

6 NOV. 1978

10 ES	11 NUMERO	10 A1
21	461.084	
22	FECHA DE PRESENTACION	
	27-7-1.977	



ESPAÑA

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO		
31339/76	27-7-76	GRAN BRETAÑA
42222/76	11-10-76	"
25700/77	20-6-77	"

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07F//A61K	

64 TITULO DE LA INVENCION
UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DEL ACIDO N-ACIL-HIDROXIAMINOHIDROCARBONFOSFONICO.

71 SOLICITANTE (ES)
FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO., LTD.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
No. 3, 4-chome, Doshomachi, Higashi-Ku, Osaka-shi - JAPON

72 INVENTOR (ES)
Yoshio Kuroda, Masakuni Okuhara, Eiko Iguchi, Hatsuo Aoki, Hiroshi Imanaka, Takashi Kamiya, Masashi Hashimoto, Keiji Hemmi e Hidekazu Takeno todo de nacionalidad japonesa.

73 TITULAR (ES)
El mismo solicitante

74 REPRESENTANTE
D. BERNARDO UNGRIA GOIBURU

1 rior se quiere que signifique 1 a 6 átomos de carbono, a
•
menos que se disponga de otro modo.-

(1) Re: acilo para R¹ y R²

5 Generalmente, "acilo" puede ser un grupo acilo de
rivado de un ácido tal como un ácido carboxílico orgánico,
ácido carbónico, ácido carbámico, el ticácido u ácido imí-
dico correspondiente a cada uno de los ácidos precedentes,
o un ácido sulfénico orgánico, cada uno de los cuales in-
cluye un grupo alifático, aromático y/o heterocíclico en su
10 molécula; carbamoilo; o carbamimidoilo.-

Ejemplos apropiados de dicho acilo, se ilustran a
continuación. El acilo alifático significa un grupo acilo
derivado de un ácido alifático e incluye:

15 alcanóilo inferior (por ejemplo, formilo, acetilo,
propionilo, butirilo, isobutirilo, valerilo, isovalerilo,
pivalóilo, etc.);

alquenoilo inferior con 3 a 6 átomos de carbono
(por ejemplo acrilóilo, metacrilóilo, crotonóilo, etc.);

20 Alquiltio (alcanoilo inferior) (por ejemplo, metil
tioacetilo, etiltiacetilo, etc.);

alcanosulfonilo inferior (por ejemplo, metilo, eta-
nosulfonilo, propanosulfonilo, etc.);

25 alcoxicarbonilo inferior con 2 a 6 átomos de carbo-
no (por ejemplo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxi-
carbonilo, isopropoxicarbonilo, butoxicarbonilo, isobutoxi-
carbonilo, etc.);

alquilcarbamoilo inferior con 2 a 6 átomos de car-
bono (por ejemplo, metilcarbamoilo, etc.);

30 (N-alquilo inferior) tiocarbamoilo con 2 a 6 áto-
mos de carbono (por ejemplo, (N-metil) tiocarbamoilo, etc.);

1 alquilcarbamimidoilo (por ejemplo metilcarbamimidoilo, etc.); oxalo;

alcoxalilo inferior con 2 a 6 átomos de carbono (por ejemplo metoxalilo, etoxalilo, propoxalilo, etc.).

5 En el acilo alifático ejemplificado precedentemente, la mitad hidrocarburo alifática, particularmente el grupo alquilo y la mitad alcano pueden tener optativamente uno o más sustituyentes apropiados tales como amino, halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, etc.), hidroxilo, hidroxilimino, carboxi, alcoxi (por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, etc.), alcoxycarbonilo, acilamino (por ejemplo, benciloxycarbonilamino, etc.), aciloxi (por ejemplo, acetoxi, benzoiloxi, etc.) y lo similar, y el ácido alifático preferido con tales sustituyentes puede ser ejemplificado por alcanilo sustituido por amino, carboxi, amono y carboxi, halógeno, acilamino o lo similar.

15 Acilo aromático significa un grupo acilo derivado de un ácido con un grupo arilo sustituido o insustituido, en el cual el grupo arilo puede incluir fenilo, toliilo, xililo, naftilo y similares, y ejemplos apropiados de los mismos se ilustran a continuación:

aróilo (por ejemplo, benzoílo, toluoílo, xilolilo, naftoílo, ftaloílo, etc.);

25 ar(alcanoílo inferior) (por ejemplo, fenilacetilo, etc.)

ar(alquanoílo inferior) (por ejemplo, cinnamoílo, etc.);

ariloxi(alcanoílo inferior) (por ejemplo fenoxiacetilo, etc.);

30 ariltio(alcanoílo inferior) (por ejemplo feniltioacetilo, etc.);

1 arilamino(alcanoílo inferior) (por ejemplo, N-fe-
nilglicilo, etc.);

arenosulfonilo (por ejemplo bencenosulfonilo, to-
silo, naftalenesulfonilo, etc.);

5 ariloxicarbonilo (por ejemplo fenoxicarbonilo,
naftiloxicarbonilo, etc.);

ar(alcoxi inferior) carbonilo (por ejemplo benci-
loxicarbonilo, etc.);

10 arilcarbamoílo (por ejemplo, fenilcarbamoílo, naf-
tilcarbamoílo, etc.);

arilglioxiloílo (por ejemplo, fenilglioxiloílo,
etc.).-

En el ácido aromático precedentemente ejemplifica-
do, la mitad hidrocarburo aromático (particularmente la mi-
15 tad arilo) y/o la mitad hidrocarburo alifático (particular-
mente la mitad alcano) puede tener optativamente uno o más
sustituyentes apropiados, tales como los mismos ejemplifi-
cados como sustituyentes apropiados para el grupo alquilo
y la mitad alcano mencionados precedentemente. Particular-
20 mente, siendo el acilo aromático preferido con tales susti-
tuyentes puede ser ejemplificado por aróilo sustituido por
halógeno e hidroxilo, o halógeno y aciloxi o lo similar, y
ar(alcanoílo inferior) sustituido por hidroxilo, hidroximi-
no, dihaloalcanoíloximino o similares.-

25 ariltiocarbamoílo (por ejemplo, feniltiocarbamoí-
lo, etc.);

arilcarbamimidoílo (por ejemplo, fenilcarbamimi-
doílo, etc.); y similares.-

30 Acilo heterocíclico significa un grupo acilo deri-
vado de un ácido que tiene un grupo heterocíclico y com-

1 prenda:

5 carbonilo heterocíclico, en el cual la mitad heterocíclica es un heterociclo con 5 a 6 miembros que contiene por lo menos un heteroátomo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre (por ejemplo, tencilo, furoilo, pirrol carbonilo, nicotinoilo, etc.);

10 heterociclo (alcanoilo inferior), en el cual la mitad heterocíclica es un heterocíclico de 5 a 6 miembros que contiene por lo menos un heteroátomo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre (por ejemplo, tienilacetilo, furilacetilo, y midazolilpropionilo, tetrazolilacetilo, 2-(2-amino-4-tiazolilo)-2-metoxiiminoacetilo, etc.); y similares.

15 En el acilo heterocíclico ejemplificado precedentemente, la mitad heterociclo y/ la mitad hidrocarburo alifático puede tener optativamente uno o más sustituyentes apropiados, tales como los ejemplificados como sustituyentes apropiados para grupo alquilo y mitad alcano mencionados precedentemente.

20 (2) Re: alquilo inferior para R^2

"alquilo inferior" puede incluir un grupo alquilo de cadena recta o ramificada que contiene hasta 6 átomos de carbono, tal como metilo, etilo, propilo, ixopropilo, butilo, ixobutilo, terc-butilo, pentilo, exilo y similares.

25 (3) Re: ar(alquilo inferior) para R^2

30 "Ar(alquilo inferior)" puede incluir mono-, di- o tri-fenil (alquilo inferior) tal como bencilo, fenetilo, benzhdrido, tritilo y similares, de los cuales la mitad areno puede tener optativamente uno o más sustituyentes apropiados tales como alcoxi (por ejemplo metoxi, etoxi, etc.),

1 alógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, etc.), nitro y
similares.

(4) Re: alquileno inferior para A

5 "alquileno inferior" puede incluir un grupo alqui-
leno (inferior) de cadena recta o ramificada que contiene
hasta 6 átomos de carbono, que también puede ser represen-
tados por la fórmula: $-(C_nH_{2n})-$ en donde n es un número en-
tero de 1 a 6, tal como metileno, etileno, trimetileno,
10 metiletileno, tetrametileno, 1-metiltrimetileno, 2-etile-
tileno, pentametileno, 2-metiltetrametileno, isopropileti-
leno, hexametileno, y similares y particularmente preferi-
do puede ser el alquileno que tenga hasta 4 átomos de car-
bono y el más preferido puede ser el que tenga 3 átomos de
carbono (por ejemplo, trimetileno).

15 (5) Re: alquenileno inferior para A

"alquenileno inferior" puede incluir un grupo al-
quenileno (inferior) de cadena recta o ramificada que con-
tiene hasta 6 átomos de carbono, que también puede ser re-
presentado por la fórmula: (C_nH_{2n-2}) en donde n es un nú-
mero entero de 2 a 6, tal como vinileno, propenileno (por
20 ejemplo, 1-propenileno, 2-propenileno), 1-metilpropenile-
no, 2-metilpropenileno, butenileno, 2-etilpropenileno, pen-
tenileno, hexenileno y similares, y particularmente prefe-
rido puede ser un alquenileno con hasta 5 átomos de carbo-
no y más preferido puede ser uno que tenga 3 átomos de car-
bono (por ejemplo, 1-propenileno).

25 (6) Re: hidroxi(alquileno inferior) para A

"Hidroxi(alquileno inferior)" puede incluir un
grupo alquileno (inferior) de cadena recta o ramificada
30 que contiene hasta 6 átomos de carbono, cuyo carbono opta-

1 tivo es sustituido con un grupo hidroxí y dicho hidroxial-
quileno puede también ser representado por la fórmula:
- $(C_n H_{2n-1}) (OH)$ - en donde n es un número entero de 1 a 6.
5 Los ejemplos apropiados de dicho hidroxialquileno pueden
incluir hidroximetileno, hidroxietileno (por ejemplo, 1-hi-
droxietileno y 2-hidroxietileno), hidroxitrimetileno (por
ejemplo 1-hidroxitrimetileno, 2-hidroxitrimetileno y 3-hi-
droxitrimetileno), hidroxitetrametileno (por ejemplo 2-hi-
droxitetrametileno), 2-hidroxí-2-metiltrimetileno, hidroxí-
10 pentametileno (por ejemplo, 2-hidroxípentametileno), hidroxí-
hexametileno (por ejemplo, 2-hidroxíhexametileno) y simi-
lares. Particularmente, en cuanto a tales hidroxialquile-
nos, el preferido puede ser hidroxí(alquileno inferior) que
contenga hasta 4 átomos de carbono y el más preferido puede
15 ser el que contenga 3 átomos de carbono (por ejemplo, 2-hi-
droxitrimetileno).

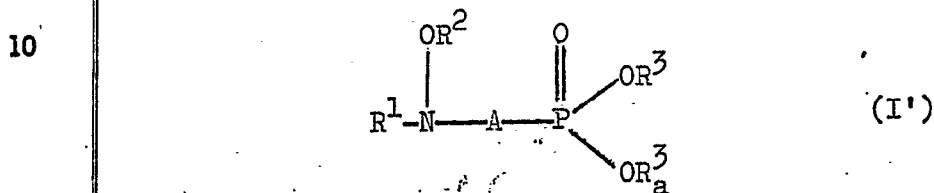
Ejemplos apropiados de los ésteres del grupo fos-
feno del compuesto deseado (I) pueden incluir mono- y di-és-
20 teres convencionales y los ejemplos preferidos de tal és-
ter, pueden incluir alquiléster inferior (por ejemplo me-
tiléster, etiléster, propiléster, isopropiléster, butilés-
ter, isobutiléster, hexiléster, etc.);

un ar(alquilo inferior) éster (por ejemplo bencilés-
25 ter, fenetiléster, benzhidriléster, tritiléster, etc.).

un ariléster (por ejemplo feniléster, toliléster,
naftiléster, etc.), aroil(alquilo inferior)éster (por ejem-
plo, fenaciléster, etc.); un éster de compuesto sililo (por
ejemplo, trialquilhalosilano, dialquildihalosilano, alquil-
trihalosilano, dialquilarilhalosilano, trialcoxihalosilano,
30 dialquilaralquilhalosilano, dialcoxidihalosilano, trialco-

1 xihalosilano, etc.), y similares.

En el éster precedente, la mitad alcanos y/o aranos puede llevar optativamente por lo menos un sustituyente apropiado, tal como halógeno, alcoxi, hidroxilo, nitro o similares. A este respecto, se debe hacer notar que el éster en el grupo fosforo del compuesto deseado (I), puede ser representado por la fórmula siguiente (I') por razones de conveniencia.



15 en la cual R^3 es hidrógeno o un resto del éster, y R_a^3 es el resto del éster :

Ejemplos apropiados de las sales del compuesto (I) y los ésteres pueden incluir una sal de adición de ácido con un ácido orgánico e inorgánico (por ejemplo, hidrocloreuro, hidrobromuro, sulfato, nitrato metanosulfonato, p-toluensulfonato, acetato, lactato, maleato, fumarato, oxalato, tartrato, benzoato, etc.), una sal con una base orgánica o inorgánica (por ejemplo, sal sódica, sal potásica, sal cálcica, sal de aluminio, sal de amonio, sal de magnesio, sal de trietilamina, sal de etanolamina, sal de dicitclohexilamina, sal de etilendiamina, sal de N,N'-dibenciletildiamina, etc.) y una sal con un aminoácido (por ejemplo sal de arginina, sal de ácido aspártico, sal de ácido gultámico, etc.) y similares.

30 Debe quedar entendido que el compuesto deseado (I) puede incluir isómeros geométricos (por ejemplo isómeros

1 cis y trans, a isómeros sin y anti), e isómeros ópticos
(isómeros d y l o sus mezclas) de acuerdo con la estructu-
ra química del mismo.

5 De acuerdo con la presente invención, el compues-
to deseado (I), el éster en el grupo fosfono del mismo y
la sal del mismo se pueden preparar mediante diversos pro-
cedimientos, detalles de los cuales se explicarán a conti-
nuación.

10 Producción de derivados de ácido hidroxiaminohidrocarburo-
fosfónico

Producción por procedimientos de síntesis

15 El compuesto (I), los ésteres en el grupo fosfono
del mismo y las sales del mismo, se pueden producir median-
te diversos procedimientos de síntesis, que se pueden cla-
sificar de la manera siguiente.

I.- Procedimiento para la construcción de la estructura es-
quelética

- 20 (1) Formación del enlace C-P
(2) Formación del enlace C-N
(3) Formación de la función hidroxiamino

II.- Procedimiento para la transformación de grupos funcio-
nales

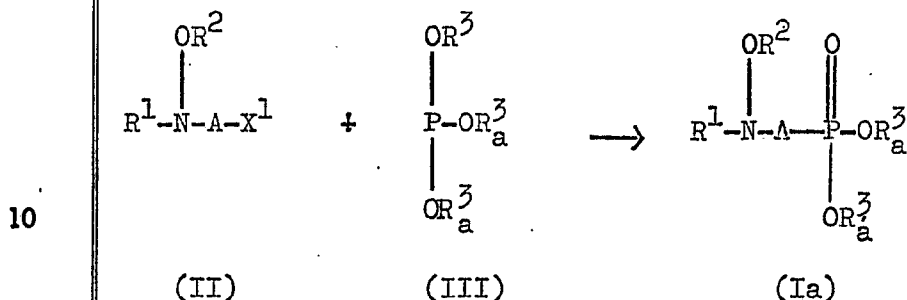
- 25 (1) Hidrólisis (I)
(2) Hidrólisis (II)
(3) N-acilación
(4) O-acilación
(5) Esterificación
(6) Formación de enlace C-S

30 Cada uno de estos procedimientos será ilustrado
más adelante.

1 I. Procedimiento para la construcción de la estructura esquelética

(I) Formación de enlace C-P

5 La reacción de este procedimiento se puede ilustrar por el siguiente esquema:



en donde R^1 , R^2 y A, tienen cada uno el significado dado precedentemente;

- 15
- R^3 es hidrógeno o un residuo del éster;
 - R_a^3 es un residuo del éster, y
 - X^1 es un residuo del ácido

20 Los ejemplos preferidos del residuo de ácido para X^1 del compuesto de partida (II) pueden incluir halógeno (por ejemplo, cloro, bromo, yodo, etc.), alcanosulfoniloxi (por ejemplo, mesiloxi, etanosulfoniloxi, etc.), arenosulfoniloxi (por ejemplo, bencenosulfoniloxi, toxiloxi, etc.), y similares.

25 Un residuo del éster para R^3 y R_a^3 del compuesto de partida (III), ilustrado precedentemente en la explicación del compuesto deseado (I) puede incluir alquilo inferior, ar(alquilo-inferior) y arilo, y son ejemplos preferidos los mismos que se ilustraron precedentemente. Entre ta les residuos del éster, el alquilo inferior es preferible.

30 Además, debe quedar entendido que son ejemplos preferidos de los grupos definidos para R^1 , R^2 y A los mis

1 mos que se ilustraron precedentemente en la explicación
del compuesto deseado (I) respectivamente.

5 En este procedimiento, el compuesto (Ia) se
puede preparar haciendo reaccionar el compuesto (II) ó la
sal de adición de ácido del mismo con el compuesto (III).
Son ejemplos apropiados de sal de adición de ácido del com
puesto (II) los mismos ilustrados precedentemente en la
explicación de la sal del compuesto (I).

10 El compuesto de partida (II) incluye algunos
conocidos y otros nuevos. Los compuestos conocidos, por
ejemplo, N-(3-bromopropil)-N-benciloxi-p-toluensulfonami
da, se preparan por el método descrito en el Bulletin of
the Chemical Society of Japan, Vol. 45, página 1462 (1972),
15 y los otros compuestos nuevos también se pueden preparar
de manera similar al mismo. El método detallado para pre
parar dichos nuevos compuestos se mencionará en la Prepa
ración de compuestos de partida, que se describirá en ade
lante.

20 La reacción de este procedimiento se puede rea
lizar en presencia o ausencia de disolventes. Los disolven
tes preferidos pueden incluir a los convencionales tales
como el benceno, tolueno, xileno, piridina, dimetilsufóxi
do, N,N-dimetilformamida, etc. La reacción es llevada a
cabo generalmente dentro del margen de temperatura ambien
te a calentamiento.
25

30 La reacción de este procedimiento también se
puede llevar a cabo en presencia de una base orgánica o
inorgánica tal como metal alcalino (por ejemplo, litio, so
dio, potasio, etc.), metal alcalinotérreo (por ejemplo,
calcio, magnesio, etc.), hidruro de metal alcalino (por

1 ejemplo, hidruro de sodio, etc.), hidróxido de metal alcalino (por ejemplo, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, etc.), carbonato de metal alcalino (por ejemplo, carbonato de sodio, carbonato de potasio, etc.), bicarbonato de metal alcalino, (por ejemplo, bicarbonato de sodio, bicarbonato de potasio, etc.), alcóxido de metal alcalino (por ejemplo, metóxido de sodio, etóxido de sodio, t-butóxido de potasio, etc.), trialquilamina (por ejemplo, trietilamina, etc.), piridina, compuesto diazabicyclo (por ejemplo 1,5-diazabicyclo(3,4,0)noneno-5, 1,5-diazabicyclo(5,4,0)endeceno-5, etc.), sal de amonio cuaternario (por ejemplo, triton B, etc.) y similares.

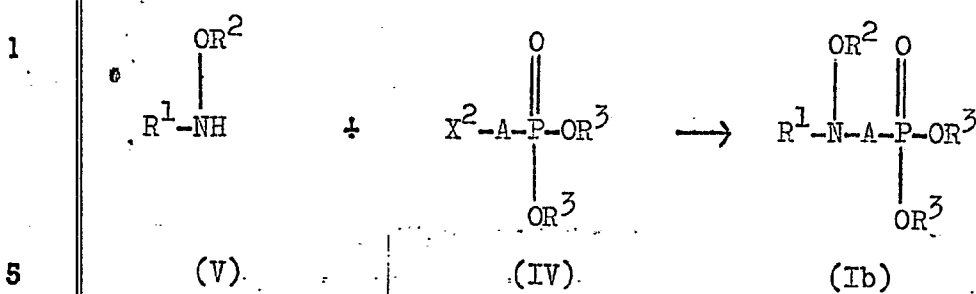
5
10
15 Se pueden seleccionar las condiciones óptimas para la reacción del compuesto de partida, disolvente y/o base a ser usados.

20 Por ejemplo, en el caso de usar fosfonato dialquílico como compuesto de partida, es decir el compuesto (III) en donde R^3 es hidrógeno y R_a^3 es un residuo de éster, la reacción se puede realizar preferiblemente en presencia de un disolvente y una base. Por otra parte, en el caso de usar trialquilfosfito como compuesto de partida, es decir, el compuesto (III) en donde R^3 y R_a^3 son cada uno un residuo de éster, la reacción puede generalmente llevarse a cabo en ausencia de disolvente y base.

25 El compuesto (Ia) se puede aislar y purificar de manera convencional (por ejemplo, evaporación, extracción, cromatografía, formación de sal, cristalización, etc.)

(2) Formación de enlace C-N

30 La reacción de acuerdo con este procedimiento se puede ilustrar por el esquema siguiente:



en donde R¹, R², R³ y A, tienen cada uno el significado da
do precedentemente, y

X² es un residuo de ácido.

10 Son ejemplos preferidos de residuos de ácido
para X² del compuesto (IV) los mismos que se ilustraron
para X¹ precedentemente. Además, debe quedar entendido
que los ejemplos preferidos de los grupos definidos para
R¹, R², R³, y A son iguales a los ilustrados precedentemen
te, respectivamente.

15 En este procedimiento, el compuesto (Ib) ó la
sal del mismo, también se preparan haciendo reaccionar el
compuesto (IV) o la sal del mismo con el compuesto (V) o
la sal del mismo.

20 Ejemplos apropiados de las sales de los com
puestos (Ib), (IV), y (V), son iguales a los ilustrados
precedentemente en la explicación de la sal del compues
to (I).

25 El compuesto de partida (IV) incluye algunos
conocidos y otros nuevos. Los compuestos conocidos, por
ejemplo, 3-bromo-propilfosfonato de dietilo, y ácido 3-bro
mopropilfosfónico, se preparan por el método descrito en
Journal of the American Chemical Society Vol. 66, página
1511 (1944), y los otros compuestos nuevos también se pue
den preparar en forma similar a los mismos.

30 El otro compuesto de partida (V) también inclu

1 ye algunos conocidos y otros nuevos. Los compuestos conoci-
dos, por ejemplo, N-benciloxi-p-toluensulfonamida, se pre-
paran por el método descrito en Bulletin of the Chemical
5 Society of Japan, Vol. 45, página 1462 (1972) y los otros
compuestos nuevos se pueden preparar en forma similar a
los mismos. El método detallado para la preparación de
los compuestos de partida (IV) y (V) se debe consultar
en Preparación de compuestos de partida, según se describe
más adelante.

10 La reacción de este procedimiento generalmen-
te se lleva a cabo en un disolvente convencional tal como
metanol, etanol, propanol, benceno, tolueno, piridina, di-
metilsulfóxido, N,N-dimetilformamida, etc. No hay limitacio-
nes a esta temperatura de reacción y esta reacción preferi-
15 blemente se puede llevar a cabo dentro del margen de tempe-
ratura ambiente a calentamiento.

La reacción de acuerdo con este procedimien-
to, se puede realizar preferiblemente en presencia de una
20 base orgánica e inorgánica tal como metal alcalino (por ejem-
plo, sodio), metal alcalinotérreo (por ejemplo, calcio), hi-
druro de metal alcalino (por ejemplo, hidruro de sodio), al-
cóxido de metal alcalino (por ejemplo etóxido de sodio), hi-
dróxido de metal alcalino (por ejemplo, hidróxido de sodio),
25 bicarbonato de metal alcalino (por ejemplo, bicarbonato de
sodio), trialquilamina (por ejemplo, tiretilamina) compues-
to diazabicyclo (por ejemplo 1,5-diazabicyclo (3,4,0) nono-
no-5, 1,5-diazabicyclo(5,4,0)endeceno-5, etc.) y simila-
res.

30 Cuando un compuesto de partida (IV) en el cual

1 deno inferior y superior, tal como metileno, etilideno,
propilideno, isopropilideno, butilideno, isobutilideno,
pentilideno, hexilideno, heptilideno, octilideno, nonili-
deno, decilideno, etc.

5 Además, debe quedar entendido que los ejem-
plos preferidos de los grupos definidos para R_a^3 , R^3 y A,
son iguales a los citados precedentemente.

En este procedimiento, el compuesto (Ic), se
puede preparar sometiendo al compuesto (VII) a hidrólisis.

10 El compuesto de partida (VII) es nuevo y se
puede preparar, por ejemplo, haciendo reaccionar una alca-
nal- ó alfanona-oxima con el compuesto (IV) en donde R^3 es
un residuo del éster, tal como se menciona el precedente
procedimiento (1) (2). El método detallado para la prepa-
15 ración del compuesto de partida (VII) se debe consultar en
la Preparación de compuestos de partida descrita más ade-
lante.

La hidrólisis es realizada de manera convencio-
20 nal, y es llevada a cabo preferiblemente en presencia de
un ácido. Los ejemplos preferidos del ácido son un ácido
inorgánico tal como el ácido clorhídrico, ácido bromhídri-
co, ácido sulfúrico y similares y un ácido orgánico tal co-
mo ácido fórmico, ácido trifluoroacético y similares.

25 La hidrólisis generalmente se lleva a cabo en
cualquier disolvente que no tenga influencia perjudicial so-
bre la reacción, por ejemplo, agua, metanol, etand, propa-
nol, isopropanol, ácido acético y similares, y preferible-
mente es llevada a cabo a temperatura ambiente o bajo calen-
tamiento.

30 Se observa que en este procedimiento, el grupo

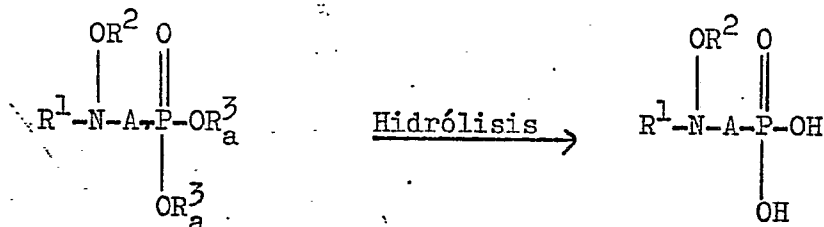
1 éster (es decir, $-\text{OR}_a^3$ en el cual R_a^3 es un residuo del
éster) en el grupo fosfónico del compuesto (VII) puede ser
hidrolizado ocasionalmente para producir compuesto de áci-
do fosfónico (Ic), en el cual R_a^3 es hidrógeno junto con
5 la ruptura hidrolítica del enlace C=N, y este caso también
está incluido dentro del alcance de este procedimiento.

El compuesto (Ic) se puede aislar y purificar
de manera convencional y también se puede transformar en
una sal de adición de ácido con un ácido orgánico o inor-
gánico, tal como formiato, acetato, trifluoroacetato, p-
10 toluensulfonato, hidrocioruro, hidrobromuro, sulfato y lo
similar, y además, en el caso en que el compuesto (Ic) es
producido como un ácido fosfónico libre, también se puede
transformar en una base orgánica o inorgánica tal como sal
15 sódica, sal potásica, sal cálcica, sal de trietilamina,
sal de etanolamina y similares.

II. Procedimiento para transformación de grupos funcionales

(I) Hidrólisis (I)

20 La reacción de este procedimiento se puede
ilustrar mediante el siguiente esquema:



25 (Ia)

(I)

en el cual R^1 , R^2 , R_a^3 y A, tienen cada uno el significado
30 dado precedentemente.

Debe quedar entendido que son ejemplos preferi-
dos de los grupos definidos para R^1 , R^2 , R_a^3 y A, los mismos
que los ilustrados precedentemente.

1 En este procedimiento, el compuesto deseado
2 (I) se puede preparar hidrolizando el compuesto (Ia) o la
3 sal de adición de ácido del mismo. Son ejemplos apropia-
4 dos de la sal de adición de ácido los mismos que se ilus-
5 traron precedentemente en la explicación de la sal del
6 compuesto (I).

7 El método de esta hidrólisis incluye a los con-
8 vencionales tales como una hidrólisis en presencia de un
9 ácido orgánico o inorgánico y un método de combinación que
10 comprende la transformación del éster exceptuando el éster
11 silílico del compuesto (Ia) en un éster silílico y la sub-
12 siguiente hidrólisis del éster silílico residual.

13 La hidrólisis se puede realizar preferiblemen-
14 te en presencia de un ácido orgánico o inorgánico tal como
15 el ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico,
16 ácido trifluoroacético, ácido fórmico y similares, que se
17 puede emplear en una hidrólisis convencional bajo condi-
18 ciones ácidas.

19 La hidrólisis generalmente es realizada en un
20 disolvente convencional tal como agua, metanol, etanol,
21 propanol, isopropanol, ácido acético y similares, y pre-
22 feriblemente, a temperatura ambiente o bajo calentamiento.

23 Además, en el caso de que el éster del com-
24 puesto (Ia) (es decir $-OR_a^3$ en el cual R_a^3 es un residuo
25 del éster) sea el éster alquílico inferior (es decir $-OR_a^3$
26 en el cual R_a^3 sea alquilo inferior) o el éster de ar(alqui-
27 lo inferior), el compuesto deseado (I) también se puede
28 preparar transformando dicho éster de alquilo inferior o
29 un éster de ar(alquilo inferior) en el éster silílico (es
30 decir $-OR_a^3$ en el cual R_a^3 es un residuo del compuesto silí-

1 lico) por la reacción del compuesto (Ia) y un compuesto silí-
lífico en el primer paso y luego por hidrólisis subsiguien-
te del éster silílico resultante, como segundo paso.

5 El compuesto de sililo a ser utilizado en el primer
paso para el método de combinación, puede incluir trialquil-
halosilano, dialquildihalosilano, alquiltrihalosilano, dial-
quilarilhalosilano, triarilhalosilano, dialquilaralquilhalosila-
no, dialcoxihalosilano, trialcoxihalosilano y similares.

10 La reacción del compuesto (Ia) con el compuesto de
sililo, es llevada a cabo generalmente en presencia de di-
solventes, o en ausencia de ellos, bajo condiciones an-
hidras. Los disolventes preferidos incluyen al tetrahidro
15 furano, dioxano, benceno, piridina, cloroformo, dicloro-
metano, N,N-dimetilformamida, dimetilsufóxido y simila-
res.

No hay limitaciones a la temperatura de la reac-
ción para la reacción del compuesto (Ia) con un compuesto
de sililo y esta reacción preferiblemente es realizada ba-
jo enfriamiento hasta calentamiento suave.

20 El compuesto de sililo es usado preferiblemente en
cantidad de 2 o más equivalentes molares, hasta 1 mol del
compuesto (Ia).

25 La hidrólisis subsiguiente se puede realizar de ma-
nera similar a la ilustrada precedentemente para el método
de hidrólisis directa de este procedimiento y es realiza-
da preferiblemente tratando dicha mezcla de reacción, sin
aislamiento del producto resultante, directamente con -
agua.

30 Este procedimiento, el grupo funcional del compues-
to (Ia), es decir el o los grupos aralquilo según

1 lo definido para R² pueden ser ocasionalmente extraídos
para transformar en hidrógeno junto con la hidrólisis del
enlace de éster de ácido fosfónico deseado, y estos casos
también son incluidos dentro del alcance de este procedi-
5 miento.

Cuando, en esta reacción, se usa un compuesto
de partida (Ia) en el cual A es un grupo hidroxialquileno,
en el cual el grupo hidroxilo está protegido con un grupo
protector fácilmente separable tal como piranilo o simila-
res, tal grupo protector generalmente puede ser eliminado
10 por la hidrólisis de acuerdo con este procedimiento, para
proveer el compuesto deseado (I) en el cual A es un grupo
hidroxialquileno, y este caso también se incluye dentro
del alcance de este procedimiento.

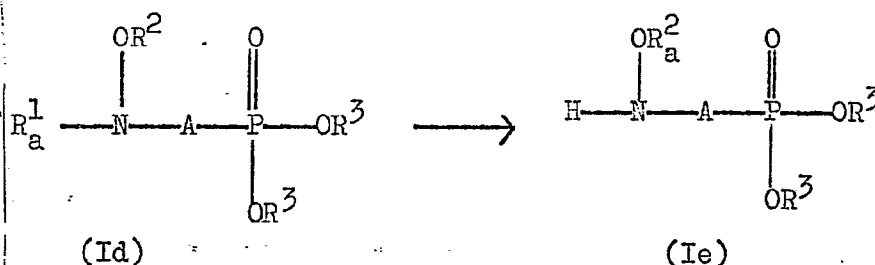
15 El compuesto (I) se puede aislar y purificar
de manera convencional en la forma libre o en forma de sal
con un ácido orgánico o inorgánico, tal como p-toluensul-
fonato, hidrocloreuro, hidrobromuro, sulfonato y similares,
o la sal con una base orgánica o inorgánica, tal como sal
20 sódica, sal potásica, sal cálcica, sal de trietilamina o si-
milares.

Además, una sal del compuesto (I) puede tam-
bién ser transformada, en caso necesario, en otra sal del
mismo y convertida reversiblemente en la forma libre del
mismo de manera convencional.
25

(2) Hidrólisis (II)

La reacción de este procedimiento se puede
ilustrar por el siguiente esquema:

1



5

en la cual R^2 , R^3 y A, tienen cada uno el significado dado precedentemente, R_a^1 es acilo y R_a^2 es hidrógeno o alquilo.

Son ejemplos preferidos del acilo para R_a^1 los mismos ilustrados precedentemente para el acilo en R^1 .

10

Debe quedar entendido que los ejemplos preferidos de los grupos definidos para R^2 , R^3 y A del compuesto (Id) son iguales a los ilustrados precedentemente. Ejemplos apropiados de la sal del compuesto (Id) son los mismos que los ilustrados precedentemente para la sal del compuesto (I).

15

En este procedimiento, el compuesto (Ie) se puede preparar hidrolizando el compuesto (Id).

20

La hidrólisis es realizada generalmente en un disolvente convencional tal como agua, metanol, etano, propanol, isopropanol, ácido acético y similares, y preferiblemente a temperatura ambiente o bajo calentamiento.

25

La hidrólisis puede ser realizada preferiblemente en presencia de un ácido orgánico o inorgánico, tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido trifluoroacético, ácido fórmico y similares, y una base orgánica o inorgánica tal como hidróxido de metal alcalino (por ejemplo, hidróxido de litio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, etc.), alcóxido de metal alcalino (por ejemplo metóxido de litio, etóxido de sodio, t-buóxido de potasio, etc.), una sal de amonio cuaternario,

30

1 (por ejemplo hidróxido de tetrametilamonio, hidróxido de
2 tetraetilamonio, hidróxido de dimetildibencilamonio, etc.)
3 ó similares.

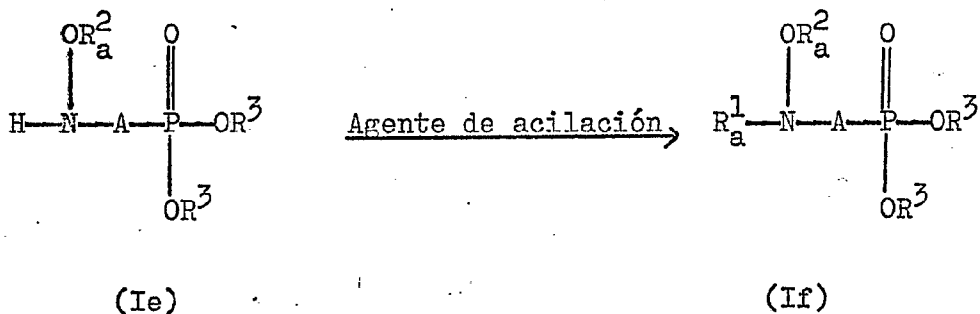
5 En este procedimiento, uno o dos de los ésteres en el grupo fosfónico (es decir $-OR^3$ en el cual R^3 es un residuo del éster del compuesto (Id) puede ocasionalmente ser sometido a hidrólisis para ser transformado en el grupo hidroxilo (es decir, $-OR^3$ en el cual R^3 es hidrógeno), y en este caso queda también incluido en el alcance de este
10 procedimiento.

El compuesto (Ie) se puede aislar y purificar de manera convencional en forma libre o en forma de sal con un ácido orgánico o inorgánico, tal como el p-toluensulfonato, hidrocloreuro, hidrobromuro, sulfato o similares, o
15 de sal con una base orgánica o inorgánica, tal como sal sódica, sal potásica, sal cálcica, sal de trietilamina y similares.

Además, una sal del compuesto (Ie) también se puede transformar, en caso de necesidad, en otra sal del mismo y ser convertida por reversión a la forma libre del mismo de manera convencional.
20

(3) N-Acilación

La reacción de acuerdo con este procedimiento, se puede ilustrar mediante el siguiente esquema:
25



30

1 en donde R_a^1 , R_a^2 y R^3 y A tienen cada uno el significado
dado precedentemente.

5 En este procedimiento, el compuesto (If) o la
sal del mismo, se pueden preparar haciendo reaccionar el
compuesto de partida (Ie) o la sal del mismo con un agen-
te de acilación. Son ejemplos apropiados de la sal de los
compuestos (If) o (Ie) los mismos ilustrados precedente-
mente para las sales del compuesto (I).

10 El compuesto de partida (Ie) puede ser prepa-
rado preferiblemente por el procedimiento II (2) preceden-
te.

Debe quedar entendido que los ejemplos prefe-
ridos de los grupos definidos para R_a^2 , R^3 y A, del com-
puesto (Ie) son iguales a los ilustrados precedentemente.

15 El agente de acilación a utilizar en esta re-
acción, incluye un ácido orgánico ($R^1 - OH$ en el cual R_a^1
es un grupo acilo) tal como ácido carboxílico orgánico mo-
nobásico o dibásico, un ácido carbónico orgánico o un áci-
do carbónico orgánico y el correspondiente tioácido o áci-
do imídico; y un ácido sulfónico orgánico, más particular-
mente ácido carboxílico alifático, aromático o heterocíclico,
y el ácido carbónico, carbámico, tiocarboxílico, tio-
carbónico, tiocarbámico, carboximídico, carbamimídico co-
rrespondiente, y ácido sulfónico; sus derivados reactivos;
20 y también incluye un isocianato (por ejemplo isocianato
de potasio, alquilo o arilo), isotiocianato (por ejemplo,
isotiocianato de alquilo) y una isotiourea (por ejemplo
isotiourea etílica).

30 Y los ejemplos apropiados de estos ácidos or-
gánicos se deben referir a los correspondientes ácidos or

1 gánicos que comprenden los grupos acilo ejemplificados pre
cedentemente en los detalles de las descripciones de los
ejemplos apropiados de grupos acilo para R¹ del compuesto
(I).

5 Dicho ácido orgánico, como agente de acilación,
se puede usar en forma de un ácido orgánico activado, es
decir, como un derivado reactivo del ácido. Como tales de
rivados reactivos de dichos ácidos orgánicos, se pueden
ejemplificar un haluro de ácido, una acida de ácido, un
10 anhídrido de ácido, una amida activada, un éster activa-
do, etc., y adicionalmente se pueden usar isocianato e
isotiocianato como derivado reactivo de ácidos carbámicos
y tiocarbámico, respectivamente.

15 Los ejemplos preferidos de tales derivados reac-
tivos, son ilustrados por:

un haluro de ácido (por ejemplo cloruro de áci-
do, bromuro de ácido, etc.);

una azida de ácido;

20 un anhídrido de ácido que incluye un anhídrido
de ácido mezclado con un ácido tal como ácido dialquilsfos-
fórico, fenilfosfórico, difenilfosfórico, dibencilfosfóri-
co, ácido fósforico halogenado, ácido dialquilsfosforoso,
ácido sulfuroso, ácido tiosulfúrico, ácido sulfúrico, áci
do monoalquilcarbónico, ácido carboxílico alifático (por
25 ejemplo, ácido acético, ácido piválico, ácido pentanoico,
ácido isopentanoico, ácido 2-etilbutírico, o ácido tricloro-
roacético), ácido carboxílico aromático (por ejemplo, áci
do benzoico), y anhídrido de ácido simétrico;

30 Una amida activada con pirazol, imidazol, imi-
dazol sustituido en la posición 4, dimetilpirazol, triazol

1 o tetrazol; y

un éster activado tal como tioéster metílico, tioéster fenílico, tioéster p-nitrobenílico, tioéster p-cresílico, tioéster carboximetílico, éster piranílico, éster piridílico, éster piperidílico, tioéster 8-quinolílico, o éster N,N-dimetilhidroxilamina, 1-hidroxi-2(1H)-piridona, N-hidroxisuccinimida, N-hidroxi-ftalimida o 1-hidroxi-6-clorobenzotriazol, y similares.

10 Los derivados reactivos procedentes son seleccionados de acuerdo con la clase de ácido a ser usado.

En esta reacción, cuando se usa ácido libre como agente de acilación, la reacción de acilación se puede realizar preferiblemente en presencia de un agente de condensación tal como un compuesto carbodiimídico (por ejemplo N,N'-diciclohexilcarbodiimida, N-ciclohexil-N'-morfolinoetilcarbodiimida, N-ciclohexil-N'-morfolinoetilcarbodiimida, N-ciclohexil-N'-(4-dietilaminociclohexil)carbodiimida, N,N'-dietilcarbodiimida, N,N'-diisopropilcarbodiimida, N-etil-N'-(3-dimetilamino-propil)-carbodiimida, etc.), N,N'-carbonildi(2-metilimidazol), pentametilenceten-N-ciclohexilimina, difenilceten-N-ciclohexilimina, alcoxiacetileno, 1-alcoxi-1-cloroetileno, fosfito trialquílico, poli-fosfato de etilo, polifosfato de isopropilo, compuesto de fósforo (por ejemplo oxiclورو de fósforo, tricloruro de fósforo, etc.), cloruro de tionilo, cloruro de oxalilo, sal de 2-etil-7-hidroxibencisoxazolio, hidróxido de 2-etil-5-(m-sulfopenil)-isoxazolio, (cloruro de clorometilen)-dimetilamonio, 2,2,4,4,6,6,-hexacloro-1,3,5,2,4,6-triazatrifosforina, 1-bencenosulfoniloxi-6-cloro-1H-benzotriazol, cloruro de p-toluensulfonilo, clo-

30

1 ruro de isopropoxibencensulfoxi, o un agente de condensa-
ción mixto tal como trifenilfosfina y un tetrahaluro de
5 carbono (por ejemplo tetracloruro de carbono, tetrabromu-
ro de carbono, etc.) o un complejo de N,N-dimetilformami-
da con cloruro de fosforilo, fosgeno o cloruro de tionilo,
etc. y similares.

La reacción generalmente se lleva a cabo en
un disolvente tal como agua, metanol, etanol, propanol,
acetona, éter etílico, dioxano, acetonitrilo, acetato de
10 etilo, N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, tetrahidro-
furano, diclorometano, cloroformo, etc., o piridina N-me-
tilmorfolina, N-metilpirrolidonay otros disolventes con-
vencionales, y una mezcla de los mismos.

La reacción también se puede realizar preferi-
15 blemente en presencia de una base orgánica o inorgánica
tal como metal alcalino (por ejemplo sodio), metal alcali-
notérreo (por ejemplo calcio), hidruro de metal alcali-
no o alcalinotérreo (por ejemplo hidruro de sodio, hidru-
ro de calcio, etc.), hidróxido de metal alcalino o alcali-
20 notérreo (por ejemplo hidróxido de sodio, hidróxido de
potasio, hidróxido de calcio, etc.), carbonato o bicarbo-
nato de metal alcalino o metal alcalinotérreo (por ejemplo,
carbonato de sodio, carbonato de potasio, bicarbonato de
sodio), alcóxido de metal alcalino o alcalinotérreo (por
25 ejemplo, etóxido de sodio, metóxido de litio, metóxido
de magnesio), trialquilamina (por ejemplo, trietilamina),
piridina, compuesto biciclodiaza (por ejemplo 1,5-diaza-
biciclo (3,4,0) noneno-5, 1,5-diazabicyclo-(5,4,0)endece-
no-5, etc.) y similares.

