

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA

Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

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

ES

|                           |           |
|---------------------------|-----------|
| 11) NUMERO                | 471.822   |
| 22) FECHA DE PRESENTACION | 17-7-1978 |

A1

PATENTE DE INVENCION

| 30) PRIORIDADES: | 32) FECHA  | 33) PAIS     |
|------------------|------------|--------------|
| 31) NUMERO       |            |              |
| 31339/76         | 27-7-1976  | Gran Bretaña |
| 42222/76         | 11-10-1976 | "            |
| 25700/77         | 20-6-1977  | "            |

|                         |                                 |                                    |
|-------------------------|---------------------------------|------------------------------------|
| 47) FECHA DE PUBLICIDAD | 51) CLASIFICACION INTERNACIONAL | 62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISORIA |
|                         | C07F/A61K                       | 461.084                            |

54) TITULO DE LA INVENCION

UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DEL ACIDO N-ACILHIDROXIAMINOHIDROCARBONFOSFONICO.

71) SOLICITANTE (S)

FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO., LTD.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

No. 3, 4-chome Doshomachi, Higashi-ku, OSAKA-SHI, Japón.

72) INVENTOR (ES)

Yoshio Kuroda; Masakuni Okihara, Eiko Iguchi, Hatsuo Aoki, Hiroshi Imanaka, Takashi Kamiya, Masashi Hashimoto, Keiji Hemmi y Hidekazu Takeno, todos de nacionalidad japonesa.

73) TITULAR (ES)

74) REPRESENTANTE

DON BERNARDO UNGRIA GOIBURU

es

POOR QUALITY



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

(1) Re: acilo para  $R^1$  y  $R^2$

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

10 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, pivaloilo, etc.);

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

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

alcanosulfonilo inferior (por ejemplo, metilo, etanosulfonilo, propanosulfonilo, etc.);

25 alcoxicarbonilo inferior con 2 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, butoxicarbonilo, isobutoxicarbonilo, etc.);

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

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

1 alquilcarbamimidoílo (por ejemplo metilcarbamimidoílo, etc.); oxalo;

alcoخالilo 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, hidroxil-imino, 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 alcanóilo 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, tolilo, 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(alquenoílo 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-fenilglicilo, etc.);

arenosulfonilo (por ejemplo bencenosulfonilo, tosililo, naftalenesulfonilo, etc.);

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

ar(alcoxi inferior) carbonilo (por ejemplo benciloxicarbonilo, etc.);

10 arilcarbamoílo (por ejemplo, fenilcarbamoílo, naftilcarbamoílo, etc.);

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

15 En el ácido aromático precedentemente ejemplificado, la mitad hidrocarburo aromático (particularmente la mitad arilo) y/o la mitad hidrocarburo alifático (particularmente la mitad alcano) puede tener optativamente uno o más sustituyentes apropiados, tales como los mismos ejemplificados como sustituyentes apropiados para el grupo alquilo y la mitad alcano mencionados precedentemente. Particularmente, siendo el acilo aromático preferido con tales sustituyentes puede ser ejemplificado por aroílo sustituido por halógeno e hidroxilo, o halógeno y aciloxi o lo similar, y ar(alcanoílo inferior) sustituido por hidroxilo, hidroximi-

20 no, dihaloalcanoíloximino o similares.-

25 ariltiocarbamoílo (por ejemplo, feniltiocarbamoílo, etc.);

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

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

1

prende:

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, tenoilo, 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  $R^2$

"Ar(alquilo inferior)" puede incluir mono-, di- o tri-fenil (alquilo inferior) tal como bencilo, fenetilo, benzhdriilo, 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.),

30

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

(4) Re: alquileo inferior para A

5 "alquileo inferior puede incluir un grupo alquileo inferior (inferior) de cadena recta o ramificada que contiene hasta 6 átomos de carbono, que también puede ser representados por la fórmula:  $-(C_nH_{2n})-$  en donde n es un número entero de 1 a 6, tal como metileno, etileno, trimetileno, metiletileno, tetrametileno, 1-metiltrimetileno, 2-etiletileno, pentametileno, 2-metiltetrametileno, ixopropiletileno, hexametileno, y similares y particularmente preferido puede ser el alquileo que tenga hasta 4 átomos de carbono y el más preferido puede ser el que tenga 3 átomos de carbono (por ejemplo, trimetileno).

15 (5) Re: alquilenilo inferior para A

20 "alquilenilo inferior" puede incluir un grupo alquilenilo inferior (inferior) de cadena recta o ramificada que contiene hasta 6 átomos de carbono, que también puede ser representado por la fórmula:  $(C_nH_{2n-2})$  en donde n es un número entero de 2 a 6, tal como vinileno, propenileno (por ejemplo, 1-propenileno, 2-propenileno), 1-metilpropenileno, 2-metilpropenileno, butenileno, 2-etilpropenileno, pentenileno, hexenileno y similares, y particularmente preferido puede ser un alquilenilo con hasta 5 átomos de carbono y más preferido puede ser uno que tenga 3 átomos de carbono (por ejemplo, 1-propenileno).

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

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

1        tivo es sustituido con un grupo hidroxil 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-hidroxi-2-metiltrimetileno, hidroxi-  
10        pentametileno (por ejemplo, 2-hidroxipentametileno), hidro-  
xihexametileno (por ejemplo, 2-hidroxihexametileno) y simi-  
lares. Particularmente, en cuanto a tales hidroxialquile-  
nos, el preferido puede ser hidroxil(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-  
30        trihalosilano, dialquilarilhalosilano, trialcoxihalosilano,  
dialquilaralquilhalosilano, dialcoxidihalosilano, trialco-



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

(1) Formación del enlace C-P

(2) Formación del enlace C-N

(3) Formación de la función hidroxiamino

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

(1) Hidrólisis (I)

(2) Hidrólisis (II)

(3) N-acilación

(4) O-acilación

(5) Esterificación

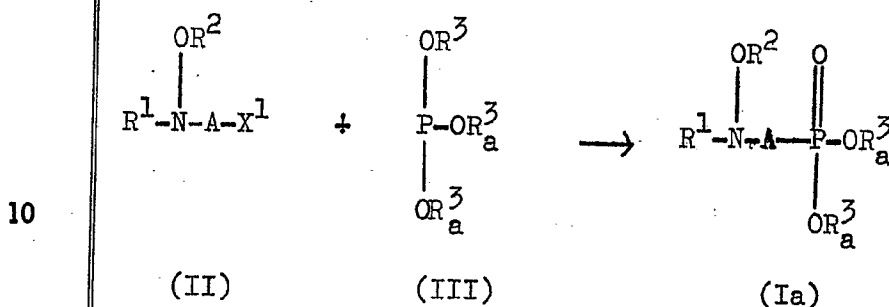
(6) Formación de enlace C-S

25  
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 tales 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 compuesto (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-toluensulfonamida, se preparan por el método descrito en el Bulletin of the Chemical Society of Japan, Vol. 45, página 1462 (1972), y los otros compuestos nuevos también se pueden preparar de manera similar al mismo. El método detallado para preparar dichos nuevos compuestos se mencionará en la Preparación de compuestos de partida, que se describirá en adelante.

20 La reacción de este procedimiento se puede realizar en presencia o ausencia de disolventes. Los disolventes preferidos pueden incluir a los convencionales tales como el benceno, tolueno, xileno, piridina, dimetilsufóxido, N,N-dimetilformamida, etc. La reacción es llevada a cabo generalmente dentro del margen de temperatura ambiente a calentamiento.

25 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, sodio, potasio, etc.), metal alcalinotérreo (por ejemplo, calcio, magnesio, etc.), hidruro de metal alcalino (por

30

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  
5 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)undeceno-5, etc.), sal de amonio cuaternario (por ejemplo, triton B, etc.) y similares.

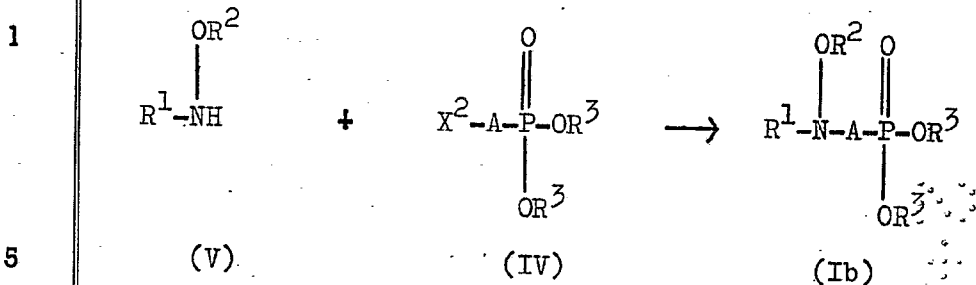
10 Se pueden seleccionar las condiciones óptimas para la reacción del compuesto de partida, disolvente y/o base a ser usados.

15 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  
20 de un disolvente y una base. Por otra parte, en el caso de usar trialquillfosfito 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 R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y A, tienen cada uno el significado da  
do precedentemente, y

X<sup>2</sup> es un residuo de ácido.

10 Son ejemplos preferidos de residuos de ácido para X<sup>2</sup> del compuesto (IV) los mismos que se ilustraron para X<sup>1</sup> precedentemente. Además, debe quedar enterdido que los ejemplos preferidos de los grupos definidos para R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, 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 compuestos (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  
10 más adelante.

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), trialkilamina (por ejemplo, trietilamina) compues-  
to diazabicyclo (por ejemplo 1,5-diazabicyclo (3,4,0) none-  
no-5, 1,5-diazabicyclo(5,4,0)endeceno-5, etc.) y simila-  
res.

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

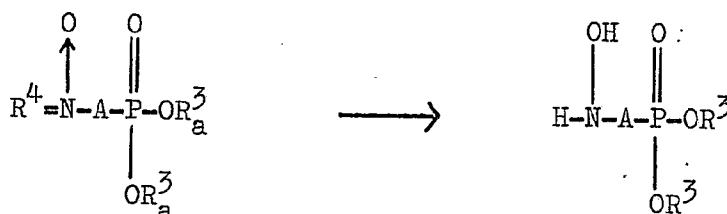
1 A es un grupo hidroxialquileno se usa en esta reacción,  
es preferible llevar a cabo la reacción protegiendo dicho  
grupo hidroxilo con un grupo fácilmente separable tal como  
5 tetrahidropiraniolo y similares. En tal caso, el compuesto  
(Ib) se puede obtener en forma de un compuesto (IV) que  
tiene grupo hidroxilo protegido sobre el grupo alquileno del  
mismo. Y tal grupo protector se puede hidrolizar fácilmente  
de manera convencional como se describe en los ejemplos  
de trabajo siguientes.

10 Se pueden seleccionar condiciones óptimas de  
reacción de las condiciones de reacción precedentes, de  
acuerdo con las clases de compuesto de partida, disolvente,  
y/o base a ser usados.

15 El compuesto (Ib) ó la sal del mismo, se puede  
aislar y purificar de manera convencional según lo explicado  
en el procedimiento precedente I(1) y el siguiente  
Procedimiento I(3), respectivamente.

(3) Función de formación de hidroxiamino

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



25 (VII)

(Ic)

en el cual  $\text{R}^3$ ,  $\text{R}_a^3$  y A, tienen cada uno los significados  
dados precedentemente, y

$\text{R}^4$  es alquilideno.

30 Los ejemplos preferidos de alquilideno para  $\text{R}^4$   
del compuesto de partida (VII), pueden incluir un alquili-

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

5 Además, debe quedar entendido que los ejemplos 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 alcanal- 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 preparación del compuesto de partida (VII) se debe consultar en la Preparación de compuestos de partida descrita más adelante.

15 La hidrólisis es realizada de manera convencional, 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 bromhídrico, ácido sulfúrico y similares y un ácido orgánico tal como ácido fórmico, ácido trifluoroacético y similares.

20 La hidrólisis generalmente se lleva a cabo en cualquier disolvente que no tenga influencia perjudicial sobre la reacción, por ejemplo, agua, metanol, etand, propanol, isopropanol, ácido acético y similares, y preferiblemente es llevada a cabo a temperatura ambiente o bajo calentamiento.

25 Se observa que en este procedimiento, el grupo

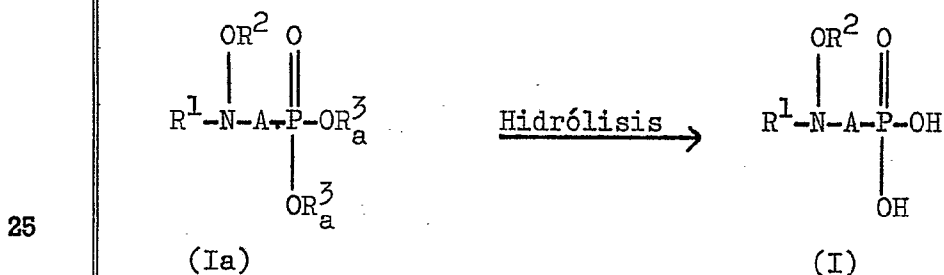
1 éster (es decir,  $-OR_a^3$  en el cual  $R_a^3$  es un residuo del  
éster) en el grupo fosfónico del compuesto (VII) puede ser  
hidrolizado ocasionalmente para producir compuesto de áci-  
do fosfónico (Ic), en el cual  $R^3$  es hidrógeno junto con  
5 la ruptura hidrolítica del enlace C=N, y este 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 e inor-  
gánico, tal como formiato, acetato, trifluoroacetato, p-  
10 toluensulfonato, hidrocloreuro, 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:



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

30 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 (I) se puede preparar hidrolizando el compuesto (Ia) o la sal de adición de ácido del mismo. Son ejemplos apropiados de la sal de adición de ácido los mismos que se ilustraron precedentemente en la explicación de la sal del compuesto (I).

5

El método de esta hidrólisis incluye a los convencionales tales como una hidrólisis en presencia de un ácido orgánico o inorgánico y un método de combinación que comprende la transformación del éster exceptuando el éster silílico del compuesto (Ia) en un éster silílico y la subsiguiente hidrólisis del éster silílico residual.

10

La hidrólisis se puede realizar preferiblemente en presencia de un ácido orgánico o inorgánico tal como el ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido trifluoroacético, ácido fórmico y similares, que se puede emplear en una hidrólisis convencional bajo condiciones ácidas.

15

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

20

Además, en el caso de que el éster del compuesto (Ia) (es decir  $-OR_a^3$  en el cual  $R_a^3$  es un residuo del éster) sea el éster alquílico inferior (es decir  $-OR_a^3$  en el cual  $R_a^3$  sea alquilo inferior) o el éster de ar(alquilo inferior), el compuesto deseado (I) también se puede preparar transformando dicho éster de alquilo inferior o un éster de ar(alquilo inferior) en el éster silílico (es decir  $-OR_a^3$  en el cual  $R_a^3$  es un residuo del compuesto silí-

25

30

1 lico) por la reacción del compuesto (Ia) y un compuesto silílico en el primer paso y luego por hidrólisis subsiguiente 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 trialquilhalosilano, dialquildihalosilano, alquiltrihalosilano, dialquilarilhalosilano, triarilhalosilano, dialquilaralquilhalosilano, dialcoxihalosilano, trialcoxihalosilano y similares.

10 La reacción del compuesto (Ia) con el compuesto de sililo, es llevada a cabo generalmente en presencia de disolventes, o en ausencia de ellos, bajo condiciones anhidras. Los disolventes preferidos incluyen al tetrahydrofurano, dioxano, benceno, piridina, cloroformo, diclorometano, N,N-dimetilformamida, dimetilsufóxido y similares.

15 No hay limitaciones a la temperatura de la reacción para la reacción del compuesto (Ia) con un compuesto de sililo y esta reacción preferiblemente es realizada bajo 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 manera similar a la ilustrada precedentemente para el método de hidrólisis directa de este procedimiento y es realizada preferiblemente tratando dicha mezcla de reacción, sin aislamiento del producto resultante, directamente con agua.

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

1 lo definido para R<sup>2</sup> 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.

10 Cuando, en esta reacción, se usa un compuesto  
de partida (Ia) en el cual A es un grupo hidroxialquileo,  
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  
por la hidrólisis de acuerdo con este procedimiento, para  
proveer el compuesto deseado (I) en el cual A es un grupo  
hidroxialquileo, y este caso también se incluye dentro  
del alcance de este procedimiento.

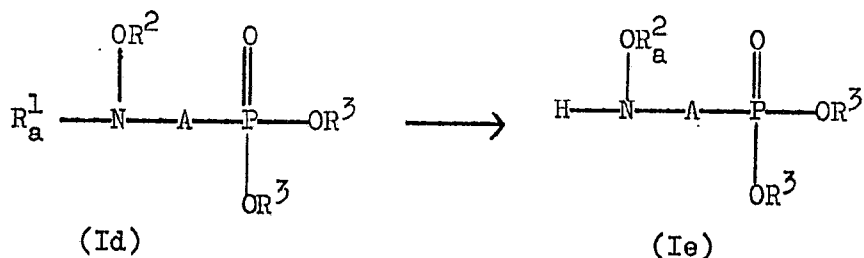
15 El compuesto (I) se puede aislar y purificar  
de manera convencional en la forma libre o en forma de sal  
con un ácido orgánico o inorgánico, tal como p-toluensul-  
fonato, hidrocioruro, hidrobromuro, sulfonato y similares,  
o la sal con una base orgánica o inorgánica, tal como sal  
20 sódica,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

25 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.

