

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 993 007**

51 Int. Cl.:

C07C 303/32 (2006.01)

C07F 15/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **02.12.2020** **PCT/IB2020/061362**

87 Fecha y número de publicación internacional: **10.06.2021** **WO21111317**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.12.2020** **E 20816640 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.05.2024** **EP 4069673**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de ácidos poliaminocarboxílicos y compuestos de quelatos de los mismos**

30 Prioridad:

03.12.2019 IT 201900022833

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
20.12.2024

73 Titular/es:

VALAGRO S.P.A. (100.0%)
Via Cagliari 1 Zona Industriale
66041 Atesa (Chieti), IT

72 Inventor/es:

BIASONE, ALESSANDRO

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 993 007 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Procedimiento para la preparación de ácidos poliaminocarboxílicos y compuestos de quelatos de los mismos

5 CAMPO TÉCNICO

La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de ácidos poliaminocarboxílicos, en particular ácidos aril- o alquil-diaminapolicarboxílicos fenólicos, que comprende utilizar una fuente de Fe durante la etapa de síntesis. La presente invención también se refiere a un procedimiento para la preparación de compuestos de quelatos que son los correspondientes complejos de dichos ácidos poliaminocarboxílicos con Fe.

TÉCNICA DE ANTECEDENTES

En agricultura, los compuestos de quelato de hierro se utilizan ampliamente para tratar la clorosis férrica que afecta a las plantas que crecen en suelos calcáreos y/o alcalinos. Poliaminocarboxilatos aromáticos tales como etilendiamina-N,N'-bis(ácido 2-hidroxifenilacético) (EDDHA, por sus siglas en inglés) y sus derivados: etilendiamina-N,N'-bis[ácido (2-hidroxi 5-sulfo)fenilacético] (EDDHSA, por sus siglas en inglés), etilendiamina-N,N'-bis(ácido 2-hidroxi-4-metilfenilacético) (EDDHMA, por sus siglas en inglés), etilendiamina-N,N'-bis[(2-hidroxi-5-clorofenil)acético] (EDDHCA, por sus siglas en inglés), son compuestos quelantes capaces de quelar el hierro y se utilizan ampliamente en agricultura para la prevención y/o el tratamiento de la enfermedad de clorosis en las plantas.

Normalmente se sintetizan a partir de sus respectivos precursores fenólicos, etilendiamina y ácido glioxílico, mediante una reacción en un solo recipiente tipo Mannich, como se describe, por ejemplo, en el documento ES 2 044 777 A1. Los procedimientos de síntesis conocidos para producir EDDHA, EDDHSA, EDDHMA, EDDHCA, EDDHCA producen sus respectivos isómeros racémicos (RR, SS) y meso (RS, SR).

Uno de los efectos secundarios de los procedimientos conocidos es la reacción adicional de los productos deseados con los reactivos de partida para generar productos oligoméricos (OP, por sus siglas en inglés).

A pesar de su estabilidad en solución acuosa, productos oligoméricos de este tipo son menos estables en suelos y material de suelo, en particular en suelos calcáreos; por lo tanto, son menos eficaces como fertilizantes que los compuestos no oligoméricos.

Aunque para EDDHA, la formación de regioisómeros orto-para y para-para es un aspecto relevante, para EDDHSA, EDDHCA o EDDHMA, este problema se ve obstaculizado por la presencia de los grupos sulfónico, carboxílico e hidroxilo, respectivamente, que están en posición para del anillo fenólico.

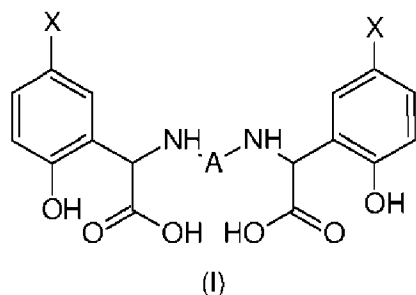
Como describen, por ejemplo, Petree *et al.* en el documento US 4.130.582, para la síntesis de EDDHA, se evita la formación de isómeros orto-para y para-para y productos oligoméricos utilizando un gran exceso de fenol. A continuación se elimina el exceso de fenol mediante extracción en disolvente orgánico. Este enfoque tiene la gran desventaja de que se requiere un gran exceso de fenol para limitar la formación de los isómeros o,p -EDDHA y p,p -EDDHA no deseados, lo que conduce a una mezcla de reacción inadecuada para la etapa final de quelación con una sal de Fe(II/III) sin eliminación previa del exceso de fenol. En el caso de la síntesis de EDDHSA y EDDHCA, no es factible la eliminación del fenol que no ha reaccionado con un disolvente orgánico; por lo tanto, las síntesis se llevan a cabo en condiciones casi estequiométricas utilizando 2 moles del reaccionante fenólico, 2 moles de ácido glioxílico y 1 mol de alquildiamina en solución acuosa. La formación de una cantidad significativa de producto oligomérico (EDDHSA-OP, EDDCA-OP) es inevitable y, en algunos casos, su concentración en los productos acabados excede la del compuesto quelante deseado.

En agricultura todavía existe una gran necesidad de procedimientos alternativos para la preparación de ácidos poliaminocarboxílicos, en particular ácidos aril- o alquil-diaminapolicarboxílicos fenólicos y los correspondientes compuestos de quelatos de Fe que puedan limitar la formación de subproductos no deseados tales como subproductos de condensación e isómeros no deseados.

