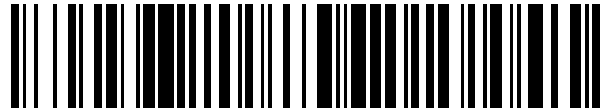


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 533 799**

51 Int. Cl.:

C07F 9/38 (2006.01)

C07F 9/58 (2006.01)

C07F 9/59 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.10.2010 E 10775728 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.01.2015 EP 2483283**

54 Título: **Procedimiento de fabricación de ácidos aminohidroxi difosfónicos**

30 Prioridad:

02.10.2009 EP 09172040

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

14.04.2015

73 Titular/es:

**STRAITMARK HOLDING AG (100.0%)
Bundesplatz 1
6300 Zug, CH**

72 Inventor/es:

**COGELS, SAMUEL CORENTIN;
LEMIN, DAVID y
NOTTÉ, PATRICK**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 533 799 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 de fabricación de ácidos aminohidroxi difosfónicos

La presente invención se refiere a un procedimiento de fabricación de ácidos hidroxi difosfónicos que contienen una fracción amino. El procedimiento contempla específicamente hacer reaccionar P_4O_6 líquido con un ácido aminocarboxílico y un ácido sulfónico seleccionado de manera que, en ejecuciones particulares, el P_4O_6 líquido es añadido a la solución del ácido aminocarboxílico en el ácido sulfónico o el P_4O_6 líquido es añadido al ácido sulfónico seguido por la adición del ácido aminocarboxílico. El ácido aminocarboxílico puede ser seleccionado de entre un grupo de 3 compuestos diferentes que exhiben características estructurales definidas estrechamente. La reacción es realizada calentando la mezcla de reacción a una temperatura en el intervalo de $40^\circ C$ a $180^\circ C$ durante entre 10 minutos y 30 horas seguido por recuperación del producto de reacción formado de una manera apropiada.

La técnica anterior relacionada con la fabricación de ácidos amino hidroxidifosfónicos es generalmente muy extensa y representa numerosas decenas de intensos esfuerzos de I+D. Los ácidos aminohidroxi difosfónicos pueden ser usados en una diversidad de aplicaciones establecidas incluyendo secuestrantes, quelantes, tratamiento de agua, detergentes, corrosión y en aplicaciones farmacéuticas que incluyen osteoporosis y otras afecciones de tratamiento óseo.

La fabricación convencional de productos de bisfosforilación se basa en el uso de combinaciones de ácido fosforoso y haluros de fósforo. Esta tecnología es descrita en un número de documentos, cuyos ejemplos principales del estado de la técnica se resumen brevemente. El documento US 5908959 se refiere a un procedimiento de producción de ácido aminohidroxi butiliden bifosfónico en el que el ácido aminocarboxílico correspondiente se hace reaccionar con una mezcla de ácido fosforoso y tricloruro de fósforo en una solución de polialquilenglicol. El documento US 5648491 se refiere también a un procedimiento de producción de ácido aminohidroxi butiliden bifosfónico. En detalle, el ácido aminoalcano carboxílico es mezclado continuamente con ácido fosforoso y tricloruro de fósforo en ácido metanosulfónico, de manera que una base acuosa es añadida continuamente a la mezcla de sobre flujo, que contiene productos intermedios, seguido de hidrolización de la mezcla de sobre flujo y recuperación del ácido bifosfónico formado. El documento US 2001/0041690 divulga un procedimiento de preparación de bisfosfonatos con altos rendimientos y pocos productos secundarios de fósforo elemental residual. El procedimiento requiere realmente el uso de ácido fosforoso fundido, un ácido aminocarboxílico, trihaluro de fósforo y una base. La cantidad de trihaluro de fósforo en relación con el ácido aminocarboxílico es de aproximadamente 2 equivalentes. El ácido fosforoso y la base actúan como un disolvente para producir una mezcla o solución de reacción uniforme. El documento US 4407761 describe un procedimiento de formación de ácido aminohidroxialquiliden bifosfónico haciendo reaccionar un ácido aminocarboxílico con un reactivo de fosfonación que consiste en una mezcla de ácido fosforoso y tricloruro/oxicloruro de fósforo, seguido de hidrolización de la mezcla de reacción con ácido clorhídrico concentrado y recuperación del ácido bifosfónico formado.

El documento US 5019651 se refiere a un procedimiento de preparación de ácido aminohidroxi butiliden bifosfónico de manera que un ácido aminocarboxílico se hace reaccionar con una mezcla de ácido fosforoso y tricloruro de fósforo en la presencia de ácido metano sulfónico seguido por poner en contacto la mezcla de reacción obtenida de esta manera con una mezcla de hidrólisis, posiblemente un tampón de fosfato, de manera que el pH se mantenga entre 4-10 y recuperación del producto final.

El documento US 6.573.401 divulga un procedimiento de producción de ácido amino 1-hidroxibutiliden-1,1-difosfónico y su sal monosódica trihidratada usando una mezcla de fosfonación de ácido fosforoso/anhídrido de ácido metanosulfónico en proporciones molares de 2:5 a 5:2, preferentemente 1:1. El ácido aminobutírico y el ácido de fosfonación se usan en proporciones molares, ácido butírico:ácido fosforoso de 2:1 a 5 :1, preferentemente 3:1. La sal monosódica trihidratada puede ser filtrada antes de ser convertida en el ácido fosfónico. Se dice que la tecnología permite que la síntesis proceda homogéneamente sin que la mezcla de reacción se solidifique. Además, la reacción no requiere el uso de productos de partida peligrosos de cloruro de fósforo.

El documento DD 235068 se refiere a un procedimiento de fabricación de ácido aminohidroxi difosfónico partiendo de un ácido amino carboxílico, ácido fosfórico y P_4O_6 en proporciones molares:ácido carboxílico: H_3PO_4 : P_4O_6 de 3:10 :1 a 1:0,1:1, preferentemente 2:2:1. El documento DD 222030 se refiere también a un procedimiento de preparación de ácidos aminohidroxi difosfónicos partiendo del ácido aminocarboxílico correspondiente y P_4O_6 en un disolvente inerte, por ejemplo dioxano.

Las diversas tecnologías de la técnica anterior, tomadas por separado o en combinación, no proporcionan una solución viable a las deficiencias e inconvenientes de la fabricación del ácido aminohidroxi difosfónico. Los requerimientos de fabricación dependen básicamente de la selectividad y/o el rendimiento y/o la pureza y/o la eficiencia además de las limitaciones ambientales y la necesidad de una disposición de fabricación que permita un reciclaje fácil de todos los elementos de reacción, en particular las materias primas sin reaccionar. En particular, los sistemas de reacción de la técnica se llevan a cabo, principalmente, en la presencia de haluros de fósforo que, aunque son conocidos por crear dificultades significativas, son aceptados con frecuencia. Una serie de tecnologías anteriores reconocen la formación de

productos secundarios de color naranja-amarillo, asociados con LOOPS (óxidos inferiores de fósforo), cuyos productos secundarios pueden representar peligros de seguridad y operativos.

