



367,117

COMISION TECNICA
REGISTRACION S. R. C.
CLASE <u>E-07</u> <u>A-61</u>
GRUPO <u>F</u> <u>A</u>

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de una

PATENTE DE INVENCION

Solicitante: MERCK & CO., INC.

Residencia: 126 East Lincoln Avenue, RAHWAY, New Jersey, Estados Unidos.

Enunciado: "UN METODO PARA LA PREPARACION DE ACIDO (CIS-1,2-EPOXIPROPIL) FOSFONICO Y DE LAS SALES Y ESTERES DERIVADOS DEL MISMO".

Prioridad: de la solicitud de patente estadounidense No. 729.467, del 15 de Mayo de 1.968.

TP.



1 Este invento se refiere a un nuevo método para la
preparación de ácido (cis-1,2-epoxipropil)fosfónico y
las sales y ésteres derivados del mismo, mediante cierre
de anillo de un ácido (haloepoxi)metilfosfónico o una
5 sal o éster del mismo.

 El ácido (+) y (-) (cis-1,2-epoxipropil)fosfónico
producido en este procedimiento y sus sales son agentes
antimicrobianos, que son útiles en la inhibición del
crecimiento de las bacterias patógenas Gram-positivas
10 y Gram-negativas. La forma (-) y especialmente sus sa-
les, como las de sodio y calcio, son activas contra los
agentes patógenos Bacillus, Escherichia, Staphylococci,
Salmonella y Proteus y contra las variedades de los mis-
mos resistentes a los antibióticos. Son ejemplos ilustra-
15 tivos de estos agentes patógenos los siguientes: Bacillus
subtilis, Escherichia coli, Salmonella schottmuelleri, Sal-
monella gallinarum, Salmonella pullorum, Proteus vulga -
ris, Proteus mirabilis, Proteus morganii, Staphylococcus
aureus y Staphylococcus pyogenes. Por lo tanto, el ácido
20 (+) y (-) (cis-1,2-epoxipropil)fosfónico y sus sales pue-
den ser utilizados como agentes antisépticos para elimi-
nar los organismos susceptibles del equipo farmacéutico,
dental y médico y también pueden ser empleados en otras
zonas sometidas a la infección por tales organismos. Aná-
25 logamente, pueden ser utilizados para separar ciertos mi-



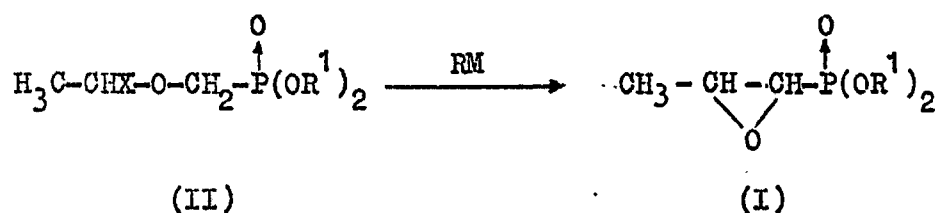
1 croorganismos de las mezclas de microorganismos. Las sa-
les de ácido (-) (cis-1,2-epoxipropil)fosfónico son espe-
cialmente valiosas porque no solamente tienen aplicación
5 en el tratamiento de las enfermedades causadas por infec-
ciones bacterianas en el hombre y en los animales, sino
que son activas contra las variedades resistentes de los
agentes patógenos. Dichas sales constituyen una realiza-
cion preferida de este invento porque son eficaces cuan-
do se administran por via oral, aunque se advierte que
10 también pueden ser administradas parentéricamente.

De acuerdo con este invento, el ácido (cis-1,2-
epoxipropil)fosfónico y sus sales y ésteres (I, infra)
se obtienen por tratamiento de un ácido (1-haloepoxi)me-
tilfosfónico o una sal o éster del mismo (II, infra) con
15 un hidruro metálico, con una amida de metal alcalino o
con un reactivo organometálico. Si el reactivo es un áci-
do (1-haloepoxi)metilfosfónico, entonces el producto se
obtiene usualmente en forma de su sal metálica en virtud
de la reacción de dicho ácido con el hidruro metálico,
20 la amida de metal alcalino o el reactivo organometálico
y la sal así obtenida puede ser aislada como producto o,
si se desea, dicha sal puede ser convertida en el ácido
correspondiente haciendo pasar una solución acuosa de la
misma a través de una columna cambiadora de catión en el
25 ciclo de hidrógeno. No obstante, si se emplea como sus-



12

1 tancia reaccionante un éster de ácido (1-haloepoxi)me-
tilfosfónico, el producto resultante es un éster que
puede aislarse como tal como producto del invento o
puede ser convertido en el ácido (cis-1,2-epoxipro-
5 pil)fosfónico deseado por hidrogenólisis, por tratamien-
to con una solución acuosa de un ácido mineral como clor-
hídrico o sulfúrico, en condiciones de pH cuidadosamen-
te reguladas, o por tratamiento con trimetilclorosilano
seguido de hidrólisis acuosa. La siguiente ecuación ilus-
10 tra el procedimiento de este invento:



15 donde R^1 es hidrógeno, alquilo inferior, v.g. metilo, etilo,
n-propilo, isopropilo, n-butilo, n-amilo y similares;
alquenilo inferior como alilo y similares; alquinilo in-
feriro como propinilo y similares; arilo como fenilo, naf-
tilo y similares; aralquilo como bencilo, fenetilo, menaf-
20 tilo y similares; o el catión derivado de un metal alcali-
no o alcalino-térreo como el catión derivado de sodio, li-
tío, potasio, magnesio o calcio; RM es un hidruro metálico
como hidruro de litio, hidruro sódico, hidruro potásico
y similares; una amida de metal alcalino como sodamida,
25 amida potásica y similares; o un reactivo organometálico



1 como organolitio, organorubidio u organocesio y simila-
res, donde la porción orgánica correspondiente a R en
la fórmula anterior es un radical hidrocarbilo, es de-
cir, un radical orgánico compuesto exclusivamente de
5 carbono e hidrógeno, como alquilo, por ejemplo metilo,
etilo, n-propilo, n-butilo y similares; alqueno inferior,
por ejemplo alilo y similares; arilo, por ejemplo
fenilo, naftilo y similares; o aralquilo, por ejemplo
bencilo, menaftilo y similares y X es halogeno como clo-
10 ro, bromo, fluor, yodo y similares; y cuando R en la
ecuación anterior presenta un grupo distinto de hidró-
geno, el (cis-1,2-epoxipropil)fosfonato resultante puede
ser aislado como tal como producto del invento o puede
convertirse la sal o éster correspondientes en el aci-
15 do deseado por los métodos antes descritos.