Un objeto de la presente invención es proporcionar un procedimiento para la preparación de ácidos poliaminocarboxílicos, en particular un ácido aril- o alquil-diaminapolicarboxílico fenólico y un compuesto de quelato de Fe correspondiente que supere las desventajas de los procedimientos conocidos en la técnica y conduzca a un aumento del rendimiento del agente quelante, especialmente de los estereoisómeros racémicos que muestran una mayor estabilidad constante con Fe con respecto a los mesoisómeros, y a una reducción de los subproductos de condensación.

SUMARIO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de ácidos poliaminocarboxílicos, preferiblemente ácidos aril- o alquil-diaminapolicarboxílicos fenólicos, más preferiblemente para la preparación de un compuesto de fórmula general (I):

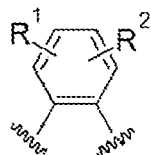


en donde X se selecciona del grupo que consiste en: H, COOH, COO⁻Y⁺, OH, alquilo C₁-C₅ lineal o ramificado, CH₂OH, SO₃H, SO₃⁻Y⁺, en donde:

- Y⁺ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: Li⁺, Na⁺, K⁺ y NH₄⁺; y en donde

A se selecciona de:

- un sistema alifático lineal (CH₂)_n, en donde n = 2, 3 o 4, preferentemente 2 o 3; y
- un sistema aromático de fórmula:



en donde R₁, R₂ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, OH y alquilo C₁-C₅ lineal o ramificado;

Comprendiendo dicho procedimiento la etapa de hacer reaccionar un compuesto de fenol, ácido glioxílico y una aril- o alquil-diamina en presencia de una fuente de hierro, preferiblemente seleccionada entre hierro metálico y una sal de hierro, para obtener una mezcla de reacción que comprende el compuesto de fórmula general (I).

La presente invención también se refiere a un procedimiento para la preparación de un compuesto de quelato, que es un complejo del compuesto de fórmula (I) con hierro, que comprende la etapa de añadir una fuente de hierro, preferiblemente seleccionada de hierro metálico y una sal de hierro, a la mezcla de reacción que comprende el compuesto de fórmula (I).

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

La Figura 1 muestra un cromatograma del compuesto de quelato FeEDDHSA obtenido en el Ejemplo 0, adquiriendo dicho cromatograma de acuerdo con el método oficial EN 15451:2008.

La Figura 2 muestra un cromatograma del compuesto de quelato FeEDDHSA obtenido en el Ejemplo 0, en donde los dos isómeros FeEDDHSA están bien girados; adquiriéndose dicho cromatograma de acuerdo con el método analítico informado en "A. Biasone et al., Journal of Chromatography A, 1282 (2013) 142-152".

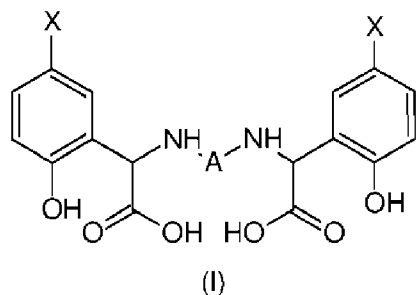
La Figura 3 muestra una gráfica que reseña la cantidad de Fe quelado con meso-/rac-EDDHSA y con los compuestos oligoméricos del mismo (Fe %p de EDDHSA y Fe %p de EDDHSA-OC), comparando los diferentes resultados de los compuestos de quelatos obtenidos con el procedimiento de la presente invención (FeEDDHSA_1 y FeEDDHSA_2) con los de tres compuestos de FeEDDHSA diferentes disponibles comercialmente (FeEDDHSA_0, FeEDDHSA_Referencia1 y FeEDDHSA_Referencia2).

La Figura 4 muestra una gráfica que reseña, expresada como % de área relativa, la cantidad de Fe quelado con meso-EDDHSA y con rac-EDDHSA, comparando los diferentes resultados de los compuestos de quelatos obtenidos con el procedimiento de la presente invención (FeEDDHSA_1 y FeEDDHSA_2) con los de tres compuestos FeEDDHSA diferentes disponibles comercialmente (FeEDDHSA_0, FeEDDHSA_Referencia1 y FeEDDHSA_Referencia2).

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

En el contexto de la presente invención, al compuesto de fórmula general (I) también se le alude como "agente quelante" o "compuesto quelante" para Fe (hierro). Después de la reacción de quelación del compuesto de fórmula general (I) con Fe, se obtiene el denominado "compuesto de quelato".

La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula general (I):

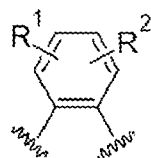


en donde X se selecciona del grupo que consiste en: H, COOH, COO⁻Y⁺, OH, alquilo C₁-C₅ lineal o ramificado, CH₂OH, SO₃H, SO₃⁻Y⁺, en donde:

- Y⁺ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: Li⁺, Na⁺, K⁺ y NH₄⁺;

y en donde A se selecciona de:

- un sistema alifático lineal (CH₂)_n, en donde n = 2, 3 o 4, 2 o 3;
- y un sistema aromático de fórmula:

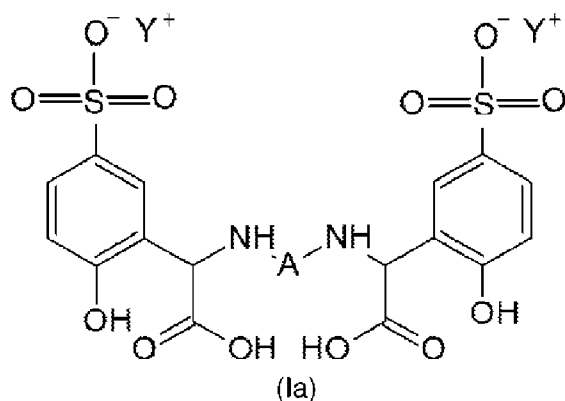


en donde R1, R2 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, OH y alquilo C₁-C₅ lineal o ramificado:

comprendiendo dicho procedimiento las etapas de:

- hacer reaccionar un precursor fenólico, ácido glioxílico y una aril- o alquil-diamina;
- añadir una fuente de hierro en una relación molar con respecto a la aril- o alquil-diamina de la etapa (a) comprendida entre 0,1:1 y 0,5:1, seleccionándose preferentemente dicha fuente de hierro entre hierro metálico Fe⁰ y una sal de hierro (II) y/o (III);
- mezclar durante un tiempo entre 1 y 4 horas y a una temperatura comprendida entre 50 y 90 °C para obtener una mezcla de reacción que comprende el compuesto de fórmula general (I).