Por lo tanto, un objeto principal de la presente invención es proporcionar un procedimiento de fabricación de ácidos aminohidroxi difosfónicos capaz de sintetizar substancialmente proporciones estequiométricas del ácido difosfónico partiendo de proporciones esencialmente estequiométricas de los materiales de partida esenciales. Otro objeto de la presente invención es generar un procedimiento mejorado de preparación de ácidos aminohidroxi difosfónicos con selectividad sobresaliente y altos rendimientos. Otro objeto importante de la invención contempla producir ácidos aminohidroxi difosfónicos muy puros bajo exclusión substancial de LOOPS. Otros objetos más apuntan a proporcionar un procedimiento para un reciclaje beneficioso y conveniente de los elementos de reacción sin reaccionar. Otro objeto más contempla proporcionar tecnología de fabricación capaz de producir ácidos difosfónicos de pureza alta que requieran un tratamiento de purificación mínimo/reducido para aplicaciones con requisitos importantes en ese aspecto, incluyendo aplicaciones farmacéuticas y cuasi-farmacéuticas. Un objeto especialmente importante de la invención apunta a proporcionar un procedimiento para la fabricación económica de ácidos aminohidroxi difosfónicos seleccionados en altos rendimientos y pureza en una disposición de procesamiento de una etapa, a saber:

- 15 – ácido 3-(dimetilamino)-1-hidroxiopropiliden-1,1-bifosfónico, conocido también como ácido olpadrónico;
- ácido fosfónico, (1-hidroxi-2-imidazo[1,2-a]piridina-3-iletiliden)bis-, conocido también como ácido minodrónico;
- ácido 1-hidroxi-2-(3-piridinil)etiliden bifosfónico, conocido también como ácido risedrónico;
- ácido (3-amino-1-hidroxiopropiliden)-1,1-bifosfónico, conocido también como ácido pamidrónico;
- 6-amino-1 -hidroxihexan-1,1-difosfónico, conocido también como ácido neridrónico;
- 20 – ácido [1-hidroxi-3-(metilpentilamino)propiliden]clifosfónico, conocido también como ácido ibandrónico;
- ácido 4-amino-1-hidroxi-1,1-difosfónico, conocido también como ácido alendrónico, y 2-(imidazol-1-il)-1-hidroxi-1,1'-etilendifosfónico, conocido también como ácido zoledrónico.

El término "porcentaje" o "%", tal como se usa a lo largo de la presente solicitud, representa, a menos que se defina de manera distinta, "porcentaje en peso" o "% en peso". Las expresiones "ácido fosfónico" y "fosfonato" se usan también de manera intercambiable dependiendo, por supuesto, de las condiciones de alcalinidad/acidez que prevalecen en el medio. El término "LOOPS" significa "óxidos inferiores de fósforo". La expresión "ácidos aminohidroxi difosfónicos" incluye ácidos 1-hidroxi-1,1-bifosfónicos que contienen al menos un átomo de nitrógeno, tal como se define posteriormente en el presente documento de solicitud. Los términos "cíclico; aromático; heterocíclico y heteroaromático" pueden incluir estructuras "policíclicas; poliaromáticas; heteropolicíclicas y heteropoliaromáticas" y tendrán esos significados a menos que se defina de manera distinta. Los heteropolicíclicos y heteropoliaromáticos incluyen especies policíclicas y poliaromáticas en las que al menos un ciclo contiene al menos un heteroátomo seleccionado de entre nitrógeno, oxígeno y azufre. El término "% p/p", tal como se usa en los Ejemplos, se refiere a derivados de P según se detectan mediante ³¹P RMN. La expresión "P₄O₆ líquido" abarca P₄O₆ puro en estado líquido, P₄O₆ sólido y P₄O₆ gaseoso.

Estos y otros objetos pueden conseguirse ahora usando un procedimiento de fabricación de manera que un P₄O₆ líquido y un ácido aminocarboxílico se hacen reaccionar en presencia de un ácido sulfónico bajo condiciones definidas estrechamente. Más detalladamente, el procedimiento de fabricación de un ácido aminohidroxi difosfónico a partir del ácido aminocarboxílico correspondiente, P₄O₆ líquido y un ácido sulfónico comprende las etapas siguientes:

a: añadir el P₄O₆ líquido a la solución del ácido aminocarboxílico en el ácido sulfónico; o

b: añadir el P₄O₆ líquido al ácido sulfónico seguido por la adición del ácido aminocarboxílico;

- 40 en el que el ácido sulfónico se selecciona de entre ácidos sulfónico y polisulfónico homogéneos y heterogéneos; y el ácido aminocarboxílico y el P₄O₆ se usan en proporciones molares de 4:1 a 1:1 y el ácido sulfónico se usa en un nivel de 1 a 30, preferentemente de 3 a 20, en particular 6 a 18, equivalentes por mol de ácido aminocarboxílico; y en el que el ácido aminocarboxílico se selecciona de entre el grupo que consiste en:

i: (A) (B)N-X¹-COOH

- 45 en la que X¹ es tal que hay al menos dos unidades de carbono entre COCH y el N; X¹ puede ser representado por un grupo hidrocarburo seleccionado de entre especies lineales, ramificadas, cíclicas y aromáticas que tienen de 2 a 20 átomos de carbono, opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de entre CF₃, F, Cl, SR, NR'₂, SO₂R y OR; A y B se seleccionan independientemente de entre H, grupos hidrocarburo que tienen de 1 a 20 átomos de carbono en una configuración ramificada, lineal, cíclica, aromática, heterocíclica o heteroaromática que puede estar sustituida por
- 50 OR, SR, CF₃, F, Cl, NR'₂, SO₂R y/o R, en las que R representa un grupo alquilo que tiene de 1 a 12 átomos de carbono en

una configuración ramificada, lineal, cíclica, aromática, heterocíclica o heteroaromática que puede estar sustituida por OR", SR", CF₃, F, Cl, NR^m₂ y/o SO₂R" en las que R' se selecciona de entre R e hidrógeno y puede ser seleccionado independientemente; R" representa un grupo hidrocarburo que tiene de 1 a 12 átomos de carbono en una configuración ramificada, lineal, cíclica, aromática, heterocíclica o heteroaromática; R^m se selecciona de entre R" e hidrógeno y los grupos R^m pueden ser seleccionados independientemente; en el que los grupos heterocíclicos y heteroaromáticos pueden contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente de entre nitrógeno, azufre y oxígeno; de manera que la diferencia entre el número de átomos miembros en los ciclos individuales de estos anillos heterocíclicos o heteroaromáticos menos el número de heteroátomos en los ciclos individuales de estos anillos heterocíclicos o heteroaromáticos es al menos 2; con la condición de que el átomo de carbono junto al grupo ácido carboxílico esté conectado únicamente al hidrógeno, y al menos un átomo de carbono que porta el grupo N(A)(B); cuando A es H, B puede ser también un grupo COOT de manera que T es un grupo alquilo C₆-C₁₀ o una fracción aromática C₆-C₁₀;

ii. D-X²-COOH

en la que X² es al menos un átomo de carbono entre COOH y el N; X² es un grupo hidrocarburo en configuración lineal, ramificada, cíclica o aromática que tiene de 1 a 20 átomos de carbono en dicho grupo, opcionalmente sustituido por CF₃, F, Cl, NR₂, SR, SO₂R y/o OR; con la condición de que cuando hay sólo un átomo de carbono entre COOH y N entonces D representa un grupo heteromonocíclico, se entiende que los grupos heteromonocíclicos y heteromonocíclicos contienen al menos un átomo de nitrógeno, en todos los otros casos D representa un grupo heteromonocíclico o heteromonocíclico que contiene al menos un átomo de nitrógeno directamente unido a X², en el que dicho ciclo heteromonocíclico o ciclo heteromonocíclico está representado por un anillo de 4 a 8 miembros y contiene de 1 a 3 heteroátomos adicionales seleccionados de entre nitrógeno, oxígeno y azufre, cuyo ciclo puede estar sustituido opcionalmente por uno o más grupos seleccionados de entre CF₃, F, Cl, NR₂, SR, SO₂R y OR, cuyo ciclo heteromonocíclico o heteromonocíclico puede estar sustituido además por una o más fracciones C₁-C₁₀ lineales, ramificadas cíclicas, aromáticas, heterocíclicas o heteroaromáticas, que puede estar sustituida por uno o más grupos seleccionados de entre CF₃, F, Cl, NR₂, SR, SO₂R" y OR", en las que R, R', R" y R^m tienen el significado indicado anteriormente; cuyas fracciones cíclicas, heterocíclicas, aromáticas o heteroaromáticas, que contienen de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de entre nitrógeno, oxígeno y azufre, pueden ser fusionadas en el grupo D o unidas al grupo D mediante un único enlace de manera que en la estructura cíclica fusionada en el grupo D, no hay presentes más de cuatro ciclos individuales; de manera que las fracciones heterocíclicas y heteroaromáticas, fusionadas en o unidas al grupo D mediante un enlace único, y el propio grupo O, son tales que la diferencia entre el número de átomos miembro en los ciclos individuales de estos anillos heterocíclicos o heteroaromáticos menos el número de heteroátomos en los ciclos individuales de estos anillos heterocíclicos o heteroaromáticos sea al menos 2; de manera que el grupo D puede estar representado también por una imida derivada del grupo NH₂ unida a la fracción X², formada mediante una reacción con un anhídrido cíclico; con la condición de que el átomo de carbono junto al grupo ácido carboxílico en ii esté conectado únicamente al hidrógeno, y al menos un átomo de carbono que porta el grupo D y, cuando en ii, X² es únicamente una unidad de carbono entre COOH y N en D, entonces ese átomo de carbono puede estar únicamente sustituido por átomos de hidrógeno y carbono y