30 Y junto a dicha base, también se puede usar

1 un líquido como disolvente.

5 No hay limitaciones a la temperatura de esta reacción y esta reacción preferiblemente se puede llevar a cabo dentro del margen de temperatura de enfriamiento a la ambiente.

10 Cuando esta reacción de acilación es realizada empleando el compuesto de partida (Ie), en el cual R_a^2 es hidrógeno, y una cantidad en exceso del agente de acilación, puede producirse ocasionalmente un compuesto N,8-diacilado, es decir un compuesto de acuerdo con la fórmula correspondiente a la fórmula (If) en la cual R_a^2 también es acilo, junto con el compuesto N-monoacilo (If) en el cual R_a^2 también es hidrógeno, y en tal caso, el compuesto N,O-diacilado puede ser transformado fácilmente en el compuesto N-monoacilo tratándolo con solución acuosa alcalina. Estos casos también quedan incluidos dentro del alcance de este procedimiento.

15 En el caso en que el grupo acilo para R_a^1 del compuesto (If) preparado mediante este procedimiento, sea un acilo que lleva uno ó varios grupos funcionales, tal como alcóxicarbonilo, acilamino, un grupo aciloxi (por ejemplo alcóxialilo, acilaminoalcanoílo, aciloxialcanoílo, aciloxiaroílo, etc.) y similares, dichos compuestos también se pueden transformar por hidrólisis en el compuesto acilo correspondiente del cual el grupo acilo para R_a^1 es un acilo que lleva uno o varios grupos funcionales correspondientes tales como carboxi, amino, hidroxilo, y similares (por ejemplo oxalo, aminoalcanoílo, hidroxialcanoílo, hidroxiaroílo, etc.).

20
25
30 La hidrólisis generalmente es realizada en

1 un disolvente convencional tal como agua, metanol, etanol,
2 propanol, isopropanol y similares y preferiblemente bajo
3 condiciones bastantes suaves tales como temperatura am-
4 biente o bajo enfriamiento.

5 La hidrólisis se puede llevar a cabo preferi-
6 blemente en presencia de una base tal como hidróxido de
7 sodio, hidróxido de potasio, y similares y de un ácido tal
8 como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúri-
9 co, ácido trifluoroacético, ácido fórmico y similares.

10 Estos casos también se incluyen dentro del
11 alcance de este procedimiento.

12 En el caso en que el grupo acilo para R_a^1 del
13 compuesto (If) preparado mediante este procedimiento, es
14 un ácido que tiene un grupo oxalilo(-COCO) (por ejemplo
15 arilglioilo) y similares, dichos compuestos también
16 se pueden transformar mediante una reducción convencional
17 en el compuesto acilo correspondiente del cual el grupo
18 acilo para R_a^1 es un acilo que tiene un grupo hidroxime-
19 tilencarbonilo (-CH-CO-) (por ejemplo, arilglicolailo
20 etc.), y similares.
21

22 La reducción preferiblemente se lleva a cabo
23 con un agente reductor tal como borohidruro de metal al-
24 calino (por ejemplo borohidruro de sodio, etc.), un hidru-
25 ro de metal alcalino y aluminio (por ejemplo, hidruro de
26 litio y aluminio, etc.), una combinación de metal alcali-
27 no y alcohol y similares, en un disolvente convencional
28 tal como agua, metanol, etanol, éter, tetrahidrofurano,
29 benceno y similares, desde enfriamiento hasta el punto
30 de ebullición del disolvente a ser usado.

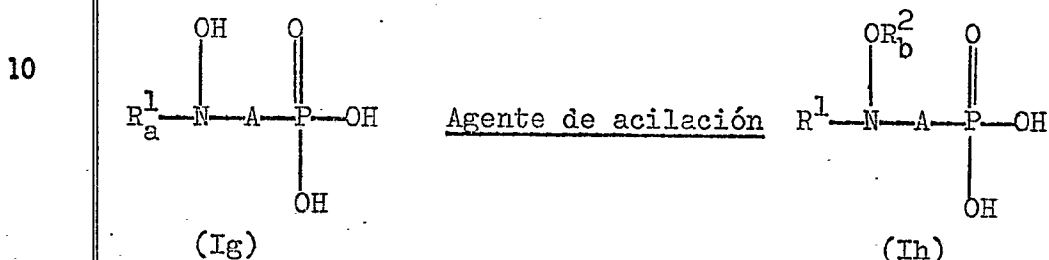
Estos casos también se incluyen dentro del al

1 cance de este procedimiento.

El producto de reacción (If) se puede aislar y purificar optativamente en forma de ácido fosfónico libre o de sal con una base de manera convencional como las 5 ilustradas precedentemente.

(4) Acilación.

La reacción correspondiente a este procedimiento, se puede ilustrar mediante el siguiente esquema:



15 en la cual R_a^1 y A, tienen cada uno el significado dado precedentemente y R_b^2 es acilo.

En este procedimiento, el compuesto (Ih) o la sal del mismo, se pueden preparar haciendo reaccionar el compuesto (Ig) o la sal del mismo, con un agente de acilación. Son ejemplos apropiados de las sales del compuesto 20 (Ih) y (Ig) las mismas ilustradas precedentemente para la sal del compuesto (I).

Debe quedar entendido que los ejemplos preferidos de los grupos definidos para R_a^1 y A del compuesto (Ig) son iguales a los ilustrados precedentemente, respectivamente. 25

El agente de acilación a ser usado en esta reacción, incluye un ácido orgánico ($R_b^2 - \text{OH}$, en donde R_b^2 es grupo acilo) y sus derivados reactivos.

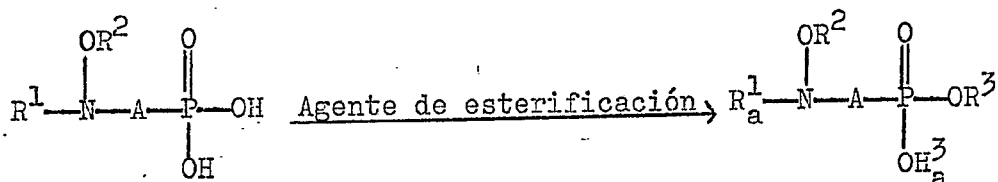
Los ejemplos apropiados del ácido orgánico ($R_b^2 - \text{OH}$) y sus derivados reactivos, son iguales a los ilustrados precedentemente. 30

1 trados en la explicación del ácido orgánico ($R_a^1 - OH$) y
sus derivados reactivos en el procedimiento de N-acilación
precedente II (3).

5 La reacción de esta acilación y el aislamiento
y purificación del compuesto (Ih) también son realiza-
dos sustancialmente de igual manera que las ilustradas en
los procedimientos de N-acilación precedentes II(3).

(5) Esterificación

10 La reacción de este procedimiento se puede
ilustrar por el siguiente esquema:



15 en la cual R_a^1 , R^2 , A, R^3 y R_a^3 tienen cada uno el signifi-
cado dado precedentemente.

20 En este procedimiento, el compuesto (Ij) o la
sal del mismo, se puede preparar haciendo reaccionar el
compuesto (Ii) o la sal del mismo o el derivado reactivo
en el grupo fosfono del mismo con un agente de esterifica-
ción. Son ejemplos apropiados de las sales de los compues-
tos (Ij) o (Ii) los mismos ilustrados precedentemente para
la sal del compuesto (I).

25 Queda entendido que los ejemplos preferidos
de los grupos definidos para R_a^1 , R^2 y A del compuesto (Ii)
son iguales a los ilustrados precedentemente.

30 Los ejemplos preferidos de derivado reactivo
del compuesto (Ii) pueden incluir un haluro de ácido, an-
hidrido de ácido, amida activada, un éster activado y simi-
lares.

1 El agente de esterificación a ser usado en
este procedimiento, puede incluir un alcohol tal como un
alcohol inferior (por ejemplo metanol, etanol, propanol,
isopropanol, butanol, pentanol, hexanol, etc.) un ar(alca-
5 nol inferior) (por ejemplo alcohol bencílico, alcohol fe-
netílico, alcohol difenilmetílico, etc.), un arenol (por
ejmplo fenol, cresol, p-clorófenol, etc.) etc. y los deri-
vados reactivos de los mismos, un compuesto de sililo tal
como trialquihalosilano, dialquildihalosilano, alquiltriha-
10 losilano, dialquilarilhalosilano, triarilhalosilano, dial-
quiaralquilhalosilano, dialcoxidihalosilano, trialcoxihalo-
silano y similares.

Como derivado reactivo de alcohol inferior,
ar(alcohol inferior) y aranol mencionados, puede ejemplifi-
15 carse el haluro correspondiente (por ejemplo cloruro, bro-
muro, yoduro), un compuesto diazo (por ejemplo, diazoalca-
no, diazoaralcano), un sulfonato (por ejemplo, alcanosulfo-
nato, arenosulfonato), sulfato o sal con un metal alcalino
o alcalinotérreo (por ejemplo, litio, sodio, potasio, magne-
20 sio, etc.), y similares. Más particularmente, los ejemplos
preferidos pueden ser: un haluro tal como un haluro de al-
quilo (por ejemplo yoduro de metilo, bromuro de etilo, bro-
muro de isopropilo, bromuro de butilo, cloruro de hexilo,
etc.), o un haluro de aralquilo (por ejemplo, cloruro de
25 bencilo, bromuro de fenetilo, cloruro de difenilmetilo,
etc.); un sulfonato tal como un alcanosulfonato de alquilo
o arenosulfonato de alquilo (por ejemplo metanosulfonato
de metilo, p-toluenosulfonato de etilo, pp-toluenosulfona-
to de propilo, p-toluenosulfonato de hexilo, etc.), o un al-
30 canosulfonato de aralquilo o arenosulfonato de aralquilo

1 (por ejemplo, p-toluenosulfonato de bencilo, metanosulfo-
nato de toluilo, etc.); un sulfato tal como dialquilsulfato
(por ejemplo sulfato dimetílico, sulfato dietílico, etc.)
y similares.

5 La reacción generalmente se lleva a cabo en
un disolvente tal como metanol, etanol, propanol, isopro-
panol, éter, tetrahidrofurano, acetato de etilo, benceno,
tolueno, dimetilsulfóxido, N,N-dimetilformamida, etc.

10 La reacción, de acuerdo con este procedimien-
to también se puede poner en práctica en presencia de una
base orgánica o inorgánica. Son ejemplos preferidos de tal
base los mismos que se dan en la explicación para el pro-
ceso de N-acilación, II(3).

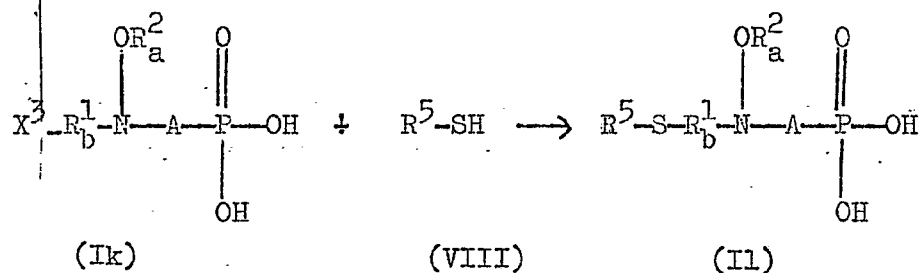
15 En el caso de la reacción del ácido fosfóni-
co libre (Ii) o la sal del mismo con un alcohol tal como
alcanol, ar(alcanol inferior) o arenol según lo ilustrado
precedentemente, la reacción se puede realizar preferible-
mente en presencia de un agente de condensación. Los ejem-
20 plos preferidos de tal agente de condensación, pueden in-
cluir los dados en la explicación para el proceso de N-aci-
lación, II(3), y además, tricloroacetnitrilo, cloruro de
p-toluensulfonilo, cloruro de isopropilbencenosulfonilo,
cloruro de pivaloilo, alfa-bromocianoacetamida y similares.

25 La reacción de este procedimiento generalmen-
te se realiza dentro del margen de temperatura de enfria-
miento a la ambiente.

30 El compuesto (Ij), se puede aislar y purifi-
car de manera convencional, como se explicó precedentemen-
te.

(6) Formación del enlace C-S

1 La reacción de acuerdo con este procedimiento, se puede ilustrar por el siguiente esquema:



10 en donde R^2_a y A, tienen cada uno el significado dado precedentemente, R^1_b es 1-exoalquileno, R^5 es alquilo y X^3 es un residuo de ácido.

15 En este procedimiento, el compuesto (II) o la sal del mismo se pueden preparar haciendo reaccionar el compuesto (Ik) o la sal del mismo con el compuesto (VIII). Ejemplos apropiados de las sales de los compuestos (II) y (Ik) son iguales a los ilustrados precedentemente para la sal del compuesto (I).

20 Son ejemplos preferidos del residuo de ácido para X^3 del compuesto (Ik) los mismos ilustrados para X^1 en el procedimiento I(1).

25 Ejemplos preferidos de 1-exoalquileno para R^1_b del compuesto (Ik) pueden incluir exometileno, 1-exoetileno, 1-exo-trimetileno, 1-exo-tetrametileno, 1-exo-2-isopropiletileno, y similares.

30 Ejemplos preferidos de alquilo para R^5 del compuesto (VIII), pueden incluir metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, terc-butilo, pentilo, hexilo, y similares, que pueden tener uno o más sustituyentes apropiados tales como amino, carboxi y similares.

La reacción de este procedimiento generalmente se lleva a cabo en un disolvente convencional como al-

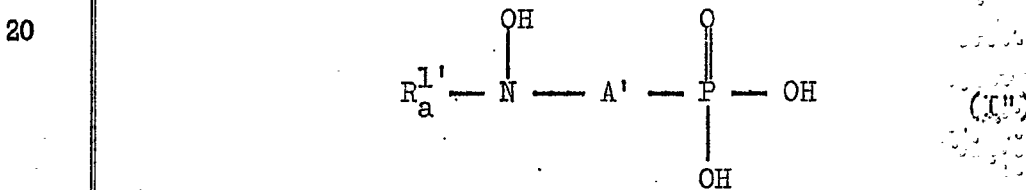
1 alcohol (por ejemplo metanol, etanol, propanol, etc.), ben-
ceno, tolueno, piridina, dimetilsulfóxido, N,N-dimetilforma-
mida y similares. La reacción preferiblemente es llevada a
5 cabo, dentro del margen de temperatura de la ambiente al
calentamiento.

La reacción se puede realizar preferiblemen-
te en presencia de una base orgánica o inorgánica. Ejemplos
preferidos de tal base, son los mismos dados en la explica-
ción para el procedimiento de N-acilación II(3).

10 El compuesto (II) ó la sal del mismo, se
pueden aislar y purificar de manera convencional, como se
explicó precedentemente.

Producción por Fermentación

15 Entre el compuesto objeto de la presente in-
vención, se encuentran compuestos específicos que también
se pueden producir por fermentación. Y dichos compuestos
específicos se pueden representar por la siguiente fórmula
(I'') y la sal de las mismas.



25 en la cual $\text{R}_a^{1'}$ es acetilo, y A' es trimetileno ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$)
ó 2-hidroxitrimetileno ($-\text{CH}_2\underset{\text{OH}}{\text{CH}}\text{CH}_2-$) ó trans-1-propenileno
($-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-$).

30 Generalmente, el compuesto (I'') definido pre-
cedentemente, es producido por cultivo de un microorganis-
mo perteneciente al género Streptomyces de manera conven-
cional. Particularmente, el compuesto (I'') es producido

1 cultivando un microorganismo perteneciente al género Strepto-
myces como Streptomyces rubellomurinus, Streptomyces rube-
llomurinus subsp. indigoferus, Streptomyces lavandulae y si-
milares. Más particularmente, el compuesto (I") en el cual
5 $R_a^{1'}$ es acetilo y A' es trimetileno (denominado en adelante RF-
900098) es producido por fermentación de Streptomyces rube-
llomurinus y la subespecie indigoferus del mismo; los compues-
tos (I") en los que $R_a^{1'}$ es formilo y A' es trimetileno (denomi-
nado en adelante RF'31705) y $R_a^{1'}$ es formilo y A' es trans-1-
10 propenilo son producidos por fermentación de Streptomyces la-
vandulae; y el compuesto (I") en el cual $R_a^{1'}$ es acetilo y A'
es 2-hidroxitrimetileno es producido por fermentación de
Streptomyces rubellomurinus subsp. indigoferus.

15 La fermentación de dichos microorganismos es realiza-
da en un medio nutritivo que contiene fuentes asimilables de
carbono y nitrógeno, preferiblemente bajo condiciones aeró-
bicas (por ejemplo, cultivo agitado, cultivo sumergido, etc.),
resultando evidente sus detalles en lo que sigue.

20 Las fuentes preferidas de carbono en el medio nu-
tritivo son los carbohidratos tales como glucosa, fructosa,
glicerina y almidón. Otras fuentes que se pueden incluir
son lactosa, arabinosa, xilosa, dextrina, melaza y simila-
res.

25 Las fuentes preferidas de nitrógeno son extracto
de levadura, peptona, harina de glutén, harina de semi-
lla de algodón, harina de soja, licor de maceración de
maíz, levadura seca, germen de trigo, etc., así como com-
puestos nitrogenados inorgánicos y orgánicos tales como sa-
les de amonio (por ejemplo, nitrato de amonio, sulfato de
30 amonio, fosfato de amonio, etc.), urea, aminoácidos y si-

1 milares.

5 Las fuentes de carbono y nitrógeno, aunque se emplean ventajosamente en combinación, no se necesitan usar en su forma pura, porque materiales menos puros, que contienen vestigios de factores de crecimiento y considerable
10 rables cantidades de nutrientes minerales, son también apropiados para su uso. Cuando se desee, puede agregarse al medio sales minerales, tales como carbonato de calcio, fosfato de sodio o potasio, cloruro de sodio o potasio, sal de magnesio, sal de cobre y similares. Si es necesario, especialmente cuando el medio de cultivo presenta mucha espuma, se puede agregar un agente desespumante, tal como parafina líquida, aceite graso, aceite vegetal, aceite mineral y siliconas.

15 Como en el caso de los métodos preferidos usados para la producción de otros antibióticos en cantidades masivas, las condiciones de cultivo aeróbico sumergido son preferidas para la producción del compuesto (12) en cantidades masivas. Para la producción en cantidades pequeñas, se emplea un cultivo agitado o de superficie en matraz o botella. Además, cuando el crecimiento es realizado en grandes tanques, es preferible usar la forma vegetativa del organismo para inoculación en los tanques de producción a fin de evitar demora en el crecimiento en el proceso de producción del compuesto (1"). Por consiguiente, es conveniente producir primero un inóculo vegetativo del organismo inoculando una cantidad relativamente pequeña de medio de cultivo con esporas o micelios del organismo y cultivarlas y transferir el inóculo vegetativo cultivado a grandes tanques asépticamente. El medio en el cual se produce

20

25

30

1 el inóculo vegetativo, puede ser sustancialmente el mismo
o diferente del medio utilizado para la producción del com-
puesto (I").

5 La agitación y aireación de la mezcla de cul-
tivo se puede realizar en una variedad de formas. La agi-
tación puede ser provista mediante una hélice o un equipo
de agitación mecánica similar, revolviendo o agitando el
fermentador, por diversos equipos de bombeo o por el pasa-
je de aire esterilizado a través del medio. La aireación,
10 se puede efectuar haciendo pasar aire esterilizado a tra-
vés de la mezcla de fermentación.

La fermentación generalmente se realiza a una
temperatura entre 20°C y 40°C, preferiblemente 30°C, duran-
te un período de 50 horas a 100 horas.

15 El compuesto (I") puede ser recuperado del
medio de cultivo, por medios convencionales, que son usa-
dos comúnmente, para la recuperación de otros antibióticos
conocidos.

20 Generalmente, la mayor parte del compuesto
(I") producido, se encuentra en el caldo de cultivo, y por
consiguiente, el compuesto (I") se puede separar del filtra-
do, que es obtenido por filtración o centrifugación del
caldo, por un método convencional tal como concentración
bajo presión reducida, liofilización, extracción con un
25 disolvente, ajuste del pH, tratamiento con una resina (re-
sina de intercambio aniónico o catiónico, resina de adsor-
ción no iónica), tratamiento con un absorbente (por ejemplo
carbón activado, ácido silícico, gel de sílice, celulosa,
alúmina), cristalización, recristalización y similares.

30 Producción del compuesto (I") en el cual $R_a^{1'}$

1 es acetilo y A' es $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, es decir, ácido 3-(N-acetil-N-hidroxiamino)-propilfosfónico (denominado en adelante FR-900098).

5 El antibiótico FR-900098 se puede producir por fermentación de una cepa productora de antibiótico FR-900098 perteneciente al género *Streptomyces* tal como *Streptomyces rubellomurinus* y *Streptomyces rubellomurinus* subsp. *indogoferus* en un medio nutriente.

(1) Re. Los microorganismo:

10 Los microorganismos que se pueden usar para la producción del nuevo antibiótico FR-900098, son cepas de *Streptomyces rubellomurinus* recién aisladas de una muestra de suelos recogida en Mt. Hira, Prefectura de Siga, Japón, y de *Streptomyces rubellomurinus* subsp. *indogoferus* recién
15 aislada de una muestra de suelo recogida en la ciudad de Koganei, Tokyo, Japón.

20 Un cultivo del organismo viviente de *Streptomyces rubellomurinus* ha sido depositado y agregado a una colección de cultivo de cepa permanente de la American Type Culture Collection, bajo ATCC No. 31215. Además, un cultivo del organismo se ha depositado en el Fermentation Research Institute, Agency of Industrial Science and Technology, Japón, bajo el recibo No. 3563.

25 Un cultivo del organismo viviente de *Streptomyces rubellomurinus* subsp. *indigoferus* ha sido depositado y agregado a la colección de cultivo de cepa permanente de la American Type Culture Collection, bajo ATCC No. 31304. Además un cultivo del organismo ha sido depositado en el
30 Fermentation Research Institute, Agency of Industrial Science and Technology, Japón, bajo recibo.

1 Debe quedar entendido que la producción del
nuevo antibiótico no está limitada al uso del organismo
particular descrito en esta memoria, que se da solamente
con fines ilustrativos. Es decir, también se puede emplear
5 un mutante artificial así como natural para la producción
del antibiótico. Tal mutante artificial es producido a
partir del organismo descrito en esta memoria por medios
convencionales, tales como rayos X, radiación ultravioleta
N-metil-N'-nitro-N-nitrosoguenidina, 2-aminopurina y acei-
10 tes de mostaza nitrogenada.

1) Propiedad microbiológica

1)-1 re. Streptomyces rubellomurinus ATCC
31215;

15 El Streptomyces rubellomurinus ATCC 31215,
tiene las siguientes características morfológicas, cultu-
rales y fisiológicas:

1. Características morfológicas:-

20 La morfología del cultivo fue observada mi-
croscópicamente con el micelio crecido en cada medio de
sacarosa nitrato, agar-agar, agar de glicerina-asparagina,
agar de levadura extracto de malta y agar de harina de ave-
na, a 30°C durante 10 a 14 días.

(1) Tipo de ramificación de hifas formadoras de
esporas:

25 Ramificación monopódica.

(2) Forma de hifas formadoras de esporas:

Recta o curvada (Rectiflexibles)

(3) Número de esporas:

30 10 - 50 esporas

(4) Aspecto superficial y tamaño de esporas:

1

Liso, 0,4 - 0,8 x 1,1 - 1,6 micrones

(5)

Existencia de zoospora:

No observada.

(6)

Existencia de esporangio:

No observada.

5

(7)

Formación de espora:

En micelio aéreo

2.

Características culturales:

10

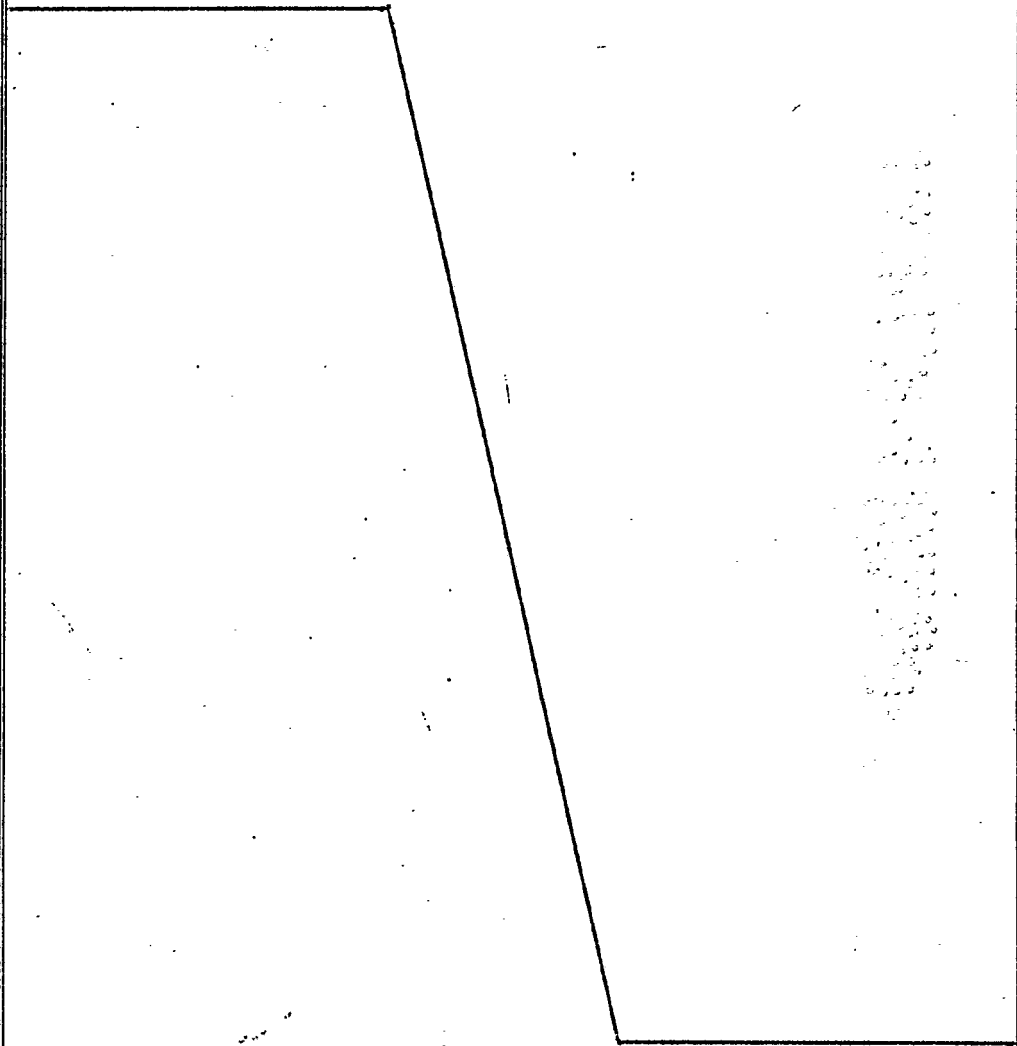
La cepa tiene las siguientes características culturales cuando es cultivada sobre medios como los indicados a continuación a 30°C durante 10 a 14 días.

15

20

25

30



	<u>Medio</u>	<u>Micelio aéreo</u>	<u>Crecimiento</u>	<u>Pigmento soluble</u>
1	Agar de sacarosa-nitrato	Muy delgado, blanco	<u>Vegetativo</u> incoloro, pequeñas colonias	Ninguno
5	Agar de glucosa-asparagina	Gris rosado, corto algodonoso	amarillo pálido, pequeñas colonias	ninguno o vestigios
10	Agar de glicerina-asparagina	Ninguno	crecimiento escaso	ninguno
	Agar de almidón-sales inorgánicas	gris-gris rosado, corto algodonoso	amarillo pálido colonias	ninguno
15	Agar de tirosina	ninguno	crecimiento escaso	ninguno
	Agar de nutrientes	ninguno	crecimiento escaso	ninguno
20	Agar de levadura-extracto de malta	blanco-rosado, corto algodonoso	amarillo pálido pequeñas colonias	ninguno
	Agar de harina de avena	gris rosado, corto algodonoso	amarillo pálido pequeñas colonias	ninguno
	Glucosa de peptona con punzado de gelatina	blanco-rosado corto algodonoso	incoloro	ninguno
25	Leche	débil crecimiento superficial	amarillo pálido	ninguno o vestigios
	Agar de peptona-Levadura hierro	ninguno	escaso crecimiento	ninguno

* a temperatura ambiente durante 20 días.

	<u>Medio</u>	<u>Micelio aéreo</u>	<u>Crecimie</u> <u>Vegetati</u>
1	(1) Agar de sacarosa-nitrato	Muy delgado, blanco	incoloro pequeñas
5	(2) Agar de glucosa-asparagina	Gris rosado, corto algodonoso	amarillo pequeñas
10	(3) Agar de glicerina-aspara- gina	Ninguno	crecimie:
	(4) Agar de almidón-sales inorgánicas	gris-gris rosado, corto algodonoso	amarillo colonias
	(5) Agar de tirosina	ninguno	crecimie:
15	(6) Agar de nutrientes	ninguno	crecimie:
	(7) Agar de levadura-extracto de malta	blanco-rosado, corto algodonoso.	amarillo pequeñas
20	(8) Agar de harina de avena	gris rosado, corto algodonoso.	amarillo pequeñas
	(9) Glucosa de peptona con punzado de gelatina *	blanco-rosado corto algodonoso.	incoloro
25	(10) Leche	débil crecimiento superficial	amarillo
	(11) Agar de peptona-levadura hierro	ninguno	escaso cr

30

* a temperatura ambiente durante 20 días.

<u>Micelio aéreo</u>	<u>Crecimiento Vegetativo</u>	<u>Pigmento soluble</u>
Muy delgado, blanco	incoloro, pequeñas colonias	Ninguno
Gris rosado, corto algodonoso	amarillo pálido, pequeñas colonias	ninguno o vestigios
Ninguno	crecimiento escaso	ninguno
gris-gris rosado, corto algodonoso	amarillo pálido colonias	ninguno
ninguno	crecimiento escaso	ninguno
ninguno	crecimiento escaso	ninguno
blanco-rosado, corto algodonoso	amarillo pálido pequeñas colonias	ninguno
gris rosado, corto algodonoso	amarillo pálido pequeñas colonias	ninguno
blanco-rosado corto algodonoso	incoloro	ninguno
débil crecimiento superficial	amarillo pálido	ninguno o vestigios
ninguno	escaso crecimiento	ninguno

durante 20 días.

1
5
10
15
20
25
30

3. Características fisiológicas:

- (1) Margen de temperatura para el crecimiento (sobre cultivos inclinados en agar de Bennett):
12 - 40°C, óptimo: 27°C
- (2) Licuación de gelatina (punzado con gelatina sobre glucosa - peptona);
negativo
- (3) Hidrólisis del almidón (sobre agar de almidón - sales inorgánicas):
positivo
- (4) Coagulación y peptonización de leche descremada:
Coagulación: positiva
Peptonización: débil
- (5) Producción de pigmento melanoide (sobre agar de tirosina - agar de levadura hierro y caldo de triptona - extracto de levadura):
negativo
- (6) Patrón de la pared celular:
Tipo I (conteniendo ácido LL-diamino pimérico)
- (7) Patrones de utilización de fuente de carbono (sobre agar de Pridham-Gottlieb)

<u>Fuente de carbono</u>	<u>Crecimiento</u>
L-arabinosa	++
D-xilosa	+
D-glucosa	++
D-fructosa	+

1	Sacarosa	+
	Inositol	-
	L-ramnosa	-
	Refinosa	+
5	D-manitol	-
	D-manosa	-
	Salicina	-

Nota) ++ = Utilización muy buena

+ = Utilización buena

10 + = Utilización dudosa

- = Sin utilización

15 Como resultado de la observación de la cepa que posee las características mencionadas precedentemente haciendo referencia a la bibliografía "Bergey's Manual of Determinative Bacteriology" octava edición (1975), "The Actinomycetes" Vol. II (1961) escrito por S.A. Waksman y "The International Streptomyces Project Reports" escrito por E.B. Shirling y D. Gottlieb (Cf. International Journal of Systematic Bacteriology Vol. 18, páginas 69 y 279 (1968), Vol. 19, página 391 (1969) y Vol. 22, página 265 (1972), Streptomyces sindenensis, Streptomyces xanthocidicus y Streptomyces exfaliatus han sido detectadas como especies que tienen características relativamente análogas a las de la cepa ATCC No. 31215.

25 La cepa ATCC No. 31215, sin embargo, es diferente de estas especies análogas en los siguientes aspectos:

i) Streptomyces sindenensis:

30 Las cadenas de esporas maduras de Streptomyces sindenensis generalmente son cortas. Las esporas de esta especie son deficientes sobre agar de almidón- sales inor

1 gánicas. Los micelios aéreos de esta especie se forman apenas sobre agar de glicerina-asparagina. Una cepa de esta especie puede asimilar al D-manitol.

5 ii) Streptomyces xanthocidicus:

Micelios aéreos de Streptomyces xanthocidicus son abundantes sobre agar de glicerol-asparagina y agar de levadura-extracto de malta. Algunas cepas de esta especie producen pigmentos melanoideos. Una cepa de esta especie puede asimilar relativamente bien la sacarosa y la refinosa.

10 iii) Streptomyces exfoliatus

Micelios aéreos de Streptomyces exfoliatus se forman sobre agar de glicerina-asparagina. Esporas de esta especie, son muy abundantes sobre agar de levadura-extracto de malta. Una cepa de esta especie puede asimilar relativamente bien sacarosa y refinosa. La fragmentación y formación de espora de esta especie sobre el micelio de sustrato no se observan.

15 En vista del resultado de la observación precedente, y en vista del hecho de que la cepa ATCC 31215 es capaz de producir el nuevo antibiótico FR-900098, la cepa ATCC 31215 puede juzgarse como una nueva especie que pertenece al género Streptomyces y entonces ha sido denominada como Streptomyces rubellomurinus.

20 1)-2 re. Streptomyces rubellomurinus
subsp.

indigoferus. ATCC 31304.

25 Streptomyces rubellomurinus subsp. indigoferus ATCC 31304 tiene las siguientes características morfológicas, de cultivo y fisiológicas.

1

1. Características morfológicas:

5

Se efectuaron observaciones microscópicas sobre cultivos que fueron mantenidos a 27°C durante 10 a 14 días sobre agar de sacarosa-nitrato, agar de glicerina-asparagina, agar de levadura-extracto de malta, agar de harina de avena, y agar de sales inorgánicas-almidón.

10

(1) Morfología de esporófito: ramificación monopódica, rectiflexibles
Las cadenas de esporas son generalmente largas, con más de 10 esporas por cadena.

15

- (2) Superficie de la spora: lisa
- (3) Tamaño de spora: 0,4-0,9 x 1,0-1,6 micrones
- (4) No se produce fragmentación de hifas ni formación de esporas en el micelio de sustrato

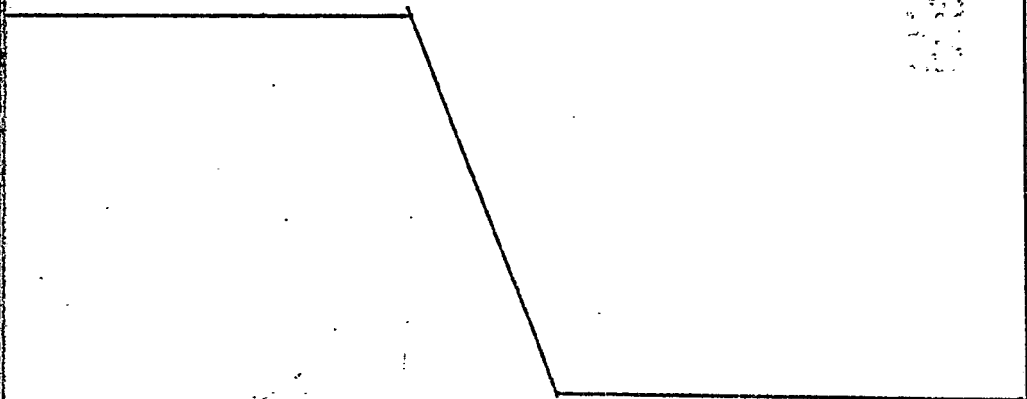
20

2. Características de cultivo:

Esta cepa tiene las siguientes características de cultivo cuando crece en medios indicados a continuación a 27°C durante 10 días.

25

30



	Medio	Micelio aéreo	Crecimiento	Pigmento
1	Agar sacarosa-nitrato	blanco a gris, muy delgado, polvoriento	vegetativo	<u>soluble</u> ninguno
5	Agar glucosa-asparagina	gris rosado, corto algodonoso	amarillo pálido pequeñas colonias	ninguno o vestigios amarillos
10	Agar de glicerina-asparagina	ninguno	escaso crecimiento	ninguno
15	Agar de almidón-sales inorgánicas	gris ratón a gris rosado corto algodonoso	amarillo pálido a pardo amarillento pálido pequeñas colonias	ninguno o vestigios de amarillo
	Agar de tirosina	ninguno	escaso crecimiento	ninguno
	Agar de nutrientes	ninguno	escaso crecimiento	ninguno
	Agar de levadura-extracto de malta	blanco, delgado y polvoriento	amarillo pálido a pardo amarillento pálido, borde rugoso, color indigo	ninguno
20	Agar de harina de avena	gris rosado, corto algodonoso	amarillo pálido pequeñas colonias	ninguno
	Agar de Bennett	Blanco a gris rosado, polvoriento	amarillo pálido a ligeramente indigo, pequeñas colonias	ninguno
25	Glucosa-peptona, punzado de gelatina	blanco a rosado, corto algodonoso	incoloro, débil crecimiento	ninguno
	Agar peptona-levadura hierro	ninguno	incoloro a ligeramente indigo, débil crecimiento	ninguno
30	Leche	blanco, muy delgado, polvoriento	amarillo pálido, crecimiento sobre arena superficial	ninguno o vestigios

	<u>Medio</u>	<u>Micelio aéreo</u>	<u>Crecimien vegetativ</u>
1	(1) Agar sacarosa-nitrato	blanco a gris, muy delgado, polvoriento	incoloro pequeñas
5	(2) Agar glucosa-asparagina	gris rosado, corto algodonoso	amarillo pequeñas
	(3) Agar de glicerina-asparagina	ninguno	escaso cr
10	(4) Agar de almidón-sales inorgánicas	gris ratón a gris rosado corto algodonoso	amarillo amarillentas co
	(5) Agar de tirosina	ninguno	escaso cr
	(6) Agar de nutrientes	ninguno	escaso cr
15	(7) Agar de levadura-extracto de malta	blanco, delgado y polvoriento	amarillo do amarill borde rug indigo
	(8) Agar de harina de avena	gris rosado, corto algodonoso	amarillo pequeñas
20	(9) Agar de Bennett	Blanco a gris rosado, polvoriento	amarillo ramente i ñas colon
	(10) Glucosa-peptona, punzado de gelatina	blanco a rosado, corto algodonoso	incoloro, crecimien
25	(11) Agar peptona-levadura hierro	ninguno	incoloro indigo, d miento
	(12) Leche	blanco, muy delgado, polvoriento	amarillo crecimien superfici
30			

<u>Micelio aéreo</u>	<u>Crecimiento vegetativo</u>	<u>Pigmento soluble</u>
blanco a gris, muy delgado, polvoriento	incoloro pequeñas colonias	ninguno
gris rosado, corto algodonoso	amarillo pálido pequeñas colonias	ninguno o vestigios amarillos
ninguno	escaso crecimiento	ninguno
gris ratón a gris rosado corto algodonoso	amarillo pálido a pardo amarillento pálido pequeñas colonias	ninguno o vestigios de amarillo
ninguno	escaso crecimiento	ninguno
ninguno	escaso crecimiento	ninguno
blanco, delgado y polvoriento	amarillo pálido a pardo amarillento pálido, borde rugoso, color índigo	ninguno
gris rosado, corto algodonoso	amarillo pálido pequeñas colonias	ninguno
Blanco a gris rosado, polvoriento	amarillo pálido a ligeramente índigo, pequeñas colonias	ninguno
blanco a rosado, corto algodonoso	incoloro, débil crecimiento	ninguno
ninguno	incoloro a ligeramente índigo, débil crecimiento	ninguno
blanco, muy delgado, polvoriento	amarillo pálido, crecimiento sobre aro superficial	ninguno o vestigios

1

3. Propiedades fisiológicas:

(1) Margen de temperatura para crecimiento (sobre cultivos inclinados en agar de Bennet):

12 - 40°C, óptimo: 27°C

5

(2) Licuación de gelatina (sobre glucosapeptona punzado de gelatina):

negativo

(3) Hidrólisis de almidón (sobre agar de almidón-sales inorgánicas): fuertemente hidrolizado

10

(4) Coagulación y peptonización de leche descremada:
Coagulación seguido débil peptonización

(5) Producción de pigmento melanoide (sobre agar de tirosina, agar de peptona-levadura hierro y caldo de tripton-extracto de levadura):

15

negativo

(6) Patrones de utilización fuente de carbono (sobre agar de Pridham-Gottlieb)

20

<u>Fuente de Carbono</u>	<u>Crecimiento</u>
L-arabionosa	++
celulosa	-
D-fructosa	+
D-galactosa	+
D-glucosa	+
glicerina	+
inositol	-
Lactosa	-
D-maltosa	+
D-manitol	-
D-manosa	-
refinosa	-

25

30

1

L-ramnosa

--

salicina

--

almidón

+

sacarosa

--

5

D-xilosa

+

Símbolo: +, utilización positiva; -, sin utilización.

10

Los estudios microscópicos y de cultivo precedentes indican que la cepa ATCC 31304, pertenece al género Streptomyces. Por consiguiente, se efectuó una comparación de este organismo con las descripciones publicadas de las especies de Streptomyces. Por la información antes mencionada, la cepa ATCC 31304 es considerada como estrechamente semejante a Streptomyces rubellomurinus ATCC 31215. Se comprobó, sin embargo, que esta especie se diferenciaba de la cepa ATCC 31304, en el color índigo del micelio vegetativo sobre medios que contienen extracto de levadura. Como resultado de las comparaciones, la cepa ATCC 31304 es considerada como subespecie de Streptomyces rubellomurinus, y se designa con el nombre de Streptomyces rubellomurinus subsp. indigoferus.

15

20

(2) Re, Fermentación

25

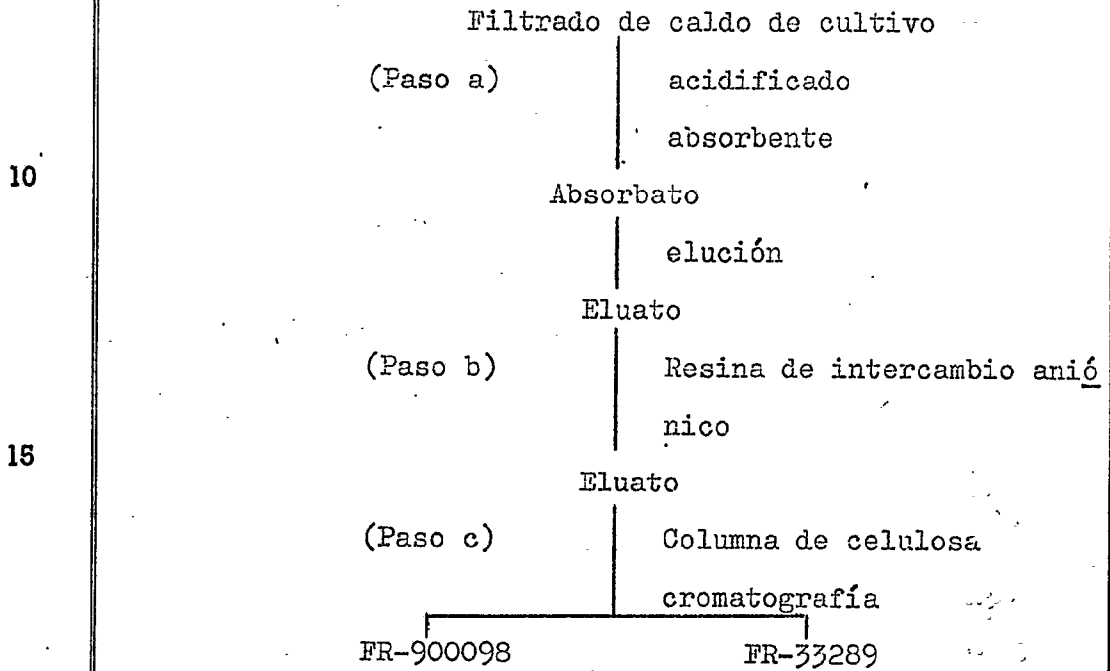
La fermentación para la producción del antibiótico FR-900098, se puede realizar por medios convencionales como se mencionó precedentemente, y el aislamiento del antibiótico FR-900098 también se puede realizar por medios convencionales como se mencionó precedentemente.