#### (2) Hidrólisis (II)

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

30



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  
tetraetilamonio, hidróxido de dimetildibencilamonio, etc.)  
o similares.

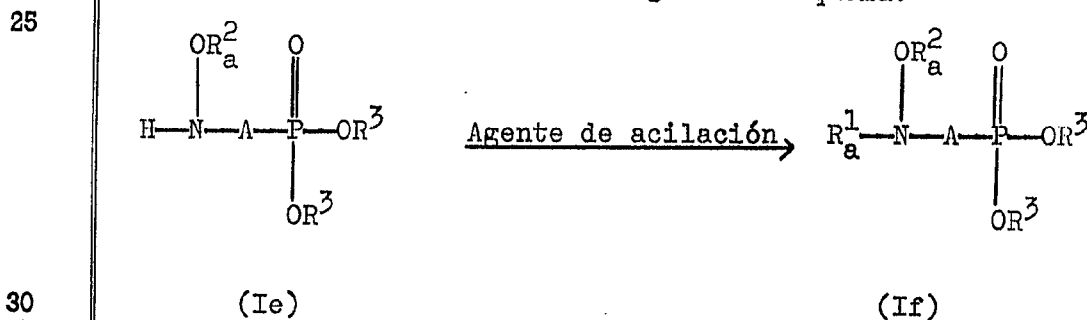
5 En este procedimiento, uno o dos de los ésteres  
en el grupo fosfono (es decir  $-OR^3$  en el cual  $R^3$  es un  
residuo del éster del compuesto (Id) puede ocasionalmente  
ser sometido a hidrólisis para ser transformado en el gru-  
po hidroxilo (es decir,  $-OR^3$  en el cual  $R^3$  es hidrógeno), 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-toluensulfo-  
nato, hidrocioruro, hidrobromuro, sulfato o similares, o  
15 de sal con una base orgánica o inorgánica, tal como sal só-  
dica, sal potásica, sal cálcica, sal de trietilamina y si-  
milares.

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

### (3) N-Acilación

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



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.

15 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.

20 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;  
25 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 R<sup>1</sup> 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 azida 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 dialquilsos-  
fórico, fenilsosfórico, difenilsosfórico, dibencilsosfóri-  
co, ácido fósforo halogenado, ácido dialquilsosfórico,  
ácido sulfuroso, ácido tiosulfúrico, ácido sulfúrico, áci-  
do monoalquilcarbónico, ácido carboxílico alifático (por  
25 ejemplo, ácido acético, ácido pivalico, 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 oxiclорuro de fósforo, tricloruro de fósforo, etc.), cloruro de tionilo, cloruro de oxalilo, sal de 2-etil-7-hidroxibencisoxazolio, hidróxido de 2-etil-5-(m-sulfofenil)-isoxazolio, (cloruro de clorometilen)-dimetilamonio, 2,2,4,4,6,6,-hexacloro-1,3,5,2,4,6-triazatрифosforina, 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  
carbono (por ejemplo tetracloruro de carbono, tetrabromu-  
ro de carbono, etc.) o un complejo de N,N-dimetilformami-  
5 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-metilpirrolidona y 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,0-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 o 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, propanol, isopropanol y similares y preferiblemente bajo condiciones bastantes suaves tales como temperatura ambiente o bajo enfriamiento.

5 La hidrólisis se puede llevar a cabo preferiblemente en presencia de una base tal como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, y similares y de un ácido tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido trifluoroacético, ácido fórmico y similares.

10 Estos casos también se incluyen 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, es un ácido que tiene un grupo oxalilo(-COCO) (por ejemplo arilglioxiloilo) y similares, dichos compuestos también se pueden transformar mediante una reducción convencional en el compuesto acilo correspondiente del cual el grupo acilo para  $R_a^1$  es un acilo que tiene un grupo hidroximetilencarbonilo (-CH-CO-) (por ejemplo, arilglicolaílo etc.), y similares  $\overset{\text{OH}}{\text{S}}$ .

20 La reducción preferiblemente se lleva a cabo con un agente reductor tal como borohidruro de metal alcalino (por ejemplo borohidruro de sodio, etc.), un hidruro de metal alcalino y aluminio (por ejemplo, hidruro de litio y aluminio, etc.), una combinación de metal alcalino y alcohol y similares, en un disolvente convencional tal como agua, metanol, etanol, éter, tetrahidrofurano, benceno y similares, desde enfriamiento hasta el punto de ebullición del disolvente a ser usado.

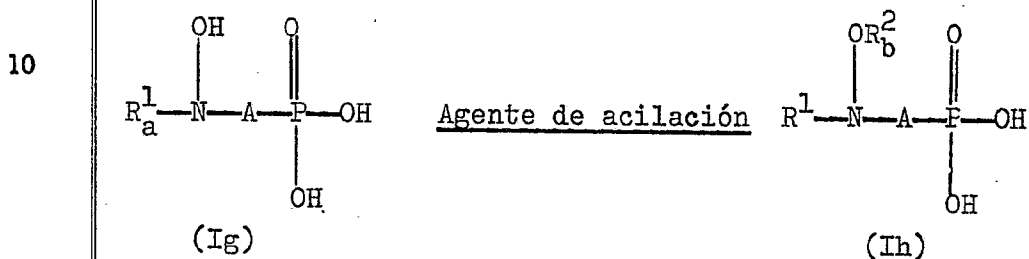
30 Estos casos también se incluyen dentro del al

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.

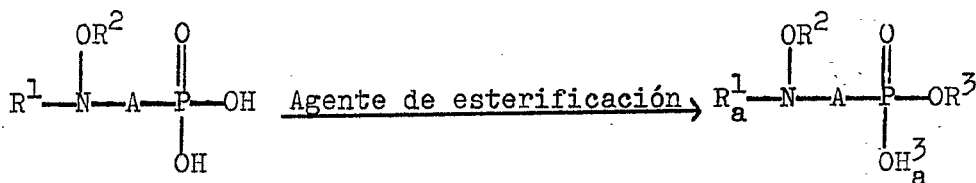
30 Los ejemplos apropiados del ácido orgánico ( $R_b^2 - \text{OH}$ ) y sus derivados reactivos, son iguales a los ilus

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 realizados 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 significado 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 fosfónico del mismo con un agente de esterificación. Son ejemplos apropiados de las sales de los compuestos (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, anhídrido de ácido, amida activada, un éster activado y similares.

1 El agente de esterificación a ser usado en  
este procedimiento, puede incluir un alcohol tal como un  
alcanol 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 alcanol inferior,  
ar(alcanol 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 háluro 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, metanosulfonato de tolueno, etc.); un sulfato tal como dialquilsulfato (por ejemplo sulfato dimetilico, sulfato dietilico, etc.) y similares.

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

10 La reacción, de acuerdo con este procedimiento 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 proceso de N-acilación, II(3).

15 En el caso de la reacción del ácido fosfónico 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 preferiblemente en presencia de un agente de condensación. Los ejemplos preferidos de tal agente de condensación, pueden incluir los dados en la explicación para el proceso de N-acilación, II(3), y además, tricloroacetoni-trilo, cloruro de p-toluensulfonilo, cloruro de isopropilbencenosulfonilo, cloruro de pivaloilo, alfa-bromocianoacetamida y similares.

25 La reacción de este procedimiento generalmente se realiza dentro del margen de temperatura de enfriamiento a la ambiente.

El compuesto (Ij), se puede aislar y purificar de manera convencional, como se explicó precedentemente.

30

(6) Formación del enlace C-S



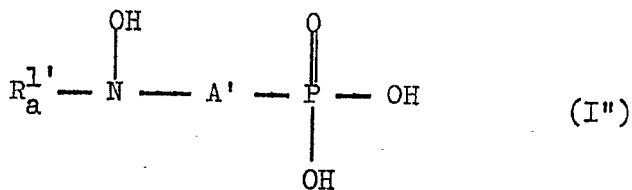
1       cohol (por ejemplo metanol, etanol, propanol, etc.), ben-  
ceno, tolueno, piridina, dimetilsulfóxido, N,N-dimetilforma-  
5       mida y similares. La reacción preferiblemente es llevada a  
cabo, dentro del margen de temperatura de la ambiente al  
calentamiento.

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 ( $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2-$ ) 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 FF-  
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 (19) en cantidades masivas. Para la producción en cantidades  
20 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  
25 producción del compuesto (I"). 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  
30 grandes tanques asépticamente. El medio en el cual se produce

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

5 La agitación y aireación de la mezcla de cultivo se puede realizar en una variedad de formas. La agitación 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 pasaje de aire esterilizado a través del medio. La aireación, se puede efectuar haciendo pasar aire esterilizado a través de la mezcla de fermentación.

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

15 El compuesto (I") puede ser recuperado del medio de cultivo, por medios convencionales, que son usados 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 filtrado, que es obtenido por filtración o centrifugación del caldo, por un método convencional tal como concentración bajo presión reducida, liofilización, extracción con un disolvente, ajuste del pH, tratamiento con una resina (resina de intercambio aniónico o catiónico, resina de adsorción 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. *indigoferus* 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. *indogerus* recién  
15 aislada de una muestra de suelo recogida en la ciudad de Koganei, Tokyo, Japón.

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 Fermentación 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  
25 esporas:

Ramificación monopódica.

(2) Forma de hifas formadoras de esporas:

Recta o curvada (Rectiflexibles)

(3) Número de esporas:

10 - 50 esporas

30 (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

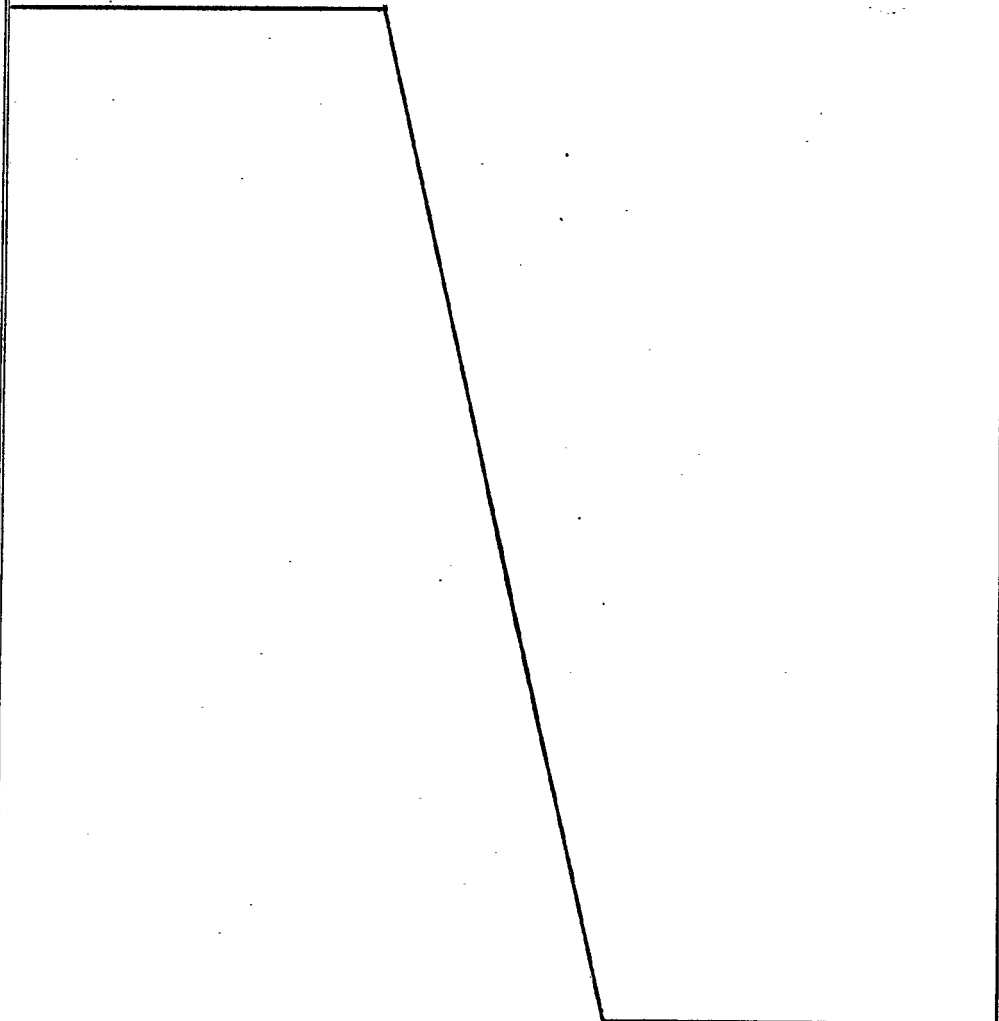
La cepa tiene las siguientes características culturales cuando es cultivada sobre medios como los indicados a continuación a 30°C durante 10 a 14 días.

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                   | incolore,<br>pequeñas colonias        | Ninguno                 |
| 5  | Agar de Glucosa-asparagina                    | Gris rosado, corto<br>algodonoso      | amarillo pálido,<br>pequeñas colonias | ninguno o<br>vestigios  |
| 10 | Agar de glicerina-asparagina                  | Ninguno                               | crecimiento escaso                    | ninguno                 |
|    | Agar de almidón-sales<br>inorgánicas          | gris-gris rosado,<br>corto algodonoso | amarillo pálido<br>colonias           | ninguno                 |
| 15 | Agar de tirosina                              | ninguno                               | crecimiento escaso                    | ninguno                 |
|    | Agar de nutrientes                            | ninguno                               | crecimiento escaso                    | ninguno                 |
| 20 | Agar de levadura-extracto<br>de malta         | blanco-rosado,<br>corto algodonoso    | amarillo pálido<br>pequeñas colonias  | ninguno                 |
|    | Agar de harina de avena                       | gris rosado,<br>corto algodonoso      | amarillo pálido<br>pequeñas colonias  | ninguno                 |
| 25 | Glucosa de peptona con<br>punzado de gelatina | blanco-rosado<br>corto algodonoso     | incolore                              | ninguno                 |
|    | Leche   | débil crecimiento<br>superficial      | amarillo pálido                       | ninguno o<br>vestigios  |
| 30 | Agar de peptona-levadura<br>hierro            | ninguno                               | escaso crecimiento                    | ninguno                 |

\* a temperatura ambiente durante 20 días.

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

\* a temperatura ambiente durante 20 días.

| <u>Micelio aéreo</u>               | <u>Crecimiento Vegetativo</u>      | <u>Pigmento soluble</u> |
|------------------------------------|------------------------------------|-------------------------|
| huy 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 | 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 melanoides. 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.