De acuerdo con una realización preferida, la presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula general (Ia), en donde X es SO₃H o SO₃⁻Y⁺ e Y⁺ se selecciona independientemente de: Li⁺, Na⁺, K⁺ y NH₄⁺, preferiblemente Y⁺ es Na⁺ o K⁺.



Preferiblemente, el precursor fenólico de la etapa (a) se selecciona del grupo que consiste en fenol, hidroquinona, p-cresol, ácido p-hidroxibenzoico, ácido p-fenolsulfónico y sales de los mismos.

Preferiblemente, el precursor fenólico de la etapa (a) se selecciona de: una sal de ácido p-hidroxibenzoico y una sal de ácido p-fenolsulfónico, en donde la sal de ácido p-hidroxibenzoico o ácido p-fenolsulfónico es una sal alcalina, incluso más preferiblemente la sal se selecciona del grupo que consiste en p-hidroxibenzoato de sodio, p-hidroxibenzoato de potasio, p-fenolsulfonato de sodio y p-fenolsulfonato de potasio.

Preferiblemente, el precursor fenólico, ácido glicólico y aril- o alquil-diamina se emplean en una relación molar comprendida entre 2,2:2,2:1 y 1,8:1,8:1.

De acuerdo con una realización preferida de la invención, la reacción de la etapa (a) se lleva a cabo en un entorno acuoso que es preferentemente un entorno de carácter básico acuoso obtenido añadiendo una base, preferentemente gota a gota, al entorno acuoso de la reacción.

Preferiblemente dicha base se selecciona del grupo que consiste en: NaOH, KOH, LiOH, NH₄OH y combinaciones de los mismos.

Preferiblemente, dicha base se emplea en exceso, calculándose dicho exceso preferiblemente con respecto a la cantidad de precursor fenólico, ácido glicólico y aril- o alquil-diamina empleada en la etapa (a) de la reacción. De acuerdo con una realización preferida de la presente invención, la relación molar de dicha base a aril- o alquil-diamina está comprendida entre 2:1 y 7:1, incluso más preferiblemente entre 3:1 y 7:1.

De acuerdo con otra realización preferida de la invención, la etapa (a) se lleva a cabo haciendo reaccionar primero, preferiblemente en agua, el precursor fenólico y el ácido glicólico y luego añadiendo la base seguida de la aril- o alquil-diamina.

Preferiblemente, el procedimiento de la presente invención comprende una etapa (a') de calentar la mezcla de reacción de la etapa (a) a una temperatura comprendida entre 50 y 85 °C, preferiblemente entre 60 y 75 °C.

Preferiblemente, la aril- o alquil-diamina empleada en la etapa (a) de la presente invención se selecciona del grupo que consiste en: etilendiamina, propano-1,3-diamina, butano-1,4-diamina, benceno-1,2-diamina.

De acuerdo con una realización de la invención, la etapa (a) comprende hacer reaccionar una arildiamina, preferiblemente una benceno-1,2-diamina.

De acuerdo con una realización preferida de la invención, la etapa (a) comprende hacer reaccionar una alquildiamina, preferiblemente seleccionada de etilendiamina, propano-1,3-diamina, butano-1,4-diamina, más preferiblemente etilendiamina.

Preferiblemente, la fuente de hierro empleada en la etapa (b) de la presente invención se selecciona de hierro metálico Fe⁰ y una sal de hierro; más preferiblemente dicha fuente de hierro es una sal de hierro.

De acuerdo con una realización preferida de la presente invención, dicha sal de hierro es una sal de Fe (II) y/o Fe (III), preferiblemente es una sal de Fe (III).

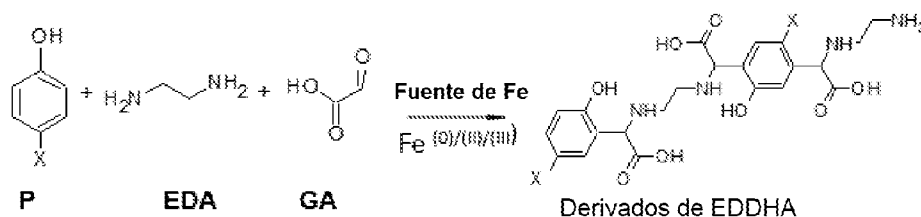
Preferiblemente, la sal de Fe(II) se selecciona de la lista que consiste en: FeSO₄, (NH₄)₂Fe(SO₄)₂, FeCl₂, citrato de Fe(II), oxalato de Fe(II), sus formas hidratadas y combinaciones de las mismas.

La sal de Fe(III) preferida se selecciona de la lista que consiste en: $\text{Fe}_2(\text{SO}_4)_3$, FeNO_3 , FeCl_3 , FePO_4 , FeNH_4SO_4 , citrato de Fe(III), oxalato de Fe(III), sus formas hidratadas y combinaciones de las mismas.

