

MINISTERIO DE INDUSTRIA  
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



10	ES	11	NUMERO	10	A1
		21	<b>481026</b>		
		22	FECHA DE PRESENTACION		
			29-5-79		

**PATENTE DE INVENCION**

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

46	PRIORIDADES:	48	FECHA	49	PAIS
	51	NUMERO			
		64681/78	29-5-78		Japón

47	FECHA DE PUBLICIDAD	51	CLASIFICACION INTERNACIONAL	62	PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
			E07F 9/65//A61K 31/66		

52	TITULO DE LA INVENCION
	UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UN DERIVADO DE OXAZAFOSFORINA OPTICAMENTE ACTIVO.

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

	DOMICILIO DEL SOLICITANTE
	2-9, Kanda-Tsukasacho - Chiyoda-ku, Tokyo - JAPON

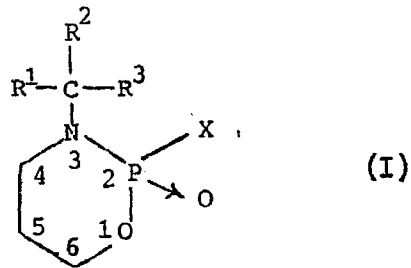
72	INVENTOR (ES)
	Tadao Sato, de nacionalidad japonesa, el cual ha cedido sus derechos a la entidad solicitante

73	TITULAR (ES)

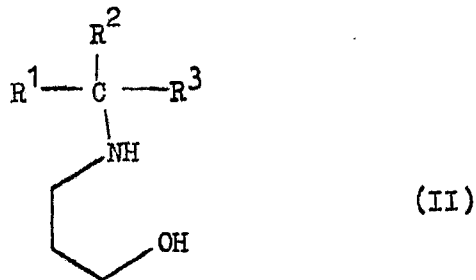
74	REPRESENTANTE
	D. BERNARDO UNGRIA GOIBURU

1           Esta invención se refiere a un nuevo método para la  
preparación de nuevos derivados de oxazafosforina ópticamen-  
te activos.

5           Los nuevos derivados de oxazafosforina ópticamente  
activos de esta invención están representados por la fórmula  
general (I):



15           donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son respectivamente diferentes entre sí  
y representan un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo infe-  
rior, un grupo aralquilo o un grupo arilo y X es un átomo  
de halógeno; que se preparan haciendo reaccionar un amino-  
alcohol ópticamente activo representado por la fórmula ge-  
neral (II):



25           donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son los definidos anteriormente, con un  
compuesto de fósforo representado por la fórmula general (III):



donde X es un átomo de halógeno.

30           Los nuevos derivados de oxazafosforina ópticamente  
activos representados por la fórmula general (I) son inter-

1 mediarios útiles para la preparación de ciclofosfamidias  
ópticamente activas, que son agentes terapéuticos útiles  
para curar la linfadenopatía folicular, la linfosarcomato-  
sis, la enfermedad de Hodgkin, la leucemia de células de lin-  
5 fosarcoma, el sarcoma de células reticulares y similares.

Los derivados aminoalcohólicos ópticamente activos  
de fórmula general (II) utilizados como material de partida  
en esta invención son compuestos conocidos y se preparan  
fácilmente por métodos como los descritos en la bibliogra-  
10 fía [véase, por ejemplo, Gerald Zon, Tetrahedron Letters,  
N° 36, págs. 3139-3142 (1975); T. Kawashima y colaboradores,  
J.Org.Chem., 43, págs. 1111-1114 (1978) y patente alemana  
publicada n° 2.644.905].

15 El aminoalcohol de fórmula general (II) contiene un  
átomo de carbono asimétrico en su molécula y, por lo tanto,  
el compuesto representado por la fórmula general (II) inclu-  
ye los derivados R-aminoalcohol y S-aminoalcohol. El grupo  
alquilo inferior definido en los símbolos  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  de  
20 la fórmula general (II) puede ser metilo, etilo, n-propilo,  
isopropilo, n-butilo, ter-butilo o similares. El grupo arilo  
definido en los símbolos  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  de la fórmula general  
(II) puede contener uno o varios sustituyentes en el anillo  
arílico y en el anillo arílico del grupo aralquilo. Son ejem-  
25 plos de estos sustituyentes los grupos donadores de electro-  
nes, por ejemplo alquilo inferior, alcoxi inferior como me-  
toxi o etoxi, alquilendioxi inferior como metilendioxi o  
etilendioxi y un átomo de halógeno como cloro o bromo.

30 Son ejemplos de grupos arilo los grupos fenilo, p-me-  
tilfenilo, p-metoxifenilo, o-metilfenilo, 3,4-dimetoxifenilo,  
p-clorofenilo, 3,4-metilendioxifenilo,  $\alpha$ -naftilo,  $\beta$ -naftilo

1 y similares.

5 Los compuestos representados por la fórmula general (III) que se utilizan como otro material de partida en esta invención son compuestos conocidos. El átomo de halógeno definido por el símbolo X en la fórmula general (III) puede ser cloro, bromo, yodo y similares.

10 En la reacción de un compuesto de fórmula general (II) con un compuesto de fórmula general (III), la relación de ambos compuestos a utilizar no está específicamente limitada y puede seleccionarse dentro de amplios límites. En general, el último de los compuestos citados se utiliza en una proporción de por lo menos 3 moles por mol del primero, preferiblemente 1,5 moles por mol del primero. La reacción puede llevarse a cabo en presencia o ausencia de un disolvente.