30

Sin embargo, como se menciona a continuación, cuando se usa Streptomyces rubellomurinus subsp. indigoferus para la producción del antibiótico FR-

1 900098, el antibiótico FR-33289, así como el FR-900098,
son producidos simultáneamente en el caldo cultivado.

5 Por consiguiente, estos dos antibióti
cos se pueden separar de manera convencional tal como me
dios cromatográficos. Se menciona lo siguiente como un
ejemplo de método de separación.



20 re. Paso a:
El filtrado es acidificado de manera
convencional, por ejemplo, ajustado a pH 2,8 y la solu-
ción se hace pasar a través de una columna de un absorben
te tal como carbón vegetal. La elución se lleva a cabo
con un disolvente acuoso (por ejemplo, metanol, acetona,
25 etc.).

re. Paso b:
El eluato se hace pasar a través de
una columna de una resina de intercambio aniónico (por
ejemplo, DEAE-Sephadex, Duolito A-6, etc.). La elución se
30 lleva a cabo, por ejemplo, con cloruro de sodio acuoso

1 (por ejemplo, 0,3 N), amoniaco acuoso (por ej. 0,2 M) y si-
milares. Las operaciones precedentes (Paso a y b) son repe-
tidas ventajosamente varias veces.

re. Paso c:

5 El eluato es sometido a una cromatografía en colum-
na usando celulosa con disolvente de desarrollo apropiado (por
ejemplo propanol acuoso, etc.). Y el antibiótico FR-900098 se
puede separar, por ejemplo, desarrollando con propanol acuoso
al 75%, y el FR-33289, se puede separar desarrollando con
10 propanol acuoso al 70%.

El antibiótico FR-900098 producido en el caldo de
cultivo o separado del caldo de cultivo, se puede aislar en
forma libre, es decir FR-900098 de por sí y cuando la solu-
ción o concentrado que contiene el antibiótico FR-900098 es
15 tratado con una base de un metal alcalino o metal alcalinotérreo
(por ejemplo, hidróxido de sodio o potasio, o carbonato de cal-
cio, etc.) durante los procesos, por ejemplo, extracción,
aislamiento, o purificación, el antibiótico FR-900098 se pue
de aislar en forma de su sal de metal alcalino, o metal alcali
20 notérreo.

El antibiótico FR-900098 obtenido en su forma libre,
también se puede convertir a su sal con una base tal como
una base inorgánica (por ejemplo, hidróxido de sodio, hidró-
xido de potasio, hidróxido de calcio, amoniaco, etc.), o una
25 base orgánica (por ejemplo etanolamina, trimetilamina, di-
ciclohexilamina, etc.), de manera convencional.

La sal del antibiótico FR-900098 se puede convertir
fácilmente a la forma libre por tratamiento con un ácido tal co
mo mineral (por ejemplo ácido clorhídico, etc.) de manera convencional.
30

(3) Re. El antibiótico FR-900098:

1 El antibiótica FR-900098, tal como se obtiene de acuerdo con el procedimiento antes mencionado, tiene como su sal monosódica, las siguientes propiedades físicas y químicas:

5

(a) Análisis elemental (%):

C 27,74; H 5,03; N 6,66

(b) P.f. 193 - 194°C

(c) Rotación específica:

(α)_D²⁵ = 0 (C=1,0, en agua)

10

(d) Espectro de absorción ultravioleta

H₂O ó HCl 0,1N

λ max = absorción final

NaOH 0,1N

λ max = 230 nm (hombro)

15

1%
(E 1 cm = 325)

(e) Espectro de absorción infrarroja:

KBr

= 3450, 3400, 3350, 3100, 2930,

ν max 2800, 2420, 2320, 1615, 1570,

20

1495, 1450, 1420, 1370, 1310,

1280, 1240, 1220, 1200, 1180,

1160, 1090, 1080, 1050, 1040,

990, 980, 925, 910, 805, 810,

780, 760, 740, 710 cm⁻¹

25

(f) Solubilidad:

Muy soluble; agua, metanol.

Escasamente soluble, acetona, propanol

Insoluble; acetato de etilo, clo-

30

roformo, benceno.

(g) Reacción de coloración:

Positiva; cada reacción con cloruro férrico, permanganato de potasio y vapor o yodo.

(h) Forma y color de los cristales:

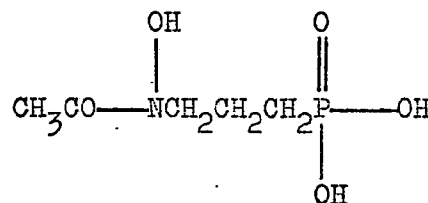
Prismas incoloros (recristalizados a partir de una mezcla de metanol y acetona)

(i) Cromatografía en capa fina:

Portador; Cromatograma Eastman Celulosa en lámina No. 23254 (marca registrada, fabricado por Eastman Kodak Co.)

<u>Disolvente de desarrollo</u>	<u>Valor RF</u>
Propanol acuoso al 75 %	0,5
n-butanol saturado con agua	0
Acetonitrilo acuoso 70 %	0,4

Por el análisis de las propiedades físicas y químicas precedentes y el resultado de una ulterior investigación para identificar la estructura química, se ha identificado y asignado la estructura química del antibiótico FR-900098 de la manera siguiente:



[Acido 3-(N-acetil-N-hidroxi-amino) propilfosfórico]

1 (II) Producción del compuesto (I'') en el cual $R_a^{1'}$ es for-
milo y A' es $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, es decir ácido 3-(N-formil-N-
hidroxi-amino) propil fosfónico (denominado en adelante
FR-31705 y/o el compuesto (I'') en el cual $R_a^{1'}$ es formilo y
5 A' es trans-1-propenileno, es decir, ácido 3-(N-formil-N-
hidroxiamino)-trans-1-propenilfosfónico (denominado en ade-
lante FR-900136).

10 El antibiótico FR-31705 y/o el antibió-
tico FR-900136 se pueden producir por fermentación de una
cepa productora de un antibiótico FR-31705 y/o antibióti-
co FR-400136 que pertenece al género *Streptomyces* tal como
Streptomyces lavendulae en un medio nutritivo.

(1) Re. El microorganismo:

15 El microorganismo que se puede usar para
la producción de los nuevos antibióticos FR-31705 y/o FR-
900136, es una cepa de *Streptomyces levendulae* recién ais-
lada de una muestra de suelo recolectada en la ciudad de
Fukue, prefectura de Nagasaki, Japón.

20 Un cultivo del organismo vivo ha sido de-
positado en la American Type Culture Collection bajo ATCC
No. 31279, y en el Fermentation Research Institute, Agency
of Industrial Science and Technology, Japón, bajo el reci-
bo No. 3808.

25 Debe quedar entendido que la producción
de FR-31706 y FR-900136, no está limitada al uso del orga-
nismo específico descrito en esta memoria, lo que solamen-
te se da con fines ilustrativos. Es decir que se puede usar
tanto un mutante artificial como uno natural. Tal mutante
artificial es producido a partir de los microorganismos
30 descritos en esta memoria por medios convencionales como

1 los mencionados precedentemente.

1) Propiedad microbiológica

Streptomyces lavendulae ATCC 31279 tiene las siguientes características morfológicas, de cultivo y fisiológicas:

1. Características morfológicas:

La morfología del cultivo fué observada microscópicamente con el micelio crecido sobre cada uno de: agar de glicerol-asparagina, agar de levadura-extracto de malta, agar de harina de avena y agar de sales inorgánicas-almidón.

(1) Tipo de ramificación de hifas formadoras de esporas:

Ramificación monopódica

(2) Forma de hifas formadoras de esporas:

Retinaculiaperti: ojal abierto, en gancho y ocasionalmente recto y en espiral.

(3) Número de esporas:

10 - 50 esporas

(4) Aspecto superficial y tamaño de espore:

Liso, 0,5 - 1,2 x 1,4 - 2,0 micrones.

(5) Existencia de zoosporas:

No se observó.

(6) Existencia de esporangio:

No se observó.

(7) Formación de esporas:

En micelio aéreo

(8) Fragmentación de micelio sustrato:

1

No se observó.

2. Características de cultivo:

La cepa tiene las siguientes características de cultivo, cuando se mantienen sobre medios, según lo indicado a continuación, a 30°C durante 10 a 14 días.

5

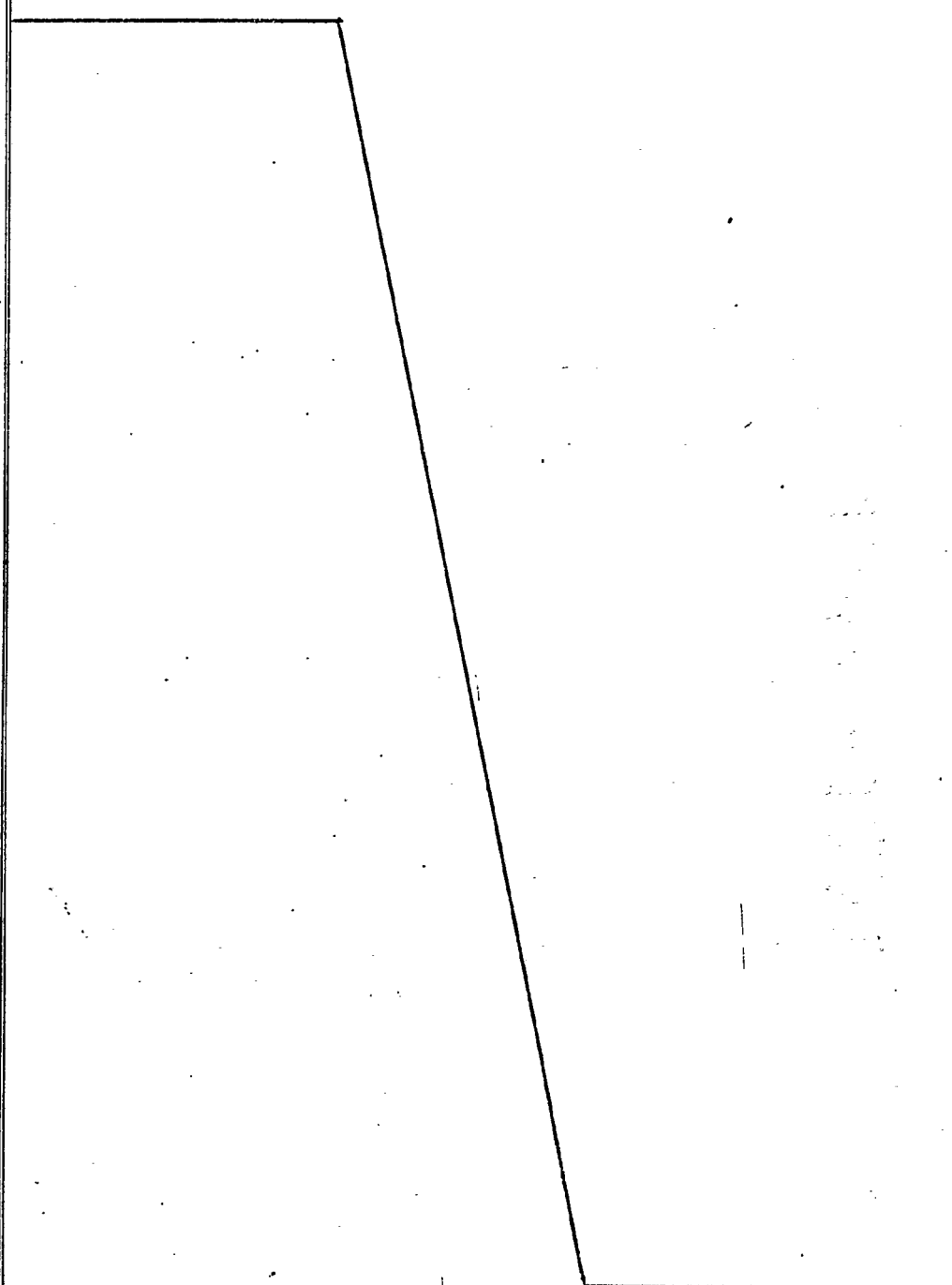
10

15

20

25

30



	<u>Medio</u>	<u>Micelio aéreo</u>	<u>Crecimiento</u>	<u>Pigmento</u>
			<u>Vegetativo</u>	<u>soluble</u>
1	Agar de sacarosa-nitrato	delgado, blanco, corto algodonoso	incoloro pequeñas colonias	ninguno
5	Agar de glucosa-asparagina	blanco, corto algodonoso	amarillo pálido pequeñas colonias	ninguno
10	Agar de glicerol-asparagina	gris rosado, corto, algodonoso	incoloro, de color crema, pequeñas colonias	ninguno
	Agar de almidón-sales inorgánicas	gris rosado, corto, algodonoso	amarillo pálido, pequeñas colonias	ninguno
	Agar de tirosina	delgado, blanco, polvoriento	incoloro, pequeñas colonias	ninguno
15	Agar nutriente	ninguno	color crema colonias rugosas	castaño claro
	Agar de levadura-extracto de malta	gris rosado, corto, algodonoso	pardo amarillento colonias rugosas	vestigios
20	Agar de harina de avena	gris rosado, corto, algodonoso	amarillo pálido pequeñas colonias	ninguno
	Glucosa de peptona con punzadas de gelatina	blanco polvoriento	pardo amarillento, crecimiento superficial	pardo
25	Lече	ninguno	color crema, en anillo	ninguno
	Agar de peptona-levadura-hierro	ninguno	incoloro, colonias rugosas	negro parduzco

	<u>Medio</u>	<u>Micelio aéreo</u>	<u>Crecimie</u> <u>Vegetati</u>
1	(1) Agar de sacarosa-nitrato	delgado, blanco, corto algodonoso	incoloro pequeñas
5	(2) Agar de glucosa-asparagina	blanco, corto algo- donoso	anarillo pequeñas
	(3) Agar de glicerol-asparagina	gris rosado, corto, algodonoso	incoloro crema, p colonias
10	(4) Agar de almidón-sales inorgánicas	gris rosado, corto, algodonoso	anarillo pequeñas
	(5) Agar de tirosina	delgado, blanco, polvoriento	incoloro ñas colo
15	(6) Agar nutriente	ninguno	color cr colonias
	(7) Agar de levadura-extracto de malta	gris rosado, corto, algodonoso	pardo am colonias
20	(8) Agar de harina de avena	gris rosado, corto, algodonoso	anarillo pequeñas
	(9) Glucosa de peptona con punzadas de gelatina	blanco polvoriento	pardo am crecimie ficial
25	(10) Leche	ninguno	color cr anillo
	(11) Agar de peptona-levadura- hierro	ninguno ^o	incoloro rugosas

<u>Micelio aéreo</u>	<u>Crecimiento Vegetativo</u>	<u>Pigmento soluble</u>
delgado, blanco, corto algodonoso	inoloro pequeñas colonias	ninguno
blanco, corto algodonoso	amarillo pálido pequeñas colonias	ninguno
gris rosado, corto, algodonoso	inoloro, de color crema, pequeñas colonias	ninguno
gris rosado, corto, algodonoso	amarillo pálido, pequeñas colonias	ninguno
delgado, blanco, polvoriento	inoloro, pequeñas colonias	ninguno
ninguno	color crema colonias rugosas	castaño claro
gris rosado, corto, algodonoso	pardo amarillento colonias rugosas	vestigios
gris rosado, corto, algodonoso	amarillo pálido pequeñas colonias	ninguno
blanco polvoriento	pardo amarillento, crecimiento superficial	pardo
ninguno	color crema, en anillo	ninguno
ninguno ^e	inoloro, colonias rugosas	negro parduzco

1 3. Características fisiológicas:

(1) Margen de temperatura para el crecimiento (sobre agar de Bennett):

12 - 40°C, óptimo: 26°C

5 (2) Licuación de gelatina (sobre glucosa peptona, punzada de gelatina):

negativo

(3) Hidrólisis del almidón (sobre agar de almidón-sales inorgánicas):

10 positivo

(4) Coagulación y peptonización de leche descremada:

Coagulación: negativa

Peptonización: lentamente peptonizada

(5) Producción de pigmento melanoide:

15

(a) Positivo sobre agar de peptona-levadura-hierro

(b) Negativo sobre agar de tirosina

(6) Patrones de utilización de fuente de carbono (sobre agar de Pridham-Gottlieb)

20

Fuente de carbono

Crecimiento

L-arabinosa

-

Celulosa

-

D-fructosa

-

D-glucosa

+

D-galactosa

+

25

Inositol

-

D-manosa

+

D-manitol

-

L-ramnosa

-

refinosa

-

30

SACAROSA

-

1

salicina -

D-xilosa †

símbolos: †, buena utilización, $\frac{+}{-}$, utilización dudosa
-, sin utilización.

5

Las características microbiológicas precedentes indican que la cepa ATCC 31279 pertenece al género *Streptomyces*. Y, como resultado de la observación de la cepa que posee las características mencionadas precedentemente con referencia a la bibliografía "Bergey's Manual of Determinative Bacteriology" octava edición (1975), "The Actinomyces" Vol. II (1961) por S.A. Waksman y "The International Streptomyces Project Reports" por E.B. Shirling y D. Gottlieb (Cf. International Journal of Systematic Bacteriology Vol. 18, pag. 69-189 y 279-392 (1968), Vol 19, pág. 391-512 (1969) y Vol 22, pág. 265-394 (1972), se confirma que las características microbiológicas de la cepa ATCC 31279 son idénticas a las de *Streptomyces lavendulae*.

10

15

20

La observación precedente fué confirmada también por comparación de las características microbiológicas de la cepa ATCC 31279 y la de un cultivo tipo, *Streptomyces lavendulae* IAM 0009.

Por el resultado de la observación precedente, la cepa ha sido denominada *Streptomyces lavendulae*.

25

(2) Re. Fermentación:

La fermentación para la producción del antibiótico FR-31705 y el antibiótico FR-900136 se puede realizar por métodos convencionales según se menciona precedentemente y el aislamiento de estos antibióticos también puede ser realizado genéricamente por medios convencionales tal como se menciona precedentemente.

30

1

Según lo antedicho, el caldo de cultivo contiene el antibiótico FR-31705 y el antibiótico FR-900136, y por consiguiente, estos dos antibióticos se pueden separar de manera convencional, tal como por medios cromatográficos. Se ilustra a continuación un ejemplo del método de separación.

5

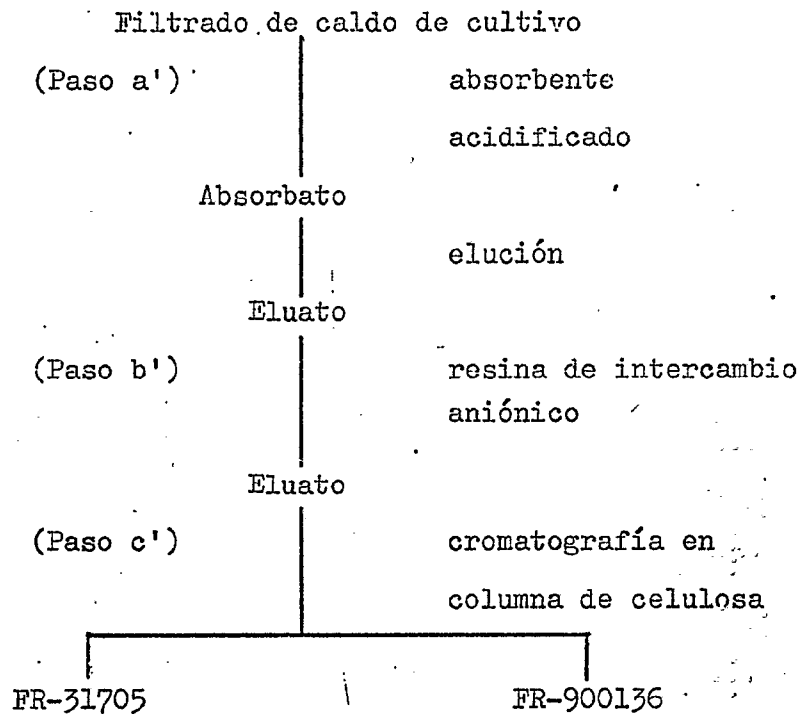
10

15

20

25

30



re: Paso a':

El filtrado es acidificado de manera convencional (por ejemplo ajustado a pH 2,0), y la solución es pasada a través de una columna de un absorbente apropiado tal como carbón vegetal. La elución se lleva a cabo con un solvente acuoso (por ejemplo, metanol, acetona, etc.).

re: Paso b':

El eluato es pasado a través de una columna de una resina de intercambio aniónico (por ejemplo DEAE-Sephadex, Duolite A-6, etc.). La elución es llevada a cabo con, por ejemplo, cloruro de sodio acuoso (por ejemplo

1 0,3 M) y amoniaco acuoso (por ejemplo 0,2 N).

re: Paso c':

5 El eluato es sometido a una cromatografía en columna, usando celulosa con un solvente de desarrollo apropiado (por ejemplo un propanol acuoso, etc.). Y se puede separar el FR-31705, por ejemplo, desarrollando con propanol acuoso al 97 %, y se puede separar el FR-900136 desarrollando con propanol acuoso al 95 %.

10 Los antibióticos FR-31705 y FR-900136 producidos en el caldo de cultivo o separados del caldo de cultivo, se pueden aislar en la forma libre, es decir FR-31705 per se. Además, estos antibióticos también se pueden aislar en forma de su sal de metal alcalino o alcalinotérreo tratando una solución que contienen el antibiótico con una

15 base de un metal alcalino o alcalinotérreo (por ejemplo hidróxido de sodio o de potasio, o carbonato de calcio, etc.), durante los procedimientos, por ejemplo los procedimientos de extracción, aislamiento o purificación.

20 Estos antibióticos obtenidos en su forma libre, también se pueden convertir a sus sales con bases tales como base inorgánica (por ejemplo hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de calcio, amoniaco, etc.) y una base orgánica (por ejemplo etanolamina, trimetilamina, dicitclohexilamina, etc.), de manera convencional.

25 Las sales de estos antibióticos pueden ser convertidas fácilmente a la forma libre tratándolas con un ácido tal como un ácido mineral (por ejemplo ácido clorhídrico, etc.), de manera convencional.

30 (3) Re. Los antibióticos FR-31705 y FR-900136:

(3)-1 El antibiótico FR-31705

1 El antibiótico FR-31705 obtenido de acuerdo con el procedimiento antes mencionado, tiene como su sal monopotásica las siguientes propiedades físicas y químicas:

5 (a) Análisis elemental (%):

C 21,62; H 4,07; N 6,36;

K 17,99

(b) P.F.: 202- 204°C (desc.)

(c) Espectro de absorción infrarrojo:

10 nujol

= 2950, 2925, 2850, 2550, 2380,

ν max 1650, 1460, 1410, 1395, 1375,

1320, 1300, 1260, 1220, 1190,

1150, 1120, 940, 890, 810,

785, 700 cm⁻¹

15 (d) Espectro R.M.N.

δ (ppm) en D₂O

1,25 - 2,3 (4H, m), 3,65 (2H, t, J=6Hz),

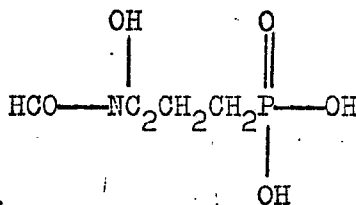
8,00 (s)

1H

8,35 (s)

20 Por el análisis de las propiedades físicas y químicas siguientes, y el resultado de ulterior investigación para identificar la estructura química, se ha identificado y asignado la estructura química del antibiótico

25 FR-31705 de la manera siguiente:



1 Acido 3-(N-formil-N-hidroxiamino) propilfosfónico

(3)-2 El antibiótico FR-900136

5 El antibiótico FR-900136 obtenido de acuerdo con el procedimiento antes mencionado, tiene como su sal monopotásica las siguientes propiedades físicas y químicas:

(a) Análisis elemental (%)

C 21,32; H 3,26; N 6,00;

H₂O 1,49

10 (b) p. F.: 178 - 180°C (desc.)

(c) Espectro absorción infrarrojo

nujol

= 2960, 2930, 2870, 2600, 2350, 1660, 1530,

15 ν max 1460, 1440, 1400, 1380, 1365, 1290, 1250,

1180, 1125, 1070, 1010, 980, 960, 950,

890, 830, 780, 700 cm⁻¹

(d) Espectro R.M.N.

δ (ppm) en D₂O

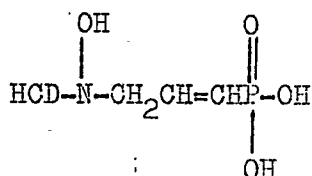
4,30 (2H, m), 6,01 (1H, m), 6,38 (1H, m),

8,02 (s) } 1H

8,38 (s) }

20

25 Por el análisis de las propiedades físicas y químicas precedentes y el resultado de investigaciones ulteriores para identificar la estructura química, se ha identificado y asignado la estructura química del antibiótico FR-900136 en la manera siguiente:



30

1 \sphericalangle Acido 3-(N-formil-N-hidroxi-amino)-trans-1-propenilfosfónico_7

5 (III) Producción del compuesto (I") en el cual R_a^{1'} es acetilo y A' es $-\text{CH}_2-\overset{\text{OH}}{\text{CH}}-\text{CH}_2-$, es decir ácido 3-(N-acetil-N-hidroxi-amino)-2-hidroxi-propilfosfónico (denominado en adelante FR-33289):

10 El antibiótico FR-33289 se puede producir por fermentación de una capa productora del antibiótico FR-33289 perteneciente al género *Streptomyces* tal como el *Streptomyces rubellomurinus* subsp. *indigoferus* en un medio nutritivo.

(1) Re. El microorganismo:

15 Como microorganismo preferido que se puede usar para la producción del nuevo antibiótico FR-33289, se ejemplifica el *Streptomyces rubellomurinus* sbsp. *indigoferus* ATCC 31304.

20 La propiedad microbiológica de la cepa ATCC 31304 es descrita precedentemente, y se debe consultar dicha explicación.

25 Además, se debe observar que el *Streptomyces rubellomurinus* subsp. *indigoferus* ATCC 31304, puede producir simultáneamente el antibiótico FR-900098 y el antibiótico FR-33289 en un caldo de cultivo como se mencionó precedentemente.

(2) Re. La fermentación:

30 La fermentación para producción del antibiótico FR-33289, se puede realizar por medios convencionales según lo mencionado precedentemente, y el aislamiento del antibiótico puede también realizarse genéricamente por medios convencionales tal como los mencionados precedentemente.

1

te.

Como se expresó anteriormente, el caldo de cultivo contiene el antibiótico FR-900098 y el antibiótico FR-33289 y por consiguiente se pueden separar estos dos antibióticos.

5

Las operaciones preferidas de separación son iguales a las mencionadas precedentemente.

(3) Re. El antibiótico FR-33289:

10

El antibiótico FR-33289 tal como se obtiene de acuerdo con el proceso antes mencionado, tiene como sal monosódica las siguientes propiedades físicas y químicas:

(a) espectro de absorción infrarroja:

15

KBr
max = 3300, 2900, 2400, 1740, 1620,
1420, 1240, 1140, 1040, 900 cm^{-1}

(b) Espectro R.M.N.

20

(ppm) en D_2O

1,88 (2H, d.d. $\hat{J}=6$ 18Hz),

2,16 (3H, s),

3,66 - 3.9 (2H, m),

4,30 (1H, m)

(c) Reacción de coloración:

25

Positivo: reacción cloruro férrico, permanganato de potasio, y vapor de yodo.

(d) Cromatografía en capa fina:

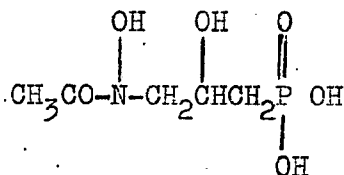
30

Portador: Lámina de celulosa de cromatograma East

man No. 13254 (marca registrada, fabricada por Eastman Kodak Co.)

<u>Solvente de desarrollo</u>	<u>R_f</u>
Propanol acuoso al 60%	0,6

Por el análisis de las propiedades físicas y químicas precedentes y el resultado de ulteriores investigaciones para identificar la estructura química, se ha identificado y asignado la estructura química del antibiótico de la manera siguiente:



[ácido 3-(N-acetil-N-hidroxiamino)-2-hidroxipropilfosfónico]

Propiedades biológicas de los derivados de ácido hidroxiaminohidrocarbonofosfónico

Actividad antimicrobiana:

El compuesto deseado, derivados del ácido hidroxiaminohidrocarbonofosfónico (I) y los ésteres en el grupo fosfónico del mismo y las sales del mismo, se ha encontrado que poseen fuerte actividad antibacteriana contra los microorganismos patógenos tales como las bacterias Gram positivas y negativas, incluso los Bacillus, Sarcina, Escherichia, Proteus, Salmonella, Pseudomonas, Shigella y Enterobacter. Por consiguiente, el compuesto deseado de acuerdo con la presente invención es útil en el tratamiento de enfermedades infecciosas causadas por tales bacterias patógenas en los seres humanos y en los animales. Para fines ilustrati-

1 vos, las propiedades biológicas de algunos compuestos re-
presentativos, del objeto deseado (I), son ilustrados a con-
tinuación.

5 1. Sal monosódica del ácido 3-(N-acetil-N-hidroxiamino)-
propil fosfónico.

Concentración inhibitoria mínima (M.I.C.):

10 Se realizó la prueba de MIC por el habitual
método de dilución seriada del agar-agar, usando un agar
nutritivo que fue incubado a 37°C durante 20 horas. El va-
lor M.I.C. se expresa como la concentración mínima de la
sal monosódica del ácido 3-(N-acetil-N-hidroxiamino)propil-
fosfónico (mcg/ml) que inhibe el crecimiento de los micro-
organismos. Los resultados son los siguientes:

	<u>Microorganismos bajo prueba</u>	<u>M.I.C. (mcg/ml.)</u>
15	Staphylococcus aureus FDA209P JC-1	> 1000
	Bacillus subtilis ATCC 6633	125
	Sarcina lutea PCI 1001	8
	Escherichia coli NIHJ JC-2	63
	Escherichia coli 1341-29	32
20	Klebsiella pneumoniae NCTC 418	500
	Proteus vulgaris IAM 1025	125
	Proteus mirabilis 1	> 1000
	Proteus morgani 30	> 1000
	Proteus rettgeri 15	63
25	Pseudomonas aeruginosa IAM 1095	250
	Salmonella typhi T-287	2
	Shigella flexneri IaEWS	8
	Serratia marcescens 5	250
	Citrobacter freundii 20	500
30	Enterobacter aerogenes 10	32

1

Enterobacter cloacas 25

63

Efecto protector en infecciones experimentales en ratones

5

La actividad de la sal monosódica del ácido 3-(N-acetil-N-hidroxiamino)propilfosfónico in vino contra la especie Escherichia coli, fué probada usando ratones machos de cepa ICR, con peso de 20 a 25 gramos. Se hizo ayunar a dos grupos, cada uno de cuatro ratones, durante 24 horas antes de la prueba.

10

Una suspensión de bacterias patógenas, Escherichia coli cepa No. 1341-29 en solución de Mucina acuosa al 2,5% (0,5 ml) fué inyectada intraperitonealmente en cada uno de los ratones, respectivamente (Dosis: 1×10^6 células vivientes/raton), siendo empleado un grupo para experimento del efecto protector y el otro como testigo.

15

Una hora después de la infección, se inyectó subcutáneamente cada ratón del grupo experimental con sal monosódica del ácido 3-(N-acetil-N-hidroxiamino)propilfosfónico (4 mg) en agua (0,5 ml), no tratándose al ratón del grupo de control con el antibiótico.

20

Se observaron los animales en ambos grupos respecto a su muerte y supervivencia por una semana.

Todos los ratones del grupo experimental sobrevivieron. Por otra parte, todos los ratones del grupo testigo murieron.

25

Toxicidad aguda:

30

Una solución de sal monosódica del ácido 3-(N-acetil-N-hidroxiamino)propilfosfónico en agua (0,5 ml) fue inyectada endovenosamente en cada uno de cinco ratones (Dosis: 5 g/kg ratón), y como resultado todos los que sufrieron la prueba estuvieron normales durante diez días des

1 pués de la administración.

Actividad hipolipidémica:

5 El compuesto objeto (1) de la presente invención, también tiene actividad hipolipidémica tal como actividad hipocolesterolémica, y es útil como agente terapéutico en el tratamiento de la hiperlipemia.

10 Como ejemplo, el ácido 3-(N-hidroxiamino) propilfosfónico, demostró casi el mismo nivel de actividad hipocolesterolémica que el "Clofibrate" que está en comercialización, como resultado de una prueba con el uso de ratas de cepa Wistar a las que se dió una dieta con alto contenido de grasas que comprendía al colesterol.

2. Sal monoamónica del ácido 3-(N-formil-N-hidroxiamino)-propil-fosfónico:

15 Concentración Inhibitoria Mínima (M.I.C.)

20 Se realizó la prueba de M.I.C. por el método habitual de dilución de agar-agar seriada (inóculo: 10^6 células/ml), usando un agar nutritivo que fue incubado a 37°C durante 20 horas. El valor M.I.C. es expresado como la concentración mínima de la sal monoamónica del ácido 3-(N-formil-N-hidroxiamino)-propilfosfónico (mcg/ml) que inhibe el crecimiento de los microorganismos. Los resultados son los siguientes:

25	<u>Microorganismos bajo prueba</u>	<u>M.I.C. (mcg/ml.)</u>
	Staphylococcus aureus FDA209P JC-1	> 800
	Bacillus substilis ATCC6633	6,25
	Sarcina Lutea PCI 1001	≤ 0,1
	Eacherichia coli NIHJ JC-2	200
	Escherichia coli 1341-18(R)	12,5
30	Klebsiella pneumoniae NCTC 418	100

1	Proteus vulgaris IAM 1025	3,13
	Proteus mirabilis 1432-75	6,25
	Proteus morgani 1433-2	> 800
	Proteus rettgori 1434-3	1,56
5	Proteus inconstans 1436-21	3,13
	Pseudomonas aeruginosa IAM 1095	0,78
	Salmonella enteritidis 1891	0,39
	Salmonella typhi 0-901	0,39
	Salmonella paratyphi A-1015	12,5
10	Salmonella Typhimurium 1406	25
	Shigella Flexneri IaEW8	12,5
	Shigella sonnei I EW33	100
	Serratia marcescens 1421-4	100
	Citrobacter freundii 1381-3	3,13
15	Enterobacter aerogenes 1402-10	6,25
	Enterobacter cloacae 1401-4	6,25

Efecto Protector en Infecciones Experimentales de ratones:

(a) Compuesto bajo prueba:

Sal monoamónica del ácido 3-(N-formil-N-hidroxiamino) propilfosfónico

(b) Animal bajo prueba:

Se emplearon ratones macho de cepa ICR, de 4 semanas de edad y 24 ± 1 g de peso. Cada grupo experimental consistió en 8 animales.

(c) Método de la prueba:

Una cantidad prescrita de bacterias patógenas suspendidas en solución acuosa de Mucina al 5 % (0,5 ml) fue inyectada intraperitonealmente en los animales bajo prueba.

Subsiguientemente, el compuesto bajo prueba precedente

1

en 0,25 ml de agua, fue administrado a cada uno de los animales bajo prueba, subcutáneamente por tres veces a las 0, 1, 3 hora u oralmente una vez 1 hora después de la inyección de bacterias patógenas, respectivamente.

5

Todos los animales bajo prueba fueron observados en cuanto a su supervivencia o muerte durante 1 semana y se calcularon los valores ED₅₀ por el método de probit. Los resultados se ilustran en la siguiente tabla

10

TABLA

Bacterias patógenas	Células viables inoculadas por ratón	ED ₅₀ (mg/ratón)	
		Administración subcutánea	Administración oral
Pseudomonas aeruginosa 1101-76	1,2 x 10 ⁶	0,228	0,280
Eschericha coli 1341-67	6,9 x 10 ⁷	0,167	2,559
Proteus mirabilis 1432-75	8,0 x 10 ⁷	0,236	4,331

15

20

Toxicidad aguda

25

(a) Compuesto bajo prueba:

Sal monosódica del ácido 3-(N-formil-N-hidroxiamino) propilfosfónico.

(b) Animal bajo prueba:

Se emplearon ratones macho y hembra de cepa ICR, de 6 semanas de edad.

30

(c) Tiempos de observación:

Una semana.

1 (d) Método de cálculo:

Método de Litchfield-Wincoxon:

5

Animal	Sexo	LD ₅₀ (mg/kg.)	
		Administración oral	Administración subcutánea
Ratón	Macho	11,000	8,050
	hembra	11,000	8,270
Rata	macho	11,000	8,000

10

3. Sal monopotásica del 3-(N-formil-N-hidroxiamino)-trans-1-propenilfosfónico:

Concentración Inhibitoria mínima (M.I.C.):

15

Se llevó a cabo la prueba M.I.C. por un método habitual de dilución seriada de agar-agar (inóculo: 10^5 células/ml, usando un agar nutriente que fue incubado a 37°C durante 18 horas. El valor M.I.C. es expresado como la concentración mínima de la sal monopotásica del ácido 3-(N-formil-N-hidroxiamino)-trans-1-propenilfosfónico (mcg/ml) que inhibe el crecimiento de los microorganismos. Los resultados son los siguientes:

20

<u>Microorganismo bajo prueba</u>	<u>M.I.C. (mcg/pl)</u>
Staphylococcus aureus FDA209PJC-1	100
Bacillus subtilis ATCC6633	6,25
Sarcina lutea PCI 1001	0,2
Escherichia coli 1341-18(R ⁺)	25
Klebsiella pneumoniae NCTC 418	100
Proteus vulgaris IAM 1025	1,56
Proteus mirabilis 1432-75	0,39
Proteus morgani 1433-2	100
Proteus rettgeri 1434-3	6,25

30

1	Proteus inconstans 1436-21	25
	Pseudomonas aeruginosa IAM 1095	1,56
	Salmonella enteritidis 1891	6,25
	Salmonella typhi 0-901	0,78
5	Salmonella paratyphi A-1015	25
	Salmonella typhimurium 1406	12,5
	Shigella flexneri IaEW8	58
	Shigella sonnei I EW33	25
	Serratia marcescens 1421-4	100
10	Citrobacter freundii 1381-3	12,5
	Enterobacter aerogenes 1402-10	50
	Enterobacter cloacae 1401-4	12,5

15 El compuesto (I) obtenido por la presente invención, derivados del ácido hidroxiaminohidrocarbonofosfónico en el grupo fosfono, se pueden formular para administración de cualquier manera conveniente, análogamente, con los antibióticos conocidos, en mezcla con un portador farmacéuticamente aceptable no tóxico.

20 Una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto (I), puede incluir la sal con una base inorgánica u orgánica tal como sal sódica, sal potásica, sal cálcica, sal amónica, sal de etanolamina, sal de trietilamina, sal de dicitclohexilamina y similares, y la sal con un ácido inorgánico u orgánico, tal como hidrocloreuro, sulfato, citrato, maleato, fumarato, tartrato, p-toluensulfonato y similares, y una sal adicional con aminoácido tal como sal de arginina, sal de ácido aspártico, sal de ácido glutámico y similares.

30 De tal modo, la composición antimicrobiana se puede usar en forma de preparación farmacéutica, por

1 ejemplo, en forma sólida, semisólida o líquida, que con-
tiene un compuesto activo en mezcla con un portador o ex-
cipiente farmacéutico orgánico o inorgánico apropiado para
aplicaciones externas, enterales o parenterales. El ingre-
5 diente activo puede ser compuesto, por ejemplo, con porta-
dores habituales no tóxicos, farmacéuticamente aceptables
para tabletas, "pellets", cápsulas, supositorios, solucio-
nes, emulsiones, suspensiones, y cualquier otra forma apro-
piada para su uso. Los portadores que se pueden usar son
10 agua, glucosa, lactosa, goma acacia, gelatina, manitol,
pasta de almidón, trisilicato de magnesio, talco, almidón
de maíz, caratina, sílice coloidal, almidón de patata, urea
y otros portadores apropiados para usar en la fabricación
de preparaciones en forma sólida, semisólida o líquida y
15 en agentes auxiliares de adición estabilizantes, espesan-
tes y colorantes y perfumes. Las composiciones antimicro-
bianas también pueden contener agentes preservadores o bac-
terioestáticos por lo cual mantienen al ingrediente activo
en las preparaciones deseadas estable en su actividad. El
20 compuesto activo es incluido en la composición antimicro-
biana en una cantidad suficiente para producir el efecto
terapéutico deseado sobre el proceso o estado bacterialmen-
te infectado.

25 Para aplicar esta composición a los
seres humanos, es preferible hacerlo en forma de adminis-
tración endovenosa intramuscular u oral. Si bien la dosifi-
cación o la cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto
obtenido de acuerdo con la presente invención, varía según la
30 edad y el estado de cada paciente individual, a ser trata-
do, una dosis diaria de aproximadamente 2 a 100 mg del in-

1 grediente activo por kilogramo de peso del ser humano, o
del animal, generalmente es lo que se da para el tratamien
to de enfermedades y por lo general se administra una do-
sis única promedio de aproximadamente 50 mg, 100 mg, 250
5 mg y 500 mg.

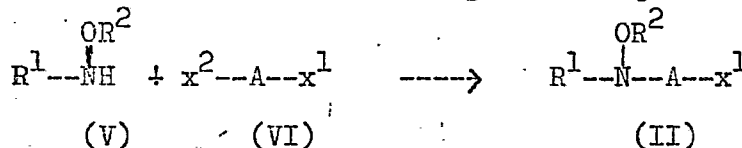
Los compuestos de partida a emplear
en la preparación del compuesto deseado (I), de acuerdo
con la presente invención y los ésteres y sales del mismo,
se pueden preparar por los siguientes procedimientos:

- 10
1. Preparación del compuesto de partida (II)
(1) Formación del enlace C-N
 2. Preparación del compuesto de partida (IV)
(1) Formación del enlace C-P (4) Halogenación
15 (II)
(2) Halogenación (I)
(3) Deshidrogenación
 3. Preparación del compuesto de partida (V)
(1) O-aralquilación
(2) acilación
 - 20 4. Preparación del compuesto de partida (VII)
(1) Formación de enlace C-N

Se ilustrará cada uno de estos proce
dimientos a continuación.

- 25
1. Preparación del compuesto de partida (II)
(1) Formación del enlace C-N

La relación de este procedimiento se
puede ilustrar mediante el siguiente esquema:



1 on donde R^1 , R^2 , X^1 , X^2 y A, tienen cada uno el significado da
do precedentemente.

5 En este procedimiento, se puede prepara-
rar el compuesto (II) haciendo reaccionar el compuesto (V)
con el compuesto (VI).

10 Los materiales de partida incluyen unos
conocidos y otros nuevos. Los compuestos conocidos, por
ejemplo N-benciloxi-p-toluensulfonamida, se preparan por
el método descrito en Bulletin of the Chemical Society of
Japan, Vol. 45, pág. 1462 (1972) y los otros nuevos compues-
tos también se pueden preparar en manera similar al mismo.

15 La reacción de este procedimiento se rea-
liza generalmente en un disolvente tal como metanol, eta-
nol, propanol, benceno, tolueno, piridina, dimetilsulfóxi-
do, N,N-dimetilformamida, etc., y usualmente a temperatura
ambiente o con calentamiento.

20 La reacción de este procedimiento se rea-
liza generalmente en un disolvente tal como metanol, etanol,
propanol, benceno, tolueno, piridina, dimetilsulfóxido,
N,N-dimetilformamida, etc., y usualmente a temperatura am-
biente o con calentamiento.