iii: E-X³-COOH

en la que X³ es un enlace directo o un grupo hidrocarburo C₁-C₂₀ lineal, ramificado, cíclico o aromático, opcionalmente sustituido por CF₃, F, Cl, NR₂, SR, SO₂R y/o OR; con la condición de que cuando X³ es un enlace directo o cuando X³ es una unidad de átomo de carbono, hay al menos dos átomos de carbono entre el grupo COOH y el átomo de nitrógeno de E; de manera que E está unido directamente a X³ a través de un átomo de carbono y es representado por un anillo heterocíclico o heteroaromático de 4 a 14 miembros, que contiene un átomo de nitrógeno, cuyo grupo heterocíclico o heteroaromático puede estar sustituido opcionalmente por uno o más grupos seleccionados de entre CF₃, F, Cl, NR₂, SR, SO₂R y OR; dichos anillos heterocíclicos y/o heteroaromáticos pueden contener de 1 a 3 heteroátomos adicionales seleccionados de entre oxígeno, nitrógeno y azufre; dichos grupos heterocíclicos y/o heteroaromáticos pueden estar sustituidos además por uno o más grupos seleccionados de entre grupos hidrocarburo C₁-C₁₀ lineales, ramificados, cíclicos, aromáticos, heterocíclicos o heteroaromáticos, cuyos grupos pueden estar sustituidos opcionalmente por CF₃, F, Cl, NR₂, SR, SO₂R" y/o OR", en las que R, R', R" y R^m tienen el significado indicado anteriormente; de manera que la diferencia entre el número de átomos miembros en los ciclos individuales de estos anillos heterocíclicos o heteroaromáticos menos el número de heteroátomos en los ciclos individuales de estos anillos heterocíclicos o heteroaromáticos sea al menos 2; con la condición de que cuando X no es un enlace directo, el átomo de carbono junto al grupo ácido carboxílico está conectado únicamente a átomos de hidrógeno, y al menos un átomo de carbono que porta el grupo E, y cuando en iii, X³ es sólo una unidad de carbono entre COOH y el grupo E entonces el átomo de carbono puede estar sustituido únicamente por átomos de hidrógeno y carbono; y calentar la mezcla de reacción a una temperatura en el intervalo de 40°C a 180°C durante un período de 10 minutos a 30 horas, en el que la reacción contiene menos de 400 ppm de cloro expresado en relación al ácido aminohidroxi difosfónico (100%).

El P₄O₆ puede estar representado por un compuesto sustancialmente puro que contiene al menos el 85%, preferentemente más del 90%; más preferentemente al menos el 95% y en una ejecución particular al menos el 97% del

P₄O₆. Aunque el hexa óxido de tetrafósforo, adecuado para su uso dentro del contexto de la presente invención, puede ser fabricado mediante cualquier tecnología conocida, en ejecuciones preferentes el hexa óxido puede ser preparado según el procedimiento descrito en los documentos WO 2009/068636 y/o EP 08 168 898.8, titulado "Process for the manufacture of P₄O₆ with improved yield". En detalle, el oxígeno o una mezcla de oxígeno y gas inerte, y fósforo gaseoso o líquido se hacen reaccionar en cantidades esencialmente estequiométricas en una unidad de reacción, a una temperatura en el intervalo de 1.600 a 2.000°K eliminando el calor creado por la reacción exotérmica del fósforo y el oxígeno, mientras se mantiene un tiempo de permanencia preferente de 0,5 a 60 segundos seguido por enfriamiento del producto de reacción a una temperatura por debajo de 700°K y refinar el producto de reacción crudo mediante destilación. El hexaóxido preparado de esta manera es un producto crudo que contiene normalmente al menos el 97% del óxido. El P₄O₆ producido de esta manera está representado generalmente por un material líquido de alta pureza que contiene en particular bajos niveles de fósforo elemental, P₄, preferentemente menos de 1.000 ppm, expresado teniendo en cuenta que el P₄O₆ es el 100%. El tiempo de permanencia preferente es de 5 a 30 segundos, más preferentemente de 8 a 30 segundos. En una ejecución preferente, el producto de reacción puede ser enfriado a una temperatura menor de 350 K.

La expresión " P₄O₆ líquido" incluye, P₄O₆ en estado líquido, P₄O₆ sólido o P₄O₆ gaseoso. Sin embargo, se supone que el P₄O₆ que participa en una reacción a una temperatura de 45°C a 180°C es necesariamente líquido o gaseoso, aunque pueden usarse especies sólidas, hablando académicamente, en la preparación del medio de reacción.

El compuesto de ácido sulfónico se selecciona de entre ácidos sulfónico y polisulfónico homogéneos y heterogéneos. Aunque se encontró que el compuesto de ácido sulfónico mitigaba beneficiosamente la reacción y la formación en una etapa de compuestos seleccionados de ácido fosfónico de alta pureza con rendimientos altos partiendo de P₄O₆, el mecanismo en virtud del cual el ácido sulfónico interviene no se comprende bien en este momento; puede decirse que los parámetros esenciales reivindicados son necesarios para generar los resultados inusualmente beneficiosos para cualquier estándar.

Los ácidos sulfónicos homogéneos adecuados tienen la fórmula:



en la que R puede ser seleccionado de entre grupos hidrocarburo C₁₋₂₄ de configuración lineal, ramificada, cíclica o policíclica, posiblemente sustituidos por F y/o grupos CF₃, en la que X es de 1 a 4, o grupos aromáticos o alquilaromáticos C₆₋₁₄ en el que el grupo alquilo puede ser C₆₋₂₀ en el que X es de 1 a 3 para los sistemas monoaromáticos y es de 1 a 4 para los sistemas diaromáticos y superiores. R puede estar representado también por difeniléter o difenilmetano o por difenilmetano de alquilo de C₆₋₂₀ o difeniléter de alquilo C₆₋₂₀ con X de 1 a 2.

Los ácidos sulfónicos heterogéneos preferentes pueden estar representados por especies de subclases seleccionadas discrecionalmente, tal como se indica a continuación:

(1) pueden usarse ácidos sulfónicos injertados en resinas que comprenden copolímeros de estireno, etilvinil benceno y divinilbenceno funcionalizado para injertar grupos SO₃H en los grupos aromáticos. Estas resinas ácidas pueden ser usadas en configuraciones físicas diferentes, tal como en forma de gel, en una configuración macro-reticulada o soportada en un material portador tal como sílice o carbono o nanotubos de carbono. Un ejemplo conocido de dichas resinas es AMBERLYST 15 de Rohm and Haas. Otros tipos de resinas incluyen resinas perfluoradas que portan grupos ácido sulfónico. Las resinas fluoradas pueden ser usadas como tales o soportadas en un material inerte tal como sílice o carbono o nanotubos de carbono atrapados en una red altamente dispersa de óxidos metálicos y/o sílice. NAFION es un ejemplo de dichas resinas fluoradas. NAFION es una marca registrada de la compañía Du Pont. AMBERLYST 15 es una marca registrada de la compañía Rohm and Haas.