15 Puede utilizarse cualquier disolvente que no ejerza ningún efecto adverso sobre la reacción. Por ejemplo, se utilizan preferiblemente como disolventes los hidrocarburos halogenados como cloruro de metileno, cloroformo o 1,2-dicloroetano; los hidrocarburos aromáticos como benceno, tolueno o xileno; los éteres como éter dimetílico, éter dietílico, éter isopropílico, tetrahidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano, diglima, triglima o similares; los hidrocarburos saturados como n-heptano, n-hexano, ciclohexano, isooctano y similares.

20 La reacción puede llevarse a cabo en presencia o ausencia de un compuesto básico en el sistema de reacción, pero preferiblemente se lleva a cabo en presencia del compuesto básico. Puede utilizarse cualquier compuesto básico conocido que no afecte adversamente a la reacción. Por ejemplo, se utilizan preferiblemente aminas terciarias como trietilamina, tri-isopropilamina, N,N-dimetilanilina, piridina, qui-

25

30

1           nolina o similares y bases inorgánicas como carbonato potásico anhidro, carbonato sódico anhidro o similares. La cantidad de compuesto básico a utilizar no está específicamente limitada y puede seleccionarse dentro de amplios límites. No  
5           obstante, en general, pueden utilizarse de 2 a 5 moles, preferiblemente de 2 a 3 moles de compuesto básico por mol de compuesto de fórmula general (II). La temperatura de reacción no está específicamente limitada y la reacción puede efectuarse a cualquier temperatura, por ejemplo enfriando, calentando o a la temperatura ambiente. Habitualmente la reacción  
10           puede efectuarse entre -70° y 100°C, preferiblemente entre -70° y 50°C. La reacción es completa dentro de un periodo de 10 minutos a 10 horas.

15           El compuesto representado por la fórmula general (I) de esta invención, así preparado, puede ser fácilmente aislado y purificado por recristalización.

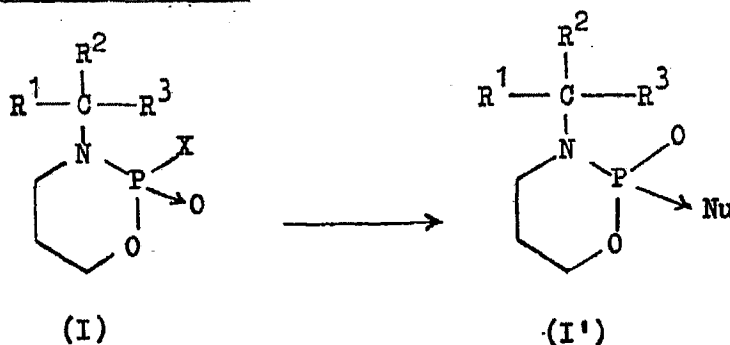
20           Como el compuesto representado por la fórmula general (I) contiene un átomo de fósforo asimétrico y un átomo de carbono asimétrico en su molécula, están incluidos dentro de dicha fórmula los derivados R-R-oxazafosforina, R-S-oxazafosforina, S-R-oxazafosforina y S-S-oxazafosforina. En la denominación de dichos compuestos, los símbolos R y S que aparecen en primer lugar indican la configuración absoluta del átomo de fósforo asimétrico y los símbolos que aparecen en  
25           segundo lugar indican la configuración absoluta del átomo de carbono asimétrico.

30           En esta invención, cuando se utiliza como material de partida un R-aminoalcohol de fórmula general (II), solamente pueden obtenerse los derivados R-R-oxazafosforina y S-R-oxazafosforina de fórmula general (I) y uno de ellos se

1 forma selectivamente en cantidades mayores que el otro (ge-  
neralmente 60 % o más y habitualmente 80 % o más). Alternativa-  
mente, cuando se utiliza como material de partida el  
5 S-aminoalcohol de fórmula general (II), solamente pueden  
obtenerse los derivados R-S-oxazafosforina y S-S-oxazafos-  
forina de fórmula general (I) y uno de ellos se forma selec-  
tivamente en cantidades mayores que el otro (generalmente  
60 % o más y habitualmente 80 % o más). Estos hechos se pon-  
drán de manifiesto más adelante en los ejemplos.

10 La configuración del átomo de fósforo asimétrico  
puede ser invertida de un tipo a otro mediante una reacción  
de tipo SN2 (sustitución nucleofílica bimolecular) por reac-  
ción de un compuesto de fórmula general (I) con un reactivo  
nucleófilo (por ejemplo, ion azida, ion cianuro, ion p-nitro-  
15 fenóxido, ion p-nitrotiofenóxido o similares) que sea capaz  
de liberar el citado grupo (Esquema de reacción 1).

Esquema de reacción 1



25 donde Nu es un grupo azido, cianuro, p-nitrofenóxido o p-ni-  
trotiofenóxido; R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y X son los definidos anterior-  
mente.

