

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 804 710**

51 Int. Cl.:

C07F 9/6574 (2006.01)

A61K 31/665 (2006.01)

C07F 9/6571 (2006.01)

A61P 19/00 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **12.08.2015 PCT/JP2015/072825**

87 Fecha y número de publicación internacional: **18.02.2016 WO16024605**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.08.2015 E 15831290 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.06.2020 EP 3181573**

54 Título: **Cristal de sal sódica de ácido fosfónico cíclico y método para fabricar el mismo**

30 Prioridad:

12.08.2014 JP 2014164423

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

09.02.2021

73 Titular/es:

**OTSUKA CHEMICAL CO., LTD. (50.0%)
2-27, Otedori 3-chome, Chuo-ku Osaka-shi
Osaka 540-0021, JP y
SANSHO CO., LTD. (50.0%)**

72 Inventor/es:

**YUASA, HIROAKI y
OKAZAKI, HIROKI**

74 Agente/Representante:

CURELL SUÑOL, S.L.P.

Observaciones:

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques o
Bemerkungen) en el folleto original publicado por
la Oficina Europea de Patentes**

ES 2 804 710 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

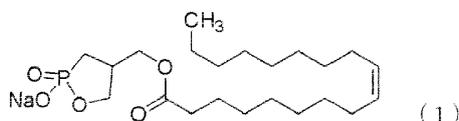
Crystal de sal sódica de ácido fosfónico cíclico y método para fabricar el mismo

5 Campo técnico

La presente invención se refiere a un cristal de una sal sódica de ácido fosfónico cíclico y a un método para producir el cristal.

10 Técnica anterior

La sal sódica del ácido fosfónico cíclico (una sal sódica del éster (9Z)-(2-hidroxi-2-oxo-2λ⁵-1,2-oxafosforan-4-il)metílico del ácido 9-octadecenoico) representada por la siguiente fórmula (1) es un compuesto, denominado típicamente 2ccPA.



15

20

Es conocido que la 2ccPA presenta una potente acción analgésica (bibliografía 1 de patente), y asimismo se espera que sirva como un agente anticancerígeno debido a su actividad inhibitoria de la infiltración en las células cancerosas (bibliografía 2 de patente), un agente terapéutico para la artrosis debido a su producción acelerada de ácido hialurónico (bibliografía 3 de patente), u otros agentes.

25

La bibliografía 3 no de patente da a conocer la inhibición de la migración de células tumorales transcelulares y la metástasis por nuevos derivados de carba del ácido fosfatídico cíclico.

La bibliografía 4 no de patente describe una síntesis específica de ácido 2-carbácíclico-fosfatídico enantiopuro y los efectos de su quiralidad en las funciones biológicas.

30

La bibliografía 5 no de patente da a conocer la síntesis y evaluación farmacológica de los estereoisómeros del ácido 3-carbácíclico-fosfatídico.

La bibliografía 6 no de patente se refiere a la evaluación farmacológica de un nuevo derivado del ácido fosfatídico cíclico, ácido fosfatídico 3-cíclico (3-cPA).

35

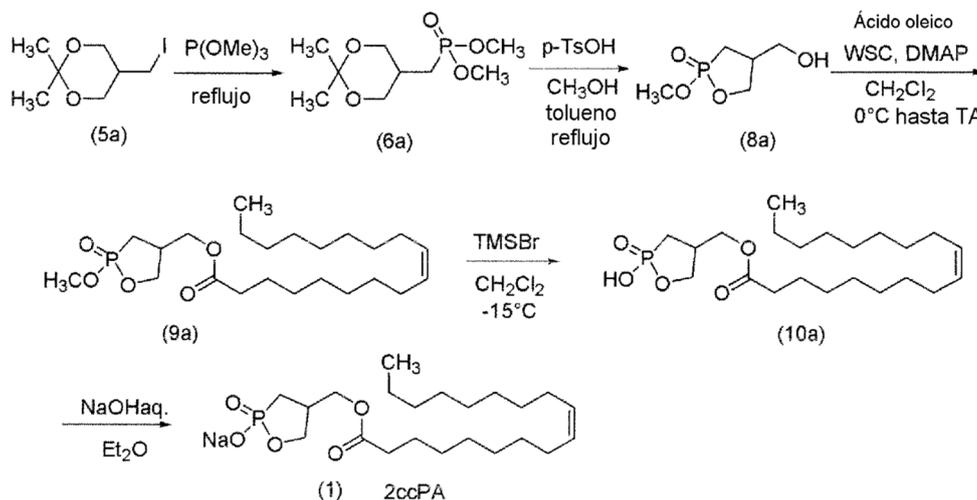
La bibliografía 7 no de patente da a conocer la generación de polimorfos, hidratos, solvatos y sólidos amorfos, así como polimorfismos, en sólidos farmacéuticos.

40

La bibliografía 5 de patente se refiere a ciertos inhibidores de metástasis cancerosas que contienen ácido fosfatídico carbácíclico.

La 2ccPA se ha producido tradicionalmente mediante el método de producción que se muestra en el siguiente esquema 1 de reacción (bibliografía 2 y 4 de patente y bibliografía 1 y 2 no de patente).

Esquema 1 de reacción



45

Específicamente, el compuesto de yodo (5a), que se obtiene mediante el método de producción descrito en la bibliografía 2 no de patente, se hace reaccionar primero con fosfito de trimetilo para preparar fosfonato de dimetilo (6a). Posteriormente, el ácido *p*-toluenosulfónico (p-TsOH) se deja actuar sobre el compuesto (6a) para obtener el compuesto (8a). Después de que el ácido oleico se introduce en el compuesto (8a) para preparar el compuesto (9a), se realiza la desmetilación, y además se forma una sal sódica, produciendo así 2ccPA.

Sin embargo, debido a la ausencia de optimización de las condiciones de reacción para cada etapa, y la necesidad de purificación por cromatografía en columna de gel de sílice en cada etapa, el rendimiento total de 2ccPA en este método de producción, obtenido al realizar las 5 etapas descritas anteriormente, es tan bajo como 18.7%, cuando se calcula a partir de los rendimientos descritos en la bibliografía. Esto indica que el método no es adecuado para la síntesis a gran escala. Además, el uso de bromotrimetilsilano (TMSBr) en la etapa de desmetilación genera bromuro de hidrógeno como subproducto, lo que hace que el sistema de reacción sea muy ácido, haciendo que el producto sea propenso a la descomposición. En realidad, el rendimiento en la etapa de desmetilación es tan bajo como 38%.

En la etapa final, el compuesto (10a) se forma en una sal sódica usando una disolución acuosa de hidróxido de sodio para inducir 2ccPA. Sin embargo, debido a que la liofilización se realiza sin purificación, el hidróxido de sodio fuertemente básico puede mezclarse con el sólido de 2ccPA. De este modo, la descomposición de 2ccPA por hidróxido de sodio es inevitable, causando un problema de estabilidad de almacenamiento.

Por lo tanto, ha existido una demanda para el desarrollo de un método para producir un cristal de 2ccPA que sea conveniente, y que produzca un cristal de alta pureza que exhiba una excelente estabilidad de almacenamiento con un alto rendimiento, en comparación con el método tradicional conocido.

Listado de referencias

Bibliografía de patentes

Bibliografía 1 de patente: Patente nº 5077893

Bibliografía 2 de patente: JP2004-10582

Bibliografía 3 de patente: WO2013/069404

Bibliografía 4 de patente: WO03/104246

Bibliografía 5 de patente: EP 1402894

Bibliografía no de patentes

Bibliografía 1 no de patente: Biochimica et Biophysica Acta, 2007, 1771, p. 103-112

Bibliografía 2 no de patente: Tetrahedron, 1991, vol. 47, nº 6, p. 1001-1012

Bibliografía 3 no de patente: Uchiyama et al., Biochimica et Biophysica Acta - Molecular and Cell Biology of Lipids, vol. 1771, nº 1, páginas 103 - 112.

Bibliografía 4 no de patente: Nozaki et al., Biochimica et Biophysica Acta - Molecular and Cell Biology of Lipids, vol. 1811, nº 4, páginas 271 - 277.

Bibliografía 5 no de patente: Gupte et al., Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, vol. 20, nº 24, páginas 7525 - 7528

Bibliografía 6 no de patente: Nozaki et al., Bioorganic & Medicinal Chemistry, vol. 20, nº 10, páginas 3196 - 3201

Bibliografía 7 no de patente 7: Guillory et al., Drugs and the Pharmaceutical Sciences 1999, páginas I - II, 183

Sumario de la invención

Problema técnico

Un objetivo de la presente invención es proporcionar un cristal de 2ccPA con alta pureza y excelente estabilidad al almacenamiento.

Otro objetivo de la invención es proporcionar un método para producir el cristal de 2ccPA que sea conveniente y que produzca el cristal con un alto rendimiento.

Solución al problema

En el contexto de la presente invención se ha realizado una investigación exhaustiva para lograr los objetos, y

produjeron con un alto rendimiento un éster de ácido fosfónico cíclico, que es un precursor de 2ccPA, realizando una purificación de una sola vez por cromatografía en columna de gel de sílice, e indujeron con éxito 2ccPA a partir del éster de ácido fosfónico cíclico sin usar un ácido fuerte o una base fuerte.

5 Además, en el contexto de la presente invención se descubrió que el cristal así producido de 2ccPA es excelente en estabilidad de almacenamiento y puede lograr los objetos. La presente invención se completó sobre la base de estos hallazgos.

10 Específicamente, la presente invención es como se define en las reivindicaciones.

10 Efectos ventajosos de la invención

El cristal de 2ccPA según la presente invención es excelente en estabilidad de almacenamiento, y no se descompone significativamente cuando se almacena durante un largo período de tiempo.

15 Siguiendo el método de producción de la presente invención, se puede producir un cristal de alta pureza de 2ccPA con un alto rendimiento de una manera simple.

20 Específicamente, el método de producción de la presente invención incluye un nuevo método de producción, y, en particular, la presente invención puede producir un éster de ácido fosfónico cíclico, que es un precursor de 2ccPA, sin realizar aislamiento ni purificación en cada etapa (ejecución de múltiples transformaciones sin el aislamiento directo de los productos intermedios).

25 El método de producción de la presente invención asimismo reduce el riesgo de disminuciones en la pureza sin usar un ácido fuerte o una base fuerte, y produce un cristal de 2ccPA excelente en estabilidad a partir del éster de ácido fosfónico cíclico de una manera simple.

Breve descripción de los dibujos

30 La figura 1 ilustra un espectro de difracción de rayos X de polvo del cristal de 2ccPA obtenido en el ejemplo 1.
 La figura 2 ilustra un espectro de difracción de rayos X de polvo del cristal de 2ccPA obtenido en el ejemplo 2.
 La figura 3 ilustra un espectro de difracción de rayos X de polvo del cristal de 2ccPA obtenido en el ejemplo 3.
 La figura 4 ilustra un espectro de difracción de rayos X de polvo del cristal de 2ccPA obtenido en el ejemplo 4.
 La figura 5 ilustra un espectro de difracción de rayos X de polvo del cristal de 2ccPA obtenido en el ejemplo 5.
 35 La figura 6 ilustra un espectro de difracción de rayos X de polvo del cristal de 2ccPA obtenido en el ejemplo 6.
 La figura 7 ilustra un espectro de difracción de rayos X de polvo del cristal de 2ccPA obtenido en el ejemplo 7.
 La figura 8 ilustra un espectro de difracción de rayos X de polvo del cristal de 2ccPA obtenido en el ejemplo 8.
 La figura 9 ilustra un espectro de difracción de rayos X de polvo del cristal de 2ccPA obtenido en el ejemplo 9.
 La figura 10 ilustra un espectro de difracción de rayos X de polvo del cristal de 2ccPA obtenido en el ejemplo 10.
 40 La figura 11 ilustra un espectro de difracción de rayos X de polvo del cristal de 2ccPA obtenido en el ejemplo 11.
 La figura 12 ilustra un espectro de difracción de rayos X de polvo del cristal de 2ccPA obtenido en el ejemplo 12.
 La figura 13 ilustra un espectro de difracción de rayos X de polvo del cristal de 2ccPA obtenido en el ejemplo 13.
 La figura 14 ilustra un espectro de difracción de rayos X de polvo del cristal de 2ccPA obtenido en el ejemplo 14.
 La figura 15 ilustra un espectro de difracción de rayos X de polvo del cristal de 2ccPA obtenido en el ejemplo 15.
 45 La figura 16 ilustra un espectro de difracción de rayos X de polvo del cristal de 2ccPA obtenido en el ejemplo 16.
 La figura 17 ilustra un espectro de difracción de rayos X de polvo del cristal de 2ccPA obtenido en el ejemplo 17.
 La figura 18 ilustra un espectro de difracción de rayos X de polvo del cristal de 2ccPA obtenido en el ejemplo 18.
 La figura 19 ilustra un espectro de difracción de rayos X de polvo del cristal de 2ccPA obtenido en el ejemplo 19.
 La figura 20 ilustra un espectro de difracción de rayos X de polvo del cristal de 2ccPA obtenido en el ejemplo 20.
 50 La figura 21 ilustra un espectro de difracción de rayos X de polvo del cristal de 2ccPA obtenido en el ejemplo 21.
 La figura 22 ilustra un espectro de difracción de rayos X de polvo del cristal de 2ccPA obtenido en el ejemplo 22.
 La figura 23 ilustra un espectro de difracción de rayos X de polvo del cristal de 2ccPA obtenido en el ejemplo 23.
 La figura 24 ilustra un espectro de difracción de rayos X de polvo del cristal de 2ccPA obtenido en el ejemplo 24.
 La figura 25 ilustra un espectro de difracción de rayos X de polvo del cristal de 2ccPA obtenido en el ejemplo 25.
 55 La figura 26 ilustra un espectro de difracción de rayos X de polvo del cristal de 2ccPA obtenido en el ejemplo 26.
 La figura 27 es un gráfico que ilustra los resultados de un ensayo de estabilidad.

Descripción de las formas de realización

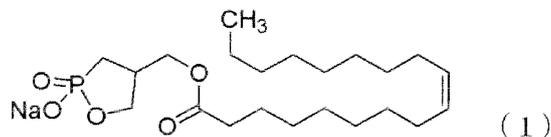
60 A continuación se describe con detalle un nuevo cristal de 2ccPA y un método para producir el cristal de acuerdo con la presente invención.

En la presente memoria descriptiva, el término “comprender” incluye el concepto de “comprender”, “consistir esencialmente en”, y “consistir en”.

65 1. Cristal de sal sódica de ácido fosfórico cíclico (2ccPA)

El cristal de 2ccPA de la presente invención es un cristal de una sal sódica de ácido fosfónico cíclico (una sal sódica del éster (9Z)-(2-hidroxi-2-oxo-2λ⁵-1,2-oxafosforan-4-il)metílico del ácido 9-octadecenoico; nombre IUPAC: sal sódica de 4-[(Z)-octadec-9-enoiloximetil]-2-oxo-1,2-λ⁵-oxafosforan-2-olato).

5



El cristal de 2ccPA exhibe picos característicos en el siguiente espaciado reticular (d) en un espectro de difracción de rayos X de polvo obtenido con radiación de cobre monocromada ($\lambda = 1.54059\text{\AA}$), medido, por ejemplo, con un RINT-2000 Ultima IV (producido por Rigaku Corporation, nombre comercial).

10

El cristal de 2ccPA tiene un espectro de difracción de rayos X de polvo del cristal que comprende un pico o picos característicos expresados en grados 2θ de aproximadamente 15° a 17° (en adelante, "pico A"), un pico característico expresado en grados 2θ de aproximadamente 9° a 10° (en adelante "pico B"), o por lo menos un pico característico expresado en grados 2θ de aproximadamente 3° a 5° (en adelante "picos C a F").

15

Los picos C a F comprenden además los siguientes picos C, D, E y/o F:

20

picos característicos de aproximadamente 4.7° a 5.0° (en adelante, "pico C")

un pico característico de aproximadamente 4.4° a 4.6° (en adelante, "pico D")

un pico característico de aproximadamente 4.1° a 4.3° (en adelante, "pico E"), y

25

un pico característico de aproximadamente 3.7° a 3.9° (en adelante, "pico F").

El pico C comprende picos característicos de aproximadamente 4.7° a 4.9° , y/o de aproximadamente 4.9° a 5.0° .

30

El cristal de 2ccPA de la presente invención está sustancialmente en forma cristalina escamosa laminada.

El cristal de 2ccPA de la presente invención tiene un punto de fusión dentro del intervalo de 187°C a 190°C . El punto de fusión se mide con un aparato de medida del punto de fusión B-545 (producido por Büchli).

35

El espectro de IR del cristal de 2ccPA de la presente invención se mide con un espectrómetro IR Spectrum One B (Perkin Elmer).

La pureza del cristal de 2ccPA de la presente invención se mide con cromatografía de líquidos de alta resolución (HPLC) usando una columna de gel de sílice de fase inversa. La pureza es típicamente 98% o más.

40

El cristal de 2ccPA de la presente invención es excelente en estabilidad de almacenamiento. Después de ser sellado herméticamente y almacenado a -20°C y 35°C durante 3 meses, el cristal de 2ccPA muestra poca disminución en la pureza, y no se descompone significativamente.

45

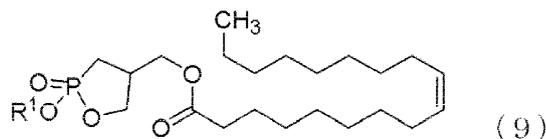
2. Método para producir cristal de 2ccPA

El método para producir el cristal de 2ccPA de la presente invención comprende la siguiente etapa (H) y la etapa (I).

El método comprende:

50

la etapa (H) de hacer reaccionar un éster de ácido fosfónico cíclico representado por la fórmula (9):



55

en la que R¹ es como se definió anteriormente, con un haluro de sodio, en un disolvente orgánico, para obtener 2ccPA, y

la etapa (I) de concentrar una disolución que contiene la 2ccPA obtenida en la etapa (H) a presión reducida, o de enfriar la disolución que contiene la 2ccPA obtenida en la etapa (H) para precipitar el cristal.

El método para producir el cristal de 2ccPA de la presente invención puede comprender adicionalmente, además de la etapa (H) y etapa (I), la siguiente etapa (J) y la etapa (K):

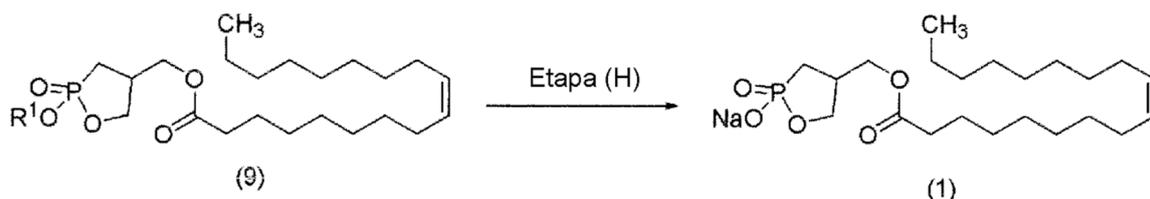
- 5 la etapa (J) de disolver el cristal obtenido en la etapa (H) y la etapa (I) en agua y/o un disolvente orgánico; y
la etapa (K) de añadir un disolvente mediocre a la disolución obtenida en la etapa (J) para realizar la
recristalización.