(2) pueden usarse ácidos sulfónicos depositados en sólidos, que tienen un único par de electrones, tales como sílice, combinaciones de sílice-alúmina, aluminio, zeolitas, sílice, carbón activado, arena y/o gel de sílice como soporte para los ácidos sulfónicos, tales como ácido metano sulfónico o ácido para-toluensulfónico. Los sólidos, tales como zeolitas, sílice, o sílice mesoporosa, por ejemplo MCM-41 o -48, o polímeros como por ejemplo polisiloxanos pueden ser funcionalizados mediante injertos químicos para producir de esta manera grupos ácido sulfónico o precursores de los mismos. La funcionalización puede ser introducida de diversas maneras mediante injerto directo en el sólido por ejemplo haciendo reaccionar los grupos SiOH de la sílice con ácido clorosulfónico; o pueden ser unidos al sólido por medio de separadores orgánicos que pueden ser por ejemplo un derivado de perfluoro alquil silano. La sílice funcionalizada con ácido sulfónico puede ser preparada también a través de un procedimiento de sol gel, que conduce por ejemplo a una sílice funcionalizada con tiol, mediante co-condensación de Si(OR)₄ y por ejemplo 3-mercaptopropil-tri-metoxi silano usando procedimientos de templado neutrales o iónicos con oxidación subsiguiente del tiol al ácido sulfónico correspondiente por ejemplo mediante H₂O₂. Los sólidos funcionalizados pueden ser usados como están, es decir, en forma de polvo, en forma de una membrana zeolítica, o en muchas otras maneras tales como en una mezcla con otros polímeros en membranas o en forma de extrudados sólidos o en un revestimiento, por ejemplo, un soporte inorgánico estructural, por ejemplo, monolitos de cordierita.

Los ácidos sulfónicos homogéneos están adaptados para formar una única fase líquida dentro del medio de reacción bajo las condiciones de reacción. Se entiende que los ácidos sulfónicos que son insolubles en el medio de reacción y, de esta manera, no homogéneos, en condiciones ambientes por ejemplo 20°C, pueden convertirse en solubles, por ejemplo, a la temperatura de reacción y, de esta manera, se califican como "homogéneos". El ácido sulfónico puede ser recuperado del medio de reacción mediante técnicas conocidas, tales como por ejemplo filtración de ácidos insolubles, o mediante otras técnicas disponibles rutinariamente, tales como intercambio iónico, nanofiltración o electrodiálisis. La naturaleza homogénea de un ácido sulfónico puede ser evaluada rutinariamente por ejemplo mediante inspección visual de las propiedades de separación de fase o de precipitación.

El término heterogéneos significa que el ácido sulfónico es substancialmente insoluble en el medio de reacción, bajo las condiciones de reacción. La naturaleza insoluble del ácido puede ser evaluada rutinariamente por ejemplo en base a una observación visual.

En una ejecución el ácido sulfónico puede ser usado en combinación con agua en una proporción molar de P₄O₆:agua de 1:≤3 en particular de 1:2 a 1:0,1. Se entiende que la reacción puede ser llevada a cabo sin la presencia de agua. El número de equivalentes de ácido sulfónico del ácido sulfónico heterogéneo se basa en determinaciones de la acidez.

Los ácidos sulfónicos homogéneos adecuados pueden ser sólidos a temperatura ambiente y, preferentemente, se usarán en combinación con disolventes orgánicos que son inertes con relación a los elementos esenciales de la reacción. Los disolventes adecuados se indican a continuación.

El ácido sulfónico no es, y no puede ser igualado a, un reactivo en el contexto de la tecnología reivindicada. De hecho, el ácido sulfónico no es alterado químicamente como consecuencia del procedimiento reivindicado aunque es posible, probable, que el ácido sulfónico interfiera en la formación de intermedios de reacción. Cabe señalar también que el ácido sulfónico puede interferir con el ácido aminocarboxílico en la formación de una sal de ácido sulfónico. De esta manera, cuando se usan niveles bajos de ácido sulfónico, por ejemplo, de 1 a 2 equivalentes por mol de ácido aminocarboxílico, puede ser deseable usar una sal de ácido aminocarboxílico, tal como se indica a continuación.

El ácido sulfónico puede ser usado también junto con un disolvente orgánico. Podrán usarse disolventes generalmente orgánicos, inertes a los reactivos. La persona con conocimientos en la materia lo entiende como un disolvente que no reacciona en ningún grado substancial con los reactivos implicados en la reacción. Los ejemplos típicos de disolventes adecuados son los siguientes: anisol; fluorobenceno; hidrocarburos clorados tales como clorobenceno, tetracloreto, tetracloretileno; disolventes polares tales como sulfolano, diglima, glima, óxido de difenilo, derivados de polialquilen glicol con grupos OH coronados tales como OR donde R es un grupo alquilo o acilo inferior; hidrocarburos alifáticos tales como hexano, heptano, ciclohexano; éteres no cíclicos tales como éter de dibutilo, éter de diisopropilo y éter de dipentilo; éteres cíclicos tales como tetrahidrofurano y dioxano; hidrocarburos aromáticos tales como tolueno, xileno; acetatos orgánicos tales como acetato de etilo; nitrilos orgánicos tales como acetonitrilo; fluidos de silicio como polimetilfenil siloxano o sus mezclas. Adicionalmente pueden añadirse co-diluyentes, tales como por ejemplo ácido fosfórico o similar, opcionalmente en una proporción molar de ácido aminocarboxílico:ácido fosfórico de 1:0,01 a 1:1. Cuando se usa ácido sulfónico heterogéneo, es preferente el uso de disolventes polares capaces de solubilizar los reactivos y, al menos en parte, los productos formados. Los disolventes orgánicos adecuados se usarán en una proporción molar de ácido aminocarboxílico:disolvente orgánico de 1:1 a 1:10, preferentemente 1:2 a 1:6. Estos disolventes orgánicos pueden ser usados también para preparar una solución de P₄O₆ y una solución de ácido aminocarboxílico a ser usada en la reacción. Por supuesto, además de estos disolventes, los ácidos sulfónicos líquidos o ácidos sulfónicos sólidos, disueltos en un disolvente, por ejemplo tal como se ha descrito anteriormente, pueden ser usados juntos con los otros reactivos en la secuencia indicada en las reivindicaciones.

Las especies preferentes de ácido aminocarboxílico para su uso en la presente invención pueden ser definidas como se indica a continuación. El término "cíclico" incluye -alquilen-cicloalquilo y -cicloalquil-alquilo por ejemplo metilen ciclopentilo o metilciclopentilo o metilmetilen ciclopentilo o sus combinaciones. Los términos "cíclicos" o "aromáticos" implican con respecto al cíclico una estructura de mínimo 3 átomos de carbono y con respecto al aromático una estructura de al menos 6 átomos de carbono. Los términos "policíclico", "poliaromático", "heteropolicíclico" y "heteropoliaromático" incluyen derivados de anillo fusionado y anillos unidos entre sí por un único enlace y sus combinaciones. Además, los términos "policíclico" y "heteropolicíclico" incluyen también derivados puenteados y espiro. Con respecto a i, X¹ puede representar C₃₋₂₀ para grupos cíclicos y policíclicos y C₆₋₂₀ para grupos aromáticos o poliaromáticos. Los grupos aromáticos/poliaromáticos pueden estar representados por alquiloaromáticos (arilo), alquilen aromáticos y alquilalquilen aromáticos. Las especies X¹ preferentes contienen grupos alquilo C₂₋₁₀ cíclicos, lineales o ramificados y aromáticos. Preferentemente, A, B son seleccionados de entre H y grupos hidrocarburo que tienen C₁₋₁₀ en una configuración lineal, ramificada, cíclica, aromática, heterocíclica o heteroaromática; X² se selecciona preferentemente de entre grupos hidrocarburo C₁₋₆ en una configuración lineal, ramificada, cíclica, aromática, heterocíclica o heteroaromática sin ningún sustituyente. Los heterociclos D preferentes tienen de 5 a 6 miembros y contienen de 1 a 2 heteroátomos, además de un átomo de nitrógeno. D en ii puede estar representado también por una alquilimida C₄₋₆ o una imida aromática C₈₋₁₂. X³ en iii se selecciona preferentemente de entre un enlace directo o un grupo hidrocarburo C₁₋₁₀ en una configuración lineal,

ramificada, cíclica, aromática, heterocíclica o heteroaromática en particular de grupos alquilo C₁₋₆. Los ejemplos de precursores de imida adecuados son: anhídrido succínico, anhídrido glutámico y anhídrido ftálico. Los E (iii) preferentes son estructuras que tienen anillos de 5-10 miembros que contienen 1 a 3 heteroátomos además de un átomo de nitrógeno.