La aplicación de calor y la elección de un disol-
vente no son aspectos críticos del invento y, en general,
la reacción puede llevarse a cabo a temperaturas compren-
didas aproximadamente entre el punto de congelación y
20 el punto de ebullición del medio reaccionante. No obstan-
te, como regla práctica, lo más conveniente es llevar a
cabo la reacción dentro del intervalo comprendido entre
unos -78°C y unos 100°C . Igualmente, de acuerdo con una
realización preferida de este invento, cuando el material
25 de partida es un éster de ácido[(1-haloepoxi)metil]fosfó-



12

1 nico, la mezcla de reacción se mantiene preferentemen-
te a una temperatura comprendida entre unos 0°C y 50°C
y cuando el material de partida es el ácido [(1-haloepo-
xi)metil]fosfónico libre o una sal del mismo, es mejor
5 llevar a cabo la reacción a una temperatura comprendida
entre unos 50°C y 100°C.

El proceso puede realizarse en cualquier disolven-
te o combinación de disolventes en los que los productos
de partida sean razonablemente solubles y que sean prác-
ticamente inertes frente a las sustancias reaccionantes
10 empleadas. Los disolventes adecuados son, por ejemplo,
hidrocarburos como pentano, hexano, benceno y similares
y éteres como tetrahidrofurano, dioxano, éter etílico,
1,2-dimetoxietano y similares; no obstante, se ha obser-
vado que los disolventes etéreos constituyen un medio es-
15 pecialmente adecuado para llevar a cabo la reacción y,
por lo tanto, son los disolventes de elección en este
proceso.

En la práctica, solamente es necesario disolver
20 o suspender el ácido [(1-haloetoxi)metil]fosfónico o su
sal o éster correspondiente (II) en el disolvente y des-
pués añadir el reactivo metálico para efectuar el cierre
del anillo. En general, es adecuada una concentración de
1 a 10 % de reactivo en el disolvente, pero se prefieren
25 las concentraciones comprendidas aproximadamente entre 1



1 La formación del producto epóxido tiene lugar a
través de una inversión de la configuración absoluta en
el carbono 2 y, por lo tanto, en principio es posible
efectuar la síntesis de cualquier producto ópticamente
5 activo particular seleccionando simplemente como sustan-
cia reaccionante para el proceso el producto de partida
ópticamente activo apropiado. De acuerdo con la conven-
ción Cahn-Ingold-Prelog, cuando se desea el ácido (-)
(cis-1,2-epoxipropil)fosfónico ópticamente activo, sola-
10 mente es necesario seleccionar como material de parti-
da el correspondiente ácido 2S (1-haloetoxi)metilfosfoni-
co precursor. A este respecto, debe observarse que el
ácido (-) (cis-1,2-epoxipropil)fosfónico así obtenido y
sus sales son especialmente eficaces en la inhibición de
15 las bacterias patógenas y, por lo tanto, la preparación
de este isómero particular constituye una realización pre-
ferida de este invento.

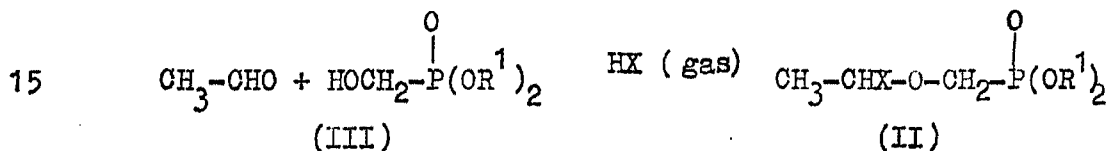
 El ácido (-) (cis-1,2-epoxipropil)fosfónico aquí ci-
tado hace girar a la luz polarizada en un plano en direc-
20 ción contraria a la de las agujas del reloj (hacia la iz-
quierda del observador), cuando se mide la rotación de su
sal disódica en agua (concentración, 5 %) a 405 m μ .

 La denominación cis utilizada para describir los
compuestos de ácido 1,2-epoxipropilfosfónico significa
25 que todos los átomos de hidrógeno unidos a los átomos de



1 carbono 1 y 2 del ácido propilfosfónico se encuentran
en el mismo lado del anillo de óxido.

El ácido (1-haloetoxi)metilfosfónico y sus sales
y ésteres (II) que se emplean como materiales de parti-
5 da en el procedimiento de este invento son obtenidos con-
venientemente por tratamiento de ácido hidroximetilfos-
fónico o de una sal o éster del mismo (III, infra) con
acetaldehído, en presencia de un haluro de hidrógeno ga-
seoso como cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno,
10 fluoruro de hidrógeno, yoduro de hidrógeno, etc, para
dar un ácido (1-haloetoxi)metilfosfónico o la sal o és-
ter análogos correspondientes (II). La siguiente ecuación
ilustra este método de preparación:

