



ESPAÑA

19 ES	21	11	21	10	A1
NÚMERO			485801		
FECHA DE PRESENTACION			7-NOVIEMBRE-1979		

PATENTE DE INVENCION

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

30 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
31 NÚMERO		
53/137685/78	7-11-1978	JAPON

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07F9/65//A61K31/665,31/675	

54 TITULO DE LA INVENCION
" UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE CICLO-1,3,2-OXAZAFOSFORIL- DERIVADOS "

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

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

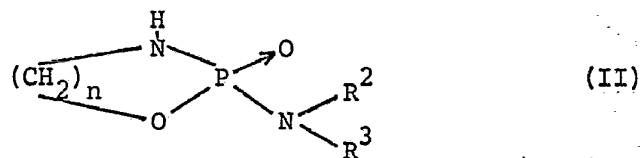
72 INVENTOR (ES)
Tadao Sato; Hiraki Ueda y Kazuyuki Nakagawa, todos de nacionalidad japonesa.

73 TITULAR (ES)

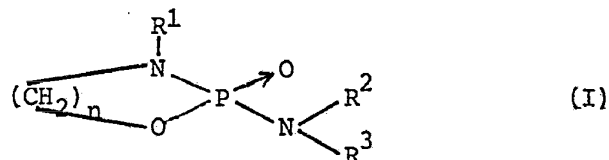
74 REPRESENTANTE
DON BERNARDO UNGRIA GOIBURU

CM.-

1 Esta invención se refiere a un nuevo procedimiento para la preparación de ciclo-1,3,2-oxazafosforil-derivados. Más especialmente, esta invención se refiere a un nuevo procedimiento para la preparación de ciclo-1,3,2-oxazafosforil-derivados representados por la fórmula (II):

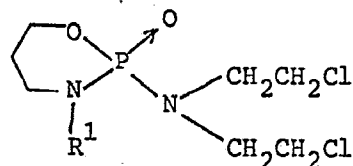


10 donde R^2 y R^3 son respectivamente un grupo alquilo inferior que puede contener uno o varios átomos de halógeno o uno o varios grupos (alcano inferior)sulfoniloxi como grupos sustituyentes y n es un número entero de 2 a 6, por escisión ácida del enlace $N-R^1$ de los 3-(α -arilalquilo)ciclo-1,3,2-oxazafosforil-derivados representados por la fórmula (I):



15 donde R^1 es un grupo α -arilalquilo y R^2 , R^3 y n son los definidos anteriormente.

20 Como procedimiento de preparación de ciclofosfamidas por escisión del enlace NR^1 del compuesto representado por la fórmula:



25 donde R^1 es un grupo α -arilalquilo, se conocía un método de hidrogenación (Método de reducción catalítica) [véase:

30 R. Kinas, K. Pankiewicz y W.J. Stec, : Bull.Acad.Polon.Sci., 23, 981 (1975) y la solicitud de patente de Alemania Occiden-

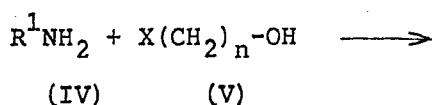
1 tal abierta al público n° 2.644.905].

5 Sin embargo, el método conocido mencionado presenta inconvenientes tales como la necesidad de un costoso catalizador para la reducción catalítica, un prolongado periodo de reacción del orden de 10 horas o más y una temperatura de reacción relativamente alta, del orden de 50°C o más, que induce la descomposición de la ciclofosfamida relativamente inestable una vez formada, dando lugar a un bajo rendimiento del compuesto deseado.

10 Los inventores presentes han realizado extensos estudios para hallar un método de preparación de los compuestos de fórmula (II) que pudiera ser llevado a cabo fácilmente y en condiciones más suaves, sin incurrir en los inconvenientes de la técnica anterior. Como resultado de estos estudios, hemos hallado un nuevo método de preparación de los compuestos de fórmula (II), que se lleva a cabo escindiendo el enlace N-R¹ de los compuestos de fórmula (I) en un tiempo de reacción relativamente más corto y a una temperatura de reacción más baja, mediante el empleo de un ácido. Esto ha conducido a la realización de esta invención sobre la base del nuevo conocimiento del método de escisión del enlace N-R¹.