30

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 espora: lisa

(3) Tamaño de espora: 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

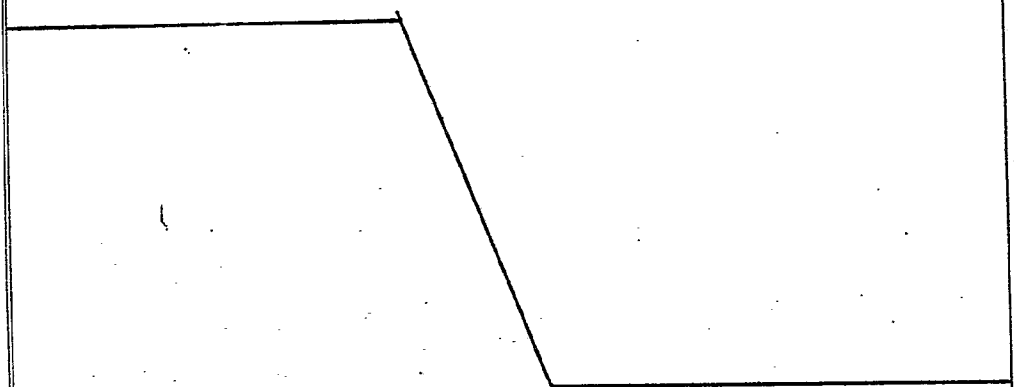
20

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 vegetativo   | Pigmento soluble                |
|----|---|---|--|---------------------------------|
| 1  | (1) Agar sacarosa-nitrato                 | blanco a gris, muy delgado, polvoriento   | incoloro pequeñas colonias   | ninguno                         |
| 5  | (2) Agar glucosa-asparagina               | gris rosado, corto algodonoso             | amarillo pálido pequeñas colonias                                      | ninguno o vestigios amarillos   |
| 10 | (3) Agar de glicerina-asparagina          | ninguno                                   | escaso crecimiento   | ninguno                         |
| 15 | (4) 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 |
|    | (5) Agar de tirosina                      | ninguno                                   | escaso crecimiento   | ninguno                         |
|    | (6) Agar de nutrientes                    | ninguno                                   | escaso crecimiento   | ninguno                         |
|    | (7) Agar de levadura-extracto de malta    | blanco, delgado y polvoriento             | amarillo pálido a pardo amarillento pálido, borde rugoso, color indigo | ninguno                         |
| 20 | (8) Agar de harina de avena               | gris rosado, corto algodonoso             | amarillo pálido pequeñas colonias                                      | ninguno                         |
|    | (9) Agar de Bennett                       | Blanco a gris rosado, polvoriento         | amarillo pálido a ligeramente indigo, pequeñas colonias                | ninguno                         |
| 25 | (10) Glucosa-peptona, punzado de gelatina | blanco a rosado, corto algodonoso         | incoloro, débil crecimiento  | ninguno                         |
|    | (11) Agar peptona-levadura hierro         | ninguno                                   | incoloro a ligeramente indigo, débil crecimiento                       | ninguno                         |
| 50 | (12) Leche                                | blanco, muy delgado, polvoriento          | amarillo pálido, crecimiento sobre aro superficial                     | ninguno o vestigios             |

|    | <u>Medio</u>                              | <u>Micelio aéreo</u>                      | <u>Crecimiento vegetativo</u>                     |
|----|---|---|---|
| 1  | (1) Agar sacarosa-nitrato                 | blanco a gris, muy delgado, polvoriento   | incoloreo<br>pequeñas c                           |
| 5  | (2) Agar glucosa-asparagina               | gris rosado, corto algodonoso             | amarillo p<br>pequeñas c                          |
|    | (3) Agar de glicerina-asparagina          | ninguno                                   | escaso cre  |
| 10 | (4) Agar de almidón-sales inorgánicas     | gris ratón a gris rosado corto algodonoso | amarillo p<br>amarillent<br>queñas col            |
|    | (5) Agar de tirosina                      | ninguno                                   | escaso cre  |
|    | (6) Agar de nutrientes                    | ninguno                                   | escaso cre  |
| 15 | (7) Agar de levadura-extracto de malta    | blanco, delgado y polvoriento             | amarillo p<br>do amarille<br>borde rugo<br>índigo |
|    | (8) Agar de harina de avena               | gris rosado, corto algodonoso             | amarillo p<br>pequeñas c                          |
| 20 | (9) Agar de Bennett                       | Blanco a gris rosado, polvoriento         | amarillo p<br>ramente in<br>ñas coloni            |
|    | (10) Glucosa-peptona, punzado de gelatina | blanco a rosado, corto algodonoso         | incoloreo,<br>crecimiento                         |
| 25 | (11) Agar peptona-levadura hierro         | ninguno                                   | incoloreo a<br>índigo, dé<br>miento               |
|    | (12) Leche                                | blanco, muy delgado, polvoriento          | amarillo p<br>crecimiento<br>superficie           |

| <u>Micelio aéreo</u>                      | <u>Crecimiento vegetativo</u>  | <u>Pigmento soluble</u>         |
|---|--|---------------------------------|
| blanco a gris, muy delgado, polvoriento   | incoloro<br>pequeñas colonias  | ninguno                         |
| gris rosado, corto algodonoso             | amarillo pálido<br>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<br>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 Fridham-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  
15 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  
20 nombre de Streptomyces rubellomurinus subsp. indigoferus.

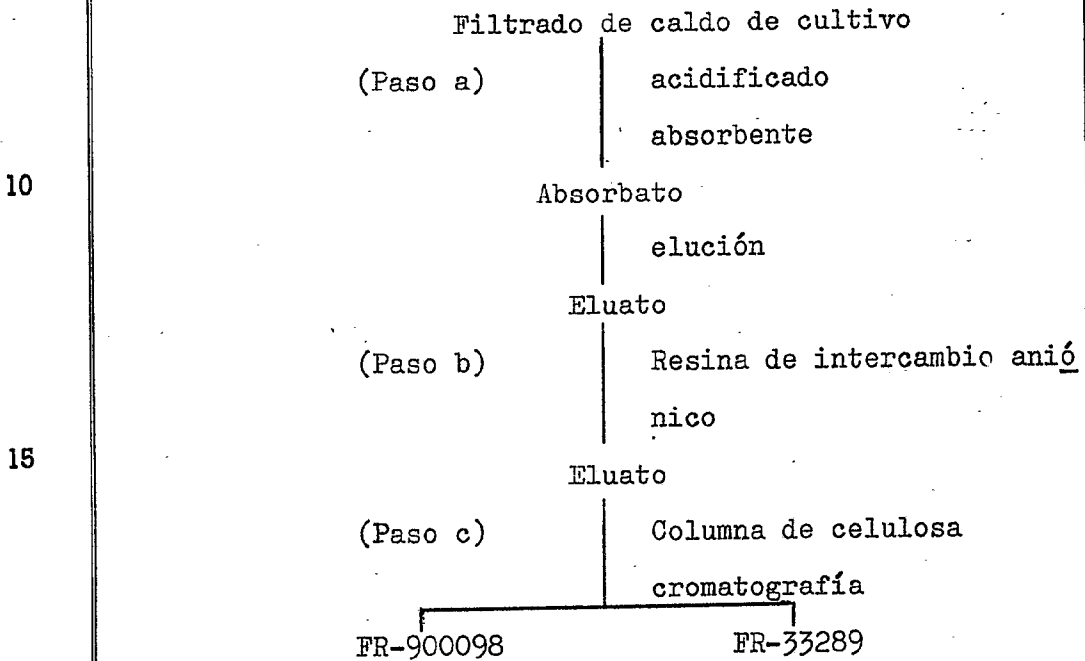
(2) Re, Fermentación

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 solución se hace pasar a través de una columna de un absorbente tal como carbón vegetal. La elución se lleva a cabo con un disolvente acuoso (por ejemplo, metanol, acetona, etc.).

25 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 lleva a cabo, por ejemplo, con cloruro de sodio acuoso

30

1 (por ejemplo, 0,3 N), amoníaco acuoso (por ej. 0,2 M) y similares. Las operaciones precedentes (Paso a y b) son repetidas ventajosamente varias veces.

re. Paso c:

5 El eluato es sometido a una cromatografía en columna 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 solución 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 calcio, etc.) durante los procesos, por ejemplo, extracción, aislamiento, o purificación, el antibiótico FR-900098 se puede 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, hidróxido de potasio, hidróxido de calcio, amoníaco, etc.), o una  
25 base orgánica (por ejemplo etanolamina, trimetilamina, dicitclohexilamina, etc.), de manera convencional.

La sal del antibiótico FR-900098 se puede convertir fácilmente a la forma libre por tratamiento con un ácido tal como 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~~)  $\frac{25}{D} = 0$  (C=1,0, en agua)

10 (d) Espectro de absorción ultravioleta

H<sub>2</sub>O ó HCl 0,1N

$\lambda_{\max}$  = absorción final

NaOH 0,1N

$\lambda_{\max}$  = 230 nm (hombro)

15

$\frac{1\%}{(E 1 \text{ cm} = 325)}$

(e) Espectro de absorción infrarroja:

KBr = 3450, 3400, 3350, 3100, 2930,

$\nu_{\max}$  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<sup>-1</sup>

25

(f) Solubilidad:

Muy soluble; agua, metanol.

Escasamente soluble, acetona, propanol

30

Insoluble; acetato de etilo, clo-

1

roformo, benceno.

(g) Reacción de coloración:

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

5

(h) Forma y color de los cristales:

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

10

(i) Cromatografía en capa fina:

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

15

| <u>Disolvente de desarrollo</u> | <u>Valor RF</u> |
|---------------------------------|-----------------|
|---------------------------------|-----------------|

|                         |     |
|-------------------------|-----|
| Propanol acuoso al 75 % | 0,5 |
|-------------------------|-----|

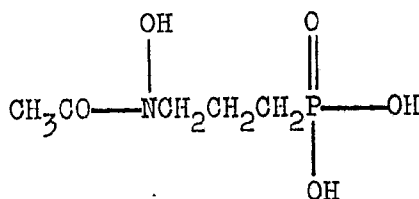
|                             |   |
|-----------------------------|---|
| n-butanol saturado con agua | 0 |
|-----------------------------|---|

|                          |     |
|--------------------------|-----|
| Acetonitrilo acuoso 70 % | 0,4 |
|--------------------------|-----|

20

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:

25



30

[Acido 3-(N-acetil-N-hidroxiamino) propilfosfórico]

1 (II) Producción del compuesto (I'') en el cual  $R_a^{1'}$  es formilo 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-hidroxi-amino)-trans-1-propenilfosfónico (denominado en adelante FR-900136).

El antibiótico FR-31705 y/o el antibiótico FR-900136 se pueden producir por fermentación de una

10 cepa productora de un antibiótico FR-31705 y/o antibiótico FR-400136 que pertenece al género *Streptomyces* tal como *Streptomyces lavendulae* en un medio nutritivo.

(1) Re. El microorganismo:

El microorganismo que se puede usar para

15 la producción de los nuevos antibióticos FR-31705 y/o FR-900136, es una cepa de *Streptomyces lavendulae* recién aislada de una muestra de suelo recolectada en la ciudad de Fukue, prefectura de Nagasaki, Japón.

Un cultivo del organismo vivo ha sido depositado en la American Type Culture Collection bajo ATCC

20 No. 31279, y en el Fermentation Research Institute, Agency of Industrial Science and Technology, Japón, bajo el recibo No. 3808.

Debe quedar entendido que la producción

25 de FR-31706 y FR-900136, no está limitada al uso del organismo específico descrito en esta memoria, lo que solamente 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:

5 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 10 malta, agar de harina de avena y agar de sales inorgánicas-almidón.

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

Ramificación monopódica

15 (2) Forma de hifas formadoras de esporas:

Retinaculiaperti: ojal abierto, en gancho y ocasionalmente recto y en es-  
piral.

(3) Número de esporas:

20 10 - 50 esporas

(4) Aspecto superficial y tamaño de esporas:

Liso, 0,5 - 1,2 x 1,4 - 2,0 micro-  
nes.

(5) Existencia de zoosporas:

25 No se observó.

(6) Existencia de esporangio:

No se observó.

(7) Formación de esporas:

En micelio aéreo

30 (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

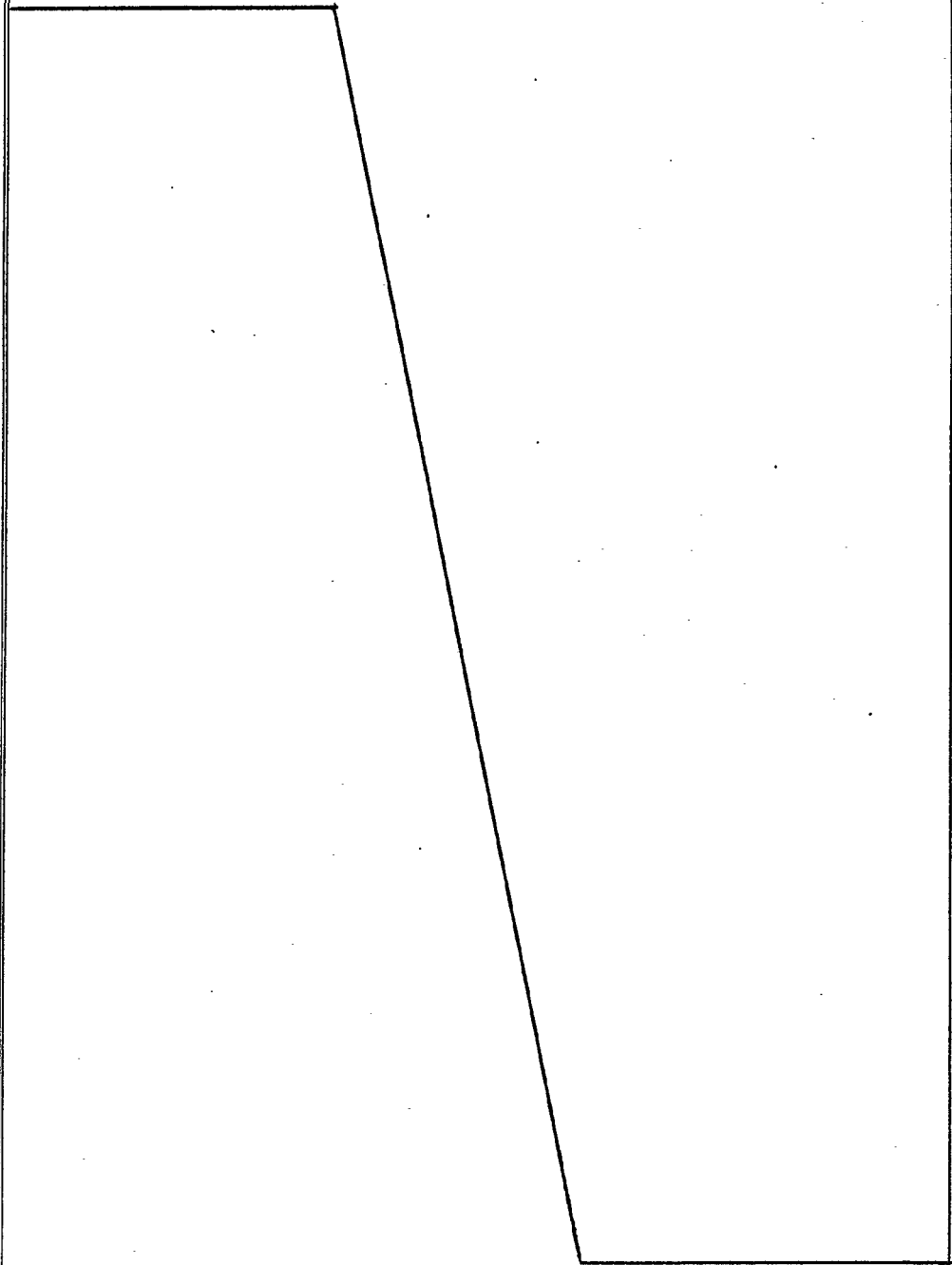
10

15

20

25

30



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

|    | <u>Medio</u>                                       | <u>Micelio aéreo</u>                 | <u>Crecimier</u><br><u>Vegetativ</u> |
|----|--|--------------------------------------|--------------------------------------|
| 1  | (1) Agar de sacarosa-nitrato                       | delgado, blanco, corto<br>algodonoso | incoloro<br>pequeñas                 |
| 5  | (2) Agar de glucosa-asparagina                     | blanco, corto algo-<br>donoso        | amarillo<br>pequeñas                 |
|    | (3) Agar de glicerol-asparagina                    | gris rosado, corto,<br>algodonoso    | incoloro,<br>crema, pe<br>colonias   |
| 10 | (4) Agar de almidón-sales<br>inorgánicas           | gris rosado, corto,<br>algodonoso    | amarillo<br>pequeñas                 |
|    | (5) Agar de tirosina                               | delgado, blanco,<br>polvoriento      | incoloro,<br>ñas color               |
| 15 | (6) Agar nutriente                                 | ninguno                              | color cre<br>colonias                |
|    | (7) Agar de levadura-extracto<br>de malta          | gris rosado, corto,<br>algodonoso    | pardo ama<br>colonias                |
| 20 | (8) Agar de harina de avena                        | gris rosado, corto,<br>algodonoso    | amarillo<br>pequeñas                 |
|    | (9) Glucosa de peptona con<br>punzadas de gelatina | blanco polvoriento                   | pardo ama<br>crecimier<br>ficial     |
| 25 | (10) Leche   | ninguno.                             | color cre<br>anillo                  |
|    | (11) Agar de peptona-levadura-<br>hierro           | ninguno                              | incoloro,<br>rugosas                 |

| <u>Micelio aéreo</u>                 | <u>Crecimiento Vegetativo</u>                      | <u>Pigmento soluble</u> |
|--------------------------------------|--|-------------------------|
| delgado, blanco, corto<br>algodonoso | inoloro<br>pequeñas colonias                       | ninguno                 |
| blanco, corto algo-<br>donoso        | amarillo pálido<br>pequeñas colonias               | ninguno                 |
| gris rosado, corto,<br>algodonoso    | inoloro, de color<br>crema, pequeñas<br>colonias   | ninguno                 |
| gris rosado, corto,<br>algodonoso    | amarillo pálido,<br>pequeñas colonias              | ninguno                 |
| delgado, blanco,<br>polvoriento      | inoloro, peque-<br>ñas colonias                    | ninguno                 |
| ninguno                              | color crema<br>colonias rugosas                    | castaño claro           |
| gris rosado, corto,<br>algodonoso    | pardo amarillento<br>colonias rugosas              | vestigios               |
| gris rosado, corto,<br>algodonoso    | amarillo pálido<br>pequeñas colonias               | ninguno                 |
| blanco polvoriento                   | pardo amarillento,<br>crecimiento super-<br>ficial | pardo                   |
| ninguno                              | color crema, en<br>amarillo                        | ninguno                 |
| ninguno                              | inoloro, colonias<br>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 preceden-  
tes indican que la cepa ATCC 31279 pertenece al género *Strepto-*  
*myces*. Y, como resultado de la observación de la cepa que  
posee las características mencionadas precedentemente con  
referencia a la bibliografía "bergey's Manual of Determina-  
10 tive Bacteriology" octava edición (1975), "The Actinomyces"  
Vol. II (1961) por S.A. Waksman y "The International Strepto-  
*myces* 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)  
15 y Vol 22, pág. 265-394 (1972), se confirma que las carac-  
terísticas microbiológicas de la cepa ATCC 31279 son idénti-  
cas a las de *Streptomyces lavendulae*.