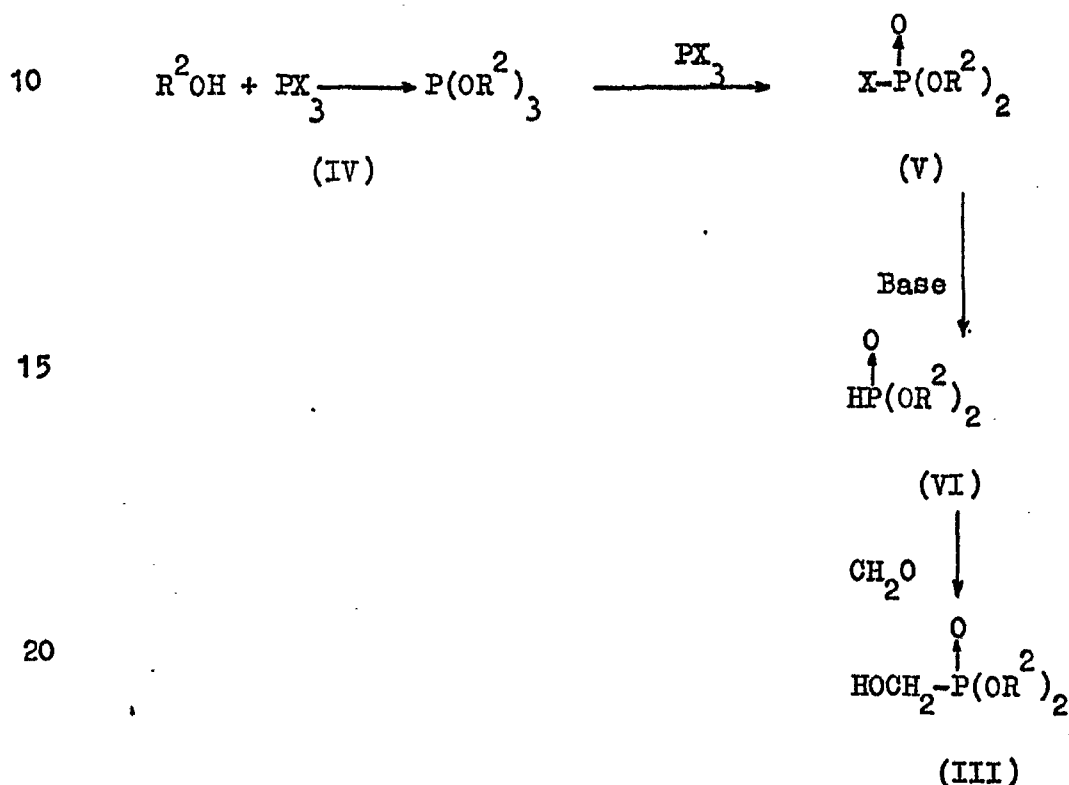


donde R¹ y X son los definidos anteriormente.

Los ésteres de ácido hidroximetilfosfónico (III)
empleados como sustancias reaccionantes en la síntesis
20 anterior son compuestos conocidos o pueden ser obtenidos
por métodos conocidos por los expertos en la técnica. Así,
por ejemplo, dichos ésteres pueden ser sintetizados trata-
do un alcohol adecuado con trihaluro de fósforo en presen-
cia de una base fuerte, seguido de la reacción del deriva-
do fosforoso (IV, infra) así obtenido con una cantidad
25



1 adicional de trihaluro de fosforo para dar una halofos-
fina (V, infra) y la fosfina intermedia resultante se
convierte después en el diéster de ácido fosfínico co-
rrespondiente (VI, infra) por tratamiento con una base
5 y luego en el hidroximetilfosfato deseado (III) por
tratamiento con un exceso estequiométrico de formaldehi-
do. La siguiente ecuación ilustra este método de prepara-
ción:

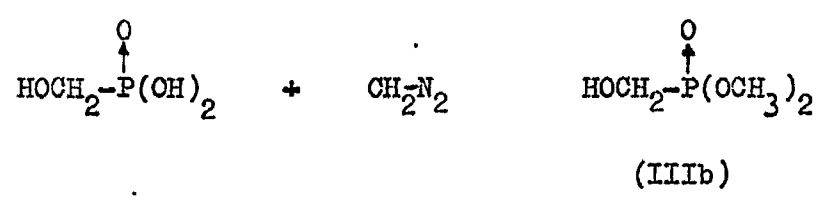


25 donde R^2 es un radical hidrocarbilo como los radicales
alquilo inferior, alqueno inferior, arilo o aralquilo
definidos anteriormente al tratar de la definición de R^1 ;



1 PX_3 es un trihaluro de fósforo como tricloruro de fósforo, tribromuro de fósforo, triyoduro de fósforo y similares; y X es el definido anteriormente. Las bases adecuadas que pueden ser utilizadas en la conversión de
 5 la halofosfina intermedia (V) en el diéster de ácido fosfónico (VI) son bicarbonato sódico, bicarbonato potásico y similares.

Además de lo anterior, el ester dimetílico de ácido hidroximetilfosfónico (IIIb, infra) también puede ser
 10 obtenido tratando el ácido libre conocido con diazometano de acuerdo con la siguiente ecuación:



15 El hidroximetilfosfonato de dimetilo (IIIb) así obtenido puede ser recogido en benceno para ser utilizado directamente en la síntesis descrita para la preparación del
 20 ácido (1-haloetoxi)metilfosfónico o de sus fosfonatos correspondientes (II).

Los siguientes ejemplos ilustran el método de obtención de ácido (cis-1,2-epoxipropil)fosfónico y de las sales y ésteres derivados del mismo (I). No obstante, los
 25 ejemplos son solamente ilustrativos y no deben ser con-



1 siderados como limitativos, ya que el ácido hidroxime-
tilfosfónico, los hidroximetilfosfonatos y los agentes
de copulación metálicos aquí citados pueden ser sustitui-
dos por otros reactivos funcionalmente equivalentes pa-
5 ra dar un ácido (cis-1,2-epoxipropil)fosfónico y sus co-
rrespondientes sales y ésteres idénticos.

EJEMPLO 1

Acido (cis-1,2-epoxipropil)fosfónico y sal disódica

Etapa A: Hidroximetilfosfonato de dimetilo

10 Se tratan 10,0 g de ácido hidroximetilfosfónico
con dos equivalentes de diazometano en 300 ml de éter.
A continuación se evapora el éter y el hidroximetilfosfo-
nato de dimetilo así obtenido se recoge en 50 ml de bence-
no para ser utilizado directamente en la siguiente etapa.