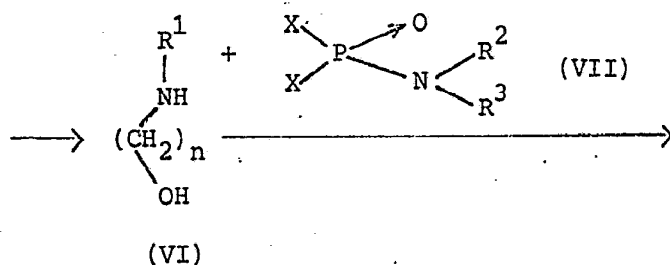
15 El compuesto de partida de fórmula (I) es un compuesto conocido o fácilmente preparado por cualquier método conocido.

20 Por ejemplo, puede prepararse fácilmente un compuesto de fórmula general (I) mediante el siguiente esquema de reacción:

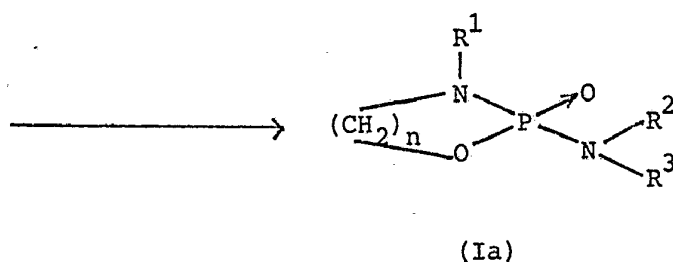


1

5



10



donde R^1 , R^2 y R^3 son los definidos anteriormente y X es un átomo de halógeno.

15

Los compuestos representados por la fórmula general (Ia) preparados por el procedimiento anterior pueden ser fácilmente aislados en forma de isómeros ópticos de fórmula general (Ib), si es necesario.

20

El grupo α -arilalquilo representado por R^1 puede ser un grupo α -arilalquilo que contiene un grupo alquilo lineal o ramificado de 1 a 6 átomos de carbono, tal como bencilo, α -feniletilo, α -fenilpropilo, α -fenilbutilo, α -fenilhexilo, α -naftilmetilo, β -naftilmetilo, α -(α -naftil)etilo, α -(β -naftil)etilo o similares.

25

El anillo arílico del grupo α -arilalquilo puede llevar un sustituyente donador de electrones. Este sustituyente puede ser, por ejemplo, un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior o un grupo hidroxilo. Además, como este grupo α -arilalquilo contiene un átomo de carbono asimétrico, puede ser uno de los isómeros ópticos o la forma racémica. El átomo de halógeno puede ser flúor,

30

1 cloro, bromo o yodo. En cuanto al grupo (alcano inferior)sul-
foniloxi, puede ser un grupo cuyo radical alquilo es lineal
o ramificado y contiene de 1 a 6 átomos de carbono, tal como
5 metanosulfoniloxi, etanosulfoniloxi, propanosulfoniloxi, iso-
propanosulfoniloxi, butanosulfoniloxi, ter-butanosulfoniloxi,
hexanosulfoniloxi y similares. El grupo alquilo inferior pue-
de ser lineal o ramificado y puede ser ilustrado por metilo,
etilo, propilo, isopropilo, butilo, ter-butilo, hexilo o si-
10 milares. El grupo alcoxi inferior puede ser lineal o ramifi-
cado, de 1 a 6 átomos de carbono, tal como metoxi, etoxi,
propoxi, isopropoxi, butoxi, ter-butoxi, hexiloxi o similares.

15 El grupo alquilo inferior representado por R^2 o R^3 , que
puede contener un átomo de halógeno o un grupo (alcano infe-
rior)sulfonilo como sustituyente, puede estar representado
ilustrativamente por los siguientes: los grupos alquilo infe-
rior mencionados anteriormente, 2-cloroetilo, 3-cloropropilo,
4-clorobutilo, 6-clorohexilo, 2-bromoetilo, 2-fluoretilo, 2-
2-cloropropilo, 2,2-dimetil-2-cloroetilo, 2-metanosulfoniloxi-
20 etilo, 3-metanosulfoniloxipropilo, 4-etanosulfoniloxibutilo,
6-metanosulfoniloxihexilo, 4-butanosulfoniloxibutilo o si-
milares.