Preferiblemente, dicha fuente de hierro se añade a la mezcla de reacción de la etapa (a) en porciones.

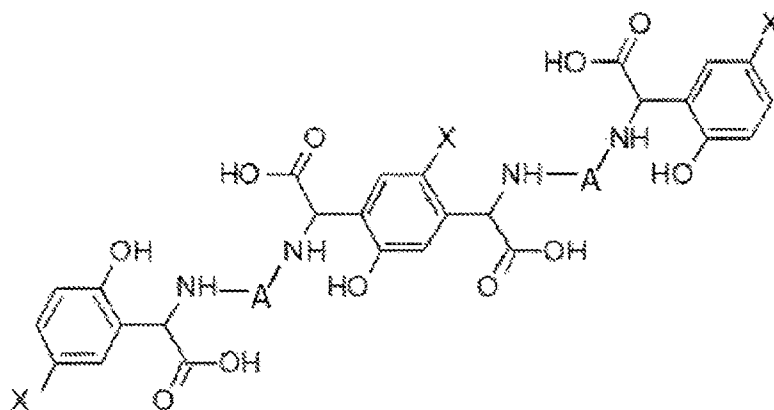
De acuerdo con una forma de realización especialmente preferida de la invención, la fuente de hierro añadida en la etapa (b) se emplea en una relación molar con respecto a la aril- o alquil-diamina comprendida entre 0,15:1 y 0,4:1, preferentemente entre 0,2:1 y 0,35:1.

Ventajosamente, la adición de dicha fuente de hierro durante la síntesis del compuesto de fórmula general (I), transforma la reacción tipo Mannich entre el precursor fenólico (P), el ácido glioxílico (GA) y la aril- o alquil-diamina a partir de una reacción de tres componentes (P-GA-(aril- o alquil-diamina)) a una reacción de cuatro componentes (P-GA-(aril- o alquildiamina)-Fe(0, II, III)). A continuación se muestra un Esquema de reacción (I) referido a una realización preferida de la invención, en donde la alquildiamina es etilendiamina (EDA):



Esquema (I): Síntesis del compuesto quelante de fórmula (I) [etapas (a) y (b) de acuerdo con una realización de la presente invención].

Sin desear estar ligado a una teoría específica, la Solicitante ha encontrado que la adición de dicha fuente de hierro en dicha cantidad específica durante el procedimiento de síntesis del compuesto de fórmula general (I) provoca una complejación parcial que permite orientar efectiva y correctamente la síntesis hacia los isómeros meso/racémicos deseados del compuesto quelante de fórmula (I), con una reducción de reacciones de condensación adicionales no deseadas. Por lo tanto, añadir dicha fuente de hierro no solo aumenta ventajosamente el rendimiento global del compuesto quelante de fórmula (I), reduciendo con ello significativamente la cantidad de productos de condensación (es decir, productos oligoméricos - Fórmula (II)):



Fórmula (II): Oligómero del compuesto de fórmula (I) pero también, preferentemente, aumenta la cantidad de los productos de isómeros racémicos (RR, SS) deseados con respecto a los isómeros meso (RS, SR), cuya estabilidad con Fe, una vez que están completamente quelados, se ha demostrado que es peor.

Además, se puede prever que, si en la etapa (b) dicha fuente de hierro se añade en una cantidad con respecto a la aril- o alquil-diamina que excede la relación molar entre 0,1:1 y 0,5:1, preferentemente comprendida entre 0,15:1 y 0,4:1, incluso más preferentemente entre 0,2:1 y 0,35:1, como se describió arriba, el pH de la reacción se desplazará a valores ácidos y pueden ocurrir otras reacciones no deseadas que involucran a los reactivos orgánicos y al Fe.

De acuerdo con una realización preferida de la invención la mezclado de la etapa (c) se realiza durante un tiempo comprendido entre 2 y 3 horas, con el fin de obtener una mezcla de reacción y asegurar la completación de la reacción. Preferiblemente dicha etapa (c) se lleva a cabo a una temperatura comprendida entre 55 y 85 °C.

Preferiblemente dicha mezclado comprende agitar y/o sacudir.

Preferiblemente, el procedimiento de la presente invención comprende una etapa (c') de enfriar la mezcla de reacción de la etapa (c) a una temperatura comprendida entre 30 y 50 °C, preferiblemente entre 35 y 45 °C.

5 Preferiblemente, al final de la etapa (c) o (c'), la mezcla de reacción resultante es una mezcla homogénea, preferiblemente una solución acuosa homogénea, que comprende el compuesto de fórmula general (I).

La presente invención también se refiere a un procedimiento para la preparación de un compuesto de quelato, que es el complejo del compuesto de fórmula (I) con Fe, comprendiendo dicho procedimiento las etapas de:

10 (d) añadir una fuente de hierro a la mezcla de reacción obtenida después de la etapa (c) o (c'); y

(e) mezclar para completar la reacción de quelación y obtener una mezcla de reacción que comprende el compuesto de quelato.

15 Preferiblemente, la fuente de hierro empleada en la etapa (d) se selecciona de hierro metálico Fe^0 y una sal de hierro; más preferiblemente dicha fuente de hierro es una sal de hierro. De acuerdo con una realización preferida de la presente invención, dicha sal de hierro se selecciona de una sal de Fe(II) y/o Fe(III), preferiblemente una sal de Fe(III). Preferiblemente, la sal de Fe(III) se selecciona de la lista que consiste en: $\text{Fe}_2(\text{SO}_4)_3$, FeNO_3 , FeCl_3 , FePO_4 , FeNH_4SO_4 , citrato de Fe(III), oxalato de Fe(III), sus formas hidratadas y combinaciones de las mismas. Más
20 preferiblemente, la sal de Fe(II) preferida se selecciona de la lista que consiste en: FeSO_4 , $(\text{NH}_4)_2\text{Fe}(\text{SO}_4)_2$, FeCl_2 , citrato de Fe(II), oxalato de Fe(II), sus formas hidratadas y combinaciones de las mismas.

