



342646

PATENTE DE INVENCION

por VEINTE años

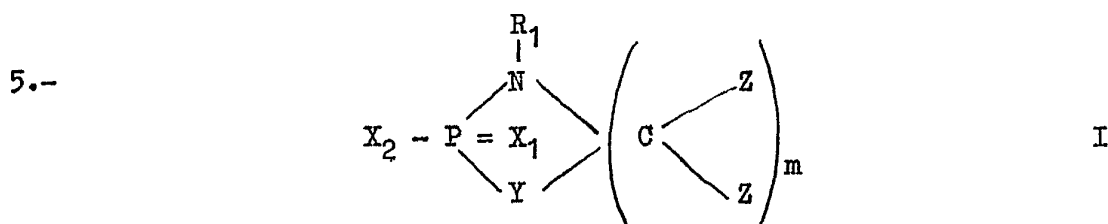
en España, a favor de ASTA-WERKE Aktiengesellschaft, Chemische Fabrik, firma alemana establecida en 79-91, Bielefelder Strasse BRACKWEDE/WESTFALEN (Alemania), cuya Patente se refiere a:

"PROCEDIMIENTO PARA LA FABRICACION DE NUEVAS AMIDAS Y ESTERAMIDAS N-SUSTITUIDAS DEL ACIDO FOSFORICO Y TIOFOSFORICO"

-o-oOo-o-

MEMORIA DESCRIPTIVA

El invento mencionado se refiere a la fabricación de nuevos derivados del ácido fosfórico y tiofosfórico de fórmula general I:



10.- en donde R₁ es un resto alquil de baja molécula con 1-4 átomos de carbono, con uno o varios átomos de halógeno, X₁ es oxígeno o azufre, Y oxígeno, o -NH- con uno o varios átomos de halógeno en caso dado, o llevando uno o varios grupos hidroxilo, grupos alquil de baja molécula con grupos Imino sustituidos por 1-4 átomos de carbono, Z hidrógeno, un resto alquil de baja molécula con 1-4 átomos de carbono, un átomo de halógeno, los grupos hi-



droxilo o los grupos metilhidroxilo, m 2 ó 3, y X₂ el resto de etilenimino.

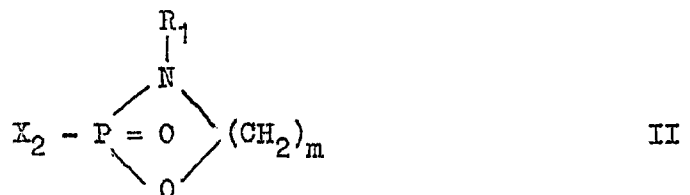
O los grupos



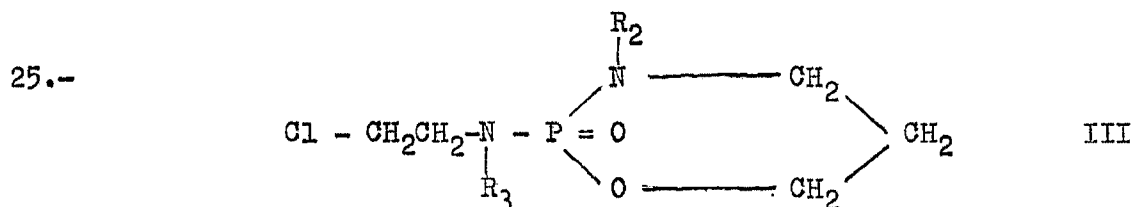
donde son R hidrógeno o un resto alquil de baja molécula con 1-4 átomos de carbono, que pueden llevar uno o varios átomos de halógeno, o uno o varios grupos hidroxilo, X un átomo de halógeno o un grupo hidroxilo, y Z y m tienen la misma significación que antes.

A causa de sus especiales características, son preferibles los enlaces de la fórmula general I, en donde X₁ es oxígeno.