10 2-1. Etapa (H)

La etapa (H) se ilustra en el siguiente esquema 2 de reacción:

Esquema 2 de reacción

15



en el que R¹ es como se definió anteriormente.

- 20 Específicamente, la etapa (H) es una etapa de hacer reaccionar el éster de ácido fosfónico cíclico representado por la fórmula (9) con un haluro de sodio en un disolvente orgánico para obtener 2ccPA representada por la fórmula (1), y la etapa (H) produce una disolución que contiene 2ccPA.

25 El éster de ácido fosfónico cíclico representado por la fórmula (9) y usado en la etapa (H) se produce a través de las etapas de producción descritas a continuación.

30 En el éster de ácido fosfónico cíclico representado por la fórmula (9), los ejemplos del alquilo representado por R¹ incluyen alquilo lineal o ramificado que tiene 1 a 10 átomos de carbono. Los ejemplos específicos incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, s-butilo, t-butilo, n-pentilo, n-hexilo, n-heptilo, n-octilo y n-nonilo. El alquilo representado por R¹ es preferentemente alquilo que tiene 1 a 6 átomos de carbono, más preferentemente alquilo que tiene 1 a 4 átomos de carbono, y particularmente de forma preferible metilo, etilo e isopropilo.

35 El alquilo puede contener 1 a 5 sustituyentes, y preferentemente 1 a 3 sustituyentes, tales como átomos de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro y bromo), alcoxi que tiene 1 a 6 átomos de carbono, y nitro.

40 Ejemplos del arilalquilo representado por R¹ incluyen arilalquilo que tiene 7 a 16 átomos de carbono (el resto arilo tiene 6 a 10 átomos de carbono, y el resto alquilo tiene 1 a 6 átomos de carbono). Los ejemplos específicos incluyen bencilo; 1-feniletilo, 2-feniletilo; 1-fenilpropilo, 2-fenilpropilo, 3-fenilpropilo; 1-fenilbutilo, 2-fenilbutilo, 3-fenilbutilo, 4-fenilbutilo; y naftilmetilo. El arilalquilo representado por R¹ es preferentemente arilalquilo que tiene 7 a 11 átomos de carbono, más preferentemente arilalquilo que tiene 7 u 8 átomos de carbono, y particularmente de forma preferible bencilo.

45 El arilo que constituye el arilalquilo representado por R¹ puede contener 1 a 5 sustituyentes, y preferentemente 1 a 3 sustituyentes, tales como átomos de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro y bromo), alquilo que tiene 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi que tiene 1 a 6 átomos de carbono, y nitro.

50 Los ejemplos del arilo representado por R¹ incluyen arilo monocíclico, dicíclico, o más que dicíclico. Los ejemplos específicos del arilo incluyen fenilo, naftilo, antrilo, y fenantrilo. De éstos, es preferible el fenilo sustituido o no sustituido. El arilo puede contener 1 a 5 sustituyentes, y preferentemente 1 a 3 sustituyentes, tales como átomos de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro y bromo), alquilo que tiene 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi que tiene 1 a 6 átomos de carbono, y nitro.

55 El haluro de sodio para uso en la etapa (H) puede ser de un amplio intervalo de haluros de sodio conocidos, tales como fluoruro de sodio, cloruro de sodio, bromuro de sodio, y yoduro de sodio. De éstos, es preferible el yoduro de sodio. Estos haluros de sodio se pueden usar solos o en combinación de dos o más.

La cantidad del haluro de sodio para uso es típicamente 1 a 5 moles, preferentemente 1 a 3 moles, y más preferentemente 1 a 1.5 moles, por mol del compuesto representado por la fórmula (9).

5 El disolvente orgánico para uso en la etapa (H) no está particularmente limitado, siempre que el disolvente no afecte negativamente a la reacción. Los ejemplos de disolventes orgánicos para uso incluyen disolventes de cetona (por ejemplo, cetona ramificada o lineal y cetona cíclica, tales como acetona, metil etil cetona, metil butil cetona, metil isobutil cetona, DIBK (diisobutil cetona), y ciclohexanona), disolventes de alcohol (por ejemplo, metanol y etanol), disolventes de éter (por ejemplo, éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano (THF), y 1,4-dioxano), disolventes de hidrocarburos aromáticos (por ejemplo, benceno, tolueno, y xileno), disolventes de hidrocarburos alifáticos o alicíclicos (por ejemplo, n-pentano, n-hexano, ciclohexano y éter de petróleo), disolventes de éster (por ejemplo, acetato de etilo), y disolventes de hidrocarburos halogenados (por ejemplo, cloruro de metileno, cloroformo y 1,2-dicloroetileno). Estos disolventes orgánicos se pueden usar solos o en una combinación de dos o más. De estos disolventes orgánicos, son preferibles los disolventes de cetona, siendo particularmente preferible la acetona, la metil etil cetona, y la metil isobutil cetona.

15 La cantidad del disolvente orgánico para uso puede seleccionarse adecuadamente de un amplio intervalo. Por ejemplo, la cantidad del disolvente orgánico es típicamente 2 a 20 litros, y preferentemente 2 a 5 litros, por mol del compuesto representado por la fórmula (9).

La etapa (H) se puede realizar en una atmósfera de gas inerte, tal como nitrógeno o argón.

20 La presión de reacción no está particularmente limitada, y la reacción puede realizarse bajo presión ordinaria o presión aumentada.

La temperatura de reacción es típicamente 0 a 120°C, preferentemente 50 a 120°C, y más preferentemente 70 a 120°C.

25 El tiempo de reacción es típicamente 0.1 a 100 horas, preferentemente 0.5 a 50 horas, y más preferentemente 1 a 24 horas.

30 Una vez completada la reacción, de la mezcla de reacción obtenida, se eliminan una cantidad en exceso del reactivo (por ejemplo, el haluro de sodio), el compuesto del material de partida sin reaccionar y otros componentes mediante una técnica de separación típica, tal como concentración, cristalización y filtración, para aislar la 2ccPA diana representada por la fórmula (1).

2-2. Etapa (I)

35 La etapa (I) es una etapa de concentrar una disolución que contiene la 2ccPA obtenida en la etapa (H) a presión reducida, o de enfriar la disolución que contiene la 2ccPA obtenida en la etapa (H) para precipitar el cristal.

40 La presión reducida en la etapa (I) no está particularmente limitada, siempre que el cristal pueda precipitarse bajo la presión. La presión reducida es típicamente más baja que la presión atmosférica.

La temperatura de enfriamiento en la etapa (I) no está particularmente limitada, siempre que el cristal pueda precipitarse a la temperatura. La temperatura de enfriamiento es típicamente más baja que la temperatura de la disolución después de la reacción en la etapa (H), y preferentemente 0 a 30°C, y más preferentemente 10 a 25°C.

45 El tiempo de enfriamiento no está particularmente limitado, y es típicamente 0.1 a 100 horas, preferentemente 0.5 a 50 horas, y más preferentemente 1 a 2 horas.

El cristal obtenido se puede usar en la etapa posterior (J).

50 2-3. Etapa (J)

La etapa (J) es una etapa de disolver en agua y/o un disolvente orgánico el cristal obtenido en la etapa (H) y etapa (I), para obtener una disolución.

55 El agua y/o el disolvente orgánico para uso en la etapa (J) puede ser cualquier agua y/o disolvente orgánico que pueda disolver el cristal obtenido en la etapa (I). Los ejemplos del disolvente orgánico incluyen disolventes de alcohol, y en particular, son preferibles metanol, etanol, 1-propanol, alcohol isopropílico, y 1-butanol.

60 La cantidad del agua y/o disolvente orgánico para uso puede seleccionarse adecuadamente de un amplio intervalo. Por ejemplo, la cantidad del agua y/o disolvente orgánico es típicamente 0.5 a 20 litros, y preferentemente 0.5 a 2 litros, por mol de 2ccPA.

65 En el uso de un disolvente mixto de agua y un disolvente orgánico, la relación de mezclado no está particularmente limitada. La relación de mezclado de agua a un disolvente orgánico es preferentemente 1:99 a 99:1, y más preferentemente 30:70 a 70:30.

La temperatura a la que se disuelve el cristal no está particularmente limitada, y es típicamente 0 a 100°C, preferentemente 10 a 80°C, y más preferentemente 20 a 60°C.

5 El período de tiempo para la etapa (J) no está particularmente limitado, y es típicamente 0.1 a 100 horas, preferentemente 0.5 a 50 horas, y más preferentemente 1 a 2 horas.

2-4. Etapa (K)

10 La etapa (K) es una etapa de añadir un disolvente mediocre a la disolución obtenida en la etapa (J) para realizar la recristalización.

15 El disolvente mediocre para uso en la etapa (K) puede ser cualquier disolvente que pueda precipitar un cristal de la disolución obtenida en la etapa (J). Específicamente, el disolvente mediocre puede ser cualquier disolvente que sea peor que el disolvente usado en la etapa (J) (buen disolvente). Los ejemplos de disolventes mediocres incluyen disolventes de cetona (por ejemplo, acetona, metil etil cetona, y metil isobutil cetona), disolventes de éter (por ejemplo, éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano (THF), y 1,4-dioxano), disolventes de hidrocarburos aromáticos (por ejemplo, benceno, tolueno, y xileno), disolventes de hidrocarburos alifáticos o alicíclicos (por ejemplo, n-pentano, n-hexano, ciclohexano, y éter de petróleo), disolventes de éster (por ejemplo, acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de isopropilo, y acetato de butilo), disolventes de hidrocarburos halogenados (por ejemplo, cloruro de metileno, cloroformo, y 1,2-dicloroetileno), y disolventes de alcohol que tienen 3 o más átomos de carbono (por ejemplo, 1-propanol).

25 El disolvente para uso en la etapa (K) puede ser cualquier disolvente que sea peor que el disolvente usado en la etapa (J) (buen disolvente). Por ejemplo, si el disolvente usado en la etapa (K) es metanol, se puede usar como disolvente mediocre un disolvente alcohólico que tiene 3 o más átomos de carbono (por ejemplo, 1-propanol). Los disolventes orgánicos se pueden usar solos o en una combinación de dos o más. De estos disolventes orgánicos, se prefieren los disolventes de cetona, y en particular, se prefieren acetona, metil etil cetona, y metil isobutil cetona.

30 La cantidad del disolvente mediocre para uso puede seleccionarse adecuadamente de un amplio intervalo. Por ejemplo, la cantidad del disolvente mediocre es típicamente 1 a 30 litros, y preferentemente 2 a 5 litros, por mol de 2ccPA.

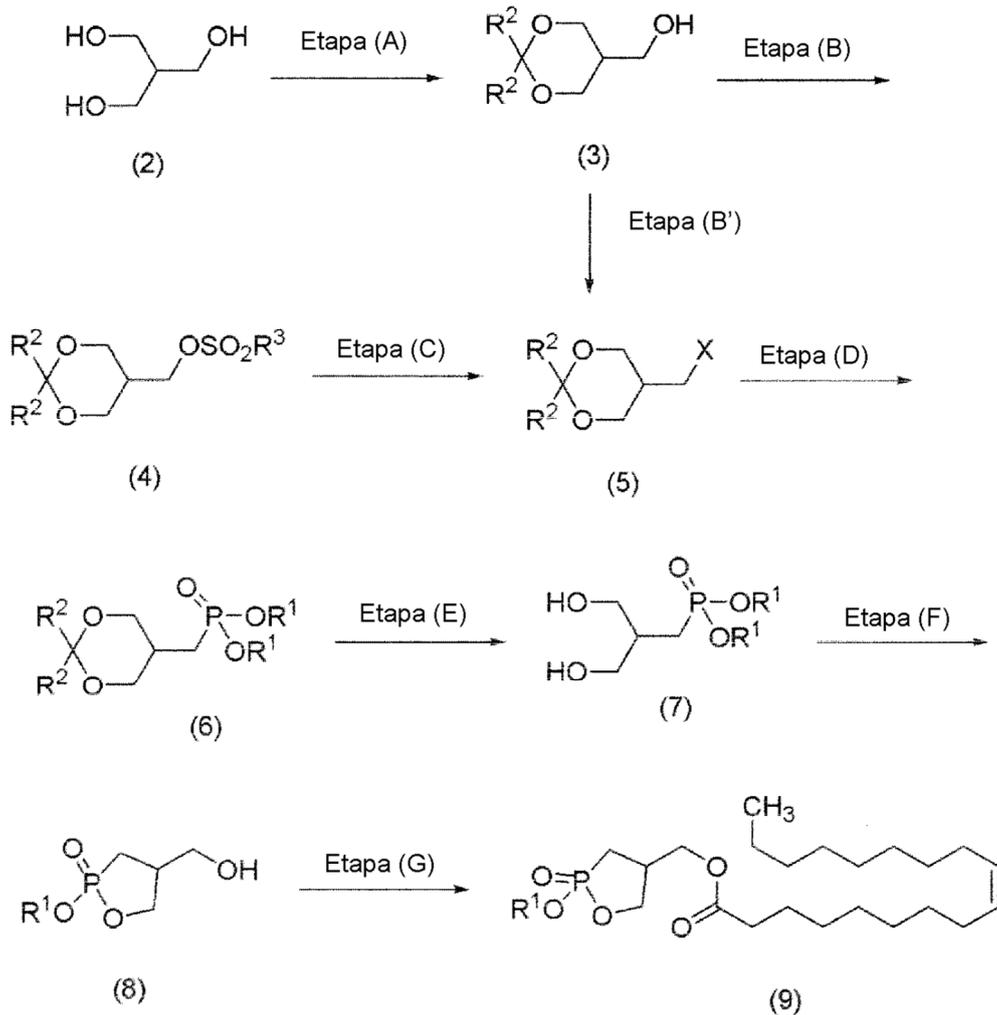
35 La temperatura a la que se añade el disolvente mediocre es típicamente -20°C a 30°C, preferentemente -10°C a 20°C, y más preferentemente 0°C a 20°C.

El cristal de la sal sódica del ácido fosfónico cíclico (2ccPA) obtenido por el método de producción que comprende la etapa (H) y la etapa (I), o el método de producción que comprende la etapa (H) a la etapa (K), tiene ventajas en su alta pureza y excelente estabilidad de almacenamiento.

40 3. Método para producir el éster de ácido fosfónico cíclico representado por la fórmula (9)

El éster de ácido fosfónico cíclico representado por la fórmula (9) de la presente invención se produce a través de las etapas ilustradas en el siguiente esquema 3 de reacción:

Esquema 3 de reacción



5 en el que R¹, R², R³, y X son como se definieron anteriormente.

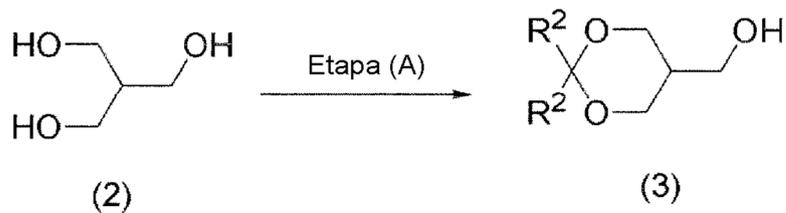
A continuación se describe con detalle la etapa (A) a la etapa (G).

3-1. Etapa (A): Etapa de protección de acetal

10

La etapa (A) se ilustra en el siguiente esquema 4 de reacción:

Esquema 4 de reacción



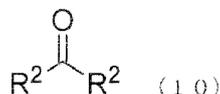
15

en el que R² es como se definió anteriormente.

20 Específicamente, la etapa (A) es una etapa de hacer reaccionar 2-hidroximetil-1,3-propanodiol, representado por la fórmula (2), con un compuesto cetónico o un compuesto acetálico, en presencia de un ácido, para producir un

compuesto acetálico cíclico representado por la fórmula (3) (etapa de protección del acetal).

5 El compuesto cetónico para uso en la etapa (A) no está particularmente limitado, siempre que el compuesto cetónico sea un compuesto orgánico que tenga el grupo ceto. Los ejemplos de los compuestos cetónicos incluyen un compuesto cetónico representado por la fórmula (10):



10 en la que R^2 es como se definió anteriormente; y dos grupos R^2 pueden estar enlazados entre sí para formar alquileno, y el alquileno puede estar adicionalmente sustituido o no sustituido.

El compuesto acetálico para uso en la etapa (A) no está particularmente limitado. Los ejemplos incluyen un compuesto acetálico representado por la siguiente fórmula (11):



15 en la que R^2 es como se definió anteriormente; dos grupos R^2 pueden estar enlazados entre sí para formar alquileno, y el alquileno puede estar adicionalmente sustituido o no sustituido; y dos grupos R^4 son iguales o diferentes, y representan alquilo.

20 En el compuesto cetónico representado por la fórmula (10), o el compuesto acetálico representado por la fórmula (11), el alquilo representado por R^2 es, por ejemplo, alquilo lineal o ramificado que tiene 1 a 10 átomos de carbono. Los ejemplos específicos incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, s-butilo, t-butilo, n-pentilo, n-hexilo, n-heptilo, n-octilo, y n-nonilo. El alquilo es preferentemente alquilo que tiene 1 a 6 átomos de carbono, más preferentemente alquilo que tiene 1 a 4 átomos de carbono, y particularmente de forma preferible metilo, etilo e isopropilo. El alquilo puede contener 1 a 5 sustituyentes, y preferentemente 1 a 3 sustituyentes, tales como átomos de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro y bromo), arilo (por ejemplo, fenilo y naftilo), y carboxilo.

30 En el compuesto cetónico representado por la fórmula (10), o el compuesto acetálico representado por la fórmula (11), el cicloalquilo, del cicloalquilo que puede estar sustituido o no sustituido y representado por R^2 , puede ser, por ejemplo, cicloalquilo que tiene 3 a 10 átomos de carbono. Los ejemplos específicos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, y ciclooctilo. El cicloalquilo es preferentemente cicloalquilo que tiene 3 a 7 átomos de carbono, más preferentemente cicloalquilo que tiene 5 a 7 átomos de carbono, y particularmente de forma preferible ciclohexilo. El cicloalquilo puede contener 1 a 5 sustituyentes, y preferentemente 1 a 3 sustituyentes, tales como átomos de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro y bromo), alquilo (alquilo que tiene 1 a 6 átomos de carbono), arilo (por ejemplo, fenilo y naftilo), y carboxilo.