Preferiblemente, dicha fuente de hierro se añade a la mezcla de reacción de la etapa (c) o (c') en porciones.

25 De acuerdo con una realización particularmente preferida de la invención, la fuente de hierro añadida en la etapa (d) se emplea en una cantidad que depende de la cantidad de la fuente de hierro añadida en la etapa (b).

Preferiblemente, la cantidad total de la fuente de hierro añadida en las etapas (b) y (d) está en una relación molar con respecto a la aril- o alquil-diamina de la etapa (a) comprendida entre 0,7:1 y 1:1, preferiblemente entre 0,8:1 y
30 1:1, más preferentemente entre 0,9:1 y 1:1, incluso más preferentemente igual a la relación molar estequiométrica 1:1.

En otras palabras, de acuerdo con una realización preferida de la invención, en la que la cantidad de la fuente de hierro añadida en las etapas (b) y (d) está en una relación molar con respecto a la aril- o alquil-diamina de la etapa
35 (a) de 1:1, si la relación molar de la fuente de hierro añadida en la etapa (b) con respecto a la aril- o alquil-diamina de la etapa (a) es 0,3:1, la relación molar de la fuente de hierro añadida en la etapa (d) con respecto a la aril- o alquil-diamina de la etapa (a) es 0,7:1.

Preferiblemente, al final de la etapa (e) se obtiene una mezcla homogénea, preferiblemente una solución acuosa homogénea, que comprende el compuesto de quelato, siendo dicho compuesto de quelato el complejo del
40 compuesto de fórmula (I) con Fe, preferiblemente con Fe(III).

Preferiblemente, la cantidad de fuente de hierro añadida en la etapa (d) depende también de la concentración final de hierro en dicho compuesto de quelato obtenido al final de la etapa (e).

45 Preferiblemente, la cantidad total de la fuente de hierro añadida en las etapas (b) y (d) da como resultado una concentración final de hierro en el compuesto de quelato obtenido al final de la etapa (e) comprendida entre 5 y 9 % en peso del compuesto de quelato, preferiblemente comprendido entre 5,5 y 7,5 % en peso del compuesto de quelato.

50 De acuerdo con una realización preferida, el procedimiento de la presente invención comprende una etapa (e') de añadir una base a dicha mezcla de reacción de la etapa (e) hasta que el pH de dicha mezcla de reacción alcance un valor comprendido entre 4 y 7, preferiblemente entre 5,5 y 6,5.

55 Preferiblemente dicha base se selecciona del grupo que consiste en: NaOH, KOH, LiOH, NH_4OH y combinaciones de los mismos.

De acuerdo con otra realización preferida de la invención, el procedimiento comprende, además, una etapa de:

60 (f) secar la mezcla de reacción de la etapa (e) o (e') para obtener el compuesto de quelato final en forma de un polvo.

Sin desear quedar ligado por una teoría específica, la Solicitante ha descubierto que utilizar una parte de la cantidad total de fuente de hierro destinada a la quelación durante la etapa de síntesis del compuesto quelante tiene la
65 ventaja de aumentar el isómero racémico (RR,SS) que tiene una constante de estabilidad mayor con Fe, preferiblemente con Fe(III), con respecto al mesoisómero (RS, SR). El efecto global es, por lo tanto, el aumento del

rendimiento del agente quelante, la reducción de los productos de condensación y el aumento del estereoisómero racémico.

EJEMPLOS

Ejemplo 0 - Síntesis estándar de FeEDDHSA

La síntesis típica ya empleada en el campo para preparar el compuesto de quelato de Fe de EDDHSA (FeEDDHSA) comprende las siguientes etapas.

A un matraz de 5 L equipado con un agitador mecánico y condensador de reflujo se introducen 2 moles de ácido p-fenolsulfónico al 65 % p/p (APS), 27 moles de H₂O y 2 moles de ácido glioxílico al 50 % p/p para obtener una mezcla homogénea. Se añaden gota a gota 4 moles de solución de NaOH al 50 % a la mezcla, seguido de la adición de 1 mol de etilendiamina vía una aguja de jeringa. La reacción se calienta a 80 °C y se agita durante 2 horas. La mezcla final se enfría hasta 40 °C. Se añade 1 mol de sulfato de hierro(II) hidrato (Fe(SO₄)·xH₂O) a la mezcla y la solución final se agita para completar el proceso de quelación. Se añade NaOH gota a gota para llevar el pH a 6. La solución final se seca para lograr el quelato final (FeEDDHSA₀).

Ejemplo 1 - Síntesis de FeEDDHSA de acuerdo con la presente invención

A un matraz de 5 L equipado con un agitador mecánico y condensador de reflujo se introducen 2 moles de ácido p-fenolsulfónico al 65 % p/p (APS), 27 moles de H₂O y 2 moles de ácido glioxílico al 50 % p/p para obtener una mezcla homogénea. Se añaden gota a gota 6 moles de solución de NaOH al 50 % a la mezcla, seguido de la adición de 1 mol de etilendiamina 100 % vía una aguja de jeringa.