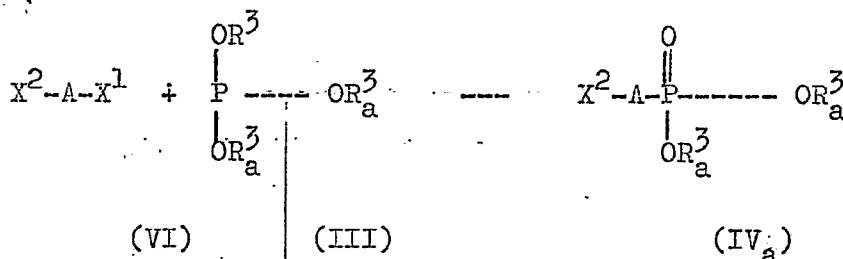
25 La reacción de este procedimiento se pue-
de llevar a cabo preferiblemente en presencia de una base
orgánica, o inorgánica, de las cuales son ejemplos preferi-
dos las mismas dadas en la explicación del procedimiento I
(1) para la producción del compuesto (I).

30 El producto de reacción se puede purifi-
car y aislar de manera convencional.

2. Preparación del compuesto de partida (IV)

(1) Formación de enlace C-P

1 La reacción de este procedimiento, se
puede ilustrar mediante el siguiente esquema:



en donde R^3 , R_a^3 , X^1 , X^2 y A, tienen cada uno el significa-
do dado precedentemente.

10 En este procedimiento, el compuesto
(IV_a) se puede preparar haciendo reaccionar el compuesto
(VI) con el compuesto (III).

15 La reacción se puede llevar a cabo en un
disolvente o sin disolvente. Los ejemplos preferidos del di-
solvente pueden incluir metanol, etanol, propanol, benceno,
tolueno, hexano, piridina, dimetilsulfóxido, N,N-dimetilfor-
mamida, etc.

20 La reacción generalmente se lleva a ca-
bo a temperatura ambiente o con calentamiento.

25 La reacción se puede realizar preferi-
blemente en presencia de una base orgánica o inorgánica,
de la cual son ejemplos preferidos los dados en la explica-
ción del procedimiento I (1) para la producción del compues-
to deseado (I).

Las condiciones de reacción óptimas se
pueden seleccionar entre las condiciones de reacción pre-
cedentes, de acuerdo con las clases de compuestos de parti-
da, disolvente y/o base a emplear.

30 El producto de reacción se puede aislar
y purificar de manera convencional.

(2) Halogenación

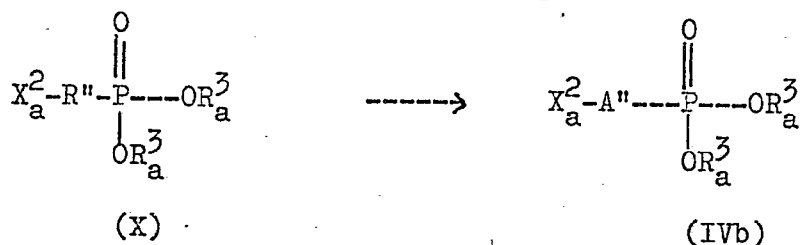
1 de iniciadores de radicales libres tales como la luz (por
ejemplo, ultravioleta, etc.), peróxido (por ejemplo peróxi-
do de dibenzoilo, peróxido de di-t-butilo, etc.), compues-
to azo (por ejemplo azobisisobutironitrilo, etc.), y simi-
5 lares.

La reacción de este procedimiento gene-
ralmente se lleva a cabo en un disolvente tal como benceno,
ciclohexano y similares, a temperatura ambiente hasta alre-
dedor del punto de ebullición del disolvente a ser usado.

10 El producto de reacción (IVb) se puede
aislar y purificar de manera convencional.

(3) Deshidrohalogenación

La reacción de este procedimiento se pue-
de ilustrar por el siguiente esquema:



20 en donde X_a^2 , R_a^3 y A'' tienen cada uno el significado dado
precedentemente y A'' es haloalquileno.

El haloalquileno para A'' significa un
grupo alquileno que lleva un halógeno (por ejemplo cloro,
bromo, yodo, etc.).

25 En este procedimiento, el compuesto (IVb)
se puede preparar sometiendo el compuesto (X) a la reacción
denominada de 1,2-deshidrohalogenación.

30 El material de partida (X) incluye unos
conocidos y otros nuevos. Los compuestos conocidos, por ejem-
plo 2,3-di-bromopropilfosfonato de dietilo se pueden prepara-
rar por el método descrito en Zhurnal Obshchsi Khimii, Vol.

1 22, página 1052 (1952), y los otros compuestos también se
pueden preparar de manera similar al mismo.

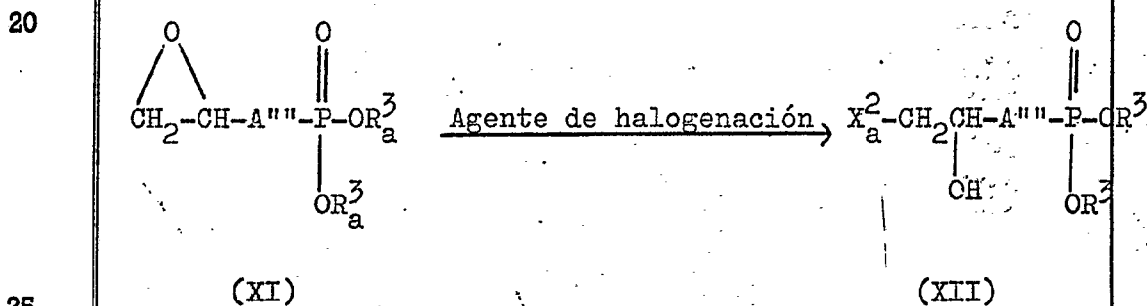
5 Esta reacción es realizada de mane-
ra convencional y es preferiblemente llevada a cabo en pre-
sencia de una base inorgánica u orgánica, de las cuales son
ejemplos preferidos los mismos dados en la explicación del
procedimiento I (1) para la producción del compuesto desea-
do (I).

10 Esta deshidrohalogenación, general-
mente es realizada en un disolvente convencional tal como
metanol, etanol, propanol, alcohol isopropílico, alcohol
terc-butílico, acetona, cloroformo, diclorometano éter y
similares, y es realizada preferiblemente a temperatura
entre la de enfriamiento y la de calentamiento.

15 El producto de reacción (IV_b) se
puede aislar y purificar de manera convencional.

(4) Halogenación (II)

La reacción de este procedimiento
se puede ilustrar por el esquema siguiente:



en donde X², R³ y R_a³ tienen cada uno el significado da-
do precedentemente, y A''' es alquileo.

30 En este procedimiento, el compuesto
(XII) se puede preparar haciendo reaccionar el compuesto
(XI) con un agente de halogenación.

1 El material de partida (XI) incluye algunos
conocidos y otros nuevos. Los compuestos conocidos, por
ejemplo, el 2,3-epoxipropilfosfonato de dietilo, se pue-
den preparar por el método descrito en Journal of the Ame-
5 rican Chemical Society, Vol. 77, página 6225 (1955) y los
otros nuevos compuestos se pueden preparar también, de ma-
nera similar al mismo según se describe particularmente en
adelante.

10 El agente de halogenación al ser usado en es-
ta reacción puede incluir haluro de hidrógeno, un compues-
to halosililo, tal como trialquilhalosilano, dialquildiha-
losilano, alquiltrihalosilano, dialquilarilhalosilano, tri-
arilhalosilano, dialquilaralquilhalosilano, dialcoxidihalo-
silano, trialcoxihalosilano y similares.

15 La reacción de este procedimiento preferible-
mente se lleva a cabo en presencia o en ausencia de disol-
ventes tales como diclorometano, cloroformo, tetracloruro
de carbono, benceno, tolueno y similares, a temperatura de
enfriamiento con hielo, hasta el punto de ebullición del
20 disolvente a ser usado.

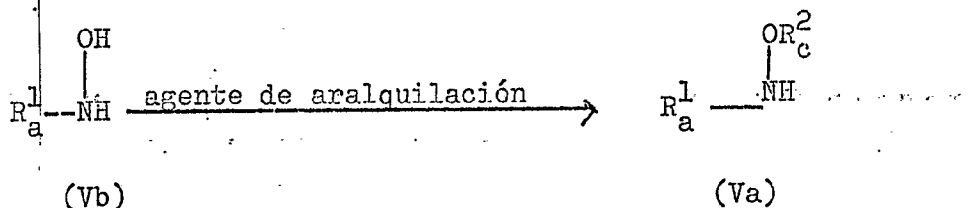
El producto de reacción (XII) se puede aislar
y purificar de manera convencional.

25 Además, cuando el producto de reacción (XII)
es usado como compuesto de partida de una reacción ulterior,
el grupo hidroxil del compuesto (XII), se puede proteger con
un grupo fácilmente separable tal como tetrahidropirani-
lo de manera convencional según se describe particularmente en
adelante.

30 3. Preparación del compuesto de partida (V)

(1) O-aralquilación

1 La reacción de este procedimiento se puede
ilustrar por el siguiente esquema:



en donde R_a^1 tiene el significado dado precedentemente y R_c^2 es aralquilo.

10 En este procedimiento, el compuesto (Va) se puede preparar haciendo reaccionar el compuesto (Vb) con un agente de aralquilación.

15 Los ejemplos preferidos del agente de aralquilación pueden incluir un haluro de aralquilo tal como cloruro de bencilo, bromuro de bencilo, bromuro de p-metoxibencilo, yoduro de fenetilo, cloruro de benzhidrilo, cloruro de tritilo, etc.; un sulfonato de aralquilo tal como alcanosulfonato de aralquilo (por ejemplo metanosulfonato de bencilo, etanosulfonato de fenetilo, etc.) o arenosulfonato de aralquilo (por ejemplo p-toluenosulfonato de bencilo, p-bromobenzenosulfonato de p-metoxibencilo, p-toluenosulfonato de benzhidrilo, etc.); y sulfato de diaralquilo (por ejemplo, sulfato de dibencilo, etc.) y similares.

20 La reacción de este procedimiento generalmente se pone en práctica en un disolvente, tal como metanol, etanol, propanol, isopropanol, acetona, dioxano, tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida, éter, benceno, tolueno, n-hexano y similares, y generalmente, alrededor de la temperatura ambiente o con enfriamiento.

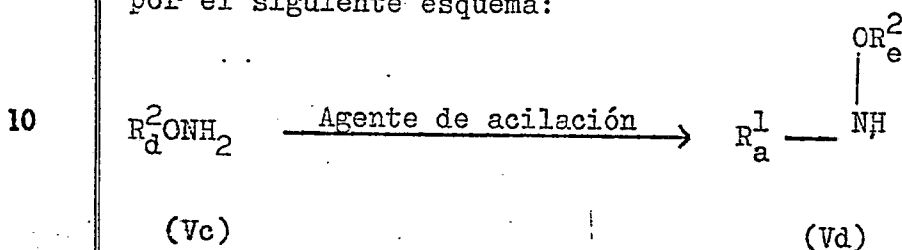
25 La reacción también se puede llevar a cabo en presencia de una base orgánica o inorgánica, de las cua

1 les son ejemplos preferidos los mismos dados en la explicación del procedimiento I(1) para la producción del compuesto (I).

5 El producto de reacción (Va) se puede aislar y purificar de manera convencional.

(2) Acilación

La reacción de este proceso se puede ilustrar por el siguiente esquema:



en donde R_d^2 es hidrógeno o aralquilo, R_e^2 es acilo o aralquilo y R_a^1 tiene el significado dado precedentemente.

15 En este procedimiento, el compuesto (Vd) se puede preparar haciendo reaccionar el compuesto (Vc) con un agente de acilación.

El agente de acilación a ser usado en esta reacción, está entre los mismos dados en la explicación de la N-acilación para la producción del compuesto (I).

20 Además, las condiciones de la reacción (por ejemplo temperatura de reacción, disolvente, base, agente de condensación, etc.) y purificación y aislamiento del producto de reacción (Vd) son iguales a los dados en la explicación de la N-acilación para la producción del compuesto (I).

25 En el procedimiento de acilación, debe quedar entendido que se puede producir N-monoacilo, derivado de N,O-diacilo o su mezcla de acuerdo con la cantidad de agente de acilación, a ser usado en esta reacción.

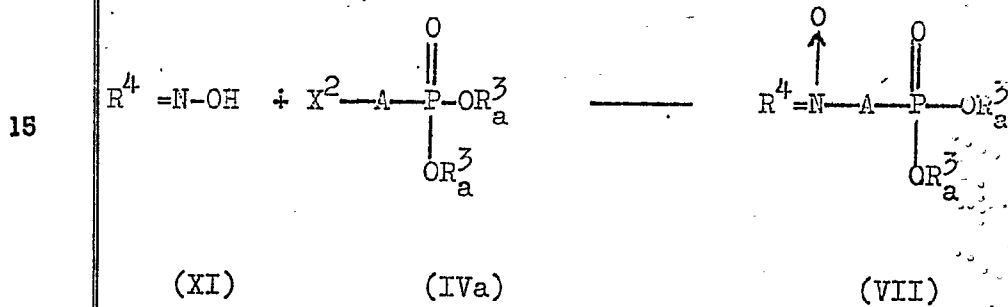
30

1 Es decir, el compuesto (Vc) en el cual R_d^2 es hidrógeno es acilado con un agente de acilación en la cantidad de un equivalente molar para proveer principalmente derivado N-monoacilo del mismo y con casi dos moles de agente de acilación para proveer principalmente derivado N,O-diacilo del mismo.

5 En el caso de la producción de una mezcla de derivados N-monoacilo y N,O-diacilo de esta reacción, cada uno de los derivados de acilo se puede purificar y aislar de la mezcla de reacción de manera convencional.

10 4. La preparación del compuesto de partida (VII)

La reacción de este procedimiento se puede ilustrar mediante el siguiente esquema:



20 donde R_a^3 , R^4 , X^2 y A, tienen cada uno el significado dado precedentemente.

En este procedimiento, el compuesto (VII), se puede preparar haciendo reaccionar el compuesto (XI) con el compuesto (IVa).

25 Uno de los compuestos de partida (XI) se puede preparar, por ejemplo, haciendo reaccionar el correspondiente compuesto de carbonilo, con hidroxilamina de manera convencional.

30 La reacción de este procedimiento generalmente es realizada en un disolvente tal como metanol, etanol, propanol, benceno, tolueno, piridina dimetilsulfóxido, N,N-

1 dimetilformamida y lo similar, a temperatura ambiente, o
0 con ligero calentamiento.

La reacción de este procedimiento se puede
llevar a cabo preferiblemente en presencia de una base or-
5 gánica o inorgánica, de la cual son ejemplos preferidos
los mismos dados en la explicación del procedimiento I(1)
para la producción del compuesto (I).

El producto de reacción se puede aislar y pu-
rificar de manera convencional.

10 Los ejemplos apropiados de algunas preparacio-
nes del compuesto (II) son ilustrados más específicamente
a continuación:

(1) Se agregó N-(p-metoxibenciloxi)-p-toluen-
sulfonamida (61,4 g) a una solución de etóxido de sodio en
15 etanol absoluto (Na: 4,6 g, C₂H₅OH absoluto: 540 ml) y se
agitó a 70°C durante 1,5 horas. Después de enfriar a tem-
peratura ambiente, se agregaron 121,2 gramos de 1,3-dibro-
mopropano a la mezcla, y luego éste fue refluída con agi-
tación durante 2 horas y filtrada. El filtrado se concen-
20 tró a presión reducida. Al residuo se le agregó una mezcla
de acetato de etilo y agua, y se separó la capa orgánica,
se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó hasta se-
quedad a presión reducida para dar un aceite, que fue cris-
talizado a partir de una mezcla de acetato de etilo y n-he-
25 xano para dar N-(3-bromo-propil)-N-(p-metoxibenciloxi)-p-
toluenosulfonamida (75,1 g).

P. f. : 89,5 ~ 91,5°C

De la misma manera sustancialmente, que se describe en el
ejemplo precedente, se obtuvieron los compuesto siguien-
30 tes.

1

(2) Material de partida

N-(p-metoxibenciloxi)carbamato de isobutilo
(19,75g)

1,3-dibromopropano (47,1 g)

5

Compuesto deseado

N-(3-bromopropil)-N-(p-metoxibenciloxi)
carbamato de isobutilo (17,48 g) en forma de una sustan-
cia oleosa.

10

ν_{max} : 1720(hombro), 1705, 1610, 1590 cm^{-1}

Espectro absorción RMN(CDCl_3):

δ (ppm)

0,95 (6H, d, J=7Hz)

1,8~2.4 (2H, m)

3,35 (2H, t, J=6Hz)

15

3,55 (2H, t, J=6Hz)

3,74 (3H, s)

3,94 (2H, d, J=6Hz)

4,77 (2H, s)

20

6,86 (2H, d, J=9Hz)

7,30 (2H, d, J=9Hz)

(3) Material de partida

N-(p-metoxibenciloxi)-p-toluensulfonamida
(18,4 g)

1-bromo-3-cloropropano (14,2 g)

25

Compuesto deseado

N-(3-cloropropil)-N-(p-metoxibenciloxi)-
p-toluensulfonamida (20 g) en forma de cristales.

P.f. : 84~86°C.

30

(4) Material de partida

N-benciloxi-p-toluensulfonamida (27,7 g)

1

1-bromo-3-cloropropano (23,6 g)

Compuesto deseado

N-(3-cloropropil)-N-benciloxi-ptoluensul
fonamida (32,65 g)

5

P. f.: 84 ~ 87°C.

Los ejemplos de trabajo apropiados para algunas preparaciones del compuesto (IV) son ilustrados más específicamente a continuación:

(i) Para formación del enlace C-P

10

(1) Se lavó por dos veces una dispersión de hidru
ro de sodio (50% en aceite mineral, 5,76 g) con éter de
petróleo seco (200 ml) y se suspendió en benceno seco (400
ml).

15

A esta suspensión se le agregó a gotas fosfo-
nato de dibutilo (19,4 g) a reflujo durante 35 minutos y
la mezcla fué refluída durante 2,5 horas adicionales. A la
mezcla se le agregó 1-bromo-3-cloro-propano (23,63 g) y se
continuó calentando durante 7 horas adicionales a reflujo
con agitación. Después de enfriar, la mezcla resultante
fué lavada por dos veces con agua (200 ml), secada sobre
sulfato de magnesio y concentrada a presión reducida para
dar 3-cloro-propilfosfonato de dibutilo (21,15 g) en for-
ma de una sustancia oleosa.

20

Espectro de absorción infrarrojo (película líquida):

25

= 1270 (hombro), 1240 cm⁻¹

∇ max

Espectro de absorción RMN (preciso):

Patrón interno: TMS

δ (ppm)

30

0,91 (6H, t, J=7Hz)

1
1,2 ~ 2,2 (2H, t, J=6Hz)
3,65 (2H, t, J=6Hz)
3,96 (4H, cuartete, J=7Hz)

5
(2) Una mezcla de 1,3-dibromopropano (305 g) y trietilfosfonato (47,5) fue agitada a 150°C durante 30 minutos. La mezcla resultante fue concentrada a presión reducida para dar 3-bromopropilfosfonato de dietilo (77,7 g) en forma de una sustancia oleosa.

10
Espectro de absorción infrarrojo (película líquida):

= 1270, 2140, 1060, 1030, 970 cm^{-1}

∇ max

Espectro de absorción RMN (preciso):

Patrón interno: TMS

15
 δ (ppm)

1,33 (6H, t, J=7Hz)

4,08 (4H, quintete, J=7Hz)

20
(3) Se lavó por dos veces una dispersión de hidruro en aceite mineral al 65% (16,3 g) con éter de petróleo seco (150 ml) y se suspendió en tetrahidrofurano (400 ml). A la suspensión se le agregó fosfonato de dietilo (55,2 g) a temperatura de -8 a -10°C, después de lo cual se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1,5 horas. A la mezcla se le agregó 1-bromo-3-cloropropano (126,0 g), después de lo cual la mezcla de reacción fue agitada durante 4 horas a temperatura ambiente. La mezcla resultante fue mezclada con etanol (50 ml) para dar precipitados. Los precipitados fueron extraídos por filtración y entonces se concentró el filtrado a presión reducida para eliminar el disolvente. El residuo fue destilado a 35 - 40°C a presión reducida.

25
30

1 cida (12 mmHg) para extraer el 1-bromo-3-cloropropano. Sub
siguientemente el residuo fue redestilado a 110 - 120°C
a presión reducida (4 mmHg) para dar 3-cloropropilfosfona
to de dietilo oleoso (52,9 g).

5 I.R. (Película) max: 1270 (hombro), 1240, 1160 cm^{-1}

NMR: δ (ppm) en CDCl_3 : 1,36 (6H, t, J=7Hz),

1,6 - 2,5 (4H, m), 3,65 (2H, t, J=6Hz),

4,16 (4H, quintete, J=7Hz).

10 (4) Una mezcla de 1,5-dibromopentano (500 g) y
fosfito trietílico (72,0 g) fué agitada a 160°C durante 40
minutos y luego se destiló para extraer el 1,5-dibromopen
tano en exceso a presión reducida para dar 5-bromopentil
fosfonato dietílico oleoso (129,6 g).

R.M.N.

15 δ (ppm) en CDCl_3 : 1,32 (6H, t, J=7Hz)

1,42 - 2,05 (8H, m)

3,39 (2H, t, J=7Hz)

4,05 (4H, m)

20 (5) Una mezcla de 1-bromo-3-cloro-2-metilpropano
(95 g) y fosfito trietílico (61,4 g) fue calentada a refluj
o durante 5,5 horas con agitación y entonces se extrajo
por destilación el 1-bromo-3-cloro-2-metilpropano en exce
so a presión reducida para dar 3-cloro-2-metilpropilfosfo
nato dietílico oleoso (48,3 g).

25 R.M.N.

δ (ppm) en CDCl_3 : 1,18 (3H, d, J=6Hz)

1,31 (6H, t, J=6Hz)

1,48 - 2,52 (3H, m)

3,58 (2H, d, J=5Hz)

30 4,12 (4H, m)

1 (ii) Para halogenación:

5 (1)-1 Se agregó cis-1-propenilfosfonato di-
terc-butílico (15,0 g) a una solución de terc-butóxido de
potasio en alcohol terc-butílico (K: 250 mg, terc-C₄H₉OH:
150 ml) y luego se agitó la mezcla durante 6 horas a 55-
60°C. La mezcla resultante fue concentrada a presión redu-
cida y el residuo fue agitado con una mezcla de acetato de
10 etilo (400 ml) y agua helada (100 ml). La capa de acetato
de etilo se separó, se lavó con agua (50 ml), se secó sobre
sulfato de magnesio y se hizo evaporar hasta sequedad a
presión reducida para dar un residuo oleoso (13,34 g), que
fue destilado a presión reducida para dar trans-1-propenil-
fosfonato di-terc-butílico (12 g), p. e. 78-80°C/2mmHg.

I.R. (Película líquida)

15 ∨ max: 1630, 1260, 1170 cm⁻¹

N.M.R.

δ (ppm) en CDCl₃: 1,45 (18H, s)
1,80 (3H, m)
5,67 (1H, m)
20 6,80 (1H, m)

25 (1)-2 A una solución de trans-1-propenilfosfo-
nato di-terc-butílico (12,0 g) en tetracloruro de carbono
(120 ml) se agregaron óxido de aluminio básico (24,0 g),
N-bromosuccinimida (10,95 g) y luego peróxido dibenzoilo
(1,4 g). La mezcla fue calentada a reflujo durante una ho-
ra y luego agitada durante 30 minutos con enfriamiento con
hielo. La mezcla resultante fue filtrada y el filtrado se
evaporó hasta sequedad a presión reducida para dar 3-bromo-
30 trans-1-propenilfosfonato di-terc.-butílico oleoso (17,2
g).

1

I.R. (película líquida)

ν max: 1630, 1260, 1170 cm^{-1}

N.M.R.

δ (ppm) en CDCl_3 : 1,51 (18H, s)

5

4,01 (2H, d, $J=7\text{Hz}$)

5,95 (1H, m)

6,77 (1H, m)

10

(2) A una solución de trans-1-propenilfosfonato di-etílico (32,04 g) en tetracloruro de carbono (320 ml) se agregaron N-bromosuccinimida (41,65 g) y peróxido dibenzoilo (2,8 g). La mezcla de reacción fue calentada a reflujo durante 1.5 horas y se agitó durante 30 minutos con enfriamiento con hielo. Se extrajeron los materiales insolubles por filtración y el filtrado fue concentrado a presión reducida para dar un residuo oleoso (63,09 g), que fue sometido a una cromatografía en columna sobre gel de sílice y eluido con cloroformo. Los eluatos fueron evaporados hasta sequedad a presión reducida para dar un 3-bromo-trans-1-propenilfosfonato dietílico oleoso (27,04 g).

15

20

R.M.N.

δ (ppm) en CDCl_3 : 1,32 (6H, t, $J=7\text{Hz}$)

3,9 - 4.3 (6H, m)

5,93 (1H, m)

6,81 (1H, m)

25

(3) A una solución de cis-1-propenilfosfonato dimetílico (6,10 g) en tetracloruro de carbono (60 ml) se agregó N-bromosuccinimida (7,97). La mezcla de reacción fue calentada a reflujo durante 2 horas y luego se enfrió a temperatura ambiente para dar precipitados, que fueron extraídos por filtración. Los filtrados fueron concentrados a pre

30

1 sión reducida para dar un residuo oleoso, que fue sometido
a una cromatografía en columna sobre gel de sílice y eluido
con una mezcla de cloroformo y acetato de etilo (8:2) para
dar ácido 3-bromo-trans-1-propenilfosfónico (4,94).

5 I.R. (película líquida)

∨ max: 1630, 1250, 1190 cm^{-1}

N.M.R.

δ (ppm) en CDCl_3 : 3,71 (6H, d, $J=10\text{Hz}$)

4,00 (2H, m)

10 5,88 (1H, m)

6,82 (1H, m)

(iii) Para deshidrohalogenación:

(1)-1 A una solución de alilfosfonato dietíli-
co (5,34 g) en tetracloruro de carbono (107 ml) se agregó a
15 gotas una solución de bromo (5,04 g) en tetracloruro de car-
bono (10 ml) con enfriamiento con hielo en el curso de 15
minutos. La mezcla de reacción fue agitada a temperatura am-
biente durante 2 horas. Después de lavar por dos veces con
solución acuosa de tiosulfato al 5%, la mezcla resultante
20 fue secada sobre sulfato de magnesio y evaporada hasta se-
quedad a presión reducida para dar 2,3-dibromopropilfosfona-
to dietílico oleoso (9,74 g).

I.R. (película líquida)

∨ max: 1250 (ancho), 1160 cm^{-1}

25

R.M.N.

δ (ppm) en CDCl_3 : 1,32 (6H, t, $J=7\text{Hz}$)

2,00 - 3,12 (2H, m)

3,50 - 4,63 (7H, m)

30

(1)-2 A una solución de 2,3-dibromopropilfos-
fonato dietílico (3,34 g) en terc-butanol (10 ml) se agregó

45

1

a gotas una solución de terc-butóxido de potasio (K: 430 mg, terc-C₄H₉OH: 14 ml) a temperatura ambiente en el curso de 15 minutos. La mezcla de reacción fue agitada a la misma temperatura durante 30 minutos. La mezcla resultante

5

fue concentrada a presión reducida y luego el residuo fue agitado con una mezcla de acetato de etilo (50 ml) y agua (30 ml). La capa de acetato de etilo fue separada, lavada, con agua (30 ml), secada sobre sulfato de magnesio y evaporada hasta sequedad a presión reducida para dar una mezcla

10

oleosa de 3-bromopropenil-fosfonatos de dietilo isoméricos (2,13 g). Una alícuota (1,85 g) de los cuales fue fraccionada sometiéndola a una cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de desarrollo: cloroformo) en dos

15

fracciones (es decir, fracción A y fracción B). La fracción A. fue evaporada hasta sequedad a presión reducida para dar 3-bromo-cis-1-propenilfosfonato dietílico oleoso

(10 mg). La fracción B, fue evaporada hasta sequedad a presión reducida para dar una mezcla oleosa (1,65 g) de 3-bromo-2-propenilfosfonato dietílico y 3-bromo-trans-1-propenilfosfonato dietílico (reacción molar: aproximadamente 1:1).

20

Las estructuras de estos productos isoméricos fueron determinadas por espectros R.M.N. como sigue:

R.M.N.

25

δ (ppm) en CDCl₃

(a) 3-bromo-cis-1-propenilfosfonato dietílico

1,34 (6H, t, J=7Hz)

3,9 - 4,35 (4H, m)

4,47 (2H, m)

5,69 (1H, m)

30

6,65 (1H, m)

1

(b) 3-bromo-2-propenilfosfonato dietílico:

1,32 (6H, t, J=7Hz)

2,00 (2H, d, d, J=23 y 7Hz)

3,9 - 4,25 (4H, m)

5

6,1 - 6,5 (2H, m)

(c) 3-bromo-trans-1-propenilfosfonato dietílico:

1,32 (6H, t, J=7Hz)

3,9 - 4,25 (6H, m)

5,95 (1H, m)

10

6,80 (1H, m)

(iv) Para halogenación (II)

(1)-(a) Se agregó ácido bromhídrico acuoso al 47% (82,8 g) a gotas a 2,3-epoxipropilfosfonato dietílico (77,6 g) enfriando por hielo y con agitación durante un intervalo de cinco minutos, después de continuar la agitación durante una hora enfriando con hielo y durante 3 horas a temperatura ambiente, la mezcla de reacción fue extraída con acetato de etilo (500 ml). La capa de acetato de etilo fue separada, lavada por tres veces con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (200 ml y 100 ml x 2) y dos veces con solución acuosa saturada de cloruro de sodio (100 ml x 2). fue secada sobre sulfato de magnesio y evaporada hasta sequedad para dar 3-bromo-2-hidroxipropilfosfonato dietílico oleoso (94,7 g).

15

20

25

I.R. (película líquida)

∨ max: 3350, 1230, 1160 cm^{-1}

R.M.N.

δ (ppm) en CDCl_3 : 1.33 (6H, t, J=7Hz)

1,90 - 2,33 (2H, m)

30

3,49 (2H, d, d, J=1 y 4Hz)

1

3,88 - 4,48 (5H, m)

5

10

15

20

25

30

(1)-(b) A una mezcla de 3-bromo-2-hidroxipropilfosfato dietílico (82,5 g) y ácido p-toluensulfónico (1.03 g) se agregó a gotas 250 g de 3,4-dihidro-2H-pirano enfriado con hielo y con agitación. Después de agitar la mezcla de reacción a la misma temperatura durante 10 minutos y a temperatura ambiente durante 1,5 horas, se extrajo el dihidropirano por evaporación a presión reducida para dar un residuo que fue disuelto en acetato de etilo (500 ml). La solución de acetato de etilo fue lavada con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (100 ml) y con solución acuosa saturada de cloruro de sodio (100 ml), fue secada sobre sulfato de magnesio y evaporada hasta sequedad a presión reducida para dar 3-bromo-2-(tetrahidro-2H-pirano-2-iloxi)propilfosfonato dietílico oleoso (138 g).

I.R. (película líquida)

ν max: 1240, 1190 cm^{-1}

N.M.R.

δ (ppm) en CDCl_3 : 1,42 (6H, t, $J=7\text{Hz}$)

1,75 (6H, m)

2,00 - 2,56 (2H, m)

3,45 - 4,40 (9H, m)

4,86 (1H, m)

(2) A una solución de 2,3-epoxipropilfosfonato dietílico (0,97 g) en diclorometano (2 ml) se agregó a gotas trimetilbromosilano (3,06 g) enfriando con hielo y con agitación. Después de continuar agitando durante 30 minutos enfriando con hielo y durante 1.5 horas a temperatura ambiente, la mezcla de reacción fue concentrada a presión reducida para dar un residuo oleoso, que fue disuelto en agua

1 (8 ml) y lavado por tres veces con cloroformo (5 ml x 3).
La capa acuosa fue separada, ajustada a pH 5 con amoniaco
acuoso concentrado y evaporada hasta sequedad a presión re-
ducida para dar un residuo al que se le agregó metanol
5 (20 ml). Se extrajeron por filtración los materiales inso-
lubles. El filtrado se dejó en reposo durante 3 horas a tem-
peratura ambiente para hacer precipitar los cristales que
fueron recolectados por filtración y secados sobre pentó-
xido de fósforo para dar sal monoamónica cristalina del
10 ácido 3-bromo-2-hidroxipropilfosfónico (560 mg).
P.F. 119 - 124°C (desc.).

A continuación se ilustran ejemplos de traba-
jo apropiados de algunas preparaciones del compuesto de
partida (V), de manera más específica:

15 (i) O-araalquilación

(1) Una solución de N-hidroxycarbamato iso-
butílico (40 g) en etanol absoluto (400 ml) se agregó a
gotas a una solución de etóxido de sodio en etanol abso-
luto (Na:6,9 g, C₂H₅OH absoluto: 500 ml) a aproximadamente
20 25°C, con agitación. A la mezcla se agregó a gotas bromu-
ro de p-metoxibencilo (60 g) durante 30 minutos con agita-
ción por debajo de los 30°C. Después de continuar agitan-
do a temperatura ambiente durante 14 horas más, el disol-
vente fue destilado a presión reducida. Al residuo oleoso
25 se le agregó agua (500 ml), se extrajo con éter etílico
(500 ml), se lavó con NaOH 0,1N, agua, se secó sobre sul-
fato de magnesio y se hizo evaporar hasta sequedad a pre-
sión reducida para dar un aceite (62 g).

30 El aceite (62 g) fué sometido a cromatografía
en columna sobre gel de sílice con un eluyente (una mezcla

1 de 100 partes de cloroformo y una parte de metanol por vo-
lúmen). Las fracciones que contenían el compuesto deseado
5 fueron recolectadas y concentradas a presión reducida para
dar N-(p-metoxibenciloxi)carbamato isobutílico (20,0 g) en
forma de una sustancia oleosa.

Espectro de absorción infrarrojo (película líquida):

$$\nu_{\max} = 3290, 1725 \text{ cm}^{-1}$$

Espectro de absorción RMN (CDCl_3):

Patrón interno: TMS

10

δ (ppm)

0,89 (6H, d, $J=7\text{Hz}$)

1,92 (1H, m)

3,71 (3H, s)

3,88 (2H, d, $J=7\text{Hz}$)

15

4,74 (2H, s)

6,70 ~ 7,40 (4H, m)

7,86 (1H, s)

(ii) Acilación

20

(1) Una solución de cloruro de tosilo (156,7 g)
en piridina (240 ml) se agregó a gotas a una solución de
p-metoxi-benciloxiamina (102,3 g) en piridina (210 ml) du-
rante 2,5 horas bajo enfriamiento a $0 \sim 5^\circ\text{C}$ y la mezcla
fue agitada durante la noche a temperatura ambiente. El di-
solvente fue destilado a presión reducida y el residuo fue
25 disuelto en acetato de etilo (1 litro). Las sustancias in-
solubles fueron extraídas por filtración, y el filtrado
fue lavado por tres veces con ácido clorhídrico 2N, dos ve-
ces con agua, fue secado sobre sulfato de magnesio y eva-
porado hasta sequedad a presión reducida para dar un pro-
ducto cristalino, que fue recristalizado a partir

30

1 de una mezcla de acetato de etilo y éter de petróleo para
2 dar N-(p-metoxibenciloxi)-p-toluenosulfonamida (162,2 g)
en forma de cristales.

P.f.: 109 ~ 111°C.

5 (2) Se disolvió hidrocloreto de hidroxilamina
(312,8 gramos) en una solución de hidróxido de sodio (558,0
g) en agua (3,6 litros) enfriando con hielo y con agita-
ción. A la solución se le agregó a gotas cloroformato de
10 etilo (1025,4 g) durante un intervalo de 1,5 horas enfriando
con hielo y con agitación. Después de continuar agitan-
do por 15 minutos más, la mezcla de reacción fue extraída
por dos veces con metil-isobutilcetona (3 litros y 1,5 li-
tros). El extracto fue lavado con agua (1,5 litros) y se-
15 cado sobre sulfato de magnesio, que fue separado por fil-
tración y fue lavado con metilisobutilcetona (0,9 litro).
Las aguas de lavado fueron combinadas con el filtrado, que
se obtuvo precedentemente. A la mezcla se le agregó a go-
tas una solución de hidróxido de potasio (265,5 g) en eta-
20 nol (1,13 litros) para hacer precipitar los cristales en-
friando con hielo (0 - 5°C) y con agitación durante 40 mi-
nutos de intervalo. La agitación fue continuada durante
media hora a la misma temperatura para dar sal monopotási-
ca cristalina de N-etoxicarboniloxycarbamato de etilo
(758,0 g) P.F.: 169,5 - 170°C (desc.)

25 Algunos ejemplos de ciertas preparaciones del
compuesto de partida (VII) se ilustran más específicamente
a continuación:

30 (1) Oxima de butiraldehído (4,52 g) se agre-
gó a una solución etanólica de etóxido de sodio (prepara-
da a partir de 1,17 g de sodio y 100 ml de etanol absolu-

1 to) a 5 a 10°C. A la mezcla se le agregó 3-bromopropilfosfonato dietílico (12,69 g). La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 22 horas y luego fue evaporada hasta sequedad a presión reducida. El residuo fue disuelto en agua y lavado con acetato de etilo (20 ml). La capa acuosa fue separada, saturada con cloruro de sodio y extraída por cinco veces con cloroformo. Los extractos de cloroformo combinados fueron lavados con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, fueron secados sobre sulfato de magnesio y evaporados hasta sequedad a presión reducida para dar 3-butilidenaminopropilfosfonato-N-óxido dietílico oleoso (7,1 g).

10

15

R.M.N. δ (ppm) en CDCl_3 : 0,98 (3H, t, J=7Hz),
1,32 (6H, t, J=7Hz),
1,1 - 2,6 (8H, m),
3,8 - 4,3 (6H, m),
6,8 (1H, t, J=7Hz)

20

25

30

(2) Oxima de octanal en cantidad de 20,67 g fue disuelta en una solución metanólica de metóxido de sodio (preparado a partir de 2,3 g de sodio y 100 ml de metanol absoluto) a temperatura de 5 a 10°C. A la solución se le agregaron a gotas 25,9 g de 3-bromopropilfosfonato dietílico, después de lo cual la mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 2 horas y luego calentada a reflujo durante 2 horas con agitación. La mezcla resultante fue evaporada hasta sequedad a presión reducida y el residuo fue disuelto en agua. La solución acuosa fue saturada con cloruro de sodio y extraída con cloroformo. Los extractos de cloroformo fueron secados sobre

1 sulfato de magnesio y evaporados hasta sequedad a presión
reducida para dar 3-octilidenaminopropilfosfonato-N-óxido
dietílico oleoso (38,9 g).

R.M.N.: δ (ppm) en $CDCl_3$: 0,88 (3H, t, J=7Hz),
5 1,32 (6H, t, J=7Hz),
1,2 - 2,6 (16H, m),
3,8 - 4,3 (6H, m),
6,80 (1H, t, J=7Hz)

10 Se ofrecen los siguientes ejemplos
para ilustrar esta invención.

Ejemplos para la formación del enlace C-P

(1) Una dispersión de hidruro de sodio al 50% en
aceite mineral (5,7 h) se lavó con éter de petróleo seco
(100 ml) y se suspendió en benceno seco (400 ml). Se ins-
15 tiló fosfonato dibutílico (19,2 g) en la suspensión, a re-
flujo, en el transcurso de 30 minutos, siendo luego la mez-
cla refluída con agitación durante 3 horas más. En la mez-
cla se instiló una solución de N-(3-bromopropil)-N-(p-meto-
xibenciloxi)-p-toluensulfonamida (38,4 g) en benceno seco
20 (140 ml) en el transcurso de 40 minutos a reflujo y la mez-
cla de reacción se refluó con agitación durante cinco ho-
ras más. La mezcla resultante fue lavada con agua, secada
sobre sulfato de magnesio y concentrada a presión reducida,
brindando un residuo aceitoso (46 g). El residuo fue some-
25 tido a cromatografía de columna sobre silicagel con un elu-
yente (una mezcla de 20 partes de cloroformo y una parte de
acetato de etilo, por volumen). Las fracciones conteniendo
el compuesto objetivo fueron recogidas y concentradas a pre-
sión reducida, arrojando 3-N-(p-metoxibenciloxi)-N-tosila-
30 mino/ propilfosfonato de dibutilo (29,5 g) bajo la forma de

1 una substancia aceitosa.

Espectro de absorción infrarroja (película líquida):

= 1620, 1600, 1370, 1360, 1260, 1170 cm^{-1}

5 ν_{max}

Espectro de absorción NMR (CDCl_3):

δ (ppm)

0,92 (6H, t, $J=7\text{Hz}$)

1,05 ~ 2,00 (8H, m)

10 2,37 (3H, s)

2,94 (2H, m)

3,78 (3H, s)

4,02 (4H, cuarteta, $J=6\text{Hz}$)

5,04 (2H, s)

15 6,89 (2H, d, $J=8\text{Hz}$)

7,32 (4H, m)

7,74 (2H, d, $J=8\text{Hz}$)

(2) Una dispersión de hidruro de sodio al 50% en aceite mineral (3,87 g) fue lavada dos veces con éter de petróleo seco (100 ml) y suspendida en benceno seco (250 ml). Se instiló fosfonato dibutílico (13,2 g) en la suspensión en el transcurso de 15 minutos, a reflujo, siendo la mezcla luego refluída bajo agitación durante 3 horas más. En la mezcla se instiló una solución de N-(p-metoxiben
20 ciloxi)-N-(3-bromopropil) carbamato (16,6 g) isobutílico, en benceno seco (50 ml) durante el transcurso de 35 minutos a reflujo, y la mezcla reactiva fue refluída con agitación durante 8 horas adicionales. La mezcla resultante fue lava
25 da con agua, secada sobre sulfato de magnesio y luego con-
30 centrada a presión reducida para dar un residuo aceitoso

1 (23,07 g). El residuo fue sometido a cromatografía de columna sobre silicagel con un eluyente (una mezcla de 100 partes de cloroformo y una parte de metanol por volumen).

5 Las fracciones conteniendo el compuesto objetivo fueron recogidas y concentradas a presión reducida, para dar 3- \sqrt{N} -isobutoxicarbonil-N-(p-metoxibenciloxi)amino \sqrt{propil} -fosfonato dibutílico (15,6 g) bajo la forma de una sustancia aceitosa.

10 Espectro de absorción infrarrojo (película líquida):

= 1720 (escalón, 1710, 1610, 1590, 1255, 1030 cm^{-1})

√ max

Espectro absorción NMR (CDCl_3):

15

δ (ppm)	
0,95	(12H, m)
1,2 ~ 2,1	(13H, m)
3,50	(2H, t, J=6Hz)
3,79	(3H, s)
20 3,95 ~ 4,23	(6H, m)
4,78	(2H, s)
6,90	(2H, d, J=8Hz)
7,33	(2H, d, J=8Hz)

25 (3) Una dispersión de hidruro de sodio al 50% en aceite mineral (12,2 g) fue lavada con éter de petróleo seco (100 ml) y suspendida en benceno seco (600 ml). Se instiló fosfonato dibutílico (40,0 g) en la suspensión en el transcurso de 30 minutos bajo reflujo, siendo luego la mezcla refluída, bajo agitación, durante 3,5 horas más. A la
30 mezcla de reacción se instiló una solución de N-(3-bromopro

1 pil)-N-benciloxi-p-toluensulfonamida (64,1 g) en benceno seco (250 ml) a reflujo, en el transcurso de una hora, siendo luego la mezcla reactiva refluída, agitando, durante 5 horas adicionales.

5 La mezcla resultante fue lavada con agua, secada sobre sulfato de magnesio y concentrada para brindar un residuo aceitoso (77,0 g). El residuo fue sometido a cromatografía de columna sobre silicagel, con un eluyente (cloroformo). Las fracciones conteniendo el compuesto objetivo fueron recogidas y concentradas a presión reducida, brindando 3-(N-benciloxi-N-tosilamino) propilfosfonato de dibutilo (58,7 g) bajo la forma de una substancia aceitosa.