15 Etapa B: (1-Cloroetoxi)metilfosfonato de dimetilo

Se agregan 1,1 equivalentes de acetaldehido sobre
la solución de hidroximetilfosfonato de dimetilo en bence-
no obtenida en la Etapa A y la solución se satura a 10-
15°C con cloruro de hidrógeno anhidro (gaseoso). Despues
20 de envejecer durante toda la noche a 25°C, se destila el
benceno a vacío y el residuo se lava tres veces con ben-
ceno para eliminar todas las trazas de cloruro de hidróge-
no. El compuesto así obtenido se identifica como (1-cloro-
etoxi)metilfosfonato de dimetilo.

25



1 Etapa C: (Cis-1,2-epoxipropil)fosfonato de dimetilo

Se añaden 500 ml de éter al (1-cloroetoxi)metilfosfonato de dimetilo crudo obtenido en la Etapa B y se añade a la solución, a 25°C y durante un periodo de 2 horas, una solución de 0,9 equivalentes de fenil-litio en éter. Después de agitar durante $\frac{1}{2}$ hora, se filtra la solución y se destila fraccionadamente a vacío dando (cis-1,2-epoxipropil)fosfonato de dimetilo.

5
10 Etapa D: Acido (cis-1,2-epoxipropil)fosfónico y sal disódica

Se calienta a reflujo durante 8 horas 1 milimol de (cis-1,2-epoxipropil)fosfonato de dimetilo en 10 cc de trimetilclorosilano y la mezcla de reacción se extrae con agua para dar una solución acuosa de ácido (cis-1,2-epoxipropil)fosfónico. El producto así obtenido se trata después con dos equivalentes de hidróxido sódico y la solución se evapora para dar (cis-1,2-epoxipropil)fosfonato disódico.

EJEMPLO 2

20 Acido (cis-1,2-epoxipropil)fosfónico y sal disódica

Etapa A: Acido (1-bromoetoxi)metilfosfónico

Se satura con bromuro de hidrógeno gaseoso, a 10-15°C, una mezcla de 1,1 moles de acetaldehído, 1 mol de ácido hidroximetilfosfónico y 500 ml de benceno. La mez-



1 cla se deja en reposo a 25°C durante 24 horas, se desti-
la el disolvente a vacío y el residuo se lava tres veces
con benceno para separar las últimas trazas de bromuro
de hidrógeno. El residuo oleoso así obtenido es ácido
5 (1-bromoetoxi)metilfosfónico.

Etapa B: Sal disódica de ácido (cis-1,2-epoxipropil)fos-
fónico

Se añaden con agitación 1,0 g de ácido (1-bromoeto-
xi)metilfosfónico a una solución de tetrahidrofurano que
10 contiene tres equivalentes de hidruro sódico. La mezcla
de reacción se deja en reposo a la temperatura ambiente
durante 4 horas y después se filtra, se evapora y se trata
con agua. La solución acuosa se filtra más tarde y se eva-
15 pora a vacío para dar la sal disódica de ácido (cis-1,2-
epoxipropil)fosfónico.

Etapa C: Acido (cis-1,2-epoxipropil)fosfónico

La sal disódica de ácido (cis-1,2-epoxipropil)fosfónico
obtenida en la Etapa B se recoge en 20 ml de agua y se pa-
20 sa por una columna que contiene 25 g de una resina cambia-
dora de ion (resina Amberlite I.R. 120) en el ciclo de
hidrógeno. Por elución con 20 ml de agua se obtiene ácido
(cis-1,2-epoxipropil)fosfónico libre.

25



02 M

1

EJEMPLO 3

Acido (cis-1,2-epoxipropil)fosfónico y sal cálcica

Etapa A: Hidroximetilfosfonato de dietilo

5

A una solución de 10,0 g de etanol y un equivalente de trietilamina en 100 ml de benceno se añade, a lo largo de un periodo de 15 minutos y a 0°C, 1/3 equivalentes de tricloruro de fosforo. El hidrocloreuro de trietilamina se separa por filtración y el disolvente se elimina a vacío para dar fosfito de trietilo que después se purifica por destilación en vacío.

10

El fosfito de trietilo destilado (10,0 g) se mezcla en frío con medio equivalente de tricloruro de fósforo, se deja en reposo a la temperatura ambiente durante 24 horas y el producto resultante se destila fraccionadamente a vacío para dar dietoxiclorofosfina. La fosfina intermedia se hidroliza después vertiéndola sobre hielo que contiene un equivalente de bicarbonato sódico. El producto así obtenido se extrae con éter, se seca sobre sulfato sódico y se destila a vacío para dar fosfito de dietilo. Por tratamiento con un exceso estequiométrico de formaldehído, el fosfito de dimetilo se convierte en hidroximetilfosfonato de dietilo.

15

20

Etapa B: (1-Yodoetoxi)metilfosfonato de dietilo

25

Sustituyendo el hidroximetilfosfonato de dimetilo y el cloruro de hidrógeno citados en el Ejemplo 1, Eta-



12 MAR 1968

1 pa B, por hidroximetilfosfonato de dietilo y yoduro de hidrógeno y siguiendo el procedimiento allí descrito, se obtiene el compuesto (1-yodoetoxi)metilfosfonato de dietilo.

5 Etapa C: (Cis-1,2-epoxipropil)fosfonato de dietilo

Al (1-yodoetoxi)metilfosfonato de dietilo crudo obtenido en la Etapa B, se añaden 500 ml de éter a 25°C, durante un periodo de 2 horas y después una solución de 0,9 equivalentes de fenilcesio en éter. Después de
10 agitar durante ½ hora, la solución se destila fraccionalmente a vacío para dar (cis-1,2-epoxipropil)fosfonato de dietilo.