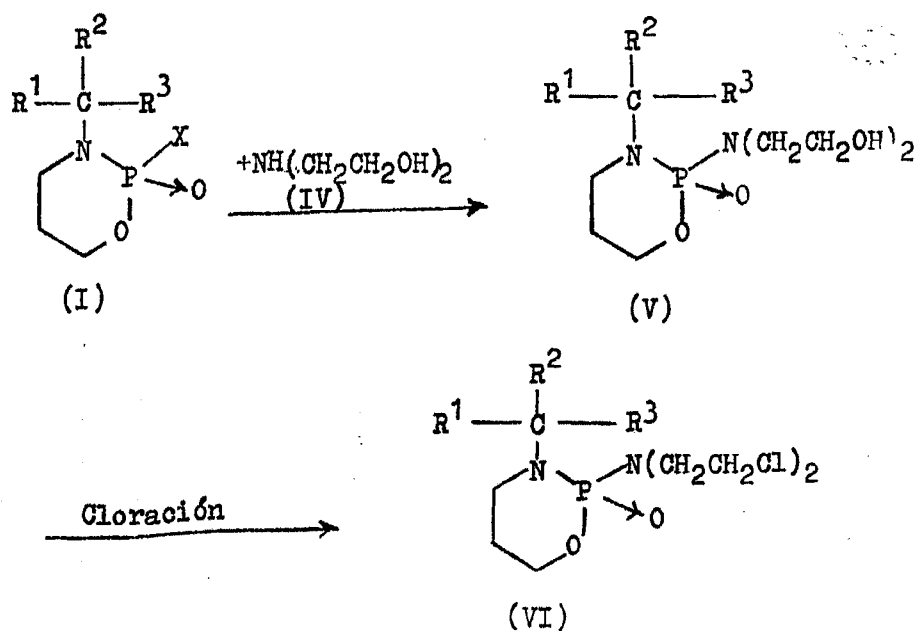
30 En la reacción de sustitución de tipo SN2 (reacción  
de inversión), la relación de compuesto de fórmula general  
(I) a reactivo nucleófilo no está específicamente limitada  
y puede seleccionarse dentro de amplios límites. En general,

se utilizan 5 moles y preferiblemente 2 moles del último compuesto (el reactivo nucleófilo) por mol del primer compuesto.

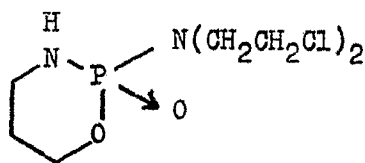
La reacción de sustitución de tipo SN2 puede efectuarse ventajosamente empleando un alcohol como metanol, etanol, propanol, butanol o similares; un disolvente etéreo como dioxano, tetrahydrofurano, 1,2-dimetoxietano, diglima, triglima o similares; un disolvente polar aprótico como dimetilformamida, dimetilacetamida, dimetilsulfóxido, N-metilpirrolidona, hexametilfosforiltriámina y similares. En general, la reacción puede llevarse a cabo entre -30 y 150°C, preferiblemente entre -10 y 100°C. Generalmente la reacción es completa dentro de un periodo de 30 minutos a unas 30 horas.

El derivado de oxazafosforina representado por la fórmula general (I) y obtenido de acuerdo con esta invención puede ser introducido en una ciclofosforamida ópticamente activa representada por la fórmula general (IV), como indica el esquema de reacción 2.

Esquema de reacción 2



Hidrogenólisis →



(VII)

En la reacción de un compuesto de fórmula general (I) con dietanolamina, la relación de los compuestos a utilizar no está específicamente limitada y puede seleccionarse entre amplios límites. En general, se utiliza de 1 a 10 moles, preferiblemente de 1 a 5 moles, del último compuesto por mol del primero. La reacción se lleva a cabo en presencia o ausencia de un disolvente. Como disolvente a utilizar podemos citar el agua, un alcohol como metanol, etanol, propanol, butanol o similares; un hidrocarburo halogenado como cloruro de metileno, cloroformo, 1,2-dicloroetano o similares; un disolvente etéreo como éter dietílico, tetrahydrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano, diglima, triglima o similares; un disolvente polar aprótico como dimetilformamida, dimetilacetamida, dimetilsulfóxido, N-metilpirrolidona, hexametilfosforiltriámina o similares. La reacción puede llevarse a cabo en presencia o ausencia de un compuesto básico. Como compuesto básico a utilizar podemos citar las aminas terciarias, por ejemplo trietilamina, N,N-dimetilanilina y similares. La reacción puede llevarse a cabo a una temperatura comprendida entre la ambiente y 200°C, preferiblemente entre la ambiente y 150°C. Generalmente la reacción es completa dentro de un periodo de 30 minutos a unas 10 horas.

La cloración de un compuesto de fórmula general (V) se realiza en condiciones convencionales de cloración, seleccionadas entre una amplia gama, empleando cloruro de tio-

1 nilo, tricloruro de fósforo, oxiclóruo de fósforo, penta-  
clóruo de fósforo, ácido clorhídrico, ácido clorhídrico/ $ZnCl_2$ ,  
ácido clorhídrico/HMPA, trifenilfosfina/tetraclóruo de car-  
bono, fosfodiclóruo de trifenilo o tri-dimetilaminofosfina/  
5 tetraclóruo de carbono, como agente clorante. La cantidad  
de agente clorante a utilizar puede ser desde equimolecular  
hasta un exceso, preferiblemente desde equimolecular hasta  
5 moles por mol de compuesto de fórmula general (V). Como  
disolvente de la reacción puede utilizarse un disolvente con-  
10 venciónal seleccionado dentro de una amplia gama. Son ejem-  
plos de disolventes los hidrocarburos halogenados como clo-  
roformo, clóruo de metileno, 1,2-dicloroetano o similares;  
disolventes etéreos como éter dietílico, tetrahidrofurano,  
dioxano, 1,2-dimetoxietano, diglima, triglima o similares.

15 La reacción puede llevarse a cabo a una temperatura  
comprendida entre la ambiente y  $100^\circ C$ , preferiblemente en-  
tre la ambiente y  $70^\circ C$ . La reacción es completa dentro de  
un periodo de unos 30 minutos a 6 horas.