La reacción se calienta a 60 °C y se añaden en porciones a la mezcla 0,3 moles de sulfato de hierro (III) hidrato (Fe₂(SO₄)₃·xH₂O). La reacción se agita durante 2 horas a 80 °C. La mezcla final se enfría hasta 40 °C. Se añaden a la mezcla 0,7 moles de sulfato de hierro(II) hidrato (Fe(SO₄)·xH₂O) y la solución final se agita para completar el proceso de quelación. Se añade NaOH gota a gota para llevar el pH a 6. La solución final se seca para lograr el quelato final (FeEDDHSA₁).

Ejemplo 2 - Síntesis de FeEDDHSA de acuerdo con la presente invención

A un matraz de 5 L equipado con un agitador mecánico y un condensador de reflujo se introducen 2 moles de p-fenolsulfonato de sodio al 68 % p/p (NaAPS), 32 moles de H₂O y 2 moles de ácido glioxílico al 50 % p/p para obtener una mezcla homogénea. Se añaden gota a gota 4 moles de solución de NaOH al 50 % a la mezcla, seguido de la adición de 1 mol de etilendiamina vía una aguja de jeringa. La reacción se calienta a 60 °C y se añaden en porciones a la mezcla 0,3 moles de sulfato de hierro (III) hidrato (Fe₂(SO₄)₃·xH₂O). La reacción se agita durante 2 horas a 80 °C. La mezcla final se enfría hasta 40 °C. Se añaden a la mezcla 0,7 moles de sulfato de hierro(II) hidrato (Fe(SO₄)·xH₂O) y la solución final se agita para completar el proceso de quelación. La solución final se seca para lograr el quelato final (FeEDDHSA₂).

Ejemplo 3 - Síntesis de FeEDDHSA de acuerdo con la presente invención

A un matraz de 5 L equipado con un agitador mecánico y un condensador de reflujo se introducen 2 moles de p-fenolsulfonato de potasio al 68 % p/p, 32 moles de H₂O y 2 moles de ácido glioxílico al 50 % p/p para obtener una mezcla homogénea. Se añaden gota a gota 4 moles de solución de NaOH al 50 % a la mezcla, seguido de la adición de 1 mol de etilendiamina vía una aguja de jeringa. La reacción se calienta a 60 °C y se añaden en porciones a la mezcla 0,3 moles de sulfato de hierro (III) hidrato (Fe₂(SO₄)₃·xH₂O). La reacción se agita durante 2 horas a 80 °C. La mezcla final se enfría hasta 40 °C. Se añaden a la mezcla 0,7 moles de sulfato de hierro(II) hidrato (Fe(SO₄)·xH₂O) y la solución final se agita para completar el proceso de quelación. La solución final se seca para lograr el quelato final (FeEDDHSA₃).

Ejemplo 4: Análisis químico

El método oficial para analizar la calidad de los compuestos EDDHSA y los correspondientes compuestos de quelato FeEDDHSA, es el de la Norma EN 15451:2008 en donde se establece un patrón de pureza certificada del ácido etilendiamino-di-(o-hidroxisulfofenil)acético y sus productos de condensación (CAS-Nº 57368 -07-7 y 642045-40-7).

Este método consiste en utilizar cromatografía de pares iónicos acoplada a espectroscopia UV-Visible para la determinación de la suma de *meso*-/*rac*-FeEDDHSA y la suma de la fracción oligomérica FeEDDHSA (FeEDDHSA-OC).

Los compuestos quelados obtenidos como se describe en los Ejemplos 0, 1 y 2 (FeEDDHSA₀, FeEDDHSA₁ y FeEDDHSA₂) junto con otros dos compuestos de quelato de FeEDDHSA disponibles comercialmente (FeEDDHSA_{Referencia1} y FeEDDHSA_{Referencia2}) se han analizado con el método arriba mencionado. Para los

compuestos disponibles comercialmente (FeEDDHSA_0, FeEDDHSA_Referencia1 y FeEDDHSA_Referencia2), el patrón utilizado en el método EN no es un rac-/meso-EDDHSA con pureza certificada, sino una mezcla de EDDHSA y EDDHSA-OC titulada fotométricamente, que también está de acuerdo con el método.

A partir de los cromatogramas adquiridos fue posible calcular la cantidad de Fe quelado presente en los diferentes compuestos de quelatos y al mismo tiempo distinguir claramente los compuestos Fe meso-/rac-EDDHSA de los oligómeros Fe-EDDHSA. Un ejemplo de dichos cromatogramas se muestra en la Figura 1 (en relación con el compuesto de quelato FeEDDHA_0 del Ejemplo 0), en donde son visibles dos picos cromatográficos distintos para la fracción Fe meso-/rac-EDDHSA y para la fracción oligomérica.

La Tabla 1 muestra el % cantidad de hierro quelado para las diferentes muestras.

Tabla 1:

Compuesto de quelato	% Fe p EDDHSA	% Fe p EDDHSA-OC	Suma % Fe p EDDHSA + EDDHSA-OC
FeEDDHSA_0	1,68	1,45	3,13
FeEDDHSA_1	2,19	1,38	3,57
FeEDDHSA_2	2,77	1,38	4,15
FeEDDHSA_Referencia1	1,37	1,96	3,33
FeEDDHSA_Referencia2	1,73	2,02	3,75

Parece claro a partir de los resultados anteriores que el procedimiento de acuerdo con la presente invención limita eficazmente la formación de productos de condensación (es decir, compuestos oligoméricos) y permite aumentar la concentración del compuesto quelante deseado.