25 Como sustancia de partida de fórmula general (I) puede
utilizarse cualquiera de los isómeros ópticos o la forma ra-
cémica del compuesto. Especialmente cuando se utiliza uno de
los isómeros ópticos del compuesto, no se produce racemiza-
ción durante la reacción de esta invención.

30 El procedimiento de esta invención puede llevarse a ca-
bo en presencia o ausencia de un disolvente. Como disolventes
utilizables en esta invención podemos citar el agua, los áci-
dos grasos inferiores como ácido fórmico, ácido acético, áci-

1 do propiónico o similares, los hidrocarburos aromáticos como
benceno, tolueno, xileno o similares, los hidrocarburos sa-
5 turados como n-hexano, ciclohexano, isooctano o similares,
los éteres como éter dietílico, 1,2-dimetoxietano, anisol o
similares y los hidrocarburos halogenados como cloruro de
metileno, 1,2-dicloroetano o similares. Como ácidos utiliza-
bles en esta invención podemos citar los ácidos sulfúrico,
10 fluorsulfúrico, trifluoracético, perclórico, bromhídrico,
metanosulfónico, trifluormetanosulfónico o similares. Entre
estos ácidos, se prefieren los ácidos sulfúrico, trifluoracé-
tico, bromhídrico, trifluormetanosulfónico y fluorsulfúrico
y es especialmente preferido el ácido sulfúrico a una concen-
tración del 70 % o más. Estos ácidos pueden utilizarse en
15 proporciones que oscilan entre una cantidad catalítica y un
gran exceso y habitualmente se emplean de preferencia desde
cantidades equimoleculares hasta unas veinte veces la canti-
dad molar del compuesto de fórmula general (I).

20 La reacción de esta invención se lleva a cabo a una tem-
peratura comprendida entre -30° y 50°C , preferiblemente en-
tre -15°C y la temperatura ambiente y durante 1 minuto a 1
hora, habitualmente durante 5 a 30 minutos. Esta invención
se caracteriza por efectuar la reacción en estas condiciones
moderadas.

25 Cuando se emplea ácido sulfúrico en esta invención, pue-
de agregarse al sistema de reacción una sal de un ácido inor-
gánico tal como sulfato amónico o sulfato sódico y con ello
puede evitarse la coloración del producto de reacción y aumen-
tar el rendimiento.

30 El compuesto deseado de fórmula (I) puede purificarse
fácilmente después de la reacción utilizando un método de

1 separación convencional, por ejemplo dilución con un disolvente, extracción con un disolvente, recristalización o similares.

5 Los compuestos representados por la fórmula (II) obtenidos por el procedimiento de esta invención son compuestos conocidos y útiles como agentes anticancerosos. Por ejemplo, la (+)-ciclofosfamida ha sido utilizada como agente anticanceroso y la S(-)-ciclofosfamida y la R(+)-ciclofosfamida son conocidas por su actividad anticancerosa {P.J. Cox y col.:
10 Biochemical Pharmacology, 25, 993-996 (1976), Pergamon Press, impreso en Gran Bretaña}.

Esta invención puede ser ilustrada mediante los siguientes ejemplos y ejemplos de referencia.

EJEMPLO DE REFERENCIA 1

15 Se calienta en un baño de aceite a 120°C, durante 15 horas, una mezcla de 14,1 g de γ -cloropropanol y 24,2 g de S(-)-feniletilamina (con un $[\alpha]_D^{25} = -37,4^\circ$ (sin disolvente, pureza óptica = 91 %). Después de enfriar la mezcla de reacción, la sustancia oleosa siruposa así obtenida se disuelve
20 en una pequeña cantidad de agua y a continuación se agrega una solución acuosa de NaOH al 30 % para obtener una amina en la forma exenta de hidrocloreuro. La capa acuosa se extrae con cloroformo y la capa clorofórmica se seca con sulfato magnésico anhidro. Después de separar el cloroformo por destilación,
25 se obtienen 17,2 g de un líquido incoloro, p.e. 115-118°C/1,2 mm Hg, $[\alpha]_D^{25} = -40,3^\circ$ (c = 6,6 en benceno). El producto obtenido se identifica como (S)-(-)- γ -hidroxipropil- α -feniletilamina por espectroscopía de RMN ^1H y de masas. Ion molecular: m/e = 179 (1 %).