20 La hidrogenólisis del compuesto de fórmula general  
(VI) se realiza empleando un catalizador, por ejemplo pala-  
dio en carbón, negro de paladio, óxido de platino, cataliza-  
dor de rodio, níquel Raney o similares, en condiciones de  
hidrogenación catalítica. La hidrogenación catalítica puede  
25 realizarse ventajosamente en un disolvente como agua, meta-  
nol o etanol, a una temperatura comprendida entre la ambien-  
te y  $100^\circ C$ , preferiblemente entre la ambiente y  $60^\circ C$ . Habi-  
tualmente la reacción es completa dentro de 30 minutos a unas  
30 horas, preferiblemente 30 minutos a 20 horas y la presión  
30 del hidrógeno gaseoso está comprendida habitualmente entre  
la atmosférica y 150 atmósferas, preferiblemente entre la

1 atmosférica y 100 atmósferas.

Una vez terminada la reacción, la ciclofosfamida representada por la fórmula general (VII) así preparada se separa de la mezcla de reacción por filtración para eliminar la materia insoluble y el disolvente empleado se elimina por destilación para aislar el producto que se recristaliza en un disolvente adecuado seleccionado entre el grupo formado por éter, éter/hexano, éter isopropílico, benceno/hexano, tetracloruro de carbono/hexano, benceno/isooctano y similares. La ciclofosfamida representada por la fórmula general (VII) así obtenida contienen (S)-(-)-ciclofosfamida y (R)-(+)-ciclofosfamida. Se sabe que la S-(-)-ciclofosfamida es un compuesto con excelente actividad farmacológica en comparación con la R-(+)-ciclofosfamida [P.J. Cox y colaboradores, Biochemical Pharmacology, vol. 25, págs. 993-996, publicado por Pergamon Press, 1976, impreso en Gran Bretaña].

Para efectuar adecuadamente los esquemas de reacción 1 y 2 indicados, la S-(-)-ciclofosfamida puede prepararse a partir de una oxazafosforina ópticamente activa de fórmula general (I), obtenida por el método de esta invención. Así, la S-(-)-ciclofosfamida puede prepararse por uno cualquiera de los métodos siguientes:

(1) Un compuesto en la forma S-S, de fórmula general (I), se invierte por aplicación de una reacción del tipo SN2 (sustitución nucleofílica bimolecular) a un compuesto representado por la fórmula general (I'), seguido de reacción con etanolamina de fórmula general (IV), para obtener un compuesto en forma R-S de fórmula general (V). Después, el compuesto en forma R-S de fórmula general (V) es clorado para obtener un compuesto de forma R-S de fórmula general (VI) que

1 después se hidrogenoliza para obtener la S-(-)-ciclofosfa-  
mida.

5 (2) En primer lugar se hace reaccionar un compuesto  
de fórmula general (I) con una etanolamina de  
fórmula general (IV) para obtener un compuesto en forma R-S  
de fórmula general (V) y después se somete a cloración para  
obtener un compuesto en forma R-S de fórmula general (VI) que  
a continuación se hidrogenoliza para obtener S-(-)-ciclofos-  
famida.

10 (3) Se hace reaccionar un compuesto en forma R-R de  
fórmula general (I) con una etanolamina de fórmula general  
(IV) para obtener un compuesto en forma R-R representado por  
la fórmula general (V), seguido de cloración para obtener un  
compuesto en forma R-R de fórmula general (VI) que después  
15 se hidrogenoliza para formar S-(-)-ciclofosfamida.

(4) Se invierte un compuesto en forma S-R de fórmu-  
la general (I) por aplicación de una reacción de tipo SN<sub>2</sub>  
(sustitución nucleofílica bimolecular) a un compuesto repre-  
sentado por la fórmula general (I'), seguido de reacción con  
20 una etanolamina de fórmula general (IV) para obtener un com-  
puesto en forma R-R de fórmula general (V) y después hidrólisis  
para obtener S-(-)-ciclofosfamida. Como se ha indicado  
antes, la S-(-)-ciclofosfamida puede ser preparada a partir  
de cualquiera de los compuestos de fórmula general (I).

25 Además, la R-(+)-ciclofosfamida puede ser preparada  
a partir de un derivado de oxazafosforina ópticamente activo  
de fórmula general (I), obtenido por un método de esta in-  
vención. La R-(+)-ciclofosfamida puede ser preparada por  
cualquiera de los siguientes métodos (5)-(8).

30 (5) Se invierte un compuesto en forma R-R de fórmula

1 general (I) para formar un compuesto de fórmula general (I')  
mediante la aplicación de una reacción de tipo SN2 (susti-  
tución nucleofílica bimolecular), seguido de reacción con  
5 una etanolamina de fórmula general (IV) para obtener un com-  
puesto en forma S-R de fórmula general (V) que después se  
somete a cloración para obtener un compuesto en forma S-R  
de fórmula general (VI) que es hidrogenolizado para obtener  
R-(+)-ciclofosfamida.

10 (6) Primero se hace reaccionar un compuesto en for-  
ma S-R de fórmula general (I) con una etanolamina de fórmu-  
la general (IV) para obtener un compuesto en forma S-R de  
fórmula general (V), seguido de cloración para obtener un  
compuesto en forma S-R de fórmula general (VI) e hidrogeno-  
lisis para obtener R-(+)-ciclofosfamida.

15 (7) Se hace reaccionar un compuesto en forma S-S  
de fórmula general (I) con una etanolamina de fórmula gene-  
ral (IV) para obtener un compuesto en forma S-S de fórmula  
general (V), seguido de cloración para obtener un compuesto  
en forma S-S de fórmula general (VI) e hidrogenación para  
20 obtener R-(+)-ciclofosfamida.