Etapa D: Acido (cis-1,2-epoxipropil)fosfónico y sal cálcica

15 Se calienta a reflujo durante 8 horas una solución de 1 milimol de (cis-1,2-epoxipropil)fosfonato de dietilo en 10 cc de trimetilclorosilano y la mezcla de reacción se extrae con agua para dar una solución acuosa de ácido (cis-1,2-epoxipropil)fosfónico. El producto así
20 obtenido se trata después con dos equivalentes de hidróxido cálcico dando la sal cálcica de ácido (cis-1,2-epoxipropil)fosfónico.

EJEMPLO 4

Acido (-) (cis-1,2-epoxipropil)fosfónico y sal disódica

25 Etapa A: Acido 2S [(1-cloroetoxi)metil]fosfónico



1 -Se tratan 10,0 g de ácido [(1-cloroetoxi)metil]fos
fónico con un equivalente de estri^cnicina en 10 volúmenes
de tetrahidrofurano y después se reduce el volumen de te-
trahidrofurano por evaporación hasta que comienza la cris-
5 talización. Las dos sales diestereoisómeras de estri^cnicina
y ácido [(1-cloroetoxi)metil]fosfónico así obtenidas se
separan después por cristalización en tetrahidrofurano y
la forma 2S deseada de ácido [(1-cloroetoxi)metil]fosfónico
se regenera a partir de dicha sal por tratamiento con un
10 equivalente de cloruro de hidrógeno anhidro gaseoso en
una mezcla de éter y benceno. Después de filtrar el hidro-
cloruro de estri^cnicina residual, se evapora el disolvente
a vacío dando el ácido 2S [(1-cloroetoxi)metil]fosfónico
deseado en forma de un aceite.

15 Etapa B: 2S [(1-cloroetoxi)metil]fosfonato de dimetilo

 Se agitan 1,0 g de ácido 2S [(1-cloroetoxi)metil]
fosfónico con 10 ml de benceno a 25 °C y se añaden dos
equivalentes de piridina y otros dos de cloruro de tioni-
lo. Al cabo de 30 minutos se separa por filtración el hi-
drocloruro de piridina y se lava dos veces con 1 ml de
20 benceno. El filtrado se evapora a vacío por debajo de
20 °C para eliminar el cloruro de tioni^olo que no ha reac-
cionado y el residuo se recoge en 10 ml de benceno y se
trata con dos equivalentes de piridina y dos equivalen-
25 tes de metanol mientras se mantiene la temperatura a



1 20°C aproximadamente. Después de filtrar el hidroclo-
ruro de piridina residual, el filtrado se evapora a
vacío dando 2S [(1-cloroetoxi)metil]fosfonato de dimetilo.
Etapa C: (-) (Cis-1,2-epoxipropil)fosfonato de dimetilo

5 Se añade con agitación 1,0 g de 2S (1-cloroeto-
xi)metilfosfonato de dimetilo a 500 ml de éter y sobre
la solución se agregan 0,9 equivalentes de metil-litio
en éter. A continuación se agita la solución durante
media hora, se filtra y se destila fraccionadamente a
10 vacío dando (-) (cis-1,2-epoxipropil)fosfonato de dime-
tilo.

Etapa D: Acido (-) (cis-1,2-epoxipropil)fosfónico y sal
disódica

15 Sustituyendo el (cis-1,2-epoxipropil)fosfonato de
dimetilo citado en el Ejemplo 1, Etapa D, por (-) (cis-
1,2-epoxipropil)fosfonato de dimetilo y siguiendo el pro-
cedimiento allí descrito, se obtienen respectivamente
los productos ácido (-) (cis-1,2-epoxipropil)fosfónico
y su sal disódica.

20 EJEMPLO 5

Sal dipotásica de ácido (cis-1,2-epoxipropil)fosfónico

Etapa A: Sal dipotásica de ácido (cis-1,2-epoxipropil)
fosfónico

25 Una solución de ácido [(1-cloroetoxi)metil]fosfó-
nico, en forma de sal dipotásica, obtenido por reacción



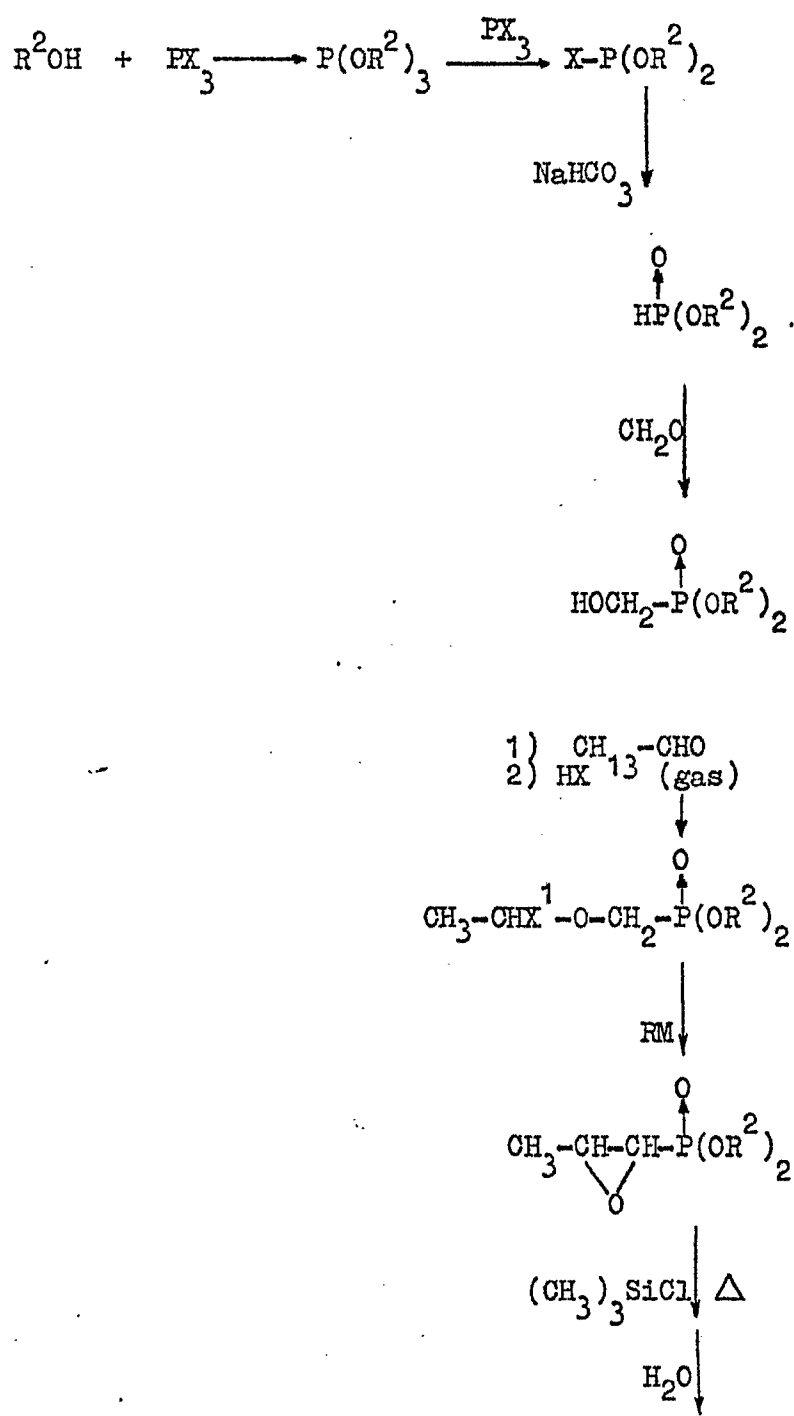
1 de ácido [(1-cloroetoxi)metil]fosfónico con dos equiva-
lentes de hidruro potásico en tetrahidrofurano, se tra-
ta con 0,9 equivalentes de amida potásica en dioxano.
Se deja en reposo la mezcla de reacción a 50°C durante
5 varias horas y después se filtra, se evapora y se trata
con agua. A continuación se filtra la solución acuosa
y se evapora a vacío dando la sal dipotásica de ácido
(cis-1,2-epoxipropil)fosfónico.