15

20

La observación precedente fué confirmada tam-  
bién por comparación de las características microbiológi-  
cas de la cepa ATCC 31279 y la de un cultivo tipo, *Strepto-*  
*myces lavendulae* IAM 0009.

Por el resultado de la observación preceden-  
te, la cepa ha sido denominada *Streptomyces lavendulae*.

(2) Re. Fermentación:

25

La fermentación para la producción del anti-  
biótico FR-31705 y el antibiótico FR-900136 se puede reali-  
zar por métodos convencionales según se menciona preceden-  
temente y el aislamiento de estos antibióticos también  
puede ser realizado genéricamente por medios convenciona-  
30 les tal como se menciona precedentemente.

30



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:

nujol

10

= 2950, 2925, 2850, 2550, 2380,

√ max 1650, 1460, 1410, 1395, 1375,

1320, 1300, 1260, 1220, 1190,

1150, 1120, 940, 890, 810,

785, 700 cm<sup>-1</sup>

15

(d) Espectro R.M.N.

δ (ppm) en D<sub>2</sub>O

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

8,00 (s)

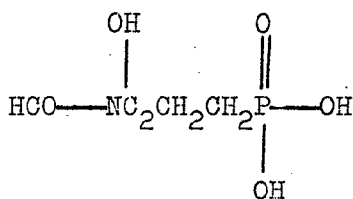
1H

20

8,35 (s)

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 FR-31705 de la manera siguiente:

25



30

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;

H<sub>2</sub>O 1,49

10 (b) p. F.: 178 - 180°C (desc.)

(c) Espectro absorción infrarrojo

nujol

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

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

15 1180, 1125, 1070, 1010, 980, 960, 950,

890, 830, 780, 700 cm<sup>-1</sup>

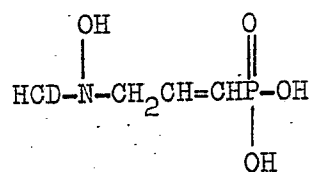
(d) Espectro R.M.N.

δ (ppm) en D<sub>2</sub>O

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

20 8,02 (s) }  
8,38 (s) } 1H

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  $\square$ Acido 3-(N-formil-N-hidroxiamino)-trans-1-propenilfosfónico\_7

(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-hidroxiamino)-2-hidroxipropilfosfónico (denominado en adelante FR-33289):

5 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.

5 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.

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

(b) Espectro R.M.N.

(ppm) en  $\text{D}_2\text{O}$

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

2,16 (3H, s),

20

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

1

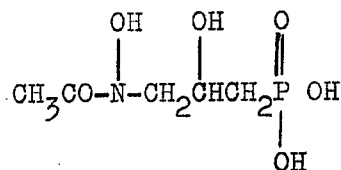
man No. 13254 (marca registrada, fabricada por Eastman Kodak Co.)

5

| <u>Solvente de desarrollo</u> | <u>R<sub>f</sub></u> |
|-------------------------------|----------------------|
| Propanol acuoso al 60%        | 0,6                  |

10

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:



15

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

Propiedades biológicas de los derivados de ácido hidroxiaminohidrocarbonofosfónico

Actividad antimicrobiana:

20

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-

30

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 IaEW8            | 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:  $1 \times 10^6$  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:

|    | <u>Microorganismos bajo prueba</u> | <u>M.I.C. (mcg/ml)</u> |
|----|------------------------------------|------------------------|
| 25 | 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  $24 \pm 1$  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  
 5 después de la inyección de bacterias patógenas, res-  
 pectivamente.

Todos los animales bajo prueba fue-  
 ron observados en cuanto a su supervivencia o muerte duran-  
 te 1 semana y se calcularon los valores ED<sub>50</sub> por el método  
 de probit. Los resultados se ilustran en la siguiente ta-  
 10 bla

TABLA

| Bacterias patógenas               | Células viables inoculadas por ratón | ED <sub>50</sub> (mg/ratón) |                         |
|-----------------------------------|--------------------------------------|-----------------------------|-------------------------|
|                                   |                                      | Administración subcutánea   | Admi- nistra- ción oral |
| 15 Pseudomonas aeruginosa 1101-76 | 1,2 x 10 <sup>6</sup>                | 0,228                       | 0,280                   |
| Eschericha coli 1341-67           | 6,9 x 10 <sup>7</sup>                | 0,167                       | 2,559                   |
| 20 Proteus mirabilis 1432-75      | 8,0 x 10 <sup>7</sup>                | 0,236                       | 4,331                   |

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 <sub>50</sub> (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.):

Se llevó a cabo la prueba M.I.C. por un método habitual de dilución seriada de agar-agar (inóculo: 10<sup>5</sup> 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:

15

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 <sup>+</sup> ) | 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                   |

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 froundii 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 hidroxiaminohidrocárbono-fosfónico 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  
5 aplicaciones externas, enterales o parenterales. El ingre-  
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.

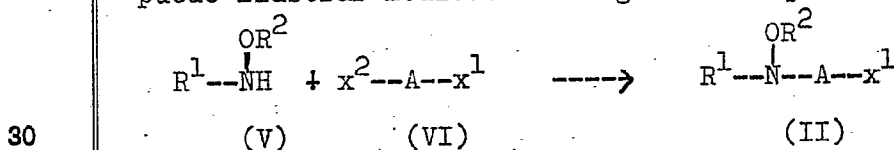
Los compuestos de partida a emplear en la preparación del compuesto deseado (I), de acuerdo con la presente invención y los ésteres y sales del mismo, se pueden preparar por los siguientes procedimientos:

- 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  
(II)
  - 15 (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 en 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).

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

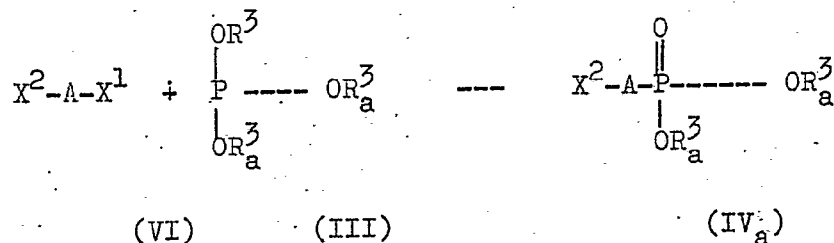
30 2. Preparación del compuesto de partida (IV)

(1) Formación de enlace C-P

1

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

5



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

10

En este procedimiento, el compuesto (IV<sub>a</sub>) 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 disolvente pueden incluir metanol, etanol, propanol, benceno, tolueno, hexano, piridina, dimetilsulfóxido, N,N-dimetilformamida, etc.

20

La reacción generalmente se lleva a cabo a temperatura ambiente o con calentamiento.

La reacción se puede realizar preferiblemente en presencia de una base orgánica o inorgánica, de la cual son ejemplos preferidos los dados en la explicación del procedimiento I (1) para la producción del compuesto deseado (I).

25

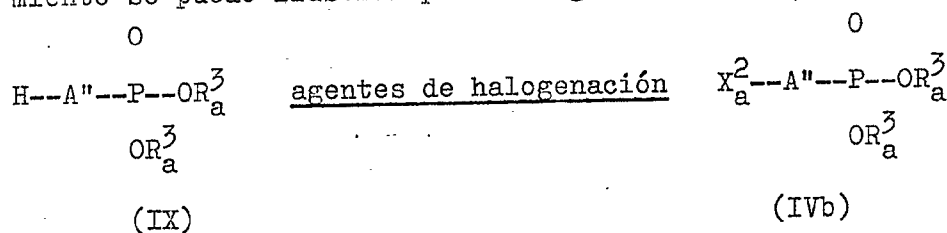
Las condiciones de reacción óptimas se pueden seleccionar entre las condiciones de reacción precedentes, de acuerdo con las clases de compuestos de partida, disolvente y/o base a emplear.

30

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

(2) Halogenación

1 La reacción de acuerdo con este procedi-  
miento se puede ilustrar por el siguiente esquema



en donde  $\text{R}_a^3$  tiene el significado dado precedentemente,  $\text{X}_a^2$  es halógeno y  $\text{A}''$  es alquenileno.

10 En este procedimiento el compuesto (IVb) se puede preparar haciendo reaccionar el compuesto (IX) con un agente de halogenación.

15 El material de partida (IX) incluye algunos conocidos y otros nuevos. Los compuestos conocidos, por ejemplo, ácido dietil-1-propenilfosfónico se puede preparar, mediante el método descrito en Journal of General Chemistry of The USSR Vol. 33, página 429 (1963) y los otros nuevos compuestos también se pueden preparar de manera similar a los mismos.

20 El agente de halogenación a ser usado en esta reacción, puede incluir halógeno (por ejemplo cloro, bromo, etc.), N-haloimida (por ejemplo, N-bromosuccinimida, N-clorosuccinimida, N-bromoftalimida, etc.), hipohalito de alquilo (por ejemplo hipoclorito de t-butilo, hipoclorito de amilo, etc.), ácido hipohalogenoso o su sal (por ejemplo, ácido hipocloroso, ácido hipobromoso, hipoclorito de sodio, etc.), cloruro de sulfurilo, cloruro de triclorometanosulfurilo y similares.

25  
30 Esta halogenación generalmente resulta en la posición denominada alílica y es realizada de manera convencional y preferiblemente es llevada a cabo en presencia

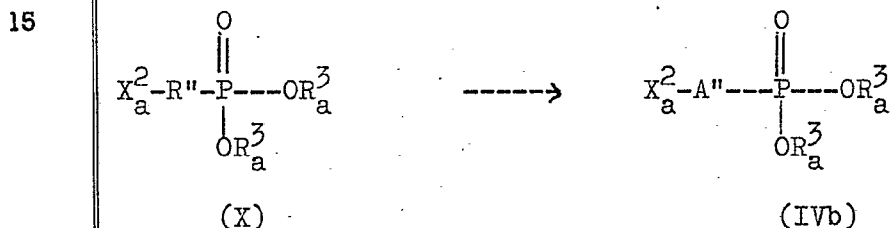
1 de iniciadores de radicales libres tales como la luz (por  
ejemplo, ultravioleta, etc.), peróxido (por ejemplo peróxi-  
do de dibenzoilo, peróxido de di-t-butilo, etc.), compues-  
5 to azo (por ejemplo azobisisobutironitrilo, etc.), y simi-  
lares.

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  $\text{X}_a^2$ ,  $\text{R}_a^3$  y  $\text{A}''$  tienen cada uno el significado dado  
precedentemente y  $\text{A}''$  es haloalquileno.

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

25 En este procedimiento, el compuesto (IV<sub>b</sub>)  
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 prepa-  
rar por el método descrito en Zhurnal Obschsi Khimii, Vol.

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

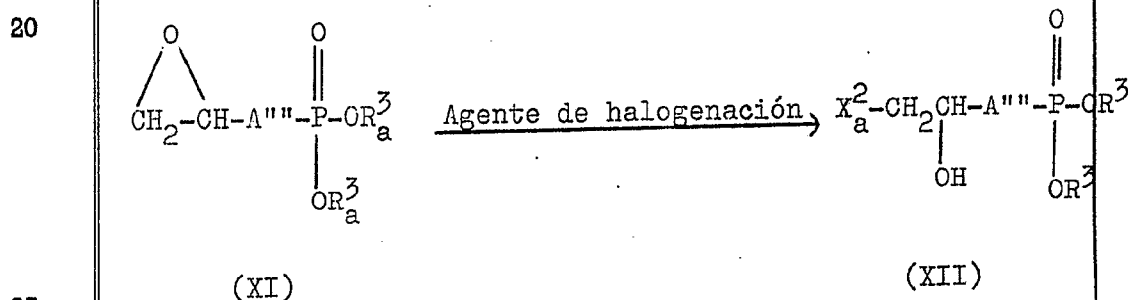
5 Esta reacción es realizada de manera convencional y es preferiblemente llevada a cabo en presencia de una base inorgánica u orgánica, de las cuales son ejemplos preferidos los mismos dados en la explicación del procedimiento I (1) para la producción del compuesto deseado (I).

10 Esta deshidrohalogenación, generalmente 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<sub>b</sub>) 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 X<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sub>a</sub><sup>3</sup> tienen cada uno el significado dado precedentemente, y A<sup>m</sup> 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-  
5 den preparar por el método descrito en Journal of the Ame-  
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.

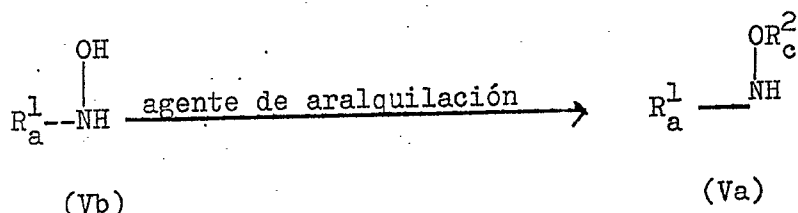
El producto de reacción (XII) se puede aislar  
y purificar de manera convencional.

25 Además, cuando el producto de reacción (XII)  
es usado como compuesto de partida de una reacción ulterior,  
el grupo hidroxí 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  $\text{R}_a^1$  tiene el significado dado precedentemente y  $\text{R}_c^2$  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-bromobencenosulfonato 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.

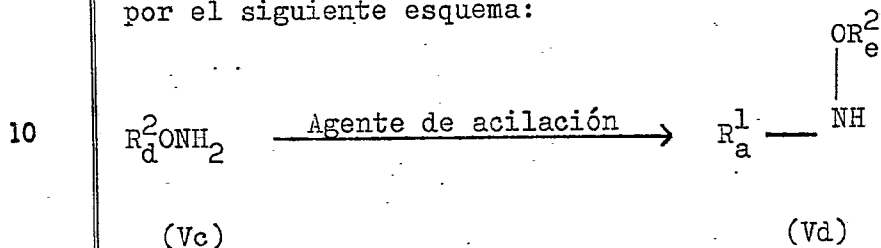
30 La reacción también se puede llevar a cabo en presencia de una base orgánica o inorgánica, de las cua

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  $\text{R}_d^2$  es hidrógeno o aralquilo,  $\text{R}_e^2$  es acilo o aralquilo y  $\text{R}_a^1$  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.

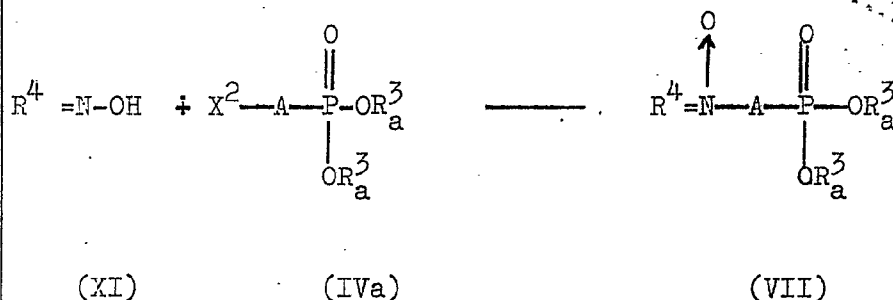
30

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  
5 para proveer principalmente derivado N,O-diacilo del mismo.

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 con ligero calentamiento.

5 La reacción de este procedimiento se puede llevar a cabo preferiblemente en presencia de una base orgánica 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 purificar de manera convencional.

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

15 (1) Se agregó N-(p-metoxibenciloxi)-p-toluen sulfonamida (61,4 g) a una solución de etóxido de sodio en etanol absoluto (Na: 4,6 g, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH absoluto: 540 ml) y se agitó a 70°C durante 1,5 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se agregaron 121,2 gramos de 1,3-dibromopropano a la mezcla, y luego éste fue refluída con agitación durante 2 horas y filtrada. El filtrado se concentró 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 sequedad a presión reducida para dar un aceite, que fue cristalizado a partir de una mezcla de acetato de etilo y n-hexano para dar N-(3-bromo-propil)-N-(p-metoxibenciloxi)-p-toluenosulfonamida (75,1 g).

P. f. : 89,5 ~ 91,5°C

25 De la misma manera sustancialmente, que se describe en el ejemplo precedente, se obtuvieron los compuesto siguientes.

30

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

$\nu_{\max}$  : 1720(hombro), 1705, 1610, 1590  $\text{cm}^{-1}$   
Espectro absorción RMN( $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  (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 hidruro 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 fosfonato 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 forma de una sustancia oleosa.

20

Espectro de absorción infrarrojo (película líquida):

25

= 1270 (hombro), 1240  $\text{cm}^{-1}$

∨ 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  $\text{cm}^{-1}$

↓ max

Espectro de absorción RMN (preciso):

Patrón interno: TMS

15  
 $\delta$  (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 redu-

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  $\text{cm}^{-1}$   
NMR:  $\delta$  (ppm) en  $\text{CDCl}_3$ : 1,36 (6H, t, J=7Hz),  
1,6 - 2,5 (4H, m), 3,65 (2H, t, J=6Hz),  
4,16 (4H, quintete, J=7Hz).