15.- Bajo estas uniones son preferibles los enlaces de la fórmula general II:



donde R₁, X₂ y m, tienen el mismo significado que en la fórmula I. Son especialmente favorables los enlaces de la fórmula III.



donde R₂, es el resto del cloroetil β o el cloropropil γ , preferentemente sin embargo el resto de cloroetil β , y R₃ hidrógeno, que en caso dado sustituye el grupo metil o el grupo etil por un

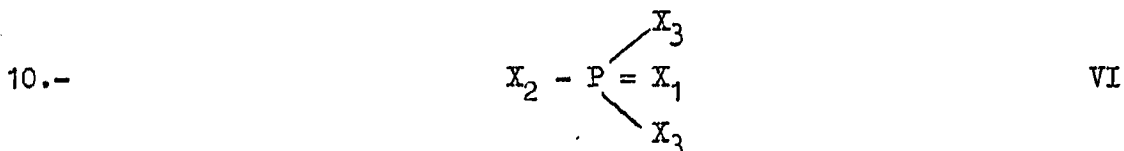
30.-



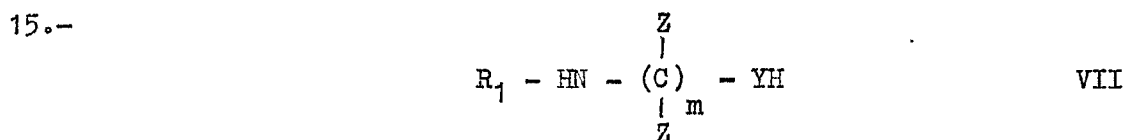
Los componentes necesarios para las reacciones VI, VII, VIII, IX, X, XI, XII y XIII, se deducen de los sistemas y procedimientos conocidos en las publicaciones.

El procedimiento según el invento para la fabricación
5.- de nuevos derivados cíclicos del ácido fosfórico y tiofosfórico, se caracteriza por:

A) Un dihalogenuro amídico del ácido fosfórico o tiofosfórico, de la fórmula general VI



en donde X_3 es un átomo de halógeno, preferentemente átomo de cloro, y X_1 y X_2 tienen la significación que se ha dicho en la fórmula I, con un enlace en la fórmula general VII

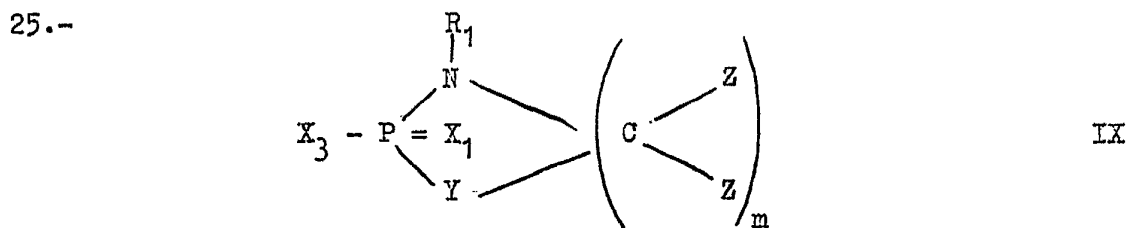


donde R_1 , Y , Z y m , tienen la misma significación que en la fórmula I, o

20.- B) Un enlace de la fórmula general VIII



donde X_2 tiene la misma significación que en la fórmula I, con un halogenuro amídico cíclico del ácido fosfórico y tiofosfórico de la fórmula general IX



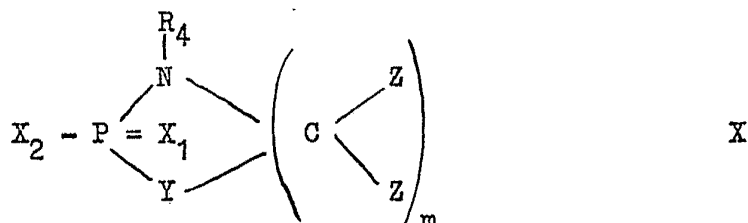
30.- donde X_3 es un átomo de halógeno, preferentemente átomo de clo-



ro, y X_1 , R_1 , Y , Z y m , tienen la misma significación que en la fórmula I, transformado en presencia de un medio aglutinante ácido, o

C) Un enlace de la fórmula X

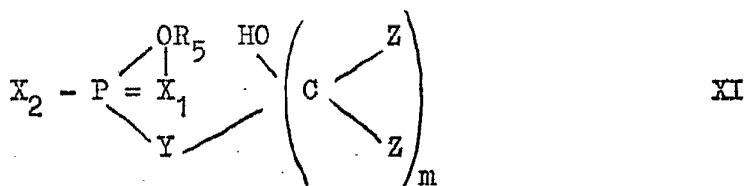
5.-



10.- donde R_4 es una baja molécula, de un grupo alquil que lleva uno o varios grupos hidroxil con 1-4 átomos de carbono, y X_1 , X_2 , Y , Z y m , tienen la misma significación que en la fórmula I, transformado con un halogenuro, o