De forma similar a la descrita en el Ejemplo 3,
10 se pueden obtener el ácido (cis-1,2-epoxipropil)fosfóni-
co y todas sus sales y ésteres, simplemente sustituyendo
los materiales de partida descritos en las Etapas A-D
de dicha realización por otros adecuados. La siguiente
ecuación ilustra la reacción del Ejemplo 3, Etapas A,
15 B, C y D y, en combinación con la Tabla I, infra, des-
cribe las diversas variedades de trihaluros de fosforo,
haluros de hidrógeno, reactivos metálicos e hidróxidos
metálicos que pueden ser empleadas en el procedimiento
de este invento y también el producto ácido (cis-1,2-
20 epoxipropil)fosfónico y las sales y ésteres derivados
del mismo:

25

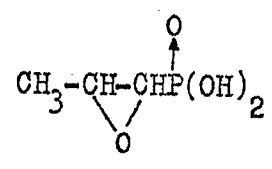
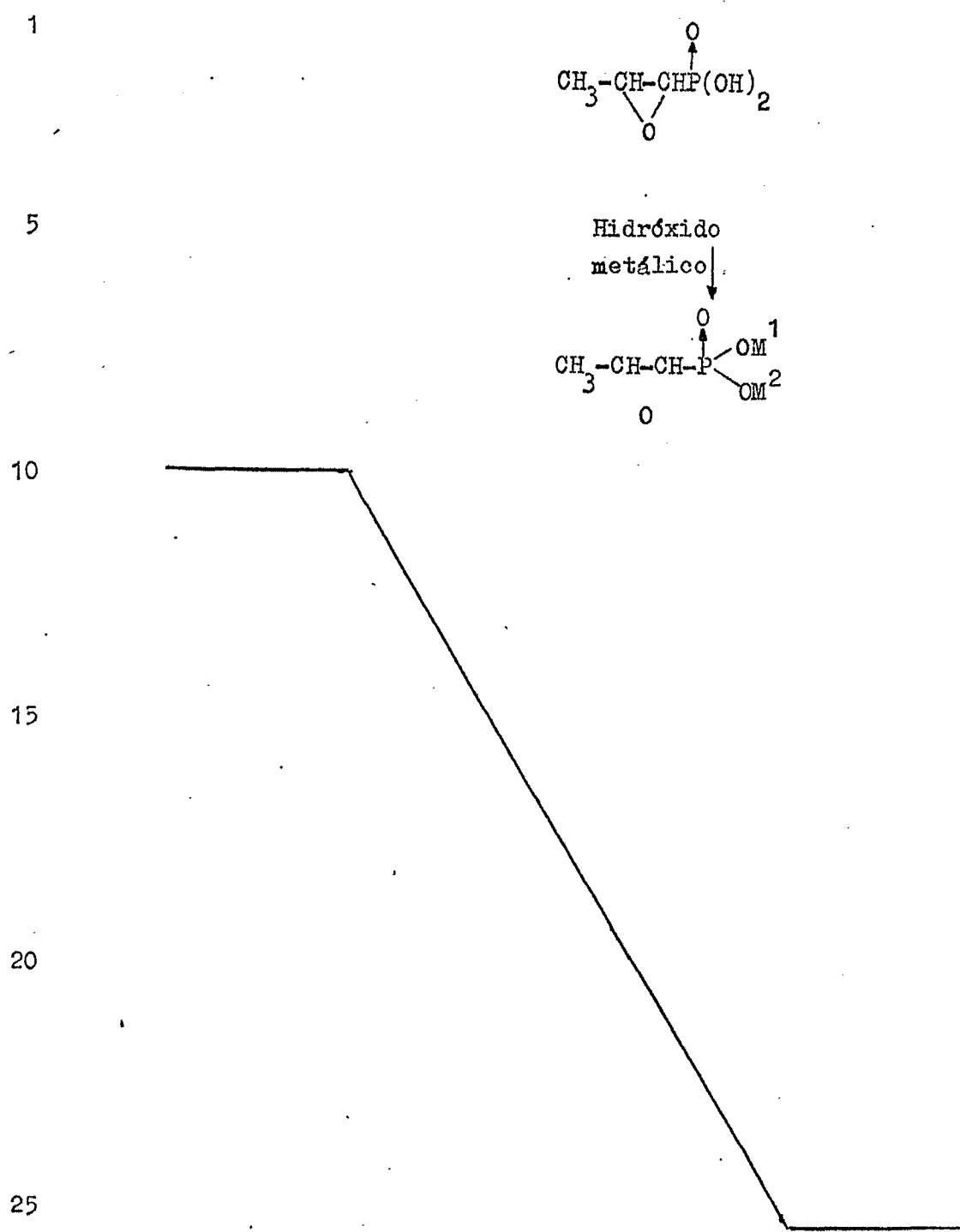