(4) Una mezcla de 1,5-dibromopentano (500 g) y  
10 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  $\delta$  (ppm) en  $\text{CDCl}_3$ : 1,32 (6H, t, J=7Hz)  
1,42 - 2,05 (8H, m)  
3,39 (2H, t, J=7Hz)  
4,05 (4H, m)

(5) Una mezcla de 1-bromo-3-cloro-2-metilpropano  
20 (95 g) y fosfito trietílico (61,4 g) fue calentada a refl  
jo 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.  
 $\delta$  (ppm) en  $\text{CDCl}_3$ : 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-  
tercbutílico (15,0 g) a una solución de terc-butóxido de  
potasio en alcohol terc-butílico (K: 250 mg, terc-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>OH:  
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<sup>-1</sup>

N.M.R.

δ (ppm) en CDCl<sub>3</sub>: 1,45 (18H, s)  
1,80 (3H, m)  
5,67 (1H, m)  
20 6,80 (1H, m)

(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  
25 (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-  
trans-1-propenilfosfonato di-terc.-butílico oleoso (17,2  
30 g).

1 I.R. (película líquida)

$\nu$  max: 1630, 1260, 1170  $\text{cm}^{-1}$

N.M.R.

$\delta$  (ppm) en  $\text{CDCl}_3$ : 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).

20 R.M.N.

$\delta$  (ppm) en  $\text{CDCl}_3$ : 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  $\text{cm}^{-1}$

N.M.R.

δ (ppm) en  $\text{CDCl}_3$ : 3,71 (6H, d, J=10Hz)

4,00 (2H, m)

10 5,88 (1H, m)

6,82 (1H, m)

(iii) Para deshidrohalogenación:

15 (1)-1 A una solución de alilfosfonato dietílico (5,34 g) en tetracloruro de carbono (107 ml) se agregó a gotas una solución de bromo (5,04 g) en tetracloruro de carbono (10 ml) con enfriamiento con hielo en el curso de 15 minutos. La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente 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 sequedad a presión reducida para dar 2,3-dibromopropilfosfonato dietílico oleoso (9,74 g).

I.R. (película líquida)

✓ max: 1250 (ancho), 1160  $\text{cm}^{-1}$

25 R.M.N.

δ (ppm) en  $\text{CDCl}_3$ : 1,32 (6H, t, J=7Hz)

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

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

30 (1)-2 A una solución de 2,3-dibromopropilfosfonato dietílico (3,34 g) en terc-butanol (10 ml) se agregó

1 a gotas una solución de terc-butóxido de potasio (K: 430  
mg, terc-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>OH: 14 ml) a temperatura ambiente en el curso  
de 15 minutos. La mezcla de reacción fue agitada a la mis-  
ma 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 evapo-  
rada hasta sequedad a presión reducida para dar una mezcla  
10 oleosa de 3-bromopropenil-fosfonatos de dietilo isoméricos  
(2,13 g). Una alícuota (1,86 g) de los cuales fue fraccio-  
nada sometiéndola a una cromatografía en columna sobre gel  
de sílice (disolvente de desarrollo: cloroformo) en dos  
fracciones (es decir, fracción A y fracción B). La frac-  
15 ción A. fue evaporada hasta sequedad a presión reducida pa-  
ra dar 3-bromo-cis-1-propenilfosfonato dietílico oleoso  
(10 mg). La fracción B, fue evaporada hasta sequedad a pre-  
sión reducida para dar una mezcla oleosa (1,65 g) de 3-bro-  
mo-2-propenilfosfonato dietílico y 3-bromo-trans-1-propenil-  
20 fosfonato dietílico (reacción molar: aproximadamente 1:1).

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

R.M.N.

$\delta$  (ppm) en CDCl<sub>3</sub>

25

(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)

15

(1)-(a) Se agrego 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).

20

25

I.R. (película líquida)

∨ max: 3350, 1230, 1160  $\text{cm}^{-1}$

R.M.N.

δ (ppm) en  $\text{CDCl}_3$ : 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-hidroxi**propilfosfo**nato dietílico (82,5 g) y ácido p-toluensulfónico (1.03 g) se agregó a gotas 250 g de 3,4-dihidro-2H-pirano enfriando 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)

$\nu$  max: 1240, 1190  $\text{cm}^{-1}$

N.M.R.

$\delta$  (ppm) en  $\text{CDCl}_3$ : 1,42 (6H, t, J=7Hz)

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-hidroxi-propilfosfónico (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-aralquilación

(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, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH 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  
fueron recolectadas y concentradas a presión reducida para  
5 dar N-(p-metoxibenciloxi)carbamato isobutílico (20,0 g) en  
forma de una sustancia oleosa.

Espectro de absorción infrarrojo (película líquida):

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

Espectro de absorción RMN ( $\text{CDCl}_3$ ):

Patrón interno: TMS

10

$\delta$  (ppm)

0,89 (6H, d, J=7Hz)

1,92 (1H, m)

3,71 (3H, s)

3,88 (2H, d, J=7Hz)

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-  
30 ducto cristalino, que fue recristalizado a partir .

1 de una mezcla de acetato de etilo y éter de petróleo para 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 agitación. A la solución se le agregó a gotas clorofornato de etilo (1025,4 g) durante un intervalo de 1,5 horas enfriando con hielo y con agitación. Después de continuar agitando por 15 minutos más, la mezcla de reacción fue extraída por dos veces con metil-isobutilcetona (3 litros y 1,5 litros). El extracto fue lavado con agua (1,5 litros) y secado sobre sulfato de magnesio, que fue separado por filtración y fue lavado con metilisobutilcetona (0,9 litro).  
15 Las aguas de lavado fueron combinadas con el filtrado, que se obtuvo precedentemente. A la mezcla se le agregó a gotas una solución de hidróxido de potasio (265,5 g) en etanol (1,13 litros) para hacer precipitar los cristales enfriando con hielo (0 - 5°C) y con agitación durante 40 minutos de intervalo. La agitación fue continuada durante media hora a la misma temperatura para dar sal monopotásica cristalina de N-etoxicarboniloxicarbamato 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 agregó a una solución etanólica de etóxido de sodio (preparada 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-bromopropilfos-  
fonato dietílico (12,69 g). La mezcla de reacción fue agi-  
tada a temperatura ambiente durante 22 horas y luego fue  
5 evaporada hasta sequedad a presión reducida. El resi-  
duo fue disuelto en agua y lavado con acetato de etilo  
(20 ml). La capa acuosa fue separada, saturada con cloru-  
ro de sodio y extraída por cinco veces con cloroformo. Los  
extractos de cloroformo combinados fueron lavados con so-  
lución acuosa saturada de cloruro de sodio, fueron secados  
10 sobre sulfato de magnesio y evaporados hasta sequedad a  
presión reducida para dar 3-butilidenaminopropilfosfonato-  
N-óxido dietílico oleoso (7,1 g).

R.M.N.  $\delta$  (ppm) en  $CDCl_3$ : 0,98 (3H, t, J=7Hz);  
1,32 (6H, t, J=7Hz),  
15 1,1 - 2,6 (8H, m),  
3,8 - 4,3 (6H, m),  
6,8 (1H, t, J=7Hz).

(2) Oxima de octanal en cantidad de 20,67 g  
20 fue disuelta en una solución metanólica de metóxido de so-  
dio (preparado a partir de 2,3 g de sodio y 100 ml de me-  
tanol 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  
25 agitada a temperatura ambiente durante 2 horas y luego ca-  
lentada a reflujo durante 2 horas con agitación. La mez-  
cla resultante fue evaporada hasta sequedad a presión re-  
ducida y el residuo fue disuelto en agua. La solución acu-  
sa fue saturada con cloruro de sodio y extraída con cloro-  
30 formo. 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.:  $\delta$  (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-  
30 sión reducida, arrojando 3- $\sqrt{N}$ -(p-metoxibenciloxi)-N-tosila-  
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  $\text{cm}^{-1}$

5  $\nu_{\text{max}}$

Espectro de absorción NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  (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  
25 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  
30 da con agua, secada sobre sulfato de magnesio y luego concentrada 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-N-isobutoxicarbonil-N-(p-metoxibenciloxi)amino $\gamma$ 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  $\text{cm}^{-1}$

$\checkmark$  max

Espectro absorción NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):

15

| $\delta$ (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 se  
co (250 ml) a reflujo, en el transcurso de una hora, sien-  
do 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 some-  
tido a cromatografía de columna sobre silicagel, con un  
eluyente (cloroformo). Las fracciones conteniendo el com-  
10 puesto objetivo fueron recogidas y concentradas a presión  
reducida, brindando 3-(N-benciloxi-N-tosilamino) propilfos-  
fonato de dibutilo (58,7 g) bajo la forma de una sustancia  
aceitosa.

15 Espectro de absorción NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):

| $\delta$ (ppm) |                |
|----------------|----------------|
| 0,92           | (3H, t, J=8Hz) |
| 1,2 ~ 2,0      | (16H, s)       |
| 2,38           | (3H, s)        |
| 2,94           | (2H, t, J=6Hz) |
| 20 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 acei-  
te mineral (630 mg) fue lavada dos veces con éter de petró-  
leo seco (20 ml) y suspendida en N,N-dimetilformamida seca  
(20 ml). Se instiló fosfonato dietílico (1,52 g) en la sus-  
pensión a 80°C durante el transcurso de 5 minutos y después  
30 la mezcla fue agitada a la misma temperatura durante 30 mi-  
nutos. Se agregó a la mezcla N-(p-metoxibenciloxi)-N-(3-

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- $\overline{N}$ -(p-metoxibenciloxi)-N-tosilamino $\overline{7}$ -propil-fos-  
10 fonato dietílico (3,79 g) bajo la forma de una substancia  
aceitosa.

Espectro de absorción infrarroja (película  
líquida):

$\nu_{\text{max}} = 1610, 1590, 1250 \text{ cm}^{-1}$

Espectro de absorción NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  (ppm)

|           |                       |
|-----------|-----------------------|
| 1,29      | (6H, t, J=7Hz)        |
| 1,6 ~ 2,0 | (4H, m)               |
| 2,34      | (3H, s)               |
| 2,90      | (2H, m)               |
| 3,75      | (3H, s)               |
| 4,06      | (4H, quinteto, J=7Hz) |
| 5,00      | (2H, s)               |
| 6,85      | (2H, d, J=8Hz)        |
| 7,28      | (4H, m)               |
| 7,69      | (2H, d, J=8Hz)        |

25 (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.  
5 Subsiguientemente, se agregó a la mezcla N-(3-cloro  
propil)-N-benciloxi-p-toluen-sulfonamida (20 g), siendo  
luego la mezcla de reacción refluida 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-  
15 te (cloroformo).

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-  
20 cia aceitosa.

Espectro de absorción infrarrojo (película  
líquida):

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

Espectro de absorción NMR (CDCl<sub>3</sub>):

| $\delta$ (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

5,07 (2H, s)  
7,2 ~ 7,4 (7H, m)  
7,71 (2H, d, J=9Hz).

5

(6) Se agitó una mezcla de N-benciloxi-N-(2-bromoetil)-p-toluensulfonamida (16,2) y fosfita de trietilo (21,0 g) a 160°C durante 10 horas, para luego enfriarla a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se agregó acetato de etilo y agua. La capa de acetato de etilo fue separada, lavada con agua, secada sobre sulfato de magnesio y

10

concentrada a presión reducida, brindando un residuo aceitoso (20,5 g). Se agregó un reducido volumen de éter isopropílico al residuo para obtener cristales, que se separaron por filtración y se secaron, arrojando 2-(N-benciloxi-N-tosilamino)etilfosfonato de dietilo cristalino (10,5 g).

15

El compuesto objetivo (2,1 g) fue también recuperado del agua madre al someterse a cromatografía de columna sobre silicagel (disolvente de desarrollo: cloroformo).

P.F. 78-80°C.

N. M. R.

20

δ (ppm) en CDCl<sub>3</sub>: 1,25 (6H, t, J=7Hz)  
1,85 (2H, m)  
2,36 (3H, s)  
3,14 (2H, m)  
4,01 (4H, m)  
5,06 (2H, s)  
7,14 (5H, s)  
7,38 } (4H, AB<sub>q</sub>, J<sub>AB</sub> = 8 Hz  
7,80 }

25

30

Ejemplo para la formación del enlace C-N

(1) Se agregó N-(p-metoxibenciloxi)-p-toluensulfo

1 namida (9,21 g) a una solución de etóxido de sodio en etanol absoluto (Na: 690 mg, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH 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 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), secada sobre sulfato de magnesio y después concentrada a presión reducida para dar un residuo aceitoso (13,85 g).

5  
10  
15  
20  
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.

Espectro de absorción infrarrojo (película líquida)

$\nu_{\max} = 1610, 1600, 1370, 1350, 1255, 1170 \text{ cm}^{-1}$

Espectro de absorción NMR (CDCl<sub>3</sub>):

25

$\delta$  (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., C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH 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 refluida, 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.R.1 (película) √ max: 1700, 1380, 1270,  
1240, 1170 cm<sup>-1</sup>

N. M. R.: δ (ppm) en CDCl<sub>3</sub>:  
0,90 (6H, t, J = 7Hz)  
1,2 - 2,1 (15H, m)  
30 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).

I.R. (película)  $\nu$  max: 1600, 1250, 1170  $\text{cm}^{-1}$ .

N.M.R.:  $\delta$  (ppm) (en  $\text{CDCl}_3$ ):

|    |           |                       |
|----|-----------|-----------------------|
| 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  
5  
10  
15

7,74 (2H, d, J=9Hz)

(4) Una dispersión de hidruro de sodio al 65% en aceite mineral (810 mg) fue lavada dos veces con éter de petróleo seco (50 ml) y suspendida en N,N-dimetilformamida seca (20 ml). A la suspensión se agregó N-benciloxi-p-toluensulfonamida (5,54 g) a temperatura ambiente, después de ésto la mezcla fue agitada a 40°C durante 15 minutos. A la mezcla se agregó 3-cloropropilfosfonato de dietilo (4,27 g), después de ésto la mezcla de reacción fue agitada a 70°C durante 2 horas y a 90°C durante una hora. La mezcla resultante fue concentrada a presión reducida. El residuo fue disuelto en acetato de etilo (80 ml) y agua (30 ml). La capa de acetato de etilo fue separada, lavada dos veces con agua (20 ml), secada sobre sulfato de magnesio y concentrada a presión reducida para brindar 3-(N-benciloxi-N-tosilamino)propilfosfonato dietílico aceitoso (8,98 g).

I.R. (película)  $\nu$  max: 1590, 1350, 1240  $\text{cm}^{-1}$

N.M.R.:  $\delta$  (ppm) en  $\text{CDCl}_3$ :

20  
25

1,28 (6H, t, J = 7Hz)  
1,6-2,0 (4H, m)  
2,35 (3H, s)  
2,89 (2H, m)  
4,05 (4H, quinteto, J = 7 Hz)  
5,07 (2H, s)  
7,2-7,4 (7H, m)  
7,71 (2H, d, J = 9Hz)

30

(5) Se disolvió hidrocloreuro de hidroxilamina (13,9 g) en metanol caliente (70 ml). A esta solución se agregó una solución de metóxido de sodio en metanol abso-

1 luto (Na: 4,6 g, CH<sub>3</sub>OH: 70 ml absoluto) en un intervalo de  
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. 151-1540C (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 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  
agregó, a gotas, 3-bromopropilfosfonato dietílico (3,68 g)  
10 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<sup>-1</sup>

N.M.R.  
25 δ (ppm) en CDCl<sub>3</sub>: 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        agregó sal potásica de N-etoxicarboniloxi-carbamato de  
       etilo (429,2 g). Esta mezcla fue agitada a 64 - 66°C duran  
5        te 3 horas. Después de haber sido el cloruro de potasio  
       resultante separado por filtración, el filtrado fue con-  
       centrado a presión reducida. El residuo fue disuelto en  
       acetato de etilo (2,0 lts) y lavado con agua (4,0 lts).  
       La capa acuosa fue extraída dos veces con acetato de eti-  
10       lo (1,2 y 0,8 lt). Los extractos combinados de acetato de  
       etilo fueron lavados con solución acuosa saturada de clo-  
       ruro de sodio (1,5 lt), secados sobre sulfato de magnesio  
       y concentrados a presión reducida para dar el 3-(N-etoxi  
       carbonil-N-etoxicarboniloxilamino)-propilfosfonato dietí-  
       lico aceitoso (643,7 g).

I.R. (película líquida)

15         $\nu$  max: 1780, 1730, 1720 (sh)  $\text{cm}^{-1}$

N.M.R.

15         $\delta$  (ppm) en  $\text{CDCl}_3$ ; 1,1 - 1,5 (12H, m),

1,6 - 2,1 (4H, m),

3,74 (2H, t, J=6Hz),

20        3,95 - 4,45 (8H, m).