D) Un enlace de la fórmula XI

15.-



20.- donde R_5 es un grupo alquil, aralquil o aril, especialmente un grupo aril, y más especialmente el grupo fenil, y X_1 , X_2 , Y , Z y m tienen la misma significación que en la fórmula I, calentado a una alta temperatura, preferentemente en la zona 100-250°C, o

E) Un enlace de la fórmula XII

25.-



30.- donde Z_2 es hidrógeno o Z_1 , R_5 tiene el mismo significado que en la fórmula XI, y X_1 , X_2 y Z_1 tienen la misma significación que

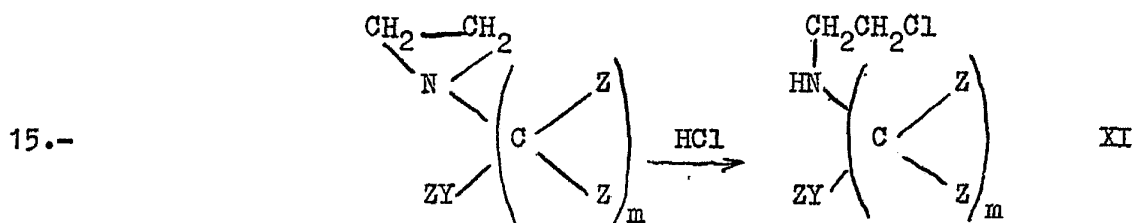


así como los haluros del ácido sulfúrico como cloruro de sulfuro y cloruro de tionilo o fosgeno y similares. Debido a su fácil manejabilidad, se usa preferentemente para el cambio de grupos hidroxilo por átomos de cloro, el cloruro de tionilo. Los

5.- grupos de reacción sensible, son protegidos en caso dado introduciendo grupos de protección y desdoblamiento suplementario. - Por otra parte puede ser deseable cambiar los grupos hidroxil - de la fórmula X, en la cual está contenidos tanto R_4 como el resto X_2 de los grupos hidroxilo, simultáneamente por átomos de ha

10.- lógeno.

En los componentes de la reacción VII puede introducirse también un etileniminoalcanol en la fórmula XI



En este caso se desdobla la XI "in situ" por el cloruro de hidrógeno que se forma por los componentes de la reacción

20.- VII ($R_1 = -\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$), pues según la síntesis A reaccionan posteriormente con los componentes VI y I.

Según el invento, los enlaces producidos en la fórmula I son muy valiosos como enlaces citostáticos, para la medicina y veterinaria. En la Tabla I a continuación, se expresan los

25.- resultados de las pruebas de los enlaces descubiertos desde el punto de vista farmacológico.

Tabla I

Cifras de medida de la acción curativa de diferentes ésteres cíclicos de fosfamida de la fórmula

342646



DL 50 (4), con 190 mg/kg es sensiblemente más alto que el DL 50 (1). La acumulación tóxica pequeña, es importante en aplicaciones largas.

Además se distingue el enlace de la fórmula V, por una

5.- buena solubilidad en agua produciendo un nuevo tipo de acción citostática, en el cual ambos grupos 2-cloroetil no se encuentran como en los enlaces vesicantes de nitrógeno en los mismos átomos de nitrógeno, sino en dos diferentes átomos de nitrógeno ligados a las amidas ácidas.

10.- Finalmente se distinguen los enlaces según el invento, en comparación con los empleados en la práctica, en la acción citostática N,N-bis- β -cloroetilamino-N', O-Ester diamido del ácido propilen-fosfórico (Substancia ensayada A), por una gran estabilidad en soluciones diluídas, como se observa en la Tabla II

15.- Tabla II

Substancia del ejemplo Nº	Val/mol de iones cloruro desdoblados en 10 días
A	1,26
20.- 1	0,12
4	0,18

Los ejemplos siguientes aclaran los sistemas conforme

25.- al invento:

Ejemplo 1

N,N,N' -Tri-(2-cloroetil)-N', O- Ester diamido ácido propilen - fosfórico

259 gr. (1 mol) de N,N-bis-(2-cloroetil)-dicloruro amido fosfó-

30.- rico, 209 gr. (1 mol) N-(2-cloroetil)-N-(3-hidroxi-propil) -ami

342646



- 11 -

na hidrocioruro (en bruto), 1000 ml de cloruro de metileno, 344 gr. (3,4 mol) de trietilamina.