1
5
10
15
20
25

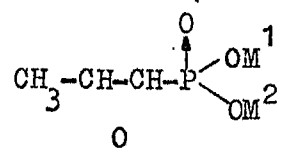




MAY. 1969



Hidróxido
metálico ↓





1969

TABLA I

1

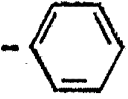



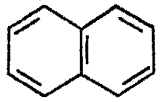
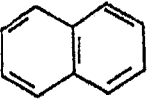
5

10

15

20

25

Ej.	R ²	X	X ¹	M ¹	M ²	RM	Hidróxido metálico
6	$-(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$	Cl	Cl	K	K	KH	KOH
7		Cl	F	-Mg-	NaH		Mg(OH) ₂
8	$-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$	Br	I	Li	Li	Li- 	LiOH
9	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 	Br	Br	Na	Na	LiH	NaOH
10	$-(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$	Cl	Cl	-Ca-		KH	Ca(OH) ₂
11	$-\text{CH}_2-\text{C}=\text{CH}$	Cl	I	K	K	NaH	KOH
12	$-(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$	Br	Cl	Li	Li	LiH	LiOH
13	$-\text{CH}_2-$ 	Br	F	-Mg-		LiCH ₃	Mg(OH) ₂
14		Cl	Cl	Na	Na	KH	NaOH
15	$-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	Cl	I	-Ca-		NaH	Ca(OH) ₂
16	$-\text{CH}_2-$ 	Cl	I	Li	Li	NaH	LiOH



1 Los productos de este invento pueden ser ad-
ministrados en una amplia variedad de dosis terapéuti-
cas en vehículos convencionales, por ejemplo por adminis-
tración oral en forma de una cápsula o tableta o en so-
5 lución o suspensión líquidas. Las formulaciones adecua-
das pueden contener diluyentes, agentes de granulación,
preservativos, aglutinantes, agentes saborizantes y agen-
tes de recubrimiento que son conocidos por los expertos
en esta técnica particular y la dosis de los productos
10 puede variar dentro de amplios límites como, por ejemplo,
entre 1,0 g y 8,0 g aproximadamente de ingrediente activo,
para el ajuste sintomático de la dosis al paciente que ha
de ser tratado.

15 Alternativamente, estos productos (I) pueden ser
administrados parentéricamente por inyección en un re-
cipiente estéril y para este fin es muy conveniente em-
plear una sal de ácido (cis-1,2-epoxipropil)fosfónico
que es soluble en el vehículo líquido.

20 También se encuentra dentro de los límites de es-
te invento la combinación de dos o más de estos productos
en una unidad de dosificación o la combinación de uno o
más de estos productos con otros agentes antibacterianos
conocidos.

25 El siguiente ejemplo ilustra la preparación de
una dosis representativa; debe entenderse que pueden em-



MAY. 1969

1 plearse otras sales de ácido (cis-1,2-epoxipropil)fos-
fónico y otros vehículos farmacéuticos en lugar del in-
2 grediente activo y del excipiente citados en dicho ejem-
3 plo para obtener otras formas de dosificación adecuada-
4 mente activas:
5

EJEMPLO 17

Tabletas conteniendo 352,5 mg de ingrediente activo por
tableta

	<u>Por tableta</u>
10 (+) (cis-1,2-epoxipropil)fosfonato cálcico	352,5 mg
Fosfato dicálcico	180
Lactosa U.S.P.	179,5
Almidón de maiz	80 mg
15 Estearato magnésico	<u>8 mg</u>
	800,0 mg

 Se mezcla el (+) (cis-1,2-epoxipropil)fosfonato
cálcico con el fosfato dicálcico, la lactosa y 40 mg
de almidón de maiz. A continuación la mezcla se granula
20 con una pasta de almidón de maiz al 15 %, se tamiza gro-
seramente, se seca a 45°C y se tamiza de nuevo por un ta-
miz del nº 16. Se añaden 40 mg más de almidón de maiz y
el estearato magnésico y la mezcla se comprime en forma
de tabletas de 0,5 pulgadas (1,27 cm) de diámetro, con
25 un peso de 800 mg aproximadamente cada uno.

