

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



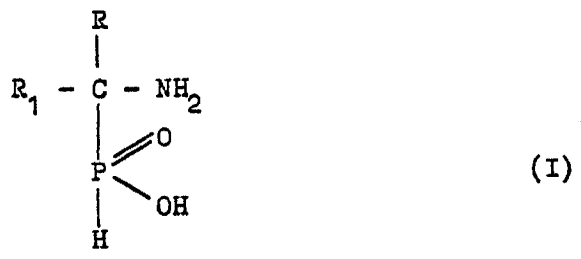
19	ES	11	NUMERO	458931	10	A1
		21				
		22	FECHA DE PRESENTACION			
				10 MAYO 1977		

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:		
31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
21000/76	21 de mayo de 1.976	Inglaterra
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C04F/A61K	
54 TITULO DE LA INVENCION		
Procedimiento para preparar derivados de ácidos fosfonosos.		
71 SOLICITANTE (S)		
GIBA-GEIGY AG.		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
Basilea, Suiza.		
72 INVENTOR (ES)		
Dr. John Grey Dingwall. Dr. Eric Keith Baylis, Dr. Colin Dennis Campbell.		
73 TITULAR (ES)		
74 REPRESENTANTE		
GOMEZ-ACEBO.		

La presente invención se relaciona con un procedimiento para preparar derivados de ácidos fosfonos, especialmente ácidos α -amino-fosfonos.

De acuerdo con la invención, se proporcionan compuestos de fórmula general I:



o la correspondiente forma zwitterionica, en cuya fórmula R y R₁, que pueden ser iguales o diferentes, representan hidrógeno, deuterio o un grupo alquilo inferior, alquenilo inferior, alquinilo inferior o cicloalquilo, un grupo arilo o un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros conteniendo uno o más átomos de oxígeno, nitrógeno o azufre y que puede estar fusionado a un anillo aromático, un grupo alquilo inferior sustituido por un radical alquilo con 6 a 10 átomos de carbono, un grupo alquilo inferior sustituido con un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros como anteriormente se ha definido, o R y R₁ juntas forman una cadena polimetileno C₂-C₇ interrumpida opcionalmente por un átomo de oxígeno, nitrógeno o azufre, y sus sales con ácidos o bases farmacéuticamente aceptables y todos sus isómeros ópticos con la condición de que R y R₁ no pueden ser ambas hidrógeno.

El término "inferior", indicado anteriormente y en lo que sigue en conexión con radicales o compuestos orgánicos respectivamente, define dichos radicales o compuestos con

hasta 6, preferiblemente hasta 3 átomos de carbono. R y R₁, como grupos alquilo inferior, pueden estar opcionalmente sustituidos por 1 ó 2 grupos -COOR₂, -OR₂ ó -SR₂ en donde R₂ es hidrógeno o un grupo alquilo inferior con 1 a 3 átomos de carbono, grupos -SS-CH₂-CH-(NH₂)PO₂H₂, grupos -NR₃R₄ en donde R₃ y R₄, que pueden ser iguales o diferentes, representan hidrógeno, un grupo alquilo inferior, o R₃ y R₄ forman entre sí una cadena polimetileno que contiene hasta 6 átomos de carbono y que puede estar opcionalmente interrumpida por oxígeno o nitrógeno. R y R₁ pueden estar también sustituidos por grupos -NH-C-NH₂ o por átomos de halógeno. Cuando R y R₁ o el susti-
NH
tuyente de un grupo alquilo inferior es un grupo arilo o un anillo heterocíclico, pueden estar opcionalmente sustituidos por 1 a 3 átomos de halógeno, grupos -COOR₅, -OR₅ ó -SR₅ en donde R₅ es hidrógeno o un grupo alquilo inferior con 1 a 3 átomos de carbono, grupos metilendioxi, -NR₃R₄ en donde R₃ y R₄, que pueden ser iguales o diferentes, representan hidrógeno, un grupo alquilo inferior, o R₃ y R₄ forman conjuntamente una cadena polimetileno que contiene hasta 6 átomos de carbono la cual puede estar opcionalmente interrumpida por oxígeno o nitrógeno, o un grupo ariloxi C₆-C₈ opcionalmente sustituido por -OH o yodo. Cuando R o R₁ es un grupo alquilo inferior, este puede ser un grupo alquilo de cadena recta o ramificada C₁-C₆ y puede ser, por ejemplo, un grupo metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, butilo secundario, butilo terciario, n-amilo, isoamilo o n-hexilo. Cuando R₂ es un

grupo alquilo inferior de 1 a 3 átomos de carbono, éste puede ser un grupo alquilo de cadena recta o ramificada pudiendo ser, por ejemplo, un grupo metilo, etilo, n-propilo o isopropilo.

5 Cuando R o R₁ es un grupo sustituido por un sustituyente halógeno, el halógeno puede ser bromo o yodo, pero con preferencia es fluor o cloro.

10 Cuando R ó R₁ es un grupo alquenilo inferior, éste puede ser un grupo alquenilo de cadena recta o ramificada C₂-C₆ y puede ser, por ejemplo, un grupo etenilo, alilo, crotilo, metalilo, pentenilo o hexenilo.

Cuando R ó R₁ representa un grupo alquinilo inferior éste puede ser un grupo alquinilo de cadena recta o ramificada C₂-C₆ y puede ser, por ejemplo, un grupo etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo o hexinilo.

15 Cuando R ó R₁ es un grupo cicloalquilo éste puede ser un grupo cicloalquilo con 3 a 7 átomos de carbono, tal como, por ejemplo, un grupo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo.

20 Cuando R ó R₁ o el sustituyente de un grupo alquilo inferior es un grupo arilo con 6 a 10 átomos de carbono, éste puede ser, por ejemplo, un grupo fenilo, tolilo, xililo, etilfenilo, propilfenilo, isopropilfenilo, butilfenilo, isobutilfenilo, sec-butilfenilo, terc-butilfenilo o naftilo.

25 Cuando R ó R₁ o el sustituyente de un grupo alquilo inferior es un anillo heterocíclico conteniendo uno o más

átomos de oxígeno, nitrógeno o azufre, éste puede ser, por ejemplo, aziridina, oxetano, tiofeno, furano, piridina, azepina, isoxazol, tiazol, imidazol, pirimidina, diazepina, tiadiazol, triazol, triazina, indol o benzofurano.

5 Cuando R o R_1 es un grupo sustituido por un grupo $-COOR_2$ o $-COOR_5$, estos grupos sustituyentes pueden ser hidroxicarbonilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo o isopropoxicarbonilo.

10 Cuando R o R_1 es un grupo sustituido por $-OR_2$ o $-OR_5$, estos grupos sustituyentes pueden ser hidroxí, metoxí, etoxí, propoxí o isopropoxí.

 Cuando R o R_1 es un grupo sustituido por $-SR_2$ o $-OR_5$ estos grupos sustituyentes pueden ser tiol, metiltio, etiltio, propiltio o isopropiltio.

15 Cuando R o R_1 es un grupo sustituido por $-NR_3R_4$, en donde R_3 y R_4 son grupos alquilo inferior, estos grupos pueden ser grupos alquilo de cadena recta o ramificada C_1-C_3 . El grupo $-NR_3R_4$ que incluye los diferentes significados anteriormente enumerados puede ser, por ejemplo, amino, metilamino, dimetilamino, etilamino, dietilamino, propilamino, isopropilamino, dipropilamino, diisopropilamino, morfolino o piperidino.

20 Cuando R o R_1 es un grupo sustituido por un grupo ariloxi con 6 a 8 átomos de carbono, este grupo ariloxi puede ser fenoxi, tolioxi, sililoxi o diyodo-hidroxifenoxi.

25 Cuando R o R_1 es un grupo alquilo inferior susti-

5 tuído por un grupo arilo con 6 a 10 átomos de carbono o un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros, el grupo alquilo puede ser un grupo alquileo de cadena recta o ramificada C₁-C₃, por ejemplo -CH₂-, -CH(CH₃)-, -(CH₂)₂-, -(CH₂)₃-,
ó -CHCH₂-.
 |
 CH₃

 Cuando R y R₁ forman conjuntamente una cadena polimetileno, esta puede ser, por ejemplo:
-(CH₂)₂-, -(CH₂)₃-, -(CH₂)₄-, -(CH₂)₅-, -(CH₂)₆-, -(CH₂)₇-,
-(CH₂)₂CHCH₃(CH₂)₂- ó -(CH₂)₂NH(CH₂)₂-.

10 Las sales de los compuestos de fórmula I son con preferencia sales de adición de los siguientes ácidos o bases inorgánicos u orgánicos terapéuticamente útiles:

15 Ejemplos de ácidos son los ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fosfórico, metanosulfónico, etanodisulfónico, acético, tricloroacético, oxálico, succínico, maléico, fumárico, málico, tartárico, cítrico y mandélico; ejemplos de bases son hidróxidos y carbonatos de litio, sodio, potasio, calcio, magnesio, aluminio, hierro, amonio y amonio sustituidos y bases heterocíclicas.