40 En el compuesto cetónico representado por la fórmula (10), o el compuesto acetálico representado por la fórmula (11), el arilo, del arilo que puede estar sustituido o no sustituido y representado por R^2 , puede ser, por ejemplo, arilo monocíclico, dicíclico, o más que dicíclico. Los ejemplos específicos incluyen fenilo, naftilo, antrilo, y fenantrilo. De entre los mismos, resulta preferido el fenilo sustituido o no sustituido. El arilo puede contener 1 a 5 sustituyentes, y preferentemente 1 a 3 sustituyentes, tales como átomos de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro y bromo), alquilo (alquilo que tiene 1 a 6 átomos de carbono), y carboxilo.

45 En la fórmula (10) u (11), dos grupos R^2 pueden estar enlazados entre sí para formar alquileno, y el alquileno puede estar sustituido o no sustituido. Cuando dos grupos R^2 están enlazados para formar alquileno, el alquileno es, por ejemplo, $-(\text{CH}_2)_q-$, en el que q es un número entero de 1 a 6, $-(\text{CH}=\text{CH})_r-$, en el que r representa 1, 2 o 3, o $-\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_s-$, en el que s representa 1, 2 o 3.

50 El alquileno puede estar sustituido o no sustituido, y los ejemplos de los sustituyentes incluyen alquilo (por ejemplo, alquilo que tiene 1 a 6 átomos de carbono), arilo (por ejemplo, fenilo y naftilo), oxo ($=\text{O}$), y átomos de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo y yodo). Un grupo hidrocarbonado divalente puede contener 1 a 5 sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en estos sustituyentes.

55 En el compuesto acetálico representado por la fórmula (11), el alquilo representado por R^4 es, por ejemplo, alquilo lineal o ramificado que tiene 1 a 10 átomos de carbono. Los ejemplos específicos incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, s-butilo, t-butilo, n-pentilo, n-hexilo, n-heptilo, n-octilo, y n-nonilo. El alquilo es preferentemente alquilo que tiene 1 a 6 átomos de carbono, más preferentemente alquilo que tiene 1 a 4 átomos de carbono, y particularmente de manera preferida metilo, etilo e isopropilo. El alquilo puede contener 1 a 5 sustituyentes, y preferentemente 1 a 3 sustituyentes, tales como átomos de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro y bromo), arilo (por ejemplo, fenilo y naftilo), y carboxilo.

60

Los ejemplos específicos del compuesto cetónico para uso en la etapa (A) incluyen compuestos cetónicos alifáticos lineales que tienen 3 a 20 átomos de carbono, tales como acetona, 2-butanona (metil etil cetona), 2-pentanona, 3-pentanona, 4-metil-2-pentanona, metil isopropil cetona, metil isobutil cetona, 2-hexanona, 3-hexanona, 2-heptanona, 3-heptanona, 2-octanona, 3-octanona, 2-nonanona, 2-decanona, 4-decanona, 2-undecanona, y 6-undecanona; compuestos cetónicos alicíclicos que tienen 6 a 20 átomos de carbono, tales como 2-metilciclohexanona, 3-metilciclohexanona, 3-metilciclopentanona, y 4-acetil-1-metilciclohexeno; compuestos cetónicos aromáticos que tienen 6 a 20 átomos de carbono, tales como acetofenona, 1-(4-clorofenil)-1-etanona, 1-(2-clorofenil)-1-etanona, 1-(4-fluorofenil)-1-etanona, 1-(2-fluorofenil)-1-etanona, 1-(4-metilfenil)-1-etanona, 1-(2-metilfenil)-1-etanona, 1-(4-nitrofenil)-1-etanona, 1-(4-terc-butilfenil)-1-etanona, 1-(4-metoxifenil)-1-etanona, 1-(4-aliloxicarbonilfenil)-1-etanona, 1-fenil-2-propanona, 4-oxo-4-fenilbutanoato de metilo, 4-oxo-4-fenilbutanoato de etilo, 1-fenil-2-butanona, 4-fenil-2-butanona, 2-fenilciclopentanona, 2-fenilcicloheptanona, 9-acetilantraceno, 2-acetilbifenilo, 4-acetilbifenilo, 2-acetilnaftaleno, 2-acetilfenantreno, 3-acetilfenantreno, y 9-acetilfenantreno; y compuestos de aralquilcetona, tales como 2-acetil-5-norborneno.

De estos compuestos, se prefieren acetona, 2-pentanona, 3-pentanona, metil etil cetona, metil isopropil cetona, metil isobutil cetona, ciclobutanona, ciclopentanona, y ciclohexanona. La acetona, la metil etil cetona y la metil isobutil cetona son particularmente preferibles.

Los ejemplos específicos del compuesto acetálico para uso en la presente invención incluyen 2,2-dimetoxipropano, 2,2-dietoxipropano, 2,2-dipropoxipropano, 2,2-dibutoxipropano, 1,1-dimetoxiciclohexano, 1,1-dimetilciclopentano, acetal dimetílico de la benzofenona, 2,2-dimetil-1,3-dioxolano, 4,4-dimetoxiheptano, 5,5-dimetoxinonano, 4,4-dietoxiheptano, y 5,5-dietoxinonano. Particularmente preferidos son 2,2-dimetoxipropano, 2,2-dipropoxipropano, 2,2-dibutoxipropano, y acetal dimetílico de la benzofenona.

El ácido para uso en la etapa (A) incluye ácidos inorgánicos y ácidos orgánicos conocidos. Los ejemplos de los ácidos inorgánicos incluyen ácido clorhídrico y ácido sulfúrico. Los ejemplos de los ácidos orgánicos incluyen compuestos de ácido sulfónico, tales como ácido metanosulfónico, ácido trifluorometanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido *p*-toluenosulfónico, y *p*-toluenosulfonato de piridinio; y compuestos de ácido carboxílico, tales como el ácido acético. En particular, como el ácido, son preferidos el ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido *p*-toluenosulfónico, *p*-toluenosulfonato de piridinio, y ácido acético. Si se usa ácido acético, el ácido acético asimismo se puede usar como disolvente.

La cantidad del ácido para uso se puede seleccionar adecuadamente de un amplio intervalo. Por ejemplo, la cantidad del ácido es típicamente 0.01 a 500 moles, preferentemente 0.01 a 2 moles, y más preferentemente 0.01 a 1 mol, por mol de 2-hidroximetil-1,3-propanodiol representado por la fórmula (2).

La etapa (A) se realiza en presencia o ausencia de un disolvente. Cuando se usa un disolvente, el disolvente no está particularmente limitado, siempre que el disolvente no afecte negativamente a la reacción. Los ejemplos del disolvente para uso incluyen disolventes de alcohol (por ejemplo, metanol y etanol), disolventes de éter (por ejemplo, éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano (THF), y 1,4-dioxano), disolventes de hidrocarburos aromáticos (por ejemplo, benceno, tolueno, y xileno), disolventes de hidrocarburos alifáticos o alicíclicos (por ejemplo, *n*-pentano, *n*-hexano, ciclohexano, y éter de petróleo), disolventes de éster (por ejemplo, acetato de etilo), y disolventes de hidrocarburos halogenados (por ejemplo, cloruro de metileno, cloroformo, y 1,2-dicloroetileno). Estos disolventes se pueden usar solos o en una combinación de dos o más. De estos disolventes, resultan preferidos metanol, THF, 1,4-dioxano, y tolueno, y el THF es particularmente preferido.

La cantidad del disolvente para uso se puede seleccionar adecuadamente de un amplio intervalo. Por ejemplo, la cantidad del disolvente es típicamente 0 a 20 litros, y preferentemente 0 a 5 litros, por mol del compuesto representado por la fórmula (2).

La etapa (A) se puede realizar en una atmósfera de gas inerte, tal como nitrógeno o argón.

La presión de reacción no está particularmente limitada, y la reacción puede realizarse bajo presión ordinaria o presión aumentada.

La temperatura de reacción es típicamente 0 a 100°C, preferentemente 10 a 80°C, y más preferentemente 20 a 80°C.

El tiempo de reacción es típicamente 0.1 a 100 horas, preferentemente 0.5 a 50 horas, y más preferentemente 1 a 10 horas.

Una vez completada la reacción, de la mezcla de reacción obtenida, se eliminan una cantidad en exceso del reactivo (por ejemplo, el compuesto cetónico), el compuesto de material de partida sin reaccionar y otros componentes mediante una técnica de separación típica, tal como separación de líquidos, destilación, y purificación en columna para aislar el compuesto acetálico cíclico diana representado por la fórmula (3). Alternativamente,

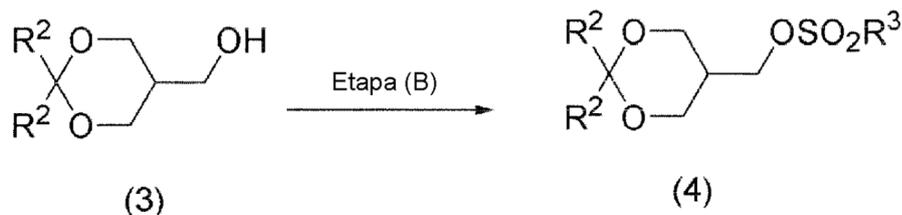
después de completar la reacción, solo se puede realizar la concentración, y la mezcla obtenida después de la reacción se puede usar como tal en la etapa (B) sin realizar las etapas de purificación y aislamiento (síntesis telescópica).

5 3-2. Etapa (B): Etapa de sulfonilación

La etapa (B) se ilustra en el siguiente esquema 5 de reacción:

Esquema 5 de reacción

10



en el que R² y R³ son como se definieron anteriormente.

15 La etapa (B) es una etapa de hacer reaccionar el compuesto representado por la fórmula (3) con un compuesto de haluro de sulfonilo para obtener el compuesto representado por la fórmula (4) (etapa de sulfonilación).

20 Por ejemplo, la etapa (B) permite que el compuesto alcohólico representado por la fórmula (3) reaccione con un compuesto de haluro de sulfonilo en un disolvente orgánico en presencia de una base para obtener el compuesto de sulfonato representado por la fórmula (4). Por ejemplo, para realizar la reacción usando cloruro de mesilo como el compuesto de sulfonilo, se puede hacer referencia al método descrito en la bibliografía 2 no de patente.

25 Los ejemplos del compuesto de haluro de sulfonilo para uso en la etapa (B) incluyen haluro de alquilsulfonilo, tal como cloruro de metilsulfonilo, bromuro de metilsulfonilo, y yoduro de metilsulfonilo; y haluro de arilsulfonilo, tal como cloruro de fenilsulfonilo y cloruro de tosilato.

30 La cantidad del compuesto de haluro de sulfonilo para uso puede seleccionarse adecuadamente de un amplio intervalo. Por ejemplo, la cantidad del compuesto de haluro de sulfonilo es típicamente 1 a 500 moles, preferentemente 1 a 10 moles, y más preferentemente 1 a 2 moles, por mol del compuesto de metanol representado por la fórmula (3).

35 La etapa (B) se realiza en presencia o ausencia de un disolvente. Cuando se usa un disolvente, el disolvente no está particularmente limitado, siempre que el disolvente no afecte negativamente a la reacción. Los ejemplos del disolvente para uso incluyen disolventes de alcohol (por ejemplo, metanol y etanol), disolventes de éter (por ejemplo, éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano (THF), y 1,4-dioxano), disolventes de hidrocarburos aromáticos (por ejemplo, benceno, tolueno, y xileno), disolventes de hidrocarburos alifáticos o alicíclicos (por ejemplo, n-pentano, n-hexano, ciclohexano, y éter de petróleo), disolventes de éster (por ejemplo, acetato de etilo), disolventes de hidrocarburos halogenados (por ejemplo, cloruro de metileno (MDC, DCM), cloroformo, y 1,2-dicloroetileno). Estos disolventes se pueden usar solos o en una combinación de dos o más. De estos disolventes, son preferibles THF, 1,4-dioxano, tolueno, y cloruro de metileno, y el cloruro de metileno es particularmente preferible.

45 La cantidad del disolvente para uso se puede seleccionar adecuadamente de un amplio intervalo. Por ejemplo, la cantidad del disolvente es típicamente 0 a 20 litros, y preferentemente 1 a 5 litros, por mol del compuesto representado por la fórmula (2).

La etapa (B) se puede realizar en una atmósfera de gas inerte, tal como nitrógeno o argón.

50 La presión de reacción no está particularmente limitada, y la reacción puede realizarse bajo presión ordinaria o presión aumentada.

La temperatura de reacción es típicamente -40 a 100°C, preferentemente -30 a 80°C, y más preferentemente -20 a 20°C.

55 El tiempo de reacción es típicamente 0.1 a 100 horas, preferentemente 0.5 a 50 horas, y más preferentemente 1 a 4 horas.

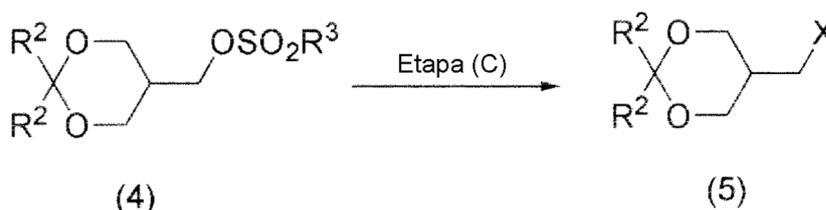
Una vez completada la reacción, de la mezcla de reacción obtenida, se eliminan una cantidad en exceso del

reactivo (por ejemplo, el compuesto de haluro de sulfonilo), el compuesto de material de partida sin reaccionar y otros componentes mediante una técnica de separación típica, tal como separación de líquidos, concentración, y purificación en columna para aislar el compuesto acetálico cíclico diana representado por la fórmula (4). Alternativamente, después de completar la reacción, solo se puede realizar la separación y concentración del líquido, y la mezcla obtenida después de la reacción se puede usar como tal en la etapa (C) sin realizar las etapas de purificación y aislamiento (síntesis telescópica).

3-3. Etapa (C): Etapa de halogenación

La etapa (C) se ilustra en el siguiente esquema 6 de reacción:

Esquema 6 de reacción



en el que R^2 , R^3 , y X son como se definieron anteriormente.

Específicamente, la etapa (C) es una etapa de hacer reaccionar el compuesto representado por la fórmula (4) con un haluro de metal alcalino y/o un haluro de metal alcalino-térreo en presencia de una base para obtener el compuesto representado por la fórmula (5) (etapa de halogenación).

El haluro de metal alcalino para uso en la etapa (C) no está particularmente limitado. Los ejemplos incluyen haluros de litio (por ejemplo, fluoruro de litio, cloruro de litio, bromuro de litio, y yoduro de litio), haluros de sodio (por ejemplo, fluoruro de sodio, cloruro de sodio, bromuro de sodio, y yoduro de sodio), haluros de potasio (por ejemplo, fluoruro de potasio, cloruro de potasio, bromuro de potasio, y yoduro de potasio), y haluros de cesio (por ejemplo, fluoruro de cesio, cloruro de cesio, bromuro de cesio, y yoduro de cesio). De entre los mismos, resulta preferido el yoduro de sodio. Estos haluros de metales alcalinos se pueden usar solos o en una combinación de dos o más.

El haluro de metal alcalino-térreo para uso en la etapa (C) no está particularmente limitado. Los ejemplos incluyen haluros de magnesio (por ejemplo, fluoruro de magnesio, cloruro de magnesio, bromuro de magnesio, y yoduro de magnesio), haluros de calcio (por ejemplo, fluoruro de calcio, cloruro de calcio, bromuro de calcio, y yoduro de calcio), haluros de estroncio (por ejemplo, fluoruro de estroncio, cloruro de estroncio, bromuro de estroncio, y yoduro de estroncio), y haluros de bario (por ejemplo, fluoruro de bario, cloruro de bario, bromuro de bario, y yoduro de bario). Estos haluros de metales alcalino-térreos se pueden usar solos o en combinación de dos o más.

La cantidad del haluro de metal alcalino y/o haluro de metal alcalino-térreo para uso es típicamente 1 mol o más, preferentemente 1 a 10 moles, y más preferentemente 1 a 3 moles, por mol del compuesto representado por la fórmula (4).

Los ejemplos de la base para uso en la etapa (C) incluyen bases orgánicas y bases inorgánicas.

Los ejemplos de las bases orgánicas incluyen aminas orgánicas que contienen 1 a 3, preferentemente 3 grupos alquilo que tienen 1 a 4 átomos de carbono, tales como trimetilamina, trietilamina, tributilamina, y diisopropilamina. En particular, resulta preferida la trietilamina.

Los ejemplos específicos de las bases inorgánicas incluyen carbonatos de metales alcalinos o metales alcalino-térreos, tales como hidrogenocarbonato de sodio, carbonato de sodio, hidrogenocarbonato de potasio, carbonato de potasio, y carbonato de calcio. En particular, es preferido el hidrogenocarbonato de sodio.

La cantidad de la base para uso puede ser la cantidad catalítica. Por ejemplo, la cantidad de la base es típicamente 0.01 moles o más, preferentemente 0.01 a 1 mol, y más preferentemente 0.05 a 0.5 moles, por mol del compuesto de sulfonato representado por la fórmula (4).

En la etapa (C), añadir una cantidad catalítica de una base evita la descomposición para producir de ese modo el compuesto halogenado representado por la fórmula (5) con un alto rendimiento.

La etapa (C) se realiza en presencia o ausencia de un disolvente. Cuando se usa un disolvente, el disolvente no está particularmente limitado, siempre que el disolvente no afecte negativamente a la reacción. Los ejemplos del

5 disolvente para uso incluyen disolventes de cetona (por ejemplo, acetona, metil etil cetona, y metil isobutil cetona), disolventes de alcohol (por ejemplo, metanol y etanol), disolventes de éter (por ejemplo, éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano (THF), y 1,4-dioxano), disolventes de hidrocarburos aromáticos (por ejemplo, benceno, tolueno, y xileno), disolventes de hidrocarburos alifáticos o alicíclicos (por ejemplo, n-pentano, n-hexano, ciclohexano, y éter de petróleo), disolventes de éster (por ejemplo, acetato de etilo), y disolventes de hidrocarburos halogenados (por ejemplo, cloruro de metileno, cloroformo, y 1,2-dicloroetileno). Estos disolventes se pueden usar solos o en una combinación de dos o más. De estos disolventes, la acetona, la metil etil cetona, y la metil isobutil cetona son particularmente preferidas.

10 La cantidad del disolvente para uso se puede seleccionar adecuadamente de un amplio intervalo. Por ejemplo, la cantidad del disolvente es típicamente 0 a 20 litros, y preferentemente 1 a 5 litros, por mol del compuesto representado por la fórmula (4).

15 La etapa (C) se puede realizar en una atmósfera de gas inerte, tal como nitrógeno o argón.

La presión de reacción no está particularmente limitada, y la reacción puede realizarse bajo presión ordinaria o presión aumentada.