30 Se agita a la temperatura ambiente durante 24 horas una

1 mezcla de 8,95 g de (S)-(-)- γ -hidroxipropil- α -feniletilamina,
12,85 g de N-bis(β -cloroetil)aminodiclorofosfato y 12,1 g de
5 trietilamina en 250 ml de benceno. El hidrocioruro de trietil
amina se separa por filtración y el filtrado se concentra por
evaporación. El producto crudo se separa por cromatografía
en columna (gel de sílice = 100-200 mallas, agente eluyente =
benceno/cloroformo/acetona 8:2:1, $R_f = 0,28$ (sustancia A) y
10 $R_f = 0,20$ (sustancia B)). La existencia de las sustancias A
y B en las fracciones respectivas fué determinada por cromatografía en capa fina, desarrollándose el cromatograma con vapores de yodo.

15 Sustancia A: 2-óxido de 2(S)-(2)-{bis(2-cloroetil)amino}-3-{(S)- α -feniletil} tetrahidro-2H-1,3,2-oxazafosforina en forma de sustancia oleosa incolora, rendimiento: 5,2 g, $[\alpha]_D^{25} -62,4^\circ$ (c = 5,7 en benceno).

20 Sustancia B: 2-óxido de 2(R)-(2)-{bis(2-cloroetil)amino}-3-{(S)- α -feniletil} tetrahidro-2H-1,3,2-oxazafosforina en forma de líquido siruoposo, rendimiento: 4,1 g, $[\alpha]_D^{25} -1,6^\circ$ (c = 4,8 en benceno).

20 EJEMPLO DE REFERENCIA 2

25 Siguiendo un método similar al del Ejemplo de Referencia 1, empleando R-(+)- α -feniletilamina en lugar de S-(-)- α -feniletilamina, se obtienen las siguientes sustancias:

2-óxido de 2-(R)-2-{bis(2-cloroetil)amino}-3-{(R)-feniletil} tetrahidro-2H-1,3,2-oxazafosforina en forma de sustancia oleosa, $[\alpha]_D^{25} = +63,4^\circ$ (c = 5,6 en benceno).

30 2-óxido de 2(S)-2-{bis(2-cloroetil)amino}-3-{(R)-feniletil} tetrahidro-2H-1,3,2-oxazafosforina en forma de sustancia oleosa, $[\alpha]_D^{25} +1,4^\circ$ (c = 4,5 en benceno).

1

EJEMPLO 1

5

Se disuelven 2 g de sulfato amónico en 8 ml de ácido sulfúrico concentrado, después se agregan con agitación 2,5 g de 2-óxido de 2(R)-2-{bis(2-cloroetil)amino}-3-{(R)- α -feniletil}tetrahidro-2H-1,3,2-oxazafosforina y la mezcla se agita durante 5 minutos. La mezcla de reacción se agrega a 20 ml de agua de hielo y se extrae con n-hexano. La capa acuosa se extrae con triclorometano. La capa de triclorometano se seca con sulfato magnésico anhidro y el disolvente se destila para obtener cristales crudos de S(-)-ciclofosfamida. Los cristales se recristalizan en éter para obtener prismas cristalinos incoloros de S(-)-ciclofosfamida.

10

Rendimiento: 1,6 g (89 %)

p.f. 67-68,5°C

15

α _D²⁵ -2,31° (c = 8,9 en metanol).