20 Los compuestos de la invención exhiben valiosas propiedades farmacológicas, por ejemplo, constituyen unos agentes antimicrobiales que resultan eficaces a bajas concentraciones (0,8 a 50 µg/ml) para inhibir el crecimiento in vitro de bacterias patogénicas, por ejemplo,
25 Escherichia coli, Enterobacter cloacae y otras Entero-

bacterias, *Pseudomonas aeruginosa* y levaduras, por ejemplo, *Candida albicans* y *tropicalis*. Se inhibe el crecimiento de bacterias gram-negativas y levaduras.

Los nuevos compuestos son eficaces también
5 in vivo. A niveles de dosificación comprendidos entre 15 y 100 mg/kg, estos compuestos proporcionan, subcutánea u oralmente, por ejemplo en ratones, una protección del 50 % de los animales (ED_{50}) contra la muerte, después de la infección con una dosis letal de bacterias patogénicas, por ejemplo, *Klebsiella pneumoniae* o *Pseudomonas aeruginosa*.
10

Los nuevos compuestos se pueden administrar quemoterapeuticamente, bien solos o bien en combinación con otros agentes antimicrobiales. Otra valiosa propiedad de los compuestos es su actividad antibacteriana sinérgica con
15 otros agentes antimicrobiales, por ejemplo, rifampicina, trimetoprima, D-cicloserina, fluor-D-alanina y anfotericina B.

Los nuevos compuestos tienen una baja toxicidad hacia los mamíferos y se pueden utilizar para el tratamiento de enfermedades en animales, especialmente mamíferos, como agentes antisépticos y para la protección de materiales contra el ataque microbiano.
20

Compuestos de fórmula I particularmente útiles son aquellos en donde R y R_1 son hidrógeno, deuterio, alquilo inferior, alqueno inferior, alquino inferior o alquilo inferior sustituido por grupos arilo o heterocíclico.
25

cos opcionalmente sustituidos con 1 a 3 grupos hidroxilo o alcoxi inferior, o sus sales con ácidos o bases farmacéuticamente aceptables y todos sus isómeros ópticos, con la condición de que R y R₁ no pueden ser ambas hidrógeno.

5 Compuestos de fórmula I preferidos son aquellos en donde R y R₁ son hidrógeno, deuterio, metilo, etilo, n-propilo o isopropilo, n-butilo, isobutilo, butilo secundario, butilo terciario o bencilo, opcionalmente sustituidos con 1 a 3 grupos hidroxilo o alcoxi inferior, o sus
10 sales con ácidos o bases farmacéuticamente aceptables y todos sus isómeros ópticos, con la condición de que R y R₁ no pueden ser ambas hidrógeno.

 Compuestos de fórmula I sobresalientes son aquellos en donde R es metilo o isopropilo y R₁ es hidrógeno
15 o deuterio, o sus sales con ácidos o bases farmacéuticamente aceptables y todos sus isómeros ópticos.

 Especialmente valiosos y adecuados para dicha utilidad son los compuestos de fórmula I en donde R es metilo, isopropilo y R₁ es hidrógeno, o sus sales con ácidos
20 o bases farmacéuticamente aceptables y todos sus isómeros ópticos.

 Compuestos de fórmula I más preferidos son los indicados en los siguientes ejemplos.

 Un método para preparar los compuestos de
25 fórmula general I comprende hacer reaccionar una base de

en la que R, R₁, Y, Z, R₆ y n se definen como anteriormente, seguido por disociación ácida para producir la sal de adición de ácido del compuesto de fórmula I y ulterior separación del ácido fuerte. La disociación ácida se puede efectuar en presencia de compuestos que reaccionen fácilmente con iones carbonio.

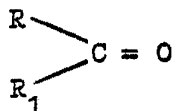
Cualquier grupo protector en R y R₁ se puede eliminar en cualquier etapa conveniente antes, durante o después de la reacción con el ácido fuerte.

Preferiblemente, n es 0, pero cuando n es 1 ó 2, R₆, R₇ y R₈ son con preferencia iguales.

Los compuestos de fórmula general V, excepto cuando Z es hidrógeno, son nuevos y se preparan como anteriormente se ha descrito.

Ejemplos de ácidos fuertes adecuados son los ácidos bromhídrico, trifluoracético y fórmico. Un ejemplo de un compuesto que reacciona fácilmente con iones carbonio es el anisol. Los compuestos de fórmula I pueden ser liberados por cualquier método convencional que facilite el aislamiento de aminoácidos comunes, tal como intercambio iónico o tratamiento con óxido de propileno.

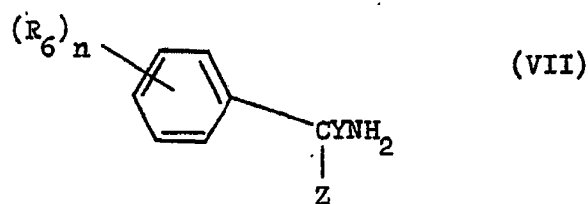
La base de Schiff de fórmula general II se puede preparar por condensación de un aldehído o cetona adecuada de fórmula general VI:



(VI)

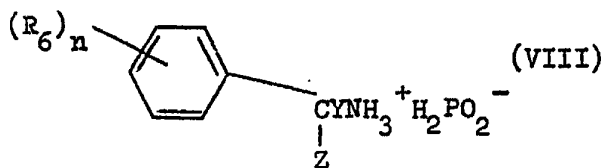
25

en la que R y R₁ se definen como anteriormente, con una amina de fórmula general VII:



en la que Y, Z, R₆ y n se definen como anteriormente.

5 Otro método para preparar los compuestos de fórmula general I comprende hacer reaccionar un aldehído o cetona adecuada de fórmula VI con la sal de ácido hipofosforoso de la amina, de fórmula general VIII:

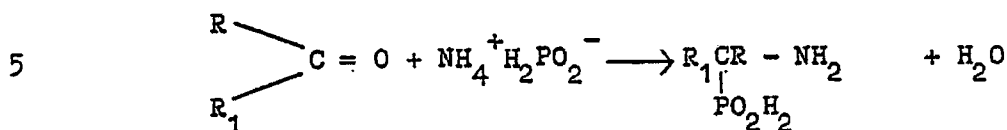


10 en la que Y, Z, R₆ y n se definen como anteriormente, para dar el ácido α-aminofosfonoso N-sustituído de fórmula general V. El compuesto de fórmula I se obtiene como en el método anterior por disociación ácida del compuesto de fórmula V seguido por separación del ácido.

15 Los compuestos de fórmula general VIII son nuevos y no han sido descritos con anterioridad.

Un tercer método para preparar un compuesto de

fórmula I en la cual R_1 es hidrógeno y R es una agrupación aromática, comprende tratar un aldehído aromático con hipofosfito amónico para dar el ácido α -amino-fosfonoso de fórmula general I directamente según la siguiente ecuación:



Cuando R_1 no es igual a R, los compuestos tienen al menos un centro óptico y debe entenderse que están cubiertos todos los isómeros ópticos. Si se desea, las mezclas racémicas producidas pueden resolverse por métodos convencionales, con o sin protección previa del grupo amino o grupo ácido fosfonoso.

10

Las mezclas de racemato se pueden separar en los racematos puros sobre la base de las diferencias físico-químicas de los constituyentes, de forma conocida, por ejemplo mediante cromatografía y/o cristalización fraccionada.

15

Los racematos puros se pueden resolver en los diastereómeros según métodos conocidos, por ejemplo por recristalización en un disolvente ópticamente activo, con ayuda de microorganismos o por reacción con un ácido o base ópticamente activa que forma sales con el compuesto racémico y separación de las sales obtenidas de este modo, por ejem-

20

plo sobre la base de sus distintas solubilidades, y a partir de los diastereómeros pueden liberarse los antípodas mediante la acción de agentes adecuados. Ácidos ópticamente activos particularmente convenientes son, por ejemplo, las formas D y L de ácido tartárico, ácido di-o-toluitartárico, ácido málico, ácido mandélico, ácido canfor-10-sulfónico o quinina. Bases ópticamente activas, particularmente convenientes son, por ejemplo, las formas D y L de α -metilbencilamina, brucina, efedrina y cinconina. Las sales resultantes se pueden convertir en otras sales o en los ácidos o bases libres y ópticamente activos y un ácido o base ópticamente activo se puede convertir en una sal de adición de ácido o base por los métodos indicados anteriormente.