5 Los ácidos aminocarboxílicos adecuados y preferentes en la presente memoria incluyen:

- ácido 4-piperidin carboxílico (iii), conocido también como ácido isonipecótico;
- ácido N,N-dimetil-γ-aminobutírico (i);
- ácido N-metil-γ-aminobutírico (i);
- ácido m-aminobenzoico (i); y

10 - ácido 4-ftalimido-butírico (ii).

En ejecuciones especialmente preferentes en la presente memoria, los ácidos aminocarboxílicos adecuados para sintetizar productos de reacción altamente deseables son los siguientes:

Ácido aminocarboxílico;	Ácido aminohidroxi difosfónico
N,N-dimetil β-alanina (i);	Ácido olpadrónico
Ácido imidazo[1,2-a]piridin-3-acético (iii);	Ácido minodrónico
Ácido 3-piridin acético (iii);	Ácido risedrónico
β-alanina (i);	Ácido pamidrónico
Ácido 6-amino-hexanoico (i);	Ácido neridrónico
β-alanina, N-metilo, N-pentilo (i);	Ácido ibandrónico
Ácido 4-amino-butanoico;	Ácido alendrónico
Ácido imidazoil acético (iii)	Ácido zoledrónico

15 El ácido aminocarboxílico es normalmente sólido en condiciones ambientes. Cuando se añade el ácido aminocarboxílico al ácido sulfónico que contiene el P₄O₆, puede ser añadido al medio de reacción como un sólido, como una solución en el ácido sulfónico o en un disolvente apropiado o en una mezcla con el ácido sulfónico y un disolvente.

El ácido aminocarboxílico puede ser usado como tal o como una sal a ser añadida al medio de reacción, con la condición de que el contra-ión sea compatible con el P₄O₆. Los ejemplos de iones adecuados incluyen: iones de mesilato; fosfato; yoduro; bromuro y cloruro.

20 Debido a que el procedimiento inventivo en la presente memoria opera bajo exclusión de cloruros y LOOPS y produce productos de alta selectividad y pureza, el líquido madre puede ser reciclado muy fácilmente para optimizar de esta manera el uso y conversión cuantitativos de los reactivos. El procedimiento inventivo en la presente memoria es especialmente beneficioso en el sentido de que permite, en comparación con la técnica anterior, un reciclaje fácil y eficiente del líquido madre después de la eliminación, según las necesidades, de agua y posiblemente disolventes que han sido usados en el paso de aislamiento de producto.

25 El producto de reacción formado puede ser recuperado en una manera apropiada mediante procedimientos estándar conocidos por las personas con conocimientos en la materia. El producto de reacción puede ser aislado, por ejemplo, con la ayuda de tecnologías conocidas. Para ilustrar un enfoque, puede comenzarse añadiendo agua al medio de reacción para hidrolizar de esta manera por calentamiento, típicamente a una temperatura en el intervalo de 80 a 140°C, los productos de reacción formados para, de esta manera, convertir los productos de reacción a los ácidos aminohidroxi difosfónicos monoméricos libres que, subsiguientemente, pueden ser separados de la mezcla de reacción hidrolizada, por ejemplo, mediante cristalización o precipitación mediante la adición de un co-disolvente/diluyente adecuado. El material cristalizado o el precipitado pueden ser aislados por ejemplo mediante filtración o centrifugación y pueden ser cristalizados adicionalmente para cumplir por ejemplo con los requisitos farmacéuticos. En otro enfoque, el producto final puede recuperarse como una sal ácida completa o parcialmente neutralizada. Preferentemente, las especies de sal adecuadas incluyen iones alcalinos y alcalino-térreos. Los productos finales de sal pueden ser aislados y purificados rutinariamente, por ejemplo, mediante recristalización para producir de esta manera la sal purificada, posiblemente como un hidrato que cumple con los requisitos de la farmacopea. De manera alternativa, las sales y sus hidratos pueden ser preparados a

partir de los equivalentes ácidos aislados. El aislamiento y la purificación de los productos de reacción formados pueden requerir el uso de medidas rutinarias bien conocidas por la persona con conocimientos en la materia, tal como un tratamiento con carbón activado para eliminar las trazas residuales de compuestos que contienen azufre.

5 La reacción según la presente invención se lleva a cabo de una manera rutinaria conocida en la técnica. Tal como se ilustra en las demostraciones experimentales, el procedimiento puede ser llevado a cabo combinando los elementos esenciales de reacción y calentando la mezcla de reacción a una temperatura normalmente dentro del intervalo de 40°C a 180°C, más preferentemente de 60°C a 160°C, en particular de 80°C a 140°C. La duración de la reacción a las temperaturas seleccionadas es de 10 minutos a 30 horas, preferentemente de 30 minutos a 20 horas, en particular de 1 hora a 18 horas. La temperatura superior se establece para prevenir cualquier descomposición substancial indebida de los reactivos, los disolventes o los intermediarios formados en estas reacciones. Se entiende y es bien conocido que la temperatura de descomposición de los elementos de reacción o disolventes puede variar dependiendo de los parámetros físicos, tales como la presión y los parámetros cualitativos y cuantitativos de los ingredientes en la mezcla de reacción. La reacción puede ser llevada a cabo a presión ambiental. La duración de la reacción puede variar desde virtualmente instantánea, por ejemplo 10 minutos, a un periodo de tiempo prolongado, por ejemplo 30 horas. Esta duración puede incluir la adición gradual de los reactivos. En una configuración del procedimiento, el P_4O_6 se añade a la mezcla de ácido aminocarboxílico y ácido sulfónico y la mezcla formada de esta manera se calienta a una temperatura en el intervalo de 40°C a 180°C. En otra disposición operativa, la reacción puede ser llevada a cabo en un recipiente cerrado.

En todavía otra disposición con la ayuda de un catalizador heterogéneo, el recipiente de reacción que contiene la mezcla de reacción se mantiene, en presencia del catalizador heterogéneo, a la temperatura de reacción seleccionada.

20 Las variables del procedimiento anterior muestran de esta manera que la reacción puede llevarse a cabo mediante una diversidad de disposiciones sustancialmente complementarias. De esta manera, la reacción puede llevar a cabo como un procedimiento por lotes calentando los reactivos iniciales, generalmente el P_4O_6 , el ácido aminocarboxílico y el ácido sulfónico en un recipiente cerrado, posiblemente bajo presión autógena acumulada a una temperatura en el intervalo, por ejemplo, de 60°C a 160°C. En una realización especialmente preferente, la reacción se lleva a cabo en un recipiente cerrado a una temperatura en el intervalo de 80°C a 140°C durante un periodo de 30 minutos a 20 horas, en particular, de 1 hora a 18 horas. En todavía otro enfoque, la reacción se lleva a cabo como un procedimiento continuo, posiblemente bajo presión autógena acumulada, de manera que los reactivos, generalmente una mezcla, son inyectados continuamente en la zona de reacción a una temperatura en el intervalo de 40°C a 180°C. La reacción de síntesis puede ser llevada a cabo también de manera continua de manera que la hidrólisis del producto de reacción y el aislamiento/purificación del producto ácido difosfónico final se realizan por lotes.

La tecnología de la presente invención se ilustra por medio de ejemplos como se indica a continuación.

Procedimiento general: En un matraz de fondo redondo de tres bocas equipado con un agitador mecánico, un condensador de reflujo y un embudo de dosificación, se mezclan un aminoácido, opcionalmente agua y un ácido sulfónico con opcionalmente un disolvente bajo atmósfera de nitrógeno. El P_4O_6 se añade a esta mezcla a temperatura ambiente durante 15 minutos. De manera alternativa, el P_4O_6 se añade al ácido sulfónico antes de la adición del aminoácido. Las proporciones molares de P_4O_6 /agua y aminoácido/ P_4O_6 , así como el tipo de ácido sulfónico, y las proporciones de equivalentes de ácido sulfónico divididas por moles de P_4O_6 y las condiciones de reacción se indican en las Tablas 1 y 2. A continuación, la mezcla de la reacción se calienta y se mantiene a una cierta temperatura durante un tiempo determinado antes de la adición de agua para obtener una solución que contiene el 30% p/p de agua que es calentada a 115°C durante 2 horas. Se lleva a cabo un análisis ^{31}P RMN del producto crudo y se calcula el% p/p de los ácidos aminohidroxi difosfónicos a partir de las señales ^{31}P . Los resultados se proporcionan en las Tablas 1 y 2.