EJEMPLO 2

20

Se disuelven 25 g de 2-óxido de 2(S)-2-{bis(2-cloroetil)amino}-3-{(S)- α -feniletil}tetrahidro-2H-1,3,2-oxazafosforina en 125 ml de anisol para obtener una solución. Después se agregan gota a gota y agitando 25 ml de ácido sulfúrico concentrado a la solución, mientras se enfría con hielo. Se continúa agitando durante 15 minutos más a la misma temperatura. Después la mezcla de reacción se vierte en 200 ml de agua de hielo y se realiza el mismo tratamiento que en el Ejemplo 1 para obtener 15 g (rendimiento 85 %) de cristales de R(+)-ciclofosfamida en forma de prismas incoloros.

25

P.f. 67-68,5°C

α _D²⁵ +2,3° (c = 8,5 en metanol).

30

1

EJEMPLO 3

5

Se agregan 3 g de 2-óxido de 2(R)-2-{bis(2-cloroetil)-amino}-3-{(R)- α -feniletíl}tetrahidro-2H-1,3,2-oxazafosforina a 15 ml de ácido acético saturado de bromuro de hidrógeno a la temperatura ambiente y se continúa agitando a la misma temperatura durante 15 minutos. La mezcla de reacción se vierte en 20 ml de agua de hielo y la mezcla se trata de la misma forma que en el Ejemplo 1 para obtener S(-)-ciclofosfamida.

10

Rendimiento: 1,8 g (84 %).

P.f. 67-68,5°C

$\{\alpha\}_D^{25} -2,30^\circ$ (c = 8,8 en metanol).

EJEMPLO 4

15

Se disuelven 2 g de sulfato amónico en 8 ml de ácido sulfúrico concentrado y después se agrega a la solución de ácido sulfúrico 2,8 g de 2-óxido de 2-(R)-2-{bis(2-cloroetil)-amino}-3-{(R)- α -(p-clorofenil)etil}tetrahidro-2H-1,3,2-oxazafosforina mientras se enfría con hielo y se agita durante 10 minutos. Después la mezcla de reacción se trata por el método descrito en el Ejemplo 1 para obtener cristales de S(-)-ciclofosfamida en forma de prismas incoloros.

20

Rendimiento: 1,5 g (83 %)

P.f. 67-68,5°C

$\{\alpha\}_D^{25} -2,32^\circ$ (c = 9,0 en metanol).

25

EJEMPLO 5

30

Se disuelven 2 g de sulfato amónico en 8 ml de ácido sulfúrico concentrado y después se agregan 2,8 g de 2-óxido de 2(R)-2-{bis(2-cloroetil)amino}-3-{(R)- α -(α -naftil)etil}tetrahidro-2H-1,3,2-oxazafosforina mientras se enfría con hielo y se agita durante 10 minutos. La mezcla de reacción se

1 trata de la misma forma que en el Ejemplo 1 y se obtienen
cristales de S-(-)-ciclofosfamida en forma de primas inco-
loros.

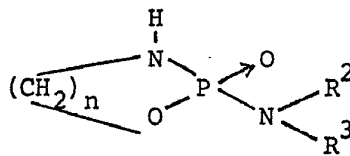
Rendimiento: 1,5 g (85 %)