15 Cuando R ó R₁ es deuterio, este radical se puede introducir adicionalmente por deuteración de un compuesto de fórmula I en donde R ó R₁ es hidrógeno, por métodos conocidos para los expertos en la técnica.

20 En consecuencia, la invención proporciona también una composición terapéutica que comprende una proporción antimicrobially eficaz de un compuesto de fórmula I y un vehículo sólido o diluyente líquido farmacológicamente aceptable.

25 Las composiciones farmacéuticas según la invención contienen al menos un compuesto de fórmula general I,

como sustancia activa, junto con un vehículo farmacéutico convencional. El tipo de vehículo realmente utilizado depende en gran grado de la aplicación proyectada; para uso externo, por ejemplo en la desinfección de piel sana, desinfección de heridas y en el tratamiento de dermatosis y afecciones de las membranas mucosas causadas por bacterias, se utilizan en particular unguentos, polvos y tinturas. Las bases de unguento pueden ser anhidras, por ejemplo pueden consistir en mezclas de grasa de lana y parafina blanda, o pueden consistir en emulsiones acuosas en las cuales se suspende la sustancia activa. Vehículos adecuados para polvos son, por ejemplo, almidón de arroz y otros almidones; el peso en masa de los vehículos puede hacerse más ligero, si se desea, por ejemplo añadiendo ácido silícico altamente dispersado, o se puede hacer más pesado añadiendo talco. Las tinturas pueden contener al menos un ingrediente activo de fórmula I en etanol acuoso, en particular etanol al 45-75%, al cual se puede añadir, si se desea, de 10 a 20% de glicerol. Las soluciones preparadas a partir de polietilenglicol y otros promotores de solubilidad convencionales y también, opcionalmente, a partir de agentes emulsionantes, pueden utilizarse con una ventaja particular en la desinfección de pieles sanas. El contenido de ingrediente activo en composiciones farmacéuticas para aplicación externa es con preferencia del orden de 0,1 a 5 %.

Los enjuagues o concentrados para su preparación y tabletas para su lenta disolución en la boca, resultan adecuados para la desinfección de la boca y garganta.

Los primeros se preparan preferiblemente a partir de soluciones alcohólicas conteniendo de 1 a 5 % de sustancia activa, a las cuales se pueden añadir glicerol o agentes sazonantes. Las tabletas, es decir unidades sólidas de dosificación, tienen preferiblemente un contenido relativamente alto en azúcar o sustancias similares y un contenido relativamente bajo en sustancia activa, por ejemplo 0,2 a 20 % en peso, así como los aditivos convencionales usuales tales como agentes aglutinantes y sazonantes.

Las unidades sólidas de dosificación, en particular tabletas, grageas (tabletas revestidas con azúcar) y cápsulas, son convenientes para utilizarse en la desinfección intestinal. Estas unidades contienen preferiblemente de 10 a 90 % del compuesto de fórmula general I para permitir la administración de dosis diarias de 0,1 a 2,5 g a adultos, o de dosis adecuadamente reducidas a niños. Los núcleos de las tabletas y grageas se producen combinando los compuestos de fórmula general I con vehículos pulverulentos sólidos, tales como lactosa, sacarosa, sorbitol, almidón de maíz, almidón de patata o amilopectina, derivados de celulosa o gelatinas, preferiblemente con la adición de lubricantes tales como estearato de magnesio o calcio o polietilenglicoles de peso molecular adecuado. Los núcleos de las grageas se pueden revestir entonces, por ejemplo, con soluciones concentradas de azúcar las cuales pueden contener tam-

bién goma arábiga, talco y/o dióxido de titanio, o se pueden revestir con una laca disuelta en disolventes orgánicos volátiles o mezclas de disolventes. A estos revestimientos se pueden añadir colorantes, por ejemplo para su diferenciación entre diversas dosificaciones. Las cápsulas de gelatina blanda y otras cápsulas cerradas consisten, por ejemplo, en una mezcla de gelatinas y glicerol y pueden contener, por ejemplo, mezclas del compuesto de fórmula I con polietilenglicol. Las cápsulas de gelatina dura contienen, por ejemplo, granulados de una sustancia activa con vehículos pulverulentos sólidos, por ejemplo, lactosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidones (tales como almidón de patata, almidón de maíz o amilopeptina), derivados de celulosa y gelatinas y estearato de magnesio o ácido esteárico.

En todas las formas de administración, los compuestos de fórmula general I pueden estar presentes como únicos ingredientes activos o pueden estar en combinación con otras sustancias conocidas farmacológicamente activas en especial antibacterial y/o antimicóticamente activas o de otro modo antimicrobially activas, por ejemplo para ampliar la gama de aplicación. Se pueden combinar, por ejemplo, con 5,7-dicloro-2-metil-8-quinolinol u otros derivados de 8-quinolinol, con sulfamerazina o sulfafurazol u otros derivados de sulfanilamida, con cloranfenicol o tetraciclina u otros antibióticos, con 3,4',5-tribromosalicil-

anilida u otras salicilanilidas halogenadas, con carbanilidas halogenadas, con benzoxazoles o benzoxazolonas halogenadas, con policloro-hidroxi-difenilmetanol, con sulfuros de halógeno-dihidroxi-difenilo, con 4,4'-dicloro-2-hidroxi-difeniléter o 2,4,4'-tricloro-2-hidroxidifeniléter u otros polihalogenohidroxidifeniléteres, o con compuestos cuaternarios bacteriales o con ciertos derivados de ácido ditiocarbámico tales como disulfuro tetrametiltiurámico o con nitrofuranos. Igualmente, pueden utilizarse vehículos que tienen por sí mismos propiedades farmacológicas favorables, por ejemplo, azufre como una base en polvo o estearato de zinc como un componente de bases de ungüento.

La invención proporciona también un método para proteger un material orgánico susceptible al ataque bacterial u otro ataque microbial, que comprende tratar el material con un compuesto de fórmula I. El material orgánico puede ser un material polimérico natural o sintético, una sustancia proteínica o carbohidratada o una fibra natural o sintética o un material textil formado a partir de la misma.

20 Preparación de Tabletetas

Se mezclan 100 g de una sustancia activa de fórmula I con 60 g de almidón de maíz y 35 g de lactosa, se humedece la mezcla con una solución de 5 g de gelatina y 3 g de glicerol en 70 g de agua y se granula a través de un tamiz. El granulado se mezcla con una mezcla de 15 g de talco,

10 g de almidón de maíz y 2 g de estearato de magnesio. La mezcla resultante se prensa a 1.000 tabletas conteniendo cada una de ellas 100 mg de sustancia activa. Si se desea, las tabletas pueden ranurarse para una mejor adaptación de la dosificación.

Preparación de grageas

	<u>Composición</u>	<u>para cada 1.000 grageas</u>
	I Compuesto eficaz de fórmula I	100,0 g
	Almidón de maíz	27,0 g
10	Gelatina	8,0 g
	II Glicerol	2,0 g
	Agua destilada q.s. ad 100 ml	
	Almidón de maíz	10,0 g
	III Talco	7,0 g
15	Estearato de magnesio	1,0 g
		<hr/>
		155,0 g.
	IV Revestimiento blanco para grageas	
	Shellac	2,0 g
	Azúcar	50,0 g
	Talco	38,0 g
20	Goma arábica	7,4 g
	Dióxido de silicio coloidal	2,2 g
	Dióxido de titanio	0,4 g

La composición I se granula en caliente con la composición II a través de un tamíz de un diámetro de malla de 1,2 mm. El granulado seco se mezcla con composición III y la mezcla resultante se prensa en 1.000 núcleos de grageas.

Estos núcleos se revisten luego con composición IV y se secan. Las grageas obtenidas pesan 255 mg y contienen 100 mg de sustancia activa.

Preparación del jarabe

	<u>Composición</u>	<u>para 1 litro</u>
5	Sustancia activa de fórmula I	100,0 g
	Dióxido de silicio coloidal	13,0 g
	Ester metílico de ácido p-hidroxibenzóico	1,4 g
	Ester propílico de ácido p-hidroxibenzóico	0,6 g
10	Acido cítrico	1,0 g
	Ciclamato sódico	5,0 g
	Agua destilada	610,0 g
	Glicerol	100,0 g
	Carboximetilcelulosa sódica	4,0 g
15	Azúcar	320,0 g
		<hr/>
		1155,0 g

La sustancia activa y el dióxido de silicio coloidal se pasan a través de un tamiz de diámetro de malla 1,2 mm (I).

20 Los ésteres de ácido p-hidroxibenzóico, el ácido cítrico y el ciclamato sódico se disuelven en la cantidad dada de agua destilada hirviendo, añadiéndose luego el glicerol a esta solución (II). Se mezclan totalmente (III) la carboximetilcelulosa sódica y el azúcar.

