CH 663 791 A5

(19) CONFEDERAZIONE SVIZZERA
UFFICIO FEDERALE DELLA PROPRIETÀ INTELLETTUALE

(11) CH 663 791 A5

(51) Int. Cl.⁴: C 07 F 9/38

Brevetto d'invenzione rilasciato per la Svizzera ed il Liechtenstein
Trattato sui brevetti, del 22 dicembre 1978, fra la Svizzera ed il Liechtenstein

(12) FASCICOLO DEL BREVETTO A5

(21) Numero della domanda: 4239/85

(22) Data di deposito: 01.10.1985

(30) Priorità: 29.10.1984 IT 23362/84

(24) Brevetto rilasciato il: 15.01.1988

(45) Fascicolo del brevetto pubblicato il: 15.01.1988

(73) Titolare/Titolari:
Istituto Gentili S.p.A., Pisa (IT)

(72) Inventore/Inventori:
Staibano, Giorgio, Coltano/Pisa (IT)

(74) Mandatario:
Dipl.-Ing. W. Steudtner, Hegnau, Volketswil

(54) Procedimento per la preparazione di acidi difosfonici.

(57) La presente invenzione concerne un procedimento per ottenere acidi difosfonici a partire da acidi carbossilici, un trialogenuro di fosforo e acido ortofosforoso, senza solventi, usando particolari rapporti molari, tali da mantenere fluida la miscela di reazione ed effettuare l'idrolisi con sola acqua bollente. Si ottengono rendimenti migliori e prodotti più puri di quanto sin qui è stato reso noto.

RIVENDICAZIONI

1. Procedimento per la preparazione di acidi difosfonici da acido ortofosforoso, acidi carbossilici ed un trialogenuro di fosforo, caratterizzato dal fatto che si opera in assenza di solventi e che l'idrolisi viene effettuata direttamente con sola acqua sul greggio di reazione, alla temperatura di ebollizione per un tempo variabile da 4 a 12 ore.

2. Procedimento secondo la rivendicazione 1, caratterizzato dal fatto che i rapporti molari di acido carbossilico, acido fosforoso e trialogenuro di fosforo sono di 1:1,25:2.

DESCRIZIONE

La presente invenzione riguarda un procedimento per la preparazione di acidi difosfonici, in ·ticolare degli acidi 4-ammino-1-idrossibutiliden-1,1-difos ·ico (ABDP) e 6-ammino--1-idrossiesiliden-1,1-difosfonico (AHDP), composti utili in terapia umana nel trattamento di osteopatie.

Sono noti diversi procedimenti per preparare acidi difosfonici: ad esempio, la domanda di brevetto tedesca pubblicata No. 2 130 794 descrive la preparazione dell'acido 3-ammino-1--idrossipropiliden-1,1-difosfonico facendo reagire acido ortofosforoso, un trialogenuro di fosforo e un acido carbossilico; tale metodo ha trovato applicazione per altri acidi difosfonici con catena alifatica di varia lunghezza (Kabacnick M.I. et al. - Izv. Akad. Nauk SSSR, serie chimica *2*, 433-1978) ed è stato ulteriormente sviluppato da sperimentatori cecoslovacchi.

La domanda di brevetto tedesca pubblicata No. 3 016 289 descrive la preparazione degli acidi 6-ammino-1-idrossiesiliden--1,1-difosfonico e 4-ammino-1-idrossibutiliden-1,1-difosfonico, rilevando l'opportunità di effettuare un'idrolisi spinta del prodotto di reazione con acidi forti, non ossidanti, per ottenere un prodotto più puro.

Tutti i procedimenti noti fanno avvenire la reazione in presenza di solventi, in particolare di clorobenzene, che devono poi essere allontanati nel corso della lavorazione.

Le rese segnalate nei vari procedimenti oscillano tra il 45% e il 55%.

Il procedimento secondo la presente invenzione è caratterizzato dal fatto che si fanno reagire acidi carbossilici, acido ortofosforoso e un trialogenuro di fosforo in assenza di solventi ed in rapporti tali da mantenere la massa di reazione allo stato fluido e quindi agitabile, e che la idrolisi è effettuata con sola acqua, senza isolamento del prodotto intermedio.

L'acido difosfonico viene quindi isolato per aggiunta di alcol inferiore avente da 1 a 3 atomi di carbonio.

L'idrolisi viene effettuata alla temperatura di ebollizione per un tempo compreso tra 4 e 12 ore, preferibilmente di circa 6 ore. Come trialogenuro di fosforo si impiega preferibilmente tricloruro di fosforo.

Le rese variano dal 60 al 70% ed il prodotto ottenuto è particolarmente puro.