(8)        A una solución de 5-bromopentilfosfonato de  
       dietilo (28,7 g) en N,N-dimetilformamida seca (144 ml) se  
       agregó la sal potásica del N-etoxicarboniloxicarbamato de  
25        etilo (21,5 g). Esta mezcla fue agitada a 30°C durante una  
       hora y luego vertida en agua helada (600 ml). La mezcla re-  
       sultante fue extraída dos veces con acetato de etilo (200  
       ml y 100 ml). Los extractos combinados de acetato de etilo  
       fueron lavados cuatro veces con agua (100 ml) y secados so-  
30       bre sulfato de magnesio para brindar un 5-(N-etoxicarbonil-  
       N-etoxicarboniloxiamino)pentilfosfonato dietílico aceitoso

1 (36,2 g).

N.M.R.

$\delta$  (ppm) en  $\text{CDCl}_3$ ; 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)

$\nu$  max; 1790, 1730 (ancho), 1640, 1250 (ancho),  
1170  $\text{cm}^{-1}$

30

N.M.R.

$\delta$  (ppm) en  $\text{CDCl}_3$  : 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-carboniloxi-carbamato de etilo (5,01 g). Después de haber sido la mezcla de reacción agitada durante 10 minutos enfriando con hielo  
10 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  
15 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).  
20

I.R. (película líquida)

$\nu$  max: 1790, 1720, 1640, 1250 (ancho)  $\text{cm}^{-1}$

N.M.R.

$\delta$  (ppm) en  $\text{CDCl}_3$ : 1,15 - 1,45 (6H, m),

25 3,72 (6H, d,  $J=12\text{Hz}$ )

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

5,94 (1H, m)

6,85 (1H, m)

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  $\nu$  max: 1795, 1730, 1640, 1210 (ancho),  
1170  $\text{cm}^{-1}$

N.M.R.

25  $\delta$  (ppm) en  $\text{CDCl}_3$ : 1,10 - 1,45 (12H, m)  
3,83 - 4,50 (10H, m)  
5,95 (1H, m)  
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 separada y la capa acuosa resultante fue saturada con cloruro de sodio y extraída nuevamente con acetato de etilo (50 ml). Los extractos combinados de acetato de etilo fueron lavados con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, secados sobre sulfato de magnesio y concentrados a presión reducida para brindar 3-(N-etoxicarbonil-N-etoxicarboniloxi-amino)-2-metilpropilfosfonato (30,2 g) dietílico aceitoso (30,2 g).

N.M.R.

$\delta$  (ppm) en  $\text{CDCl}_3$ : 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 hidroxilamina (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 a gotas 3-bromopropilfosfonato dietílico (25,5 g), después de esto 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 bicarbonato de sodio, lavada tres veces con benceno, que se descartaron (una vez con 150 ml y dos veces con 100 ml) y luego extraída con tres porciones de 150 ml de cloroformo. Los extractos de cloroformo se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron a sequedad a presión reducida, brindando 3-(N-hidroxiamino) propilfosfonato dietílico acietoso (13,05 g).

30

1

I.R. (película líquida)

∨ max: 3350 (ancho), 1240, 1170  $\text{cm}^{-1}$

N.M.R.

5

$\delta$  (ppm) en  $\text{CDCl}_3$ ; 1,33 (6H, t,  $J=7\text{Hz}$ )

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-(tetrahidro-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-(tetrahidro-2H-piran-2-

30

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

I.R. (película líquida)

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

N.M.R.

5  $\delta$  (ppm) en  $\text{CDCl}_3$  ; 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 max: 3200, 1780, 1730, 1230, 1170  $\text{cm}^{-1}$

N.M.R.

20  $\delta$  ppm en  $\text{CDCl}_3$  ; 1,18 - 1,52 (9H, m)  
1,68 (6H, m)  
1,90 - 2,68 (2H, m)  
3,42 - 4,58 (11H, m)  
4,83 (1H, m)

(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 para brindar 3-(N-etoxicarbonil-N-etoxicarboniloxiamino)-2-hidroxi-propilfosfonato dietílico aceitoso (39,25 g).

5 I.R. (película líquida)

$\nu$  max : 3350, 1780, 1720, 1220, 1120  $\text{cm}^{-1}$

N.M.R.

$\delta$  ppm en  $\text{CDCl}_3$  : 1,1 - 1,5 (12H, m)

1,90, 2,20 (2H, d, d, J=6Hz,

.... 18 Hz)

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

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

Ejemplo para formar la función hidroxiamínica

(16)

1) Se disolvieron 7,8 g. de 2(R), 3-dihidroxi-propilfosfonato de dietil en 40 ml. de piridina. Se añadió a la solución cloruro de tosilo (7,7 g.) bajo enfriamiento por hielo con agitación durante 10 minutos. Después de que se continuó la agitación durante 30 minutos, se dejó 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 sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida para dar 9,8 g. de 2(R)-hidroxi-3-tosiloxipropilfosfonato de dietilo 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).

I.R. (película líquida)

$\nu$  max: 3.300 (ancho), 1360, 1220, 1185, 1095

1020

1

970  $\text{cm}^{-1}$

N.M.R.

$\delta$  (ppm) en  $\text{CDCl}_3$ : 1,51 (6H, t,  $J=7\text{Hz}$ )

1,85 - 2,15 (2H, m)

5

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-dimetilformamida. Se añadieron a la solución 12,2 g. de bis(trimetilsililo) acetamida bajo enfriamiento por hielo. Después de que la mezcla se agitó durante 30 minutos a la misma temperatura, se añadió a ella 5,16g. de una sal de potasio de N-etoxicarboniloxicarbamato de etilo. La mezcla de reacción se agitó durante 10 horas a  $70^\circ\text{C}$ . Se añadió a la mezcla de reacción 0,86 g. de una sal de potasio de N-etoxicarboniloxicarbamato de etilo y después se agitó más aún la mezcla de reacción durante 2 horas a  $70^\circ\text{C}$ . Después que la mezcla resultante se concentró a presión reducida, se añadió, al residuo aceitoso, una mezcla de acetato de etilo (200 ml) y ácido clorhídrico al 2% (100 ml). La capa de acetato de etilo se separó, se lavó con agua, secó sobre sulfato de magnesio y después se concentró bajo presión reducida para dar 7,05 g. 3-(N-etoxicarbonil-N-etoxi-carbonilamino)-2(R)-hidroxipropilfosfonato de dietilo aceitoso.

15

20

25

30

I.R. (película líquida)

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

1020  $\text{cm}^{-1}$

1

N.M.R.

$\delta$  (ppm) en  $\text{CDCl}_3$ : 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

20

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.).

25

30

(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

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 empacada con resina de intercambio aniónico, Amber  
10 liter IR 400 (tipo CH) (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 empacada 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 52°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<sup>-1</sup>

N.M.R.

δ (ppm) en D<sub>2</sub>O: 1,2 - 1,4 (6H, m)  
4,04 - 4,46 (6H, m)  
20 6,03 (1H, m)  
6,55 (1H, m).

(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  
25 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  
5 combinados clorofórmicos extrayéndolos con agua, lavando  
el extracto acuoso con cloroformo y concentrándolo a pre-  
sión reducida.

I.R. (película líquida)

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

10

N.M.R.

$\delta$  (ppm) en  $\text{D}_2\text{O}$ : 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-

20

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

30

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-hidroxiamino)-2-hidroxi-propil fosfónico aceitoso (2,6 g).

N.M.R.

25  $\delta$  ppm en D<sub>2</sub>O; 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 clorofor-  
mo (porciones de 150 ml cada una) y acetato de etilo (100  
15 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 temperatura ambien-  
te. 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  $\text{cm}^{-1}$

5

N.M.R.

δ ppm en  $\text{D}_2\text{O}$ : 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-hidroxipropilfosfonato 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 -

15

20

25

30

4 con óxido de propileno (aproximadamente 25 ml) para pre-

1 cipitar 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,  
siendo los mismos recogidos por decantación y disueltos en  
5 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  
fueron recogidos por filtración, lavados dos veces con me-  
10 tanol (10 ml) y secados sobre pentóxido de fósforo para  
rendir ácido 2-hidroxi-3-(N-hidroxiamino)-propilfosfónico  
(5,9 g).

Este compuesto fue identificado comparando  
sus espectros I.R. y N.M.R. con aquellos del compuesto ob-  
15 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 IN, 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)  $\nu_{\max}$ : 3170, 3500-2200, 1240, 1130, 1035  $\text{cm}^{-1}$

N.M.R.  $\delta$  (ppm) en  $\text{D}_2\text{O}$ : 2,0: (2H, d, d, J=6Hz, 18Hz)

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

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

$[\alpha]_D = + 35,32$  (disolvente : agua,  $C = 0,19$ )

15 (8) A una solución de (2,25 g) de 3-(N-acetil-N-hidro-  
xiamino)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  
la misma temperatura, se vierte en aproximadamente 30 ml. de  
20 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 recristalizan a partir de una mez-

1 cla de metanol y acetona.

PF: 187-188 (des.)

(9) Se obtienen 50 mg. de una sal monosódica de ácido 3-(N-formil-N-hidroxi-amino)propilfosfónico mediante hidrolización de 4,8 g de dietil 3-(N-formil-N-hidroxi-amino)-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  $\text{cm}^{-1}$

N.M.R.

$\delta$  (p.p.m.) en  $\text{D}_2\text{O}$ ;

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

Ejemplos para hidrólisis (II)

(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

1 dejó estar el residuo durante la noche en un secador a pre-  
sión 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  
5 forma de cristales débilmente amarillentos. P.F. 129 ~ 135°C.

(2) Una mezcla de 3-[N-(p-metoxibenciloxi)-N-to-  
silamino] propilfosfonato (28,4 g), ácido clorhídrico 6-N  
(280 ml) y ácido acético (280 ml) fue refluida con agita-  
ción durante 20 horas. La mezcla resultante fue concentra-  
10 da a presión reducida para producir un residuo, agregándose  
después agua. La mezcla fue tratada con carbón vegetal ac-  
tivado, 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  
15 acetoniitrilo y éter etílico para rendir la sal de ácido p-  
toluensulfónico del ácido 3-(N-hidroxiamino)-propilfosfóni-  
co (12,4 g) en forma de cristales. P.F. 129 ~ 135°C.

Una solución de la sal del ácido p-toluensul-  
fónico del ácido 3-(N-hidroxiamino)propilfosfónico (12,0 g)  
20 más arriba obtenido, en agua (100 ml) fue pasada por una co-  
lumna empaquetada con una resina de intercambio de cationes  
Amberlite IR 120B (marca registrada, fabricada por Rohm and  
Haas Co., tipo H<sup>+</sup>). La columna fue lavada con agua (800 ml)  
efectuándose después una elución con ácido clorhídrico 1-N  
25 (800 ml). El eluato fue concentrado a presión reducida para  
separar el agua por completo. El residuo así obtenido se pul-  
verizó 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)pro-  
30 pilfosfónico (4,30 g) en forma de un polvo.

1

Espectro de absorción NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ (ppm)

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

30

P.F. 160 ~ 166°C (desc.).

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

1 nilamino)propilfosfonato dibutílico (6,72 g) en ácido acé-  
tico (70 ml) y ácido clorhídrico concentrado (70 ml) fue  
5 refluida con agitación durante 48 horas. La mezcla de reac-  
ción fue concentrada a presión reducida para brindar un re-  
siduo aceitoso, al cual se añadió agua (30 ml). La solución  
fue lavada con acetato de etilo (20 ml), tratada con car-  
bón vegetal activado y luego concentrada a presión reduci-  
da para dar un residuo aceitoso (2,60 g). El residuo se di-  
10 solvió en agua (5 ml). A la solución se agregó piridina  
(1,08 g) y etanol (2 ml). La mezcla se dejó estar durante  
la noche a temperatura ambiente, rindiendo ácido 3-(N-hi-  
droxiamino)propilfosfónico cristalino (1,12 g).

N.M.R.:  $\delta$  (ppm) en D<sub>2</sub>O:

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

15 3,37 (2H, t)

(6) Una mezcla de 3-(N-metoxi-N-metoxi-carboni-  
lamino)propilfosfonato (4,0 g), ácido acético (20 ml) y  
ácido clorhídrico concentrado (20 ml) fue refluida durante  
15 horas. La mezcla resultante fue concentrada a presión  
20 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 des-  
pués con un reducido volumen de etanol y secándose para ob-  
tener el ácido 3-(N-metoxiamino) propilfosfónico cristali-  
25 no (1,52 g).

P.F. 167 - 169°C (descomposición).

I.R. (Nujol)

$\nu$  max: 3400 - 2000, 1630, 1545, 1235, 1125,  
1050, 980, 925, 905 cm<sup>-1</sup>

30 N.M.R.

1  $\delta$  (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-  
10 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).

15 Una vez ajustada la solución descrita a pH  
4,0 con amoníaco 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).

P.F. 162 - 164°C (descomposición).

I.R. (Nujol)

$\nu$  max: 1640, 1595, 1240, 1220, 1190  $cm^{-1}$

25 N.M.R.

$\delta$  (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 amoníaco 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 D<sub>2</sub>O: 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  
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  
25 aceitoso (8,9 g) que fue disuelto en etanol (50 ml) y ajus-  
tado a pH 4,0 con piridina para brindar cristales. Es-

30

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

P.F. 173 - 173,5°C (descomposición).

N.M.R.

$\delta$  (ppm) en D<sub>2</sub>O: 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 eludido 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  
fue disuelto en agua (0,5 ml). A la solución acuosa se agre-  
30           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  $\text{cm}^{-1}$

N.M.R.

δ (ppm) en  $\text{D}_2\text{O}$ : 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 (3,53 g) y ácido hidroclicórico 1-N (250 ml) fue refluida durante 16 horas. La mezcla resultante fue concentrada a presión reducida, brindando un residuo el cual fue disuelto en agua (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 columna de resina de intercambio de aniones, Amberlite IRA 400 (100 ml). La columna fue lavada con agua (600 ml) y el compuesto 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 piridina y luego se le agregó etanol (30 ml). El sobrenadante fue separado por decantación, obteniéndose un residuo que fue pulverizado con etanol (30 ml) para rendir el ácido 3-(N-hidroxi-amino)-trans-1-propenilfosfónico pulverulento.

15

20

25

30

I.R. (Nujol)

1

$\nu$  max: 1630, 1260  $\text{cm}^{-1}$

N.M.R.

$\delta$  (ppm) en  $\text{D}_2\text{O}$ : 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 amoniaco  
acuoso enfriando con hielo, y concentrada a presión redu  
cida para brindar un residuo, el cual se hizo pasar por

20

una columna de resina de intercambio de aniones, Amberlite  
IRA-400 (forma  $\text{OH}^-$ ). La columna fue lavada con agua y lue  
go el compuesto objetivo fue eludido con ácido clorhídrico  
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).

25

N.M.R.

$\delta$  (ppm) en  $\text{D}_2\text{O}$ : 1,22 (3H, d, J=6Hz)

1,58 - 2,58 (3H, m)

3,32 (2H, d, J=6Hz)

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           o durante 1,5 hora con agitación y en atmósfera de nitró-  
          geno. Después de enfriada, la mezcla de reacción fue ajus-  
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-  
nes de 50 ml de n-butanol, el cual fue descartado, y ajus-  
10          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-  
dad a presión reducida para separar el agua residual tanto  
15          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 D<sub>2</sub>O ; 1,22 (3H, t, J=7Hz)

1,48 - 2,20 (4H, m)

3,37 (2H, t, J=6Hz)

25

3,89 (2H, quinteto)

30

(14)           Una solución de ácido 3-(N-etoxicarbonil-N-  
hidroxiamino)-2-hidroxipropilfosfónico (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  
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 anhídrico 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 (60 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 1-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 ( $D_2O$ ):

| <u><math>\delta</math> (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-hidroxi-amino)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-hidroxi-N-tienilacetil)-propilfosfónico (960 mg) en forma de polvo. Este fue cristalizado de una mezcla de etanol y éter etílico, brindando ácido 3-(N-hidroxi-N-tienilacetil-amino)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 continuó 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 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 esto 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- $\int$ -N-(N-benciloxicarbonilaminoace-  
20 til)-N-hidroxi-amino $\int$ propilsfosfónico (720 mg) en forma de  
cristales. P.F. 101 ~ 105°C.

El ácido 3- $\int$ -N-(N-benciloxicarbonilaminoace-  
til)-N-hidroxi-amino $\int$ propilsfosfónico obtenido fue hidroliz-  
25 zado 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- $\int$ -N-(N-benciloxicarbonil-aminoacetil)-N-hidroxi-amino $\int$   
30 pro $\int$ pilsfosfónico (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 ( $D_2O$ ):

$\delta$  (ppm)

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

(5) Se instiló ácido fórmico (20 ml) en anhídri-  
do acético (40 ml) a 0-5°C en el transcurso de 15 minutos  
20 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  
ácido 3-(N-hidroxiamino)-propilfosfónico (32,8 g) en ácido  
25 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 amoníaco 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 monoamonio (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 fil-  
trados, lavados con etanol y después secados para brindar  
una sal monosódica purificada de ácido 3-(N-formil-N-hidro-  
xiamino) propilfosfónico (2,50 g).