25 La composición III se añade luego a 75°C a la solución II bajo agitación, hasta la disolución completa de

III. El líquido viscoso, ligeramente turbio, se enfría a temperatura ambiente, se filtra, si es necesario, y se mezcla con composición I. Se añade agua a la mezcla resultante hasta el peso prescrito de 1.155 g y el jarabe obtenido se homogeniza.

A continuación se ofrecen algunos ejemplos en los cuales todas las partes y porcentajes son en peso a menos que se diga lo contrario. Las temperaturas se ofrecen en grados centígrados.

10

EJEMPLO 1

(A) Se añaden 14,4 partes de isobutiraldehído a 36,6 partes de benzhidrilamina en 100 partes de benceno seco, a temperatura ambiente, con agitación. La mezcla turbia se calienta a reflujo con separación de agua durante 4 horas. Tras enfriar, la solución se filtra para separar una pequeña cantidad de sólido y se evapora para dar isobutilidenbenzhidrilamina.

(B) Se añaden 15,8 partes de ácido hipofosforoso (100%) disuelto en etanol absoluto a una solución agitada de 41,3 partes de isobutilidenbenzhidrilamina en etanol absoluto. Se presenta una reacción exotérmica. Después de reposar 1 hora, la reacción se filtra y el sólido blanco se seca in vacuo. Se obtiene ácido DL-1-benzhidrilamino-2-metilpropanofosfonoso, punto de fusión 191^o (descomposición).

(C) Se agitan rápidamente 25 partes de ácido DL-1-benzhidrilamino-2-metilpropanofosfonoso en 100 partes de solución de ácido bromhídrico al 60% durante 30 minutos, calen

tándose entonces en un baño de vapor de agua durante 45 minutos. Después de enfriar, el bromuro de benzhidrilo oleoso se extracta cuidadosamente con éter y la capa ácida acuosa se evapora hasta sequedad. El residuo semisólido se disuelve
5 en 40 partes de etanol y se añaden 10 partes de óxido de propileno. La filtración proporciona ácido DL-1-amino-2-metilpropanofosfonoso, punto de fusión 198-198,5°C (descomposición).

EJEMPLO 2

10 (A) Se disuelven 19,8 partes de isobutiraldehído y 62,2 partes de hipofosfito de benzhidrilamonio en 75 partes de etanol y la mezcla se calienta a reflujo durante 3 horas. Después de enfriar, la mezcla se filtra para dar ácido
DL-1-benzhidrilamino-2-metil-propanofosfonoso de punto de
15 fusión 189-192°C.

(B) Se agitan 25 partes de ácido DL-1-benzhidrilamino-2-metilpropanofosfonoso en 100 partes de ácido bromhídrico al 60% durante 30 minutos, calentándose entonces en un baño de vapor de agua durante 45 minutos. Después de enfriar, el
20 bromuro de benzhidrilo oleoso se extracta cuidadosamente con éter y la capa ácida acuosa se evapora hasta sequedad. El residuo semisólido se recibe en 40 partes de etanol y se añaden
10 partes de óxido de propileno. La filtración proporciona
ácido DL-1-amino-2-metilpropanofosfonoso, punto de fusión
25 201-201,5°C (descomposición).

EJEMPLO 3

(A) Se repite el procedimiento descrito en el ejemplo
1A utilizando 2-metilbutiraldehído como material de partida

en lugar de isobutiraldehido, para dar un rendimiento cuantitativo de 2-metilglutilidenbenzhidrilamina.

(B) Se repite el procedimiento descrito en el ejemplo 1B usando 2-metil-butilidenbenzhidrilamina como material de partida en lugar de isobutilidenbenzhidrilamina, para dar ácido benzhidrilamino-2-metilbutanofosfonoso de punto de fusión 174-176°.

(C) Se repite el procedimiento descrito en el ejemplo 1C utilizando ácido DL-1-benzhidrilamino-2-metilbutanofosfonoso como material de partida, en lugar de ácido DL-1-amino-2-metilbutanofosfonoso de punto de fusión 203° (descomposición).

EJEMPLO 4

(A) Se repite el procedimiento del ejemplo 1A utilizando 3-metilbutiraldehido como material de partida en lugar de isobutiraldehido, para dar 3-metilbutilidenbenzhidrilamina.

(B) Se repite el procedimiento del ejemplo 1B utilizando 3-metilbutilidenbenzhidrilamina como material de partida en lugar de isobutilidenbenzhidrilamina, para dar ácido DL-1-benzhidrilamino-3-metilbutanofosfonoso de punto de fusión 220°.

(C) Se repite el procedimiento del ejemplo 1C utilizando ácido DL-1-benzhidrilamino-3-metilbutanofosfonoso como material de partida en lugar de ácido DL-1-benzhidrilamino-2-metilpropanofosfonoso, para dar ácido DL-1-amino-3-metil-

butanofosfonoso de punto de fusión 222° (descomposición).

EJEMPLO 5

5 (A) Se repite el procedimiento del ejemplo 1A utilizando n-heptaldehido como material de partida en lugar de isobutiraldehido para dar heptilidenbenzhidrilamina.

(B) Se repite el procedimiento del ejemplo 1B usando heptilidenbenzhidrilamina como material de partida en lugar de isobutilidenbenzhidrilamina para dar ácido DL-1-benzhidrilamino-heptanofosfonoso de punto de fusión 201-203°.

10 (C) Se repite el procedimiento del ejemplo 1C usando ácido DL-1-benzhidrilaminohexanofosfonoso como material de partida en lugar de ácido DL-1-benzhidrilamino-2-metilpropanofosfonoso para dar ácido DL-1-amino-n-heptanofosfonoso de punto de fusión 208-210° (descomposición).

15 EJEMPLO 6

(A) Se repite el procedimiento del ejemplo 1A usando benzaldehido como material de partida en lugar de isobutiraldehido para dar bencilidenbenzhidrilamina de punto de fusión 99-101°.

20 (B) Se repite el procedimiento del ejemplo 1B usando bencilidenbenzhidrilamina como material de partida en lugar de isobutilidenbenzhidrilamina para dar ácido DL-1-benzhidrilaminofenilmetanofosfonoso de punto de fusión 202-204°.

(C) Se repite el procedimiento del ejemplo 1C usando
25 ácido DL-1-benzhidrilaminobencilfosfonoso como material de

partida en lugar de ácido DL-1-benzhidrilamino-2-metilpropanofosfonoso para ácido DL-1-aminofenilmetanofosfonoso de punto de fusión 239-240° (descomposición).

EJEMPLO 7

5 (A) Se repite el procedimiento descrito en el ejemplo 1A utilizando p-clorobenzaldehido como material de partida en lugar de isobutiraldehido, para dar p-clorobencilidenbenzhidrilamina de punto de fusión 83-84°.

(B) Se repite el procedimiento del ejemplo 1B usando
10 p-clorobencilidenbenzhidrilamina como material de partida en lugar de isobutilidenbenzhidrilamina para dar ácido DL-1-benzhidrilamino-p-clorofenilmetanofosfonoso de punto de fusión 221-222°.

(C) Se repite el procedimiento descrito en el ejemplo
15 1C usando ácido DL-1-benzhidrilamino-p-clorobencilfosfonoso como material de partida en lugar de ácido DL-1-benzhidrilamino-2-metilpropanofosfonoso para dar ácido DL-1-amino-p-clorofenilmetanofosfonoso de punto de fusión 228-230° (descomposición).

20 EJEMPLO 8

(A) Se repite el procedimiento descrito en el ejemplo 1A usando acetona como material de partida en lugar de isobutiraldehido, para dar metiletilidenbenzhidrilamina.

(B) Se repite el procedimiento del ejemplo 1B usando
25 metiletilidenbenzhidrilamina como material de partida en lu-

gar de isobutilidenbenzhidrilamina para dar ácido 1-benzhidrilamino-1-metiletanofosfonoso de punto de fusión 207-210°.

- 5 (C) Se repite el procedimiento del ejemplo 1C usando ácido 1-benzhidrilamino-1-metiletanofosfonoso como material de partida en lugar de ácido DL-1-benzhidrilamino-2-metilpropanofosfonoso para dar ácido 1-amino-1-metiletanofosfonoso de punto de fusión 242° (descomposición).

EJEMPLO 9

- 10 (A) Se repite el procedimiento del ejemplo 1A usando ciclopentanona como material de partida en lugar de isobutiraldehído, para dar ciclopentilidenbenzhidrilamina de punto de fusión 96-100°.

- 15 (B) Se repite el procedimiento descrito en el ejemplo 1B usando ciclopentilidenbenzhidrilamina como material de partida en lugar de isobutilidenbenzhidrilamina para ácido 1-benzhidrilaminociclopentanofosfonoso de punto de fusión 204-205°.