(8) Se invierte un compuesto en forma R-S de fórmu-  
la general (I) para formar un compuesto de fórmula general  
(I') mediante la aplicación de una reacción del tipo SN2  
(sustitución nucleofílica bimolecular), seguido de reacción  
25 con una etanolamina de fórmula general (IV) para obtener un  
compuesto en forma S-S de fórmula general (V) que después  
se hidroliza para obtener R-(+)-ciclofosfamida.

30 Como se ha indicado antes, la R-(+)-ciclofosfamida  
puede prepararse a partir de cualquiera de los compuestos  
de fórmula general (I).

1 De acuerdo con un informe de P.J. Cox y colaboradores  
res [Biochemical Pharmacology, Vol. 25, págs. 993-996 (1976),  
Pergamon Press], el efecto antitumoral de la S-(-)-ciclo-  
5 fosfamida contra el tumor PC6 es superior al de la R-(+)-ci-  
clofosfamida y al de la forma racémica de ciclofosfamida con-  
tra el tumor L 1210 (en ratones) y el tumor P388 (en ratones).  
Como se observa en los datos farmacológicos indicados más  
adelante, el efecto antitumoral de la S-(-)-ciclofosfamida  
10 contra el tumor P388 es superior al de la R-(+)-ciclofosfa-  
mida y al de la forma racémica de la ciclofosfamida. No obs-  
tante, cuando se determina el efecto antitumoral contra un  
tumor L 1210 que es un tipo de tumor diferente, la R-(+)-ci-  
clofosfamida presenta un efecto antitumoral superior a los  
15 de la S-(-)-ciclofosfamida y la forma racémica de ciclofos-  
famida. Además, la R-(+)-ciclofosfamida presenta una toxici-  
dad aguda (en ratones) menor que la presentada por la S-(-)-  
ciclofosfamida y la forma racémica de ciclofosfamida. Estos  
hechos demuestran que la R-(+)-ciclofosfamida y la S-(-)-  
20 ciclofosfamida producen un efecto terapéutico superior al  
de la forma racémica de ciclofosfamida, que depende del ti-  
po de tumores.

Administrando uno cualquiera de los compuestos R-  
(+)-ciclofosfamida y S-(-)-ciclofosfamida, es de esperar  
25 una excelente actividad antitumoral con menores efectos se-  
cundarios que cuando se administra la forma racémica de ci-  
clofosfamida.

Por lo tanto, los compuestos R-(+)-ciclofosfamida  
y S-(-)-ciclofosfamida, que son útiles agentes antitumora-  
les, pueden obtenerse a partir de un compuesto representa-  
30 do por la fórmula general (I) obtenido por un procedimiento

1 de esta invención.

Ensayos antitumorales

(1) Método de ensayo

5 El tumor de tipo líquido leucemia linfocítica P388 se transplanta ( $1 \times 10^6$  células) a la cavidad abdominal de ratones macho BDF<sub>1</sub> con un peso corporal de unos 20 g. El efecto se evalúa por el método ADV (aumento de la duración de vida).

10 Análogamente, un tumor de tipo sólido, leucemia linfocítica P388, se transplanta ( $1 \times 10^6$  células) en el subcutis de la espalda de ratones macho BDF<sub>1</sub> con un peso corporal de unos 22 g. Los ratones se sacrifican 15 a 16 días después del trasplante y se evalúa el efecto inhibitor de la proliferación del tumor midiendo el peso de este último.

15 Un tumor de tipo sólido, leucemia linfoide L-1210, se transplanta ( $1 \times 10^6$  células) al subcutis de la espalda de ratones macho BDF<sub>1</sub> con un peso corporal de unos 22 g. Los ratones se sacrifican 10-11 días después del trasplante y se evalúa el efecto inhibitor de la proliferación del tumor midiendo el peso de este último.

20 Se disuelven 5, 10, 20, 50 y 100 mg de cada uno de los compuestos a ensayar en una solución salina fisiológica (concentración de 5 mg/kg) y se administran por inyección intraperitoneal (i.p.) o por vía oral (p.o.). Como referencia se utiliza la solución salina fisiológica (concentración 25 50 mg/kg).

(2) Resultados de las ensayos

30 Los resultados obtenidos se encuentran en las Tablas I y II.

1

TABLA I

Ensayo con el tumor L-1210

<u>Compuesto ensayado</u>	<u>Método de administración</u>	<u>DI<sub>90</sub></u> (mg/kg)	<u>DI<sub>50</sub></u> (mg/kg)
5 R-(+)-ciclofosfamida	p.o.	76	24
	i.p.	104	32
S-(-)-ciclofosfamida	p.o.	95	29
	i.p.	143	44
10 Forma racémica de ciclofosfamida	p.o.	90	28
	i.p.	107	33

TABLA II

Ensayo con el tumor P388

<u>Compuesto ensayado</u>	<u>Método de administración</u>	<u>DI<sub>90</sub></u> (mg/kg)	<u>DI<sub>50</sub></u> (mg/kg)
15 R-(+)-ciclofosfamida	i.p.	50,8	24,3
S-(-)-ciclofosfamida	i.p.	26,3	14,6
Forma racémica de ciclofosfamida	i.p.	39,7	12,9

Ensayo de la toxicidad aguda

20

A continuación se indican los valores de la DL<sub>50</sub> (mg/kg) (ratones macho ICR, i.p.) de la R-(+)-ciclofosfamida, S-(-)-ciclofosfamida y forma racémica de ciclofosfamida.