I vantaggi che derivano da tale procedimento sono molteplici: oltre ad un migliore rendimento della reazione, la assenza completa di solventi, specialmente di quelli alogenati, è particolarmente desiderabile per il previsto impiego farmaceutico di alcuni degli acidi difosfonici ottenibili con il procedimento dell'invenzione, in particolare di ABDP e AHDP. È infatti noto che anche tracce residue di solventi alogenati possono influenzare negativamente la sicurezza di impiego di principi attivi farmaceutici. L'assenza di solventi inoltre permette di lavorare quantitativi elevati in volumi ridotti, consentendo una maggior produttività, a livello industriale, a parità di volumi di reazione disponibili, con conseguente riduzione dei costi di produzione, questi ultimi ulteriormente migliorati anche dall'eliminazione nel processo di due fasi di lavorazione: quella della eliminazione del solvente e quella dell'isolamento del prodotto da idrolizzare.

I rapporti molari preferiti tra i reagenti sono di circa 1:1,25:2 rispettivamente per l'acidso carbossilico, l'acido fosforoso ed il trialogenuro di fosforo.

I seguenti esempi non limitativi illustrano ulteriormente il procedimento secondo l'invenzione.

Esempio 1

Acido 4-ammino-1-idrossibutiliden-1,1-difosfonico (ABDP)

In un pallone (da 2 litri) posto su bagnomaria termostatico con refrigerante a ricadere, agitatore, imbuto gocciolatore, si introduce dell'acido ortofosforoso (102,7 g; 1,25 moli), poi si allontana tutta l'aria con un flusso d'azoto che si manterrà per tutta la durata della reazione. Si fonde l'acido, portando il bagnomaria a 95°. Quando la fusione è completa si aggiunge agitando dell'acido 4-amminobutirrico (103,3 g; 1 mole) e si continua l'agitazione sino ad ottenere un fluido pastoso.

Mediante l'imbuto gocciolatore si aggiunge, goccia a goccia, del tricloruro di fosforo (176 ml; 2 moli) provocando l'ebollizione della massa e lo sviluppo di acido cloridrico gassoso che si abbatte con opportuna trappola. L'aggiunta è regolata ad una velocità tale da mantenere un regolare riflusso: essa richiede circa 60 minuti. Verso la fine della addizione la massa rigonfia indurendo lentamente. Si agita sino a quando è possibile, poi si scalda per altre 3 ore.

Senza raffreddare, ma allontanando il bagnomaria, si aggiunge dapprima lentamente, poi velocemente dell'acqua (300 ml). Si rimette in azione il riscaldamento e l'agitazione. Si aggiunge del carbone decolorante, si fa bollire per circa 5 minuti, poi si filtra a caldo su carta e si fa bollire il filtrato a riflusso per 6 ore.

Dopo aver lasciato raffreddare, si versa la soluzione a filo in metanolo agitato (1500 ml) provocando la separazione di un solido bianco che si raccoglie e si essicca (161 g; 64,6%). L'acido difosfonico così ottenuto si presenta sotto forma di polvere fine bianca avente le seguenti caratteristiche:

Analisi elementare: per $C_4H_{13}NO_7P_2$ (249,12)

Calc. %	C	19,28	H	5,26	N	5,64	P 24,86
Trov. %	C	19,41	H	5,40	N	5,50	P 24,53

Determinazione del contenuto di umidità

Il campione esaminato secondo Karl-Fischer presenta un contenuto di umidità non significativo.

Titolazione potenziometrica

La curva di titolazione potenziometrica è ottenuta per addizione di NaOH 0,1 N ad una soluzione di 188 mg di campione disciolti in 75 ml di acqua. Il profilo di tale curva è caratterizzato da due flessi netti a pH 4,4 e 9,0 in corrispondenza di un'aggiunta di titolante di 7,5 e 15,2 ml rispettivamente. Dai valori riportati si calcola un peso equivalente di 250 per la prima neutralizzazione e di 248 per la seconda ed un peso equivalente medio di 249. Il peso molecolare di ABDP è 249,12.

Titolazione complessometrica

La titolazione complessometrica effettuata con Torio nitrato su 38,68 mg di composto mostra un punto di viraggio netto per un'aggiunta di 5,4 ml di titolante. Da tale valore è possibile ricavare per il composto in esame un peso equivalente di 125, in accordo con la presenza di due gruppi fosfonici per molecola.

Assorbimento infrarosso

Lo spettro IR registrato su pasticca di KBr presenta bande caratteristiche a:

3600-2500 cm^{-1}	banda complessa dovuta alla sovrapposizione degli stretching dei gruppi OH acidi ed alcolici, dei gruppi $NH_3^{\oplus}$ e CH alifatici
1650, 1605, 1500	bande dovute alla deformazione del gruppo NH_2 parzialmente salificato dai gruppi fosfonici
1160	stretching del legame P=O
1040	stretching del legame C–O
960, 930	stretching del legame P–O
600-400	bande di scheletro interessanti sostanzialmente la parte della molecola contenente atomi di fosforo.