15 Espectro de absorción NMR (CDCl_3):

δ (ppm)	
0,92	(3H, t, J=8Hz)
1,2 ~ 2,0	(16H, s)
2,38	(3H, s)
2,94	(2H, t, J=6Hz)
3,99	(4H, q, J=7Hz)
5,09	(2H, s)
7,2 ~ 7,5	(7H, m)
7,71	(2H, d, J=8Hz)

25 (4) Una dispersión de hidruro de sodio en aceite mineral (630 mg) fue lavada dos veces con éter de petróleo seco (20 ml) y suspendida en N,N-dimetilformamida seca (20 ml). Se instiló fosfonato dietílico (1,52 g) en la suspensión a 80°C durante el transcurso de 5 minutos y después la mezcla fue agitada a la misma temperatura durante 30 minutos. Se agregó a la mezcla N-(p-metoxibenciloxi)-N-(3-

30

1 cloropropil)-p-toluen-sulfonamida (3,84 g) a 80°C durante
5 minutos, siendo luego la mezcla reactiva refluída con agi-
tación durante 2,5 horas. La mezcla resultante fue concen-
5 trada a presión reducida, brindando un residuo aceitoso. Al
residuo se añadió agua (200 ml) y acetato de etilo (200 ml).
Se separó la capa de acetato de etilo, se secó sobre sulfa-
to de magnesio y después se concentró a presión reducida
para dar 3-N-(p-metoxibenciloxi)-N-tosilamino-7-propil-fos-
10 fonato dietílico (3,79 g) bajo la forma de una substancia
aceitosa.

Espectro de absorción infrarroja (película
líquida):

∨ max. = 1610, 1590, 1250 cm⁻¹

15 Espectro de absorción NMR (CDCl₃):

<u>δ (ppm)</u>	
1,29	(6H, t, J=7Hz)
1,6 ~ 2,0	(4H, m)
2,34	(3H, s)
20 2,90	(2H, m)
3,75	(3H, s)
4,06	(4H, quinteto, J=7Hz)
5,00	(2H, s)
6,85	(2H, d, J=8Hz)
25 7,28	(4H, m)
7,69	(2H, d, J=8Hz)

(5) Una dispersión de hidruro de sodio al 50%
en aceite mineral (3,53 g) fue lavada dos veces con éter
de petróleo seco (50 ml) y suspendida en N,N-dimetilforma-
30 mida seca (60 ml). Se instiló fosfonato dietílico (8,47 g)

1 en la suspensión a 80°C durante 25 minutos y la mezcla fue
agitada a la misma temperatura durante 25 minutos adicionales.
Subsiguientemente, se agregó a la mezcla N-(3-cloro
5 propil)-N-benciloxi-p-toluen-sulfonamida (20 g), siendo
luego la mezcla de reacción refluída con agitación durante
15 minutos. La mezcla reactiva fue enfriada a 120°C y agi-
tada a la misma temperatura durante 2 horas. La mezcla re-
sultante fue concentrada a presión reducida para dar un
aceite residual, que fue disuelto en agua (300 ml). La so-
10 lución fue extraída dos veces con acetato etílico (400 ml).
Los extractos combinados de acetato de etilo se secaron so-
bre sulfato de magnesio y concentraron a presión reducida
para brindar un aceite residual (28,9 g). El aceite resi-
dual fue sometido a cromatografía de columna con un eluyen-
te (cloroformo).
15

Se recogieron las fracciones que contenían el
compuesto objetivo y se concentraron las mismas a presión
reducida para obtener 3-(N-benciloxi-N-tosilamino)propil-
fosfonato dietílico (25,5 g) bajo la forma de una substan-
cia aceitosa.
20

Espectro de absorción infrarrojo (película
líquida):

$$\nu_{\text{max}} = 1590, 1350, 1240 \text{ cm}^{-1}$$

Espectro de absorción NMR (CDCl₃):

25

δ (ppm)

1,28 (6H, t, J=7Hz)

1,6 ~ 2,0 (4H, m)

2,35 (3H, s)

2,89 (2H, m)

30

4,05 (4H, quinteto, J=7Hz)

1 namida (9,21 g) a una solución de etóxido de sodio en etanol absoluto (Na: 690 mg, C₂H₅OH absoluto: 80 ml) a 70°C y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante una hora. La mezcla fue instilada con 3-bromopropilfosfonato dietílico (7,77 g) después de esto la mezcla reactiva fue
5 refluida con agitación durante 6 horas. La mezcla resultante fue enfriada para brindar precipitados, que fueron separados por filtración. El filtrado se concentró a presión reducida, dando un residuo. A éste se agregó acetato de etilo (100 ml) y agua (50 ml). La capa de acetato de etilo fue separada y lavada dos veces con agua (50 ml),
10 secada sobre sulfato de magnesio y después concentrada a presión reducida para dar un residuo aceitoso (13,85 g).

15 El residuo fue sometido a cromatografía de columna sobre silicagel con un eluyente (una mezcla de 5 partes de cloroformo y una parte de metanol por volumen). Se recogieron las fracciones que contenían el compuesto objetivo y se concentraron a presión reducida para obtener 3-[N-(p-metoxibenciloxi)-N-tosilamino] propilfosfonato de dietilo (10,50 g) en forma de una sustancia aceitosa.

20 Espectro de absorción infrarrojo (película líquida)

ν max = 1610, 1600, 1370, 1350, 1255, 1170 cm⁻¹

25 Espectro de absorción NMR (CDCl₃):

δ (ppm)

1,28 (6H, t, J = 7Hz)

1,55 ~ 2,05 (4H, m)

2,37 (3H, s)

2,92 (2H, t, J = 6Hz)

30

3,76 (3H, s)

1	4,07	(4H, quinteto, J = 7Hz)
	5,01	(2H, s)
	6,85	(2H, d, J = 9Hz)
	7,30	(4H, m)
5	7,71	(2H, d, J = 9Hz)

(2) Se instiló una solución de N-benciloxicarbamato de etilo (7,80 g) en etanol absoluto (5 ml) en una solución de etóxido de sodio en etanol absoluto (Na: 920 mg., C₂H₅OH absoluto: 100 ml) a 70°C y la mezcla fue agitada a la misma temperatura durante 30 minutos. A la mezcla se agregó a gotas 3-cloropropilfosfonato de dibutilo (10,8 g) después de esto la mezcla de reacción fue refluída, agitando, durante 22 horas. La mezcla resultante fue enfriada, dando un precipitado, el cual se filtró. El filtrado fue concentrado a presión reducida, arrojando un residuo. A este residuo se agregó acetato de etilo (100 ml) y agua (50 ml). La capa de acetato de etilo fue separada, secada sobre sulfato de magnesio y luego concentrada a presión reducida para dar un residuo aceitoso (16,6 g). El residuo fue sometido a cromatografía sobre silicagel con un eluyente (cloroformo). Se recogieron fracciones conteniendo el compuesto objetivo y se concentraron las mismas a presión reducida para dar 3-(N-benciloxi-N-etoxicarbonilamino)-propilfosfonato dibutílico aceitoso (7,33 g).

25 I.Rl (película) √ max: 1700, 1380, 1270,
1240, 1170 cm⁻¹

30 N. M. R.: δ (ppm) en CDCl₃):
0,90 (6H, t, J = 7Hz)
1,2 - 2,1 (15H, m)
3,52 (2H, t, J = Hz)

1	3,99	(4H, quarteto, J = 7Hz)
	4,20	(2H, cuarteto, J = 7Hz)
	4,83	(2H, s)
	7,34,	(5H, m)

5 (3) Se lavó una dispersión de hidruro de sodio al 50% en aceite mineral (580 mg) con éter de petróleo seco, (10 ml) y se suspendió la misma en N,N-dimetilformamida seca (20 ml). A la suspensión se agregó N-benciloxi-p-toluensulfonamida (2,77 g) a 70°C, después de esto la mezcla fue agitada a 70°C durante 30 minutos. A la mezcla se agregó 3-cloropropilfosfonato de dibutilo (2,71 g) a 74°C, después de esto la mezcla reactiva fue agitada a 100°C durante 30 minutos y refluida con agitación durante 1,5 horas. La mezcla de reacción fue concentrada a presión reducida. El residuo aceitoso se diluyó con acetato de etilo y agua. Se separó la capa de acetato de etilo. La capa acuosa fue extraída con acetato de etilo. Los extractos de acetato de etilo fueron combinados, secados sobre sulfato de magnesio y concentrados a presión reducida para dar 3-(N-benciloxi-N-tosilamino)propilfosfonato dibutílico aceitoso (3,12 g).

15 I.R. (película) ν max: 1600, 1250, 1170 cm^{-1} .

N.M.R.: δ (ppm) (en CDCl_3):

25	0,91	(6H, t, J = 7Hz)
	1,0-2,0	(12H, m)
	2,38	(3H, s)
	2,90	(2H, m)
	4,01	(4H, quarteto, J=7Hz)
	5,11	(2H, s)
30	7,15-7,50	(7H, m)

1 luto (Na: 4,6 g, CH₃OH: 70 ml absoluto) en un intervalo de
2 15 minutos en atmósfera de nitrógeno, después de ésto la
mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 30 minu-
5 tos. El cloruro de sodio resultante fue separado por fil-
tración y lavado con metanol (10 ml). A la solución combi-
nada del filtrado y lavados se agregó ácido 3-bromopropil
fosfónico (4,06 g) con agitación en atmósfera de nitróge-
no, y la mezcla resultante fue entonces concentrada a pre-
10 sión reducida y temperatura ambiente en un intervalo de 3
horas, dando un residuo (10,4 g) que fue disuelto en agua
(5 ml). La solución se pasó a través de una columna de re-
sina de intercambio aniónico, Amberlite IRA400 (200 ml)
(marca registrada, fabricante: Rohm & Haas Co.). Después
15 de haber sido la columna lavada con agua (1 litro), el com-
puesto objetivo fue eluido con ácido clorhídrico 1-N (500
ml). Se recogieron las fracciones conteniendo el compuesto
buscado y se concentraron a presión reducida, arrojando un
residuo (4,01 g) que fue pasado a través de una columna de
20 resina de intercambio de cationes, Amberlite IRL20B (150
ml) (marca registrada: fabricante = Rohm & Haas Co.). Des-
pués de haber sido la columna lavada con agua (1 lt.), el
compuesto en cuestión fue eluido con ácido clorhídrico 1-N
(500 ml). Las fracciones conteniendo el compuesto objeti-
25 vo fueron recogidas y concentradas a presión reducida pa-
ra dar un residuo (2,48 g) que fue disuelto en agua (5 ml).
La solución acuosa fue ajustada a pH 4 con bicarbonato de
sodio, después de ésto la mezcla se dejó estar durante la
noche para obtener ácido 3-(N-hidroxiamino)propilfosfónico
30 cristalino (1,47 g).

P.F. 151-1542C (desc.).

1 (6) Una dispersión de hidruro de sodio al 50% en
aceite mineral (810 mg) fue lavada con éter de petróleo se-
co (10 ml) y suspendida en N,N-dimetilformamida seca (15
5 ml). A esta suspensión se agregó a gotas una solución de
N-metoxi carbamato de metilo (1,47 g) en N,N-dimetilforma-
mida (3 ml) enfriando con hielo. La mezcla fue agitada a
la misma temperatura durante 15 minutos y luego a tempera-
tura ambiente durante una hora. A la mezcla de reacción se
10 agregó, a gotas, 3-bromopropilfosfonato dietílico (3,68 g)
y la mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 45
minutos y a 60°C durante 45 minutos.

Subsiguientemente, la mezcla de reacción fue
concentrada a presión reducida para brindar un residuo acei-
toso, al cual se agregó ácido clorhídrico al 3% (40 ml).
15 La mezcla resultante fue extraída cinco veces con acetato
de etilo (50 ml). Los extractos combinados de acetato etí-
lico fueron secados sobre sulfato de magnesio y concentra-
dos a presión reducida para brindar 3-(N-metoxi-N-metoxi
carbonilamino)propilfosfonato dietílico aceitoso (4,12 g).

20 I.R. (película líquida)

ν max: 1720, 1450, 1380, 1280, 1230, 1195,
1170, 1100, 1110, 965 cm^{-1}

N.M.R.

25 δ (ppm) en CDCl_3 : 1,30 (6H, t, J=7Hz)
1,5 - 2,2 (4H, m)
3,55 (2H, t, J=6Hz)
3,62 (3H, s), 3,73 (3H, s)
4,08 (4H, quinteto, J=7Hz).

30 (7) A una solución de 3-cloropropilfosfonato die-
tílico (430,6 g) en N,N-dimetilformamida seca (2,25 lt) se

1 (36,2 g).

N.M.R.

δ (ppm) en CDCl_3 ; 1,14 - 1,48 (12H, m)

1,08 - 2,08 (8H, m)

5

3,64 (2H, t, $J=6\text{Hz}$)

3,88 - 4,46 (8H, m)

10

(9). A una solución de di-ter.butil-3-bromo-trans-1-propenil-fosfonato (17,1 g) en N,N-dimetilformamida seca (55 ml) se agregó la sal potásica del N-etoxicarboniloxi-carbamato de etilo (11,03 g). La mezcla de reacción fue agitada durante 10 minutos enfriando con hielo y durante 1,5 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción fue vertida en agua con hielo (400 ml) y la mezcla resultante fue extraída tres veces con acetato de etilo (300 ml, 200 ml y 100 ml). Los extracto combinados de acetato de etilo fueron lavados tres veces con agua (100 ml), secados sobre sulfato de magnesio y luego concentrados a presión reducida para dar un residuo aceitoso (20,23 g). El residuo fue sometido a cromatografía de columna sobre silicagel (200 g) (disolvente de desarrollo: una mezcla de cloroformo y acetato de etilo (4:1)). Las fracciones conteniendo el compuesto objetivo fueron recogidas y concentradas a presión reducida, obteniéndose di-ter.butil-3-(N-etoxicarbonil-N-etoxicarboniloxi-amino)-trans-1-propenilfosfonato aceitoso (8,84 g).

15

20

25

I.R. (película líquida)

ν max; 1790, 1730 (ancho), 1640, 1250 (ancho),
1170 cm^{-1}

30

N.M.R.

δ (ppm) en CDCl_3 : 1,20 - 1,40 (6H, m)

1
1,46 (18H, s)
4,10 - 4,45 (6H, m)
5,92 (1H, m)
6,54 (1H, m).

5 (10) A una solución de 3-bromo-trans-1-propenilfosfonato dimetílico (5,34 g) en N,N-dimetilformamida (25 ml) se añadió la sal potásica del N-etoxi-carboniloxicarbamato de etilo (5,01 g). Después de haber sido la mezcla de reacción agitada durante 10 minutos enfriando con hielo y durante 50 minutos a temperatura ambiente, la mezcla fue vertida en agua helada (250 ml). La mezcla resultante fue extraída tres veces con acetato de etilo (200 ml y 100 ml x 2). Los extractos combinados de acetato de etilo fueron lavados con agua (100 ml), secados sobre sulfato de magnesio y después concentrados a presión reducida para brindar un residuo aceitoso (4,72 g). El residuo fue sometido a cromatografía de columna sobre silicagel (30 g) (disolvente de desarrollo: cloroformo) brindando 3-(N-etoxicarbonil-N-etoxi-carboniloxiamino)-trans-1-propenilfosfonato dimetílico aceitoso (4,07 g).

10
15
20

I.R. (película líquida)

ν max: 1790, 1720, 1640, 1250 (ancho) cm^{-1}

N.M.R.

δ (ppm) en CDCl_3 : 1,15 - 1,45 (6H, m),

3,72 (6H, d, $J=12\text{Hz}$)

4,0 - 4,5 (6H, m)

5,94 (1H, m)

6,85 (1H, m)

25
30 (11) Una solución de 3-bromo-trans-1-propenilfosfonato dietílico (23,83 g) en N,N-dimetilformamida (50 ml)

1 fue agregada a gotas a una suspensión de N-etoxicarboni
loxicarbamato de etilo (19,84 g) en N,N-dimetilformamida
(100 ml) a $-25 \sim -30^{\circ}\text{C}$ en el transcurso de 20 minutos. La
mezcla de reacción fue agitada a $-20 - -30^{\circ}\text{C}$ durante una
5 hora y a $-5 \sim -10^{\circ}\text{C}$ durante una hora. Subsiguientemente,
la mezcla resultante fue vertida en una mezcla de agua (1
litro) y acetato de etilo (0,7 lt). La capa de acetato de
etilo fue separada y la capa acuosa se extrajo dos veces
con acetato de etilo (300 ml). Los extractos combinados de
10 acetato de etilo fueron lavados con agua (300 ml), secados
sobre sulfato de magnesio y concentrados a presión reducida
para brindar un residuo aceitoso (28,89 g), que fue some-
tido a una cromatografía de columna sobre silicagel (disol-
vente de desarrollo: Una mezcla de cloroformo y acetato de
15 etilo (4:1)). El eluato fue concentrado a presión reduci-
da, brindando 3-(N-etoxicarbonil-N-etoxicarboniloxi-amino)
-trans-1-propenilfosfonato dietílico aceitoso (13,80 g).

I.R. (película líquida)

20 ν max: 1795, 1730, 1640, 1210 (ancho),
1170 cm^{-1}

N.M.R.:

δ (ppm) en CDCl_3 : 1,10 - 1,45 (12H, m)
3,83 - 4,50 (10H, m)
5,95 (1H, m)
25 6,74 (1H, m)

(12) Una mezcla de 3-cloro-2-metilpropilfosfonato
de dietilo (22,8 g), la sal potásica de N-etoxicarboniloxi
carbamato de etilo (21,5 g) y N,N-dimetilformamida seca
(114 ml) fue agitada a $80-85^{\circ}\text{C}$ durante 3 horas y luego con-
30 centrada a presión reducida para brindar un residuo aceito

1 so, al cual se agregó una mezcla de agua (100 ml) y acetato
de etilo (100 ml). La capa de acetato de etilo fue se-
parada y la capa acuosa resultante fue saturada con cloru-
ro de sodio y extraída nuevamente con acetato de etilo (5
5 ml). Los extractos combinados de acetato de etilo fueron
lavados con una solución acuosa saturada de cloruro de so-
dio, secados sobre sulfato de magnesio y concentrados a
presión reducida para brindar 3-(N-etoxicarbonil-N-etoxicar-
boniloxi-amino)-2-metilpropilfosfonato (30,2 g) dietílico
10 aceitoso (30,2 g).

N.M.R.

δ (ppm) en CDCl_3 : 1,03 - 1,53 (15H, m)

1,46 - 2,53 (3H, m)

3,58 (2H, d, J=6Hz)

15 3,83 - 4,50 (8H, m)

(13) A una solución de hidrocloreuro de hidroxila-
mina (55,6 g) en agua (100 ml) se agregó una solución de
hidróxido de sodio (32,0 g) en agua (75 ml) enfriando con
hielo y después metanol (75 ml). A esta solución se agregó
20 a gotas 3-bromopropilfosfonato dietílico (25,5 g), después
de ésto la mezcla fue calentada a 40-45°C durante 3 horas
con agitación. El metanol fue destilado a presión reducida.
La solución acuosa resultante fue ajustada a pH 8 con bicar-
bonato de sodio, lavada tres veces con benceno, que se des-
cartaron (una vez con 150 ml y dos veces con 100 ml) y lue-
go extraída con tres porciones de 150 ml de cloroformo. Los
25 extractos de cloroformo se combinaron, se secaron sobre sul-
fato de magnesio y se evaporaron a sequedad a presión redu-
cida, brindando 3-(N-hidroxiamino) propilfosfonato dietíli-
co acietoso (13,05 g).
30

1

I.R. (película líquida)

ν max: 3350 (ancho), 1240, 1170 cm^{-1}

N.M.R.

δ (ppm) en CDCl_3 ; 1,33 (6H, t, $J=7\text{Hz}$)

5

1,5 - 2,2 (4H, m)

2,90 (2H, t, $J=7\text{Hz}$)

4,13 (4H, quinteto, $J=7\text{Hz}$)

5,94 (2H, ancho s)

10

(14) A una solución de 3-bromo-2-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)propilfosfonato de dietilo (134,4 g) en N,N-dimetilformamida (880 ml) se agregó la sal potásica del N-etoxicarboniloxi-carbamato etílico (88,45 g) enfriando con hielo, y la mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante media hora, y luego durante 2,4 horas más a 50 - 60°C.

15

El disolvente fue destilado a presión reducida.

20

El residuo se disolvió en agua (1300 ml) y luego se extrajo dos veces, con acetato de etilo (1000 ml y 800 ml). Los extractos combinados se lavaron dos veces con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio (500 ml y 300 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron a sequedad a presión reducida, dando un residuo aceitoso (143,2 g) que fue sometido a cromatografía de columna sobre silicagel (700 g) y fraccionado por elución con una mezcla de cloroformo y acetato de etilo (la relación fue gradualmente cambiada de 9:1 a 1:1 volumen/volumen respectivamente) y luego acetato de etilo. Las fracciones conteniendo el compuesto objetivo fueron combinadas y evaporadas a sequedad a presión reducida, para dar 3-(N-etoxicarbonil-N-etoxi-carboniloxiamino)-2-(tetrahydro-2H-piran-2-

25

30

1 iloxi)propilfosfonato, de dietilo, aceitoso (62,6 g).

I.R. (película líquida)

max: 1780, 1730, 1220, 1170 cm^{-1}

N.M.R.

5 δ (ppm) en CDCl_3 ; 1,28 - 1,57 (12H, m)

1,72 (6H, m)

2,00 a 2,60 (2H, m)

3,45 a 4,58 (13H, m)

4,88 (1H, m).

10 Adicionalmente, se obtuvo 3-(N-etoxicarbonil-N-hidroxiamino)-2-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)propilfosfonato dietílico (21,8 g) de las fracciones posteriores de los eluatos de acetato de etilo.

I.R. (película líquida)

15 ν max: 3200, 1780, 1730, 1230, 1170 cm^{-1}

N.M.R.

δ ppm en CDCl_3 ; 1,18 - 1,52 (9H, m)

1,68 (6H, m)

1,90 - 2,68 (2H, m)

20 3,42 - 4,58 (11H, m)

4,83 (1H, m)

25 (15) Una mezcla de 3-(N-etoxicarbonil-N-etoxicarboniloxiamino)-2-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)propilfosfonato de dietilo (54,0 g), etanol (100 ml) y ácido clorhídrico 0,1-N (100 ml) se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente. Después de completar la reacción, el etanol se destiló de la mezcla de reacción, a presión reducida, brindando una solución acuosa, que se extrajo tres veces con acetato de etilo (200 ml, una vez y 50 ml, dos veces).
30 Los extractos combinados fueron lavados con una solución

1 acuosa saturada de cloruro de sodio, secados sobre sulfato
de magnesio y evaporados a sequedad a presión reducida pa-
ra brindar 3-(N-etoxicarbonil-N-etoxicarboniloxiamino)-2-
hidroxipropilfosfonato dietílico aceitoso (39,25 g).

5 I.R. (película líquida)

ν max : 3350, 1780, 1720, 1220, 1120 cm^{-1}

N.M.R.

δ ppm en CDCl_3 : 1,1 - 1,5 (12H, m)

1,90, 2,20 (2H, d, d, $J=6\text{Hz}$,
18 Hz)

10

3,4 - 3,8 (2H, m)

3,8 - 4,5 (9H, m).

Ejemplo para formar la función hidroxiamínica

15 (16) 1) Se disolvieron 7,8 g. de 2(R), 3-dihidro
xipropilfosfonato de dietil en 40 ml. de piridina. Se aña-
dió a la solución cloruro de tosilo (7,7 g.) bajo enfria-
miento por hielo con agitación durante 10 minutos. Después
de que se continuó la agitación durante 30 minutos, se de-
20 jó la mezcla de reacción en un frigorífico (4°C) durante
60 horas, se vertió en 400 ml. de ácido clorhídrico al 5%
y se extrajo dos veces con acetato de etilo (200 ml. y 100
ml.). La capa combinada de acetato de etilo se lavó con
una solución de cloruro de sodio acuoso, se secó sobre sul-
fato de magnesio y se concentró a presión reducida para dar
25 9,8 g. de 2(R)-hidroxi-3-tosiloxipropilfosfonato de dieti-
lo aceitoso. Este aceite se sometió a una cromatografía de
columna sobre gel de sílice (disolvente revelador: acetato
de etilo) para dar un compuesto purificado (7,3 g).

25

I.R. (película líquida)

30

ν max: 3.300 (ancho), 1360, 1220, 1185, 1095
1020

970 cm^{-1}

N.M.R.

δ (ppm) en CDCl_3 : 1,51 (6H, t, $J=7\text{Hz}$)
1,85 - 2,15 (2H, m)
2,24 (3H, s)
3,00 (1H, s)
3,9 - 4,3 (7H, m)
7,34 (2H, d, $J=10\text{Hz}$)
7,78 (2H, d, $J=10\text{Hz}$)

10 2) Se disolvieron 7,3 g. de 2(R)-hidroxi-3-to
siloxipropilfosfonato de dietilo en 100 ml. de N,N-dime-
tilformamida. Se añadieron a la solución 12,2 g. de bis(
trimetilsililo) acetamida bajo enfriamiento por hielo. Des-
15 pués de que la mezcla se agitó durante 30 minutos a la mis-
ma temperatura, se añadió a ella 5,16g. de una sal de po-
tasio de N-etoxicarboniloxicarbamato de etilo. La mezcla
de reacción se agitó durante 10 horas a 70°C . Se añadió a
la mezcla de reacción 0,86 g. de una sal de potasio de N-
20 etoxicarboniloxicarbamato de etilo y después se agitó más
aún la mezcla de reacción durante 2 horas a 70°C . Después
que la mezcla resultante se concentró a presión reducida,
se añadió, al residuo aceitoso, una mezcla de acetato de
25 etilo (200 ml) y ácido clorhídrico al 2% (100 ml). La ca-
pa de acetato de etilo se separó, se lavó con agua, secó
sobre sulfato de magnesio y después se concentró bajo pre-
sión reducida para dar 7,05 g. 3-(N-etoxicarbonil-N-etoxi-
30 carbonilamino)-2(R)-hidroxipropilfosfonato de dietilo acei-
toso.

I.R. (película líquida)

\checkmark max: 3600 -3100 (ancho), 1780, 1720, 1220

1020 cm⁻¹

1

N.M.R.

δ (ppm) en CDCl₃: 1,2 - 1,5 (12H, m)

1,80 - 2,2 (2H, m)

5

3,6 - 3,85 (1H, m)

4,0 - 4,5 (10H, m)

10

(1) Una mezcla de 3-(N-butilidenamino)-propilfosfonato-N-óxido de dietilo (6,5 g), ácido acético (20 ml) y ácido clorhídrico concentrado (20 ml) fue refluída, agitando, durante 5 horas. La solución resultante fue concentrada a presión reducida, dando un residuo el cual fue disuelto en agua y lavado con acetato de etilo. Después de un tratamiento con carbón vegetal activado, la capa acuosa fue concentrada a presión reducida. El residuo resultante fue disuelto en un pequeño volumen de etanol y los materiales insolubles fueron separados por filtrado.

15

El filtrado fue concentrado a presión reducida, brindando un residuo que fue disuelto en agua (8 ml). La solución fue ajustada a pH 4,0, con bicarbonato de sodio, y concentrada a presión reducida para obtener un aceite (4,5 g) que fue disuelto en agua (8 ml) y dejado estar durante la noche a 5°C. Los cristales resultantes fueron separados por filtración y lavados con un reducido volumen de etanol acuoso al 50% dando ácido 3-(N-hidroxiamino)propilfosfónico cristalino (0,48 g). P.F. 161-168°C (desc.).

20

25

(2) Una mezcla de 3-(N-octilidenamino)-propilfosfonato N-óxido de dietilo (16,7 g), ácido acético (45 ml) y ácido clorhídrico concentrado (45 ml) fue refluída con agitación durante 6,5 horas. La mezcla resultante fue concentrada a presión reducida para dar un residuo, el cual

30

1 fue disuelto en un reducido volumen de agua. La solución
acuosa fue lavada con acetato de etilo, tratada con car-
bón vegetal activado y concentrada a presión reducida pa-
5 ra dar un residuo, el cual fue disuelto en un reducido vo-
lumen de etanol. Después de haber sido separados los mate-
riales insolubles por filtración, el filtrado fue evapora-
do a sequedad y el residuo se disolvió en una reducida can-
tidad de agua. Esta solución fue pasada a través de una co-
luna empaquetada con resina de intercambio aniónico, Amber
10 liter IR 400 (tipo OH) (marca registrada, fabrica por Rohm
and Haas Co.).

El compuesto objetivo fue eluido con ácido
clorhídrico 1-N. El eluato se concentró a presión reduci-
da para brindar un aceite (4,5 g), que se hizo pasar a tra-
15 vés de una columna empaquetada con resina de intercambio
catiónico, Amberlite IR 120B (tipo H) (marca registrada,
fabricada por Rohm and Haas co.). Luego, el compuesto en
cuestión fue eluido con ácido clorhídrico 1-N. El eluato
se concentró a presión reducida para dar un aceite (3,0 g)
20 el cual fue disuelto en agua (4 ml). La solución acuosa
fue ajustada a pH 4,0 con bicarbonato de sodio, dejándose
estar durante la noche a 5°C para obtener cristales, que
se separaron por filtración y se secaron para dar ácido
3-(N-hidroxiamino)propilfosfónico cristalino (1,0 g). Los
25 cristales fueron recristalizados de agua (4 ml) para dar
ácido 3-(N)hidroxiamino)-propilfosfónico purificado (0,42 g).
P.F. 159-162°C (desc.).

Ejemplo de hidrólisis (I)

30 (1) Una mezcla de 3-(N)etoxicarbonil)-N-etoxi-
carboniloxiamino)-trans-1-propenilfosfonato de dimetilo
(3,70 g) y trimetilbromosilano (8,71 g) fue agitada duran-

1 te 30 minutos enfriando con hielo y por 30 minutos a tem-
peratura ambiente. Subsiguientemente, la mezcla de reac-
ción fue concentrada a presión reducida, para obtener un
residuo. Al éster se añadió agua (25 ml). Después de ha-
5 ber sido la mezcla agitada durante una hora a temperatura
ambiente, la misma fue lavada tres veces con cloroformo
(10 ml) y después concentrada a presión reducida para dar
ácido 3-(N-etoxicarbonil-N-etoxicarboniloxi-amino)-trans-
1-propenilfosfónico acético (2,80 g.). Además los extrac-
10 tos clorofórmicos combinados fueron extraídos con agua
(20 ml). La capa acuosa fue lavada dos veces con cloroformo
(5 ml) y concentrada a presión reducida a fin de recupe-
rar el mismo compuesto (0,43 g).

I.R. (película líquida)

15 ↘ max: 1780, 1710 (ancho) 1640, 1220 (ancho)
cm⁻¹

N.M.R.

20 δ (ppm) en D₂O: 1,2 - 1,4 (6H, m)
4,04 - 4,46 (6H, m)
6,03 (1H, m)
6,55 (1H, m).

25 (2) Trimetilbromosilano (21,18 g) fue agregado a
3-(N-etoxicarbonil-N-etoxicarboniloxiamino)-trans-1-prope-
nil-fosfonato dietílico (12,2 g) enfriando con hielo. La
mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 3 horas
y luego concentrada a presión reducida para dar un resi-
duo, el cual se disolvió en agua (30 ml). La solución fue
agitada a temperatura ambiente durante 30 minutos y des-
pués lavada tres veces con cloroformo (10 ml). La capa
30 acuosa fue separada y concentrada a presión reducida para

1 brindar el 3-(N)etoxi-carbonil-N-etoxicarboniloxiamino)-
trans-1-propenilfosfonato aceitoso (5,90 g). Además, el
mismo compuesto (3,58 g) fue recuperado de los extractos
combinados clorofórmicos extrayéndolos con agua, lavando
5 el extracto acuoso con cloroformo y concentrándolo a pre-
sión reducida.

I.R. (película líquida)

∨ max: 1780, 1710 (ancho), 1640, 1220 (an-
cho) cm^{-1}

10

N.M.R.

∫ (ppm) en D_2O : 1,2 - 1,4 (6H, m)

4,04 - 4,46 (6H, m)

6,03 (1H, m)

6,55 (1H, m)

15

(3) Una mezcla de 3-(N-hidroxiamino)propilfosfo-
nato de dietilo (12,9 g), ácido acético (65 ml) y ácido
clorhídrico 1-N (130 ml) fue calentada a reflujo con agi-
tación durante 8 horas y concentrada después a presión re-
ducida a fin de eliminar el ácido acético. El concentrado

20

fue decolorado tratándolo con carbón vegetal activado sien-
do luego evaporado a sequedad a presión reducida para brin-
dar un residuo aceitoso (9,5 g) el cual fue disuelto en
agua (30 ml) y ajustado a pH 4 con bicarbonato de sodio
(aprox. 4,2 g) para brindar cristales de ácido 3-(N-hidro-

25

xiamino)-propilfosfónico (4,80 g), P.F. 160 - 163,5°C (des-
comp.). Se recuperaron cristales adicionales del mismo com-
puesto (0,91 g) de las aguas madres después de dejarlo es-
tar durante la noche a temperatura ambiente (P.F. 159-163°C

30

(descomp.). Los espectros I.R. y N.M.R. de estos cristales
pudieron superponerse a los del espécimen auténtico (P.F.

1 160-166°C-descomp.).

(4) A una solución de 3-(N-etoxicarbonil-N-etoxi-carboniloxiamino)-2-tetrahidro-2H-piran-2-iloxi) propilfosfonato de dietilo (5,01 g) en cloruro de metileno (10 ml) se agregó a gotas trimetilbromosilano (6,73 g) con agitación y enfriando con hielo. La mezcla fue agitada durante una hora enfriando con hielo y durante 2 horas adicionales a temperatura ambiente y evaporada a presión reducida a fin de eliminar el disolvente y el exceso de trimetilbromosilano que no reaccionado. El residuo fue disuelto en agua (50 ml), agitado durante una hora a temperatura ambiente y lavado dos veces con cloroformo (20 ml y 10 ml). Las fracciones clorofórmicas de lavado combinadas fueron extraídas con agua (30 ml). El extracto acuoso fue nuevamente lavado con cloroformo (5 ml) y combinado con la solución acuosa sobrenadante, siendo después evaporado a sequedad a presión reducida para dar un residuo alquitranoso. Este residuo fue disuelto en agua (40 ml) tratado con un carbón vegetal activado (300 mg) y evaporado a sequedad a presión reducida para dar ácido 3-(N-etoxicarbonil-N-hidroxi-amino)-2-hidroxi-propil fosfónico aceitoso (2,6 g).

N.M.R.

25 δ ppm en D₂O; 1,37 (3H, t, J=7Hz)
1,98 - 2,62 (2H, m)
3,40 - 4,00 (2H, m)
4,15 - 4,55 (3H, m)

(5) Se instiló trimetilbromosilano (122 g) en una solución de 3-(N-etoxicarbonil-N-etoxicarboniloxiamino)-2-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi) propilfos-

30

1 fonato de dietilo (79,4 g) en cloruro de metileno (160 ml)
enfriando con hielo y con agitación durante el transcurso
de 15 minutos. La mezcla fue adicionalmente agitada du-
5 rante una hora a 0-5°C y durante 2,5 horas más a tempera-
tura ambiente, siendo entonces evaporada a presión reduci-
da. El residuo aceitoso fue disuelto en agua (500 ml), agi-
tado a temperatura ambiente durante una hora y luego lava-
do dos veces con cloroformo (200 y 100 ml) para separar el
10 bis-(trimetilsilil)éter. Los lavados clorofórmicos combi-
nados se volvieron a extraer una vez con agua (50 ml). Los
extractos acuosos combinados fueron evaporados a presión
reducida. El residuo aceitoso de color castaño oscuro fue
disuelto en agua (300 ml), lavado dos veces con cloroformo
15 (porciones de 150 ml cada una) y acetato de etilo (100
ml) sucesivamente, tratado con carbón vegetal activado
(2,5 g) y evaporado a presión reducida. El residuo aceito-
so fue disuelto en ácido clorhídrico 1-N (750 ml), trata-
do con carbón vegetal activado (2,5 g) y luego calentado
a reflujo durante 13,5 horas. La mezcla fue evaporada a
20 presión reducida. El residuo aceitoso se disolvió en una
mezcla de agua (50 ml) y metanol (100 ml), se ajustó a pH
aprox. 4 con óxido de propileno, y diluido con etanol (300
ml). Los precipitados aceitosos fueron recogidos por de-
cantación y disueltos en agua (60 ml). Esta solución acuo-
25 sa fue diluida con metanol (120 ml) calentando a 60°C, de-
jándose luego estar durante la noche a temperamente.
Los precipitados fueron recogidos por filtración, la-
vados dos veces con metanol acuoso al 80% (porciones de
20 ml cada una) y metanol (20 ml), siendo luego secados
30 sobre pentóxido de fósforo para dar ácido 2-hidroxi-3-(N-

1 hidroxiamino)-propilfosfónico (10,60 g). P.F. 153-155°C.

I.R. (Nujol):

✓ max: 3450, 3600 - 2200, 1610, 1580, 1200,
1110, 1050, 910 cm^{-1}

5

N.M.R.

δ ppm en D_2O : 1,75, 2,08 (2H, d, d, J=7Hz, 18Hz)

3,0 - 3,7 (2H, m)

4,0 - 4,5 (1H, m)

10

(6) A una solución de 3-(N-etoxicarbonil-N-etoxycarboniloxiamino)-2-hidroxi-propilfosfonato de dietilo (24,0 g) en cloruro de metileno (50 ml) se agregó a gotas trimetilbromosilano (41 ml) enfriando con hielo, después de ésto la mezcla fue agitada durante media hora a la misma temperatura y después durante 2,5 horas más a temperatura ambiente. Una vez completada la reacción, el cloroformo y el exceso del trimetilbromosilano fueron destilados de la mezcla de reacción a presión reducida para brindar un residuo, el cual fue disuelto en agua (125 ml) y agitado durante una hora a temperatura ambiente. Esta solución acuosa fue lavada tres veces con cloroformo (porciones de 30 ml cada una) y evaporada a sequedad a presión reducida para brindar un residuo, el cual fue disuelto en ácido clorhídrico 1-N (240 ml) y calentado a reflujo durante 15 horas. La resultante solución acuosa fue evaporada a sequedad a presión reducida para dar un residuo, el cual fue disuelto en agua (60 ml), decolorado con carbón vegetal activado (500 mg) y evaporado a sequedar a presión reducida. El residuo así obtenido fue disuelto en una mezcla de agua (20 ml) y metanol (40 ml) y ajustado a pH 3 - 4 con óxido de propileno (aproximadamente 25 ml) para pre-

15

20

25

30

1 precipitar los materiales aceitosos. Además, a esta solución
se agregó etanol (80 ml) y se dejó estar la misma por un
rato a fin de precipitar dichos materiales completamente,
5 siendo los mismos recogidos por decantación y disueltos en
agua (20 ml). Los materiales insolubles fueron separados
por filtración y al filtrado se agregó metanol (35 ml) a
50-60°C. La solución resultante se dejó estar durante 3,5
horas a temperatura ambiente, y los cristales precipitados
10 fueron recogidos por filtración, lavados dos veces con me-
tanol (10 ml) y secados sobre pentóxido de fósforo para
rendir ácido 2-hidroxi-3-(N-hidroxiamino)-propilfosfónico
(5,9 g).

15 Este compuesto fue identificado comparando
sus espectros I.R. y N.M.R. con aquellos del compuesto ob-
jetivo del ejemplo precedente (5).

(7) Se disolvió 13,8 g. de 3-(N-etoxicarbonil-N-
etoxicarboniloxiamino-2(R)-hidroxipropilfosfonato de dieti-
lo en 25 ml. de diclorometano. Se añadió a la solución 25
g. de trimetilbromosilano en condiciones de enfriamiento
20 por hielo. La mezcla de reacción se agitó a la misma tem-
peratura durante 30 minutos y a temperatura ambiente du-
rante 1,5 horas. Después, la mezcla resultante se concen-
tró a presión reducida para dar un residuo, que se disol-
vió en 50 ml. de agua. La solución acuosa se agitó a tem-
25 peratura ambiente durante una hora, se lavó tres veces con
cloroformo (20 ml.) y después se separó la capa acuosa. Des-
pués que se añadió a la capa acuosa 140 ml. de ácido clor-
hídrico 1N, se calentó la mezcla a reflujo durante 15 horas.
La mezcla resultante se concentró a presión reducida para
30 dar un residuo, el cual se disolvió en una mezcla de 10 ml.

1 de agua y 20 ml. de metanol. La solución fue ajustada a un
pH 3 a 4, con 20 ml. de óxido de propileno y se añadió 200
ml. de etanol a la solución para precipitar un aceite, que
5 fue separado por decantación, lavado con 20 ml. de etanol y
disuelto en 20 ml. de agua. Después que la solución acuosa
se trató con 100 ml. de carbón vegetal activado, éste se eli-
minó por filtración. El filtrado se evaporó hasta la seque-
dad a presión reducida y se secó sobre pentóxido de fósforo
para dar 1,15 g. de ácido 2(R)-hidroxi-3-(N-hidroxi-amino)pro-
10 pilfosfónico en forma de polvo.

I.R. (Nujol) ν_{\max} : 3170, 3500-2200, 1240, 1130, 1035 cm^{-1}

N.M.R. δ (ppm) en D_2O : 2,0: (2H, d, d, J=6Hz, 18Hz)

3,3 - 3,7 (2H, m)

4,2 - 4,5 (1H, m)

15 $[\alpha]_D = + 35,3^{\circ}$ (disolvente : agua, C - 0,19)

(8) A una solución de (2,25 g) de 3-(N-acetil-N-hidro-
xi-amino)propilfosfonato en (10 ml) de diclorometano se agre-
ga, gota a gota, (6,12 g) de trimetilbromosilano. Después
de que la mezcla de reacción se agita durante 30 minutos a
20 la misma temperatura, se vierte en aproximadamente 30 ml. de
agua de hielo y se ajusta el pH a 6, con una solución acuosa
saturada de bicarbonato sódico. Se separa la capa acuosa y
se lava con 10 ml. de diclorometano y se concentra a presión
reducida para dar un residuo, que se somete a columna de cro-
25 matografía sobre celulosa. Una vez lavada la columna con al-
cohol de isopropilo, se desarrolla con una mezcla de alcohol
de iso-propilo y agua en proporción 1:9. Las fracciones con-
teniendo el compuesto objeto, se recogen y concentran a pre-
sión reducida para dar 300 mg. de una sal monosódica cris-
30 talina de ácido 3-(N-acetil-N-hidroxi-amino)-propilfosfónico.
Después, los cristales se recrystalizan a partir de una mez-

1 cla de metanol y acetona.

PF: 187-188 (des.)

5 (9) Se obtienen 50 mg. de una sal monosódica de ácido 3-(N-formil-N-hidroxiamino)propilfosfónico mediante hidrolización de 4,8 g de dietil 3-(N-formil-N-hidroxiamino)propilfosfonato, esencialmente de la misma forma que en el Ejemplo (8).

I.R. (Nujol)

10 Max. 3600 - 220, 1675, 1510, 1270, 1230, 1165, 1015, 985, 920, 885 cm^{-1} .

N.M.R.

δ (p.p.m.) en D_2O ;

15 1,2 - 2,2 (4H, m)
3,62 (2H, t, J-6Hz)
7,98 (s)
8,33 (s) 1H

Ejemplos para hidrólisis (II)

20 (1) Una mezcla de 3-[N-(p-metoxibenciloxi)-N-tosilamino]propilfosfonato de dietilo (3,0 g), ácido clorhídrico 6-N (25 ml) y ácido acético (25 ml) fue refluído con agitación durante 12 horas. La mezcla resultante fue concentrada a presión reducida para rendir un residuo aceitoso de color castaño. El residuo fue lavado con éter etílico (100 ml), agregándose después agua (100 ml), con agitación. Los materiales insolubles fueron filtrados de la mezcla. después de esto el filtrado fue lavado con éter etílico, y después tratado con carbón vegetal activado. La solución acuosa fue concentrada a presión reducida para brindar un residuo aceitoso de color débilmente amarillento. Se

25

30

1 dejó estar el residuo durante la noche en un secador a presión reducida, para obtener cristales. Estos fueron lavados con éter etílico para dar la sal de ácido p-toluensulfónico del ácido 3-(N-hidroxiamino)propilfosfónico (1,5 g) bajo la forma de cristales débilmente amarillentos. P.F. 129 ~ 135°C.

