

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA

Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

19 ES	21	NUMERO	48 3027	20 A1
	22	FECHA DE PRESENTACION	31-7-79	

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

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO		
26304 A/78	31-7-78	Italia.-
<b>CADUCADO</b>		

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07F 9/38	

64 TITULO DE LA INVENCION
METODO PARA LA PREPARACION DE SALES DEL ACIDO (-) CIS-1,2-EPOXIPROPILFOSFONICO CON AMINOACIDOS.-

71 SOLICITANTE (S)
ITALCHEMI s.r.l.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
Corso Porta Vittoria, 31 MILAN, ITALIA.-

72 INVENTOR (ES)
Fulvio BENIGNI y Lucio TREVISAN, ambos de nacionalidad italiana.

73 TITULAR (ES)

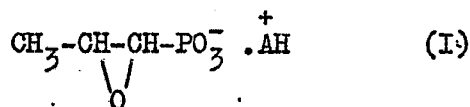
74 REPRESENTANTE
D. BERNARDO UNGRIA GOIBURU.-

AA

1

Objeto de la invención es un nuevo procedimiento para preparar sales de ácido (-) cis-1,2-epoxipropilfosfónico con aminoácidos, mediante epoxidación de las correspondientes sales del ácido cis-propenilfosfónico, y separación de las sales diastereoisoméricas eventualmente obtenidas, de fórmula general (I)

5



10

donde A representa un aminoácido, de preferencia un aminoácido natural como lisina, arginina, ornitina, cisteína y otros.

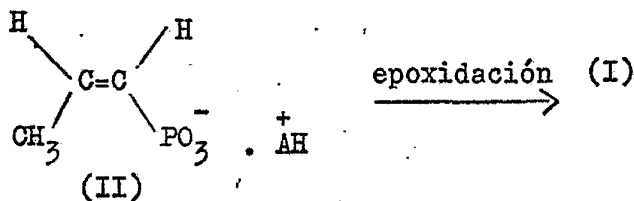
15

En la solicitud de patente italiana 41002 A/78 de la solicitante está descrito un procedimiento para la preparación de los compuestos (I), consistente en hacer reaccionar cantidades sustancialmente equimoleculares de ácido (-) cis-1,2-epoxipropilfosfónico y de aminoácido, en ambiente acuoso o hidroalcohólico.

20

Se ha encontrado ahora que las sales de fórmula (I) se pueden obtener con rendimientos globalmente superiores respecto al ácido propenilfosfónico de partida, y en el estado de más elevada pureza, si se someten a epoxidación las correspondientes sales del ácido cis-propenilfosfónico (II) con los mismos aminoácidos, según el esquema:

25



30

donde A tiene el significado ya precisado.



1 Espectro RMN (en D<sub>2</sub>O) δ : 1,47 (CH<sub>3</sub>); 1,6-2 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>);  
 , 2,85 (CH-P); 3-3,3 (CH, CH<sub>2</sub> NH);  
 3,7 (CH-NH<sub>2</sub>).

Ejemplo 2

5 (-) Cis-epoxipropilfosfonato de L-lisina.

13,3 Gramos (0,1 M) de ácido cis-propenilfosfónico (título bromométrico: 91%) se disuelven en 80ml de isopropanol; 0,1 M (29 gr al 50% en H<sub>2</sub>O) de L-lisina son adicionados y la mezcla es agitada durante 60'. Se añaden 0,5 gr de Na<sub>2</sub>WO<sub>4</sub> · 2H<sub>2</sub>O y 0,1 gr de EDTA.Na<sub>2</sub> disueltos en 1,5 ml de agua.

15 Se calienta a 48-50º C y se gotean 16,3 ml de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> al 30% v/v manteniendo la temperatura a 50-55 ºC con baño de agua. Se agita durante 60', se enfría y se adicionan 150 ml de etanol absoluto. Se precipita un producto gomoso que se separa por decantación y se vuelve a tomar con etanol absoluto.

Se obtienen 17 gr de producto que funde a 170-172º C con dec. (n.c.) p.f= 165º C con descomposición.

20

Análisis para C <sub>9</sub> H <sub>21</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub> P	P.M. 284			
	%C	%H	%N	%P
calculado	38,03	7,39	9,86	10,91
encontrado	38,18	7,43	9,81	10,96

25 (α)<sub>365</sub> = +9,32 (C= 4% en H<sub>2</sub>O)

Espectro RMN (en D<sub>2</sub>O) δ : 1,4-2,1 (CH<sub>3</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>); 2,8 (CH-P);  
 3,3 (CH); 3,7 (CHNH<sub>2</sub>); 2,9-3,2  
 (CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>)-

Ejemplo 3

30 (-) Cis-epoxipropilfosfonato de L-ornitina

6,7 Gramos (0,05 M) de ácido cis-propenilfosfónico (título

1 bromométrico: 91%) se añaden a una mezcla de 8,5 gr (0,05 M) de L-ornitina HCL, 40 ml de etanol 80% y 2 gr (0,05 M) de NaOH. Se añaden 0,25 gr de  $\text{Na}_2\text{WO}_2\text{O}$ , 0,05 gr de  $\text{EDTA.Na}_2$  disueltos en 1 ml de  $\text{H}_2\text{O}$ .

5 Se calienta a  $48^\circ\text{C}$  y se añaden 8,2 ml de  $\text{H}_2\text{O}_2$  30% v/v, manteniendo la temperatura a  $50-55^\circ\text{C}$  con baño de agua. Se deja agitar durante 3 horas.

Se añaden 150 ml de etanol absoluto y se decanta el producto gomoso que es cristalizado 3 veces por etanol-agua = 2-1.

Se obtiene un producto que funde a  $191-193^\circ\text{C}$  con desc. (n.c).

Análisis para $\text{C}_8\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_6\text{P}$	P.M= 270			
	%C	%H	%N	%P
15 calculado	35,56	7,04	10,37	11,48
encontrado	35,64	7,01	10,24	11,56

$(\alpha)_{365} = + 10,2$  (C=5% en  $\text{H}_2\text{O}$ )

Espectro RMN (en  $\text{D}_2\text{O}$ ) $\delta$ : 1,48 ( $\text{CH}_3$ ); 1,7-2 ( $\text{CH}_2\text{-CH}_2$ );  
2,8-3,3 ( $\text{CH-P}$ ,  $\text{CH}_2\text{NH}_2$ ); 3,45 ( $\text{CH}$ )  
20 3,85 ( $\text{CHNH}_2$ ).

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

REIVINDICACIONES:

25 1.- Método para la preparación de sales del ácido (-)cis-1,2-epoxipropilfosfónico con aminoácidos, caracterizado por el hecho de que se someten a epoxidación sales del ácido cis-propenilfosfónico con aminoácidos, según el esquema:

30



1

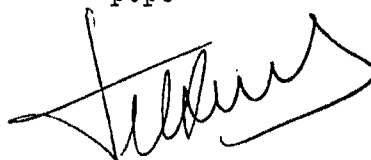
Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente memoria descriptiva que consta de siete páginas mecanografiadas.

5

Madrid, 31 julio 1.979

BERNARDO UNGRIA

p.p.



10

15

20

25

30