5 P.f. 67-68,5°C

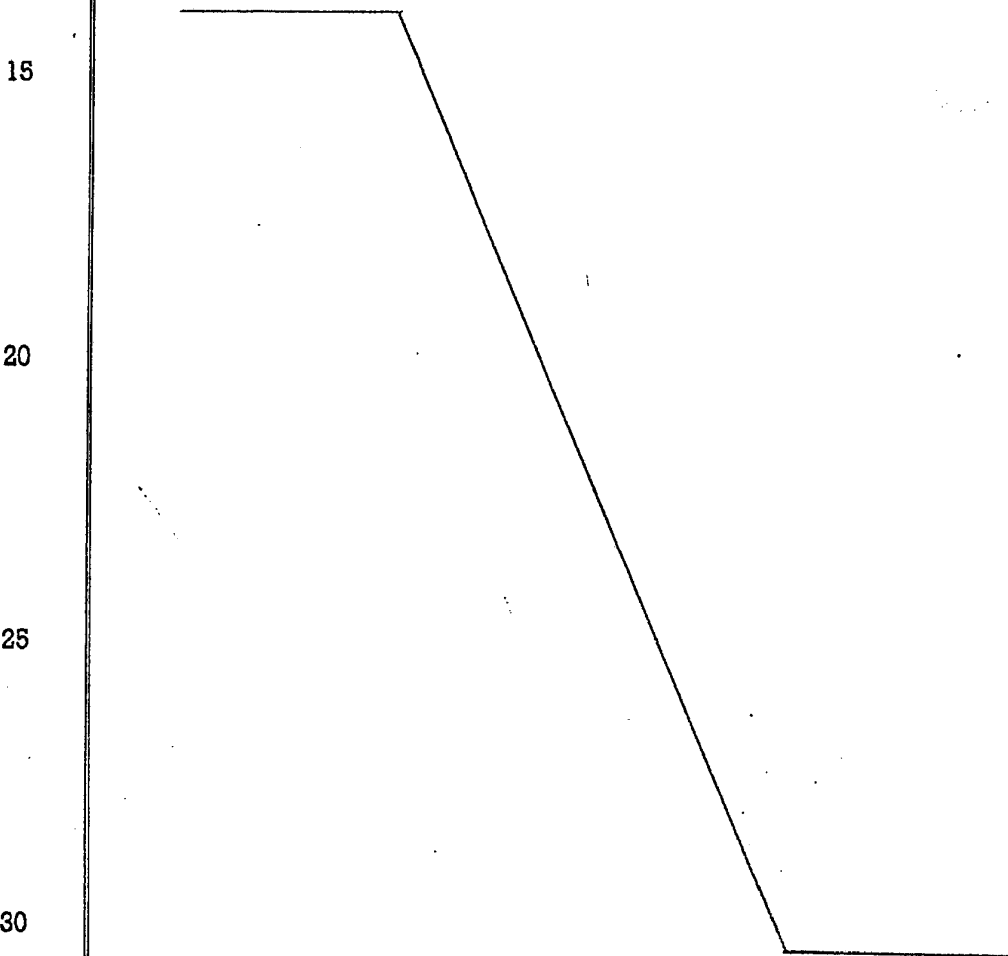
{α} _D²⁵ -2,31° (c = 0,91 en metanol).

EJEMPLOS 6 a 10

10 Siguiendo el método del Ejemplo 1, se obtienen los com-
puestos de fórmula general (II) indicados en la tabla.



(II)



TABLA

Ej. n°	$\begin{matrix} R^2 \\ \\ -N < \\ \\ R^3 \end{matrix}$	n	Forma del isómero óptico	Propiedades físicas
6	-N(CH ₂ CH ₂ Cl) ₂	3	Racemato	Monohidrato, cristales incoloros, p.f. 41-45°C
7	-N(CH ₂ CH ₂ Cl) ₂	2	Racemato	Cristales incoloros, p.f. 99,4°C
8	-N(CH ₂ CH ₂ Cl) ₂	4	Racemato	Cristales incoloros, p.f. 76-77°C
9	-N(CH ₂ CH ₂ Cl) ₂	5	Racemato	Sustancia oleosa. Análisis elemental para C ₉ H ₁₉ O ₂ N ₂ Cl ₂ P
				C (%) H (%) N (%)
			Calculado :	37,39 6,62 9,69
			Encontrado:	37,52 6,78 9,81
10	-N(CH ₂ CH ₂ Cl) ₂	6	Racemato	Sustancia oleosa. Análisis elemental para C ₁₀ H ₂₁ O ₂ N ₂ Cl ₂ P
				C (%) H (%) N (%)
			Calculado :	39,62 6,98 9,24
			Encontrado:	39,85 7,19 9,41

1

TABLA

Ej. n°	$ \begin{array}{c} R^2 \\ \diagup \\ -N \\ \diagdown \\ R^3 \end{array} $	n	Forma del isó mero óptico	Pro	
6	$-N(CH_2CH_2Cl)_2$	3	Racemato	Monoh:	
5	7	$-N(CH_2CH_2Cl)_2$	2	Racemato	Crista
8	$-N(CH_2CH_2Cl)_2$	4	Racemato	Crista	
9	$-N(CH_2CH_2Cl)_2$	5	Racemato	Sustan C ₉ H ₁₉ (C (
10				Calculado : 37, Encontrado: 37,	
10	$-N(CH_2CH_2Cl)_2$	6	Racemato	Sustan C ₁₀ H ₂₂ C (
15				Calculado : 39, Encontrado: 39,	
20					
25					
30					