El N,N-bis-(2-cloroetil)-fosfórico-amido-dicloruro, se disuelve en dicloruro de metileno, el N-(2-cloroetil)-N-(3-hidro
5.- xipropil)-amino-hidrocioruro se suspende en esta solución y go-
tea bajo agitación la trietilamina.

La solución llega a la ebullición. Después se calien-
ta 6 horas todavía a ebullición, se enfría durante la noche a 0°
y se absorbe el hidrocioruro de trietilamina que precipita. La
10.- solución de cloruro de metileno se concentra, el residuo (370 gr.
aprox.) se limpia en 3,2 l éter y se calienta rápidamente a ebu-
llición. La solución de éter se decanta de la parte insoluble --
(aprox. 90 gr.). Se trata con ácido clorhídrico eterificado a -
aprox. pH 6,5-7, se filtra con carbón y finalmente se concentra.
15.- Para ello no deben sobrepasarse los 40°C. El residuo se disuel-
ve en 0,5 veces la cantidad de éter, (240 gr. en 200 ml), se en-
fría a -5°C y se inyecta.

Después de 24 horas cristalizan 143 gr. Después de la
aspiración se disuelve la solución madre en un volumen de éter
20.- 5 veces mayor, se filtra sobre carbón, se vuelve a concentrar y
se vuelve a diluir en medio volumen de éter. Por nuevo enfria-
miento a -5°C e inoculación cristalizan otros 18 gr.

Rendimiento: 161 gr. = 50% de la teoría.

Ep. 50-51°C.

25.- Ejemplo 2

N,N,N'-tri-(2-cloroetil)-N',O-Ester amido propilen fosfórico

64,7 gr. (0,25 Mol) N,N-hasta-(2-cloroetil)-fosfórico-amido-di-
cloruro, 130 gr. de Dioxano, 25,2 gr. (0,25 Mol) de trietilami-
na, 50 ml de Dioxano.

30.- La solución de etilenimino-propanol, y trietilamina en

342646



- 50 ml de Dioxano se introduce goteando y bajo ⁵⁰agitación en la solución de N,N-bis-(2-cloroetil)-amidafosfórica-dicloruro en 130 ml de Dioxano. La temperatura debe mantenerse por enfriamiento a 50°C. Después de acabado el goteo, se agita todavía 3 horas a
- 5.- 50°C se enfría, y se absorbe el hidrocioruro de trietilamina. La solución madre se concentra en el vacío y el residuo se disuelve en 500 ml de éter. Esta solución se lava 3 veces con agua, - después con una solución de sosa diluída y luego nuevamente con agua. Después se seca con sulfato de sodio y se concentra hasta
- 10.- aproximadamente 130 gr. Esta solución se enfría a -5°C y se inyecta, cristalizando 28 gr. La solución madre se disuelve 5 veces su volumen con éter, se filtra sobre carbón y se concentra. El residuo se disuelve entonces en medio volumen de éter y se vuelve a enfriar nuevamente a -5°C. Después de inoculación cris-
- 15.- talizan otros 10 gr.

Rendimiento: 38 gr. = 47% del teórico

Fp: 50-51° C.

Ejemplo 3

- N,N,N'-Tri-(2-cloroetil)-N',O-Ester amido del ácido propileno-
- 20.- fórico.
- 42,6 gr. (0,30 Mol) N,N-bis-(2-cloroetil)-amina; 150 ml de dicloruro de metileno; 32,7 gr. (0,15 Mol) N-cloroetil-N, O-propileno-fosfórico-ester-amido-monocloruro; 65 ml de dicloruro de metileno; 42,6 gr. N,N-bis-(2-cloroetil)-amino, es disuelto en 150
- 25.- ml de dicloruro de metileno y bajo agitación se mezcla con una solución de 32,7 gr. de N-cloroetil-N,O-propileno-ester fosfórico-amida -monocloruro, en 65 ml de cloruro de metileno. La mezcla se calienta 1 hora hasta ebullición y después se concentra en el vacío. El residuo se mezcla con 350 ml de éter y el precipitado N,N-bis-(2-cloroetil)-amino-HCl, se aspira. La solución

342646



- 13 -

eterificada, se lava con ácido clorhídrico diluído, y una solución de bicarbonato de sodio. Después del secado, se destila el éter sobre sulfato sódico, y el residuo oleoso bien seco, se disuelve en 10 veces su volumen de éter, se filtra sobre carbón y

5.- se concentra otra vez. El residuo se disuelve en 40 ml de éter, y cristaliza con un cristal después de enfriado a -5°C . Después de 24 horas se aspira y se seca al vacío.