- 20 (C) Se repite el procedimiento del ejemplo 1C usando ácido 1-benzhidrilaminociclopentanofosfonoso como material de partida en lugar de ácido DL-1-benzhidrilamino-2-metilpropanofosfonoso para dar ácido 1-amino-ciclopentanofosfonoso de punto de fusión 223-225°.

EJEMPLO 10

- 25 (A) Se repite el procedimiento del ejemplo 1A usando ciclohexanona como material de partida en lugar de isobu-

tiraldehido, para dar ciclohexilidenbenzhidrilamina de punto de fusión 71-72°.

5 (B) Se repite el procedimiento del ejemplo 1B usando ciclohexilidenbenzhidrilamina como material de partida en lugar de isobutilidenbenzhidrilamina para dar ácido 1-benzhidrilaminociclohexanofosfonoso de punto de fusión 194-196°.

10 (C) Se repite el procedimiento del ejemplo 1C usando ácido 1-benzhidrilaminociclohexanofosfonoso como material de partida en lugar de ácido DL-1-benzhidrilamino-2-metilpropanofosfonoso para dar ácido 1-aminociclohexanofosfonoso de punto de fusión 228-229° (descomposición).

EJEMPLO 11

15 (A) Se repite el procedimiento del ejemplo 2A usando n-butiraldehido como material de partida en lugar de isobutiraldehido, para dar ácido DL-1-benzhidrilaminobutanofosfonoso de punto de fusión 215-216°.

20 (B) Se repite el procedimiento del ejemplo 2B usando ácido DL-1-benzhidrilaminobutanofosfonoso como material de partida en lugar de ácido DL-1-benzhidrilamino-2-metilfosfonoso, para dar ácido DL-1-amino-n-butanofosfonoso de punto de fusión 236-236,5° (descomposición).

EJEMPLO 12

25 (A) Se repite el procedimiento del ejemplo 2A utilizando valeraldehido para dar ácido DL-1-benzhidrilamino-

pentanofosfonoso de punto de fusión 209-210°.

(B) Se repite el procedimiento del ejemplo 2B usando ácido DL-1-benzhidrilaminopentanofosfonoso como material de partida en lugar de ácido DL-1-benzhidrilamino-2-metilfosfonoso para dar ácido DL-1-amino-n-pentanofosfonoso de punto de fusión 230-232°C (descomposición).

EJEMPLO 13

(A) Se repite el procedimiento del ejemplo 2A utilizando 2-metilbutiraldehído como material de partida en lugar de isobutiraldehído, para dar ácido DL-1-benzhidrilamino-2-metilbutanofosfonoso de punto de fusión 172-175°C.

(B) Se repite el procedimiento del ejemplo 2B usando ácido DL-1-benzhidrilamino-2-metilbutanofosfonoso como material de partida en lugar de ácido DL-1-benzhidrilamino-2-metilfosfonoso para dar ácido DL-1-amino-2-metilbutanofosfonoso de punto de fusión 203-205° (descomposición).

EJEMPLO 14

(A) Se repite el procedimiento del ejemplo 2A usando 3-metilbutiraldehído como material de partida en lugar de isobutiraldehído, para dar ácido DL-1-benzhidrilamino-3-metilbutanofosfonoso de punto de fusión 242-245°.

(B) Se repite el procedimiento del ejemplo 2B usando ácido DL-1-benzhidrilamino-2-metilfosfonoso como material de partida en lugar de ácido DL-1-benzhidrilamino-2-metilfosfonoso para dar ácido DL-1-amino-3-metilbutanofosfonoso

de punto de fusión 222-223° (descomposición).

EJEMPLO 15

Se añaden 0,5 partes de acetaldehído recientemente destilado a una suspensión de 2,5 partes de hipofosfito de benzhidrilamonio en 10 partes de dioxano, a temperatura ambiente, y la mezcla se agita durante 15 minutos. La mezcla se calienta entonces lentamente a 50° presentándose la solución y un precipitado floculento inmediatamente. La mezcla se deja enfriar a temperatura ambiente con fuerte agitación y el sólido amarillo naranja se filtra, se lava con dioxano y éter y por último con un poco de etanol frío, para dar ácido DL-1-benzhidrilaminoetanofosfonoso, punto de fusión 220-221°.

Se agitan rápidamente 7,2 partes de ácido 1-benzhidrilaminoetanofosfonoso en 70 partes de ácido bromhídrico al 60 % durante 30 minutos, calentándose entonces en un baño de vapor de agua durante 45 minutos. Después de enfriar, el bromuro de benzhidrilo oleoso se extracta cuidadosamente con éter y la capa ácida acuosa se evapora hasta sequedad. El residuo semisólido se recibe en 70 partes de etanol y se añaden 5 partes de óxido de propileno. La filtración proporciona ácido DL-1-aminoetanofosfonoso, punto de fusión 223-224° (descomposición).

EJEMPLO 16

Se refluxe con separación de agua una mezcla de

13,6 partes de anisaldehído y 8,3 partes de hipofosfito amónico en 100 partes de xileno. El xileno se enfría, se decanta y el residuo se hierve con etanol para dar un sólido blanco. La filtración proporciona ácido DL-1-amino-p-metoxifenilmetanofosfonoso, punto de fusión 239-241° (descomposición).

EJEMPLO 17

(A) Se añaden 5,8 partes de 3-carbometoxipropionaldehído recientemente destilado, en 10 partes de dioxano seco con sodio, a una suspensión de 12,4 partes de hipofosfito de benzhidrilamonio en 60 partes de dioxano seco con sodio, a 100°, y bajo nitrógeno, durante 15 minutos. Se separan por destilación 40 partes de agua/dioxano durante la adición, de modo que la temperatura permanece en 100° o superior. La solución clara resultante se enfría y diluye con un volumen igual de alcohol para dar ácido DL-1-benzhidrilamino-3-carbometoxipropanofosfonoso, punto de fusión 162-164°.

(B) Se agitan rápidamente 5 partes de ácido DL-1-benzhidrilamino-3-carbometoxipropanofosfonoso en 50 partes de ácido bromhídrico al 60%, a 80°, durante 4 horas. Después de enfriar, el bromuro de benzhidrilo oleoso se extracta con éter y la porción acuosa se evapora hasta sequedad. El residuo sólido se disuelve en 10 partes de metanol enfriado con hielo y se añaden 5 partes de óxido de propileno para dar ácido DL-1-amino-3-carboxipropanofosfonoso, punto de fusión 162°.

Una muestra del residuo sólido se refluye con isopropanol durante 4 horas. Después de enfriar, la mezcla se trata con óxido de propileno hasta que se termina la precipitación para dar ácido DL-1-amino-3-carboisopropoxiprop-
5 nofosfonoso, punto de fusión 156°.

EJEMPLO 18

(A) Se añaden 12 partes de fenilacetaldehido recientemente destilado, en 20 partes de dioxano seco con sodio, a una suspensión de 25 partes de hipofosfito de benz-
10 hidrilamonio en 100 partes de dioxano secado con sodio, bajo reflujo y bajo nitrógeno, como en el ejemplo 17 anterior, separándose 60 partes de dioxano/agua. Se añaden 50 partes de alcohol y se obtiene ácido DL-1-benzhidrilamino-2-fenil-
etanofosfonoso, punto de fusión 208°.

15 (B) Se disuelven 5 partes de ácido DL-1-benzhidrilamino-2-feniletanofosfonoso en 50 partes de ácido bromhídrico y se calienta a 70° durante 1,5 horas. El bromuro de benzhidrilo oleoso se extracta con éter y el residuo acuoso se evapora hasta sequedad. El residuo sólido se di-
20 suelve en 45 partes de etanol y se añaden 1,5 partes de óxido de propileno para dar ácido DL-1-amino-2-feniletanofosfonoso, punto de fusión 227-228°.

EJEMPLO 19

(A) Se añaden 10 partes de p-metoxifenilacetal-
25 dehido recientemente destilado, en 20 partes de dioxano seca-

do con sodio, a una suspensión de 17 partes de hipofosfito de benzhidrilamónio en 100 partes de dioxano secado con sodio, bajo reflujo y bajo nitrógeno, como en el ejemplo 17 anterior. Se separan 70 partes de dioxano/agua. Se añaden
5 125 partes de alcohol y se obtiene ácido DL-1-benzhidril-amino-2-(4-metoxifenil)-etanofosfonoso, punto de fusión 199-202°.

(B) Se disuelven 6 partes de ácido DL-1-benzhidril-amino-2-(4-metoxifenil)-etanofosfonoso en 40 partes de ácido
10 bromhídrico y se calienta a 90° durante 2 horas. El bromuro de benzhidrilo oleoso formado se extracta con éter y el residuo acuoso se evapora hasta sequedad. El residuo sólido (3 partes) se disuelve en 15 partes de etanol y se añaden
3 partes de óxido de propileno. Tras el reposo se obtiene
15 ácido DL-1-amino-2-(4-hidroxifenil)-etanofosfonoso, punto de fusión 235°.