Como se muestra en la Tabla (II) y también en la Figura 2, siguiendo el método analítico reseñado en "A. Biasone et al. «Characterization and quantification of racemic and meso-ethylenediamine-N,N'-bis(2-hydroxy-5-sulphophenylacetic acid/iron (III) by ion-pair ultra-high performance liquid chromatography coupled with diode array detector and electrospray tandem mass spectrometry», Journal of Chromatography A, 1282 (2013) 142-152", también fue posible discriminar y cuantificar por separado el % de Fe quelado presente en los isómeros meso y racémicos, y, por lo tanto, al mismo tiempo distinguir claramente el compuesto Fe-meso-EDDHSA de los oligómeros Fe-rac-EDDHSA (que son los preferidos, siendo complejos de Fe(III) más estables).

Un ejemplo de uno de los cromatogramas analizados se muestra en la Figura 2 (en relación con el compuesto de quelato FeEDDHA_0 del Ejemplo 0), en donde son visibles y se resuelven dos picos cromatográficos distintos para el compuesto de quelato Fe meso- EDDHSA y para el Fe rac-EDDHSA.

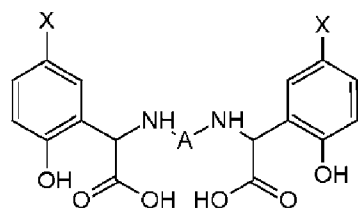
Tabla 2:

Compuesto de quelato	% de área relativa	
	480 nm	
Compuesto de quelato	% Fe p meso-EDDHSA	% Fe p rac-EDDHSA
FeEDDHSA_0	43,3	43,6
FeEDDHSA_1	41,1	81,8
FeEDDHSA_2	58,0	100,0
FeEDDHSA_Referencia1	31,7	32,1
FeEDDHSA_Referencia2	46,7	43,7

Los resultados anteriores demuestran claramente que el procedimiento de acuerdo con la presente invención no solo aumenta eficazmente el rendimiento global del compuesto quelante deseado, reduciendo por lo tanto los subproductos oligoméricos, sino que también aumenta particularmente el rendimiento del estereoisómero racémico que, como ya se ha indicado arriba, es particularmente preferido, ya que forma complejos de Fe(III) más estables en comparación con el isómero meso.

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula general (I):



(I)

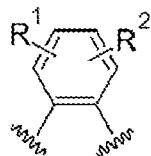
en donde X se selecciona del grupo que consiste en: H, COOH, COO⁻Y⁺, OH, alquilo C₁-C₅ lineal o ramificado, CH₂OH, SO₃H y SO₃⁻Y⁺, en donde

- Y se selecciona independientemente del grupo que consiste en Li⁺, Na⁺, K⁺ y NH₄⁺; y en donde

A se selecciona de:

- un sistema alifático lineal (CH₂)_n, en donde n = 2, 3 o 4, preferentemente 2 o 3; y

- un sistema aromático de fórmula:



en donde R₁, R₂ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, OH y alquilo C₁-C₅ lineal o ramificado:

comprendiendo dicho procedimiento las etapas de:

(a) hacer reaccionar, preferiblemente en un entorno de carácter básico acuoso, un precursor fenólico, ácido glicólico y una aril- o alquil-diamina;

(b) añadir una fuente de hierro en una relación molar con respecto a la aril- o alquil-diamina de la etapa (a) comprendida entre 0,1:1 y 0,5:1, seleccionándose preferiblemente dicha fuente de hierro entre hierro metálico Fe⁰ y una sal de hierro;

(c) mezclar durante un tiempo entre 1 y 4 horas y a una temperatura comprendida entre 50 y 90 °C para obtener una mezcla de reacción que comprende el compuesto de fórmula general (I).

2. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el precursor fenólico de la etapa (a) se selecciona del grupo que consiste en fenol, hidroquinona, p-cresol, ácido p-hidroxibenzoico, ácido p-fenolsulfónico y sales de los mismos, preferiblemente se selecciona de entre una sal de ácido p-hidroxibenzoico y una sal de ácido p-fenolsulfónico, en donde la sal de ácido p-hidroxibenzoico o p-fenolsulfónico es una sal alcalina, seleccionándose incluso más preferiblemente la sal del grupo que consiste en p-hidroxibenzoato de sodio, p-hidroxibenzoato de potasio, p-fenolsulfonato de sodio y p-fenolsulfonato de potasio.

3. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que la aril- o alquil-diamina de la etapa (a) se selecciona del grupo que consiste en: etilendiamina, propano-1,3-diamina, butano-1,4-diamina, benceno-1,2-diamina.

4. El procedimiento de acuerdo con **una cualquiera** de las reivindicaciones precedentes, en el que dicho precursor fenólico, ácido glicólico y aril- o alquil-diamina se emplean en una relación molar comprendida entre 2,2:2,2:1 y 1,8:1,8:1.

5. El procedimiento de acuerdo con **una cualquiera** de las reivindicaciones precedentes, en el que la reacción de la etapa (a) se lleva a cabo en un entorno de carácter básico acuoso obtenido añadiendo una base, preferiblemente seleccionada del grupo que consiste en NaOH, KOH, LiOH, NH₄OH y combinaciones de los mismos, al entorno acuoso de la reacción.

6. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 5, en el que la relación molar de dicha base a aril- o alquil-diamina de la etapa (a) está comprendida entre 2:1 y 7:1, incluso más preferiblemente entre 3:1 y 7:1.

7. El procedimiento de acuerdo con **una cualquiera** de las reivindicaciones precedentes, en el que la fuente de hierro empleada en la etapa (b) es una sal de hierro, preferiblemente seleccionada de una sal de Fe(II) y/o Fe(III), más preferiblemente una sal de Fe(III).