20 La temperatura de reacción es típicamente 0 a 120°C, preferentemente 10 a 100°C, y más preferentemente 55 a 80°C.

El tiempo de reacción es típicamente 0.1 a 100 horas, preferentemente 0.5 a 50 horas, y más preferentemente 1 a 18 horas.

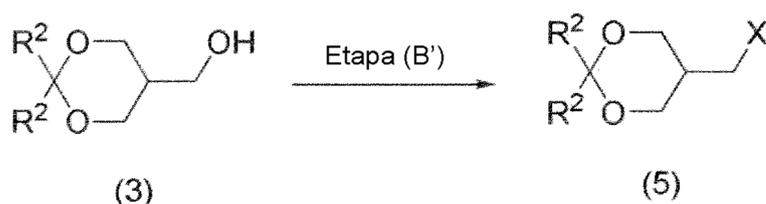
25 Esta reacción es una nueva reacción que usa una base en halogenación.

Una vez completada la reacción, de la mezcla de reacción obtenida, se eliminan una cantidad en exceso del reactivo (por ejemplo, el haluro de metal alcalino, metal alcalino-térreo, y base), el compuesto del material de partida sin reaccionar y otros componentes mediante una técnica de separación típica, tal como separación de líquidos, concentración, y purificación de columna para aislar el compuesto diana representado por la fórmula (5). Alternativamente, después de completar la reacción, la mezcla obtenida después de la reacción se puede usar como tal en la etapa (D) sin realizar las etapas de purificación y aislamiento (síntesis telescópica).

35 3-4. Etapa (B'): Otra etapa de halogenación

La etapa (B') se ilustra en el siguiente esquema 7 de reacción:

Esquema 7 de reacción



40

en el que R² y X son como se definieron anteriormente.

45 Específicamente, la etapa (B') es una etapa de hacer reaccionar el compuesto acetálico cíclico representado por la fórmula (3) con un agente halogenante.

50 El agente halogenante para uso en la etapa (B') no está particularmente limitado. Los ejemplos del agente halogenante para la cloración incluyen cloro, cloruro de tionilo, tricloruro de fósforo, pentacloruro de fósforo, trifenilfosfina-tetracloruro de carbono, y trifenilfosfina-N-clorosuccinimida. Los ejemplos del agente halogenante para la bromación incluyen bromo, ácido bromhídrico, tribromuro de fósforo, trifenilfosfina-bromo, trifenilfosfina-N-bromosuccinimida, trifenilfosfina-tetrabromuro de carbono, y bromuro de tionilo. Los ejemplos del agente halogenante para la yodación incluyen yodo, trifenilfosfina-yodo, y trifenilfosfina-N-yodosuccinimida. De entre los mismos, resultan preferidos trifenilfosfina-yodo y trifenilfosfina-tetrabromuro de carbono.

55 La cantidad del agente halogenante para uso es típicamente 1 a 500 moles, preferentemente 1 a 10 moles, y más preferentemente 1 a 2 moles, por mol del compuesto de alcohol representado por la fórmula (3).

La reacción de la etapa (B') se puede realizar en presencia de imidazol para eliminar el ácido generado en la reacción.

La cantidad de imidazol para uso es típicamente 1 a 500 moles, preferentemente 1 a 10 moles, y más preferentemente 1 a 2 moles, por mol del compuesto acetálico cíclico representado por la fórmula (3).

5 La etapa (B') se realiza en presencia o ausencia de un disolvente. Cuando se usa un disolvente, el disolvente no está particularmente limitado, siempre que el disolvente no afecte negativamente a la reacción. Los ejemplos del disolvente para uso incluyen disolventes de cetona (por ejemplo, acetona, metil etil cetona, y metil isobutil cetona), disolventes de alcohol (por ejemplo, metanol y etanol), disolventes de éter (por ejemplo, éter dietílico, éter diisopropílico, ciclopentil metil éter (CPME), tetrahidrofurano (THF), y 1,4-dioxano), disolventes de hidrocarburos aromáticos (por ejemplo, benceno, tolueno, y xileno), disolventes de hidrocarburos alifáticos o alicíclicos (por ejemplo, n-pentano, n-hexano, ciclohexano, y éter de petróleo), disolventes de éster (por ejemplo, acetato de etilo), y disolventes de hidrocarburos halogenados (por ejemplo, cloruro de metileno, cloroformo, y 1,2-dicloroetileno). Estos disolventes se pueden usar solos o en una combinación de dos o más. De estos disolventes, la acetona, la metil etil cetona, y la metil isobutil cetona son particularmente preferibles.

15 La cantidad del disolvente para uso se puede seleccionar adecuadamente de un amplio intervalo. Por ejemplo, la cantidad del disolvente es típicamente 0 a 20 litros, y preferentemente 1 a 5 litros, por mol del compuesto representado por la fórmula (4).

20 La etapa (B') se puede realizar en una atmósfera de gas inerte, tal como nitrógeno o argón.

La presión de reacción no está particularmente limitada, y la reacción puede realizarse bajo presión ordinaria o presión aumentada.

25 La temperatura de reacción es típicamente 0 a 100°C, preferentemente 0 a 40°C, y más preferentemente 0 a 20°C.

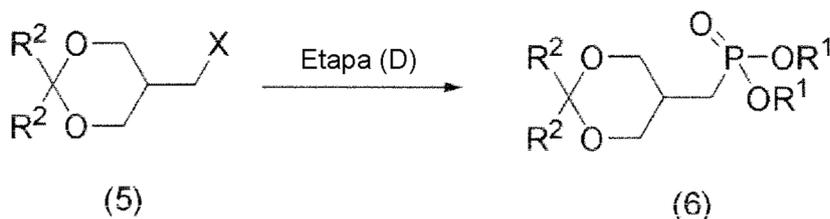
El tiempo de reacción es típicamente 0.1 a 100 horas, preferentemente 0.5 a 50 horas, y más preferentemente 1 a 5 horas.

30 Una vez completada la reacción, de la mezcla de reacción obtenida, se eliminan una cantidad en exceso del reactivo (por ejemplo, el agente halogenante), el compuesto de material de partida sin reaccionar y otros componentes mediante una técnica de separación típica, tal como separación de líquidos, concentración, y purificación en columna para aislar el compuesto diana representado por la fórmula (5). Alternativamente, después de completar la reacción, la mezcla obtenida después de la reacción se puede usar como tal en la etapa (D) sin realizar las etapas de purificación y aislamiento (síntesis telescópica).

3-5. Etapa (D): Etapa de diesterificación de fosfonato

40 La etapa (D) se ilustra en el siguiente esquema 8 de reacción:

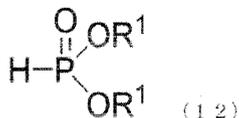
Esquema 8 de reacción



45 en el que R¹, R², y X son como se definieron anteriormente.

Específicamente, la etapa (D) es una etapa de hacer reaccionar el compuesto representado por la fórmula (5) con un diéster de ácido fosforoso en presencia de una base para obtener el compuesto representado por la fórmula (6) (etapa de diesterificación de fosfonato).

50 Los ejemplos del diéster de ácido fosforoso para uso en la etapa (D) incluyen un compuesto representado por la siguiente fórmula (12):



en la que R¹ es como se definió anteriormente.

5 En el diéster de ácido fosforoso representado por la fórmula (12), alquilo, arilalquilo o arilo representado por R¹ es lo mismo que alquilo, arilalquilo o arilo representado por R¹ en el éster de ácido fosfónico cíclico representado por la fórmula (9).

10 Los ejemplos específicos de diéster de ácido fosforoso incluyen fosfito de dialquilo, tal como fosfito de dimetilo, fosfito de dietilo, fosfito de dipropilo, fosfito de dibutilo, fosfito de diisopropilo, y fosfito de metiletilo; fosfito de diarilalquilo, tal como fosfito de dibencilo, y fosfito de di(feniletilo); y fosfito de diarilo, tal como fosfito de difenilo, y fosfito de ditolilo. Se prefieren fosfito de dimetilo, fosfito de dietilo, fosfito de dibencilo, y fosfito de difenilo.

15 La cantidad del diéster de ácido fosforoso para uso no está particularmente limitada. Por ejemplo, la cantidad es preferentemente 1 a 10 equivalentes, y particularmente de forma preferible 2 a 2.5 equivalentes, por equivalente del compuesto de halógeno representado por la fórmula (5).

20 El disolvente para uso en la etapa (D) no está particularmente limitado, siempre que el disolvente sea un disolvente orgánico. Por ejemplo, se puede usar un disolvente polar aprótico. Los ejemplos del disolvente polar aprótico incluyen disolventes de amida, tales como *N,N*-dimetilformamida (DMF), *N,N*-dimetilacetamida (DMAc), *N*-metilpirrolidona (NMP), y 1,3-dimetil-2-imidazolidinona; dimetilsulfóxido (DMSO), triamida hexametilfosfórica (HMPA), acetonitrilo (AN), acetona, y THF. DMF, DMAc y acetonitrilo son particularmente preferibles. Estos disolventes se pueden usar solos o en una combinación de dos o más.

25 La cantidad del disolvente para uso se puede seleccionar adecuadamente de un amplio intervalo. Por ejemplo, la cantidad del disolvente es típicamente 0 a 20 litros, y preferentemente 1 a 5 litros, por mol del compuesto representado por la fórmula (5).

Los ejemplos de la base para uso en la etapa (D) incluyen bases orgánicas y bases inorgánicas.

30 Los ejemplos de las bases orgánicas incluyen aminas orgánicas que contienen 1 a 3, preferentemente 3 grupos alquilo que tienen 1 a 4 átomos de carbono, tales como trimetilamina, trietilamina, tributilamina, y diisopropiletilamina. La trietilamina es particularmente preferida.

35 Los ejemplos específicos de las bases inorgánicas incluyen carbonatos de metales alcalinos o metales alcalinotérreos, tales como hidrogenocarbonato de sodio, carbonato de sodio, hidrogenocarbonato de potasio, carbonato de potasio, carbonato de rubidio, carbonato de calcio, y carbonato de cesio. El carbonato de cesio y el carbonato de rubidio son particularmente preferibles.

40 La cantidad de la base para uso no está particularmente limitada. La cantidad es preferentemente 1 a 10 equivalentes, y particularmente de forma preferible 2 a 2.5 equivalentes, por equivalente del compuesto representado por la fórmula (5).

La etapa (D) se puede realizar en una atmósfera de gas inerte, tal como nitrógeno o argón.

45 La presión de reacción no está particularmente limitada, y la reacción puede realizarse bajo presión ordinaria o presión aumentada.

La temperatura de reacción es típicamente 0 a 120°C, preferentemente 20 a 80°C, y más preferentemente 40 a 50°C.

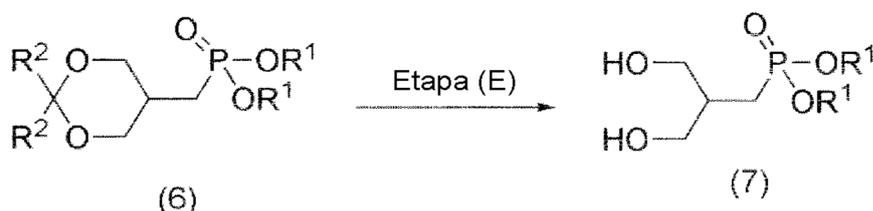
50 El tiempo de reacción es típicamente 0.1 a 100 horas, preferentemente 0.5 a 50 horas, y más preferentemente 5 a 8 horas.

55 Una vez completada la reacción, de la mezcla de reacción obtenida, se eliminan una cantidad en exceso del reactivo (por ejemplo, el diéster de ácido fosforoso y la base), el compuesto del material de partida sin reaccionar, y otros componentes mediante una técnica de separación típica, tal como concentración, filtración, y purificación en columna, para aislar el compuesto diana representado por la fórmula (6). Alternativamente, después de completar la reacción, solo se puede realizar la concentración y la filtración, y la mezcla obtenida después de la reacción se puede usar como tal en la etapa (E) sin realizar las etapas de purificación y aislamiento (síntesis telescópica).

60 3-6. Etapa (E): Etapa de apertura del anillo

La etapa (E) se ilustra en el siguiente esquema 9 de reacción:

Esquema 9 de reacción



5 en el que R¹ y R² son como se definieron anteriormente.

Específicamente, la etapa (E) es una etapa para permitir que un ácido actúe sobre el compuesto representado por la fórmula (6) para obtener el compuesto representado por la fórmula (7) (etapa de apertura del anillo).

10 Cualquier ácido orgánico o ácido inorgánico conocido puede usarse como ácido. Los ejemplos de los ácidos orgánicos incluyen ácidos sulfónicos, tales como ácido *p*-toluenosulfónico (*p*-TsOH), *p*-toluenosulfonato de piridinio (PPTS), y ácido canfosulfónico (CSA); y ácidos grasos inferiores que tienen 1 a 4 átomos de carbono, tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido butírico, y ácido trifluoroacético (TFA). *p*-TsOH y CSA son particularmente preferibles.

15 Los ejemplos específicos de los ácidos inorgánicos incluyen ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, y ácido nítrico. El ácido clorhídrico es particularmente preferible.

20 La cantidad del ácido para uso no está particularmente limitada. La cantidad es preferentemente 0.01 a 0.2 moles, y particularmente de forma preferible 0.01 a 0.1 moles, por mol del compuesto representado por la fórmula (6).

25 La etapa (E) se realiza en presencia o ausencia de un disolvente. Cuando se usa un disolvente, el disolvente no está particularmente limitado, siempre que el disolvente no afecte negativamente a la reacción. Los ejemplos del disolvente para uso incluyen agua, disolventes de alcohol (por ejemplo, alcoholes inferiores que tienen 1 a 4 átomos de carbono, tales como metanol, etanol, *n*-propanol, isopropanol, y *n*-butanol), disolventes de éter (por ejemplo, éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano (THF), y 1,4-dioxano), disolventes de hidrocarburos aromáticos (por ejemplo, benceno, tolueno, y xileno), disolventes de hidrocarburos alifáticos o alicíclicos (por ejemplo, *n*-pentano, *n*-hexano, ciclohexano, y éter de petróleo), disolventes de éster (por ejemplo, acetato de etilo), disolventes de hidrocarburos halogenados (por ejemplo, cloruro de metileno, cloroformo, y 1,2-dicloroetileno). Estos disolventes se pueden usar solos o en una combinación de dos o más. De estos disolventes, son preferidos metanol, THF, 1,4-dioxano, y tolueno, y es particularmente preferido el metanol.

35 La cantidad del disolvente para uso se puede seleccionar adecuadamente de un amplio intervalo. Por ejemplo, la cantidad del disolvente es típicamente 0 a 20 litros, y preferentemente 1 a 5 litros, por mol del compuesto representado por la fórmula (6).

La etapa (E) se puede realizar en una atmósfera de gas inerte, tal como nitrógeno o argón.

40 La presión de reacción no está particularmente limitada, y la reacción puede realizarse bajo presión ordinaria o presión aumentada.

La temperatura de reacción es típicamente 0 a 120°C, preferentemente 0 a 80°C, y más preferentemente 0 a 20°C.

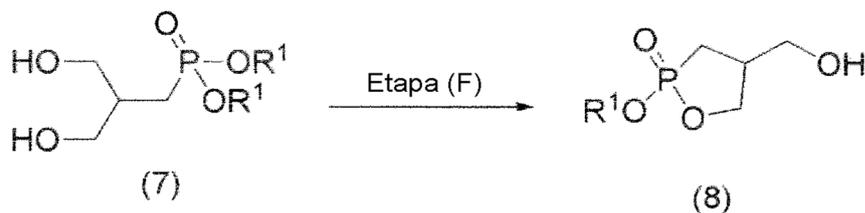
45 El tiempo de reacción es típicamente 0.1 a 100 horas, preferentemente 0.5 a 50 horas, y más preferentemente 3 a 12 horas.

50 Después de completar la reacción, de la mezcla de reacción obtenida, se eliminan una cantidad en exceso del reactivo (por ejemplo, el ácido), el compuesto del material de partida sin reaccionar, y otros componentes mediante una técnica de separación típica, tal como concentración y purificación en columna, para aislar el compuesto diana representado por la fórmula (7). Alternativamente, después de completar la reacción, solo se puede realizar la concentración, y la mezcla obtenida después de la reacción se puede usar como tal en la etapa (F) sin realizar las etapas de purificación y aislamiento (síntesis telescópica).

55 3-7. Etapa (F): Etapa de ciclación

La etapa (F) se ilustra en el siguiente esquema 10 de reacción:

Esquema 10 de reacción



5 en el que R¹ es como se definió anteriormente.

Específicamente, la etapa (F) es una etapa para permitir que una base actúe sobre el compuesto representado por la fórmula (7) para obtener el compuesto de fórmula (8) (etapa de ciclación).

10 Cualquier base orgánica conocida o base inorgánica se puede usar como base para uso en la etapa (F). Los ejemplos de las bases orgánicas incluyen aminas orgánicas terciarias, tales como diazabicycloundeceno (DBU), diazabicyclononeno (DBN), trimetilamina, trietilamina (TEA), tributilamina, y diisopropiletilamina (DIPEA); y alcóxidos metálicos, tales como metóxido de sodio (NaOMe), etóxido de sodio (NaOEt), *t*-butóxido de potasio (*t*-BuOK), y *t*-butóxido de sodio (*t*-BuONa).

15 Los ejemplos de las bases inorgánicas incluyen carbonatos de metales alcalinos, tales como carbonato de cesio (Cs₂CO₃) y carbonato de rubidio (Rb₂CO₃); e hidruros de metales alcalinos, tal como hidruro de sodio (NaH).

20 La base es preferentemente DBU, DBN, TEA, DIPEA, NaOMe, NaOEt, *t*-BuOK, *t*-BuONa, Cs₂CO₃, y NaH, y más preferentemente DBU y DBN.

La cantidad de la base para uso no está particularmente limitada. Por ejemplo, la cantidad de la base es preferentemente 0.1 a 2 moles, y particularmente de manera preferida 0.1 a 1 mol, por mol del compuesto representado por la fórmula (7).