EJEMPLO 20

Se repite el procedimiento del ejemplo 19 utilizando 3,4-dimetoxifenilacetaldehído recientemente destilado en lugar de p-metoxifenilacetaldehído para dar ácido
20 DL-1-benzhidrilamino-2-(3,4-dimetoxifenil)-etanofosfonoso, punto de fusión 205°. Este se trata con ácido bromhídrico y óxido de propileno para dar ácido DL-1-amino-2-(3,4-dihidroxifenil)-etanofosfonoso, punto de fusión 237-238°.

EJEMPLO 21

Se repite el procedimiento del ejemplo 19 utilizando 3-metilpropionaldehído en lugar de p-metoxifenil-

acetaldehido para dar ácido DL-1-benzhidrilamino-3-metil-
tiopropanofosfonoso, punto de fusión 207-208°.

Este se trata con ácido bromhídrico y óxido de
propileno para dar ácido DL-1-amino-3-metiltiopropanofo-
5 fonoso, punto de fusión 231°.

EJEMPLO 22

Se repite el procedimiento del ejemplo 19 usando
3-metilbutan-2-ona en lugar de p-metoxifenilacetaldehido
para dar ácido DL-1-benzhidrilamino-1,2-dimetilpropanofosfo-
10 noso, punto de fusión 177°. Este se trata con ácido bromhí-
drico seguido por óxido de propileno para dar ácido DL-1-
amino-1,2-dimetilpropanofosfonoso, punto de fusión 211°.

EJEMPLO 23

Se repite el procedimiento del ejemplo 19 usando
15 2,4-diclorobenzaldehido en lugar de p-metoxifenilacetaldehido
para dar ácido DL-1-benzhidrilamino-1-(2,4-diclorofenil)-me-
tanofosfonoso, punto de fusión 204-205°. Este se trata con
ácido bromhídrico seguido por óxido de propileno para dar
ácido DL-1-amino-1-(2,4-diclorofenil)-metanofosfonoso,
20 punto de fusión 244°.

EJEMPLO 24

Se repite el procedimiento del ejemplo 19 usando
hexahidrobenzaldehido en lugar de p-metoxifenilacetaldehido,
para dar ácido DL-1-benzhidrilamino-1-ciclohexilmetanofosfo-
25 noso, punto de fusión 199°. Este se trata con ácido bromhí-

drico seguido por óxido de propileno para dar ácido DL-1-amino-1-ciclohexilmetanofosfonoso, punto de fusión 225°.

EJEMPLO 25

Se repite el procedimiento del ejemplo 19 usando
5 do 2-naftaldehido en lugar de p-metoxifenilacetaldehido para dar ácido DL-1-benzhidrilamino-1-(2-naftil)-metanofosfonoso, punto de fusión 205-207°. Este se trata con ácido bromhídrico seguido por óxido de propileno para dar ácido DL-1-amino-1-(2-naftil)-metanofosfonoso, punto de fusión 237-239°.

10

EJEMPLO 26

Se repite el procedimiento del ejemplo 19 usando
p-metilbenzaldehido en lugar de p-metoxifenilacetaldehido para dar ácido DL-1-benzhidrilamino-1-(4-metilfenil)-metanofosfonoso, punto de fusión 208-209°. Este se trata con ácido
15 bromhídrico seguido por óxido de propileno para dar ácido DL-1-amino-1-(4-metilfenil)-metanofosfonoso, punto de fusión 235°.

EJEMPLO 27

Se agita una parte de ácido DL-1-amino-2-metil-
20 propanofosfonoso con una parte de hidróxido sódico en 15 partes de agua destilada, hasta que se presenta la solución. La mezcla se evapora hasta sequedad y el residuo se agita con alcohol absoluto. El sólido filtrado es la sal sódica de ácido DL-1-amino-2-metilpropanofosfonoso de punto de fusión
25 231-233° (descomposición).

EJEMPLO 28

Se agita ácido DL-1-amino-2-metilpropanofosfonoso con un exceso de ácido bromhídrico durante 15 minutos. La mezcla se evapora hasta sequedad y el residuo sólido se lava
5 con acetona. El sólido filtrado es el hidrobromuro de ácido DL-1-amino-2-metilpropanofosfonoso, punto de fusión 134-136° (descomposición).

EJEMPLO 29

(A) Se agitan 27,5 partes de ácido DL-1-amino-2-me-
10 tilpropanofosfonoso en 100 partes de agua hasta que se presenta la solución. El pH de la solución se ajusta a 9,5 con hidróxido de sodio 4N y la mezcla se enfría a 0°. Se añaden 34 partes de cloroformato de bencilo en 1 hora y la mezcla se agita durante 6 horas manteniendo el pH en 9-9,5 por adi-
15 ción periódica de hidróxido sódico 4N. La mezcla se deja calentar a temperatura ambiente y se lava con éter. La porción acuosa se añade lentamente a una mezcla de 120 partes de agua y 80 partes de ácido clorhídrico concentrado y 400 partes de hielo. El sólido obtenido se seca y recristaliza
20 en acetato de etilo/éter de petróleo para dar ácido DL-1-carbobenziloxi-amino-2-metilpropanofosfonoso, punto de fusión 108-111°.

(B) A 34 partes de ácido DL-1-carbobenziloxiamino-2-
metilpropanofosfonoso en 500 partes de etanol absoluto, a
25 reflujo, se añaden 15 partes de (+)- α -metilbencilamina en 75 partes de etanol absoluto. Cristalizan 22 partes de una

sal de (+)- α -metilbencilamina de ácido 1-carbobenciloxi-
amino-2-metilpropanofosfonoso que tiene una rotación espe-
cífica $[\alpha]_D^{25}$ -9,5 y un punto de fusión de 163-168°. Este
5 producto se recristaliza en etanol absoluto (una parte de
sólido a 15 partes de alcohol) hasta punto de fusión cons-
tante y rotación específica constante, especialmente
p.f. 169° y $[\alpha]_D^{25}$ -16,4° (DMF/agua, 9:1).

(C) Se agita la sal de α -metilbencilamina de ácido
(-)-1-carbobenciloxiamino-2-metilpropanofosfonoso, $[\alpha]_D^{25}$
10 -16,4, con un exceso de bromuro de hidrógeno al 45 % en áci-
do acético, a 0°, durante 1 hora. Se añade óxido de propile-
no hasta que se inicia la precipitación. Se añade éter para
completar la precipitación. Se obtiene ácido (-)-1-amino-2-
metilpropanofosfonoso que tiene un punto de fusión de 209°
15 y una rotación específica $[\alpha]_D^{25}$ -3,6° (1,5% en agua).

EJEMPLO 30

(A) Se repite el procedimiento del ejemplo 29A para
dar ácido DL-1-carbobenciloxiamino-2-metilpropanofosfonoso.

(B) Se repite el procedimiento del ejemplo 29B. Los
20 licores madre obtenidos de la filtración de la sal de
 α -metilbencilamina de ácido 1-carbobenciloxiamino-1-metil-
propanofosfonoso de rotación específica $[\alpha]_D^{25}$ -9,5°, se
evaporan hasta sequedad para dar una sal de α -metilbencil-
amina de ácido 1-carbobenciloxiamino-2-metilpropanofosfonoso
25 que tiene una rotación específica $[\alpha]_D^{25}$ +8° y un punto de
fusión de 144-155°. Este producto se agita con un exceso de

ácido clorhídrico diluido para dar ácido 1-carbobenciloxi-
amino-2-metilpropanofosfonoso que tiene una rotación especí-
fica $[\alpha]_D^{25} +19^\circ$. Este se trata entonces con (-)- α -metil-
bencilamina en las mismas proporciones indicadas en el ejem-
5 plo 29B para dar una sal de α -metilbencilamina de ácido
1-carbobenciloxiamino-2-metilpropanofosfonoso que tiene una
rotación específica de $[\alpha]_D^{25} +13,8^\circ$ y un punto de fusión de
164-167°. Este producto se recristaliza en etanol absoluto
(una parte de sólido a 15 partes de alcohol) hasta punto de
10 fusión constante y rotación específica constante, especial-
mente un punto de fusión de 169° y $[\alpha]_D^{25} + 16,2^\circ$ (DMF/agua
9:1).

(C) Se repite el procedimiento del ejemplo 29C
usando la sal de α -metilbencilamina de ácido (+)-1-carbo-
15 benciloxiamino-2-metilpropanofosfonoso, $[\alpha]_D^{25} +16,2^\circ$, en
lugar del isómero (-) para dar ácido (+)-1-amino-2-metilpro-
panofosfonoso $[\alpha]_D^{25} +3,5^\circ$ (1,5% en agua), punto de fusión
209°.