25

<u>Compuesto ensayado</u>	<u>DL<sub>50</sub></u> (mg/kg)
R-(+)-ciclofosfamida	550
S-(-)-ciclofosfamida	330
Forma racémica de ciclofosfamida	440

30

Las configuraciones absolutas indicadas por los símbolos "R" y "S" en esta memoria se determinan de acuerdo con los métodos de D.A. Adamai, K.R. Kinds, W.S. Saenber y W.J. Stec: Angew.Chem.Int.Ed., Engl., 16, 330 (1977) y de I.L. Karle, I.M. Karle, W. Egan, G. Zon y J.A. Brandi: J.Am.

1 Chem.Soc., 99, 4803 (1977).

En lo que sigue se indican algunos ejemplos de esta invención y ejemplos de referencia para la preparación de R-(+)- o S-(-)-ciclofosfamida.

5

EJEMPLO 1

10

Se enfrían con hielo 100 ml de una solución etérea que contiene 7,8 g de oxicloriguro de fósforo y se agrega a la misma, con agitación, una solución preparada disolviendo 8,96 g de (S)-(-)-N-(3-hidroxipropil)- $\alpha$ -feniletilamina y 10,3 g de trietilamina en 50 ml de éter. La reacción se prosigue a la misma temperatura durante una hora y después se separa el hidrocloreuro de trietilamina insoluble por filtración. El filtrado así obtenido se concentra a presión reducida a sequedad para obtener 11 g de una mezcla de 2-óxido de 2(S)-3-[(S)- $\alpha$ -feniletil]tetrahidro-2-cloro-2H-1,3,2-oxazafosforina y 2-óxido de 2(R)-3-[(S)- $\alpha$ -feniletil]tetrahidro-2-cloro-2H-1,3,2-oxazafosforina, en forma de cristales incoloros. Se halla el espectro de RMN de la mezcla obtenida para determinar que la relación del primero al último compuesto es de 8:1.

15

20

Esta mezcla se recristaliza en éter/hexano para obtener 8 g de 2-óxido de 2(S)-3-[(S)- $\alpha$ -feniletil]-tetrahidro-2-cloro-2H-1,3,2-oxazafosforina, en forma de agujas cristalinias incoloras.

25

Punto de fusión: 71-73°C

$[\alpha]_D^{25}$ : +51,5° (c = 8,2, etanol).

Análisis elemental para  $C_{11}H_{15}ClNO_2P$ :

30

	C %	H %	N %	Cl %	P %
Calculado :	50,88	5,82	5,40	13,65	11,93
Encontrado:	51,08	5,80	5,18	13,72	11,85

1 Las aguas madres obtenidas en la recristalización anterior se concentran y recristalizan en éter isopropílico para obtener 1,2 g de 2-óxido de 2(R)-3-[(S)- $\alpha$ -feniletíl]tetrahidro-2-cloro-2H-1,3,2-oxazafosforina en forma de prismas  
5 cristalinos incoloros.

Punto de fusión: 69-71°C

$[\alpha]_D^{25}$ : -61,4° (c = 3,01, etanol)

Análisis elemental para  $C_{11}H_{15}ClNO_2P$ :

	C %	H %	N %	Cl %	P %
10 Calculado :	50,88	5,82	5,40	13,65	11,93
Encontrado:	51,00	5,72	5,38	13,68	11,90

EJEMPLO 2

15 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, se hacen reaccionar 8,96 g de (R)-(+)-N-(3-hidroxi-propil)- $\alpha$ -feniletíl amina, 7,8 g de oxicloriguro de fósforo y 10,3 g de trietilamí na para obtener 7,9 g de 2-óxido de 2-(R)-3-[(R)- $\alpha$ -feniletíl] tetrahidro-2-cloro-2H-1,3,2-oxazafosforina, en forma de agu-  
jas cristalinas incoloras.

Punto de fusión: 71-73°C

20  $[\alpha]_D^{25}$ : -51,6° (c = 8,5, etanol).

Análisis elemental para  $C_{11}H_{15}ClNO_2P$ :

	C %	H %	N %	Cl %	P %
25 Calculado :	50,88	5,82	5,40	13,65	11,93
Encontrado:	50,98	5,76	5,45	13,68	11,95

28 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, se obtie- nen 1,4 g de 2-óxido de 2-(S)-3-[(R)- $\alpha$ -feniletíl]tetrahidro- 2-cloro-2H-1,3,2-oxazafosforina en forma de prismas crista-  
linos incoloros, a partir de las aguas madres de la recrís- talización.

30

Punto de fusión: 69-71°C.

1

$D_{25}^{25}$ : +61,6° (c = 6,83, etanol).

Análisis elemental para  $C_{11}H_{15}ClNO_2P$ :

5

	C %	H %	N %	Cl %	P %
Calculado :	50,88	5,82	5,40	13,65	11,93
Encontrado:	51,01	5,75	5,36	13,69	11,91

EJEMPLO 3

10

Se disuelven 3,22 g de oxiclورو de fósforo en 30 ml de tolueno y se introduce en un matraz. La solución del matraz se enfría a una temperatura comprendida entre -30 y -40°C, empleando un baño de hielo seco y acetona y se agregan gota a gota, a lo largo de 20 minutos y agitando, 35 ml de una solución toluénica preparada disolviendo 5,35 g de (+)-N-(3-hidroxipropil)- $\alpha$ -feniletilamina y 4,25 g de trietilamina. Después la mezcla de reacción se agita a la misma temperatura durante 30 minutos y a continuación a la temperatura ambiente durante otros 30 minutos. A la mezcla de reacción así obtenida se agregan 50 ml de agua y 50 ml de acetato de etilo y se separa en dos capas líquidas.