La reacción de la invención se llevó a cabo bajo diversas condiciones con el ácido gama aminobutírico o su equivalente ftalimido. Los resultados se proporcionan en la Tabla 1.

Tabla 1 Síntesis de ácido 4-amino-1-hidroxibutano-1,1-difosfónico

Ej.	Proporción molar P ₄ O ₆ /H ₂ O	Proporción molar aminoácido/P ₄ O ₆	Tiempo de calentamiento y temperatura	Sistema disolvente y proporciones de equivalentes de ácido sulfónico/moles de P ₄ O ₆	³¹ P RMN A-HADP [#]
1	0,5	2 GABA*	115°C 2 horas	12,5 MSA***	74,1% p/p
2	1	2 GABA	100°C 2 horas	12,5 MSA	90,1% p/p
3	2	2 GABA	100°C 2 horas	12,5 MSA	90,2% p/p
4	Sin H ₂ O	2 GABA	100°C 2 horas	12,5 MSA	91,9% p/p
5	Sin H ₂ O	2 GABA	100°C 6 horas	12,5 MSA	93,4% p/p
6	Sin H ₂ O	2 GABA	100°C 3 horas	12,5 MSA	92,8% p/p
7	Sin H ₂ O	2 GABA	100°C 2 horas	8 MSA	89,5% p/p
8	Sin H ₂ O	1,8 GABA	100°C 4 horas	12,5 MSA	90,2% p/p
9	Sin H ₂ O	2 GABA	100°C 2 horas	12,5 ESA ⁺	87,9% p/p
10	Sin H ₂ O	2 GABA	100°C 2 horas	8 tolueno 8,5 p-TSA ⁺⁺	70,6% p/p
11	Sin H ₂ O	2 Pht-GABA**	100°C 2 horas	8 tolueno 7,3 Amberlist 15 ⁺⁺⁺	32% p/p
12	Sin H ₂ O	2 Pht-GABA	100°C 2 horas	12,5 MSA	67% p/p

* GABA = ácido gama aminobutírico

** PhtGABA representa ácido 4-ftalimido butírico

*** MSA representa ácido metanosulfónico

⁺ ESA representa ácido etanosulfónico

⁺⁺ p-TSA representa ácido para-toluen sulfónico

⁺⁺⁺ Amberlyst 15 es un ácido sulfónico de la compañía Rohm and Haas, el número de equivalentes está basado en el número de grupos ácido sulfónico y la proporción de equivalentes de ácido sulfónico/moles de P₄O₆ se calcula a partir del mismo

[#] A-HADP representa ácido amino alquil hidroxil difosfónico.

La reacción, tal como se ha descrito en general en el procedimiento, se repitió con otro ácido amino carboxílico en varias condiciones. Los resultados y las condiciones operativas se proporcionan en la Tabla 2.

5

Tabla 2. Otra síntesis de ácido amino-1-hidroxi-1,1-difosfónico

Ej.	Proporción molar P ₄ O ₆ /H ₂ O	Proporción molar aminoácido/P ₄ O ₆	Tiempo de calentamiento y temperatura	Sistema disolvente y proporciones de equivalentes de ácido sulfónico/moles de P ₄ O ₆	³¹ P RMN A-HADP [#]
13	0,5	2 β-ala**	100°C 6 horas	12,5 MSA	54% p/p
14	0,53	1,8 β-ala	100°C 5 horas	12,5 MSA	53,2% p/p
15	Sin H ₂ O	2 β-ala	100°C 2 horas	19 MSA	54,2% p/p
16*	Sin H ₂ O	2 β-ala	100°C 2 horas	19 MSA	59,3% p/p
17	Sin H ₂ O	2 β-ala	100°C 4 horas	19 MSA	73,9% p/p

(Cont.)

18	Sin H ₂ O	2 6-AHex ⁺	100°C 2 horas	12,5 MSA	92,3% p/p
19	Sin H ₂ O	2 3-PyrAc ^{###}	100°C 3 horas	20 MSA	40,1% p/p
20	Sin H ₂ O	2 3-PyrAc	100°C 17 horas	20 MSA	78,7% p/p
21	Sin H ₂ O	2 DmGABA ⁺⁺	100°C 2 horas	12,5 MSA	93,9% p/p
22	Sin H ₂ O	2 DmGABA MeSO ₃ H	100°C 2 horas	12,5 MSA	90,1% p/p
23	Sin H ₂ O	2 MmGABA	100°C 2 horas	12,5 MSA	92,8% p/p
24	Sin H ₂ O	2 4-PipCA ^{***}	100°C 2 horas	12,5 MSA	66% p/p
25	Sin H ₂ O	2 4-PipCA	100°C 6 horas	16,3 MSA	82,0% p/p
26	Sin H ₂ O	2 m-ABz [#]	100°C 2 horas	12,5 MSA	25,9% p/p

* En el experimento 16, el P₄O₆ se añadió a MSA antes de la adición de la β-alanina disuelta en MSA

** β-Ala representa β-alanina

*** 4-PipCA representa ácido 4-piperidin carboxílico

+ 6-AHex representa ácido 6-amino-hexanoico

++ DmGABA representa ácido N,N-dimetil gama-amino butírico

+++ MmGABA MeSO₃H representa ácido N-monometil gama-amino butírico como sal de mesilato. MmGABA (Exp. 22) representa ácido N-monometil gama-amino butírico

m-ABz representa ácido meta-aminobenzoico

A-HDP representa ácido hidroxil difosfónico.

3-PyrAc representa ácido 3-piridil-acético

5 El ácido alendrónico (ácido 4-amino-1-hidroxibutan-1,1-difosfónico) se aisló de la mezcla de reacción cruda del experimento 6 mediante adición de 2-propanol en 80°C seguido de refrigeración a la temperatura ambiente en 2 horas. El sólido cristalino se separó mediante filtración, se lavó con 2-propanol y se secó bajo presión reducida. El producto obtenido de esta manera (rendimiento aislado del 83%) era químicamente puro con sólo trazas de 2-propanol y ácido metanosulfónico. El licor de la madre, después de la evaporación de disolvente y agua, contenía ácido metano sulfónico, ácido gama-amino butírico sin convertir, ácido 4-amino-1-hidroxibutan-1,1-difosfónico residual, algo de ácido fosforoso y un bajo nivel de ácido fosfórico. Esto puede ser reutilizado para la síntesis de ácido alendrónico después de la adición de los reactivos, en particular ácido gama-amino butírico fresco y P₄O₆.

10 Se llevó a cabo la misma reacción con ácidos amino carboxílicos en los que el grupo amino forma parte de un anillo aromático o es un sustituyente de un anillo aromático en el ácido trifluorometano sulfónico, según el procedimiento proporcionado a continuación.

15 Procedimiento: En un matraz de fondo redondo de tres bocas, equipado con un agitador mecánico, un condensador a reflujo y un embudo de dosificación, se mezclan un ácido amino carboxílico, ácido trifluorometano sulfónico (ácido tríflico) con opcionalmente un disolvente bajo atmósfera de nitrógeno. Se añade P₄O₆ a esta mezcla a temperatura ambiente en 10 minutos. Las proporciones molares de ácido amino carboxílico/P₄O₆ y ácido tríflico/P₄O₆, así como las condiciones operativas se proporcionan en la Tabla 3. Tras la terminación de la adición de P₄O₆, la mezcla de reacción se calienta bajo agitación y se mantiene a esa temperatura durante un tiempo determinado seguido por adición de agua para obtener una solución que contiene aproximadamente el 30% p/p de H₂O. Esta solución se calienta adicionalmente bajo agitación durante 2 a 5 horas. Se lleva a cabo un análisis ³¹P RMN de la mezcla de reacción cruda obtenida de esta manera y se calcula el % p/p de ácido amino hidroxil difosfónico a partir del mismo. Los resultados se proporcionan en la Tabla 3.