Risonanza magnetica nucleare al protone (^{1}H-NMR)

Lo spettro ^{1}H-NMR registrato in D_2O/D_2SO_4 presenta due segnali slargati a δ 2,6 ppm (CH_2-β e CH_2-γ al gruppo NH_2) e 3,5 ppm (CH_2-α al gruppo NH_2) aventi intensità relativa 2:1.

Risonanza magnetica nucleare al carbonio (^{13}C-NMR)

Lo spettro ^{13}C-NMR registrato in D_2O/D_2SO_4 presenta segnali a δ 20 ppm (CH_2-β al gruppo NH_2), 28 ppm (CH_2-γ al gruppo NH_2), 39 ppm (CH_2-α al gruppo NH_2) ed un tripletto centrato a 72 ppm (C-δ al gruppo NH_2, $J_{C\text{-}P}$ 156 Hz).

Risonanza magnetica nucleare al fosforo (^{31}P-NMR)

Lo spettro ^{31}P-NMR registrato in D_2O/D_2SO_4 presenta un unico segnale a 9 ppm indicando che i due atomi di fosforo sono chimicamente e magneticamente equivalenti.

Esempio 2

Acido 6-ammino-1-idrossiesiliden-1,1-difosfonico (AHDP)

Si procede in maniera identica all'esempio precedente, conservando gli stessi rapporti molecolari.

Le caratteristiche del prodotto, ottenuto con resa del 71%, sono le seguenti:

Analisi elementare: per $C_6H_{17}NO_7P_2$ (277,14)

Calc. %	C 25,99	H 6,48	N 5,05	P 22,35
Trov. %	C 26,07	H 6,26	N 5,07	P 22,75

Determinazione del contenuto di umidità

Il prodotto esaminato non mostra perdita apprezzabile in peso per essiccamento in pistola a 100°C/0,1 mm.

Titolazione potenziometrica

La curva di titolazione potenziometrica ottenuta per addizione di NaOH 0,1 N ad una soluzione di 200 mg di campione sospesi in 75 ml di acqua è caratterizzata da due flessi netti a pH 4,75 e 9,05 in corrispondenza di un'aggiunta di titolante di 7,1 e 14,4 ml rispettivamente. Dai valori riportati si calcola un peso equivalente di 282 per la prima neutralizzazione e di 274 per la seconda ed un peso equivalente medio di 278 (peso molecolare AHDP = 277,153).

Titolazione complessometrica

La titolazione complessometrica effettuata con Torio nitrato su 124,7 mg di campione mostra un punto di viraggio netto per un'aggiunta di 15,8 ml di titolante. Da tale valore è possibile ricavare per il composto in esame un peso equivalente di 137, pari alla metà del peso molecolare, in accordo con la presenza di due gruppi fosfonici per molecola.

Assorbimento infrarosso

Lo spettro IR registrato su pasticca di KBr mostra bande caratteristiche a:

3600-2000 cm^{-1}	banda complessa dovuta alla sovrapposizione degli stretching dei gruppi OH acidi ed alcolici, dei gruppi $NH_3^{\oplus}$ e C-H alifatici
1640, 1580, 1495	bande dovute alla deformazione del gruppo NH_2 parzialmente salificato dai gruppi fosfonici
1200-900	bande dovute agli stretching dei gruppi P=O, C–O e P–O
600-400	bande di scheletro interessanti sostanzialmente la parte della molecola contenente atomi di fosforo.

Risonanza magnetica nucleare al protone (^{1}H-NMR)

Lo spettro ^{1}H-NMR in D_2O/D_2SO_4 (1:1 vol/vol) presenta un segnale slargato tra 1,6 e 3,0 ppm di intensità relativa 4 (CH_2-γ, CH_2-δ, CH_2-β e CH_2-ε al gruppo NH_2) ed un tripletto slargato centrato a 3,5 ppm (CH_2-α al gruppo NH_2) di intensità relativa 1.

Risonanza magnetica nucleare al carbonio (^{13}C-NMR)

Lo spettro ^{13}C-NMR in D_2O/D_2SO_4 presenta segnali a δ 27 ppm (CH_2-γ al gruppo NH_2), 30 (CH_2-δ al gruppo NH_2), 31 (CH_2-β al gruppo NH_2), 35 (CH_2-ε al gruppo NH_2), 41 (CH_2-α al gruppo NH_2) ed un tripletto centrato a 67 ppm (C-ζ al gruppo NH_2, $J_{C\text{-}P}$ 160 Hz).

Risonanza magnetica nucleare al fosforo (^{31}P-NMR)

Lo spettro ^{31}P-NMR in D_2O/D_2SO_4 presenta un unico segnale a 9,5 ppm, indicando che i due atomi di fosforo sono magneticamente e chimicamente equivalenti.