25 La etapa (F) se realiza en presencia o ausencia de un disolvente. Cuando se usa un disolvente, el disolvente no está particularmente limitado, siempre que el disolvente no afecte negativamente a la reacción. Los ejemplos del disolvente para uso incluyen agua, disolventes de alcohol (por ejemplo, alcoholes inferiores que tienen 1 a 4 átomos de carbono, tales como metanol, etanol, *n*-propanol, isopropanol, y *n*-butanol); disolventes de éter (por ejemplo, éter dietílico, éter diisopropílico (IPA), tetrahidrofurano (THF), y 1,4-dioxano); disolventes de hidrocarburos aromáticos (por ejemplo, benceno, tolueno, y xileno); disolventes de hidrocarburos alifáticos o alicíclicos (por ejemplo, *n*-pentano, *n*-hexano, ciclohexano, y éter de petróleo); disolventes de éster (por ejemplo, acetato de etilo); disolventes de hidrocarburos halogenados (por ejemplo, cloruro de metileno, cloroformo, y 1,2-dicloroetileno); disolventes de amida (por ejemplo, *N,N*-dimetilformamida (DMF), *N,N*-dimetilacetamida (DMAc), *N*-metilpirrolidona (NMP), y 1,3-dimetil-2-imidazolidinona); dimetilsulfóxido (DMSO); triamida hexametilfosfórica (HMPA); acetonitrilo (AN); y acetona. Estos disolventes se pueden usar solos o en una combinación de dos o más. De estos disolventes, son preferidos DMF, DMAc, AN, acetona, metanol, IPA, y butanol, y DMF y DMAc son particularmente preferidos.

40 La cantidad del disolvente para uso se puede seleccionar adecuadamente de un amplio intervalo. Por ejemplo, la cantidad del disolvente es típicamente 0 a 20 litros, y preferentemente 1 a 5 litros, por mol del compuesto representado por la fórmula (7).

45 En la reacción de la etapa (F), se puede usar un agente de paralización para terminar la reacción. Un agente de paralización conocido, que incluye, por ejemplo, un ácido orgánico, puede usarse como agente de paralización. Los ejemplos del ácido orgánico incluyen ácido sulfónico, tales como *p*-TsOH y CSA, y ácidos grasos que tienen 1 a 4 átomos de carbono, tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido butírico, y ácido trifluoroacético. *p*-TsOH y CSA son particularmente preferibles.

50 La cantidad del agente de paralización para uso es preferentemente equimolar a la cantidad de la base orgánica añadida para la reacción.

La etapa (F) se puede realizar en una atmósfera de gas inerte, tal como nitrógeno o argón.

55 La presión de reacción no está particularmente limitada, y la reacción puede realizarse bajo presión ordinaria o presión aumentada.

La temperatura de reacción es típicamente 0 a 60°C, preferentemente 0 a 40°C, y más preferentemente 15 a 25°C.

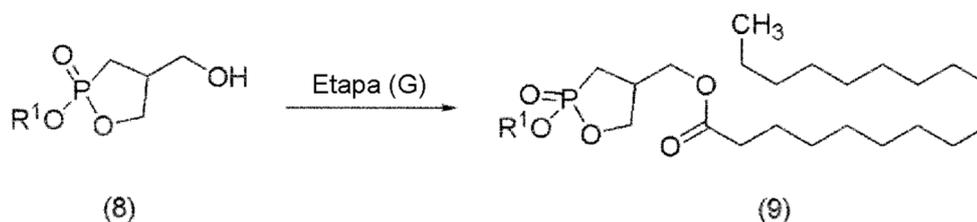
El tiempo de reacción es típicamente 0.1 a 100 horas, preferentemente 0.5 a 50 horas, y más preferentemente 2 a 7 horas.

5 Una vez completada la reacción, de la mezcla de reacción obtenida, se eliminan una cantidad en exceso del reactivo (por ejemplo, la base), el compuesto de material de partida sin reaccionar, y otros componentes mediante una técnica de separación típica, tal como concentración y purificación en columna, para aislar el compuesto diana representado por la fórmula (8). Alternativamente, después de completar la reacción, solo se puede realizar la concentración, y la mezcla obtenida después de la reacción se puede usar como tal en la etapa (G) sin realizar las etapas de purificación y aislamiento (síntesis telescópica).

3-8. Etapa (G): Etapa de esterificación

La etapa (G) se ilustra en el siguiente esquema 11 de reacción:

Esquema 11 de reacción



20 en el que R¹ es como se definió anteriormente.

Específicamente, la etapa (G) es una etapa de hacer reaccionar el compuesto de ácido fosfónico cíclico representado por la fórmula (8) con un compuesto de ácido oleico para obtener el compuesto de fórmula (9) (etapa de esterificación). Se puede aplicar adecuadamente una reacción de esterificación conocida.

25 Los ejemplos del compuesto de ácido oleico incluyen ácido oleico y derivados de ácido oleico, tales como haluros de ácido oleico, anhídrido oleico, y ésteres de ácido oleico. Estos compuestos de ácido oleico se pueden usar solos o en una combinación de dos o más.

30 Los ejemplos de los haluros de los haluros de ácido oleico para uso en la etapa (G) incluyen un átomo de cloro, un átomo de bromo, y un átomo de yodo. El haluro es particularmente de manera preferida un átomo de cloro.

Los ejemplos de los ésteres de ácido oleico para uso en la etapa (G) incluyen éster metílico y éster etílico.

35 La cantidad del compuesto de ácido oleico para uso no está particularmente limitada. Por ejemplo, la cantidad del compuesto de ácido oleico es preferentemente 1 a 2 moles, y particularmente de forma preferible 1 a 1.5 moles, por mol del compuesto representado por la fórmula (8).

Los ejemplos de la etapa (G) incluyen:

40 una reacción del compuesto de ácido fosfónico cíclico (8) con un ácido oleico en presencia de un agente de condensación (etapa G-1);

45 una reacción del compuesto de ácido fosfónico cíclico (8) con un haluro de ácido oleico en presencia de una base (etapa G-2);

una reacción del compuesto de ácido fosfónico cíclico (8) con un anhídrido oleico (etapa G-3); y

50 una reacción del compuesto de ácido fosfónico cíclico (8) con un éster de ácido oleico (etapa G-4).

Cualquier agente de condensación conocido puede usarse en la etapa G-1 sin limitación. Los ejemplos del agente de condensación incluyen dicitohexil carbodiimida (DCC), diisopropil carbodiimida (DIC), e hidrocloreuro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDC).

55 Los ejemplos de la base para uso en la etapa G-2 incluyen bases orgánicas, tales como trietilamina, piridina, *N,N*-dietilanilina, 4-dimetilaminopiridina, y diisopropiletilamina.

Los ejemplos de la etapa (G-1) incluyen la siguiente etapa G-1A a la etapa G-1F:

Etapa G-1A: un método que comprende hacer reaccionar el compuesto de ácido fosfónico cíclico (8) con un ácido oleico en presencia del agente de condensación;

5 Etapa G-1B: un método que comprende hacer reaccionar el compuesto de ácido fosfónico cíclico (8) con un ácido oleico en presencia de yoduro de 2-cloro-1-metilpiridinio (CMPI);

10 Etapa G-1C: un método que comprende hacer reaccionar el compuesto de ácido fosfónico cíclico (8) con un ácido oleico en presencia de hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-il-oxi)tripirrolidinofosfonio (pyBOP);

Etapa G-1D: un método que comprende hacer reaccionar el compuesto de ácido fosfónico cíclico (8) con un ácido oleico en presencia de hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N,N-tetrametiluronio (HATU);

15 Etapa G-1E: un método que comprende hacer reaccionar el compuesto de ácido fosfónico cíclico (8) con un ácido oleico en presencia de hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N,N-tetrametiluronio (HBTU); y

20 Etapa G-1F: un método que comprende hacer reaccionar el compuesto de ácido fosfónico cíclico (8) con un ácido oleico en presencia de hexafluorofosfato de (1-ciano-2-etoxi-2-oxoetilidenaminoxi)dimetilaminomorfolinocarbenio (COMU).

Los ejemplos de la etapa (G-2) incluyen la siguiente etapa G-2A y la etapa G-2B:

25 Etapa G-2A: un método que comprende hacer reaccionar el compuesto de ácido fosfónico cíclico (8) con un haluro de ácido oleico en presencia de trietilamina; y

Etapa G-2B: un método que comprende producir un haluro de ácido oleico a partir de un ácido oleico, y hacer reaccionar el haluro de ácido oleico con el compuesto de ácido fosfónico cíclico (8) en presencia de trietilamina.

30 Los ejemplos de la etapa G-3 incluyen la siguiente etapa G-3A y la etapa G-3B:

Etapa G-3A: un método que comprende hacer reaccionar el compuesto de ácido fosfónico cíclico (8) con un anhídrido oleico; y

35 Etapa G-3B: un método que comprende hacer reaccionar un ácido oleico con cloruro de tosilo para generar un anhídrido de ácido mixto en el sistema de reacción, y hacer reaccionar el anhídrido de ácido con un compuesto de ácido fosfónico cíclico (8).

40 El agente de condensación o base se usa en cualquier cantidad dentro del intervalo de típicamente 0.25 moles a una cantidad en exceso, y preferentemente 0.5 a 2 moles, por mol de compuesto de ácido fosfónico cíclico (8). El agente de condensación o base se selecciona adecuadamente de acuerdo con el tipo de compuesto de ácido oleico o su derivado.

La etapa (G) se puede realizar en una atmósfera de gas inerte, tal como nitrógeno o argón.

45 La presión de reacción no está particularmente limitada, y la reacción puede realizarse bajo presión ordinaria o presión aumentada.

La temperatura de reacción es típicamente 0 a 120°C, preferentemente 0 a 30°C, y más preferentemente 15 a 25°C.

50 El tiempo de reacción es típicamente 0.1 a 100 horas, preferentemente 0.5 a 50 horas, y más preferentemente 2 a 17 horas.

55 Una vez completada la reacción, de la mezcla de reacción obtenida, se eliminan una cantidad en exceso del reactivo (por ejemplo, el compuesto de ácido oleico), el compuesto del material de partida sin reaccionar, y otros componentes mediante una técnica de separación típica, tal como separación de líquidos, concentración, y purificación en columna, para aislar el compuesto diana representado por la fórmula (9). Alternativamente, después de completar la reacción, solo se puede realizar la separación y concentración del líquido, y la mezcla obtenida después de la reacción se puede usar como tal en la etapa (H) sin realizar las etapas de purificación y aislamiento (síntesis telescópica).

60

Ejemplos

La presente invención se describe con mayor detalle haciendo referencia a los ejemplos de síntesis, ejemplos, y ejemplos comparativos. Sin embargo, la presente invención no se limita a los siguientes ejemplos.

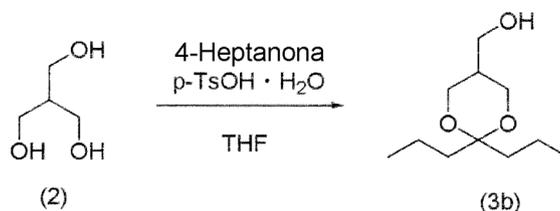
65

Etapa (A)

Ejemplo de síntesis A1: (etapa A: R² = n-propilo)

Síntesis de 2,2-di-n-propil-5-(hidroximetil)-1,3-dioxano (3b)

5



10 2-hidroximetil-1,3-propanodiol (2) (3.0 g) se disolvió en 30 ml de tetrahidrofurano, y se le añadieron 4.74 ml de 4-heptanona y 53.8 mg de ácido p-toluenosulfónico monohidratado, seguido de calentamiento a reflujo durante 3.5 horas usando una trampa Dean-Stark. Durante la reacción, el tetrahidrofurano destilado se desechó, y se añadió tetrahidrofurano reciente a la mezcla de reacción. Después, se añadieron 0.39 ml de trietilamina a la mezcla de

15 reacción, para detener la reacción, y el tetrahidrofurano se separó por destilación a presión reducida. Entonces, se añadieron al residuo 30 ml de acetato de etilo y 30 ml de agua, y las capas se separaron. Después de que se extrajo la capa orgánica, la capa de agua se extrajo adicionalmente dos veces con 30 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 30 ml de salmuera saturada, se secaron sobre sulfato de magnesio, y se filtraron, seguido de la separación por destilación del acetato de etilo a presión reducida. El residuo resultante se purificó con cromatografía sobre gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = 1:1) para obtener 2.34 g de compuesto acetálico (3b) (rendimiento: 41%).

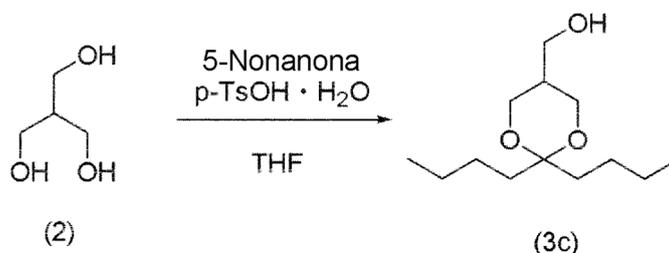
20 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃):

δ: 0.93 (m, 6H), 1.35 (m, 4H), 1.63 (m, 3H), 1.72 (m, 2H), 1.79 (m, 1H), 3.76 (m, 4H), 4.01 (dd, J=11.9, 4.0 Hz, 2H)

Ejemplo de síntesis A2 (etapa A: R² = n-butilo)

25

Síntesis de 2,2-dibutil-5-(hidroximetil)-1,3-dioxano (3c)



30 2-hidroximetil-1,3-propanodiol (2) (1.0 g) se disolvió en 9.5 ml de tetrahidrofurano, y se le añadieron 1.96 ml de 5-nonanona y 17.9 mg de ácido p-toluenosulfónico monohidratado, seguido de calentamiento a reflujo durante 17 horas. Después, se añadieron 0.13 ml de trietilamina a la mezcla de reacción, para detener la reacción, y el tetrahidrofurano se separó por destilación a presión reducida. Entonces, se añadieron 10 ml de acetato de etilo y 10 ml de agua al residuo, y las capas se separaron. Después de que se extrajo la capa orgánica, la capa acuosa

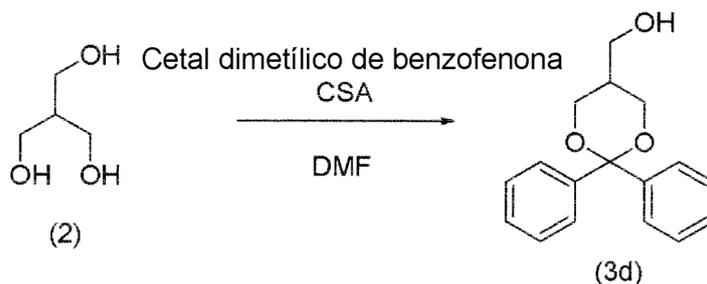
35 se extrajo adicionalmente dos veces con 10 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 10 ml de salmuera saturada, se secaron sobre sulfato de magnesio, y se filtraron, seguido de la separación por destilación de acetato de etilo a presión reducida. El residuo resultante se purificó con cromatografía sobre gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = 1:1) para obtener 156 mg de compuesto acetálico (3c) (rendimiento: 7%).

40 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃):

δ: 0.92 (m, 6H), 1.31 (m, 8H), 1.50 (t, J=5.1 Hz, 1H), 1.65 (m, 2H), 1.74 (m, 2H), 1.80 (m, 1H), 3.76 (m, 4H), 4.01 (dd, J=12.1, 4.1 Hz, 2H)

Ejemplo de síntesis A3 (etapa A: R² = fenilo)

Síntesis de 2,2-difenil-5-(hidroximetil)-1,3-dioxano (3d)



2-hidroximetil-1,3-propanodiol (2) (1.0 g) se disolvió en 48 ml de DMF, y se le añadieron 2.58 g de acetal dimetílico de la benzofenona y 656 mg de CSA, seguido de agitación a 40°C a presión reducida durante 22.5 horas. La DMF en la mezcla de reacción se separó por destilación a presión reducida, se añadieron 10 ml de acetato de etilo y 10 ml de agua al residuo, y las capas se separaron. Después de que se extrajo la capa orgánica, la capa acuosa se extrajo adicionalmente dos veces con 10 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 10 ml de salmuera saturada, se secaron sobre sulfato de magnesio, y se filtraron, seguido de la separación por destilación de acetato de etilo a presión reducida. El residuo resultante se purificó con cromatografía sobre gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = 1:1) para obtener 647 mg de compuesto acetálico (3d) (rendimiento: 25%).

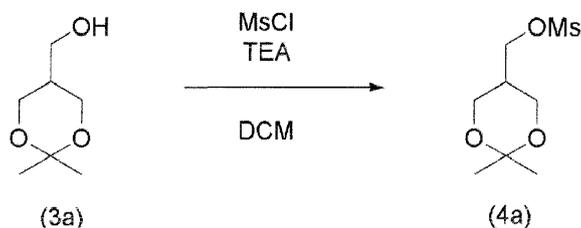
RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃)

δ: 1.94 (m, 1H), 3.81 (dd, J=7.0, 5.2 Hz, 2H), 3.91 (dd, J=11.8, 5.5 Hz, 2H), 4.14 (dd, J=11.8, 3.8 Hz, 2H), 7.25 (m, 2H), 7.34 (m, 4H), 7.51 (m, 4H)

Etapa (B)

Ejemplo de síntesis B1 (etapa B: R² = metilo)

Síntesis de 2,2-dimetil-5-metanosulfoniloximetil-1,3-dioxano (4a)



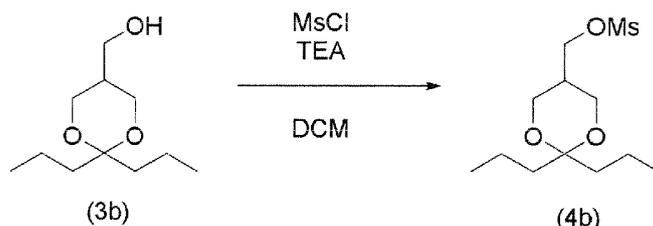
2,2-dimetil-5-(hidroximetil)-1,3-dioxano (3a) (5.00 g) se disolvió en 67 ml de CH₂Cl₂, y y se le añadieron 5.42 ml de trietilamina, seguido de enfriamiento hasta -20°C. Después, se añadieron 2.56 ml de cloruro de mesilo (MsCl), y la mezcla resultante se agitó a -20°C durante 1 hora. Después, se añadieron 50 ml de agua a la mezcla de reacción, para detener la reacción, y la extracción se llevó a cabo dos veces con 40 ml de CH₂Cl₂. Después de que las capas orgánicas separadas se lavaron con agua, el CH₂Cl₂ se separó por destilación a presión reducida, y el residuo resultante se purificó con cromatografía sobre gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = 1:1) para obtener 6.22 g de compuesto (4a) (rendimiento: 92%).