5 (2) Una mezcla de 3-[N-(p-metoxibenciloxi)-N-tosilamino] propilfosfonato (28,4 g), ácido clorhídrico 6-N (280 ml) y ácido acético (280 ml) fue refluída con agitación durante 20 horas. La mezcla resultante fue concentrada a presión reducida para producir un residuo, agregándose después agua. La mezcla fue tratada con carbón vegetal activado, después de esto fue concentrada a presión reducida para brindar un residuo aceitoso. El mismo fue lavado con éter y secado a presión reducida. El sólido fue lavado con acetoniitrilo y éter etílico para rendir la sal de ácido p-toluensulfónico del ácido 3-(N-hidroxiamino)-propilfosfónico (12,4 g) en forma de cristales. P.F. 129 ~ 135°C.

10 (2) Una solución de la sal del ácido p-toluensulfónico del ácido 3-(N-hidroxiamino)propilfosfónico (12,0 g) más arriba obtenido, en agua (100 ml) fue pasada por una columna empaquetada con una resina de intercambio de cationes Amberlite IR 120B (marca registrada, fabricada por Rohm and Haas Co., tipo H⁺). La columna fue lavada con agua (800 ml) efectuándose después una elución con ácido clorhídrico 1-N (800 ml). El eluato fue concentrado a presión reducida para separar el agua por completo. El residuo así obtenido se pulverizó con acetoniitrilo (300 ml) para brindar un polvo, el cual se lavó dos veces con éter etílico (50 ml), rindiendo la sal del ácido clorhídrico del ácido 3-(N-hidroxiamino)propilfosfónico (4,30 g) en forma de un polvo.

15 (2) Una solución de la sal del ácido p-toluensulfónico del ácido 3-(N-hidroxiamino)propilfosfónico (12,0 g) más arriba obtenido, en agua (100 ml) fue pasada por una columna empaquetada con una resina de intercambio de cationes Amberlite IR 120B (marca registrada, fabricada por Rohm and Haas Co., tipo H⁺). La columna fue lavada con agua (800 ml) efectuándose después una elución con ácido clorhídrico 1-N (800 ml). El eluato fue concentrado a presión reducida para separar el agua por completo. El residuo así obtenido se pulverizó con acetoniitrilo (300 ml) para brindar un polvo, el cual se lavó dos veces con éter etílico (50 ml), rindiendo la sal del ácido clorhídrico del ácido 3-(N-hidroxiamino)propilfosfónico (4,30 g) en forma de un polvo.

30

1

Espectro de absorción NMR (DMSO-d₆)

δ (pmm)

1,4 ~ 2,2 (4H, m)

3,16 (2H, m)

5

(3) Una mezcla de 3-(N-benciloxi-N-tosilamino)-propilfosfonato de dietilo (13,2 g), ácido clorhídrico concentrado (130 ml) y ácido acético (1,30 ml) fue refluída con agitación durante 45 horas. La mezcla resultante fue concentrada a presión reducida para dar un residuo, agregándose después agua y carbón vegetal activado, después de esto la mezcla fue filtrada. El filtrado se concentró a presión reducida y el aceite residual resultante (8,59 g) fue disuelto en agua (25 ml). A la solución se agregó piridina (2,08 g) y etanol (5 ml), dejándose después estar la mezcla durante la noche a 40°C para dar ácido 3-(N-hidroxiamino)propilfosfónico (2,30 g) en forma de cristales.

10

15

P.F. 160 ~ 166°C (desc.).

20

(4) Una mezcla de 3-[N-isobutoxicarbonil-N-(p-metoxibenciloxi)amino]propilfosfonato de dibutilo (6,04 g), ácido clorhídrico concentrado (60 ml) y ácido acético (60 ml) fue refluída con agitación durante 21 horas. La mezcla resultante fue concentrada a presión reducida, y al residuo se agregó agua. La mezcla fue concentrada a presión reducida para dar un residuo, el cual fue lavado con acetonitrilo y después disuelto en agua (10 ml). A la solución se agregó piridina (800 ml) y etanol (4 ml), dejándose luego estar la mezcla durante la noche a 40°C para dar ácido 3-(N-hidroxiamino)propilfosfónico (1,02 g) en forma de cristales.

25

P.F. 160 ~ 166°C (desc.).

30

(5) Una solución de 3-(N-benciloxi-N-etoxicarbo

1 nilamino)propilfosfonato dibutílico (6,72 g) en ácido acético (70 ml) y ácido clorhídrico concentrado (70 ml) fue
5 refluida con agitación durante 48 horas. La mezcla de reacción fue concentrada a presión reducida para brindar un residuo aceitoso, al cual se añadió agua (30 ml). La solución fue lavada con acetato de etilo (20 ml), tratada con carbón vegetal activado y luego concentrada a presión reducida para dar un residuo aceitoso (2,60 g). El residuo se disolvió en agua (5 ml). A la solución se agregó piridina
10 (1,08 g) y etanol (2 ml). La mezcla se dejó estar durante la noche a temperatura ambiente, rindiendo ácido 3-(N-hidroxi-amino)propilfosfónico cristalino (1,12 g).

N.M.R.: δ (ppm) en D₂O:

1,3 - 2,4 (4H, m)

3,37 (2H, t)

15 (6) Una mezcla de 3-(N-metoxi-N-metoxi-carbonilamino)propilfosfonato (4,0 g), ácido acético (20 ml) y ácido clorhídrico concentrado (20 ml) fue refluida durante
20 15 horas. La mezcla resultante fue concentrada a presión reducida, brindando un residuo que fue disuelto en etanol (15 ml). La solución se neutralizó con piridina para dar cristales que se separaron por filtración, lavándose después con un reducido volumen de etanol y secándose para obtener el ácido 3-(N-metoxiamino) propilfosfónico cristalino (1,52 g).

P.F. 167 - 169°C (descomposición).

I.R. (Nujol)

ν max: 3400 - 2000, 1630, 1545, 1235, 1125,
1050, 980, 925, 905 cm⁻¹

30 N.M.R.

1

δ (ppm) en D_2O : 1,3 - 2,3 (4H, m),
3,42 (2H, t, J=7Hz)
3,90 (3H, s)

5

(7) Una solución de 3-(N-etoxicarbonil-N-etoxi
carboniloxiamino)propilfosfonato dietílico (146,0 g) en
ácido clorhídrico concentrado (1020 ml) fue refluida du-
rante 9 horas. Después de concentrar la mezcla reactiva a
presión reducida, el residuo fue disuelto en agua (200 ml)
y tratado con carbón vegetal activado (6 g). El carbón ve-
getal activado fue separado por filtración y, el filtrado
fue concentrado a presión reducida, siendo el aceite resul-
tante (86,7 g) disuelto en agua (160 ml).

10

15

Una vez ajustada la solución descrita a pH
4,0 con amoniaco acuoso al 30% enfriando con hielo, se le
agregó etanol (80 ml) para brindar cristales que fueron se-
parados por filtración y lavados con etanol (80 ml) para
brindar ácido 3-(N-hidroxiamino)propilfosfónico cristalino
(37,78 g).

20

Las aguas madres y los lavados etanólicos
fueron combinados, dejándose estar durante la noche a fin
de obtener el mismo compuesto cristalino (6,07 g).

25

P.F. 162 - 164°C (descomposición).

I.R. (Nujol)

ν max: 1640, 1595, 1240, 1220, 1190 cm^{-1}

N.M.R.

δ (ppm) en D_2O ; 1,3 - 2,35 (4H, m),
3,36 - (2H, t, J=7Hz)

30

(8) Una mezcla de 5-(N-etoxicarbonil-N-etoxicar-
boniloxiamino)pentilfosfonato de dietilo (90,0 g) y ácido
clorhídrico concentrado (630 ml) fue refluida durante 14 ho

1 ras y concentrada a presión reducida para brindar el residuo
que fue disuelto en agua (200 ml). La solución acuosa fue la-
vada con acetato de etilo, tratada con carbón vegetal activa-
do y después concentrada a presión reducida para dar un resi-
5 duo aceitoso (53,7 g). El residuo fue disuelto en una mezcla
de agua y metanol (1:2). La solución fue ajustada a pH 4,0
con amoniaco acuoso al 28%, enfriando con hielo, rindiendo
precipitados que fueron separados por filtración, lavados
con metanol y secados para dar cristales en bruto. Los crista-
10 les fueron disueltos en 20 veces su volumen de agua con ca-
lentamiento, tratados con carbón vegetal activado y luego en-
friados a temperatura ambiente. A la solución se agregó etanol
(100 ml) y se dejó estar durante la noche a 4°C para brindar
cristales que fueron separados por filtración y secados para
15 obtener el ácido 5-(N-hidroxiamino)-pentilfosfónico cristali-
no (18,8 g).

P.F. 184 - 185,5°C (descomposición).

N.M.R.

δ (ppm) en D₂O: 1,20 - 2,02 (8H, m)

20 3,30 (2H, t, J=7Hz)

(9) A una solución de 2-(N-benciloxi-N-tosilami-
no)-etilfosfonato dietílico (12,5 g) en ácido acético (65
ml) se agregó ácido clorhídrico concentrado (130 ml). La
mezcla fue refluida durante 42 horas a 140°C, concentrada
25 a presión reducida para dar un residuo el cual fue disuel-
to en agua (60 ml). A la solución acuosa se añadió acetato
de etilo (60 ml). Se separó la capa acuosa, se lavó la mis-
ma con acetato de etilo, se trató con carbón vegetal activa-
do y se concentró a presión reducida, arrojando un residuo
30 aceitoso (8,9 g) que fue disuelto en etanol (50 ml) y ajus-
tado a pH 4,0 con piridina para brindar cristales. Es-

1 tos fueron separados por filtración, lavados con etanol y
secados para brindar ácido 2-(N-hidroxiamino)etilfosfónico
cristalino (3,5 g) que fue recrystalizado de una mezcla de
agua y etanol (2:1) para dar cristales del mismo compuesto
5 (2,4 g).

P.F. 173 - 173,5°C (descomposición).

N.M.R.

δ (ppm) en D₂O: 2,04 (2H, m)
3,60 (2H, m)

10 (10) Una mezcla de 3-(N-etoxicarbonil-N-etoxi-
carboniloxiamino)-trans-1-propenilfosfonato di-ter.butíli-
co (8,60 g) y ácido clorhídrico (1-N) (250 ml), fue reflui-
da durante 15 horas. La mezcla resultante fue concentrada
a presión reducida para brindar un residuo, el cual se di-
15 solvió en agua (100 ml) y se trató con carbón vegetal ac-
tivado. La solución fue concentrada a presión reducida pa-
ra dar un residuo (4 g) que fue disuelto en agua (10 ml)
y ajustado a pH 4 con solución acuosa de hidróxido de so-
dio 1-N. La solución acuosa fue pasada a través de una co-
20 lumna de resina de intercambio de aniones, Amberlite IRA-
400 (marca registrada, fabricada por Rohm and Haas Co.) (for-
ma OH). El compuesto objetivo fue eluido de la resina em-
pleando ácido clorhídrico y luego el eluato fue concentrado
a presión reducida para brindar un residuo aceitoso (3,4 g),
25 que fue disuelto en una mezcla de agua (0,5 ml) y etanol
(20 ml). La solución fue ajustada a pH 4 con piridina y con-
centrada a presión reducida para dar un residuo que fue pul-
verizado con metanol, rindiendo un polvo (1 g). El polvo
30 fue disuelto en agua (0,5 ml). A la solución acuosa se agre-
gó metanol para obtener precipitados que fueron separados

1 por filtración y secados, produciendo ácido 3-(N-hidroxi-
amino)-trans-1-propenilfosfónico pulverulento (280 mg).
Además, el mismo compuesto (120 mg) pudo recuperarse de
las aguas madres.

5 I.R. (Nujol)

↳ max: 1630, 1260 cm^{-1}

N.M.R.

δ (ppm) en D_2O : 3,99 (2H, d.d. $J=5$ y 1 Hz)
6,05 - 6,65 (2H, m)

10 (11) Una mezcla de ácido 3-(N-etoxicarbonil-N-
etoxicarboniloxi-amino)-trans-1-propenilfosfónico (8,53 g)
y ácido hidroc্লórico 1-N (250 ml) fue refluida durante 16
horas. La mezcla resultante fue concentrada a presión re-
ducida, brindando un residuo el cual fue disuelto en agua
15 (30 ml). La solución acuosa fue tratada con carbón vegetal
activado (0,5 g) y concentrada a presión reducida para dar
un residuo aceitoso (5,85 g), que fue disuelto en agua (10
ml). La solución acuosa se hizo pasar a través de una co-
luna de resina de intercambio de aniones, Amberlite IRA 400
20 (100 ml). La columna fue lavada con agua (600 ml) y el com-
puesto objetivo fue eluido con ácido clorhídrico 1-N (300
ml). El eluato fue concentrado a presión reducida para dar
un residuo aceitoso (3,9 g) al cual se agregó etanol (10
ml) y agua (2 ml). La mezcla fue ajustada a pH 4 - 4,5 con
25 piridina y luego se le agregó etanol (30 ml). El sobrena-
dante fue separado por decantación, obteniéndose un resi-
duo que fue pulverizado con etanol (30 ml) para rendir el
ácido 3-(N-hidroxi-amino)-trans-1-propenilfosfónico pulve-
rulento.

30 I.R. (Nujol)

1 ν max: 1630, 1260 cm^{-1}

N.M.R.

δ (ppm) en D_2O : 3,99 (2H, d,d, $J=5$ y 1 Hz)
6,05 - 6,65 (2H, m).

5 (12) Una mezcla de 3-(N-etoxicarbonil-N-etoxicar
boniloxiamino)-2-metilpropilfosfonato de dietilo (28,3 g)
y ácido clorhídrico concentrado (280 ml) fue refluida du-
rante 18 horas y luego concentrada a presión reducida pa-
ra brindar un residuo aceitoso. Al residuo se agregó una
10 mezcla de agua (100 ml) y acetato de etilo (100 ml). De
la mezcla resultante se separó la capa acuosa, se trató
la misma con carbón vegetal activado y se concentró a pre-
sión reducida para obtener un residuo aceitoso. El resi-
duo fue disuelto en una mezcla de metanol (30 ml) y agua
15 (15 ml). La solución fue ajustada a pH 4,0 con amoníaco
acuoso enfriando con hielo, y concentrada a presión redu-
cida para brindar un residuo, el cual se hizo pasar por
una columna de resina de intercambio de aniones, Amberlite
IRA-400 (forma OH^-). La columna fue lavada con agua y lue-
go el compuesto objetivo fue eludido con ácido clorhídrico
20 1-N. El eluato fue concentrado a presión reducida para brin-
dar la sal del ácido clorhídrico del ácido 3-(N-hidroxiami-
no)-2-metil-propilfosfónico, aceitosa (9,6 g).

N.M.R.

25 δ (ppm) en D_2O : 1,22 (3H, d, $J=6\text{Hz}$)
1,58 - 2,58 (3H, m)
3,32 (2H, d, $J=6\text{Hz}$)

30 (13) Una solución de hidróxido de sodio (14,0 g)
en agua (175 ml) fue calentada a reflujo por un tiempo,
con burbujeo de nitrógeno gaseoso. A esta solución se agre

1 gó 3-(N-etoxicarbonil-N-etoxicarboniloxiamino)propilfosfo
nato dietílico (24,8 g) y la mezcla fue calentada a refluj
5 jo durante 1,5 hora con agitación y en atmósfera de nitró-
geno. Después de enfriada, la mezcla de reacción fue ajust-
6 tada a pH 4,0 con ácido clorhídrico al 10% y luego concen-
trada a presión reducida a aproximadamente la mitad del vo-
lumen original. El concentrado acuoso fue ajustado a pH
1,0 con ácido clorhídrico al 10%, lavado con tres porcio-
10 nes de 50 ml de n-butanol, el cual fue descartado, y ajust-
tado a pH 4,0 con solución de hidróxido de sodio, acuosa
al 20%, siendo después evaporado a presión reducida. El
residuo fue disuelto en etanol (50 ml) y evaporado a seque-
15 dad a presión reducida para separar el agua residual tanto
como fuera posible. El residuo sólido fue disuelto en meta-
nol caliente (120 ml) y se filtró el sólido insoluble (clo-
ruro de sodio), siendo el filtrado evaporado a sequedad a
presión reducida. El residuo cristalino así obtenido se
trató con etanol (100 ml) y se recogió por filtración pa-
20 ra brindar 3-(N-hidroxiamino)-propilfosfonato de monoeti-
lo (6,5 g).

N.M.R.

δ ppm en D₂O ; 1,22 (3H, t, J=7Hz)
1,48 - 2,20 (4H, m)
3,37 (2H, t, J=6Hz)
25 3,89 (2H, quinteto)

(14) Una solución de ácido 3-(N-etoxicarbonil-N-
hidroxiamino)-2-hidroxi-propilfosfónico (2,4 g) en ácido
clorhídrico 1-N (100 ml) fue calentada a reflujo durante
14 horas. La mezcla de reacción fue evaporada a sequedad a
30 presión reducida para obtener un residuo, al cual se añadió

1 agua (20 ml), lavándose dos veces con cloroformo (porcio-
nes de 10 ml cada una) y decolorándose con carbón vegetal
5 activado (200 mg). El carbón vegetal activado fue elimina-
do por filtración y el filtrado se evaporó a sequedad a pre-
sión reducida para brindar un aceite rojizo oscuro, al
cual se agregó agua (3 ml) y se ajustó a pH 4,0 con amonia-
co acuoso al 28%. Esta solución acuosa fue diluida con me-
tanol y dejada estar a temperatura ambiente, siendo enton-
ces los cristales precipitados recogidos por filtración,
10 arrojando el ácido 2-hidroxi-3-(N-hidroxiamino)-propilfos-
fónico (0,62 g).

El compuesto objetivo fue identificado com-
parando sus espectros I.R. y N.M.R. con aquellos del com-
puesto objeto del ejemplo (5) en la hidrólisis (I).

15 Ejemplos para la N-acilación

(1) Se agregó anhídrido acético (4,51 g) a una
suspensión de ácido 3-(N-hidroxiamino)propilfosfónico (3,80
g) en agua (20 ml) a temperatura ambiente, agitando mien-
tras tanto. Dicha agitación se continuó durante 1,5 hora,
20 siendo la mezcla resultante ajustada después a pH 2,5 con
solución acuosa de hidróxido de sodio 1-N, y luego concen-
trada a presión reducida. Al aceite residual se agregó agua
(40 ml), concentrándose luego a presión reducida. Esta ope-
ración fue repetida una vez más. El aceite residual fue la-
vado dos veces con éter etílico (50 ml) y luego disuelto en
25 etanol (5 ml). A la solución se agregó éter etílico (50 ml)
para precipitar el aceite. La capa superior fue separada
por decantación. Se repitió esta operación una vez más. El
aceite así obtenido, fue disuelto en agua (50 ml), ajusta-
do a pH 6,5 y luego concentrado a presión reducida, dando
30

1 un residuo espumoso. Se agregó n-butano a dicho residuo y
se concentró a presión reducida para eliminar el agua por
completo. El aceite residual resultante fue pulverizado con
isopropanol, siendo luego el polvo obtenido lavado con iso-
5 propanol y éter etílico, respectivamente, y después secado
para brindar un polvo en bruto (5,58 g). El mismo pudo ser
recristalizado desde una mezcla de metanol y acetona para
brindar la sal monosódica del ácido 3-(N-acetil-N-hidroxiami-
no)-propilfosfónico (3,75 g). P.F. 187 ~ 188°C (desc.).

10 (2) La sal del ácido p-toluensulfónico del áci-
do 3-(N-hidroxiamino)-propilfosfónico (980 mg) fue disuelta
en una mezcla de agua (12 ml), solución de hidróxido de po-
tasio acuosa 1-N (12 ml) y acetona (20 ml). A la solución
se agregó a gotas una solución de cloruro de benzoilo (1,70
15 g) en acetona seca (12 ml) enfriando con hielo y agitación.
Mientras tanto, la solución fue ajustada a pH 7,5-9 con
solución acuosa de hidróxido de potasio 1-N. La mezcla re-
sultante fue ajustada a pH 10 y agitada durante una hora,
después de esto la misma fue ajustada a pH 7 para después
20 destilar la acetona a presión reducida. El residuo resul-
tante fue ajustado a pH 4 con ácido clorhídrico al 10% y
lavado con éter etílico. La capa acuosa fue ajustada a pH
1,6 con ácido clorhídrico al 10%, agregándose después agua
hasta completar 150 ml de una solución. Esta fue pasada a
25 través de una columna de carbón vegetal activado. La colum-
na fue lavada con agua y se efectuó elución con acetona
acuosa al 70%. El eluato fue concentrado a presión reduci-
da para brindar un aceite residual (960 mg). Esta opera-
ción purificadora usando una columna de un carbón vegetal
30 activado fue repetida una vez más, para obtener un aceite
residual (460 mg). El aceite fue disuelto en agua (30 ml)

1 y ajustado a pH 6,5 con una solución acuosa de hidróxido
de sodio l-N. La solución fue concentrada a presión redu-
cida y luego el residuo obtenido se pulverizó con etanol
5 para dar la sal monosódica del ácido 3-(N-benzoil-N-hidro-
xiamino)propilfosfónico en forma de un polvo.

Espectro de absorción NMR (D₂O):

<u>δ (ppm)</u>		
1,8	2,1	(4H, m)
3,77		(2H, t, J=6Hz)
7,57		(5H, s)

10

15

20

25

30

(3) Se instiló cloruro de tienilacetilo (1350 mg) en una solución de ácido 3-(N-hidroxiamino)propilfosfónico (755 mg) y bicarbonato de sodio (1,26 g) en una mezcla de agua (15 ml) y metanol (10 ml) enfriando con hielo y con agitación durante 1,5 hora. Durante este periodo, la mezcla de reacción fue ajustada a pH 7-8 con solución acuosa de bicarbonato de sodio al 5%. La mezcla de reacción fue ajustada a pH 10 y agitada enfriando con hielo durante 45 minutos más. La mezcla resultante fue ajustada a pH 7 con ácido clorhídrico al 10% y se destiló el metanol a presión reducida. El residuo así obtenido fue ajustado a pH 2 con ácido clorhídrico al 10%, lavado dos veces con éter etílico (30 ml) y después extraído tres veces con n-butanol (30 ml). Las fracciones combinadas de n-butanol fueron secadas a presión reducida para dar ácido 3-(N-hidrox-N-tienilacetil)-propilfosfónico (960 mg) en forma de polvo. Este fue cristalizado de una mezcla de etanol y éter etílico, brindando ácido 3-(N-hidrox-N-tienilacetilamino)propilfosfónico (200 mg) en forma de agujas incoloras.

P.F. 128 ~ 131°C (descomposición).

1 (4) Una solución de cloruro de N-benciloxicarbo-
nilaminoacetilo (2,85 g) en éter etílico (5 ml) fue agre-
gada a gotas a una solución de ácido 3-(N-hidroxi-amino)pro-
pilsfosfónico (985 mg) y bicarbonato de sodio (1,51 g) en
5 una mezcla de agua (20 ml) y metanol (20 ml) con agitación
y enfriamiento por hielo. Durante este tiempo, la mezcla
de reacción fue ajustada a pH 7-8 con una solución acuosa
de bicarbonato de sodio al 5%. La agitación se continuo du-
rante una hora, después de lo cual la mezcla se ajustó a
10 pH 10 empleando una solución de hidróxido de sodio 1-N acu-
sa y agitando a la misma a temperatura durante 45 minutos.
La mezcla resultante fue ajustada a pH 7 y el metanol se
destiló a presión reducida. La solución acuosa resultante
se ajustó a pH 2 con ácido clorhídrico al 10% y se lavó
15 con acetato de etilo (30 ml), después de ésto la solución
fue ajustada a pH 1 con ácido clorhídrico al 10% y después
extraída dos veces con n-butanol (30 ml). Las fracciones
combinadas de n-butanol fueron concentradas a presión re-
ducida para dar ácido 3-N-(N-benciloxicarbonilaminoace-
20 til)-N-hidroxi-amino/propilsfosfónico (720 mg) en forma de
cristales. P.F. 101 ~ 105°C.

El ácido 3-N-(N-benciloxicarbonilaminoace-
25 til)-N-hidroxi-amino/propilsfosfónico obtenido fue hidroliz-
ado para dar el ácido 3-(N-aminoacetil-N-hidroxi-amino)pro-
pilsfosfónico, procediéndose de la siguiente manera:

Se agregó ácido acético-bromuro de hidróge-
no al 48% (1 ml) enfriando con hielo, a una solución de
ácido 3-N-(N-benciloxicarbonil-aminoacetil)-N-hidroxi-am-
30 no/propilsfosfónico (200 mg) en ácido acético (1 ml) y la
mezcla reactiva se agitó a temperatura ambiente durante

1 una hora. A la mezcla resultante se agregó éter etílico
seco (20 ml) para precipitar un aceite. El aceite fue sepa-
rado, lavado dos veces con éter etílico seco (10 ml) y lue-
go disuelto en agua (0,5 ml). La solución fue ajustada a
5 pH 4 con piridina, y se adicionó etanol (5 ml) para obte-
ner precipitados. La capa superior fue separada por de-
cantación y los precipitados fueron pulverizados con éter
etílico (10 ml) para obtener ácido 3-(N-aminoacetil-N-hidro-
xiamino)propilfosfónico (40 mg) en forma de polvo.

10 Espectro de absorción infrarrojo (Nujol):
 $\nu_{\text{max}} = 3400 \sim 2600, 1650, 1270, 1220, 1110,$
 $1030, 900 \text{ cm}^{-1}$

Espectro de absorción NMR (D_2O):

15 δ (ppm)
1,6 ~ 2,2 (4H, m)
3,67 (2H, t, J=5Hz)
4,05 (2H, s)

(5)
20 Se instiló ácido fórmico (20 ml) en anhidri-
do acético (40 ml) a 0-5°C en el transcurso de 15 minutos
con agitación. La agitación fue luego continuada a la mis-
ma temperatura durante 10 minutos y después a 45-50°C du-
rante 15 minutos, antes de ser la mezcla enfriada a 0-5°C.
A esta mezcla enfriada se agregó a gotas una solución de
25 ácido 3-(N-hidroxiamino)-propilfosfónico (32,8 g) en ácido
fórmico (60 ml) a la misma temperatura en el curso de 20
minutos. Se agitó durante 45 minutos más a temperatura am-
biente y después la mezcla resultante fue concentrada a
presión reducida. El residuo fue disuelto en etanol (300 ml)
tratado con carbón vegetal activado (6g) y luego filtrado.
30 El filtrado fue diluido con etanol (200 ml) y tratado con

1 amoniaco acuoso al 28 % (28 ml) mediando agitación y enfria-
miento con hielo para obtener un precipitado aceitoso. El
precipitado fue separado por decantación y disuelto en agua
5 (120 ml). La solución acuosa fue tratada con carbón vegetal
activado (4 g) y filtrada. Al filtrado acuoso se agregó
etanol (800 ml) a 80°C y se dejó estar durante la noche a
temperatura ambiente para brindar la sal monoamónica cris-
talina del ácido 3-(N-formil-N-hidroxiamino) propilfosfóni-
co (30,55 g), P.F. 158-160,5°C (desc.). La misma sal de
10 monoamonió (4,35 g) fue adicionalmente recuperada del
agua madre al concentrarla a aproximadamente 100 ml a pre-
sión reducida, mezclando con etanol (300 ml) y dejando es-
tar a temperatura ambiente durante 2 horas.

(6) A una mezcla enfriada de ácido fórmico (2
15 ml) y anhídrido acético (4 ml) a 0 - 5°C, que fue prepara-
da en la misma forma arriba descrita, se agregó por gotas
ácido 3-(N-hidroxiamino) propilfosfónico (3,28 g) y se agi-
tó a temperatura ambiente durante una hora. La mezcla re-
sultante fue concentrada a presión reducida. El residuo
20 aceitoso fue lavado con éter (50 ml x 3) y después disuel-
to en agua (60 ml). La solución acuosa fue ajustada a pH
4,8 con solución acuosa de hidróxido de sodio 1-N y concen-
trada a presión reducida. El residuo fue disuelto en meta-
nol (50 ml) y se añadió etanol (10 ml) a 60°C para obtener
25 un precipitado aceitoso, el cual se separó por decantación.
La solución alcohólica fue tratada con etanol (50 ml) para
brindar precipitados sólidos, que fueron recogidos por fil-
tración, lavados con etanol y secados para rendir la sal
30 monosódica del ácido 3-(N-formil-N-hidroxiamino)-propilfos-
fónico en forma de un polvo (3,52 g). El polvo fue adicio-

1 nalmente purificado por reprecipitación de la siguiente ma-
nera:

5 Una solución de este polvo en metanol (80 ml) fue diluída con etanol (100 ml) a temperatura ambiente y agitando. La agitación se continuó durante la noche a temperatura ambiente para dar precipitados, que fueron filtrados, lavados con etanol y después secados para brindar una sal monosódica purificada de ácido 3-(N-formil-N-hidroxiamino) propilfosfónico (2,50 g).

10 I.R. (Nujol) \checkmark max: 3600-2200; 1675, 1510
1270, 1230, 1165, 1015,
985, 920, 885 cm^{-1}

N.M.R.: δ (ppm) en D_2O :

15 1,2 - 2,2 (4H, m)
3,62 (2H, t, J=6Hz)
7,98 (s)
8,33 (s) 1H

20 (7) A una mezcla enfriada de ácido fórmico (1 ml) y anhídrido acético (2 ml) a 0-5°C, que fue preparada de igual manera a la arriba descrita, se agregó a gotas ácido 3-(N-hidroxiamino)-propilfosfónico (1,64 g), se agitó a temperatura ambiente durante una hora y luego se concentró a presión reducida. El residuo fue disuelto en solución acuosa de hidróxido de potasio 1-N y evaporado a sequedad a presión reducida. El residuo comenzó a cristalizar después de estar a temperatura ambiente durante 3 horas, después de esto fue tratado con metanol, recogido por filtración (1,13 g) y recristalizado de etanol acuoso al 20 % para brindar la sal potásica cristalina del ácido 3-(N-formil-N-hidroxiamino) propilfosfónico (0,73 g), P.F. 202-204°C

25

30

1 (desc.).

I.R. (Nujol) ν max: 2700-2200, 1655, 1560,
1310, 1260, 1220, 1190,
1155, 1125, 1000, 940,
5 890 cm^{-1}

N.M.R.: δ (ppm) en D_2O :

1,25 - 2,3 (4H, m)
3,65 (2H, t, J=6Hz)
8,00 (s)
10 8,35 (s) 1H

(8) A una solución de ácido 3-(N-hidroxiamino) propilfosfónico (2,46 g) en una mezcla de agua (15 ml) y acetona (15 ml) se agregó a gotas anhídrido butírico (4,75 g) en el transcurso de 15 minutos con agitación a temperatura ambiente. Después, la agitación fue continuada a la misma temperatura por una hora más, y la mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo aceitoso fue disuelto en solución acuosa de hidróxido de sodio 1-N (15 ml) y evaporado a sequedad a presión reducida. El residuo fue lavado con éter (50 ml x 3) por decantación, disuelto en etanol (70 ml), calentado a reflujo durante 2 horas y después evaporado a sequedad a presión reducida. El residuo resultante fue triturado con éter y filtrado, brindando un polvo (2,50 g) que fue tratado con acetona (60 ml) caliente (60°C). Los materiales insolubles fueron recogidos por filtración, lavados con una reducida cantidad de acetona y secados para obtener una sal monosódica sólida del ácido 3-(N-butiril-N-hidroxiamino)-propilfosfónico (690 mg) que fue recristalizado desde isopropanol en forma de agujas.

P.F. 182-187°C (descomposición).

1 (9) . Una mezcla de ácido benzoiloxiacético (5,4 g)
y cloruro de tionilo (50 ml) fue agitada a 70-80°C durante
una hora, siendo luego el exceso de cloruro de tionilo des-
5 tilado a presión reducida para obtener cloruro de benzoilo-
xiacetilo. Una solución del cloruro de benzoiloxiacetilo,
más arriba obtenido, en acetona (10 ml) fue instilada en
una solución de ácido 3-(N-hidroxiamino) propilfosfónico
(1,64 g) en una mezcla de agua (16 ml) y acetona (20 ml) en
10 el transcurso de 30 minutos, con agitación y enfriamiento
por hielo, manteniéndose el pH cuidadosamente en aprox. 7-8,
agregando para tal fin gotas de una solución acuosa de bicar-
bonato de sodio al 5 % y continuando con la agitación duran-
te 30 minutos más.

15 Una vez destilada la acetona de la mezcla de
reacción a presión reducida, la solución residual fue ajust-
ada en aproximadamente pH 11-12 y agitada durante una hora
manteniendo el pH en aproximadamente 11-12 con una solución
acuosa de hidróxido de sodio 1-N. La mezcla resultante fue
20 acidificada a aproximadamente pH 2 con ácido clorhídrico al
10 % y lavada dos veces con acetato de etilo. La capa acuo-
sa fue tomada, ajustada a aproximadamente pH 1,5-2 y sometida
a cromatografía de columna sobre carbón vegetal activado.
Después de haber sido la columna lavada con una reducida por-
25 ción de agua, el compuesto objetivo fue eluido con acetona
acuosa al 70 % (volumen/volumen). Se recogieron las fraccio-
nes conteniendo el compuesto objetivo, se ajustaron a pH 5
con una solución acuosa de hidróxido de sodio 1-N y se con-
centraron a presión reducida para obtener la sal monosódica
30 del ácido 3-(N-hidroxiacetil-N-hidroxiamino) propilfosfóni-
co (300 mg) en forma de un polvo.

1 I.R. (Nujol) ν max: 3600-2200, 1640, 1280,
1225, 1130, 1040, 900
cm⁻¹

5 N.M.R.: δ (ppm) en D₂O:
1,3 - 2,2 (4H, m)
3,73 (2H, t, J=8Hz)
4,47 (2H, s)

(10) Se instiló cloruro de cloracetilo (4,52 g) en una solución de ácido 3-(N-hidroxiamino) propilfosfónico (2,46 g) en una mezcla de agua (15 ml) y acetona (15 ml) durante el transcurso de 20 minutos, agitando y enfriando con hielo y manteniendo el pH en aproximadamente 7-8 mediante el agregado de una solución acuosa de bicarbonato de sodio al 5 %. Después de agitar durante una hora más, la mezcla de reacción se ajustó a pH 9 con solución acuosa de hidróxido de sodio y se agitó a temperatura ambiente durante 35 minutos. Una vez destilada la acetona a presión reducida, la solución acuosa fue acidificada a pH 1,8 con ácido clorhídrico al 10 % y evaporada a sequedad a presión reducida. El residuo fue disuelto en etanol (40 ml) y calentado durante 10 minutos a 60°C.

25 La substancia insoluble fue separada y la capa etanólica se dejó estar durante la noche a temperatura ambiente para brindar el ácido 3-(N-cloroacetyl-N-hidroxiamino) propilfosfónico (1,85 g), P.F. 163-165°C (descomposición), cristalino.

(11) Una mezcla de ácido 3-(N-hidroxiamino) propilfosfónico (1,64 g) en solución acuosa de hidróxido de sodio 1-N (10 ml) y sulfato de S-metilisotiourea (1,40 g) en agua (5 ml) fue calentada a reflujo durante 1,5 hora y deja

1 da estar durante la noche a temperatura ambiente, brindan-
do precipitados cristalinos que fueron recogidos por fil-
tración y lavados con agua y luego con etanol para obtener
5 el ácido 3-(1-hidroxiguanidino) propilfosfónico (690 mg),
P.F. 244 - 247°C (descomposición).

(12) Se agregó ácido fórmico (1 ml) por gotas a
anhidrido acético (2 ml) al tiempo de agitar y enfriar con
hielo. La mezcla fue agitada durante una hora a temperatura
ambiente. Subsiguientemente, se agregó ácido 3-(N-metoxiami-
10 no)-propilfosfónico (680 mg) a la mezcla. La mezcla de reac-
ción fue agitada durante 45 minutos y después concentrada a
presión reducida. El residuo así obtenido se disolvió en
solución acuosa de hidróxido de sodio 1-N (4 ml) y luego la
solución fue concentrada a presión reducida para dar un re-
15 siduo que fue disuelto en etanol (50 ml). La solución se con-
centró a presión reducida, brindando un residuo que fue pul-
verizado con acetona para obtener la sal monosódica pulve-
rulenta del ácido 3-(N-formil-N-metoxiamino) propilfosfóni-
co (680 mg).

20 I.R. (Nujol)
∨ max: 3600 - 2300, 1660, 1280, 1230,
1050, 890 cm^{-1}

N.M.R.
25 δ (ppm) en D_2O : 1,3 - 2,3 (4H, m),
3,70 (2H, t, J=6Hz)
3,72 (3H, s),
8,00 (s)
8,42 (s)) 1H

30 (13) A una mezcla de ácido 3-(N-hidroxiamino) pro-
pilfosfónico (1,64 g), agua (16 ml) y acetona (16 ml) se

1 agregó a gotas una solución de cloruro de etoxialilo (2,75
g) en acetona (10 ml) enfriando con hielo en el transcurso
de 45 minutos, con agitación. Durante este tiempo, el pH
5 de la mezcla de reacción se mantuvo en 7-8 con una solución
acuosa de bicarbonato de sodio a 15 %. La agitación se con-
tinuó durante una hora más, evaporándose entonces la aceto-
na a presión reducida. El residuo así obtenido fue ajusta-
do a pH 1,8 2,0 con ácido clorhídrico al 10 % y sometido a
10 una cromatografía de columna usando carbón vegetal activa-
do. El compuesto objetivo fue eluido con acetona acuosa al
70 %. Una vez evaporada la acetona a presión reducida, la
solución resultante fue ajustada a pH 5,2 con solución acuo-
sa de hidróxido de sodio 1-N y concentrada a presión redu-
cida para dar un residuo que fue pulverizado con acetona
15 para rendir la sal monosódica pulverulenta del ácido 3-(N-
etoxalil-N-hidroxiamino) propilfosfónico.

I.R. (Nujol)

20 ν max: 3600 - 2500, 1730, 1640, 1300, 1250,
1130, 1010 cm^{-1}

N.M.R.

25 δ (ppm) en D_2O : 1,32 (3H, t, $J=7\text{Hz}$)

1,5 - 2,3 (4H, m),

3,75 (2H, t, $J=6\text{Hz}$),

4,48 (2H, quarteto, $J=7\text{Hz}$)

(14) Una mezcla de ácido 3-(N-hidroxiamino) pro-
pil-fosfónico (820 mg), bis (trimetilsilil) acetamida (5,0
g), trietilamina (1,01 g) y diclorometano (40 ml) fue agi-
tada a temperatura ambiente durante 2,5 horas. La mezcla
de reacción fue enfriada a 0 - 5°C y se instiló, agitando,
30 cloruro de mesilo (1,15 g). La mezcla reactiva fue agitada

1 durante 1,25 hora y luego concentrada a presión reducida
para dar un residuo, el cual fue disuelto en agua (50 ml).
La solución fue sometida a una cromatografía de columna
5 usando carbón vegetal activado. Una vez lavada la columna
con agua, el compuesto objetivo fue eluido con acetona acuosa
al 70 %. El eluato fue recogido y evaporado a sequedad,
brindando el ácido pulverulento 3-(N-hidroxi-N-mesilamino)-
propilfosfónico (320 mg). Este polvo fue disuelto en etanol
10 (20 ml). A la solución se agregó amoníaco acuoso concentra-
do (0,4 ml) para obtener precipitados que fueron separados
por filtración y secados para rendir la sal monoamónica cris-
talina del ácido 3-(N-hidroxi-N-mesilamino)-propilfosfónico
(220 mg). P. F. 103 - 105°C (descomposición).

15 I.R. (Nujol)

✓ max: 3600, - 2200, 1330, 1320, 1150, 1040,
1010, 960, 930, 890 cm⁻¹

N.M.R.

δ (ppm) en D₂O: 1,4 - 2,2 (4H, m),

3,10 (3H, s)

3,28 (2H, t, J=6Hz)

20 (15) Una mezcla de ácido 3-(N-hidroxiamino) propil-
fosfónico (164 g), bis (trimetilsilil) acetamida (10,0 g) y
diclorometano (32 ml) fue agitada durante 3 horas a tempera-
tura ambiente. En esta mezcla se instiló una solución de clo-
25 ruro de 2-acetoxi-4-clorobenzoilo (2,3 g) en diclorometano
(100 ml) con agitación y enfriando con hielo. La mezcla de
reacción fue agitada a la misma temperatura durante 30 minu-
30 tos y a temperatura ambiente 1,5 horas. La misma fue concen-
trada a presión reducida para brindar un residuo, el cual
fue disuelto en acetato de etilo (80 ml). La solución fue la

1 wada con ácido clorhídrico al 5 % (30 ml). Los lavados se
extrajeron tres veces con acetato de etilo (30 ml). Las
fracciones combinadas de acetato de etilo fueron lavadas
5 con solución acuosa saturada de cloruro de sodio (10 ml),
secadas sobre sulfato de magnesio y evaporadas a sequedad,
brindando un polvo en bruto (4,35 g) de ácido 3- \overline{N} -(2-aceto
xi-4-cloro benzoil)-N-hidroxi-amino $\overline{7}$ propilfosfónico. Este
polvo crudo (1 g) fue disuelto en una mezcla de etanol
10 (30 ml) y amoníaco acuoso concentrado (8 ml). La solución
fue agitada a temperatura ambiente durante 4 horas y des-
pués concentrada a presión reducida para dar un residuo,
que fue disuelto en un reducido volumen de etanol. A la so-
lución se agregó éter para obtener precipitados, que fueron
separados por filtración y secados para obtener la sal mo-
15 noamónica pulverulenta del ácido 3- \overline{N} -(cloro-2-hidroxi ben-
zoil)-N-hidroxi-amino $\overline{7}$ propilfosfónico (430 mg).

I.R. (Nujol)

20 ν max: 3600 - 2200, 1600, 1280, 1110,
1030, 900, 820 cm^{-1}

N.M.R.

δ (ppm) en D_2O ; 1,4 - 2,2 (4H, m)
3,72 (2H, t, J=6Hz)
6,8 - 7,2 (3H, m)

25 (16) Una mezcla de ácido 3-(N-hidroxi-amino) pro-
pilfosfónico (1,64 g), bis (trimetilsilil) acetamida (10 g)
y diclorometano (30 ml) fue agitada a temperatura ambiente
durante 3 horas y enfriada a 0-5°C. A la mezcla se agregó
isotiocianato de metilo (800 mg) enfriando con hielo. La
mezcla de reacción fue agitada a la misma temperatura duran-
30 te una hora y concentrada a presión reducida para dar un

1 residuo. A este residuo se agregó agua (50 ml) y se agitó
a temperatura ambiente durante 30 minutos. Una vez que el
diclorometano remanente había sido separado por evaporación
a presión reducida, se añadió 50 ml adicionales de agua. La
5 solución acuosa fue sometida a cromatografía de columna,
usando carbón vegetal activado. La columna fue lavada con
agua (650 ml) y el compuesto objetivo fue luego eluido con
acetona acuosa al 70 %. El eluato fue concentrado a presión
reducida, brindando cristales que se separaron por filtra-
10 ción, se lavaron con etanol y se secaron para obtener el
ácido 3-N-hidroxi-N- { (N-metil)tiocarbamoil } amino₇ propil-
fosfónico cristalino (320 mg). El lavado etanólico fue con-
centrado a presión reducida, brindando un residuo que fue
pulverizado, conduciendo al mismo compuesto objetivo (450
15 mg).

P.F. 190 - 194°C (desc.).

I.R. (Nujol)

∨ max: 3300, 3200 - 2300, 1560, 1350, 1285,
20 1175, 1020, 1010, 905 cm⁻¹

N.M.R.