Rendimiento: 24,3 gr. = 50,1% del teórico

Fp: $51-52^{\circ}\text{C}$.

10.- Ejemplo 4

N,N'-bis-(2-cloroetil)-N',O-propileno-fosfórico-éster-diamida

En una solución de 218 gr. (1 Mol) de N-(2-cloroetil)-N,O-propileno-fosfórico-amido-monocloruro, en 600 ml de cloruro de metileno, se suspenden 127,6 gr. (1,1 Mol) N-(2-cloroetil)-amino-hi

15.- drocloruro, y bajo agitación se gotean 212 gr. de trietil-amina. Después se lleva la mezcla a la ebullición. Cuando termina el goteado, se calienta aún 2 horas a la ebullición y después de refrigerar se aspira el hidorcloruro de trietilamina precipitado.

El filtrado se diluye con aproximadamente 60 ml de HCl diluído

20.- (pH 3), 2 veces agua, solución de sosa diluída y 2 veces agua -agitando. Después de secado sobre Na_2SO_4 , se destila el cloruro de metileno a la presión normal. El residuo oleoso, se seca en el vacío y después se extrae en el perforador con 500 ml de éter.

El extracto oleoso cristaliza después de inyección en un arma-

25.- rio frigorífico. Tras algunas horas, es aspirado, lavado con poco éter frío, y secado a la temperatura de la habitación en el vacío.

Rendimiento: 185 gr. = 71% del teórico

Ejemplo 5

30.- N - Metil-N,N'-bis-(2-cloroetil)-N',O-propileno-fosfórico-éster

342646



diamida.

En una suspensión de 52,2 gr. de 2-cloroetil-3-hidroxi-propilamina-hidrocloruro, en 210 ml de cloruro de metileno, se añadieron 90,8 gr. de trietilamina, y agitando gota a gota una solución -
5.- de 52,5 gr. de N-Metil-N-(2-cloroetil)-amida fosfórica-dicloruro en 52,5 ml de cloruro de metileno.

Se llevó la mezcla a la ebullición. Después de terminado el goteo, se calentó a ebullición todavía durante 5 horas, y tras de enfriar se aspiró al HCl-trietilamina precipitado. El
10.- filtrado fue después lavado con ácido clorhídrico diluido, agua, solución de sosa normal y aún 2 veces con agua. Después de secado sobre Na_2SO_4 , fue concentrado en el vacío y el residuo oleoso disuelto en 12 veces la cantidad de éter, luego filtrado sobre carbón, y nuevamente concentrado. El aceite decolorado fue
15.- secado en el vacío.

Rendimiento: 52 gr. = 75,5% del teórico.

Ejemplo 6

N,N-etileno-N'-(2-cloroetil)-N',O-propileno-éster fosfórico-diamida.

20.- Una solución de 4,73 gr. de etilenimina y 11,1 gr. de trietilamina, se gotea bajo agitación en una solución de 21,8 gr. de N-(2-cloroetil)-N, O-propileno-fosfórico-éster-amida-monocloruro en 132 ml de éter. La mezcla se calienta en HCl-trietilamina y se precipita. Después del goteado se agita aún 2 horas a la temperatura de la habitación. Entonces se aspira la HCl-trietilamina precipitada; se filtra el filtrado sobre carbón, y se destila la solución. El aceite que permanece, se seca bien en el vacío y después se disuelve en 10 veces su volumen de éter. La solución se filtra nuevamente sobre carbón y se concentra otra vez.
25.-
30.- El residuo oleoso se seca bien al vacío.