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃):

δ: 1.39 (s, 3H), 1.46 (s, 3H), 2.00 (m, 1H), 3.04 (s, 3H), 3.78 (dd, 2H, J=12, 3 Hz), 4.08 (dd, 2H, J=11.5, 2.5 Hz), 4.42 (d, 2H, J=7 Hz)

Ejemplo de síntesis B2 (etapa B: R² = n-propilo)

Síntesis de 2,2-di-n-propil-5-metanosulfoniloximetil-1,3-dioxano (4b)



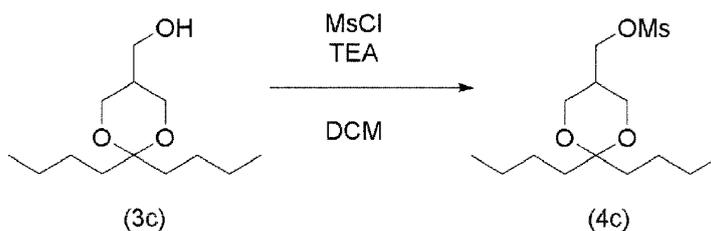
El compuesto (3b) obtenido en el ejemplo de Síntesis A1 (1.0 g) se disolvió en 20 ml de CH_2Cl_2 , y se le añadieron adicionalmente 1.03 ml de trietilamina, seguido de enfriamiento hasta -20°C . Después, se añadieron 0.459 ml de MsCl a la disolución de la reacción, y se agitó a -20°C durante 1 hora. Entonces, se añadieron 20 ml de agua a la mezcla de reacción resultante, para detener la reacción, y la extracción se llevó a cabo dos veces con 20 ml de CH_2Cl_2 , seguido del lavado con 20 ml de salmuera saturada. Después de que el producto resultante se secó sobre sulfato de magnesio y se filtró, el CH_2Cl_2 se separó por destilación a presión reducida, y el residuo resultante se purificó con cromatografía sobre gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = 3:1) para obtener 1.27 g de compuesto (4b) (rendimiento: 92%).

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3)

δ : 0.93 (m, 6H), 1.36 (m, 4H), 1.58 (m, 1H), 1.76 (m, 2H), 1.95 (m, 1H), 3.04 (s, 3H), 3.74 (dd, $J=12.4, 3.3$ Hz, 2H), 4.08 (dd, $J=15.6, 3.3$ Hz, 2H), 4.43 (d, $J=7.5$ Hz, 2H)

Ejemplo de síntesis B3 (etapa B: $\text{R}^2 = \text{n-butilo}$)

Síntesis de 2,2-di-n-butil-5-metanosulfoniloximetil-1,3-dioxano (4c)



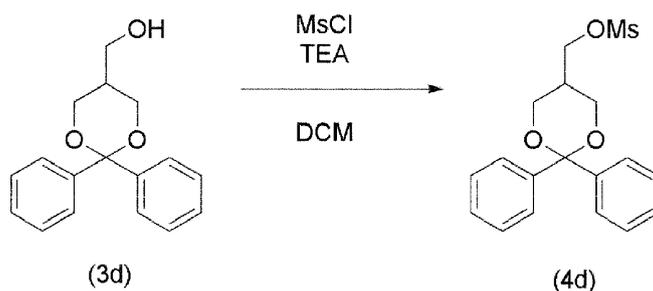
El compuesto (3c) obtenido en el ejemplo de Síntesis A2 (156 mg) se disolvió en 2.7 ml de CH_2Cl_2 , y se le añadieron adicionalmente 0.14 ml de trietilamina, seguido de enfriamiento hasta -20°C . Después, se añadieron 0.062 ml de MsCl, y la mezcla se agitó a -20°C durante 1 hora. Entonces, se añadieron 1.8 ml de agua a la mezcla de reacción resultante, para detener la reacción, la extracción se llevó a cabo dos veces con 1.8 ml de CH_2Cl_2 , y las capas orgánicas se lavaron con 1.8 ml de salmuera saturada. Después de que el producto resultante se secó sobre sulfato de magnesio y se filtró, el CH_2Cl_2 se separó por destilación a presión reducida, y el residuo resultante se purificó con cromatografía sobre gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = 3:1) para obtener 169 mg de compuesto (4c) (rendimiento: 81%).

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3)

δ : 0.92 (m, 6H), 1.30 (m, 8H), 1.61 (m, 2H), 1.78 (m, 2H), 1.96 (m, 1H), 3.04 (s, 3H), 3.74 (dd, $J=12.6, 3.6$ Hz, 2H), 4.08 (dd, $J=12.5, 3.5$ Hz, 2H), 4.43 (d, $J=7.4$ Hz, 2H)

Ejemplo de síntesis B4 (etapa B: $\text{R}^2 = \text{fenilo}$)

Síntesis de 2,2-difenil-5-metanosulfoniloximetil-1,3-dioxano-(4d)



El compuesto (3d) obtenido en el ejemplo de Síntesis A3 (640 mg) se disolvió en 9.6 ml de CH_2Cl_2 , y se le añadieron adicionalmente 493 μl de trietilamina, seguido de enfriamiento hasta -20°C . Después, se añadieron 220 μl de MsCl , y se agitó a -20°C durante 1 hora. Entonces, se añadieron 6.4 ml de agua a la mezcla de reacción resultante, para detener la reacción, la extracción se llevó a cabo dos veces con 6.4 ml de CH_2Cl_2 , y las capas orgánicas se lavaron con 6.4 ml de salmuera saturada. Después de que el producto resultante se secó sobre sulfato de magnesio y se filtró, el CH_2Cl_2 se separó por destilación a presión reducida, y el residuo resultante se purificó con cromatografía sobre gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = 3:1) para obtener 729 mg de compuesto (4d) (rendimiento: 88%).

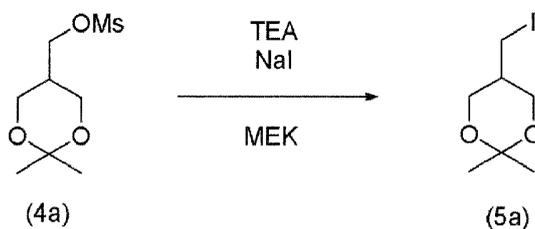
RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3)

δ : 2.06 (m, 1H), 3.03 (s, 3H), 3.95 (dd, $J=12.2, 3.7$ Hz, 2H), 4.18 (dd, $J=12.2, 3.4$ Hz, 2H), 4.51 (d, $J=7.5$ Hz, 2H), 7.25 (m, 1H), 7.30 (m, 3H), 7.39 (m, 2H), 7.49 (m, 4H)

Etapa (C)

Ejemplo de síntesis C1-1 (etapa C: $\text{R}^2 = \text{metilo}$, base = TEA, y disolvente = metil etil cetona)

Síntesis de 2,2-dimetil-5-yodometil-1,3-dioxano (5a)



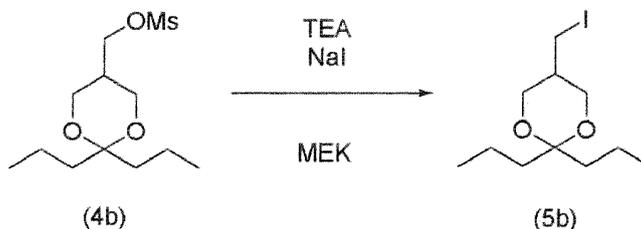
El compuesto (4a) obtenido en el ejemplo de Síntesis B1 (400.0 mg) se disolvió en 6 ml de metil etil cetona, y se le añadieron 12 μl de trietilamina y 401.1 mg de yoduro de sodio, seguido de calentamiento a reflujo durante 1.5 horas. Después, la metil etil cetona en la mezcla de reacción se separó por destilación a presión reducida. Entonces, se le añadieron 10 ml de CH_2Cl_2 y 10 ml de agua, y las capas se separaron. La capa de agua se extrajo dos veces con 10 ml de CH_2Cl_2 , y las capas orgánicas se lavaron añadiendo 5 ml de tiosulfato de sodio al 5% y 5 ml de hidrogenocarbonato de sodio al 1% en agua. Las capas orgánicas se lavaron adicionalmente con 10 ml de agua, y el CH_2Cl_2 se separó por destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó con cromatografía sobre gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = 5:1) para obtener 394.1 g de compuesto (5a) (rendimiento: 86%).

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3)

δ : 1.41 (s, 3H), 1.43 (s, 3H), 1.95 (m, 1H), 3.23 (d, $J=7$ Hz, 2H), 3.73 (dd, $J=12, 6.5$ Hz, 2H), 4.01 (dd, $J=11.5, 4$ Hz, 2H)

Ejemplo de síntesis C1-2 (etapa C: $\text{R}^2 = \text{n-propilo}$)

Síntesis de 2,2-di-n-propil-5-yodometil-1,3-dioxano (5b)



El compuesto (4b) obtenido en el ejemplo de Síntesis B2 (1.20 g) se disolvió en 14.3 ml de metil etil cetona, y se le añadieron adicionalmente 30 μl de trietilamina y 966 mg de yoduro de sodio, seguido de calentamiento a reflujo durante 2 horas. La metil etil cetona en la disolución de reacción se separó por destilación a presión reducida, se añadieron 15 ml de CH_2Cl_2 y 15 ml de agua, y las capas se separaron. La capa de agua se extrajo dos veces con 15 ml de CH_2Cl_2 , y las capas orgánicas se lavaron con 7.5 ml de tiosulfato de sodio al 5% y 7.5 ml de hidrogenocarbonato de sodio al 1% en agua. Las capas orgánicas se lavaron adicionalmente con 15 ml de salmuera saturada. Después de que el producto resultante se secó sobre sulfato de magnesio y se filtró, el CH_2Cl_2 se separó por destilación a presión reducida, y el residuo resultante se purificó con cromatografía sobre gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = 10:1) para obtener 1.16 g de compuesto (5b) (rendimiento: 86%).

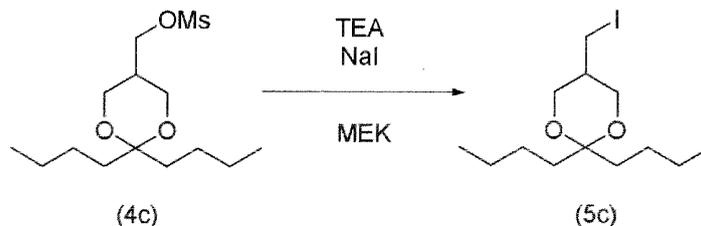
RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃)

δ: 0.93 (t, J=7.3 Hz, 6H), 1.35 (m, 4H), 1.66 (m, 4H), 1.90 (m, 1H), 3.25 (d, J=7.2 Hz, 2H), 3.71 (dd, J=11.8, 6.0 Hz, 2H), 4.01 (dd, J=11.9, 3.9 Hz, 2H)

5

Ejemplo de síntesis C1-3 (etapa C: R² = n-butilo)

Síntesis de 2,2-di-n-butil-5-yodometil-1,3-dioxano (5c)



10

El compuesto (4c) obtenido en el ejemplo de síntesis B3 (169 mg) se disolvió en 2.9 ml de metil etil cetona, y se le añadieron adicionalmente 3.8 μl de trietilamina y 123 mg de yoduro de sodio, seguido de calentamiento a reflujo durante 2 horas. Subsiguientemente, la metil etil cetona en la disolución de reacción se separó por destilación a presión reducida, se le añadieron 3 ml de CH₂Cl₂ y 3 ml de agua, y las capas se separaron. Entonces, la capa de agua se extrajo dos veces con 3 ml de CH₂Cl₂, y las capas orgánicas se lavaron con 1.5 ml de tiosulfato de sodio al 5% y 1.5 ml de hidrogenocarbonato de sodio al 1% en agua. Las capas orgánicas se lavaron adicionalmente con 3 ml de salmuera saturada. Después de que el producto resultante se secó sobre sulfato de magnesio y se filtró, el CH₂Cl₂ se separó por destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó con cromatografía sobre gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = 10:1) para obtener 139 mg de compuesto (5c) (rendimiento: 75%).

15

20

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃)

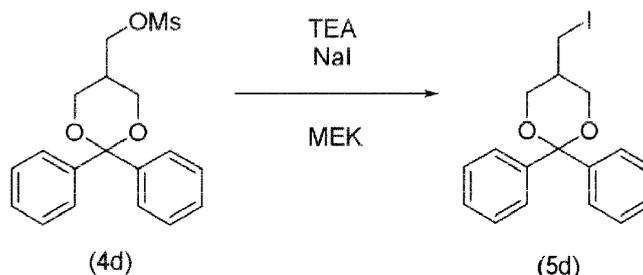
δ: 0.92 (m, 6H), 1.30 (m, 8H), 1.68 (m, 4H), 1.91 (m, 1H), 3.25 (d, J=7.2 Hz, 2H), 3.71 (dd, J=12.0, 6.2 Hz, 2H), 4.00 (dd, J=11.9, 4.0 Hz, 2H)

25

Ejemplo de síntesis C1-4 (etapa C: R² = fenilo)

Síntesis de 2,2-difenil-5-yodometil-1,3-dioxano (5d)

30



El compuesto (4d) obtenido en el ejemplo de síntesis B4 (729 mg) se disolvió en 10.9 ml de metil etil cetona, y se le añadieron adicionalmente 14.5 μl de trietilamina y 470 mg de yoduro de sodio, seguido de calentamiento a reflujo durante 2 horas. La metil etil cetona en la disolución de reacción se separó por destilación a presión reducida, y se le añadieron 5 ml de CH₂Cl₂ y 5 ml de agua, y las capas se separaron. La capa de agua se extrajo dos veces con 3 ml de CH₂Cl₂, y las capas orgánicas se lavaron con 2.5 ml de tiosulfato de sodio al 5% y 2.5 ml de hidrogenocarbonato de sodio al 1% en agua. Las capas orgánicas se lavaron adicionalmente con 5 ml de salmuera saturada. Después de que el producto resultante se secó sobre sulfato de magnesio y se filtró, el CH₂Cl₂ se separó por destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó con cromatografía sobre gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = 10:1) para obtener 726 mg de compuesto (5d) (rendimiento: 91%).

35

40

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃)

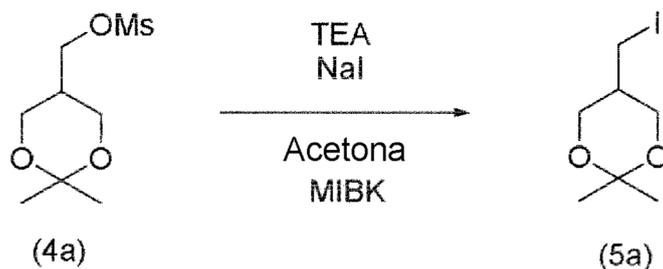
δ: 2.10 (m, 1H), 3.25 (d, J=7.5 Hz, 2H), 3.84 (dd, J=11.7, 6.3 Hz, 2H), 4.16 (dd, J=11.7, 3.8 Hz, 2H), 7.26 (m, 2H), 7.34 (m, 4H), 7.50 (m, 4H)

45

Ejemplo de síntesis C2-1 (etapa C: disolvente = acetona + metil isobutil cetona)

Síntesis de 2,2-dimetil-5-yodometil-1,3-dioxano (5a)

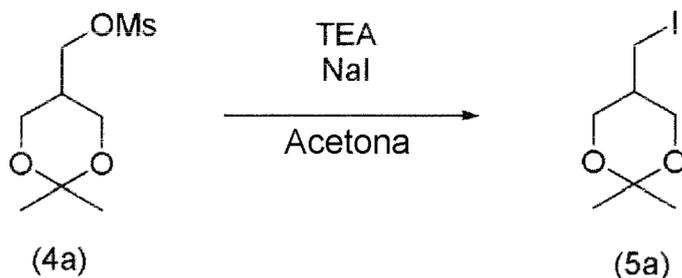
50



5 El compuesto (4a) obtenido en el ejemplo de síntesis B1 (300 mg) se disolvió en 3 ml de acetona y 3 ml de metil isobutil cetona en una atmósfera de argón, y se le añadieron adicionalmente 9.3 µl de trietilamina y 301 mg de yoduro de sodio, seguido de calentamiento a reflujo durante 2 horas. La acetona y la metil isobutil cetona en la disolución de reacción se separaron por destilación a presión reducida, se le añadieron 6 ml de CH₂Cl₂ y 6 ml de agua, y las capas se separaron. La capa de agua se extrajo dos veces con 6 ml de CH₂Cl₂, las capas orgánicas se lavaron con 3 ml de tiosulfato de sodio al 5% y 3 ml de hidrogenocarbonato de sodio al 1% en agua. Después de que las capas orgánicas se lavaron adicionalmente con 6 ml de salmuera saturada y se secaron sobre sulfato de magnesio, el CH₂Cl₂ se separó por destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó con cromatografía sobre gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = 10:1) para obtener 266 mg de compuesto (5a) (rendimiento: 78%).

15 **Ejemplo de síntesis C2-2 (etapa C: disolvente = acetona)**

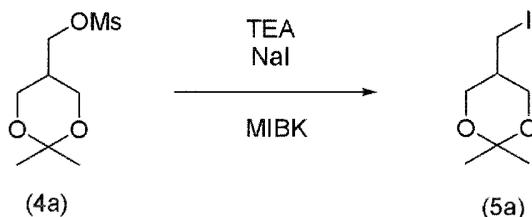
Síntesis de 2,2-dimetil-5-yodometil-1,3-dioxano (5a)



20 El compuesto (4a) obtenido en el ejemplo de síntesis B1 (300 mg) se disolvió en 6 ml de acetona en una atmósfera de argón. Entonces, se le añadieron adicionalmente 9.3 µl de trietilamina y 301 mg de yoduro de sodio, y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas. La acetona en la disolución de reacción se separó por destilación a presión reducida, se le añadieron 6 ml de CH₂Cl₂ y 6 ml de agua, y las capas se separaron. La capa de agua se extrajo dos veces con 6 ml de CH₂Cl₂, y las capas orgánicas se lavaron con 3 ml de tiosulfato de sodio al 5% y 3 ml de hidrogenocarbonato de sodio al 1% en agua. Después de que las capas orgánicas se lavaron adicionalmente con 6 ml de salmuera saturada y se secaron sobre sulfato de magnesio, el CH₂Cl₂ se separó por destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó con cromatografía sobre gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = 10:1) para obtener 204 mg de compuesto (5a) (rendimiento: 59%).

30 **Ejemplo de síntesis C2-3 (etapa C: disolvente = metil isobutil cetona)**

Síntesis de 2,2-dimetil-5-yodometil-1,3-dioxano (5a)

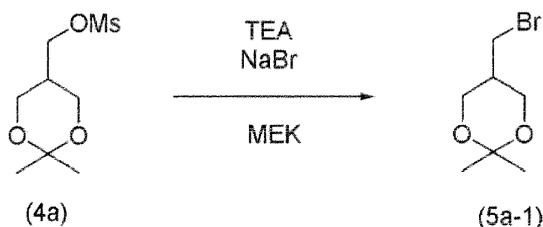


35 El compuesto (4a) obtenido en el ejemplo de síntesis B1 (300 mg) se disolvió en 6 ml de metil isobutil cetona en una atmósfera de argón, y se le añadieron 9.3 µl de trietilamina y 301 mg de yoduro de sodio, seguido de

calentamiento a reflujo durante 2 horas. La metil isobutil cetona en la disolución de reacción se separó por destilación a presión reducida, se le añadieron 6 ml de CH_2Cl_2 y 6 ml de agua, y las capas se separaron. La capa de agua se extrajo dos veces con 6 ml de CH_2Cl_2 , y las capas orgánicas se lavaron con 3 ml de tiosulfato de sodio al 5% y 3 ml de hidrogenocarbonato de sodio al 1% en agua. Después de que las capas orgánicas se lavaron adicionalmente con 6 ml de salmuera saturada y se secaron sobre sulfato de magnesio, el CH_2Cl_2 se separó por destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó con cromatografía sobre gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = 10:1) para obtener 190 mg de compuesto (5a) (rendimiento: 55%).