TABLA

n	Forma del isó- mero óptico	Propiedades físicas		
3	Racemato	Monohidrato, cristales incoloros, p.f. 41-45°C		
2	Racemato	Cristales incoloros, p.f. 99,4°C		
4	Racemato	Cristales incoloros, p.f. 76-77°C		
5	Racemato	Sustancia oleosa. Análisis elemental para $C_9H_{19}O_2N_2Cl_2P$		
		C (%)	H (%)	N (%)
		Calculado : 37,39	6,62	9,69
		Encontrado: 37,52	6,78	9,81
6	Racemato	Sustancia oleosa. Análisis elemental para $C_{10}H_{21}O_2N_2Cl_2P$		
		C (%)	H (%)	N (%)
		Calculado : 39,62	6,98	9,24
		Encontrado: 39,85	7,19	9,41

1

EJEMPLO 11

5

10

15

Se disuelven 2,7 g de 2-óxido de 2(S)-2-{bis(2-cloroetil)amino}-3-{(S)-1-fenil-2-p-toluil)etil} tetrahidro-2H-1,3,2-oxazafosforina en 50 ml de tolueno. Después se agregan gota a gota 3 ml de ácido sulfúrico concentrado a la solución toluénica obtenida agitada y enfriada con hielo y se prosigue la reacción a la misma temperatura durante 5 minutos. Se agregan 50 ml de éter de petróleo a la mezcla de reacción y la mezcla obtenida se extrae con agua. La capa acuosa se extrae con cloroformo. Después de secar la capa clorofórmica con sulfato magnésico anhidro, el cloroformo se separa por destilación para obtener R(+)-ciclofosfamida con un rendimiento de 1,5 g (rendimiento crudo: 97 %). La R(+)-ciclofosfamida cruda se recristaliza en una mezcla de acetato de etilo y éter diisopropílico y se obtiene el producto puro de R(+)-ciclofosfamida con un rendimiento de 1,35 g (87,1 %), en forma de prismas cristalinos incoloros.

P.f. 67-68,5°C.

$\{\alpha\}_D^{20} +2,45^\circ$ (c = 10 en metanol).

20

EJEMPLO 12

25

Siguiendo un método similar al del Ejemplo 11, se hacen reaccionar y se tratan 3 g de 2-óxido de 2(R)-2-{bis(2-cloroetil)amino}-3-{(R)- α -(α -naftiletil)} tetrahidro-2H-1,3,2-oxazafosforina y se obtienen 1,4 g de S(-)-ciclofosfamida.

P.f. 67-68°C

$\{\alpha\}_D^{20} -2,37^\circ$ (c = 10 en metanol).

EJEMPLO 13

30

Se disuelven 2 g de sulfato amónico en 8 ml de ácido trifluoracético y después se agregan con agitación 2,5 g de 2-óxido de 2-(R)-2-{bis(2-cloroetil)amino}-3-{(R)- α -feniletil}

1 tetrahidro-2H-1,3,2-oxazafosforina y la mezcla se agita du-
rante 5 minutos. La mezcla de reacción se agrega sobre 20 ml
de agua de hielo y la mezcla se extrae con n-hexano. La ca-
pa acuosa se extrae con triclorometano. La capa de tricloro-
5 metano se seca con sulfato magnésico anhidro y el disolven-
te se separa por destilación para obtener cristales crudos
de S(-)-ciclofosfamida. Los cristales se recrystalizan en
éter para obtener S(-)-ciclofosfamida en forma de prismas
cristalinos incoloros.

10 Rendimiento: 1,5 g (84 %)

P.f. 67-68,5°C

$[\alpha]_D^{25} -2,38^\circ$ (c = 9,0 en metanol).