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

N.M.R.:  $\delta$  (ppm) en  $\text{D}_2\text{O}$ :

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 áci-  
do 3-(N-hidroxiamino)-propilfosfónico (1,64 g), se agitó  
a temperatura ambiente durante una hora y luego se concen-  
tró a presión reducida. El residuo fue disuelto en solución  
25 acuosa de hidróxido de potasio 1-N y evaporado a sequedad  
a presión reducida. El residuo comenzó a cristalizar des-  
pués de estar a temperatura ambiente durante 3 horas, des-  
pués de esto fue tratado con metanol, recogido por filtra-  
ción (1,13 g) y recristalizado de etanol acuoso al 20 % pa-  
30 ra brindar la sal potásica cristalina del ácido 3-(N-formil-  
N-hidroxiamino) propilfosfónico (0,73 g), P.F. 202-204°C

1 (desc.).

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

N.M.R.:  $\delta$  (ppm) en  $\text{D}_2\text{O}$ :

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.

30 P.T. 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 ajustada  
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 acuosa  
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) propilfosfónico  
(300 mg) en forma de un polvo.

1

I.R. (Nujol)  $\nu$  max: 3600-2200, 1640, 1280,  
1225, 1130, 1040, 900  
cm<sup>-1</sup>

N.M.R.:  $\delta$  (ppm) en D<sub>2</sub>O:

5

1,3 - 2,2 (4H, m)  
3,73 (2H, t, J=8Hz)  
4,47 (2H, s)

10

(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.

15

20

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-cloroacetil-N-hidroxiamino) propilfosfónico (1,85 g), P.F. 163-165°C (descomposición), cristalino.

30

(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 3-metilisotiurea (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  
15 solución fue concentrada a presión reducida para dar un re-  
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  $\text{cm}^{-1}$

N.M.R.

25

δ (ppm) en  $\text{D}_2\text{O}$ : 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)

↳ max: 3600 - 2500, 1730, 1640, 1300, 1250,  
1130, 1010  $\text{cm}^{-1}$

20

N.M.R.

$\delta$  (ppm) en  $\text{D}_2\text{O}$ : 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,  $J=7\text{Hz}$ )

25

30

(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,  
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).

I.R. (Nujol)

15  $\nu$  max: 3600, - 2200, 1330, 1320, 1150, 1040,  
1010, 960, 930, 890  $\text{cm}^{-1}$

N.M.R.

$\delta$  (ppm) en  $\text{D}_2\text{O}$ : 1,4 - 2,2 (4H, m),

3,10 (3H, s)

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

20  
25  
30 (15) Una mezcla de ácido 3-(N-hidroxi-amino) 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-  
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-  
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 vada 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-N-(2-aceto  
xi-4-cloro benzoil)-N-hidroxiamino<sup>7</sup> propilfosfónico. Este  
polvo crudo (1 g) fue disuelto en una mezcla de etanol  
(30 ml) y amoníaco acuoso concentrado (8 ml). La solución  
10 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-N-(cloro-2-hidroxi ben-  
zoil)-N-hidroxi-amino<sup>7</sup> propilfosfónico (430 mg).

I.R. (Nujol)

↳ max: 3600 - 2200, 1600, 1280, 1110,  
1030, 900, 820  $\text{cm}^{-1}$

20

N.M.R.

δ (ppm) en  $\text{D}_2\text{O}$ ; 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-hidroxiamino) 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 } amino<sup>7</sup> 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,  
1175, 1020, 1010, 905 cm<sup>-1</sup>

N.M.R.

δ (ppm) en D<sub>2</sub>O; 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  
agua (60 ml), siendo entonces la mezcla agitada a tempera-  
5 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  $\text{cm}^{-1}$

N.M.R.

20  $\delta$  (ppm) en  $\text{D}_2\text{O}$ ; 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-hidroxi-amino) 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  
bicarbonato de sodio al 5 %.

30 La agitación se continuó a la misma tempera-

1 tura durante una hora más y después la acetona fue evapora-  
da a presión reducida. La solución acuosa resultante fue  
ajustada a pH 2 con ácido clorhídrico al 10 % y después  
5 sometida a cromatografía de columna usando carbón vegetal  
activado. El compuesto objetivo fue eluido con acetona acuo-  
sa al 70 %. Después de ser separada la acetona por evapora-  
ción 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  
10 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-metoxicar-  
bonilamino) propilfosfónico (320 mg).

I.R. (Nujol)

15  $\nu$  max: 3600,- 2200, 1700, 1265, 1170,  
1060, 900, 820  $\text{cm}^{-1}$

N.M.R.

20  $\delta$  (ppm) en  $\text{D}_2\text{O}$ ; 1,4 - 2,1 (4H, m)  
3,63 (2H, t, J=6Hz)  
3,76 (3H, s).

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

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  
IP 20 (marca registrada, fabricante Mitsubishi Chemical In-  
dustries). El compuesto objetivo fue eluido con agua. Las  
fracciones conteniendo el compuesto objetivo fueron recogidas  
y evaporadas a sequedad, brindando el ácido 3-(N-car-  
bamoil-N-hidroxiamino)-propilfosfónico (410 mg).

10

N.M.R.

$\delta$  (ppm) en  $D_2O$ ; 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)

**POOR  
QUALITY**

1

$\nu$  max: 3600 - 2400, 1710, 1620, 1250,  
1140, 1030, 890  $\text{cm}^{-1}$

N.M.R.

5

$\delta$  (ppm) en  $\text{D}_2\text{O}$ ; 1,4 - 2,2 (4H, m), 2,5 - 2,9  
(4H, m), 3,73 (2H, t,  $J=7\text{Hz}$ )

10

(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.

15

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

20

trituro 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).

25

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).

30

I.R. (Nujol)

1  $\nu$  max: 3600 - 2200, 1660, 1230, 1190, 1100,  
1050, 920  $\text{cm}^{-1}$

N.M.R.

5  $\delta$  (ppm) en  $\text{D}_2\text{O}$ ; 1,3 - 2,4 (4H, m)  
3,70 (2H, t, J=6Hz)  
8,00 (s) } 1H  
8,40 (s) }

(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-  
ratura ambiente durante 1,5 hora y concentrada a presión  
15 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-  
les. Estos fueron separados por filtración y secados para  
20 dar la sal monopotásica cristalina del ácido 3-(N-formil-  
N-hidroxi-amino)-trans-1-propenilfosfónico (0,76 g). El mis-  
mo compuesto objetivo (0,73 g) fue recuperado del agua ma-  
dre. P.P. 178-180°C (desc.).

I.R. (Nujol)

25  $\nu$  max: 1665, 1250  $\text{cm}^{-1}$

N.M.R.

30  $\delta$  (ppm) en  $\text{D}_2\text{O}$ : 4,30 (2H, m)  
6,01 (1H, m)  
6,38 (1H, m)  
6,82 (s) } 1H  
8,38 (s) }

1 (23) Se instiló ácido fórmico (2 ml) en anhídri-  
do acético (2,45 ml) a temperatura ambiente, agitando. La  
agitación se continuó a la misma temperatura durante 30 mi-  
5 (3,10 g) a la mezcla. La mezcla reactiva fue agitada a tem-  
peratura ambiente durante una hora para ser luego concen-  
trada 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  
10 de N,N'-dibenciletilendiamina (3,60 g) en agua (15 ml) en-  
friando con hielo y con agitación. La mezcla resultante fue  
concentrada a presión reducida, brindando un residuo aceito-  
so, el cual fue disuelto en agua (30 ml). La solución acuo-  
sa fue concentrada a presión reducida a fin de obtener un  
15 residuo aceitoso, que se cristalizó con una mezcla de meta-  
nol (30 ml) y etanol (40 ml). Los cristales fueron separa-  
dos por filtración, lavados con etanol (20 ml) y después  
secados para rendir cristales (3,34 g). Los mismos crista-  
les (1,00 g) fueron recuperados del filtrado y de los lava-  
20 dos 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 obteni-  
dos, fue recristalizada de una mezcla de agua y etanol (1:6)  
25 (40 ml) para rendir N,N'-dibenciletilendiamina bis[3-(N-{  
formil-N-hidroxi-amino)propil-fosfonato}] (2,60 g) en forma  
de agujas.

P.F. 155-157°C (desc.)

I.R. (Nujol)

30 ↘ max: 3400 - 2200, 1665, 1220, 1110, 1020,  
935 cm<sup>-1</sup>

1

N.M.R.

$\delta$  (ppm) en D<sub>2</sub>O: 1,3 - 2,1 (4H, m)

3,53 (2H, s)

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

5

4,30 (2H, s)

7,53 (5H, s)

7,90 (s) } 1H

8,28 (s) }

10

(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-

15

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.

20

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-

25

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.

30

P.F. 170-175°C (descomposición).

1

I.R. (Nujol)

$\nu$  max: 3600 - 2200, 1635, 1190, 1100, 1045,  
1015, 945  $\text{cm}^{-1}$

N.M.R.

5

$\delta$  (ppm) en  $\text{D}_2\text{O}$ : 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.

15

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-

20

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.).

25

I.R. (Nujol)

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

N.M.R.

30

(ppm) en  $\text{D}_2\text{O}$ : 1,7 - 2,4 (2H, m)

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

1

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

5

(26) Se instiló ácido fórmico (2,0 ml) en anhídrido acético (2,45 g) a temperatura ambiente, agitando. Se 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 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 (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.

10

15

20

I.R. (Nujol)

$\nu_{\max} = 3600 - 2000, 1630, 1200, 1120, 1010, 910 \text{ cm}^{-1}$

N.M.R.

25

$\delta$  (ppm) en  $D_2O$ : 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<sup>-1</sup>

20

N.M.R.

δ (ppm) en D<sub>2</sub>O: 1,3 - 2,1 (4H, m)  
3,10 (2H, t, J=5Hz)  
3,60 (2H, t, J=6Hz)  
3,80 (2H, t, J=5Hz)  
7,96 (s) } 1H  
8,32 (s) }

25

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. Esta operación se repitió dos veces. Subsiguientemente, el  
5 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<sup>-1</sup>

N.M.R.  
20 δ (ppm) en D<sub>2</sub>O: 1,6 - 2,3 (2H, m)  
2,12 (3H, s)  
3,5 - 4,1 (2H, m)

(29) Se agregó ácido fórmico (2,0 g) a anhídrido acético (3,5 g) bajo enfriamiento con hielo y agitación. La  
25 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  
30 4,0 una solución acuosa de hidróxido de potasio. La mezcla 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.

20 1,04 (3H, d, J=6Hz)  
1,60 (2H, m)  
2,26 (1H, m)  
3,50 (2H, d, J=6Hz)  
8,00 (s) } 1H  
8,39 (s) }

25 (30) Una solución de la sal monosódica del ácido  
3-(N-etoxialil-N-hidroxiamino)propilfosfónico (277 mg) en  
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)

5  $\nu$  max: 3600 - 2100 - 1620, 1280, 1225,  
1150, 1030, 900  $\text{cm}^{-1}$

N.M.R.

$\delta$  (ppm) en  $\text{D}_2\text{O}$ : 1,30 - 2,30 (4H, m),  
3,72 (2H, t, J=7Hz)

10 (31) Se instiló ácido fórmico (300 mg) en anhi-  
drido acético (330 mg) con agitación y la mezcla fue agita-  
da durante media hora. A esta solución se agregó ácido 2-  
hidroxi-3-(N-hidroxiamino)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-hidroxiamino)-2-hidro-  
xipropilfosfónico (80 mg).

I.R. (Nujol)

$\nu$  max: 3700 - 2200, 1620, 1160, 1000  $\text{cm}^{-1}$

N.M.R.

25  $\delta$  (ppm) en  $\text{D}_2\text{O}$ ; 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-hidroxiamino)propil-

1 fosfónico aceitoso (12,05 g), que fue preparado mediante  
la reacción de ácido 3-(N-hidroxiamino)propilfosfónico  
5 (15,5 g), anhídrido acético (12,3 g) y ácido fórmico (9,8  
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  $\downarrow$  max: 3700 - 2300 - 1660, 1100, 1005  $\text{cm}^{-1}$

(33) Se obtuvo 3-(N-formil-N-hidroxiamino)propil-  
fosfonato monoetilico (0,86 g) haciendo reaccionar 3-(N-  
hidroxiamino)propilfosfonato monoetilico (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  $\delta$  ppm en  $\text{D}_2\text{O}$ : 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) } 1H

8,30 (s) }

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-  
5 nera igual a la del ejemplo (31), y se agitó durante 1 ho-  
ra a temperatura ambiente. La mezcla de reacción fue agita-  
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  
10 producto aceitoso fue disuelto en agua (120 ml), tratado  
con óxido de calcio (11,2 g) durante 15 minutos enfriando  
con hielo, y filtrado. El filtrado fue cuidadosamente ajust-  
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<sup>-1</sup>

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)-propilfosfónico (6,76 g).

I.R. (Nujol)

5  $\checkmark$  max: 3700 - 2200, 1640, 1160, 1030  $\text{cm}^{-1}$

(36) A una mezcla de ácido 3-(N-hidroxiamino)propilfosfónico (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) 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. 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 ácido clorhídrico al 10% y pasada a través de una columna empacada con carbón vegetal activado (50 ml). La columna 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 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  $\delta$  ppm en  $\text{D}_2\text{O}$ : 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).

∨ max: 3500 (ancho), 1620, 1200, 1030 cm<sup>-1</sup>

N.M.R.



1

3,74 (2H, t, J=Hz)

4,90 (2H, s)

6,73 - 7,54 (5H, m)

5

(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

10

metilénico (50 ml) y ácido crotonico (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-hidroxi-amino) propilfosfónico (1,55 g) y N,O-bis(trimetilsilil) acetamida (10 g) en cloruro de metileno (30 ml) a

15

-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

20

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

25

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-hidroxi-amino) propilfosfónico (0,91 g).

30

N.M.R.

δ ppm en D<sub>2</sub>O: 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-hidroxiamino)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 amoniaco acuoso al 28%.

10

N.M.R.

δ ppm en D<sub>2</sub>O: 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-dicloroacetoxiimino)-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-hidroxiamino)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-  
5 ducida para dar un residuo aceitoso (4,5 g) el cual fue di-  
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 amoníaco acuoso al 28%.  
Los precipitados fueron recogidos por filtración y secados  
para dar la sal monoamónica del ácido 3- $\gamma$ -N-hidroxi-N-(2-  
hidroxiimino-2-fenilacetil)-amino $\gamma$ -propilfosfónico (1,30 g)

15

N.M.R.

$\delta$  ppm en D<sub>2</sub>O: 1,07 - 2,03 (4H, m)

3,54 (t, J=6Hz) }  
3,88 (t, J=6Hz) } 2H

7,55 (5H, s)

20

(42) Se obtuvo ácido 3- $\gamma$ -N-hidroxi-N-{ 2-(1H-te-  
traz-ol-1-il)acetil } -amino $\gamma$ -propilfosfónico (1,75 g) ha-  
ciendo reaccionar ácido 3-(N-hidroxi-amino)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.

$\delta$  ppm en D<sub>2</sub>O: 1,47 - 2,36 (4H, m)

3,78 (2H, t, J=6Hz)

5,72 (2H, s)

30

9,30 (1H, s)

1 (43) Se obtuvo la sal monoamónica del ácido 3-(N-  
hidroxi-N-nicotinoilamino)propilfosfónico (1,3 g) haciendo  
reaccionar ácido 3-(N-hidroxiamino)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.

δ ppm en D<sub>2</sub>O: 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)

15

(44)

(a) Se obtuvo ácido 3-(N-hidroxi-N-fenil-  
glioiloilamino)propilfosfónico haciendo reaccionar ácido  
3-(N-hidroxiamino)propilfosfónico (1,55 g) con cloruro de  
20 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  
con hielo, dejándose estar para obtener la sal monoamónica  
25 del mismo compuesto objetivo (1,94 g).

25

N.M.R.

δ ppm en D<sub>2</sub>O: 1,36 - 2,08 (4H, m)  
3,88 (2H, t, J=6Hz)  
7,36 - 8,08 (5H, m)

30

(b) A una solución de la sal monoamónica

1

del ácido 3-(N-hidroxi-N-fenilglicolilamino)propilfosfónico (0,32 g) en agua (9 ml) se agregó borhidruro de sodio (0,04 g) enfriando con hielo, después de esto la mezcla fue agitada durante una hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción fue ajustada a pH 1,0 con ácido clorhídrico al 10% y luego evaporada a sequedad a presión reducida. Al residuo resultante se agregó etanol (7 ml) y los materiales insolubles fueron separados por filtración. El filtrado fue evaporado a sequedad a presión reducida y el residuo aceitoso remanente fue disuelto en etanol (10 ml), ajustado a pH 7,0 con solución acuosa de amoníaco al 28% y luego evaporada a sequedad a presión reducida para dar la sal monoamónica aceitosa del ácido 3- $\gamma$ -N-hidroxi-N-(2-fenilglicolil)amino $\gamma$ propilfosfónico (0,29 g).

5

10

15

N.M.R.

$\delta$  ppm en D<sub>2</sub>O: 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-hidroxiamino)propilfosfónico (855 mg) en agua (4 ml) se agregó 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 sequedad a presión reducida para brindar un residuo, el cual fue disuelto en agua (3 ml) y ajustado a pH 10 con amoníaco acuoso al 28%, después de esto la solución acuosa fue agitada durante 3 horas a temperatura ambiente. Esta solución acuosa fue ajustada a pH 2 con ácido clorhídrico 1-N y pasada por una columna de carbón vegetal activado (50 ml). La

25

30

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-hidroxiopropilfosfónico (230 mg).