EJEMPLO 31

20 Se repite el procedimiento descrito en el ejem-
plo 29 (Partes A, B y C) empleando ácido DL-1-aminoetanofos-
fonoso en lugar de ácido DL-1-amino-2-metilpropanofosfonoso,
para dar ácido (-)-1-aminoetanofosfonoso.

EJEMPLO 32

25 Se repite el procedimiento descrito en el ejem-

plo 30 (partes A, B y C) usando ácido DL-1-aminoetanofosfonoso en lugar de ácido DL-1-amino-2-metilpropanofosfonoso, para dar ácido (+)-1-aminoetanofosfonoso.

EJEMPLO 33

5 (A) Se repite el procedimiento descrito en el ejemplo 1A usando 32 partes de bencilamina en lugar de benzhidrilamina y 22 partes de isobutiraldehído, para dar 49 partes de isobutilidenbencilamina.

(B) Se repite el procedimiento descrito en el ejemplo 10 1B usando 49 partes de isobutirilidenbencilamina en lugar de isobutilidenbenzhidrilamina, para dar ácido DL-1-bencilamino-2-metilpropanofosfonoso, punto de fusión 220° (descomposición).

(C) Se repite el procedimiento descrito en el ejemplo 15 1C usando ácido DL-1-bencilamino-2-metilpropanofosfonoso en lugar de ácido DL-1-benzhidrilamino-2-metilpropanofosfonoso, para dar ácido DL-1-amino-2-metilpropanofosfonoso idéntico al obtenido en el ejemplo 1C.

EJEMPLO 34

20 Se repiten los procedimientos descritos en los ejemplos 1A, 1B y 1C usando p,p'-dimetoxibenzhidrilamina en lugar de benzhidrilamina para dar isobutiriliden-p,p'-dimetoxibenzhidrilamina (véase 1A), ácido DL-1-(p,p'-dimetoxibenzhidrilamino)-2-metilpropanofosfonoso (véase 1B) y ácido 25 DL-1-amino-2-metilpropanofosfonoso idéntico al obtenido en el ejemplo 1C.

EJEMPLO 35

Se repite el procedimiento descrito en el ejemplo 18 usando hipofosfito de p,p'-dimetoxibenzhidrilamonio en lugar de hipofosfito de benzhidrilamonio, para dar ácido DL-1-amino-2-feniletanofosfonoso.

EJEMPLO 36

- (A) Se añaden 7,2 partes de isobutiraldehido en 15 partes de dioxano secado con sodio, a una suspensión de 25 partes de hipofosfito de benzhidrilamonio en 150 partes de dioxano secado con sodio, bajo reflujo. Se separan 80 partes de dioxano y se añaden 150 partes de alcohol. Después de enfriar, la mezcla se filtra para dar ácido DL-1-benzhidril-amino-2-metilpropanofosfonoso, punto de fusión 189-192° idéntico al obtenido en el ejemplo 2A.
- 15 (B) Se mezcla a temperatura ambiente 5 partes de ácido DL-1-benzhidrilamino-2-metilpropanofosfonoso, 5 partes de anisol y 50 partes de ácido trifluoracético y se calienta a reflujo durante 30 minutos. La mezcla se enfría y se vierte en 100 partes de agua. La capa oleosa formada se extrae con éter y la capa acuosa se evapora hasta sequedad. El sólido blanco resultante se agita con etanol y se separa por filtración para dar ácido DL-1-amino-2-metilpropanofosfonoso, punto de fusión 201-202° idéntico al obtenido en el ejemplo 2B.

EJEMPLO 37

- 25 (A) Se repite el procedimiento descrito en el ejem-

plo 36A usando tiofeno-2-aldehido en lugar de isobutiraldehido para dar ácido DL-1-benzhidrilamino-1-(tien-2-il)-metanofosfonoso, punto de fusión 201º.

(B) Se repite el procedimiento descrito en el ejemplo 36B utilizando ácido DL-1-benzhidrilamino-1-(2-tienil)-metanofosfonoso en lugar de ácido DL-1-benzhidrilamino-2-metilpropanofosfonoso, para dar ácido DL-1-amino-1-(tien-2-il)-metanofosfonoso, punto de fusión 229-230º.

EJEMPLO 38

10 (A) Se repite el procedimiento descrito en el ejemplo 36A utilizando piperonal (3,4-metilendioxi-benzaldehido) en lugar de isobutiraldehido para dar ácido DL-1-benzhidrilamino-1-(3,4-metilendioxi-fenil)-metanofosfonoso, punto de fusión 194-195º.

15 (B) Se repite el procedimiento descrito en el ejemplo 36B utilizando ácido DL-1-benzhidrilamino-1-(3,4-metilendioxi-fenil)-metanofosfonoso en lugar de ácido DL-1-benzhidrilamino-2-metilpropanofosfonoso para dar ácido DL-1-amino-1-(3,4-metilendioxi-fenil)-metanofosfonoso, punto de
20 fusión 235-236º.

EJEMPLO 39

(A) Se repite el procedimiento del ejemplo 36A usando 4-dimetilaminobenzaldehido en lugar de isobutiraldehido para dar ácido DL-1-benzhidrilamino-1-(4-dimetilaminofenil)-metanofosfonoso, punto de fusión 205º.

(B) Se repite el procedimiento del ejemplo 36B usando ácido DL-1-benzhidrilamino-1-(4-dimetilaminofenil)-metanofosfonoso en lugar de ácido DL-1-benzhidrilamino-2-metilpropanofosfonoso para dar ácido DL-1-amino-1-(4-dimetilaminofenil)-metanofosfonoso, punto de fusión 223-224°.

EJEMPLO 40

Se repite el procedimiento del ejemplo 36B usando ácido DL-1-benzhidrilamino-2-metilpropanofosfonoso y ácido trifluoracético. Se obtiene ácido DL-1-amino-2-metilpropanofosfonoso, punto de fusión 201-202°, idéntico al obtenido en el ejemplo 36B.

EJEMPLO 41

Se repite el procedimiento del ejemplo 36B usando ácido fórmico (99-100%) en lugar de ácido trifluoracético. Se obtiene ácido DL-1-amino-2-metilpropanofosfonoso, punto de fusión 201-202°, idéntico al obtenido en el ejemplo 36B.

EJEMPLO 42

(A) Se repite el procedimiento usado en el ejemplo 36A empleando 2,4-dihidroxibenzaldehído en lugar de isobutiraldehído para dar ácido DL-1-benzhidrilamino-1-(2,4-dihidroxifenil)-metanofosfonoso, punto de fusión 250°.

(B) Se repite el procedimiento del ejemplo 36B usando ácido DL-1-benzhidrilamino-1-(2,4-dihidroxifenil)-metanofosfonoso en lugar de ácido DL-1-benzhidrilamino-2-metilpropanofosfonoso para dar ácido DL-1-amino-1-(2,4-dihidroxifenil)-metanofosfonoso, punto de fusión 250°.

fenil)-metanofosfonoso.

EJEMPLO 43

(A) Se repite el procedimiento del ejemplo 36A usando t-acetamidobenzaldehído en lugar de isobutiraldehído para
5 dar ácido DL-1-benzhidrilamino-1-(4-acetamidofenil)-metanofosfonoso, punto de fusión 196-200°.

(B) Se repite el procedimiento del ejemplo 36B usando ácido DL-1-benzhidrilamino-1-(4-acetamidofenil)-metanofosfonoso en lugar de ácido DL-1-benzhidrilamino-2-metilpropanofosfonoso para dar ácido DL-1-amino-1-(4-acetamidofenil)-metanofosfonoso. Este se trata con ácido bromhídrico
10 diluido a reflujo seguido por óxido de propileno para dar ácido DL-1-amino-1-(4-acetamidofenil)-metanofosfonoso.

EJEMPLO 44

(A) Se repite el procedimiento del ejemplo 36A usando piridil-3-aldehído en lugar de isobutiraldehído, para
15 dar ácido DL-1-benzhidrilamino-1-pirid-3-ilmetanofosfonoso, punto de fusión 129-132°.

(B) Se repite el procedimiento del ejemplo 36B utilizando ácido DL-1-benzhidrilamino-1-pirid-3-ilmetanofosfonoso en lugar de ácido DL-1-benzhidrilamino-2-metilpropanofosfonoso para dar monotrifluoracetato de ácido DL-1-amino-1-(pirid-3-il)-metanofosfonoso.
20

EJEMPLO 45

25 Se repite el procedimiento del ejemplo 36B

usando ácido DL-1-benzhidrilamino-2-(3,4-dimetoxifenil)-etanofosfonoso (obtenido en el ejemplo 20) en lugar de ácido DL-1-benzhidrilamino-2-metilpropanofosfonoso para dar ácido DL-1-amino-2-(3,4-dimetoxifenil)-etanofosfonoso. Este se
5 trata con bromuro de hidrógeno al 60 % a 80°, seguido por óxido de propileno, para dar ácido DL-1-amino-2-(3,4-dihidroxifenil)-etanofosfonoso, punto de fusión 237-238°, idéntico al obtenido en el ejemplo 20.