Rendimiento: 15 gr. = 67% del teórico. 5



342646

Ejemplo 7

N,N-bis-(2-cloroetil)-N-(3-cloropropil)-N',O-propileno-éster -
fosfórico-diamida

- 5.- 31,9 gr. (1/10 Mol) de N,N-bis-(2-cloroetilo)-N'-(3-hidroxipro-
pil)-N', O-propilen-fosfórico-éster-diamida, se disuelven en 80
ml de cloroformo y bajo agitación se mezcla con una solución de
14 ml (2/10 Mol) de SOCl₂ en 20 ml de cloroformo. Se produce una
débil reacción exotérmica. Después de terminado el goteo, se ele-
10.- va la temperatura interior por conducción de nitrógeno a 38-40°C.
Después de 3 horas, se termina la reacción del HCl y SO₂. Tras
de enfriar, se agita la solución con ácido clorhídrico 0,1 Nor-
mal, hasta reacción ácida permanente. Entonces se neutraliza con
una solución de bicarbonato de sodio diluído y la solución de -
15.- cloroformo se seca con sulfato sódico. Después de aspirar el sul-
fato sódico, se destila el cloroformo en el vacío, y se seca -
bien el residuo oleoso.

Rendimiento: 16 gr. = 47,4% del teórico.

Ejemplo 8

20.- N,N-bis-(2-cloroetil)-N'-(3-cloropropil)-N',O-propileno-fosfó-
rico-éster-diamida.

- 25,9 gr. N,N-bis-(2-cloroetil)-fosfórico-amida-dicloruro (0,1 -
Mol); 18,8 gr. de N-(3-cloropropil)-N-(3-hidroxipropil)-amina-
hidrocloruro (0,1 Mol); 30,3 trietilamina (0,3 Mol); 100 ml de
25.- Dioxano.

- El material de salida se calienta agitando durante 3
horas a 50°C. Después de enfriar se aspira el hidrocioruro de --
trietilamina precipitado, y la solución se concentra en el va-
cío. El residuo oleoso se disuelve en 250 ml de éter y se agita
30.- con ácido clorhídrico de 0,1 Normal hasta reacción ácida perma-

342646



nente. Entonces se neutraliza con solución diluída de bicarbonato sódico, y se seca sobre sulfato sódico. El éter es después destilado con cuidado y el residuo oleoso bien secado.

Rendimiento: 25 gr. = 74% del teórico.

5.- Ejemplo 9

N,N'-bis-(2-cloroetilo)-N-(2-hidroxietyl)-N',O-propileno-éster fosfórico-diamida.

En una solución de 8,0 gr. de N-(2-cloroetil)-N-(2-hidroxietyl) amino-hidrocloruro (1/20 Mol) y 10,1 gr. de trietilamina (1/10 Mol) en 50 ml de cloroformo, se gotea durante 45 minutos a 28°C una solución de 10,9 gr. de N-(2-cloroetil)-N, O-propileno-éster amida fosfórica-cloruro en 50 ml de cloroformo. Se agita 2 horas a la temperatura del local y después durante 2 horas a 40°C. Tras de reposar durante la noche, se aspira el hidrocloruro de trietilamina, y la solución se concentra en el vacío. El residuo oleoso se extrae en el extractor Soxhlet durante varias horas con éter, y el éter de salida se concentra en el vacío. El aceite resultante se extrae nuevamente en extractor de líquidos y se vuelve a concentrar con poco Al_2O_3 , y se aspira sobre un vitrificador G4. Resulta un aceite amarillo débil, de media viscosidad, soluble en agua, que se seca varias horas en el alto vacío.

Rendimiento: 6,5 gr. = 42,5% del teórico.

Descrita convenientemente la naturaleza de esta invención, como asimismo la forma de poderla llevar a la práctica para convertirla en una realidad industrializable, se hace constar que en la misma serán susceptibles de introducir todas aquellas modificaciones de detalle que las circunstancias y la práctica pudieran aconsejar, siempre y cuando que con las variantes que se introduzcan no se cambie, altere o modifique la esencia-

342646



lidad del objeto descrito.