I.R. (Nujol)

10  $\nu$  max: 1630, 1140  $\text{cm}^{-1}$

N.M.R.

$\delta$  ppm en  $\text{D}_2\text{O}$ : 1,88 (2H, d, d,  $J=6\text{Hz}$ , 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 anhídrico 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  
25  
30 lavada con agua (200 ml) y eluida con acetona acuosa al 80%

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  
5 con una mezcla de etanol y acetona, rindiendo la sal mono-  
potásica del ácido 3-(N-acetil-N-hidroxiamino)-trans-1-  
propenilfosfónico (0,40 g).

I.R. (Nujol)

∪ max: 1650, 1620 (escalón), 1140  $\text{cm}^{-1}$

N.M.R.

10

δ ppm en  $\text{D}_2\text{O}$ : 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 agita-  
ción 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 precipitan-  
tes fueron recogidos por filtración, lavados dos veces con  
20 agua (10 ml cada vez) y secadas, para brindar la sal alumí-  
nica del ácido 3-(N-formil-N-hidroxiamino) propilfosfónico  
(2,28 g).

I.R. (Nujol)

∪ max: 3700 - 2300, 1640, 1100, 920

25

(48) (a) Preparación del compuesto de partida:

30

1) Se agregó carbonato de potasio pulveriza-  
do (160 g) a una solución de 2-hidroxiiminoacetoacetato de  
etilo (una mezcla de isómeros sin y anti) (152 g) en aceto-  
na (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-  
rial insoluble filtrado fue disuelto en agua (500 ml) y es-  
ta solución se agregó al residuo. La mezcla fue extraída  
5        dos veces con acetato de etilo (300 ml). El extracto fue  
lavado dos veces con agua (200 ml) y con una solución acuosa  
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  
10       dar el aceite incoloro del 2-metoxi-iminoacetato de  
etilo (una mezcla de isómeros sin y anti) (145,3 g); P. F.  
55<sup>o</sup> a 64<sup>o</sup>C/0,5 mm Hg.

I.R. (película): 1745, 1695, 1600  $\text{cm}^{-1}$

N.M.R. ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$

15         $\delta$  ppm        4,33 (4H, q, J=8Hz)  
                  4,08 (3H, s)  
                  3,95 (3H, s) 2,40 (3H, s)  
                  1,63 (3H, s)  
                  1,33 (6H, t, J=8Hz)

20        2) Se instiló sulfuril cloruro (235 ml) en  
el transcurso de 20 minutos, bajo agitación y enfriamiento  
por hielo, en una solución de 2-metoxiimino-acetoacetato  
de etilo (isómero sin) (500 g) en ácido acético (500 ml) y  
la mezcla fue agitada durante la noche enfriando con agua.  
25        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  
extractos fueron combinados. Los mismos se lavaron con una  
30        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-  
vó con una solución acuosa de cloruro de sodio y se secó  
5 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  $\text{cm}^{-1}$

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  
15 enfriada con hielo y ajustada a pH 6,3 con una solución  
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  
20 secados, brindando cristales incoloros de 2-metoxi-imino-2-  
(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  $\text{cm}^{-1}$

N.M.R. ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ )

25  $\delta$  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 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  
5 etilo (isómero sin) (4,6 g). Después de haberse agitado la  
mezcla durante 3,5 horas a temperatura ambiente, se le agre-  
gó agua enfriada (100 ml). La mezcla resultante fue extraí-  
da con acetato de etilo (200 ml). El extracto fue lavado  
con agua y luego con solución saturada de bicarbonato de  
10 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 se-  
cado sobre sulfato de magnesio. El disolvente fue destilado  
y el residuo lavado con éter di-isopropílico, recogido por  
15 filtración y secado para brindar 2-metoxi-imino-2-(2-forma-  
mido-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  $\text{cm}^{-1}$

N.M.R. ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ )

20  $\delta$  ppm 12,58 (1H, ancho s)  
8,95 (1H, s)  
7,17 (1H, s)  
4,42 (2H, q, J=Hz)  
4,00 (3H, s)  
25 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  
5 mezcla resultante fue ajustada a pH 1 con ácido clorhídrico 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 secaron 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<sup>-1</sup>

N.M.R. (d<sub>6</sub>-DMSO,  $\delta$ )

$\delta$  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 D<sub>2</sub>O: 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

30

I.R. (Nujol)

ν max: 3100, 1630, 1245, 1150, 1070, 1010,  
980 cm<sup>-1</sup>

1

N.M.R.

δ (ppm) en D<sub>2</sub>O: 1,85 (2H, d, d, J=7Hz, 18Hz)

3,65 - 4,45 (3H, m)

4,07 (2H, s)

5

6,94 - 7,13 (2H, m)

7,28 - 7,45 (1H, m)

10

(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.

15

20

25

30

I.R. (Nujol)

ν max: 3100, 1690, 1160, 1050, 910 cm<sup>-1</sup>

N.M.R.

1

$\delta$ (ppm) en D<sub>2</sub>O: 1,5 - 2,3 (4H, m)  
3,08 (2H, t, J=6Hz)

5

(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-hidroxiamino)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).

10

15

20

25

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-hidroxiamino)-2(R)-hidroxipropilfosfónico.

30

I.R. (Nujol)

$\nu$  max: 3130, 1660, 1140, 1040, 890 cm<sup>-1</sup>

1  $\delta$ (ppm) en D<sub>2</sub>O: 1,85 (2H, d, d, J=6Hz, 18Hz)  
3,2 - 3,9 (2H, m)  
4,0 - 4,4 (1H, m)  
5 7,95 (s) ) 1H  
8,37 (s)

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  
20 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  
25 lavados con éter para obtener el ácido 3-(N-benzoiloxi-N-formilamino) propilfosfónico cristalino (620 mg).

P.F. 149 - 153°C (descomposición).

I.R. (Nujol)

30  $\nu$  max: 3400 - 2100, 1765, 1630, 1250,  
1135, 1035, 1010, 980 cm<sup>-1</sup>

1

N.M.R.

$\delta$  (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-hidroxiamino) 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 0-50°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. (Nujol)

$\nu$  max: 3600 - 2400, 1770, 1650, 1240,  
1200, 1090, 1010, 970  $cm^{-1}$

30

N.M.R.

$\delta$  (ppm) en  $CD_3OD$ : 1,5 - 2,3 (4H, m)

1

3,90 (2H, t, J=6Hz)

7,50, 8,08 (4H, AB<sub>q</sub>, J<sub>AB</sub>=15Hz)

8,33 (1H, s)

5

(3) A una solución de la sal monosódica del ácido 3-(N-formil-N-hidroxi-amino) 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

20

I.R. (Nujol)

∨ max: 3600 - 2200, 1795, 1690, 1160, 1070,  
910, 895 cm<sup>-1</sup>

N.M.R.

∫ (ppm) en D<sub>2</sub>O: 1,00 (3H, t, J=7Hz)

1,4 - 2,1 (6H, m)

25

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-hidroxi-amino) 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 sometió 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 compuesto 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 obtener 3-(N-acetil-N-hidroxiamino) propilfosfonato de dimetilo (260 mg).

5

10

Espectro de absorción infrarrojo (película líquida):

15

$\nu_{\max} = 2600 \sim 3600, 1640, 1230, 1030 \text{ cm}^{-1}$

Espectro de absorción NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):

20

$\delta$  (ppm)

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

2,13 (3H, s)

3,66 (1H, t,  $J=6\text{Hz}$ )

3,70 (6H, d,  $J=10\text{Hz}$ )

9,65 (1H, s ancha)

25

(2) A una solución de la sal monosódica del ácido 3-(N-formil-N-hidroxiamino) propilfosfónico (2,05 g) en una mezcla de agua (10 ml) y metanol (50 ml) se agregó a gotas una solución de diazometano en éter etílico enfriando con hielo con agitación hasta que el citado ácido fosfónico no pudo ser detectado mediante cromatografía de capa fina sobre silicagel. Completada la reacción, la mezcla reactiva fue concentrada a presión reducida, brindando un residuo formílico. Al residuo se agregó etanol (50 ml) pa-

30

1

ra obtener materiales insolubles, que fueron separados por filtración. La solución etanólica fue concentrada a presión 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 lavados dos veces con alcohol isopropílico (5 ml), dando la sal monosódica pulverulenta del 3-(N-formil-N-hidroxi-amino)propilfosfonato metílico (470 mg). El compuesto objetivo (330 mg) también fue recuperado del filtrado y de los lavados, al concentrarse los mismos a un volumen de (10 ml).

5

10

15

I.R. (Nujol)

$\nu$  max: 3600 - 2200, 1660, 1230, 1190, 1040, 880  $\text{cm}^{-1}$

N.M.R.

$\delta$  (ppm) en  $\text{D}_2\text{O}$ : 1,2 - 2,2 (4H, m)

3,58 (3H, d,  $J=10\text{Hz}$ )

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

7,97 (s)

8,30 (s) <sup>1H</sup>

20

25

(3) Se obtuvo 3-(N-formil-N-hidroxi-amino)-2-hidroxi-propilfosfonato de dimetilo (170 mg) haciendo reaccionar 3-(N-formil-N-hidroxi-amino)-2-hidroxi-propilfosfónico ácido (200 mg) con diazometano, sustancialmente de la misma manera que en el ejemplo (1).

N.M.R.

$\delta$  ppm en  $\text{CDCl}_3$

2,17 (2H, d, d,  $J=6$  y  $18\text{Hz}$ )

30

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- $\overline{N}$ -(2-cloroacetyl)- $\overline{N}$ -hidroxiamino-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- $\overline{N}$ -{2-amino-2-carboxietiltio}acetyl}- $\overline{N}$ -hidroxiamino-7-propilfosfónico (240 mg). P.F. 167-169,5°C (desc.).

15

I.R. (Nujol)

20

$\nu$  max: 3600 - 2000, 1635, 1600, 1580, 1220,  
1170, 1030, 960  $\text{cm}^{-1}$

N.M.R.

25

$\delta$  (ppm) en  $\text{D}_2\text{O}$ ; 1,4 - 2,1 (4H, m),  
3,1 - 3,3 (2H, m),  
3,64 (4H, s ancha),  
4,02 (1H, t, J=6Hz).

Ejemplo para la fermentación

30

(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  
sometido a cromatografía de columna sobre celulosa (300 ml)  
5 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  
metanol calentando, agregándose después un reducido volumen  
de acetona a la solución. La mezcla se dejó estar durante  
10 la noche a 4°C, brindando cristales que, filtrados y seca-  
dos, rindieron la sal monosódica de FR-900098 (300 mg) en  
forma de cristales incoloros.

(2) Un medio acuoso conteniendo 2 % de almidón  
de patata, 1 % de harina de gluten, 1 % de levadura seca y  
15 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.

Aparte, un medio acuoso (20 litros) conte-  
niendo 3% de oleato de metilo, 1% de harina de semilla de  
25 algodón, 1% de gérmen de trigo, 0,5% de levadura seca, 0,5%  
de licor de maceración de maíz, 1% de bifosfato de potasio,  
1% de fosfato de sodio secundario, fue vertido dentro de un  
tarro fermentador de 30 litros y esterilizado a 120°C duran-  
te 30 minutos. Al medio se agregó la totalidad del volumen  
30 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/cm<sup>2</sup>).

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).

15 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<sup>-</sup>) (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  
20 través de una columna de resina de intercambio de cationes, Duolite C-20 (tipo H<sup>+</sup>) (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 concentra-  
25 das 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 1-N y sometido a cromatografía de columna  
sobre celulosa (300 ml) (disolvente de desarrollo: propanol  
acuoso al 60%). Las fracciones conteniendo el compuesto ob-  
5 jetivo fueron recogidas y concentradas a presión reducida  
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-  
10 lución fue ajustada a pH 7 y pasado por una columna de car-  
bón vegetal activado (100 ml). La solución así pasada fue  
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  
15 al 65%). Las fracciones que contenían el compuesto objetivo  
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-  
25 llas de algodón y 1% de levadura seca se vertió dentro de  
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 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 acetona acuosa al 97% para proveer el eluato conteniendo FR-31705, empleandose acetona acuosa al 95% para obtener el eluato conteniendo FR-900136. El eluato conteniendo a este  
10 último fue neutralizado con una solución acuosa de hidróxido de sodio 1-N y se concentró a presión reducida para obtener 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 semillas de algodón y 1% de levadura seca fuermn esterilizados a 120°C durante 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) conteniendo 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  $\text{KH}_2\text{PO}_4$ , 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  
agitando el cultivo con un equipo a hélice a razón de 300  
5 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/cm<sup>2</sup>).

Después de completado el cultivo, el caldo  
cultivado fue ajustado a pH 2,8 con ácido clorhídrico 6-N  
10 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  
concentrado a presión reducida para obtener un residuo, al  
15 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<sup>+</sup>) (8 litros) (marca registrada, fa-  
bricada por Pharmacia A.B.) que, previamente fue tratada  
con 1/100 M de solución reguladora de fosfato (pH 6,0).  
20 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  
5 (1 litro). La columna fue desarrollada con propanol acuoso  
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).

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)  
10 (marca registrada, fabricada por Pharmacia A.B.) y luego so-  
metido a una cromatografía de columna sobre celulosa. La co-  
lumna fue desarrollada con propanol acuoso al 80 %. Las frag-  
ciones activadas se recogieron y se concentraron a presión  
reducida a efectos de obtener un residuo, el cual fue liofi-  
15 lizado para brindar la sal monosódica de FR-900098 (300 mg)  
en forma de un polvo blanco.

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  
20 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  
polvo blanco de la sal monosódica de FR-33289 (600 mg).

25 Ejemplos para la composición antimicrobiana

(i) Preparación para inyectar

(1) Las cantidades requeridas de antibióti-  
co estéril, sal monosódica de ácido 3-(N-acetil-N-hidroxia-  
30 mino)propilfosfónico, fueron distribuidas en frascos, de mo-  
do que contuvieran 500 mg del ingrediente activo. Los fras-

1

cos 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).

25

(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:

|   |        |
|---|--------|
| 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 |
|    | Cera Lanette SX (marca registrada)                                  | 50 mg  |
| 10 | 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.

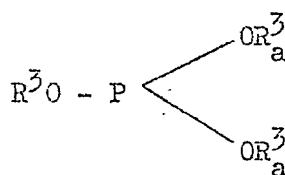
En resumen, la Patente de Invención que se solicita deberá recaer sobre las siguientes:

20

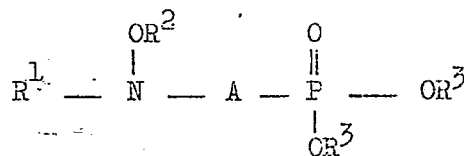
25

30

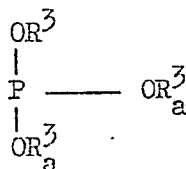




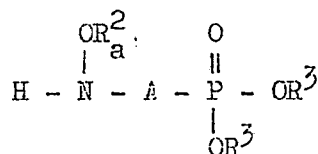
para obtener un compuesto de fórmula:



b) si se desea, y en el caso de que  $R^3$  sea  $R_a^3$ , someter el producto de la etapa anterior a reacción de hidrólisis para obtener un compuesto de fórmula:

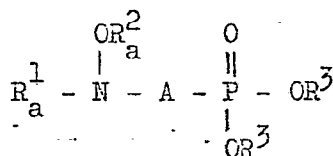


c) si se desea, y en el caso en que  $R^1$  sea acilo, someter a reacción de hidrólisis el producto de la etapa a) para producir un compuesto de fórmula:



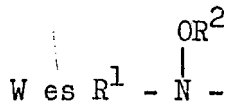
donde  $R^3$  y A son como se definieron anteriormente y  $R_a^2$  es hidrógeno o alquilo inferior.

d) si se desea, y en el caso en que  $R^3$  sea hidrógeno y  $R^1$  sea acilo hacer reaccionar el producto de la etapa a) o una sal del mismo o un derivado reactivo en el grupo fosfónico del mismo, con un agente esterificante, para dar un compuesto de fórmula:

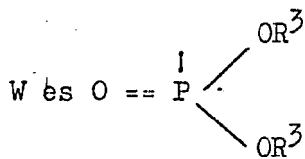


1 donde  $R_a^1$  es acilo.

2. Un procedimiento según la reivindicación 1, donde



5 3. Un procedimiento según la reivindicación 1, donde



10 4. Un procedimiento según la reivindicación 1, donde se realiza la etapa b).

5. Un procedimiento según la reivindicación 1, donde se realiza la etapa c).

6. Un procedimiento según la reivindicación 1, donde se realiza la etapa d).

15 7. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DEL ACIDO N-ACILHIDROXIAMINOHIDROCARBONFOSFONICO".

20 Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente Memoria descriptiva, que consta de doscientas seis páginas mecanografiadas.

Madrid, 17 de julio de 1978

BERNARDO UNGRIA

P.P.

25

30