a continuación se seca en la estufa este residuo cristalino.

=R E I V I N D I C A C I O N E S=

=====

180 1ª.- Procedimiento para la obtención de ácido
1-hidroxi-1, 1-etilidendifosfónico y de su sal disódica,
por transformación de tricloruro de fósforo con ácido -
acético, caracterizado por la reacción de tricloruro de
fósforo con más de 3 moles, preferentemente con más de
4 moles y en particular con un exceso 6 veces molar de
ácido acético, hasta la completa separación del cloruro
de hidrógeno; por la adición de agua y separación ---
completa del ácido acético todavía presente en la mez-
cla de reacción y transformación, en caso dado, del --
185 ácido puro residual por adición de la necesaria canti-
dad de lejía sódica acuosa, en la sal disódica.

190 2ª.- Procedimiento para la obtención de ácido
1-hidroxi-1, 1-etilidendifosfónico y de su sal disódica,
según reivindicación 1ª, caracterizado por la reacción
de PCl_3 con ácido acético primeramente durante aproxi-
madamente 1/2 hora a temperatura ambiente interior, a -
continuación durante aproximadamente 2 horas por lo me-
nos a temperatura discretamente aumentada, preferente-
mente aproximadamente 60°C, y seguidamente calentamien-
to a temperaturas entre aproximadamente 110 hasta 120°C,
195 hasta que no se desprenda más cloruro de hidrógeno.

200 3ª.- Procedimiento para la obtención de ácido
1-hidroxi-1, 1-etilidendifosfónico y de su sal disódica,
según reivindicaciones 1ª y 2ª, caracterizado por la --
mezcla con agua tras separación de la totalidad del clo-
ruro de hidrógeno y a continuación por separación por -
destilación a presión normal primeramente de la mayor -
parte del ácido acético y del agua todavía presentes, -
205 el resto por destilación a baja presión.

4ª.- Procedimiento para la obtención de ácido

210 1-hidroxi-1, 1-etilidendifosfónico y de su sal disódica, según reivindicación 3ª, caracterizado por la adición - de un agente de arrastre, preferentemente etanol o propanol, a la mezcla de reacción a destilar, para facilitar así una más fácil separación del ácido acético.

215 5ª.- Procedimiento para la obtención de ácido 1-hidroxi-1, 1-etilidendifosfónico y de su sal disódica, según reivindicaciones 1ª hasta 4ª, caracterizado por - el control mediante espectrometría de resonancia nuclear magnética de la total separación del ácido acético.

220 6ª.- Procedimiento para la obtención de ácido 1-hidroxi-1, 1-etilidendifosfónico y de su sal disódica, según reivindicaciones 1ª hasta 5ª, caracterizado por - el mantenimiento de la destilación para la separación - del ácido acético hasta el momento de la desaparición - de la señal de la absorción de los protones metílicos - del ácido acético en el espectro de resonancia nuclear magnética de la mezcla de reacción.

225 7ª.- Procedimiento para la obtención de ácido 1-hidroxi-1, 1-etilidendifosfónico y de su sal disódica, según reivindicaciones 1ª hasta 6ª, caracterizado por - la separación mediante destilación lenta, con preferencia durante 18 horas aproximadamente del ácido acético y del agua.

235 8ª.- Procedimiento para la obtención de ácido 1-hidroxi-1, 1-etilidendifosfónico y de su sal disódica, según reivindicaciones 1ª hasta 7ª, caracterizado por - la evaporación a seco, en vacío, de la mezcla de reacción, tras la separación del ácido acético y del agua.

9ª.- Procedimiento para la obtención de ácido 1-hidroxi-1, 1-etilidendifosfónico y de su sal disódica, según reivindicaciones 1ª hasta 8ª, caracterizado por -

240 la graduación a un pH de 5,1 hasta 5,4 mediante lejía -
sódica acuosa del residual ácido 1-hidroxi-1, 1-etili-
dendifosfónico puro, tras la separación del ácido acéti-
co del agua.

245 10ª.- Procedimiento para la obtención de ácido
1-hidroxi-1, 1-etilidendifosfónico y de su sal disódica,
según reivindicaciones 1ª a 9ª, caracterizado por la --
titulación con NaOH 0,1 normal frente a fenolftaleína --
como indicador de una parte del ácido 1-hidroxi-1, ---
1-etilidendifosfónico puro residual, destinado al cálcu-
lo de la catidad de lejía sódica necesaria para la --
250 transformación de dos de los cuatrosgrupos hidroxílicos
ácidos en la sal sódica.

255 11ª.- Procedimiento para la obtención de ácido
1-hidroxi-1, 1-etilidendifosfónico y de su sal disódica,
según reivindicación 10ª, caracterizado por la evapora-
ción a vacío de la solución acuosa de la sal disódica y
el secado a aproximadamente 120°C del producto cristali-
no obtenido.

12ª.- PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE ACIDO
1-HIDROXI-1, 1-ETILIDENDIFOSFONICO Y DE SU SAL DISODICA.

260 Todo ello según se describe y reivindica en la
presente memoria descriptiva, que consta de nueve hojas
mecanografiadas por una sola de sus caras y debidamente
numeradas.

Madrid, 29 de Junio de 1.978

VICENTE OCHOA
P. P.