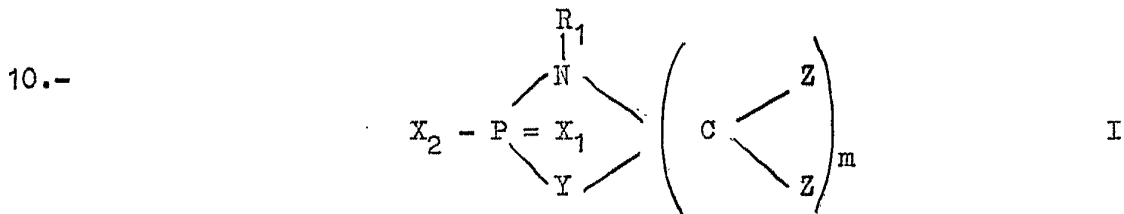
N O T A

Se declara como de novedad y propiedad para todo el territorio español, el contenido de las siguientes

5.-

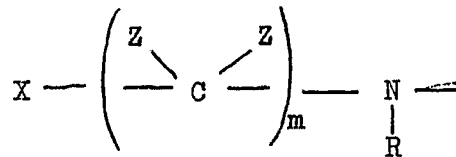
REIVINDICACIONES

1ª.- Procedimiento para la fabricación de nuevas amidas y esteramidas N-sustituídas del ácido fosfórico y tiofosfórico, de fórmula general I:



donde R₁ es un resto de alquil de baja molécula, con 1-4 átomos de carbono, que lleva uno o varios átomos de halógeno, X₁ es oxígeno o azufre, Y oxígeno, -NH- con uno o varios átomos de halógenos en caso dado o uno o varios grupos hidroxil, grupo alquil de baja molécula con 1-4 átomos de carbono del grupo Imino sustituido, Z hidrógeno, un resto alquil de baja molécula con 1-4 átomos de carbono, el grupo hidroxil o el grupo metilhidroxil,

20.- m 2 ó 3 y X₂ el resto de etilenimino, o el grupo



donde R es hidrógeno o un resto alquil de baja molécula con 1-4 átomos de carbono que puede llevar uno o varios átomos de halógeno, o uno o varios grupos hidroxil, X es un átomo de halógeno o un grupo hidroxil y Z y m tienen la misma significación de antes.

Caracterizado porque:

30.- A) Un dihalogenuro amido fosfórico o tiofosfórico de la fórmula

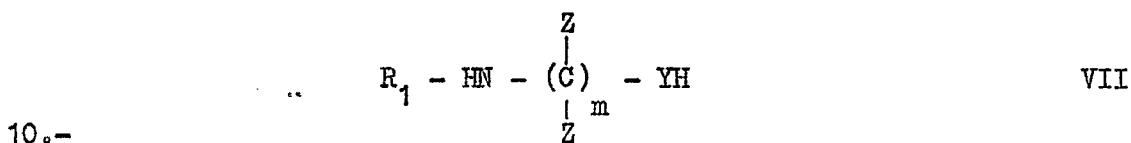
342646⁵



general VI



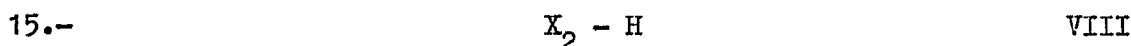
5.- donde X₃ es átomo de halógeno, preferentemente átomo de cloro, y X₁ y X₂ tienen el mismo significado de la fórmula I, con un enlace de la fórmula general VII



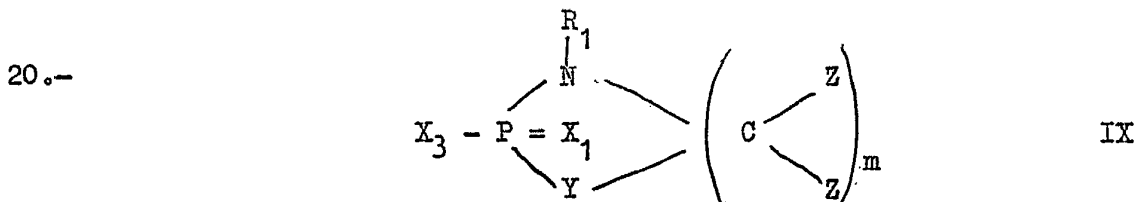
en donde R₁, Y, Z y m tienen el mismo significado que en la fórmula I

o

B) Un enlace de la fórmula general VIII

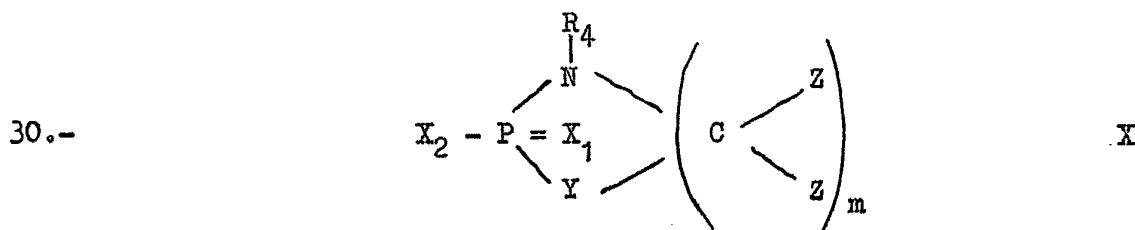


donde X₂ tiene la misma significación que en la fórmula I, con un halogenuro amido cíclico del ácido fosfórico y tiofosfórico de fórmula general IX