Ejemplo de síntesis C3-1 (etapa C: haluro de metal alcalino = bromuro de sodio)

Síntesis de 2,2-dimetil-5-bromometil-1,3-dioxano (5a-1)



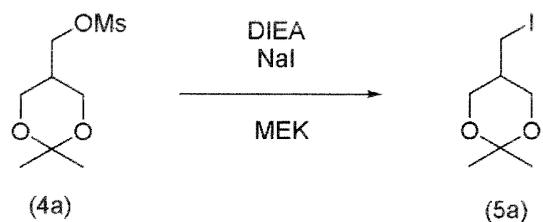
El compuesto (4a) obtenido en el ejemplo de síntesis B1 (300 mg) se disolvió en 6 ml de metil etil cetona en una atmósfera de argón, y se le añadieron adicionalmente 9.3 μl de trietilamina y 207 mg de bromuro de sodio, seguido de calentamiento a reflujo durante 23 horas. La metil etil cetona en la disolución de reacción se separó por destilación a presión reducida, se le añadieron 6 ml de CH_2Cl_2 y 6 ml de agua, y las capas se separaron. La capa de agua se extrajo dos veces con 6 ml de CH_2Cl_2 , y las capas orgánicas se lavaron con 3 ml de tiosulfato de sodio al 5% y 3 ml de hidrogenocarbonato de sodio al 1% en agua. Después de que las capas orgánicas se lavaron adicionalmente con 6 ml de salmuera saturada y se secaron sobre sulfato de magnesio, el CH_2Cl_2 se separó por destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó con cromatografía sobre gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = 10:1) para obtener 127 mg de compuesto (5a-1) (rendimiento: 45%).

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3)

δ : 1.41 (s, 3H), 1.44 (s, 3H), 2.02 (m, 1H) 3.51 (d, J=7.1 Hz, 2H), 3.80 (dd, J=12, 5.7 Hz, 2H), 4.05 (dd, J=12, 4 Hz, 2H)

Ejemplo de síntesis C4-1 (etapa C: base = diisopropiletenamina)

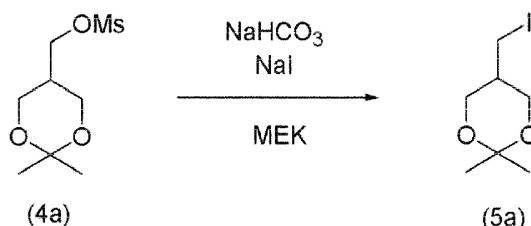
Síntesis de 2,2-dimetil-5-yodometil-1,3-dioxano (5a)



El compuesto (4a) obtenido en el ejemplo de síntesis B1 (300 mg) se disolvió en 6 ml de metil etil cetona en una atmósfera de argón, y se le añadieron adicionalmente 12 μl de diisopropiletenamina y 301 mg de yoduro de sodio, seguido de calentamiento a reflujo durante 2 horas. La metil etil cetona en la disolución de reacción se separó por destilación a presión reducida, se le añadieron 6 ml de CH_2Cl_2 y 6 ml de agua, y las capas se separaron. La capa de agua se extrajo dos veces con 6 ml de CH_2Cl_2 , y las capas orgánicas se lavaron con 3 ml de tiosulfato de sodio al 5% y 3 ml de hidrogenocarbonato de sodio al 1% en agua. Después de que las capas orgánicas se lavaron adicionalmente con 6 ml de salmuera saturada y se secaron sobre sulfato de magnesio, el CH_2Cl_2 se separó por destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó con cromatografía sobre gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = 10:1) para obtener 262 mg de compuesto (5a) (rendimiento: 78%).

Ejemplo de síntesis C4-2 (etapa C: base = hidrogenocarbonato de sodio, disolvente = metil etil cetona)

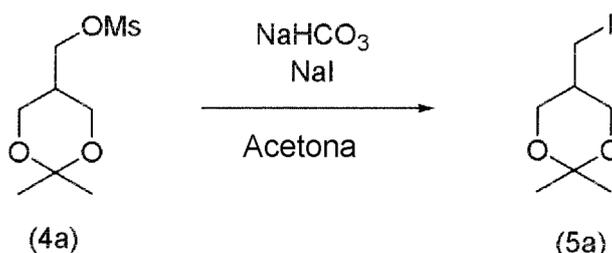
Síntesis de 2,2-dimetil-5-yodometil-1,3-dioxano (5a)



5 El compuesto (4a) obtenido en el ejemplo de síntesis B1 (300 mg) se disolvió en 6 ml de metil etil cetona en una atmósfera de argón, y se le añadieron adicionalmente 5.6 mg de hidrogenocarbonato de sodio y 301 mg de yoduro de sodio, seguido de calentamiento a reflujo durante 2 horas. La metil etil cetona en la disolución de reacción se separó por destilación a presión reducida, se le añadieron 6 ml de CH₂Cl₂ y 6 ml de agua, y las capas se separaron. La capa de agua se extrajo dos veces con 6 ml de CH₂Cl₂, y las capas orgánicas se lavaron con 3 ml de tiosulfato de sodio al 5% y 3 ml de hidrogenocarbonato de sodio al 1% en agua. Después de que las capas orgánicas se lavaron adicionalmente con 6 ml de salmuera saturada y se secaron sobre sulfato de magnesio, el CH₂Cl₂ se separó por destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó con cromatografía sobre gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = 10:1) para obtener 234 mg de compuesto (5a) (rendimiento: 68%).

Ejemplo de síntesis C4-3 (etapa C: base = NaHCO₃, disolvente = acetona)

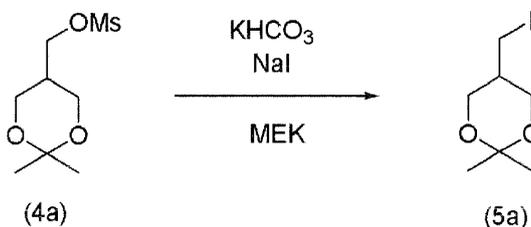
15 Síntesis de 2,2-dimetil-5-yodometil-1,3-dioxano (5a)



20 El compuesto (4a) obtenido en el ejemplo de síntesis B1 (15.0 g) se disolvió en 225 ml de acetona, y se le añadieron 5.62 g de hidrogenocarbonato de sodio y 20.05 g de yoduro de sodio, seguido de calentamiento a reflujo durante 19 horas. Después de que se filtró un sólido blanco y se lavó con acetona, la acetona se separó por destilación a presión reducida, y se le añadieron 150 ml de CH₂Cl₂. La capa orgánica se lavó añadiendo 50 ml de tiosulfato de sodio al 5% y 50 ml de hidrogenocarbonato de sodio al 1% en agua, y las capas se separaron. La extracción se llevó a cabo con 50 ml de CH₂Cl₂, la capa orgánica se lavó con salmuera al 5%, y el CH₂Cl₂ se separó por destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó con cromatografía sobre gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = 5:1) para obtener 14.00 g de compuesto (5a) (rendimiento: 82%).

Ejemplo de síntesis C4-4 (etapa C: base = hidrogenocarbonato de potasio)

30 Síntesis de 2,2-dimetil-5-yodometil-1,3-dioxano (5a)

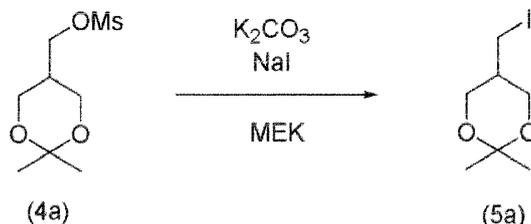


35 El compuesto (4a) obtenido en el ejemplo de síntesis B1 (300 mg) se disolvió en 6 ml de metil etil cetona en una atmósfera de argón, y se le añadieron adicionalmente 6.7 mg de hidrogenocarbonato de potasio y 301 mg de yoduro de sodio, seguido de calentamiento a reflujo durante 2 horas. La metil etil cetona en la disolución de reacción se separó por destilación a presión reducida, se le añadieron 6 ml de CH₂Cl₂ y 6 ml de agua, y las capas se separaron. La capa de agua se extrajo dos veces con 6 ml de CH₂Cl₂, y las capas orgánicas se lavaron con 3 ml de tiosulfato de sodio al 5% y 3 ml de hidrogenocarbonato de sodio al 1% en agua. Después de que las capas orgánicas se lavaron adicionalmente con 6 ml de salmuera saturada y se secaron sobre sulfato de magnesio, el CH₂Cl₂ se separó por destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó con cromatografía sobre gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = 10:1) para obtener 106 mg de compuesto (5a) (rendimiento: 31%).

Ejemplo de síntesis C4-5 (etapa C: base = carbonato de potasio)

Síntesis de 2,2-dimetil-5-yodometil-1,3-dioxano (5a)

5



El compuesto (4a) obtenido en el ejemplo de síntesis B1 (300 mg) se disolvió en 6 ml de metil etil cetona en una atmósfera de argón, y se le añadieron adicionalmente carbonato de potasio y 301 mg de yoduro de sodio, seguido de calentamiento a reflujo durante 2 horas. La metil etil cetona en la disolución de reacción se separó por destilación a presión reducida, se le añadieron 6 ml de CH_2Cl_2 y 6 ml de agua, y las capas se separaron. La capa de agua se extrajo dos veces con 6 ml de CH_2Cl_2 , y las capas orgánicas se lavaron con 3 ml de tiosulfato de sodio al 5% y 3 ml de hidrogenocarbonato de sodio al 1% en agua. Después de que las capas orgánicas se lavaron adicionalmente con 6 ml de salmuera saturada y se secaron sobre sulfato de magnesio, el CH_2Cl_2 se separó por destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó con cromatografía sobre gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = 10:1) para obtener 209 mg de compuesto (5a) (rendimiento: 61%).

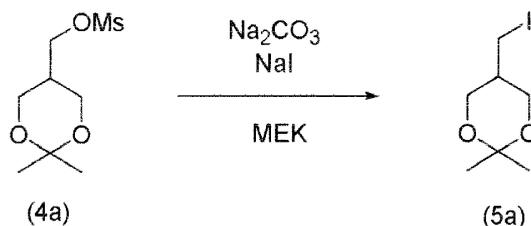
10

15

Ejemplo de síntesis C4-6 (etapa C: base = carbonato de sodio)

Síntesis de 2,2-dimetil-5-yodometil-1,3-dioxano (5a)

20



El compuesto (4a) obtenido en el ejemplo de síntesis B1 (300 mg) se disolvió en 6 ml de metil etil cetona en una atmósfera de argón, y se le añadieron adicionalmente carbonato de sodio y 301 mg de yoduro de sodio, seguido de calentamiento a reflujo durante 2 horas. La metil etil cetona en la disolución de reacción se separó por destilación a presión reducida, se le añadieron 6 ml de CH_2Cl_2 y 6 ml de agua, y las capas se separaron. La capa de agua se extrajo dos veces con 6 ml de CH_2Cl_2 , y las capas orgánicas se lavaron con 3 ml de tiosulfato de sodio al 5% y 3 ml de hidrogenocarbonato de sodio al 1% en agua. Después de que las capas orgánicas se lavaron adicionalmente con 6 ml de salmuera saturada y se secaron sobre sulfato de magnesio, el CH_2Cl_2 se separó por destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó con cromatografía sobre gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = 10:1) para obtener 270 mg de compuesto (5a) (rendimiento: 79%).

25

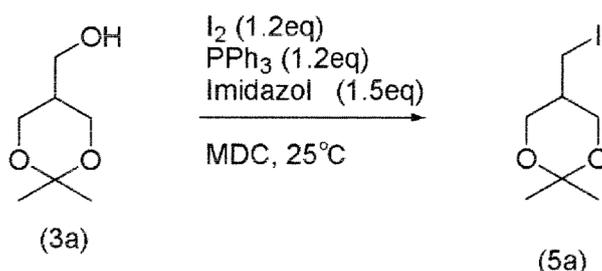
30

Etapa (B')

35

Ejemplo de síntesis B1 (etapa B': disolvente = diclorometano)

Síntesis de 2,2-dimetil-5-yodometil-1,3-dioxano (5a)



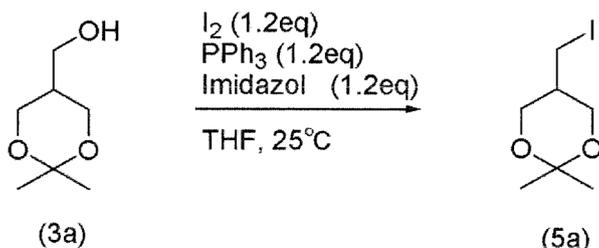
40

2,2-dimetil-5-(hidroximetil)-1,3-dioxano (3a) (1.00 g) se disolvió en 22.8 ml de diclorometano (MDC), y se le

añadieron 700.0 mg de imidazol y 2.08 g de yodo, seguido de enfriamiento hasta 0°C. Subsiguientemente, se añadieron 2.15 g de trifetilfosfina, y la mezcla se agitó a 25°C durante 2 horas. La reacción se paralizó entonces con 20 ml de agua, y el producto resultante se extrajo dos veces con 10 ml de diclorometano y se lavó con 20 ml de agua. El diclorometano se separó por destilación de las fases orgánicas a presión reducida, y el residuo resultante se purificó con cromatografía sobre gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = 5:1) para obtener 1.38 g de 2,2-dimetil-5-yodometil-1,3-dioxano (5a) (rendimiento: 79%).

Ejemplo de síntesis B2 (etapa B': disolvente = THF)

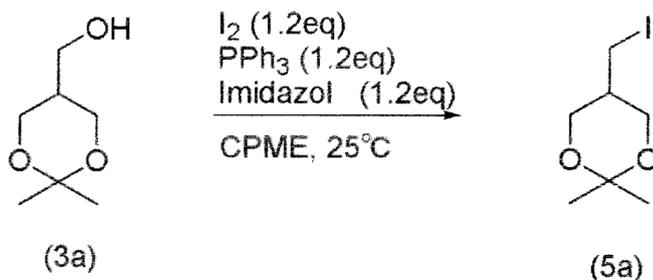
10 Síntesis de 2,2-dimetil-5-yodometil-1,3-dioxano (5a)



15 2,2-dimetil-5-(hidroximetil)-1,3-dioxano (3a) (500.0 mg) se disolvió en 3.4 ml de tetrahidrofurano, y se enfrió hasta 0°C. Después, se le añadieron 1.08 g de trifetilfosfina, 279.5 mg de imidazol, y 1.04 g de yodo, y la mezcla se agitó a 25°C durante 2.5 horas. El producto resultante se lavó entonces con 10 ml de disolución acuosa al 5% de tiosulfato de sodio, se extrajo con 20 ml de acetato de etilo, y se lavó con salmuera al 5%. Después de que la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se filtró, el acetato de etilo se separó por destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó con cromatografía sobre gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = 5:1) para obtener 639.0 mg de 2,2-dimetil-5-yodometil-1,3-dioxano (5a) (rendimiento: 73%).

Ejemplo de síntesis B3 (etapa B': disolvente = CPME)

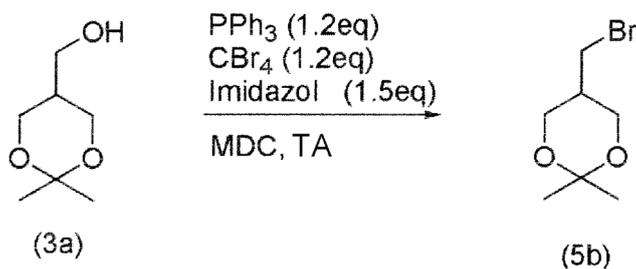
25 Síntesis de 2,2-dimetil-5-bromometil-1,3-dioxano (5a)



30 2,2-dimetil-5-(hidroximetil)-1,3-dioxano (3a) (500.0 mg) se disolvió en 6.8 ml de tetrahidrofurano, seguido de enfriamiento hasta 0°C. Después, se le añadieron 1.08 g de trifetilfosfina, 279.5 mg de imidazol, y 1.04 g de yodo, y la mezcla se agitó a 25°C durante 2 horas. Después de que se eliminó el óxido de trifetilfosfina, y el producto resultante se lavó con 10 ml de CPME, la fase orgánica se lavó con 10 ml de disolución acuosa al 5% de tiosulfato de sodio, se extrajo 3 veces con 10 ml de CPME, y se lavó con salmuera al 5%. CPME se separó por destilación a presión reducida, y el residuo resultante se purificó con cromatografía sobre gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = 5:1) para obtener 621.1 mg de 2,2-dimetil-5-bromometil-1,3-dioxano (5a) (rendimiento: 71%).

Ejemplo de síntesis B4 (etapa B': disolvente = diclorometano)

35 Síntesis de 2,2-dimetil-5-bromometil-1,3-dioxano (5b)



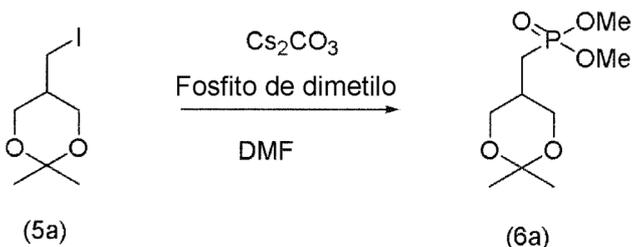
2,2-dimetil-5-(hidroximetil)-1,3-dioxano (3a) (1.00 g) se disolvió en 22.8 ml de diclorometano (MDC), y se le añadieron 700.0 mg de imidazol y 2.72 g de tetrabromuro de carbono. Después de enfriar con hielo, se añadieron adicionalmente 2.15 g de trifenilfosfina, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. El diclorometano se separó por destilación a presión reducida, y el producto resultante se purificó con cromatografía sobre gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = 5:1) para obtener cuantitativamente 1.60 g de 2,2-dimetil-5-bromometil-1,3-dioxano (5b).