Tabla 3. Síntesis de ácido amino-1-hidroxi-1,1-fosfónico a partir de ácidos amino-carboxílicos aromáticos

Ej.	Proporción molar aminoácido/ P ₄ O ₆ aminoácido	Tiempo de calentamiento y temperatura	Sistema disolvente y proporciones de equivalentes de ácido sulfónico/moles de P ₄ O ₆	³¹ P RMN A-HADP [#]
1	2 IAA*	100°C 8 horas	12 TfOH ⁺	54,1% p/p
2	1,33 IAA	100°C 16 horas	8 TfOH	48,1% p/p
3	2 IAA	100°C 16 horas	12 TfOH	42,1% p/p
4	2 NA	100°C 8 horas	12 TfOH	25,0% p/p
5	2 m-ABz***	100°C 7 horas	8 TfOH	61,0% p/p

A- HDP representa ácido amino hidroxil difosfónico;

* IAA representa ácido imidazolil acético;

** NA representa ácido nicotínico;

*** m-ABz representa ácido meta-aminobenzoico;

+ TfQH representa ácido triflico (ácido trifluorometano sulfónico)

Ejemplo Comparativo: síntesis de derivado de ácido (3-amino-1-hidroxipropiliden)-1,1-bifosfónico según la patente DD 222030 A1

- 5 En un matraz de fondo redondo de tres bocas, equipado con un agitador mecánico, un condensador a reflujo y un embudo de dosificación, se dispersaron 10.94 g de β-alanina en 32 ml de 1,4-dioxano que contenían 2 moles/l de HCl. Después de 30 minutos de agitación, se añadieron 7,0 ml de P₄O₆ a temperatura ambiente durante 15 minutos. La mezcla heterogénea se tornó más pegajosa cuando se añadió el P₄O₆. Había claramente dos capas, una líquida y otra sólida pegajosa, muy viscosa. A continuación, el medio de reacción se calentó a reflujo bajo agitación fuerte. A 72°C se inició la formación de LOOPS ya que la coloración del sólido y el líquido se tornó amarilla. La coloración se tornó más oscura gradualmente con el aumento de temperatura. Cuando se alcanzó el reflujo, el sólido pegajoso se tornó rojo intenso y la agitación llegó a ser difícil debido a la acumulación de sólido en el matraz. El reflujo se mantuvo durante 20 minutos, a continuación, la mezcla se enfrió a 45°C. Después de la adición de 30 ml de agua, se añadieron lentamente 15 ml de una solución acuosa al 30% de H₂O₂ a la mezcla de reacción. El sólido rojo desapareció rápidamente con la adición de solución acuosa de peróxido de hidrógeno. Este procedimiento es conocido por hacer reaccionar LOOPS y convertirlos en ácido fosfórico. El ácido fosforoso residual se convierte también a ácido fosfórico bajo estas condiciones. La temperatura aumentó desde 45 a 60°C durante este tratamiento. Después de enfriar, el producto crudo se analizó mediante ³¹P RMN. Los resultados mostraron que el ácido (3-amino-1-hidroxipropiliden)-1,1-bifosfónico se formó con el 42,9% p/p y que el ácido fosfórico estaba presente al 45,9% p/p.
- 10
- 15
- 20 En general, el ácido aminohidroxil difosfónico formado puede ser recuperado y purificado posteriormente en la forma que se adapte mejor a la aplicación contemplada. Como un ejemplo, los productos de reacción se recuperan normalmente en la forma ácida y se purifican posteriormente según las necesidades. Entre otras cosas, los productos de reacción pueden ser cristalizados en varias formas de hidratos. Los productos de la reacción también pueden ser neutralizados, y purificados adicionalmente, para proporcionar de esta manera las sales de fosfonato.

25

REIVINDICACIONES

5 1. Un procedimiento de fabricación de un ácido aminohidroxi difosfónico a partir del correspondiente ácido aminocarboxílico, P_4O_6 en el estado líquido, P_4O_6 sólido o P_4O_6 gaseoso y un ácido sulfónico, que consiste en las etapas siguientes:

a: añadir el P_4O_6 a la solución del ácido aminocarboxílico en el ácido sulfónico; o

10 b: añadir el P_4O_6 al ácido sulfónico seguido por la adición del ácido aminocarboxílico; en el que el ácido sulfónico es seleccionado de entre ácidos sulfónico y polisulfónico, homogéneo y heterogéneo; y el ácido aminocarboxílico y el P_4O_6 se usan en proporciones molares de 4:1 a 1:1 y el ácido sulfónico se usa en un nivel de 1 a 30 equivalentes por mol de ácido aminocarboxílico; y en el que el ácido aminocarboxílico es seleccionado de entre el grupo:

i: (A) (B)N- X^1 -COOH

15 en la que X^1 es tal que hay al menos dos unidades de carbono entre COCH y el N; X^1 puede ser representado por un grupo hidrocarburo seleccionado de entre especies lineales, ramificadas, cíclicas y aromáticas que tienen de 2 a 20 átomos de carbono, opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de entre CF_3 , F, Cl, SR, NR'_2 , SO_2R y OR; A y B son seleccionados independientemente de entre H, grupos hidrocarburo que tienen de 1 a 20 átomos de carbono en una configuración ramificada, lineal, cíclica, aromática, heterocíclica o heteroaromática que puede estar sustituida por OR, SR, CF_3 , F, Cl, NR'_2 , SO_2R y/o R, en las que R representa un grupo alquilo que tiene de 1 a 12 átomos de carbono en una configuración ramificada, lineal, cíclica, aromática, heterocíclica o heteroaromática que puede estar sustituida por OR", SR", CF_3 , F, Cl, NR''_2 y/o SO_2R'' en las que R' es seleccionado de entre R e hidrógeno y puede ser seleccionado independientemente; R" representa un grupo hidrocarburo que tiene de 1 a 12 átomos de carbono en una configuración lineal, ramificada, cíclica, aromática, heterocíclica o heteroaromática; R'" es seleccionado de entre R" e hidrógeno y los grupos R'" pueden ser seleccionados independientemente; en el que los grupos heterocíclicos y heteroaromáticos pueden contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente de entre nitrógeno, azufre y oxígeno; de manera que la diferencia entre el número de átomos miembros en los ciclos individuales de estos anillos heterocíclicos o heteroaromáticos menos el número de heteroátomos en los ciclos individuales de estos anillos heterocíclicos o heteroaromáticos es al menos 2; con la condición de que el átomo de carbono junto al grupo ácido carboxílico esté conectado únicamente al hidrógeno, y al menos un átomo de carbono que porta el grupo N(A)(B); cuando A es H, B puede ser también un grupo COOT, de manera que T es un grupo alquilo C_6 - C_{10} o una fracción aromática C_6 - C_{10} ;

30 ii. D- X^2 -COOH

35 en la que X^2 es al menos un átomo de carbono entre COOH y N; X^2 es un grupo hidrocarburo en configuración lineal, ramificada, cíclica o aromática que tiene de 1 a 20 átomos de carbono en dicho grupo, opcionalmente sustituido por CF_3 , F, Cl, NR'_2 , SR, SO_2R y/o OR; con la condición de que cuando hay sólo un átomo de carbono entre COOH y N entonces D representa un grupo heteromonoaromático, en todos los otros casos D representa un grupo heteromonocíclico o heteromonoaromático que contiene al menos un átomo de nitrógeno directamente unido a X^2 , en el que dicho ciclo heteromonocíclico o ciclo heteromonoaromático está representado por un anillo de 4 a 8 miembros y contiene de 1 a 3 heteroátomos adicionales seleccionados de entre nitrógeno, oxígeno y azufre, cuyo ciclo puede estar sustituido opcionalmente por uno o más grupos seleccionados de entre CF_3 , F, Cl, NR'_2 , SR, SO_2R y OR, cuyo ciclo heteromonociclo o heteromonoaromático puede estar sustituido además por una o más fracciones C_1 - C_{10} lineales, ramificadas cíclicas, aromáticas, heterocíclicas o heteroaromáticas, que puede estar sustituida por uno o más grupos seleccionados de entre CF_3 , F, Cl, NR''_2 , SR", SO_2R'' y OR", en las que R, R', R" y R'" tienen el significado indicado anteriormente; cuyas fracciones cíclicas, heterocíclicas, aromáticas o heteroaromáticas, que contienen de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de entre nitrógeno, oxígeno y azufre, pueden ser fusionadas en el grupo D o unidas al grupo D mediante un único enlace, de manera que en la estructura cíclica fusionada en el grupo D, no haya presentes más de cuatro ciclos individuales; de manera que las fracciones heterocíclicas y heteroaromáticas, fusionadas en o unidas al grupo D mediante un enlace único, y el propio grupo D, son tales que la diferencia entre el número de átomos miembro en los ciclos individuales de estos anillos heterocíclicos o heteroaromáticos menos el número de heteroátomos en los ciclos individuales de estos anillos heterocíclicos o heteroaromáticos sea al menos 2; de manera que el grupo D puede estar representado también por una imida derivada del grupo NH_2 unida a la fracción X^2 , formada mediante una reacción con un anhídrido cíclico; con la condición de que el átomo de carbono próximo al grupo ácido carboxílico en ii esté conectado únicamente al hidrógeno, y al menos un átomo de carbono que porta el grupo D y, cuando en ii, X^2 es únicamente una unidad de carbono entre COCH y N en D, entonces ese átomo de carbono puede estar únicamente sustituido por átomos de hidrógeno y carbono; y