25.- donde X₃ es un átomo de halógeno, preferentemente un átomo de cloro, y X₁, R₁, Y, Z y m, tienen la misma significación que en la fórmula I, se transforman en presencia de un medio aglutinante ácido, o

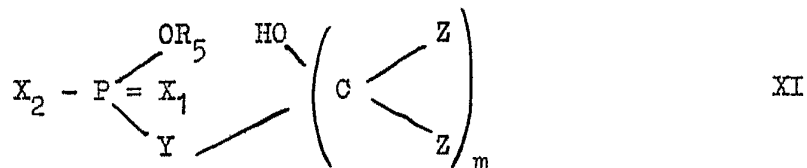
C) Un enlace de la fórmula X





donde R_4 es uno o varios grupos hidroxil de baja molécula, que llevan grupo alquil con 1-4 átomos de carbono, y X_1 X_2 Y Z y m , tienen el mismo significado que en la fórmula I, se transforman con un medio halogenuro, o

5.- D) Un enlace de la fórmula XI



donde R_5 es un grupo alquil, aralquil o aril, especialmente un grupo aril, y muy especialmente un grupo fenil, y X_1 X_2 Y Z y m , tienen la misma significación que en la fórmula I, y se calienta a elevada temperatura, preferentemente en la zona 100-250°C.

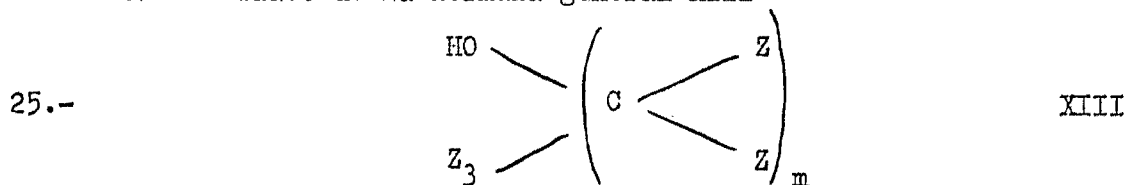
o

15.- E) Un enlace de la fórmula XII



20.- donde Z_2 es hidrógeno o Z_1 , R_5 tiene la misma significación que en la fórmula XI y X_1 X_2 y Z_1 tienen la misma significación que en la fórmula I,

con un enlace de la fórmula general XIII

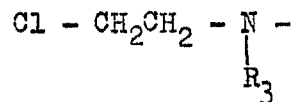


donde Z_3 es un átomo de halógeno, preferentemente cloro, y Z y m , tienen la misma significación que en la fórmula I, y en presencia de un medio aglutinante ácido, se transforma a alta temperatura preferentemente en la zona 100-250°C.



2ª.- Procedimiento, según reivindicación 1, caracterizado por los enlaces que figuran en las fórmulas dadas, en las cuales X₁ e Y son oxígeno, y Z hidrógeno.

3ª.- Procedimiento, según reivindicación 2, caracterizado por las fórmulas anteriores en las cuales X₂ es el grupo



donde R₃ es hidrógeno, grupo metil, grupo etil, grupo cloroetil-β o grupo hidroxil-β y R₁ es grupo cloroetil-β o grupo cloropropil - γ y m = 3.

4ª.- Procedimiento, según reivindicaciones 1-3, caracterizado porque las reacciones A, B y C, se efectúan en una solución inerte.

5ª. PROCEDIMIENTO PARA LA FABRICACION DE NUEVAS AMIDAS N-SUSTITUIDAS DEL ACIDO FOSFORICO Y TIOFOSFORICO.

Se reivindica la prioridad de la Patente alemana núm. A 52 989 IVd/12p de fecha 11 de julio de 1966.

Todo ello, conforme se describe y reivindica en la presente memoria, que consta de VEINTE hojas escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, 5 de julio de 1967

E. GONZALEZ VACA
P.I.P.