EJEMPLO 14

15 Se disuelven 25 g de 2-óxido de 2(S)-2-{bis(2-cloroetil)-
amino}-3-{(S)- α -feniletil}tetrahidro-2H-1,3,2-oxazafosfori-
na en 125 ml de anisol para obtener una solución. Después se
agregan gota a gota a la solución agitada y enfriada con
hielo 30 ml de ácido trifluormetanosulfónico. Se continúa
agitando durante 15 minutos más a la misma temperatura. Des-
20 pués la mezcla de reacción se vierte en 200 ml de agua de
hielo y se realiza el mismo tratamiento que en el Ejemplo 1
para obtener 16,5 g (rendimiento: 92 %) de cristales de R(+)-
ciclofosfamida en forma de prismas incoloros.

25 P.f. 67-68,5°C

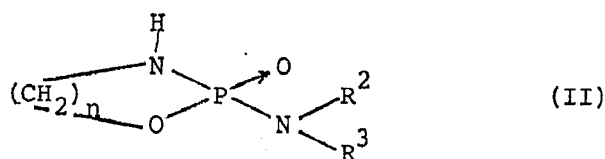
$[\alpha]_D^{25} + 2,36^\circ$ (c = 9,2 en metanol).

En resumen, la Patente de Invención que se solicita debe-
rá recaer sobre las siguientes:

REIVINDICACIONES

30 1. Un procedimiento de preparación de ciclo-1,3,2-oxaza-
fosforil-derivados de fórmula (II)

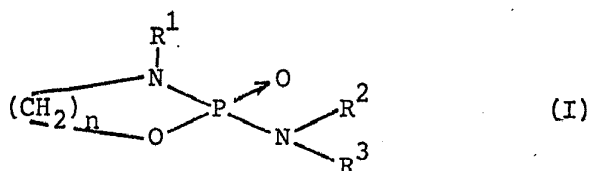
1



5

donde R^2 y R^3 son respectivamente un grupo alquilo inferior que puede contener uno o más átomos de halógeno o uno o más grupos (alcano inferior)sulfoniloxi como sustituyentes y n es un número entero igual a 2 a 6; cuyo procedimiento consiste en escindir por la acción de un ácido el enlace $N-R^1$ de los 3-(α -arilalquil)-ciclo-1,3,2-oxazafosforil-derivados representados por la fórmula (I)

10



15

donde R^1 es un grupo α -arilalquilo y R^2 , R^3 y n son los definidos anteriormente.

20

2. Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde el ácido se utiliza en una proporción comprendida entre la equimolecular y 20 veces la cantidad molar del compuesto representado por la fórmula (I) en dicha reacción de escisión por ácidos.

25

3. Un procedimiento según las Reivindicaciones 1 o 2, donde el ácido empleado para dicha reacción de escisión por ácidos está seleccionado entre el grupo formado por ácido sulfúrico, ácido fluorsulfúrico, ácido trifluoracético, ácido perclórico, ácido bromhídrico, ácido metanosulfónico y ácido trifluormetanosulfónico.

30

4. Un procedimiento según las Reivindicaciones 1 o 2, donde el ácido empleado para la reacción de escisión con ácido está seleccionado entre el grupo formado por ácido sul-

1 fúrico a una concentración del 75 % en peso o más, ácido tri-
fluormetanosulfónico y ácido bromhídrico.

5 5. Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde la
reacción de escisión por ácidos se realiza a una temperatura
comprendida entre -30° y 50°C, preferiblemente entre -15°
y la temperatura ambiente.

10 6. Un procedimiento según la Reivindicación 5, donde la
reacción de escisión por ácidos se lleva a cabo durante un
tiempo de reacción comprendido entre 1 minuto y 1 hora, pre-
feriblemente entre 5 y 30 minutos.

7. Se reivindica por último como objeto sobre el que
ha de recaer la Patente de Invención que se solicita:

15 " UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE CICLO-1,3,2-OXAZAFOSFO
RIL-DERIVADOS ".

20 Todo conforme queda descrito y reivindicado en la
presente memoria descriptiva que consta de dieciseis pági-
nas mecanografiadas.

Madrid, 7 de Noviembre de 1979

BERNARDO UNGRIA

R.P.



25

30

30