δ (ppm) en D₂O; 1,3 - 2,3 (4H, m),
3,05 (3H, s),
4,10 (2H, t, J=6Hz)

25 (17) Una mezcla de ácido 3-(N-hidroxiamino) propil-
fosfónico (1,64 g), diclorometano (30 ml) y bis (trimetil-
silil) acetamida (10 g) fue agitada a temperatura ambiente
durante 3 horas. La mezcla fue agitada y enfriada a 0-5°C
y se le añadió isocianato de fenilo (1,80 g). Se siguió agi-
tando la mezcla de reacción a la misma temperatura durante
30 una hora y a temperatura ambiente durante 3 horas, dejándo-

1 se entonces estar durante la noche. La mezcla resultante
fue concentrada a presión reducida. Al residuo se agregó
5 agua (60 ml), siendo entonces la mezcla agitada a tempera-
tura ambiente durante 3 horas. Los materiales insolubles
fueron separados por filtración y el filtrado se lavó dos
veces con acetato de etilo (50 ml). A la capa acuosa se
agregaron 90 ml adicionales de agua, después de esto la so-
lución acuosa fue sometida a cromatografía de columna, usan-
do vegetal activado. El compuesto objetivo fue eluido con
10 acetona acuosa al 70 %. El eluato fue evaporado a sequedad
a presión reducida, después de esto los cristales resultan-
tes fueron lavados con acetona y secados, brindando el áci-
do 3-(N-hidroxi-N-fenilcarbamoilamino) propil-fosfónico cris-
talino (1,13 g). P.F. 126-130°C (desc.).

15 I.R. (Nujol)

√ max: 3370, 3300 - 2200, 1610, 1590,
1550, 1285, 1230, 1200, 1075, 995,
940 cm^{-1}

20 N.M.R.

δ (ppm) en D_2O ; 1,6 - 2,2 (4H, m)
3,69 (2H, t, J=7Hz)
7,43 (5H, s)

(18) Una solución de clorocarbonato de metilo
25 (3 g) en acetona (10 ml) fue agregada a gotas a una mezcla
de ácido 3-(N-hidroxiamino) propilfosfónico (1,64 g), agua
(16 ml) y acetona (16 ml) en el transcurso de 30 minutos y
enfriando con hielo, agitando. Durante este período, el pH
de la mezcla se mantuvo en aprox. 7-8 con solución acuosa de
30 bicarbonato de sodio al 5 %.

La agitación se continuó a la misma tempera-

1
5
10
gura durante una hora más y después la acetona fue evaporada a presión reducida. La solución acuosa resultante fue ajustada a pH 2 con ácido clorhídrico al 10 % y después sometida a cromatografía de columna usando carbón vegetal activado. El compuesto objetivo fue eluido con acetona acuosa al 70 %. Después de ser separada la acetona por evaporación a presión reducida, la solución acuosa resultante fue ajustada a pH 5,0 con solución acuosa de hidróxido de sodio 1-N y luego concentrada a presión reducida. El residuo fue disuelto en metanol (40 ml) y refluído durante 4 horas. La solución metanólica se evaporó a sequedad para rendir la sal sódica pulverulenta del ácido 3-(N-hidroxi-N-metoxicarbonilamino) propilfosfónico (320 mg).

15 I.R. (Nujol)

∨ max: 3600, - 2200, 1700, 1265, 1170,
1060, 900, 820 cm^{-1}

N.M.R.

20 δ (ppm) en D_2O ; 1,4 - 2,1 (4H, m)
3,63 (2H, t, J=6Hz)
3,76 (3H, s).

25 (19) Una mezcla de ácido 3-(N-hidroxiamino) propilfosfónico (1,64 g), isocianato de potasio (2,43 g) y agua (17 ml) fue agitado a temperatura ambiente durante 3 horas al tiempo de mantenerse el pH en aprox. 5-7 con ácido clorhídrico 3-N. La mezcla reactiva fue ajustada a pH 9 con solución acuosa de hidróxido de sodio 1-N y luego agitada a temperatura ambiente durante 20 minutos. La mezcla resultante fue ajustada a pH 1,8 con ácido clorhídrico 3-N y concentrada a presión reducida. El residuo fue extraído con metanol y el extracto fue concentrado a presión reducida,

30

1 brindando ácido 3-(N-carbamoil-N-hidroxiamino) propil-fos-
fónico (2,50 g). Una parte (1 g) del compuesto objetivo fue
5 disuelta en agua (5 ml) y la solución se hizo pasar a tra-
vés de una columna de resina de adsorción no-iónica Diaion
HP 20 (marca registrada, fabricante Mitsubishi Chemical In-
dustries). El compuesto objetivo fue eluido con agua. Las
fracciones conteniendo el compuesto objetivo fueron recogi-
das y evaporadas a sequedad, brindando el ácido 3-(N-car-
bamoil-N-hidroxiamino)-propilfosfónico (410 mg).

10 N.M.R.

δ (ppm) en D₂O; 1,4 - 2,1 (4H, m),

3,53 (2H, t, J=6Hz).

15 (20) A una mezcla en agitación de ácido 3-(N-hi-
droxiamino)-propilfosfónico (1,64 g), agua (12 ml) y aceto-
na (12 ml) se agregó una solución de anhídrido succínico
(2,5 g) en acetona (10 ml). La mezcla fue agitada a tempe-
ratura ambiente durante 3 horas, después de esto se le
agregó anhídrido succínico (1,5 g) y se siguió agitando du-
rante una hora. Una vez concentrada la mezcla reactiva a
20 presión reducida, el residuo resultante fue lavado tres ve-
ces con acetona (50 ml) y tratado con una columna de carbón
vegetal activado. El compuesto objetivo fue eluido con ace-
tona acuosa al 70 %. El eluato fue concentrado a presión re-
ducida para brindar un residuo (720 mg) que fue disuelto
25 en solución acuosa de hidróxido de sodio 1-N (2,8 ml). La
solución fue evaporada a sequedad para brindar un residuo,
el cual fue pulverizado con etanol para dar ácido 3-(N-3-
carboxi-propionil-N-hidroxiamino) propilfosfónico pulveru-
lento (650 mg).

30 I.R. (Nujol)

ν max: 3600 - 2400, 1710, 1620, 1250,
1140, 1030, 890 cm^{-1}

N.M.R.

δ (ppm) en D_2O ; 1,4 - 2,2 (4H, m), 2,5 - 2,9
(4H, m), 3,73 (2H, t, $J=7\text{Hz}$)

(21) Se instiló ácido fórmico (4,5 ml) en anhídri-
do acético (9,4 ml) a 15-20°C en el transcurso de 3 minu-
tos, bajo agitación. La agitación se continuó a la misma
temperatura durante 30 minutos, se agregó ácido 3-(N-hidro-
xi-amino)propilfosfónico (7,75 g) y la mezcla fue agitada a
la misma temperatura durante 1,5 hora. A la mezcla resultan-
te se agregó benceno (100 ml), después de esto la mezcla
fue agitada durante 10 minutos para precipitar un aceite.
El aceite fue separado por decantación, lavados dos veces
con benceno (50 ml) y después disuelto en agua (25 ml).
A esta solución acuosa se agregó carbonato de calcio (2,37)
a 15-20°C agitando. La solución acuosa resultante fue des-
pués tratada con carbón vegetal activado, el filtrado se
trituró con metanol (300 ml) a 0-5°C para rendir precipita-
dos. Después de agitar durante 30 minutos, los precipitados
fueron recogidos por decantación y disueltos en agua (25 ml).
Un reducido volumen de materiales insolubles fue separado
por filtración, después de éste, al filtrado se agregó a go-
tas metanol (300 ml) al tiempo de agitar a 0-5°C para obte-
ner precipitados. Se continuó agitando durante una hora, los
precipitados se recogieron por filtración, se lavaron con
metanol (20 ml) y se secaron sobre pentóxido de fósforo a
presión reducida para dar el bis[3-(N-formil-N-hidroxiami-
no)-propilfosfonato] de calcio pulverulento (3,72 g).

I.R. (Nujol)

1 ν max: 3600 - 2200, 1660, 1230, 1190, 1100,
1050, 920 cm^{-1}

N.M.R.

5 δ (ppm) en D_2O : 1,3 - 2,4 (4H, m)
3,70 (2H, t, J=6Hz).
8,00 (s) }
8,40 (s) } 1H

(22) Se agregó ácido fórmico (1,67 g) a anhídri-
do acético (1,86 g) a temperatura ambiente, con agitación.
10 Se continuó agitando a temperatura ambiente durante 30 mi-
nutos, agregando a la mezcla una solución de ácido 3-(N-hi-
droxiamino)-trans-1-propenilfosfónico (2,14 g) en ácido
fórmico (7 ml). La mezcla de reacción fue agitada a tempe-
15 ratura ambiente durante 1,5 hora y concentrada a presión
reducida para brindar un residuo, al cual se agregó metanol
(20 ml). Los materiales insolubles fueron separados por fil-
tración y al filtrado se agregó una solución de metanol
(3 ml) de hidróxido de potasio (780 mg), brindando crista-
20 les. Estos fueron separados por filtración y secados para
dar la sal monopotásica cristalina del ácido 3-(N-formil-
N-hidroxiamino)-trans-1-propenilfosfónico (0,76 g). El mis-
mo compuesto objetivo (0,73 g) fue recuperado del agua ma-
dre. P.F. 178-180°C (desc.).

I.R. (Nujol)

25 ν max: 1665, 1250 cm^{-1}

N.M.R.

30 δ (ppm) en D_2O : 4,30 (2H, m)
6,01 (1H, m)
6,38 (1H, m)
6,82 (s) }
8,38 (s) } 1H

1

(23) Se instiló ácido fórmico (2 ml) en anhídrido acético (2,45 ml) a temperatura ambiente, agitando. La agitación se continuó a la misma temperatura durante 30 minutos, se agregó ácido 3-(N-hidroxiamino)propenilfosfónico (3,10 g) a la mezcla. La mezcla reactiva fue agitada a temperatura ambiente durante una hora para ser luego concentrada a presión reducida para brindar un residuo aceitoso, que fue disuelto en agua (25 ml). A la solución acuosa se agregó a gotas una solución de las sales del ácido acético de N,N'-dibenciletildiamina (3,60 g) en agua (15 ml) enfriando con hielo y con agitación. La mezcla resultante fue concentrada a presión reducida, brindando un residuo aceitoso, el cual fue disuelto en agua (30 ml). La solución acuosa fue concentrada a presión reducida a fin de obtener un residuo aceitoso, que se cristalizó con una mezcla de metanol (30 ml) y etanol (40 ml). Los cristales fueron separados por filtración, lavados con etanol (20 ml) y después secados para rendir cristales (3,34 g). Los mismos cristales (1,00 g) fueron recuperados del filtrado y de los lavados al concentrarlos a presión reducida a un volumen de 40 ml y dejar estar el concentrado durante la noche a 4°C. Una parte (3 g) de los cristales combinados, mas arriba obtenidos, fue recrystalizada de una mezcla de agua y etanol (1:6) (40 ml) para rendir N,N'-dibenciletildiamina bis[3-(N-{formil-N-hidroxiamino)propil-fosfonato}] (2,60 g) en forma de agujas.

5

10

15

20

25

30

P.F. 155-157°C (desc.)

I.R. (Nujol)

∪ max: 3400 - 2200, 1665, 1220, 1110, 1020,
935 cm⁻¹

N.M.R.

δ (ppm) en D_2O : 1,3 - 2,1 (4H, m)
3,53 (2H, s)
3,55 (2H, t, J=6Hz)
4,30 (2H, s)
7,53 (5H, s)
7,90 (s) }
8,28 (s) } 1H

(24) Se instiló ácido fórmico (1,19 g) en anhídri-
do acético (1,33 g) a temperatura ambiente con agitación.
Se continuo después con la agitación, a la misma tempera-
tura, durante 30 minutos, agregando al final ácido 5-(N-hi-
droxiamino)-pentilfosfónico (1,83 g) a la mezcla. La mez-
cla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante
una hora y 45 minutos, y luego concentrada a presión redu-
cida para dar un residuo aceitoso. Este último fue disuel-
to en etanol (30 ml) y a la solución se agregó a gotas amo-
niaco acuoso concentrado (2 ml) para producir cristales.
Después de haber agitado durante una hora a temperatura am-
biente la mezcla que contenía los cristales, éstos fueron
separados por filtración y secados, rindiendo la sal mono-
amónica cristalina del ácido 5-(N-formil-N-hidroxiamino)
pentilfosfónico (2,10 g). Una parte (1,8 g) de los crista-
les fue disuelta en agua (6 ml), rindiendo materiales inso-
lubles que fueron retirados por filtración y lavados con
agua. El filtrado y los lavados se combinaron y se agregó
a los mismos etanol (30 ml) calentando a 60°C para obtener
cristales purificados (1,62 g) del mismo compuesto mencio-
nados más arriba.

P.F. 170-175°C (descomposición).

1

I.R. (Nujol)

ν max: 3600 - 2200, 1635, 1190, 1100, 1045,
1015, 945 cm^{-1}

N.M.R.

5

δ (ppm) en D_2O : 1,1 - 2,0 (2H, m)

3,55 (2H, t, J=6Hz)

7,95 (s) } 1H

8,30 (s) }

10

(25) Se instiló ácido fórmico (1,5 ml) en anhídri-
do acético (530 mg) a temperatura ambiente y con agitación.
Esta última fue continuada a la misma temperatura durante
30 minutos, añadiéndose después a la mezcla ácido 2-(N-hi-
droxiamino)-etil-fosfónico (564 mg). La mezcla reactiva fue
agitada a temperatura ambiente durante 2 horas y concentra-
da a presión reducida para brindar un residuo aceitoso. Es-
te fue disuelto en metanol (10 ml) para producir un pequeño
volumen de materiales insolubles, que fueron separados por
filtración. Al filtrado se agregó a gotas una solución de
hidróxido de potasio en metanol (2 ml). La mezcla fue agita-
da durante 30 minutos para obtener cristales, que fueron se-
parados por filtrado y lavados dos veces con metanol (5 ml)
a fin de obtener la sal monopotásica cristalina del ácido
2-(N-formil-N-hidroxiamino)etilfosfónico (630 mg). P.F. 201-
203°C (desc.).

15

20

25

I.R. (Nujol)

ν max: 3600 - 2200, 1650, 1280, 1250, 1230,
1160, 1100, 1020, 920, 880, 795 cm^{-1}

N.M.R.

30

(ppm) en D_2O : 1,7 - 2,4 (2H, m)

3,6 - 4,2 (2H, m)

1
8,00 (s) }
8,31 (s) } 1H

(26) Se instiló ácido fórmico (2,0 ml) en anhídrido acético (2,45 g) a temperatura ambiente, agitando. Se
5 continuó después agitando a la misma temperatura durante 30 minutos y al final de éstos se agregó a la mezcla ácido 3-(N-hidroxiamino)-propilfosfónico (3,10 g). La mezcla reactiva fue agitada durante una hora y concentrada a presión reducida para obtener un residuo, el cual fue disuelto en
10 agua (25 ml). A la solución acuosa se agregó etilendiamina (0,60 g). La mezcla fue concentrada a presión reducida para obtener un residuo, que fue disuelto en agua. La solución acuosa se concentró a presión reducida para producir un residuo y a éste se agregó etanol (30 ml) para obtener cristales. Los cristales fueron separados por filtración y lavados dos veces con etanol (10 ml) para dar bis[3-(N-formil-N-hidroxiamino)propilfosfonato] de etilendiamina cristalino
15 (3,95 g), una parte (3 g) del cual fue cristalizado desde metanol acuoso al 90% para rendir agujas (1 g) del mismo compuesto citado. P.F. 112 - 118°C.

I.R. (Nujol)
 $\nu_{\text{max}} = 3600 - 2000, 1630, 1200, 1120, 1010, 910 \text{ cm}^{-1}$

N.M.R.
25 δ (ppm) en D₂O: 1,3 - 2,1 (4H, m)
3,36 (2H, s)
3,62 (2H, t, J=6Hz)
7,96 (s) }
8,32 (s) } 1H

30 (27) Se instiló ácido fórmico en anhídrido acético

1 co (1,0 ml en 1,2 ml) a temperatura ambiente y con agita-
ción. La agitación se continuó a la misma temperatura du-
rante 30 minutos, agregándose luego ácido 3-(N-hidroxiamino)
propilfosfónico (1,51 g) a la mezcla. Esta última fue agi-
5 tada a temperatura ambiente durante 1,5 hora y concentrada
a presión reducida a fin de obtener un residuo aceitoso,
que fue disuelto en etanol (20 ml). A la solución acuosa se
añadió etanolamina (0,61 g) para precipitar un aceite, el
cual fue separado por decantación y cristalizado con etanol
10 (20 ml), rindiendo cristales. Estos fueron separados por
filtración, lavados con etanol y secados para dar la sal
monoetanolamínica cristalina del ácido 3-(N-formil-N-hidro-
xiamino)propilfosfónico (1,75 g), de la cual una parte
(1,5 g) fue recristalizada desde etanol acuoso al 90% para
15 dar el compuesto purificado en cuestión (1,15 g). P.F. 139-
142°C.

I.R. (Nujol)

∨ max: 3600 - 2200, 3190, 1660, 1190, 1100
1035, 1020, 925 - 880 cm^{-1}

20

N.M.R.

δ (ppm) en D_2O : 1,3 - 2,1 (4H, m)

3,10 (2H, t, J=5Hz)

3,60 (2H, t, J=6Hz)

3,80 (2H, t, J=5Hz)

25

7,96 (s) } 1H
8,32 (s) }

30

(28) A una suspensión de ácido 2-(N-hidroxiamino)
etilfosfónico (564 mg) en agua (3 ml) se agregó por gotas
anhidrido acético (820 mg) a temperatura ambiente. La mez-
cla reactiva fue agitada a la misma temperatura y concen-

1 trada a presión reducida para brindar un residuo aceitoso.
El residuo fue disuelto en agua (5 ml) y la solución acuosa fue concentrada a presión reducida para dar un residuo.
5 Esta operación se repitió dos veces. Subsiguientemente, el residuo obtenido fue disuelto en solución acuosa de hidróxido de sodio 1-N (4 ml). La solución acuosa fue concentrada a presión reducida para obtener precipitados, que se pulverizaron con etanol para obtener el polvo en bruto. Este polvo fue disuelto en agua (10 ml) y la solución acuosa se
10 calentó a 100-110°C durante una hora y se concentró a presión reducida para lograr precipitados, los cuales fueron pulverizados con etanol para dar la sal monosódica cristalina del ácido 2-(N-acetil-N-hidroxiamino)etilfosfónico (380 mg).

15

P.F. 185-192°C (descomposición).

I.R. (Nujol)

√ max: 3600 - 2200 - 1620 - 1230 - 1160, 1040
940, 890, 810 cm⁻¹

N.M.R.

20

δ (ppm) en D₂O: 1,6 - 2,3 (2H, m)
2,12 (3H, s)
3,5 - 4,1 (2H, m)

25

(29) Se agregó ácido fórmico (2,0 g) a anhídrido acético (3,5 g) bajo enfriamiento con hielo y agitación. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y, enfriando con hielo, se agregó a una solución de la sal del ácido clorhídrico del ácido 3-(N-hidroxiamino)-2-metilpropilfosfónico (4,7 g) en agua (10 ml), ajustándose a pH 4,0 una solución acuosa de hidróxido de potasio. La mezcla
30 de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 30

1 minutos y luego concentrada a presión reducida para dar un
residuo, el cual fue disuelto en agua (20 ml). A la solu-
ción se agregó a gotas una solución de hidróxido de pota-
sio (1,3 g) en agua (10 ml). La mezcla fue concentrada a
5 presión reducida para obtener un residuo, el cual fue di-
suelto en agua (20 ml), siendo entonces la solución concen-
trada a presión reducida para dar un residuo. Este fue so-
metido a cromatografía de columna sobre celulosa (volumen
de celulosa: 600 ml, disolvente de desarrollo: alcohol iso-
10 propílico acuoso). El eluato fue concentrado a presión re-
ducida para dar un residuo aceitoso, que fue cristalizado
desde una mezcla de metanol y etanol (1:1 0) para dar la
sal monopotásica cristalina del ácido 3-(N-formil-N-hidro-
xiamino)-2-metilpropilfosfónico (0,95 g).

15 P.F. 128° - 131°C (descomposición).

N.M.R.

1,04 (3H, d, J=6Hz)

1,60 (2H, m)

2,26 (1H, m)

20 3,50 (2H, d, J=6Hz)

8,00 (s) } 1H

8,39 (s) }

(30) Una solución de la sal monosódica del ácido
3-(N-etoxialil-N-hidroxiamino)propilfosfónico (277 mg) en
25 una mezcla de agua (3 ml) y solución acuosa de hidróxido
de sodio 1-N (2 ml) fue agitada a temperatura ambiente du-
rante 4 horas. La mezcla reactiva fue neutralizada con áci-
do clorhídrico (1 ml) y evaporada a sequedad, a presión re-
ducida. El residuo fue extraído con metanol (25 ml). El ex-
30 tracto se evaporó a sequedad a presión reducida, rindiendo

1 la sal disódica pulverulenta del ácido 3-(N-hidroxi-N-oxa
loamino)propilfosfónico (250 mg).

I.R. (Nujol)

∨ max: 3600 - 2100 - 1620, 1280, 1225,

5 1150, 1030, 900 cm⁻¹

N.M.R.

∫ (ppm) en D₂O: 1,30 - 2,30 (4H, m),

3,72 (2H, t, J=7Hz)

(31) Se instiló ácido fórmico (300 mg) en anhí-
10 drido acético (30 mg) con agitación y la mezcla fue agita-
da durante media hora. A esta solución se agregó ácido 2-
hidroxi-3-(N-hidroxi-amino)propilfosfónico (430 mg) y luego
ácido fórmico (0,5 ml), y la mezcla fue agitada durante
15 1,5 hora a temperatura ambiente y después evaporada a se-
quedad a presión reducida. El residuo aceitoso fue disuel-
to en metanol (10 ml) y ajustado a pH 6 - 7 con solución
acuosa concentrada de hidróxido de amonio, brindando preci-
pitados aceitosos que se recogieron por decantación y se
pulverizaron triturándolos con metanol para obtener la sal
20 monoamónica del ácido 3-(N-formil-N-hidroxi-amino)-2-hidro-
xipropilfosfónico (80 mg).

I.R. (Nujol)

∨ max: 3700 - 2200, 1620, 1160, 1000 cm⁻¹

N.M.R.

25 ∫ (ppm) en D₂O; 1,72, 1,92 (2H, d,d, J=6Hz, 17Hz)

3,4 - 3,8 (2H, m)

4,2 (1H, m)

7,90 (s) } 1H

8,32 (s) }

30 (32) Un ácido 3-(N-formil-N-hidroxi-amino)propil-

1 fosfónico aceitoso (12,05 g), que fue preparado mediante
la reacción de ácido 3-(N-hidroxiamino)propilfosfónico
(15,5 g), anhídrido acético (12,3 g) y ácido fórmico (9,8
5 ml) llevada a cabo sustancialmente de la misma manera que
la del ejemplo (31), fue disuelto en agua (80 ml) y trata-
do con hidróxido de magnesio (5,83 g) durante 15 minutos
enfriando con hielo y con agitación.

La mezcla fue filtrada y aproximadamente la
mitad del filtrado fue evaporada a sequedad a presión re-
ducida. El residuo aceitoso fue pulverizado triturándolo
10 con etanol (60 ml) para dar la sal de magnesio del ácido 3-
(N-formil-N-hidroxiamino)-propil-fosfónico (12,05 g), P.F.
> 250°C.

I.R. (Nujol)

15 \checkmark max: 3700 - 2300 + 1660, 1100, 1005 cm^{-1}
(33)

Se obtuvo 3-(N-formil-N-hidroxiamino)propil
fosfonato monoetílico (0,86 g) haciendo reaccionar 3-(N-
hidroxiamino)propilfosfonato monoetílico (0,92 g) con una
mezcla de anhídrido acético (0,66 g) y ácido fórmico (0,60
20 g) de una manera sustancialmente igual a la del ejemplo
(31) durante 2 horas, evaporando a sequedad a presión redu-
cida y cristalizando desde etanol.

N.M.R.

25 δ ppm en D_2O : 1,30 (3H, t, J=7Hz)
1,47 - 2,30 (4H, m)
3,65 (2H, t, J=Hz)
4,08 (2H, m)
7,99 (s) }
8,30 (s) } 1H

30 (34) Se agregó ácido 3-(N-hidroxiamino)propilfos

1 fónico (31,0 g) a una mezcla de anhídrido acético (24,6 ml)
y ácido fórmico (19,6 ml), que había sido preparado de ma-
nera igual a la del ejemplo (31), y se agitó durante 1 ho-
5 ra a temperatura ambiente. La mezcla de reacción fue ágita-
da durante 20 minutos agregando benceno (400 ml) para obte-
ner precipitados aceitosos que fueron recogidos por decan-
tación y lavados con benceno (200 ml) por decantación. El
producto aceitoso fue disuelto en agua (120 ml), tratado
10 con óxido de calcio (11,2 g) durante 15 minutos enfriando
con hielo, y filtrado. El filtrado fue cuidadosamente ajus-
tado a pH 7 con solución acuosa al 20% de hidróxido de so-
dio enfriando con hielo, dejándose estar durante la noche
a temperatura ambiente para brindar cristales de la sal mo-
15 nocálcica del ácido 3-(N-formil-N-hidroxiamino)propilfosfó-
nico (34,6 g), P.F. > 250°C.

I.R. (Nujol)

√ max: 3700 - 2500 - 1650, 1320, 1265, 1220
1145, 1060, 980, 895 cm⁻¹

20 Del agua madre se recuperó un cristal adicio-
nal de la misma sal monocálcica (9,6 g) al condensar dichas
aguas a aproximadamente la mitad de su volumen original.

(35) Se obtuvo un ácido 3-(N-formil-N-hidroxiami-
no)propilfosfónico aceitoso del ácido 3-(N-hidroxiamino)pro-
25 pilfosfónico (9,30 g) y una mezcla de anhídrido acético
(7,4 ml) y ácido fórmico (6,0 ml) procediendo de una mane-
ra substancialmente igual a la del ejemplo (34). Este acei-
te fue disuelto en agua (70 ml) para formar una solución
clara (81ml), de la cual una parte alícuota (27 ml) fue mez-
30 clada con una solución de arginina (3,48 g) en agua (30 ml)
y evaporada a sequedad a presión reducida. El residuo fue

1 triturado con etanol (50 ml) para dar la sal de arginina
sólida del ácido 3-(N-formil-N-hidroxiamino)-propilfosfó-
nico (6,76 g).

I.R. (Nujol)

5 \checkmark max: 3700 - 2200, 1640, 1160, 1030 cm^{-1}

(36) A una mezcla de ácido 3-(N-hidroxiamino)pro-
pilfosfónico (0,775 g), bicarbonato de sodio (0,84 g), agua
(5 ml) y acetona (5 ml) se agregó por gotas una solución de
cloruro de metoxiacetilo (1,05 g) en acetona anhidra (5 ml)
10 con agitación enfriando con hielo. La mezcla de reacción
fue agitada durante 30 minutos a la misma temperatura, ajustada a pH 9,0 con solución acuosa 1-N de hidróxido de sodio
y luego agitada durante una hora a temperatura ambiente.

15 Después de ajustar a pH 3,0 con ácido clorhídrico al 10%,
la mezcla fue evaporada a sequedad a presión reducida. El
residuo aceitoso fue lavado dos veces con acetato de etilo
(porciones de 10 ml cada una) por decantación, y disuelto
en agua (50 ml). La solución acuosa se ajustó a pH 15 con
20 ácido clorhídrico al 10% y pasada a través de una columna
empaquetada con carbón vegetal activado (50 ml). La colum-
na fue lavada con acetona acuosa al 70% y el efluente y los
lavados fueron combinados y evaporados a sequedad a presión
reducida. El residuo aceitoso fue disuelto en una pequeña
25 cantidad de agua, ajustado a pH 5,0 con solución acuosa 1-N
de hidróxido de sodio y evaporada a sequedad para dar la
sal monosódica del ácido 3-(N-hidroxi-N-metoxiacetilamino)
propilfosfónico (0,4 g).

N.M.R.

30

δ ppm en D_2O : 1,36 - 2,08 (4H, m)

3,40 (3H, s)

1

3,64 (2H, t, J=6Hz)

4,36 (2H, s)

5

10

15

20

25

30

(37) A una solución de 3-(N-hidroxiamino)propil fosfonato dietílico (2,80 g) en cloroformo (30 ml) se agregó a gotas una mezcla de anhídrido acético (2,04 g) y ácido fórmico (1,38 g), que fue preparado del mismo modo que en el ejemplo (31), bajo enfriamiento con hielo y agitación. La mezcla reactiva se agitó durante media hora a 0 - 5°C y durante una hora más a temperatura ambiente, siendo luego evaporada a sequedad a presión reducida para brindar un residuo aceitoso, que fue disuelto en una mezcla de metanol (15 ml) y agua (5 ml), ajustada a pH 8 con solución acuosa 1-N de hidróxido de sodio y agitada durante 1,5 hora a temperatura ambiente. El metanol fue destilado desde esta solución a presión reducida, para dar una solución acuosa, que fue ajustada a pH 5 con ácido clorhídrico al 10% y extraída con cloroformo (una vez con una porción de 30 ml y tres veces con porciones de 10 ml). Estos extractos combinados fueron secados sobre sulfato de magnesio y evaporados a sequedad a presión reducida para brindar el 3-(N-formil-N-hidroxiamino)propilfosfonato dietílico en bruto (2,89 g), que fue pasado a través de una columna empaquetada con silicagel (60 g). La columna fue eluida con una mezcla de cloroformo y metanol (25:1 por volumen), y las fracciones conteniendo el compuesto objetivo fueron recogidas y evaporadas a sequedad a presión reducida para dar el mismo compuesto en estado puro (1,71 g).

I.R. (película líquida).

ν max: 3500 (ancho), 1620, 1200, 1030 cm⁻¹

N.M.R.

1

δ ppm en CDCl_3 : 1,36 (6H, t, J=7Hz)

1,5 - 2,4 (4H, m)

3,72 (2H, t, J=6Hz)

4,15 (4H, m)

5

7,30 (s) } 1H

7,95 (s) }

10

(38) Se instiló una solución de cloruro de fenoxiacetilo (3,4 g) en acetona seca (10 ml), en una solución de ácido 3-(N-hidroxiamino)propilfosfónico (1,51 g) en mezcla de solución acuosa 1-N de hidróxido de sodio (30 ml) y acetona (20 ml) enfriando con hielo en el transcurso de 10 minutos, siendo luego la mezcla agitada durante una hora a la misma temperatura, y después ajustada a pH 10 con solución acuosa 1-N de hidróxido de sodio. La acetona fue destilada de la mezcla de reacción, y la solución acuosa remanente fue ajustada a pH 2,0 con ácido clorhídrico al 10% lavada con éter etílico y después ajustada a pH 1,0 con ácido clorhídrico al 10% y saturada con cloruro de sodio. Esta solución fue extraída dos veces con acetato de etilo (porciones de 100 ml cada una) (materiales insolubles -0,2 g producidos en esta etapa fueron recogidos por filtración) y los extractos combinados fueron secados sobre sulfato de magnesio y evaporados a sequedad a presión reducida para dar el ácido 3-(N-hidroxi-N-fenoxiacetilamino)propilfosfónico (0,1 g). Los materiales insolubles antes producidos fueron identificados con el mismo compuesto objetivo de la presente.

15

20

25

30

El rendimiento total fue de 0,3 g.

N.M.R.

δ ppm en CD_3OD : 1,37 - 2,40 (4H, m),

1

e

3,74 (2H, t, J=Hz)

4,90 (2H, s)

6,73 - 7,54 (5H, m)

5

10

15

20

25

30

(39) A N,N-dimetilformamida (0,80 g) se agregó cloruro de tionilo (1,80 g), y la mezcla se agitó durante media hora a 50°C separándose entonces el cloruro tionílico sin reaccionar. Al residuo se agregó una reducida cantidad de cloruro de metileno y se evaporó a sequedad, a presión reducida. Al residuo así obtenido se agregó cloruro metilénico (50 ml) y ácido crotónico (0,86 g) a 30°C, siendo luego la mezcla agitada durante media hora a la misma temperatura. A esta solución se agregó otra de ácido 3-(N-hidroxiamino) propilfosfónico (1,55 g) y N,O-bis(trimetilsilil) acetamida (10 g) en cloruro de metileno (30 ml) a -40°C. La mezcla fue después agitada durante media hora a la misma temperatura, la cual fue gradualmente elevada a 0°C, siendo la mezcla agitada durante 2 horas. La mezcla reactiva fue evaporada a sequedad a presión reducida para brindar un residuo, el cual fue disuelto en agua (30 ml), lavado dos veces con acetato de etilo (30 ml por cada porción) y evaporada a sequedad a presión reducida). El residuo aceitoso fue lavado con acetato de etilo, disuelto en etanol (15 ml) y después ajustado a pH 4,0 con hidróxido de potasio etanólico para precipitar cristales. Estos cristales fueron recogidos por filtración lavados con una reducida cantidad de etanol y secados para dar la sal monopotásica del ácido 3-(N-crotonoil-N-hidroxiamino) propilfosfónico (0,91 g).

N.M.R.

δ ppm en D_2O : 1,26 - 2,30 (4H, m)

1

1,88 (3H, d, J=6Hz)

3,74 (2H, t, J=6Hz)

6,24 - 720 (2H, m)

5

(40) Se obtuvo la sal monoamónica del ácido 3-(N-hidroxi-N-(2-fenilglicoliloil)amino)propilfosfónico haciendo reaccionar ácido 3-(N-hidroxi-amino)propilfosfónico con ácido 2-fenilglicólico, N,N-dimetilformamida y cloruro de tionilo, substancialmente de la misma manera que en el ejemplo (39) y después tratando el compuesto resultante con amoníaco acuoso al 28%.

10

N.M.R.

δ ppm en D₂O: 1,40 - 2,14 (4H, m)

3,68 (2H, t, J=6Hz)

5,70 (1H, s)

15

7,46 (5H, s)

20

(41) A una suspensión de 2-(2,2-dicloro-1-etoxiimino)-2-fenilacético (3,06 g) en cloruro de metileno (20 ml) se agregó pentóxido de fósforo (2,28 g) enfriando con hielo, y la mezcla fue agitada durante 20 minutos a la misma temperatura y después evaporada a sequedad a presión reducida, dando un residuo que fue disuelto en cloruro de metileno (10 ml). Esta solución fue agregada a gotas a una solución de ácido 3-(N-hidroxi-amino)propilfosfónico (1,55 g) y N,O-bis(trimetilsili)acetamida (10 g) en cloruro de metileno (30 ml) a -30 - -40°C en el transcurso de 5 minutos, después de esto la mezcla fue agitada durante media hora a la misma temperatura y durante una hora más a 0°C. La mezcla reactiva fue evaporada a sequedad a presión reducida, arrojando un residuo aceitoso, el cual fue disuelto en agua (30 ml), agitado durante 20 minutos, saturado con cloruro

25

30

1 de sodio y extraído cinco veces con acetato de etilo (20 ml
por porción) y tres veces con n-butanol (30 ml cada vez).
Estos extractos fueron evaporados a sequedad a presión re-
ducida para dar un residuo aceitoso (4,5 g) el cual fue di-
5 suelto en agua (40 ml). Esta solución acuosa se hizo pasar
a través de una columna empaquetada con carbón vegetal ac-
tivado (100 ml) y se eluyó con agua y después con acetona
acuosa al 30%. Las fracciones conteniendo un compuesto ob-
jetivo fueron recogidas y evaporadas a sequedad a presión
10 reducida, brindando un aceite (1,4 g) el cual fue disuelto
en metanol y ajustado a pH 7 con amoniaco acuoso al 28%.
Los precipitados fueron recogidos por filtración y secados
para dar la sal monoamónica del ácido 3- γ -N-hidroxi-N-(2-
hidroxiimino-2-fenilacetil)-amino γ -propilfosfónico (1,30 g).

15

N.M.R.

δ ppm en D₂O: 1,07 - 2,03 (4H, m)

3,54 (t, J=6Hz)

3,88 (t, J=6Hz)

7,55 (5H, s)

} 2H

20

(42) Se obtuvo ácido 3- γ -N-hidroxi-N-{ 2-(1H-te-
traz-ol-1-il)acetil } -amino γ -propilfosfónico (1,75 g) ha-
ciendo reaccionar ácido 3-(N-hidroxiamino)propilfosfónico
(1,55 g) con cloruro de 2-(1H-tetrazol-1-il)acetilo (2,22 g)
en cloruro metilénico (30 ml), substancialmente del mismo
25 modo que en el ejemplo (41). P.F. 157 - 159°C.

N.M.R.

δ ppm en D₂O: 1,47 - 2,36 (4H, m)

3,78 (2H, t, J=6Hz)

5,72 (2H, s)

9,30 (1H, s)

30

1 (43) Se obtuvo la sal monoamónica del ácido 3-(N-
hidroxi-N-nicotinoilamino)propilfosfónico (1,3 g) haciendo
reaccionar ácido 3-(N-hidroxi-amino)propilfosfónico (0,775 g)
5 con cloruro de nicotinoilo (1,23 g) en cloruro de metileno
(15 ml) substancialmente del mismo modo que en el ejemplo
(41), y pasando el compuesto resultante a través de una co-
lumna empaquetada con resina de intercambio de aniones Am-
berlite IR-45 (marca registrada, fabricante: Rohm and Haas)
(20 ml) y eluyendo con amoniaco acuoso 1-N.

10 N.M.R.

8 ppm en D₂O: 1,37 - 2,40 (4H, m)
3,84 (2H, t, J=6Hz)
7,62 (1H, d, d, J=8Hz, 5Hz)
8,14 (1H, double t; J=7Hz, 1Hz)
15 8,46 - 9,10 (2H, m)

(44)

(a) Se obtuvo ácido 3-(N-hidroxi-N-fenil-
glioiloilamino)propilfosfónico haciendo reaccionar ácido
20 3-(N-hidroxi-amino)propilfosfónico (1,55 g) con cloruro de
fenilglioiloilo (1,72 g) en cloruro metilénico (40 ml),
substancialmente de la misma manera que en el ejemplo (41).

Este compuesto fue disuelto en etanol (13 ml)
y ajustado a pH 7,0 con amoniaco acuoso al 28% enfriando
25 con hielo, dejándose estar para obtener la sal monoamónica
del mismo compuesto objetivo (1,94 g).

N.M.R.

8 ppm en D₂O: 1,36 - 2,08 (4H, m)
3,88 (2H, t, J=6Hz)
30 7,36 - 8,08 (5H, m)

(b) A una solución de la sal monoamónica

1 del ácido 3-(N-hidroxi-N-fenilglicoxilamino)propilfosfó-
nico (0,32 g) en agua (9 ml) se agregó borhidruro de sodio
2 (0,04 g) enfriando con hielo, después de esto la mezcla fue
3 agitada durante una hora a temperatura ambiente. La mezcla
4 de reacción fue ajustada a pH 1,0 con ácido clorhídrico al
5 10% y luego evaporada a sequedad a presión reducida. Al re-
6 siduo resultante se agregó etanol (7 ml) y los materiales
7 insolubles fueron separados por filtración. El filtrado fue
8 evaporado a sequedad a presión reducida y el residuo acei-
9 toso remanente fue disuelto en etanol (10 ml), ajustado a
10 pH 7,0 con solución acuosa de amoniaco al 28% y luego eva-
11 porada a sequedad a presión reducida para dar la sal mono-
12 amónica aceitosa del ácido 3-[N-hidroxi-N-(2-fenilglico-
13 loil)amino]propilfosfónico (0,29 g).

15

N.M.R.

δ ppm en D₂O: 1,40 - 2,14 (4H, m)

3,68 (2H, t, J=6Hz)

5,70 (1H, s)

7,46 (5H, s)

20

(45) A una suspensión de ácido 2-hidroxi-3-(N-hi-
droxiamino)propilfosfónico (855 mg) en agua (4 ml) se agre-
gó anhídrico acético (1,02 g) bajo enfriamiento con hielo,
y la mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos a la
misma temperatura. La mezcla de reacción fue evaporada a
25 sequedad a presión reducida para brindar un residuo, el cual
fue disuelto en agua (3 ml) y ajustado a pH 10 con amoniaco
acuoso al 28%, después de esto la solución acuosa fue agita-
da durante 3 horas a temperatura ambiente. Esta solución
acuosa fue ajustada a pH 2 con ácido clorhídrico 1-N y pasa-
30 da por una columna de carbón vegetal activado (50 ml). La

1 columna fue lavada con agua, eluyéndose después con acetona acuosa al 80% (200 ml) para obtener un residuo aceitoso (400 mg), el cual fue disuelto en metanol (5 ml). A esta solución metanólica se agregó hidróxido de sodio (80 mg)
5 en metanol (3 ml) y luego etanol, para obtener un polvo. Este polvo fue recogido por filtración y secado para brindar la sal monosódica del ácido 3-(N-acetil-N-hidroxiamino)-2-hidroxi-propilfosfónico (230 mg).

I.R. (Nujol)

10 ν max: 1630, 1140 cm^{-1}

N.M.R.

δ ppm en D_2O : 1,88 (2H, d, d, J=6Hz, 18Hz)

2,16 (3H, s)

3,65 - 3,90 (2H, m)

15 4,30 (1H, m)

(46) A una suspensión de ácido 3-(N-hidroxiamino)-trans-1-propenilfosfónico (1,53 g) en agua (7 ml) se agregó a gotas anhídrido acético (2,04 g), y la mezcla se agitó durante media hora a temperatura ambiente, evaporándose a sequedad a presión reducida para brindar un residuo, al cual se agregó agua (20 ml) y luego solución acuosa de hidróxido de potasio (10 ml) bajo enfriamiento con hielo. La mezcla fue agitada durante una hora a 100°C y evaporada a sequedad a presión reducida para brindar un aceite de color castaño pálido (1,68 g), al cual se agregó metanol y acetona (7 ml y 2 ml respectivamente). Los materiales insolubles fueron filtrados y el filtrado se ajustó a pH 1 con ácido clorhídrico 1-N, se pasó a través de una columna empaquetada con carbón vegetal activado (50 ml). La columna fue
20 lavada con agua (200 ml) y eluida con acetona acuosa al 80%
25
30

1

(70 ml). El efluente fue ajustado a pH 5,6 con solución acuosa de hidróxido de potasio 1-N y evaporado a sequedad a presión reducida; un residuo aceitoso fue pulverizado con una mezcla de etanol y acetona, rindiendo la sal monopotásica del ácido 3-(N-acetil-N-hidroxiamino)-trans-1-propenilfosfónico (0,40 g).

5

I.R. (Nujol)

∪ max: 1650, 1620 (escalón), 1140 cm^{-1}

N.M.R.

10

δ ppm en D_2O : 2,13 (3H, s)

4,35 (2H, m)

5,70 - 6,60 (2H, m)

15

(47) A una solución acuosa (45 ml) de alumbre de potasio (9,17 g) se agregó la sal monosódica del ácido 3-(N-formil-N-hidroxiamino) propilfosfónico (3,08 g) con agitación y la solución se ajustó a pH 6 - 7 con una solución acuosa de hidróxido al 10 %, siendo luego agitada durante 2 horas a temperatura ambiente. Los materiales precipitantes fueron recogidos por filtración, lavados dos veces con agua (10 ml cada vez) y secadas, para brindar la sal aluminica del ácido 3-(N-formil-N-hidroxiamino) propilfosfónico (2,28 g).

20

I.R. (Nujol)

∪ max: 3700 - 2300, 1640, 1100, 920

25

(48) (a) Preparación del compuesto de partida:

30

1) Se agregó carbonato de potasio pulverizado (160 g) a una solución de 2-hidroximinacetato de etilo (una mezcla de isómeros sin y anti) (152 g) en acetona (500 ml). Se le instiló sulfato de dimetilo (130 g) bajo agitación durante 1 hora a 45 $^{\circ}$ - 50 $^{\circ}$ C y la mezcla fue agi-

1 tada durante 2 horas. Se filtró de un material insoluble
y el filtrado fue concentrado a presión reducida. El mate-
5 rial insoluble filtrado fue disuelto en agua (500 ml) y es-
ta solución se agregó al residuo. La mezcla fue extraída
dos veces con acetato de etilo (300 ml). El extracto fue
lavado dos veces con agua (200 ml) y con una solución acuosa
10 saturada de cloruro de sodio (200 ml) y secada sobre sulfato
de magnesio. El disolvente fue destilado bajo presión
reducida y el residuo fue destilado a presión reducida para
15 dar el aceite incoloro del 2-metoxi-iminoacetato de
etilo (una mezcla de isómeros sin y anti) (145,3 g); P. F.
55° a 64°/0,5 mm Hg.