EJEMPLO 46

10 Se repite el procedimiento del ejemplo 19 usando hexeno-2-ona (alilacetona) en lugar de p-metoxifenilacetaldehido para dar ácido DL-1-benzhidrilamino-1-metilbenz-4-enofosfonoso, punto de fusión 180°. Este se trata con ácido bromhídrico seguido por óxido de propileno para dar ácido
15 DL-1-amino-1-metil-4-bromopentanofosfonoso, punto de fusión 146-148°.

EJEMPLO 47

(A) Se repite el procedimiento del ejemplo 36A usando acetaldehido en lugar de isobutiraldehido para dar
20 ácido DL-1-benzhidrilaminoetanofosfonoso, idéntico al obtenido en el ejemplo 15.

(B) Se repite el procedimiento del ejemplo 36B usando ácido DL-1-benzhidrilaminoetanofosfonoso en lugar de ácido DL-1-benzhidrilamino-2-metilpropanofosfonoso, para
25 dar ácido DL-1-aminoetanofosfonoso, idéntico al obtenido en

el ejemplo 15.

EJEMPLO 48

(A) Se repite el procedimiento del ejemplo 36A usando furfuraldehído en lugar de isobutiraldehído para dar
5 ácido DL-1-benzhidrilamino-1-(fur-2-il)-metanofosfonoso, punto de fusión 193°.

(B) Se repite el procedimiento del ejemplo 36B usando ácido DL-1-benzhidrilamino-1-(fur-2-il)-metanofosfo-
10 fosfonoso en lugar de ácido DL-1-benzhidrilamino-2-metilpropano-
fosfonoso, para dar ácido DL-1-amino-1-(fur-2-il)-metanofos-
fonoso, punto de fusión 221°.

EJEMPLO 49

(A) Se repite el procedimiento descrito en el ejemplo 36A usando indol-3-ilacetaldehído en lugar de iso-
15 butiraldehído para dar ácido DL-1-benzhidrilamino-2-(indol-3-il)-etanofosfonoso.

(B) Se repite el procedimiento del ejemplo 36B usando ácido DL-1-benzhidrilamino-2-(indol-3-il)-etanofos-
20 fonoso en lugar de ácido DL-1-benzhidrilamino-2-metilpropa-
nofosfonoso para dar ácido DL-1-amino-2-(indol-3-il)-etano-
fosfonoso.

EJEMPLO 50

(A) Se repite el procedimiento del ejemplo 36A usando hexeno-2-ona (alilacetona) en lugar de isobutiraldehído,
25 do, para dar ácido DL-1-benzhidrilamino-1-metilpent-4-enofos-

fonoso, punto de fusión 180°.

(B) Se repite el procedimiento del ejemplo 36B usando ácido DL-1-benzhidrilamino-1-metilpent-4-enofosfonoso para dar ácido DL-1-amino-1-metilpent-4-enofosfonoso.

5 EJEMPLO 51

(A) Se repite el procedimiento del ejemplo 36A usando cinamaldehído en lugar de isobutiraldehído para dar ácido DL-1-benzhidrilamino-3-fenilprop-2-enofosfonoso, punto de fusión 202-203°.

10 (B) Se repite el procedimiento descrito en el ejemplo 36B usando ácido DL-1-benzhidrilamino-3-fenilprop-2-enofosfonoso para dar ácido DL-1-amino-3-fenilprop-2-enofosfonoso.

EJEMPLO 52

15 (A) se repite el procedimiento descrito en el ejemplo 36A usando indol-3-ilaldehído en lugar de isobutiraldehído para dar ácido DL-1-benzhidrilamino-1-(indol-3-il)-metanofosfonoso, punto de fusión 154°.

(B) se repite el procedimiento descrito en el ejemplo 36B usando ácido DL-1-benzhidrilamino-1-(indol-3-il)-metanofosfonoso en lugar de ácido DL-1-benzhidrilamino-2-metilpropanofosfonoso para dar ácido DL-1-amino-1-(indol-3-il)-metanofosfonoso.

20

EJEMPLO 53

25 (A) se lleva a cabo el procedimiento del ejemplo

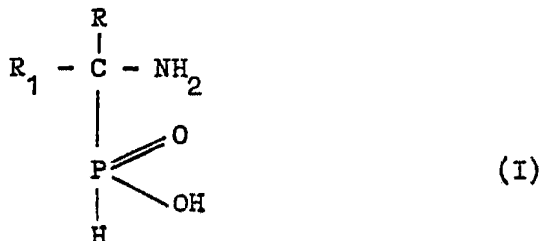
36A usando benciloxiacetaldehido en lugar de isobutiraldehido para dar ácido DL-1-benzhidrilamino-2-benciloxietanofosfonoso, punto de fusión 208-211°.

(B) Se repite el procedimiento del ejemplo 36B
5 usando ácido DL-1-benzhidrilamino-2-benciloxietanofosfonoso, para dar ácido DL-1-amino-2-hidroxietanofosfonoso.

Descrita suficientemente la naturaleza del
invento, así como la manera de realizarse en la práctica,
debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente
10 indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle
en cuanto no alteren su principio fundamental.

REIVINDICACIONES

1.- Procedimiento para preparar derivados de ácidos fosfonosos, de fórmula general I



- 5 o la correspondiente forma zwitteriónica, en cuya fórmula R y R₁, que pueden ser iguales o diferentes, representan hidrógeno, deuterio o un grupo alquilo inferior, alqueni-
lo inferior, alquinilo inferior o cicloalquilo, un grupo arilo
o un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros conteniendo uno
10 o más átomos de oxígeno, nitrógeno o azufre y que puede
estar fusionado a un anillo aromático, un grupo alquilo in-
ferior sustituido por un radical alquilo con 6 a 10 átomos
de carbono, un grupo alquilo inferior sustituido con un
anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros como anteriormente
15 se ha definido, o R y R₁ juntas forman una cadena polimeti-
leno C₂-C₇ interrumpida opcionalmente por un átomo de oxíge-
no, nitrógeno o azufre, y sus sales con ácidos o bases far-
maceuticamente aceptables y todos sus isómeros ópticos con
la condición de que R y R₁ no pueden ser ambas hidrógeno,
20 caracterizado porque:
- a) una base de Schiff de fórmula general II:

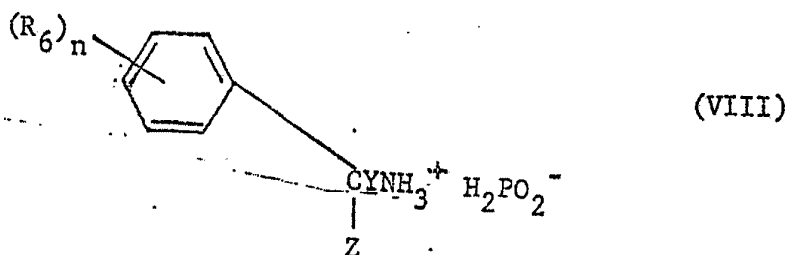
en la que R, R₁, Y, Z, R₆ y n se definen como anteriormente, seguido por disociación con ácido para producir la sal de adición de ácido del compuesto de fórmula I; o

b) un aldehído o cetona adecuada de fórmula general VI



5

en la que R y R₁ se definen como anteriormente, se trata con la sal hipofosforosa de la amina de fórmula general VIII



10 en la que Y, Z, R₆ y n se definen como anteriormente, para dar el ácido α-aminofosfonoso N-sustituído de fórmula general V, seguido por disociación con ácido para producir la sal de adición de ácido del compuesto de fórmula I; o

15 c) un aldehído aromático de fórmula IV, en donde R₁ es hidrógeno y R es una agrupación aromática, se trata con hipofosfito de amonio para dar el ácido α-aminofosfonoso de fórmula I, en donde R₁ es hidrógeno y R es una agrupación aromática y, si se desea, dentro del alcance de la definición de las sustancias finales, se introducen sustituyentes,

se separan los racematos modificados o disociados y/o resultantes en los antípodas ópticos y/o las sales resultantes se convierten en compuestos libres o en otras sales, o los compuestos libres resultantes se convierten en sus sales.

5 2.- Procedimiento para preparar derivados de ácidos fosfonosos, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 48 hojas escritas a máquina por una sola cara.

10

19 MAYO 1977

Madrid,

CIBA-GEIGY AG.

J. M. GOMEZ ACEBO Y POMBO
p. p. Firmado: L. Gaeta Fernández