- 5 8. El procedimiento de acuerdo con **una cualquiera** de las reivindicaciones precedentes, en el que la relación molar de dicha fuente de hierro añadida en la etapa (b) con respecto a la aril- o alquil-diamina de la etapa (a) está comprendida entre 0,15:1 y 0,4:1, preferiblemente entre 0,2:1 y 0,35:1.
9. El procedimiento de acuerdo con **una cualquiera** de las reivindicaciones precedentes, en el que la mezcla de la etapa (c) se realiza durante un tiempo comprendido entre 2 y 3 horas y se realiza preferiblemente a una temperatura comprendida entre 55 y 85 °C.
- 10 10. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de quelato, que es el complejo del compuesto de fórmula general (I) con Fe, comprendiendo dicho procedimiento las etapas de:
 (d) añadir una fuente de hierro a la mezcla de reacción obtenida después de la etapa (c) del procedimiento de acuerdo con **una cualquiera** de las reivindicaciones precedentes, seleccionándose preferentemente dicha fuente de hierro de hierro metálico Fe⁰ y una sal de hierro, siendo empleada preferiblemente dicha fuente de hierro en una
 15 cantidad que depende de la cantidad de la fuente de hierro añadida en la etapa (b) de acuerdo con la reivindicación **8**;
 (e) mezclar para completar la reacción de quelación y obtener una mezcla de reacción que comprende el compuesto de quelato;
 20 (f) secar opcionalmente la mezcla de reacción de la etapa (e) para obtener el compuesto de quelato en forma de un polvo.
11. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación **10**, en el que la cantidad total de la fuente de hierro añadida en las etapas (b) y (d) está en una relación molar con respecto a la aril- o alquil-diamina de la etapa (a) comprendida entre 0,7:1 y 1:1, preferiblemente entre 0,8:1 y 1:1, más preferentemente entre 0,9:1 y 1:1, incluso más
 25 preferentemente igual a la relación molar estequiométrica 1:1.
12. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación **10**, u **11**, en el que la fuente de hierro empleada en la etapa (d) es una sal de hierro, preferiblemente seleccionada de una sal de Fe(II) y/o Fe(III), más preferiblemente una sal de Fe(II).

Fig.1

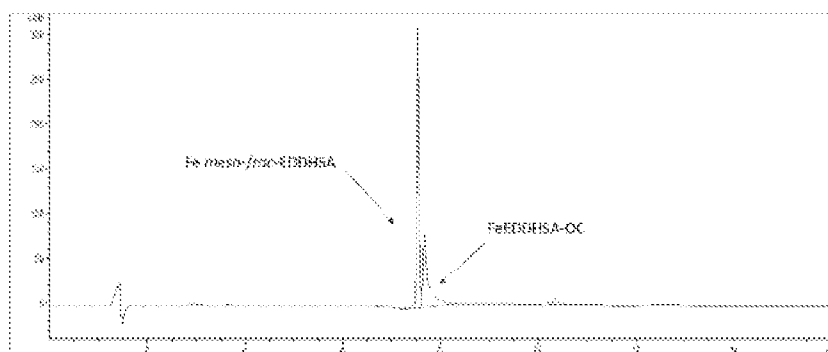


Fig.2

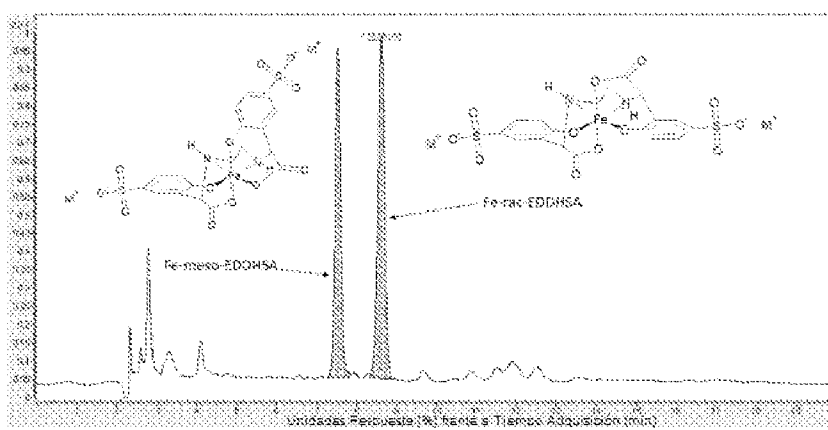


Fig 3

% Fe quelado

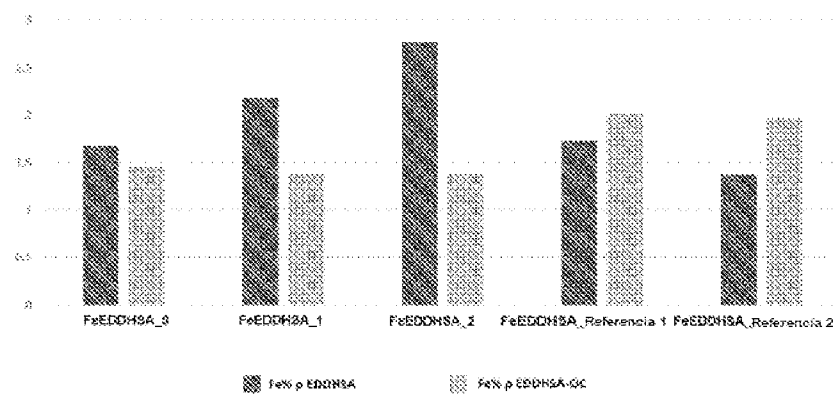


Fig 4

% área relativa