I.R. (película): 1745, 1695, 1600 cm^{-1}

N.M.R. (CDCl_3) δ

15 δ ppm 4,33 (4H, q, J=8Hz)
4,08 (3H, s)
3,95 (3H, s) 2,40 (3H, s)
1,63 (3H, s)
20 1,33 (6H, t, J=8Hz)

2) Se instiló sulfuril cloruro (235 ml) en
el transcurso de 20 minutos, bajo agitación y enfriamiento
por hielo, en una solución de 2-metixiimino-acetoacetato
de etilo (isómero sin) (500 g) en ácido acético (500 ml) y
25 la mezcla fue agitada durante la noche enfriando con agua.
Se introdujo nitrógeno gaseoso en la mezcla de reacción du-
rante 2 horas y la mezcla resultante fue vertida en agua
(2,5 lts.). Después de extraer con cloruro de metileno
(500 ml) y dos veces con cloruro de metileno (200 ml), los
30 extractos fueron combinados. Los mismos se lavaron con una
solución acuosa saturada de cloruro de sodio y ajustados a

1 pH 6,5 mediante la adición de agua (800 ml) y bicarbonato
de sodio. La capa de cloruro de metileno se separó, se la-
5 vó con una solución acuosa de cloruro de sodio y se secó
sobre sulfato de magnesio. El disolvente fue destilado pa-
ra brindar 2-metoxi-imino-4-cloracetato de etilo (isó-
mero sin) (559 g).

I.R. (película): 1735, 1705 cm^{-1}

3) En el transcurso de 3 minutos, con agi-
tación a temperatura ambiente, se agregó 2-metoxiimino-4-
10 cloracetato (isómero sin) de etilo (50 g) a una solu-
ción de ticúrea (18,4 g) y acetato de sodio (19,8 g) en una
mezcla de metanol (250 ml) y agua (250 ml). Después de agi-
tar durante 35 minutos a 40-45°C, la mezcla de reacción fue
enfriada con hielo y ajustada a pH 6,3 con una solución
15 acuosa saturada de bicarbonato de sodio. Después de agitar
durante 30 minutos a la misma temperatura, los precipitados
fueron recogidos por filtración, lavados con agua (200 ml)
y después con éter diisopropílico (100 ml), siendo luego
secados, brindando cristales incoloros de 2-metoxi-imino-2-
20 (2-amino-1,3-tiazol-4-il) acetato de etilo (isómero sin)
(37,8 g), P.F. 161 a 162°C.

I.R. (Nujol): 3400, 3300, 3150, 1725, 1630,
1559 cm^{-1}

N.M.R. (CDCl_3 , δ)

25 δ ppm 6,72 (1H, s)
5,91 (2H, ancho s)
4,38 (2H, q, J=7Hz)
4,03 (3H, s)
1,38 (3H, t, J=7Hz)

30 4) Una mezcla de anhídrido acético (6,1 g)

1
5
10
15
y ácido fórmico (2,8 g) fue agitada durante 2 horas a 50°C. La mezcla resultante fue enfriada y a la misma, a 15°C, se agregó 2-metoxiimino-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il) acetato de etilo (isómero sin) (4,6 g). Después de haberse agitado la mezcla durante 3,5 horas a temperatura ambiente, se le agregó agua enfriada (100 ml). La mezcla resultante fue extraída con acetato de etilo (200 ml). El extracto fue lavado con agua y luego con solución saturada de bicarbonato de sodio, hasta que el lavado había pasado a ser una solución débilmente alcalina. El extracto fue adicionalmente lavado con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y secado sobre sulfato de magnesio. El disolvente fue destilado y el residuo lavado con éter di-isopropílico, recogido por filtración y secado para brindar 2-metoxi-imino-2-(2-formamido-1,3-tiazol-4-il)-acetato de etilo (isómero sin) (4,22 g), P.F. 122 a 124°C (desc.).

I.R. (Nujol): 3150, 1728, 1700 cm^{-1}

N.M.R. (CDCl_3 , δ)

20
25
 δ ppm 12,58 (1H, ancho s)
 8,95 (1H, s)
 7,17 (1H, s)
 4,42 (2H, q, J=Hz)
 4,00 (3H, s)
 1,37 (3H, t, J=8Hz)

30
5) Una solución de hidróxido de sodio (1,6 g) en agua (30 ml) fue instilada, en el transcurso de 5 minutos y con agitación y enfriamiento con hielo, en una suspensión de 2-metoxiimino-2-(2-formamido-1,3-tiazol-4-il) acetato de etilo (isómero sin) (5,14 g) en agua (60 ml) y la mezcla resultante fue agitada durante 1,5 horas a 10-20°C

1 La mezcla reactiva fue ajustada a pH 7 con ácido clorhídrico 10 % y lavada dos veces con acetato etílico (100 ml).
A la capa acuosa se agregó acetato de etilo (200 ml), y la
mezcla resultante fue ajustada a pH 1 con ácido clorhídrico
5 al 10 % y extraída con acetato de etilo. La capa acuosa fue adicionalmente extraída con acetato de etilo (100 ml).
Se combinaron ambos extractos de acetato etílico, se lavaron los mismos con una solución acuosa de cloruro de sodio (100 ml) y se sécaron sobre sulfato de magnesio. El disolvente fue destilado, brindando ácido 2-metoxi-imino-2-(2-formamido-1,3-tiazol-4-il) acético (isómero sin) (1,85 g), P.F. 152°C (desc.), que fue recristalizado desde acetato de etilo para brindar un compuesto puro, P.F. 167°C (desc.).

15 I.R. (Nujol): 3200, 2800 - 2100, 1950, 1600
cm⁻¹

N.M.R. (d₆-DMSO, δ)

δ ppm 8,60 (1H, s)

7,62 (1H, s)

3,98 (1H, s)

20 b) Preparación del compuesto objetivo de la presente:

Se obtuvo la sal del ácido clorhídrico del ácido 3-N-(2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-metoxiiminoacetil-N-hidroxiamino/propil-fosfónico (3,0 g) haciendo reaccionar ácido 3-(N-hidroxiamino)propilfosfónico (1,40 g) con ácido
25 2-metoxi-imino-2-(2-formamido-1,3-tiazol-4-il)acético (isómero sin) (2,29 g), N,N-dimetilformamida (0,80 g) y oxocloruro de fósforo (1,69 g) substancialmente de la misma manera que en el ejemplo (39), hidrolizando luego el material resultante con ácido clorhídrico (2 ml).

30 N.M.R.

1

δ ppm en D₂O: 1,7 - 2,1 (4H, m)

3,7 - 3,9 (2H,

4,04 (3H, s)

7,04 (1H, s)

5

(49) Se disolvió 342 mg. de ácido 2-hidroxi-3-(N-hidroxi-amino) propilfosfónico en una mezcla de 7 ml. de agua y 3 ml. de metanol. Se añadió gota a gota a la solución 385 mg. de cloruro de acetil tienilo, con agitación y bajo condiciones de enfriamiento por hielo, mientras que se mantuvo la solución a un pH de 7,2 a 7,4 con una solución de bicarbonato de sodio acuoso al 5 %. Después que la mezcla de reacción se agitó en condiciones de enfriamiento por hielo durante 1,5 horas, la mezcla se ajustó a un pH de 10 con una solución de hidróxido sódico acuoso IN, y se agitó durante 2 horas en condiciones de enfriamiento por hielo y a temperatura ambiente durante 3 horas. Después, la mezcla resultante se ajustó a un pH de 4,0 con ácido clorhídrico IN, se lavó con 40 ml. de éter dietílico y se concentró a presión reducida. Al residuo le fue añadido metanol para dar materiales insolubles, que se eliminaron mediante filtración. El filtrado se concentró a presión reducida. A este residuo se añadió 20 ml de etanol y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora para dar unos precipitados, que se separaron por filtración y se secaron para dar 0,59 g. de ácido 2-hidroxi-3-(N-hidroxi-N-tienilacetilamino) propilfosfónico en forma de polvo.

10

15

20

25

I.R. (Nujol)

30

ν max: 3100, 1630, 1245, 1150, 1070, 1010,
980 cm⁻¹

N.M.R.

δ (ppm) en D₂O: 1,85 (2H, d, d, J=7Hz, 18Hz)

3,65 - 4,45 (3H, m)

4,07 (2H, s)

6,94 - 7,13 (2H, m)

7,28 - 7,45 (1H, m)

(50) Se añadió 4 ml. de ácido trifluoroacético a 1,55 g. de ácido 3-(N-hidroxiamino) propilfosfónico. Después que la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos, se añadieron a la mezcla 2,52 g. de anhídrido trifluoroacético con agitación con enfriamiento por hielo. Después la agitación se continuó a la misma temperatura durante 1,5 horas, y se añadió además a la mezcla 2,73 g. de anhídrido trifluoroacético. La mezcla se agitó durante una hora más. Entonces, la mezcla resultante se concentró a presión reducida para dar un residuo, que se disolvió en 10 ml de etanol. La solución se ajustó a un pH de 6 a 7 con amoníaco acuoso, se agitó durante una hora con enfriamiento por hielo y se concentró a presión reducida para dar un residuo, que fue sometido a una columna de cromatografía sobre 100 ml de celulosa. Esta columna se lavó con 200 ml alcohol de isopropilo y después el compuesto se eluyó 200 ml con una mezcla de alcohol de isopropilo y agua (9: 1). El eluato se concentró a presión reducida para dar un residuo, que se pulverizó con una mezcla de etanol y agua para dar 0,2 g de una sal de monoamonio del ácido 3-(N-hidroxiamino)propilfosfónico.

I.R. (Kujol)

ν max: 3100, 1690, 1160, 1050, 910 cm⁻¹

N.M.R.

δ (ppm) en D₂O: 1,5 - 2,3 (4H, m)

3,08 (2H, t, J=6Hz)

(51) Se agitó una mezcla de 1,51 g de ácido fórmico y 1,67 g de anhídrido acético, a temperatura ambiente durante 40 minutos y después se añadió a la mezcla una solución de 1,40 g de ácido 2(R)-hidroxi-3-(N-hidroxi-amino) propilfosfónico en 5 ml de ácido fórmico. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas y después se concentró a presión reducida para dar un residuo, el cual se disolvió en 15 ml de agua. La solución acuosa se ajustó a un pH de 8,0 con una solución de hidróxido sódico acuoso 1N, se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, se ajustó adicionalmente a un pH 5,0 con ácido clorhídrico 6N y se concentró a presión reducida para dar un residuo, que se disuelve en 20 ml de agua. La solución acuosa se ajustó de nuevo a un pH 5,0 y se concentró a presión reducida a la mitad de su volumen. El concentrado se mezcló con 30 ml de polvo de celulosa y después fue sometido a una columna de cromatografía sobre 150 ml de celulosa. La columna se lavó con 200 ml de alcohol isopropílico y una mezcla de alcohol isopropílico y agua (9:1, 300 ml) el compuesto se eluyó con una mezcla de alcohol isopropílico y agua (8:2, 1,1 litros).

El eluato se concentró a presión reducida para dar un residuo, que fue pulverizado con una mezcla de agua, metanol y etanol para dar 350 mg de una sal monosódica en forma de polvo del ácido 3-(N-formil-N-hidroxi-amino)-2(R)-idroxipropilfosfónico.

I.R. (Nujol)

ν max: 3130, 1660, 1140, 1040, 890 cm⁻¹

1
5
5

δ (ppm) en D₂O: 1,85 (2H, d, d, J=6Hz, 18Hz)
3,2 - 3,9 (2H, m)
4,0 - 4,4 (1H, m)
7,95 (s)
8,37 (s)) 1H

Ejemplo para la O-acilación.

10

(1) Se instiló una solución de cloruro de benzoílo (700 mg) en acetona seca (6 ml) en una solución de la sal sódica del ácido 3-(N-formil-N-hidroxi-amino)-propilfosfónico (820 mg) en una mezcla de agua (15 ml) y acetona (15 ml) enfriando con hielo y agitación. Durante este tiempo, el pH de la solución mixta se mantuvo alrededor de 7,5 - 7,7 con hidróxido de sodio en solución acuosa 1-N.

15

La agitación se continuó a la misma temperatura durante 10 minutos, siendo entonces la acetona evaporada a presión reducida. La solución acuosa resultante fue ajustada a pH 3,5 con ácido clorhídrico 1-N, y éter (40 ml) fue agregado luego. Una vez eliminadas las impurezas precipitadas, la capa acuosa fue ajustada a pH 1,6 con ácido clorhídrico 1-N y extraída 3 veces con acetato de etilo (50 ml, 20 ml x 2). Las fracciones combinadas de acetato etílico fueron lavadas con solución acuosa, saturada con cloruro de sodio, secadas sobre sulfato de magnesio y evaporadas a sequedad para brindar cristales que fueron lavados con éter para obtener el ácido 3-(N-benzoiloxi-N-formilamino) propilfosfónico cristalino (620 mg).

20

25

P.F. 149 - 153°C (descomposición)

I.R. (Nujol)

30

∨ max: 3400 - 2100, 1765, 1630, 1250,
1135, 1035, 1010, 980 cm⁻¹

1

N.M.R.

δ (ppm) en CD_3OD ; 1,6 - 2,4 (4H, m)

3,92 (2H, t, J=6Hz)

7,4 - 8,3 (5H, m)

5

8,35 (1H, s)

10

(2) La sal monosódica del ácido 3-(N-formil-N-hidroxi-amino) propilfosfónico (2,05 g) fue disuelta en una mezcla de hidróxido de sodio en solución acuosa -1-N (20 ml), agua (10 ml) y acetona (10 ml). A la solución se agregó a gotas otra de cloruro de p-clorobenzoílo (2,10 g) en acetona seca (5 ml) a 0-5°C con agitación. Se continuó agitando después a la misma temperatura durante 30 minutos, se agregó acetato de etilo a la mezcla de reacción (40 ml) y la mezcla resultante fue ajustada a pH 1 con ácido clorhídrico al 10 %. Se separó la capa de acetato etílico y luego la capa acuosa fue nuevamente extraída con acetato de etilo (20 ml). Los extractos combinados de acetato de etilo fueron lavados con solución acuosa de cloruro de sodio, secado sobre sulfato de magnesio y concentrados a presión reducida para dar un residuo aceitoso, el cual fue cristalizado con éter etílico (40 ml), brindando cristales. Estos fueron separados por filtración, lavados dos veces con éter etílico (10 ml) para producir el ácido 3-[N-(p-clorobenzoiloxi)-N-formilamino]-propilfosfónico (2,71 g).

15

20

25

P.F. 133 - 136°C (desc.).

I.R. (Hujol)

ν max: 3600 - 2400, 1770, 1650, 1240,
1200, 1090, 1010, 970 cm^{-1}

30

N.M.R.

δ (ppm) en CD_3OD : 1,5 - 2,3 (4H, m)

1

3,90 (2H, t, J=6Hz)

7,50, 8,08 (4H, AB_q, J_{AB}=15Hz)

8,33 (1H, s)

5

(3) A una solución de la sal monosódica del ácido 3-(N-formil-N-hidroxiamino) propilfosfónico (2,05 g) en una mezcla de solución acuosa de hidróxido de sodio 1-N (20 ml) y acetona (10 ml) se agregó a gotas una solución de cloruro de N-butirílico (1,56 g) en acetona (7 ml) a 0-5°C con agitación. Después la agitación se continuó a la misma temperatura durante 30 minutos, la mezcla de reacción fue concentrada a presión reducida para brindar un residuo formílico. A este se le agregó etanol (50 ml) para brindar materiales insolubles que fueron separados por filtración. El filtrado fue concentrado a presión reducida para dar un residuo, el cual fue pulverizado con acetona (30 ml), produciendo la sal monosódica pulverulenta del ácido 3-(N-formil-N-n-butiriloxiamino)-propilfosfónico (980 mg).

10

15

I.R. (Nujol)

20

∫ max: 3600 - 2200, 1795, 1690, 1160, 1070, 910, 895 cm⁻¹

N.M.R.

25

∫ (ppm) en D₂O: 1,00 (3H, t, J=7Hz)

1,4 - 2,1 (6H, m)

2,58 (2H, t, J=7Hz)

3,76 (2H, t, J=6Hz)

8,20 (1H, s)

Ejemplo para la esterificación.

30

(1) Se instiló diazometano, en éter etílico, en una solución de ácido 3-(N-acetil-N-hidroxiamino) propilfosfónico (600 mg) en metanol (20 ml) enfriando con hielo

1 hasta que el color amarillo del diazometano en la mezcla
de reacción no desaparecía. El disolvente fue destilado de
la solución a presión reducida. El residuo obtenido se so-
5 metió a cromatografía de columna sobre silicagel con un
eluyente (una mezcla de 19 parte de cloroformo y una parte
de metanol por volumen). Las fracciones conteniendo el com-
puesto objetivo fueron recogidas y concentradas a presión
reducida para ofrecer un residuo de aceite (350 mg) esta
operación purificadora fue repetida una vez más para obte-
10 ner 3-(N-acetil-N-hidroxiamino) propilfosfonato de dimetilo
(260 mg).

Espectro de absorción infrarrojo (película
líquida):

15 ν max = 2600 ~ 3600, 1640, 1230, 1030 cm^{-1}

Espectro de absorción NMR (CDCl_3):

δ (ppm)	
1,6 2,2	(4H, m)
2,13	(3H, s)
20 3,66	(1H, t, J=6Hz)
3,70	(6H, d, J=10Hz)
9,65	(1H, s ancha)

(2) A una solución de la sal monosódica del áci-
do 3-(N-formil-N-hidroxiamino) propilfosfónico (2,05 g) en
25 una mezcla de agua (10 ml) y metanol (50 ml) se agregó a
gotas una solución de diazometano en éter etílico enfrian-
do con hielo con agitación hasta que el citado ácido fos-
fónico no pudo ser detectado mediante cromatografía de capa
fina sobre silicagel. Completada la reacción, la mezcla
30 reactiva fue concentrada a presión reducida, brindando un
residuo formílico. Al residuo se agregó etanol (50 ml) pa-

1 era obtener materiales insolubles, que fueron separados por
filtración. La solución etanólica fue concentrada a pre-
5 sión reducida para dar un residuo, que fue pulverizado con
acetona, produciendo un polvo en bruto (1,47 g). El polvo
fue disuelto en metanol (10 ml) y a la solución se añadió
alcohol isopropílico (40 ml) para obtener precipitados. La
mezcla fue agitada durante 6 horas a temperatura ambiente,
y los precipitados fueron separados por filtración y lava-
10 dos dos veces con alcohol isopropílico (5 ml), dando la
sal monosódica pulverulenta del 3-(N-formil-N-hidroxiamino)-
propilfosfonato metílico (470 mg). El compuesto objetivo
(330 mg) también fue recuperado del filtrado y de los lava-
dos, al concentrarse los mismos a un volumen de (10 ml).

15 I.R. (Nujol)

ν max: 3600 - 2200, 1660, 1230, 1190, 1040,
880 cm^{-1}

N.M.R.

δ (ppm) en D_2O : 1,2 - 2,2 (4H, m)

20 3,58 (3H, d, $J=10\text{Hz}$)

3,75 (2H, t, $J=6\text{Hz}$)

7,97 (s)

8,30 (s) ^{1H}

25 (3) Se obtuvo 3-(N-formil-N-hidroxiamino)-2-
hidroxi-propilfosfonato de dimetilo (170 mg) haciendo reac-
cionar 3-(N-formil-N-hidroxiamino)-2-hidroxipropilfosfóni-
co ácido (200 mg) con diazometano, sustancialmente de la
misma manera que en el ejemplo (1).

N.M.R.

30 δ ppm en CDCl_3

2,17 (2H, d, d, $J=6$ y 18Hz)

1

2,20 (3H, s)
3,81 (6H, d, J=11Hz)
3,6 - 3,9 (2H, m)
4,35 (1H, m)

5

Formación del enlace C-S

10

(1) Una mezcla de ácido 3- $\overline{\text{N}}$ -(2-cloroacetyl)- $\overline{\text{N}}$ -hidroxiamino $\overline{\text{7}}$ propilfosfónico (232 mg), agua (2 ml), hidrocioruro de D,L,-cisteina (176 mg) fue ajustada a pH 8 con una solución acuosa de hidróxido de sodio 1-N y agitada a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla de reacción fue ajustada a pH 3 con ácido clorhídrico, y se agregó etanol (5 ml). Esta mezcla se dejó estar durante la noche en un refrigerador (4°C) para producir cristales, que fueron separados por filtración, lavados con etanol y luego secados para brindar el ácido 3- $\overline{\text{N}}$ -{2-amino-2-carboxietiltio)acetyl}- $\overline{\text{N}}$ -hidroxiamino $\overline{\text{7}}$ -propilfosfónico (240 mg). P.F. 167-169,5°C (desc.).

15

I.R. (Nujol)

20

ν max: 3600 - 2000, 1635, 1600, 1580, 1220,
1170, 1030, 960 cm^{-1}

N.M.R.

25

δ (ppm) en D_2O ; 1,4 - 2,1 (4H, m),
3,1 - 3,3 (2H, m),
3,64 (4H, s ancha),
4,02 (1H, t, J=6Hz).

30

Ejemplo para la fermentación

(1) Un medio de cultivo (100 ml) conteniendo 2 % de almidón, 1 % de harina de semilla de algodón y 1 % de levadura seca fue vertido dentro de cada uno de cinco frascos Sakaguchi de 500 ml y esterilizado a 120°C durante 20 minu-

1 tos. Se inoculó en cada uno de los medios y se cultivó a
30°C durante dos días, una lazada de cultivo inclinado de
5 Streptomyces rubellomurinus FERM recibo Nº 3563 (ATCC Nº
31215). El cultivo resultante fue inoculado a un medio (20
lts.) conteniendo 5 % de almidón soluble, 0,5 % de harina
de semilla de algodón, 2,5 % de harina de gluten, 0,5 % de
levadura seca, 1 % de $MgSO_4 \cdot 4H_2O$, 1 % de KH_2PO_4 y 0,7 %
de $Na_2HPO_4 \cdot 12H_2O$ en un tarro fermentador de 30 lts. que
10 había sido esterilizado a 120°C durante 20 minutos, y se pro-
cedió al cultivo a 30°C durante 3 días.

Una vez completado el cultivo, se agregó
tierra de diatomeas (400 g) al caldo de cultivo y la mezcla
fue filtrada. El filtrado (200 lts) fue concentrado a pre-
15 sión reducida a un volumen de un litro. Al concentrado se
agregó metanol (4 lts) y la mezcla fue agitada para produ-
cir precipitados, que fueron separados por filtración y el
filtrado fue concentrado a un volumen de un litro. El con-
centrado resultante se pasó a través de una columna de un
20 carbón vegetal activado. La solución así tratada fue ajus-
tada a pH 2,0 con una resina de intercambio de cationes,
Duolite C-20 (marca registrada, fabricada por la Diamond
Shamrock Chemical Co.) (tipo H^+ ; 500 ml) y se hizo pasar
por una columna de Duolite A6 (marca registrada, fabricada
25 por Diamond Shamrock Chemical Co.) (tipo OH^-) (500 ml). Sub-
siguientemente, se eluyó con una solución acuosa de hidróxi-
do de sodio 0,1-N (1500 ml). El eluato fue ajustado a pH
2,0 con Duolite C-20 (tipo H^+) y luego pasado por una colum-
na de carbón vegetal activado. El compuesto objetivo fue
30 eluido con acetona acuosa al 70 % (1 lt). Las fracciones con-
teniendo el compuesto objetivo fueron recogidas y concentra

1 das a presión reducida. El residuo así obtenido se ajustó
a pH 6,5 con solución acuosa de hidróxido de sodio 6-N y
5 sometido a cromatografía de columna sobre celulosa (300 ml)
con un eluyente (propanol acuoso al 80 %). Las fracciones con
teniendo el compuesto objetivo fueron recogidas y secadas a
presión reducida para producir un polvo de color blanco
(600 mg). El polvo fue disuelto en un reducido volumen de
10 metanol calentando, agregándose después un reducido volumen
de acetona a la solución. La mezcla se dejó estar durante
la noche a 40°C, brindando cristales que, filtrados y seca-
dos, rindieron la sal monosódica de FR-900098 (300 mg) en
forma de cristales incoloros.

15 (2) Un medio acuoso conteniendo 2 % de almidón
de patata, 1 % de harina de gluten, 1 % de levadura seca y
1 % de licor de maceración de maíz fue ajustada a pH 7,0 con
solución acuosa de hidróxido de sodio 6-N. Luego, cada 100
ml del medio fue vertido dentro de seis frascos Erlenmeyer
de 500 ml, respectivamente, y esterilizado a 120°C durante
20 minutos. Cada uno de los medios fue inoculado con una la-
zada de cultivo inclinado de S treptomyces lavendulae ATCC
31279 y el organismo fue desarrollado sobre un agitador ro-
tatorio a 30°C durante 3 días.

25 Aparte, un medio acuoso (20 litros) conte-
niendo 3% de oleato de metilo, 1% de harina de semilla de
algodón, 1% de germen de trigo, 0,5% de levadura seca, 0,5%
de licor de maceración de maiz, 1% de bifosfato de potasio,
1% de fosfato de sodio secundario, fue vertido dentro de un
30 tarro fermentador de 30 litros y esterilizado a 120°C duran-
te 30 minutos. Al medio se agregó la totalidad del volumen
del caldo de cultivo más arriba obtenido, siendo entonces el

1 organismo cultivado a 30°C durante 3 días. Durante el pe-
riodo de cultivo, la fermentación se condujo agitando el
caldo con un equipo a hélica a razón de 250 rpm, haciendo
5 pasar aire esterilizado a través del caldo en la proporción
de 20 litros/caldo/minuto y manteniendo la presión atmosférica
interna del fermentador a 0,5 (kg/cm²).

Una vez completado el cultivo, el caldo cultivado fue filtrado con ayuda de tierra de diatomeas (2 Kgs.). El filtrado (15 litros) fue ajustado a pH 2,0 con ácido clorhídrico 1-N y pasado a través de una columna de carbón vegetal activado (5 litros). Después de haber sido la columna lavada con agua, se efectuó una elución con acetona acuosa al 70% (4 litros).

El eluato fue concentrado a un volumen de un litro, ajustado a pH 2 con ácido clorhídrico 6-N y luego pasado a través de una columna de resina de intercambio de aniones, Duolite A-6 (tipo OH⁻) (marca registrada, Diamond Shamrock Chemical Co.) (500 ml). Una vez lavada la columna con agua, se efectuó una elución con solución acuosa de hidróxido de sodio 0,1-N (1,5 lt). El eluato fue pasado a través de una columna de resina de intercambio de cationes, Duolite C-20 (tipo H⁺) (marca registrada, Diamond Shamrock Chemical Co.). Después de haber sido la columna lavada con agua, se llevó a cabo una elución con acetona acuosa al 60% (500 ml). El eluato fue concentrado a presión reducida, brindando un residuo aceitoso, que fue sometido a cromatografía de columna sobre celulosa (300 ml) disolvente de desarrollo: acetonitrilo acuoso al 80%. Las fracciones conteniendo el compuesto buscado fueron recogidas y concentradas a presión reducida para brindar un residuo aceitoso, el cual fue ajustado a pH 7,0 con una solución acuosa de hidró-

1 xido de potasio l-N y sometido a cromatografía de columna
sobre celulosa (300 ml) (disolvente de desarrollo: propanol
acuoso al 60%). Las fracciones conteniendo el compuesto ob-
jetivo fueron recogidas y concentradas a presión reducida
5 para dar un residuo aceitoso, el cual fue disuelto en etanol
(2 ml). A la solución se agregó acetona (20 ml) y éter die-
tílico (200 ml) para obtener precipitados, que fueron sepa-
rados por filtración y secados para producir un polvo en bru-
to (150 mg). El polvo fue disuelto en agua (150 ml) y la so-
lución fue ajustada a pH 7 y pasado por una columna de car-
bón vegetal activado (100 ml). La solución así pasada fue
10 concentrada a presión reducida, produciendo un residuo acei-
toso, que fue sometido a cromatografía de columna sobre ce-
lulosa (200 ml) (disolvente de desarrollo: propanol acuoso
al 65%). Las fracciones que contenían el compuesto objetivo
15 fueron recogidas y concentradas a presión reducida, brindan-
do un residuo aceitoso, el cual fue disuelto en metanol (1
ml). La solución fue calentada a 50°C y a la misma se agre-
gó acetona (10 ml). Se dejó estar la mezcla durante la no-
che a 4°C para obtener cristales, que fueron recogidos por
20 filtración y secados para dar la sal monopotásica de FR-31705
(5 mg) en forma de agujas.

(3) Cada 100 ml de un medio acuoso conteniendo 1%
de almidón de patata, 1% de glicerol, 1% de harina de semi-
llas de algodón y 1% de levadura seca se vertió dentro de
25 diez frascos Erlenmeyer de 500 ml y se esterilizó a 120°C
durante 20 minutos. Se inoculó en el medio una lazada cada
una de cultivo inclinado de Streptomyces lavendulae ATCC
31279, respectivamente, y el organismo fue cultivado sobre
30 un agitador rotatorio a 30°C durante 3 días.

1 Aparte, 80 litros de un medio acuoso conte-
niendo 3% de oleato de metilo, 1% de harina de semillas de
algodón, 1% de germen de trigo, 0,5% de licor de maceración
de maiz, 0,5% de levadura seca, 1% de bifosfato de potasio
5 y 1% de fosfato de sodio secundario, se vertieron dentro de
un fermentador bajo la forma de un tarro de 100 litros de
capacidad, siendo luego esterilizados a 120°C durante 30 mi-
nutos. Dentro de este medio se inoculó la totalidad del vo-
lumen del caldo cultivado según se obtuvo más arriba, y el
10 organismo fue desarrollado a 30°C durante 72 horas. Duran-
te el periodo de cultivo, la fermentación se condujo agitan-
do el cultivo con un equipo de hélice en una relación de
130 RPM, pasando aire esterilizado a través del caldo a ra-
zón de 80 litros/caldo/minuto y manteniendo la presión at-
15 mosférica interna del fermentador a 1 (kilógramo/cm²).

 Completado el cultivo, el caldo cultivado
fue filtrado con ayuda de tierra diatomácea (5 kgs). El fil-
trado (70 litros) fue ajustado a pH 2 con 6NHCl y luego tra-
tado con carbón vegetal activado (20 litros). La elución se
20 llevó a cabo con acetona acuosa al 20%. La acetona fue eli-
minada del eluato a presión reducida. La resultante solu-
ción acuosa se ajustó a pH 2 con resina de intercambio de
cationes, Duolite C-20 (tipo H⁺) y luego pasada a través de
una columna de resina de intercambio de aniones, Duolite
25 A-6 (tipo OH⁻). La elución se llevó a cabo con amoniaco
acuoso 0,2-N. El eluato se ajustó a pH 6 y se liofilizó pa-
ra producir un polvo en bruto (100 g) que fue disuelto en
agua (3 litros). La solución fue ajustada a pH 2 con ácido
30 clorhídrico 6-N y tratada con carbón vegetal activado (6 li-
tros). La elución se llevó a cabo con amoniaco acuoso 0,03-N.

1 El eluato conteniendo el compuesto objetivo y concentrado a
presión reducida, tuvo un volumen de 1 litro. El concentra-
do se ajustó a pH 2, siendo adicionalmente concentrado a
5 presión reducida y después sometido a una cromatografía de
columna sobre celulosa (1 litro). La columna fue lavada con
acetona (1 litro). Después, se efectuó una elución con ace-
tona acuosa al 97% para proveer el eluato conteniendo FR-
31705, empleandose acetona acuosa al 95% para obtener el
10 eluato conteniendo FR-900136. El eluato conteniendo a este
último fue neutralizado con una solución acuosa de hidróxi-
do de sodio 1-N y se concentró a presión reducida para ob-
tener un residuo, el cual fue pulverizado con una mezcla de
acetona y éter dietílico para obtener la sal monosódica de
FR-900136 (50 mg) como un polvo.

15 (4) Diez frascos Erlenmeyer de 500 ml conteniendo
100 ml de un medio acuoso conteniendo 1% de almidón de
patatas, 1% de glicerol, 1% de harina de semillás de algo-
dón y 1% de levadura seca fueran esterilizados a 120°C du-
rante 20 minutos. En cada uno de los frascos se inoculó una
20 lazada de cultivo inclinado de Streptomyces rubellomurinus
subsp. indigoferus ATCC 31304, después de ésto el organismo
fue cultivado sobre un agitador rotatorio a 30°C durante
tres días.

25 Aparte, un medio acuoso (70 litros) conte-
niendo 2% de almidón soluble, 0,25% de licor de maceración
de maiz, 0,25% de levadura seca, 0,5% de harina de semillas
de algodón, 0,5% de gérmen de trigo, 0,5% de KH_2PO_4 , 0,5%
de $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ y 0,000125% de $\text{COCl}_2 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$, fue vertido
dentro de un tarro fermentador de 100 litros y esterilizado
30 a 120°C durante 30 minutos. Al medio se agregó la totalidad

1 del volumen del caldo de cultivo más arriba obtenido, sien
do entonces el organismo desarrollado a 30°C durante 3 días.
Durante el período de cultivo, la fermentación se condujo
5 agitando el cultivo con un equipo a hélice a razón de 300
RPM, pasando aire estéril a través del caldo a razón de 70
litros/caldo/minuto y manteniendo la presión atmosférica
interna del fermentador en 0,5 (kg/cm²).

Después de completado el cultivo, el caldo
10 cultivado fue ajustado a pH 2,8 con ácido clorhídrico 6-N
para obtener precipitados, que fueron separados por filtra-
ción. El filtrado se pasó por una columna de carbón vegetal
activado (10 litros). Después, la elución fue llevada a ca-
bo con acetona acuosa al 70 % (20 litros). El eluato fue
15 concentrado a presión reducida para obtener un residuo, al
cual se agregó agua para obtener una solución acuosa (15
litros). La misma fue pasada a través de una columna de
DEAE-Sephadex, (tipo H⁺) (8 litros) (marca registrada, fa-
bricada por Pharmacia A.B.) que, previamente fue tratada
20 con 1/100 M de solución reguladora de fosfato (pH 6,0).
Se efectuó después una elución con solución acuosa de clo-
ruro de sodio 0,3 M (10 litros). El eluato fue ajustado a
pH 3,3 con ácido clorhídrico 6-N y después pasado a través
de una columna de carbón vegetal activado (2 litros). A la
solución así pasada se agregó agua, de modo que el volumen
25 total fue de 30 litros. La solución acuosa resultante fue
ajustada a pH 2,8 con ácido clorhídrico 6-N y después pasa-
da por una columna de carbón vegetal activado (7 litros).
La elución se condujo con acetona acuosa al 70 %. Las frac-
ciones activas se recogieron, se ajustaron a pH 6,0 con so-
30 lución acuosa de hidróxido de sodio 6-N y concentradas, a

1 presión reducida, a un volumen de 100 ml. El concentrado
fue sometido a una cromatografía de columna sobre celulosa
(1 litro). La columna fue desarrollada con propanol acuoso
5 al 75 % (2 litros) para dar la fracción (A) y luego desarro-
llada con propanol acuoso al 70 % (2 litros) para dar la
fracción (B).

10 La fracción (A) fue concentrada a presión re-
ducida a un volumen de 40 ml y el concentrado resultante
se pasó a través de una columna de Sephadex G-15 (1 litro)
(marca registrada, fabricada por Pharmacia A.B.) y luego so-
metido a una cromatografía de columna sobre celulosa. La co-
luma fue desarrollada con propanol acuoso al 80 %. Las frac-
ciones activadas se recogieron y se concentraron a presión
15 reducida a efectos de obtener un residuo, el cual fue liofi-
lizado para brindar la sal monosódica de FR-900098 (300 mg)
en forma de un polvo blanco.

20 La fracción (B), según fuera obtenida más
arriba, se concentró a presión reducida, a un volumen de 60
ml y el concentrado resultante fue pasado a través de una
columna de Sephadex G-15 (1 litro) y luego sometido a una
cromatografía de columna sobre celulosa. La columna fue de-
sarrollada con propanol acuoso al 75 %. Las fracciones acti-
vas fueron recogidas y evaporadas a sequedad para brindar el
25 polvo blanco de la sal monosódica de FR-33289 (600 mg).

Ejemplos para la composición antimicrobiana

(i) Preparación para inyectar

30 (1) Las cantidades requeridas de antibióti-
co estéril, sal monosódica de ácido 3-(N-acetil-N-hidroxi-
mino)propilfosfónico, fueron distribuídas en frascos, de mo-
do que contuvieran 500 mg del ingrediente activo. Los fras-

1

Los frascos fueron sellados herméticamente para excluir bacterias. En las ocasiones en que los frascos deben ser usados, se les agrega 2 ml de agua destilada esterilizada inyectable, y el frasco queda apto para ser administrado.

5

Sustancialmente de la manera ya descrita en el precedente ejemplo (1), se preparó un preparado inyectable de un antibiótico, según queda ilustrado en los siguientes ejemplos (2) a (4).

10

(2) Como ingrediente activo para inyectar se utilizó la sal monoamónica del ácido 3-(N-formil-N-hidroxiamino)propilfosfónico (250 mg).

15

(3) Como ingrediente activo para la inyección se usó la sal monopotásica del ácido 3-(N-formil-N-hidroxiamino)-trans-1-propenilfosfónico (250 mg).

20

(4) Como ingrediente activo para la inyección se usó la sal monosódica del ácido 3-(N-acetil-N-hidroxiamino)-2-hidroxi-propilfosfónico (500 mg).

(5) Como ingrediente activo para la inyección se usó la sal monopotásica del ácido 3-(N-formil-N-hidroxiamino)-2-hidroxi-propilfosfónico (250 mg).

(ii) Preparación para tabletas

(1) Una formulación adecuada para una tableta consiste de la siguiente mezcla:

25

Sal monosódica del ácido 3-(N-formil-N-hidroxiamino)propilfosfónico	200 mg
Manitol	400 mg
Almidón	50 mg
Estearato de magnesio	10 mg

30

(iii) Preparación para cápsulas

Sal monopotásica del ácido 3-(N-formil-N-

1	Hidroxiamino) propilfosfónico	300 mg
	Esterato de magnesio	15 mg

5 Los citados ingredientes se mezclaron y luego se introdujeron en una cápsula de gelatina dura, de manera convencional.

(iv) Preparación para una suspensión aceitosa

	Sal monosódica de ácido 3-(N-formil-N-hidroxiamino)-propilfosfónico	200 mg
10	Cera Lanette SX (marca registrada)	50 mg
	Parafina blanda	100 mg
	Azul brillante FCF	25 mg

15 Los citados ingredientes fueron mezclados con parafina líquida de manera que completaron 3 gramos, para obtener un preparado para infusión.

En resumen, la Patente de Invención que se solicita deberá recaer sobre las siguientes:

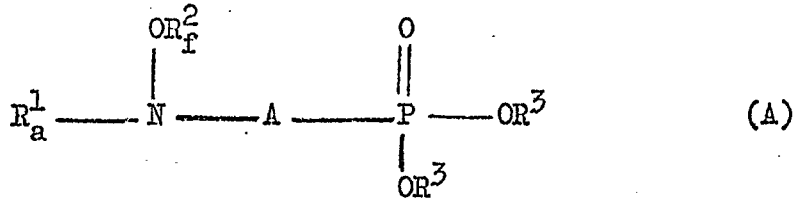
20

25

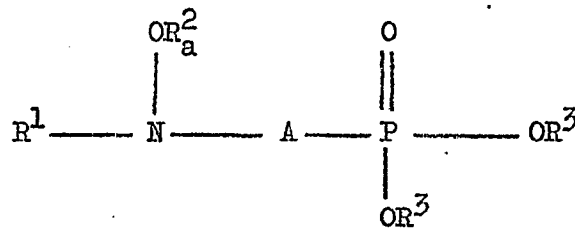
30

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de derivados del ácido N-acilhidroxiaminohidrocarbonfosfónico de fórmula



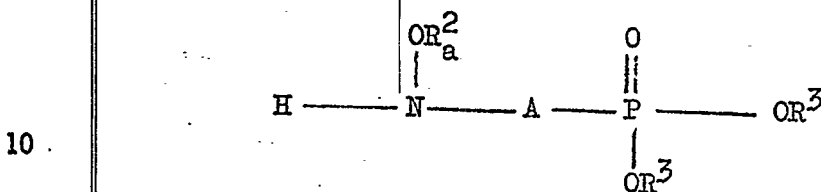
donde R_a^1 es acilo, R_f^2 es hidrógeno, alquilo inferior o acilo, R^3 es hidrógeno o un residuo del éster y A es alquileno inferior, alquilenilo inferior o hidroxialquilenilo (inferior), cuyo procedimiento comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula



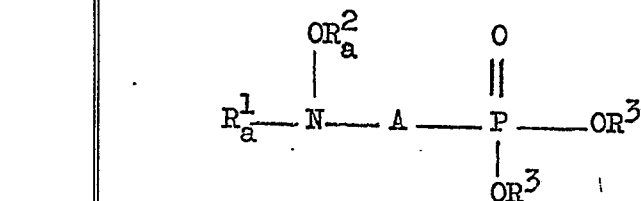
donde R^1 es hidrógeno, R_a^2 es alquilo o hidrógeno, R^3 es hidrógeno o un residuo del éster y A es alquilenilo inferior o hidroxialquilenilo (inferior); o R^1 es acilo, R_a^2 es hidrógeno, R^3 es hidrógeno o un residuo del éster y A es alquilenilo inferior, alquilenilo inferior o hidroxialquilenilo (inferior), con un agente acilante; y opcionalmente, cuando el compuesto resultante es un compuesto donde R^3 es hidrógeno en la fórmula anterior (A), convertir el compuesto resultante en su sal, o hacer reaccionar al compuesto resultante con un agente esterificante para dar un compuesto donde R^3 es un residuo del éster en la

1 fórmula anterior (A); o cuando el compuesto resultante es
un compuesto donde R^3 es un residuo del éster en la fórmula
anterior (A), hidrolizar dicho compuesto resultante para
5 dar un compuesto donde R^3 es hidrógeno en la fórmula ante-
rior (A).

2. Un procedimiento según la reivindicación 1, en
donde un compuesto de fórmula:



15 donde R_a^2 es hidrógeno o alquilo, R^3 es hidrógeno o un
residuo del éster y A es alquileno inferior, alquencileno in-
ferior o hidroxil alquencileno (inferior), se hace reaccionar
con un agente acilante, para dar un compuesto de fórmula:



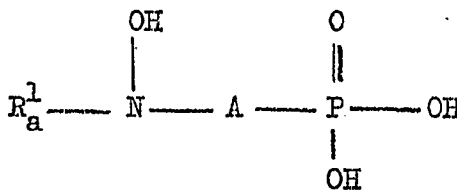
donde R_a^1 , R_a^2 , R^3 y A son cada uno de ellos como se definió
anteriormente.

25 3. Un procedimiento según la reivindicación 2; en don-
de R^3 es hidrógeno y A es alquileno inferior o alquencileno
inferior.

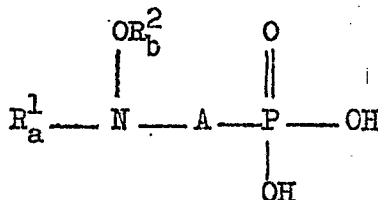
4. Un procedimiento según la reivindicación 3, en don-
de R_a^2 es hidrógeno y A es alquileno inferior.

30 5. Un procedimiento según la reivindicación 4, en don-
de R_a^1 es formilo, butirilo, hidroxiacetilo, cloroacetilo o
carbamiidoilo y A es trimetileno.

1 6. Un procedimiento según la reivindicación 1, en
donde un compuesto de fórmula



donde R_a^1 y A son cada uno de ellos como se definen en la
reivindicación 1, se hacen reaccionar con un agente aci-
lante para dar un compuesto de fórmula



15 donde R_a^1 y A son cada uno de ellos como se definen anterior-
mente, y R_b^2 es acilo.

7. Un procedimiento según la reivindicación 6, en
donde A es alquileno inferior o alquenileno inferior.

20 8. Se reivindica por último como objeto sobre el que
ha de recaer la patente de invención que se solicita por:

UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DEL ACIDO
N-ACILHIDROXIAMINOHIDROCARBONFOSFONICO.

25 Todo conforme queda descrito y reivindicado en la
presente memoria descriptiva que consta de doscientas seis
páginas mecanografiadas.

Madrid, 27 de Julio de 1.977
BERNABEO UNGRIA