15

20

La capa acuosa se extrae con acetato de etilo y se combinan las capas orgánicas. La capa orgánica combinada se separa con agua y después se seca con sulfato magnésico, separando a continuación el disolvente por destilación a presión reducida para obtener 7,0 g de una sustancia sólida pulverulenta incolora.

25

De acuerdo con el espectro de RMN, esta sustancia contiene dos isómeros ópticos en una relación de 9:1.

30

La sustancia sólida se recristaliza en una mezcla de éter isopropílico y acetato de etilo (30:50 en volumen) para obtener 5,2 g (74,4 %) de 2-óxido de (+)-3-[ $\alpha$ -fenil- $\beta$ -(4-metilfenil)etil] tetrahidro-2-cloro-2H-1,3,2-oxazafosfo-

1 rina, en forma de masa cristalina esponjosa incolora.

Punto de fusión: 116,5-118,5°C

$\{\alpha\}_D^{25}$ : +122,5° (c = 2,04, cloroformo).

EJEMPLO DE REFERENCIA 1

5 (a) Se disuelven 3,5 g de 2-Óxido de 2(S)-3-[(S)- $\alpha$ -feniletíl] tetrahidro-2-cloro-2H-1,3,2-oxazafosforina en 35 ml de dioxano. Después se agregan 3 g de dietanolamina y se calienta a reflujo durante 2,5 horas. Después de separar el dioxano a presión reducida, el residuo obtenido se disuelve  
10 en cloruro de metileno y la solución se lava con una solución acuosa de ácido clorhídrico al 15 % y una solución acuosa saturada de cloruro sódico. Se separa la capa orgánica, se seca con sulfato magnésico anhidro y se filtra. El filtrado así obtenido se concentra a sequedad a presión reducida.  
15 Los cristales así obtenidos se cristalizan en acetato de etilo para obtener 3,2 g de 2-Óxido de 2(S)-2-[bis(2-hidroxi etil)amino]-3-[(S)- $\alpha$ -feniletíl] tetrahidro-2H-1,3,2-oxazafosforina, en forma de placas cristalinas incoloras.

Punto de fusión: 104-106°C

$\{\alpha\}_D^{25}$ : -55,2° (c = 6,54, etanol).

Análisis elemental para  $C_{15}H_{25}N_2O_4P$ :

	C %	H %	N %	P %
Calculado :	54,87	7,67	8,53	9,41
Encontrado:	55,18	7,53	8,42	9,38

25 (b) Se disuelven 3 g de cloruro de tionilo en 10 ml de cloroformo y se agrega gota a gota y agitando a la temperatura ambiente una solución de 3 g del 2-Óxido de 2(S)-2-[bis(2-hidroxi etilamino)-3-[(S)- $\alpha$ -feniletíl] tetrahidro-2H-  
30 1,3,2-oxazafosforina, obtenido en el epígrafe (a) anterior, y después se calienta a reflujo durante una hora. Una vez

1 enfriada la mezcla de reacción, se lava la capa clorofórmica  
ca con una solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato  
sódico y agua, por este orden y después la capa clorofórmica  
se seca sobre sulfato magnésico anhidro y se filtra. El fil-  
5 trado así obtenido se concentra a presión reducida para ob-  
tener 3,1 g de 2-óxido de 2(S)-2-[bis(2-cloroetil)amino] -3-  
[(S)- $\alpha$ -feniletíl]tetrahidro-2H-1,3,2-oxazafosforina, en for-  
ma de sustancia oleosa incolora.

$[\alpha]_D^{25}$ : -62,4° (c = 5,7, benceno)

10 El espectro IR y el espectro de RMN de este compues-  
to son completamente iguales a los de las muestras obteni-  
das por el método de Kinas [R. Kinas, K. Pankiemics y W.J.  
Stec: Bull.Acad.Polon.Sci., 23, 981 (1975)].

15 (c) Se disuelven 7,3 g de 2-óxido de 2(S)-2-[bis(2-  
cloroetil)amino]-3-[(S)- $\alpha$ -feniletíl]tetrahidro-2H-1,3,2-oxa-  
zafosforina en 100 ml de etanol y se reducen catalíticamente  
en presencia de 800 g de paladio al 10 % en carbón, bajo  
20 atmósferas de hidrógeno gaseoso a 40-45°C. Una vez termi-  
nada la reacción, la materia insoluble se separa por filtra-  
ción y el filtrado se concentra a presión reducida para obte-  
ner 4,6 g de cristales crudos de R-(+)-ciclofosfamida. Por  
recristalización en benceno/hexano se obtiene la sustancia  
pura.

$[\alpha]_D^{25}$ : +2,32° (c = 12,5, metanol).

25 El espectro IR y el espectro de RMN de este compues-  
to son idénticos a los de una muestra obtenida por el méto-  
do de Kinas y colaboradores y no se observa depresión del  
punto de fusión cuando se utiliza una muestra mixta.

#### EJEMPLO DE REFERENCIA 2

30 (a) Se hacen reaccionar 3,5 g del 2-óxido de 2-(R)-

1 3-[(R)- $\alpha$ -feniletíl]-tetrahidro-2-cloro-1,3,2-oxazafosforina  
obtenido en el Ejemplo de Referencia 1 anterior, y dietanol-  
amina por un método similar al descrito en el Ejemplo de  
Referencia 1-(a) para obtener 3,1 g de 2-Óxido de 2-(R)-2-  
5 [bis(2-hidroxietil)amino]-3-[(R)- $\alpha$ -feniletíl]tetrahidro-2H-  
1,3,2-oxazafosforina, en forma de placas cristalinas inco-  
loras.