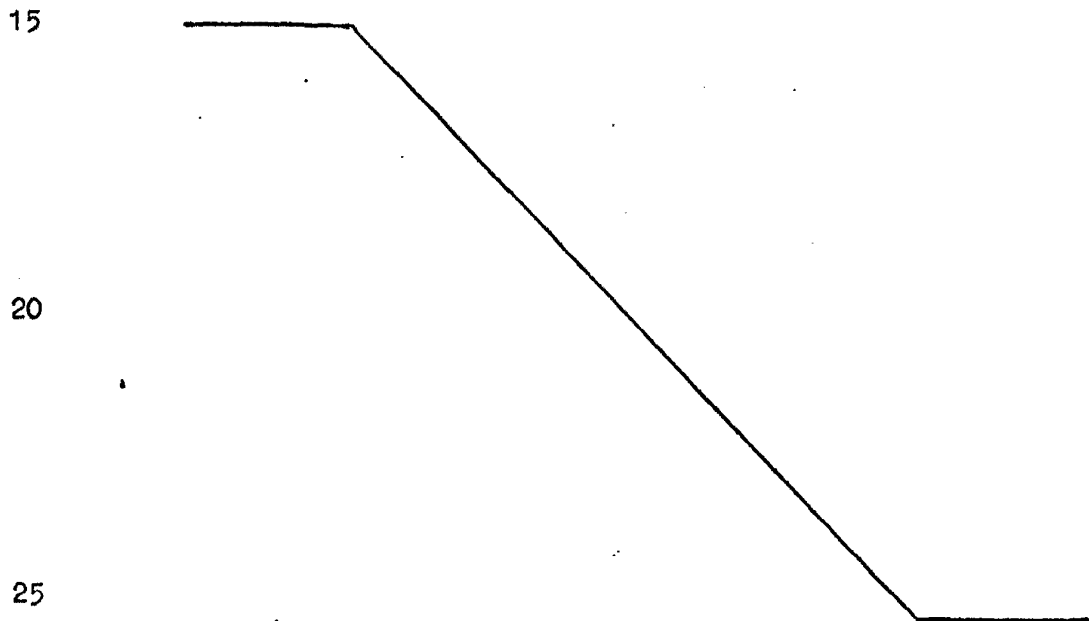
 Sustituyendo el (+) (cis-1,2-epoxipropil)fosfo-



MAY. 1969

1 nato disódico por 330 mg de monohidrato de (+) (cis-
1,2-epoxipropil)fosfonato disódico en el ejemplo ante-
rior y siguiendo por lo demás el procedimiento allí des-
crito, se obtiene una tableta similar adecuada para admi-
5 nistración por vía oral.

Resultará evidente de la descripción que antece-
de que los productos de ácido (cis-1,2-epoxipropil)fosfó-
nico (I) de este invento constituyen una valiosa clase
de compuestos que no han sido preparados hasta la fecha.
10 Los expertos en la técnica también observarán que los
procedimientos descritos en los ejemplos anteriores son
simplemente ilustrativos y son susceptibles de amplias
variaciones y modificaciones sin apartarse del espíritu
de este invento.

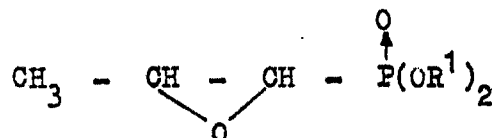




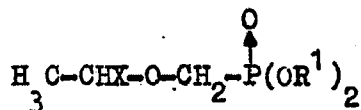
REIVINDICACIONES

1. Un método para la preparación de ácido (cis-1,2-epoxipropil)fosfónico y de las sales y ésteres derivados del mismo, que consiste en tratar un ácido (1-haloetoxi)metilfosfónico o su sal o éster correspondiente con un hidruro metálico, con una amida de metal alcalino o con un reactivo organometálico.

2. Un método según la Reivindicación 1, para la preparación de un compuesto de fórmula:



donde R¹ es hidrógeno, alquilo inferior, alqueno inferior, alquino inferior, arilo, aralquilo o el catión derivado de un metal alcalino o de un metal alcalino-térreo; cuyo procedimiento consiste en tratar un compuesto de fórmula:



donde X es halógeno y R¹ es el definido anteriormente, con un hidruro metálico, con una amida de metal alcalino o con un reactivo organometálico.

3. Un método según la Reivindicación 2 para la preparación de una sal de metal alcalino de ácido (-)



1 (cis-1,2-epoxipropil)fosfónico, que consiste en tratar
un 2S (1-haloetoxi)metilfosfonato de dialquilo inferior
con un hidruro metálico, con una amida de metal alcali-
no o con un reactivo organometálico, seguido de la con-
5 versión del (cis-1,2-epoxipropil)fosfonato de dialqui-
lo inferior así obtenido en el producto deseado por
tratamiento con trimetilclorosilano y después con una
solución acuosa de una base adecuada.

10 4. Un método según la Reivindicación 3 para
la preparación de la sal disódica de ácido (-) (cis-
1,2-epoxipropil)fosfónico, que consiste en tratar 2S
(1-cloroetoxi)metilfosfonato de dialquilo inferior con
metil-litio, seguido de la conversión del (cis-1,2-epo-
xipropil)fosfonato de dialquilo inferior así obtenido
15 en el producto deseado por tratamiento con trimetilclo-
rosilano y después con una solución acuosa de hidroxí-
do sódico.

20 5. Un procedimiento según la Reivindicación 2,
en el que el hidruro metálico es un hidruro de metal al-
calino.

6. Un procedimiento según la Reivindicación 5,
en el que el hidruro metálico es hidruro de litio, hi-
druro de sodio o hidruro potásico.

25 7. Un procedimiento según la Reivindicación 2,
en el que el reactivo organometálico es organo-litio,



27

1 organo-rubidio u organo-cesio y la porción orgánica del
mismo es un radical hidrocarbilo.

5 8. Un procedimiento según la Reivindicación
7, en el que el radical hidrocarbilo es alquilo, alquenoilo
inferior, arilo o aralquilo.

9. Un procedimiento según la Reivindicación
7, en el que el reactivo organometálico es fenil-litio.

10 10. Un método según la Reivindicación 2, para
la preparación de la sal disódica de ácido (cis-1,2-epo-
xipropil) fosfónico, que consiste en tratar con hidruro só-
dico el ácido (1-haloetoxi) metilfosfónico.

11. Un procedimiento según la Reivindicación 2,
en el que R^1 es alquilo inferior y el reactivo organometáli-
co empleado es fenil-litio.

15 12. Se reivindica por último como objeto sobre
el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita:
"UN METODO PARA LA PREPARACION DE ACIDO (CIS-1,2-EPOXIPROPIL)
FOSFONICO Y DE LAS SALES Y ESTERES DERIVADOS DEL MISMO"

20 Todo tal y como queda descrito y reivindicado en
la presente Memoria descriptiva que consta de veintiocho pá-
ginas mecanografiadas.

Madrid, 12 de Mayo 1.969

BERNARDO UNGRIA

P.P.

25