iii: E- X^3 -COOH

5 en la que X^3 es un enlace directo o un grupo hidrocarburo C_{1-20} lineal, ramificado, cíclico o aromático, opcionalmente sustituido por CF_3 , F, Cl, NR'_2 , SR, SO_2R y/o OR; con la condición de que cuando X^3 es un enlace directo o cuando X^3 es una unidad de átomo de carbono, haya al menos dos átomos de carbono entre el grupo COOH y el átomo de nitrógeno de E; de manera que E está unido directamente a X^3 a través de un átomo de carbono y esté representado por un anillo heterocíclico o heteroaromático de 4 a 14 miembros, que contiene un átomo de nitrógeno, cuyo grupo heterocíclico o heteroaromático puede estar sustituido opcionalmente por uno o más grupos seleccionados de entre CF_3 , F, Cl, NR'_2 , SR, SO_2R y OR; dichos anillos heterocíclicos y/o heteroaromáticos pueden contener de 1 a 3 heteroátomos adicionales seleccionados de entre oxígeno, nitrógeno y azufre; dichos grupos heterocíclicos y/o heteroaromáticos pueden estar sustituidos además por uno o más grupos seleccionados de entre grupos hidrocarburo C_{1-10} lineales, ramificados, cíclicos, aromáticos, heterocíclicos o heteroaromáticos, cuyos grupos pueden estar sustituidos opcionalmente por CF_3 , F, Cl, NR''_2 , SR'', SO_2R'' y/o OR'', en las que R, R', R'' y R''' tienen el significado indicado anteriormente; de manera que la diferencia entre el número de átomos miembros en los ciclos individuales de estos anillos heterocíclicos o heteroaromáticos menos el número de heteroátomos en los ciclos individuales de estos anillos heterocíclicos o heteroaromáticos sea al menos 2; con la condición de que cuando X no es un enlace directo, el átomo de carbono junto al grupo ácido carboxílico está conectado únicamente a átomos de hidrógeno, y al menos un átomo de carbono que porta el grupo E, y cuando en iii, X^3 es sólo una unidad de carbono entre COOH y el grupo E entonces el átomo de carbono puede estar sustituido únicamente por átomos de hidrógeno y carbono; y

20 c: calentar la mezcla de reacción a una temperatura en el intervalo de 40°C a 180°C durante un período de 10 minutos a 30 horas, en el que la reacción contiene menos de 400 ppm de cloro expresado en relación al ácido aminohidroxil difosfónico (100%).

2. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que X^1 es seleccionado de grupos alquilo C_{2-10} aromáticos cíclicos, lineales o ramificados, y A y B son seleccionados independientemente de entre H y grupos hidrocarburo C_{1-10} en una configuración lineal, ramificada, cíclica, aromática, heterocíclica o heteroaromática.

25 3. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que X^2 es seleccionado de entre grupos hidrocarburo C_{1-6} en una configuración lineal, ramificada, cíclica, aromática, heterocíclica o heteroaromática sin ningún sustituyente.

4. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que X^3 es seleccionado de entre un enlace directo y un grupo hidrocarburo C_{1-10} en una configuración lineal, ramificada, cíclica, aromática, heterocíclica o heteroaromática.

5. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que el ácido sulfónico se usa en un nivel de 3 a 20 equivalentes por mol de ácido aminocarboxílico.

30 6. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que el ácido sulfónico es homogéneo y tiene la fórmula $(R-(SO_3H)_x)$, en la que R es seleccionado de entre:

- grupos hidrocarburo C_{1-24} de configuración lineal, ramificada, cíclica o policíclica, posiblemente sustituidos por F y/o grupos CF_3 , en la que x es 1 a 4;
- grupos aromáticos o alquil aromáticos C_{6-14} en los que el grupo alquilo puede ser C_{6-20} en la que x es de 1 a 3 para los sistemas monoaromáticos y es de 1 a 4 para los sistemas diaromáticos y superiores;
- difeniléter o difenilmetano;
- alquildifenilmetano C_{6-20} ; y
- alquildifenil éter C_{6-20} , donde x es 1 o 2.

40 7. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que el ácido sulfónico es heterogéneo, y es seleccionado de entre:

- ácidos sulfónicos injertados en resinas que comprenden copolímeros de estireno, etilvinil benceno y divinil benceno funcionalizados para injertar grupos SO_3 en los grupos aromáticos;
- resinas perfluoradas que portan grupos ácido sulfónico
- ácidos sulfónicos depositados en sólidos que tienen un único par de electrones; y
- polímeros y sólidos inorgánicos funcionalizados mediante injerto químico capaces de proporcionar ácidos sulfónicos.

8. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que el P_4O_6 es fabricado haciendo reaccionar oxígeno y fósforo en cantidades esencialmente estequiométricas en una unidad de reacción a una temperatura en el

intervalo de 1.600 a 2.000 K con un tiempo de residencia de reacción de 0,5 a 30 segundos, seguido por enfriamiento del producto de reacción a una temperatura menor de 700 K y refinar el producto de reacción mediante destilación.

9. Procedimiento según la reivindicación 8, en el que el nivel de fósforo elemental en el P_4O_6 es menor de 1.000 ppm, expresado con relación al P_4O_6 (100%).

5 10. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que el ácido sulfónico es usado en combinación con agua en una proporción molar de P_4O_6 :agua de 1:2 a 1:0,1.

10 11. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que el ácido sulfónico es usado junto con un disolvente orgánico seleccionado de entre: anisol; fluorobenceno; hidrocarburos clorados; sulfolano; diglima; glima; óxido de difenilo; polialquilenglicol; hidrocarburos alifáticos; éteres no cíclicos incluyendo dibutil éter, diisopropil éter y dipentil éter; éteres cíclicos; hidrocarburos aromáticos; acetatos orgánicos; nitrilos orgánicos; y fluidos de silicio; y en el que el disolvente orgánico es usado en una proporción molar de ácido aminocarboxílico:disolvente orgánico de 1:1 a 1:10.

15 12. Procedimiento según la reivindicación 11, en el que un ácido sulfónico heterogéneo se usa en combinación con un disolvente polar seleccionado de entre anisol, fluorobenceno, hidrocarburos clorados, acetatos orgánicos, nitrilos orgánicos, fluidos de silicio, sulfolano, diglima, glima, óxido de difenilo y polialquilenglicol coronado con grupos OR, en los que R es un grupo alquilo o acilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono.

13. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en el que el ácido aminocarboxílico es seleccionado de entre:

Ácido 4-piperidin carboxílico (iii);

Ácido N,N-dimetil-il-aminobutírico (i);

20 Ácido N-metil-il-aminobutírico (i);

Ácido m-aminobenzoico (i);

Ácido 4-ftalimido-butírico (ii);

N,N-dimetil β -alanina (i);

Ácido imidazo [1,2-a]piridin-acético (iii);

25 Ácido 3-piridin-acético (iii);

β -alanina (i);

Ácido 6-amino-hexanoico (i);

β -alanina, N-metilo, N-pentilo (i); y

Ácido 4-amino-butanoico (i); y

30 Ácido imidazoil acético (iii).