Punto de fusión: 104-106°C

$\{\alpha\}_D^{25}$ : +56,1° (c = 6,23, etanol)

10

Análisis elemental para  $C_{15}H_{25}N_2O_4P$ :

	C %	H %	N %	P %
Calculado :	54,87	7,67	8,53	9,41
Encontrado:	55,15	7,56	8,43	9,39

15

(b) Por un método similar al descrito en el Ejemplo  
de Referencia 1-(b), se hacen reaccionar 3,0 g de 2-Óxido  
de 2(R)-2-[bis(2-hidroxietil)amino]-3-[(R)- $\alpha$ -feniletíl]te-  
trahidro-2H-1,3,2-oxazafosforina, obtenido en el Ejemplo de  
Referencia 2-(a) anterior, y 3 g de cloruro de tionilo, pa-  
ra obtener 3,2 g de 2-Óxido de 2(R)-2-[bis(2-cloroetil)ami-  
no]-3-[(R)-feniletíl]tetrahidro-2H-1,3,2-oxazafosforina,  
20 en forma de sustancia oleosa.

$\{\alpha\}_D^{25}$ : +63,4° (c = 5,6 en benceno)

25

El espectro IR y el espectro de RMN de este compues-  
to son idénticos a los de las muestras obtenidas por el mé-  
todo de Kinas.

30

(c) Por el procedimiento descrito en el Ejemplo de  
Referencia 1-(c), se reducen catalíticamente 7,3 g del 2-  
Óxido de 2(R)-2-[bis(2-cloroetil)amino]-3-[(R)- $\alpha$ -feniletíl]  
tetrahidro-2H-1,3,2-oxazafosforina, obtenido en el Ejemplo  
de Referencia 2-(b), para obtener 4,5 g de S(-)-ciclofosfa-

1 mida en forma de primas cristalinos incoloros.

Punto de fusión: 65-66,5°C

$[\alpha]_D^{25}$ : -2,08° (c = 12,5 en benceno).

5 El espectro IR y el espectro de RMN de este compues-  
to son idénticos a los de una muestra obtenida por el méto-  
do de Kinas y colaboradores y no se observa depresión del  
punto de fusión en una muestra mixta.

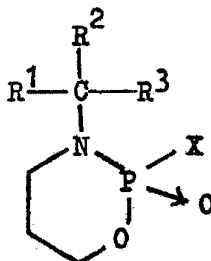
En resumen, la Patente de Invención que se solicita  
deberá recaer sobre las siguientes:

10

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de un de-  
rivado de oxazafosforina ópticamente activo, representado  
por la fórmula general:

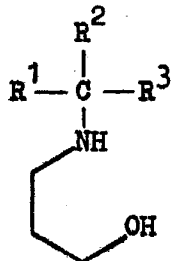
15



20

donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son respectivamente diferentes entre si  
y cada uno de ellos representa un átomo de hidrógeno, un  
grupo alquilo inferior, un grupo aralquilo o un grupo arilo  
y X es un átomo de halógeno; cuyo procedimiento consiste  
en hacer reaccionar un aminoalcohol ópticamente activo re-  
presentado por la fórmula general:

25



30

1 donde  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  son los definidos anteriormente, con un compuesto de fósforo representado por la fórmula general:



donde X es un átomo de halógeno.

5 2. Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde la reacción se lleva a cabo en presencia o ausencia de un disolvente.

10 3. Un procedimiento según la Reivindicación 2, donde el disolvente es un hidrocarburo saturado, un hidrocarburo alifático halogenado, un hidrocarburo aromático o un éter.

4. Un procedimiento según la Reivindicación 3, donde el hidrocarburo saturado es n-heptano, n-hexano, isooctano o ciclohexano.

15 5. Un procedimiento según la Reivindicación 3, donde el hidrocarburo alifático halogenado es cloruro de metileno, cloroformo o 1,2-dicloroetano.

20 6. Un procedimiento según la Reivindicación 3, donde el hidrocarburo aromático es benceno, tolueno o xileno.

25 7. Un procedimiento según la Reivindicación 3, donde el éter es éter dietílico, éter dimetílico, éter isopropílico, tetrahidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano, diglima o triglima.

8. Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde la reacción se lleva a cabo en presencia de un compuesto básico.

30 9. Un procedimiento según la Reivindicación 8, donde el compuesto básico es una amina terciaria.

10. Un procedimiento según la Reivindicación 9,

1 donde la amina terciaria es trietilamina, tri-isopropilamina, N,N-dimetilanilina, piridina o quinolina.

11. Un procedimiento según la Reivindicación 8, donde el compuesto básico es un compuesto básico inorgánico.

5 12. Un procedimiento según la Reivindicación 11, donde el compuesto básico inorgánico es carbonato potásico anhidro o carbonato sódico anhidro.

13. Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde la reacción se lleva a cabo a una temperatura comprendida entre -70° y 100°C.

10 14. Un procedimiento según la Reivindicación 13, donde la temperatura de reacción está comprendida entre -70° y 50°C.

15 15. 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 UN DERIVADO DE OXAZAFOSFORINA OPTICAMENTE ACTIVA.

20 Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente memoria descriptiva que consta de veinticuatro páginas mecanografiadas.

Madrid 29 mayo 1.979

BERNARDO UNGRIA

P.T.



25

30