10 Etapa (D)

Ejemplo de síntesis D1-1 (etapa D: R² = metilo)

Síntesis de éster dimetílico del ácido (2,2-dimetil-[1,3]dioxan-5-ilmetil)-fosfónico (6a)

15



El compuesto de yodo (5a) obtenido en el ejemplo de síntesis C1-1 (300.0 mg) se disolvió en 2.34 ml de DMF. Entonces, se le añadieron adicionalmente 763.4 mg de carbonato de cesio y 215 μ l de fosfito de dimetilo, seguido de agitación a 40°C durante 5 horas. La DMF en la disolución de reacción se separó por destilación a presión reducida, y se añadieron 5 ml de tolueno al residuo obtenido. Entonces se filtró un sólido blanco. Después de que el sólido blanco se lavó adicionalmente con 5 ml de tolueno, el filtrado obtenido se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó con cromatografía sobre gel de sílice (cloroformo:metanol = 10:1) para obtener 255.6 mg de compuesto dimetílico del ácido fosfónico (6a) (rendimiento: 92%).

25

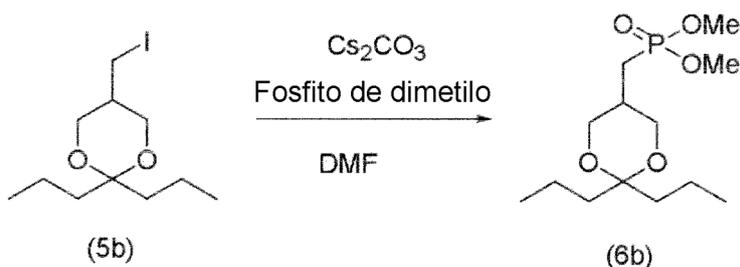
RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃)

δ : 1.42 (s, 6H), 1.82 (dd, J=18.5, 6.5 Hz, 2H), 2.15 (m, 1H), 3.66 (dd, J=11.5, 7 Hz, 2H), 3.75 (d, J=10.5 Hz, 6H), 4.01 (d, J=12, 3.5 Hz, 2H)

30

Ejemplo de síntesis D1-2 (etapa D: R² = n-propilo)

Síntesis de éster dimetílico del ácido (2,2-di-n-propil-[1,3]dioxan-5-ilmetil)-fosfónico (6b)



35

El compuesto de yodo (5b) obtenido en el ejemplo de síntesis C1-2 (1.06 g) se disolvió en 6.8 ml de DMF. Entonces, se le añadieron adicionalmente 2.21 g de carbonato de cesio y 621 μ l de fosfito de dimetilo, seguido de agitación

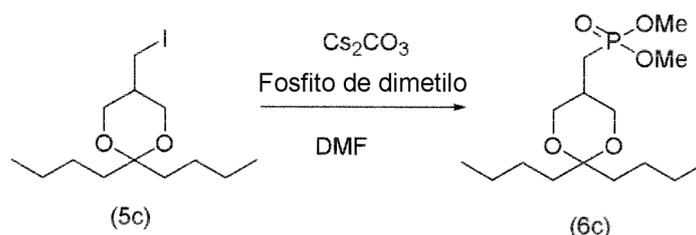
a 40°C durante 3 horas. La DMF en la disolución de reacción se separó por destilación a presión reducida, y se añadieron 5 ml de tolueno al residuo obtenido. Entonces se filtró un sólido blanco. Después de que el sólido blanco se lavó adicionalmente con 2.5 ml de tolueno, el filtrado resultante se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó con cromatografía sobre gel de sílice (cloroformo:metanol = 20:1) para obtener 767 mg de compuesto dimetilico del ácido fosfónico (6b) (rendimiento: 79%).

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃)

δ: 0.91 (t, J=7.4 Hz, 6H), 1.36 (m, 4H), 1.66 (m, 4H), 1.84 (dd, J=18.7, 6.9 Hz, 2H), 2.09 (m, 1H), 3.63 (dd, J=11.7, 6.6 Hz, 2H), 3.75 (d, J=10.9 Hz, 6H), 3.99 (dd, J=11.7, 3.8 Hz, 2H)

Ejemplo de síntesis D1-3 (etapa D: R² = butilo)

Síntesis de éster dimetilico del ácido (2,2-dibutil-[1,3]dioxan-5-ilmetil)-fosfónico (6c)



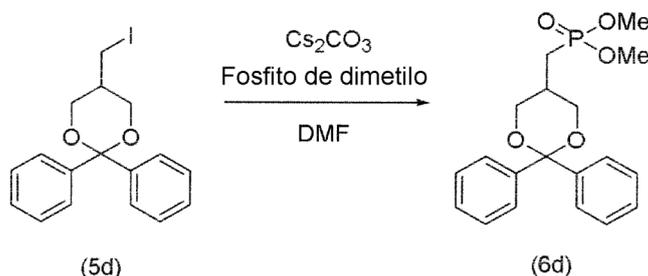
El compuesto de yodo (5c) obtenido en el ejemplo de síntesis C1-3 (139 mg) se disolvió en 1.2 ml de DMF. Entonces, se le añadieron adicionalmente 266 mg de carbonato de cesio y 75 µl de fosfito de dimetilo, seguido de agitación a 50°C durante 3 horas. La DMF en la disolución de reacción se separó por destilación a presión reducida, y se añadió 1 ml de tolueno al residuo obtenido. Entonces se filtró un sólido blanco. Después de que el sólido blanco se lavó adicionalmente con 1 ml de tolueno, el filtrado resultante se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó con cromatografía sobre gel de sílice (cloroformo:metanol = 10:1) para obtener 80.5 mg de compuesto dimetilico del ácido fosfónico (6c) (rendimiento: 61%).

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃)

δ: 0.91 (m, 6H), 1.30 (m, 8H), 1.68 (m, 4H), 1.83 (dd, J=18.7, 6.9 Hz, 2H), 2.10 (m, 1H), 3.63 (dd, J=11.8, 6.7 Hz, 2H), 3.75 (d, J=10.9 Hz, 6H), 3.99 (dd, J=11.7, 3.9 Hz, 2H)

Ejemplo de síntesis DI-4 (etapa D: R² = fenilo)

Síntesis de éster dimetilico del ácido (2,2-difenil-[1,3]dioxan-5-ilmetil)-fosfónico (6d)



El compuesto de yodo (5d) obtenido en el ejemplo de síntesis C1-4 (726 mg) se disolvió en 5.7 ml de DMF. Entonces, se añadieron adicionalmente 1.24 g de carbonato de cesio y 350 µl de fosfito de dimetilo, seguido de agitación a 50°C durante 3 horas. La DMF en la disolución de reacción se separó por destilación a presión reducida, y se añadieron 4.2 ml de tolueno al residuo obtenido. Entonces se filtró un sólido blanco. Después de que el sólido blanco se lavó adicionalmente con 2.1 ml de tolueno, el filtrado resultante se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó con cromatografía sobre gel de sílice (cloroformo:metanol = 10:1) para obtener 621 mg de compuesto dimetilico del ácido fosfónico (6d) (rendimiento: 90%).

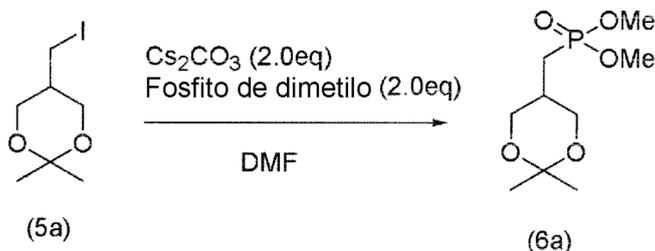
RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃)

δ: 1.80 (dd, J=18.8, 7.0 Hz, 2H), 2.30 (m, 1H), 3.74 (d, J=10.9 Hz, 6H), 3.77 (dd, J=11.5, 7.2 Hz, 2H), 4.15 (dd,

J=11.5, 3.8 Hz, 2H), 7.26 (m, 2H), 7.33 (m, 4H), 7.50 (m, 4H)

Ejemplo de síntesis D2-1 (etapa D: R² = metilo, disolvente = DMF)

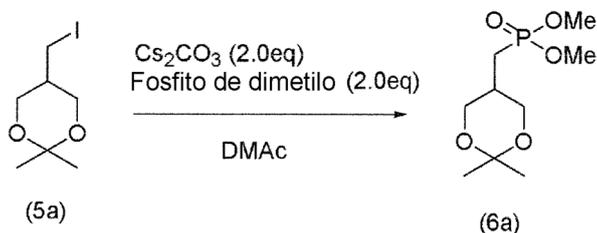
5 Síntesis de éster dimetílico del ácido (2,2-dimetil-[1,3]dioxan-5-ilmetil)-fosfónico (6a)



10 El compuesto de yodo (5a) obtenido en el ejemplo de síntesis C1-1 (500.0 mg) se disolvió en 3.9 ml de DMF. Entonces, se añadieron adicionalmente 1.27 g de carbonato de cesio y 360 μl de fosfito de dimetilo, seguido de agitación a 50°C durante 3 horas. La DMF en la disolución de reacción se separó por destilación a presión reducida, y se añadieron 10 ml de tolueno al residuo obtenido. Entonces se filtró un sólido blanco. Después de que el sólido blanco se lavó adicionalmente con 10 ml de tolueno, el filtrado resultante se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó con cromatografía sobre gel de sílice (cloroformo:metanol = 10:1) para obtener 406.0 mg de compuesto dimetílico del ácido fosfónico (6a) (rendimiento: 87%).

Ejemplo de síntesis D2-2 (etapa D: R² = metilo, disolvente = DMAc)

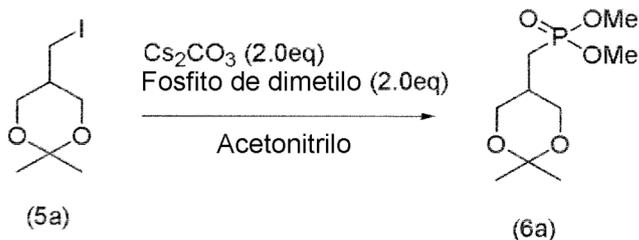
20 Síntesis de éster dimetílico del ácido (2,2-dimetil-[1,3]dioxan-5-ilmetil)-fosfónico (6a)



25 El compuesto de yodo (5a) obtenido en el ejemplo de síntesis C1-1 (500.0 mg) se disolvió en 3.9 ml de DMAc. Entonces, se añadieron adicionalmente 1.27 g de carbonato de cesio y 360 μl de fosfito de dimetilo, seguido de agitación a 50°C durante 3 horas. La DMAc en la disolución de reacción se separó por destilación a presión reducida, y se añadieron 10 ml de tolueno al residuo obtenido. Entonces se filtró un sólido blanco. Después de que el sólido blanco se lavó adicionalmente con 10 ml de tolueno, el filtrado resultante se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó con cromatografía sobre gel de sílice (cloroformo: metanol = 10:1) para obtener 438.7 mg de compuesto dimetílico del ácido fosfónico (6a) (rendimiento: 94%).

Ejemplo de síntesis D2-3 (etapa D: R² = metilo, disolvente = acetonitrilo)

30 Síntesis de éster dimetílico del ácido (2,2-dimetil-[1,3]dioxan-5-ilmetil)-fosfónico (6a)



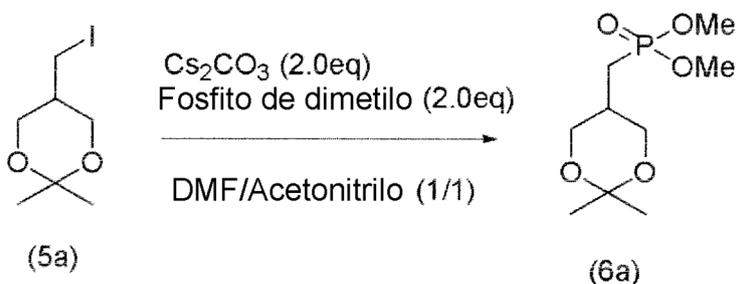
35 El compuesto de yodo (5a) obtenido en el ejemplo de síntesis C1-1 (500.0 mg) se disolvió en 3.9 ml de acetonitrilo. Entonces, se añadieron adicionalmente 1.27 g de carbonato de cesio y 360 μl de fosfito de dimetilo, seguido de agitación a 50°C durante 24 horas. El acetonitrilo en la disolución de reacción se separó por destilación a presión

reducida, y se añadieron 20 ml de tolueno al residuo obtenido. Entonces se filtró un sólido blanco. Después de que el sólido blanco se lavó adicionalmente con 10 ml de tolueno, el filtrado resultante se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó con cromatografía sobre gel de sílice (cloroformo:metanol = 10:1) para obtener 408.8 mg de compuesto dimetilico del ácido fosfónico (6a) (rendimiento: 88%).

5

Ejemplo de síntesis D2-4 (etapa D: R² = metilo, disolvente = DMF/AN (1/1))

Síntesis de éster dimetilico del ácido (2,2-dimetil-[1,3]dioxan-5-ilmetil)-fosfónico (6a)



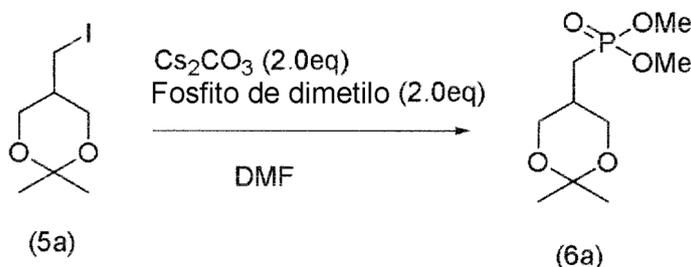
10

El compuesto de yodo (5a) obtenido en el ejemplo de síntesis C1-1 (500.0 mg) se disolvió en 2.0 ml de DMF y 2.0 ml de acetonitrilo. Entonces, se añadieron adicionalmente 1.27 g de carbonato de cesio y 360 μ l de fosfito de dimetilo, seguido de agitación a 50°C durante 18 horas. El disolvente en la disolución de reacción se separó por destilación a presión reducida, y se añadieron 20 ml de tolueno al residuo obtenido. Entonces se filtró un sólido blanco. Después de que el sólido blanco se lavó adicionalmente con 10 ml de tolueno, el filtrado resultante se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó con cromatografía sobre gel de sílice (cloroformo:metanol = 10:1) para obtener 404.1 mg de compuesto dimetilico del ácido fosfónico (6a) (rendimiento: 87%).

15

Ejemplo de síntesis D3-1 (etapa D: R² = metilo, base = carbonato de cesio)

Síntesis de éster dimetilico del ácido (2,2-dimetil-[1,3]dioxan-5-ilmetil)-fosfónico (6a)



25

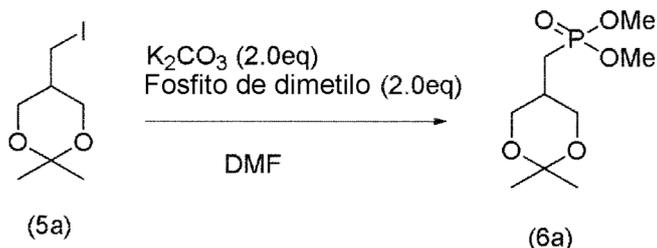
El compuesto de yodo (5a) obtenido en el ejemplo de síntesis C1-1 (500.0 mg) se disolvió en 3.9 ml de DMF. Entonces, se añadieron adicionalmente 1.27 g de carbonato de cesio y 360 μ l de fosfito de dimetilo, seguido de agitación a 50°C durante 3 horas. La DMF en la disolución de reacción se separó por destilación a presión reducida, y se añadieron 10 ml de tolueno al residuo obtenido. Entonces se filtró un sólido blanco. Después de que el sólido blanco se lavó adicionalmente con 10 ml de tolueno, el filtrado resultante se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó con cromatografía sobre gel de sílice (cloroformo:metanol = 10:1) para obtener 406.0 mg de compuesto dimetilico del ácido fosfónico (6a) (rendimiento: 87%).

30

Ejemplo de síntesis D3-2 (etapa D: R² = metilo, base = carbonato de potasio)

35

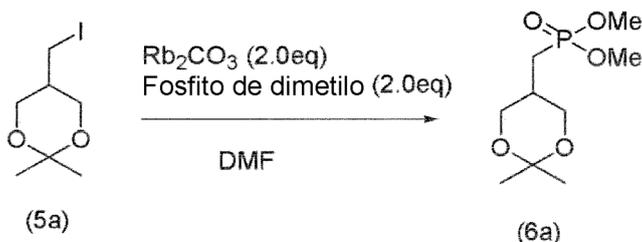
Síntesis de éster dimetilico del ácido (2,2-dimetil-[1,3]dioxan-5-ilmetil)-fosfónico (6a)



El compuesto de yodo (5a) obtenido en el ejemplo de síntesis C1-1 (500.0 mg) se disolvió en 3.9 ml de DMF. Entonces, se añadieron adicionalmente 540 mg de carbonato de potasio y 360 μl de fosfito de dimetilo, seguido de agitación a 50°C durante 24 horas. La DMF en la disolución de reacción se separó por destilación a presión reducida, y se añadieron 10 ml de tolueno al residuo obtenido. Entonces se filtró un sólido blanco. Después de que el sólido blanco se lavó adicionalmente con 10 ml de tolueno, el filtrado resultante se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó con cromatografía sobre gel de sílice (cloroformo:metanol = 10:1) para obtener 139.6 mg de compuesto dimetílico del ácido fosfónico (6a) (rendimiento: 30%).

Ejemplo de síntesis D3-3 (etapa D: R² = metilo, base = carbonato de rubidio)

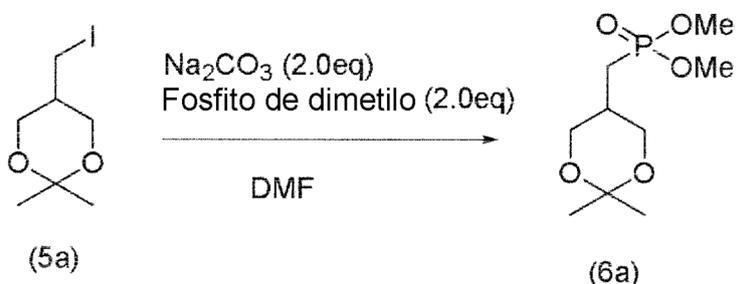
Síntesis de éster dimetílico del ácido (2,2-dimetil-[1,3]dioxan-5-ilmetil)-fosfónico (6a)



El compuesto de yodo (5a) obtenido en el ejemplo de síntesis C1-1 (500.0 mg) se disolvió en 3.9 ml de DMF. Entonces, se añadieron adicionalmente 902.1 mg de carbonato de rubidio y 360 μl de fosfito de dimetilo, seguido de agitación a 50°C durante 24 horas. La DMF en la disolución de reacción se separó por destilación a presión reducida, y se añadieron 10 ml de tolueno al residuo obtenido. Entonces se filtró un sólido blanco. Después de que el sólido blanco se lavó adicionalmente con 10 ml de tolueno, el filtrado resultante se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó con cromatografía sobre gel de sílice (cloroformo:metanol = 10:1) para obtener 280.7 mg de compuesto dimetílico del ácido fosfónico (6a) (rendimiento: 60%).

Ejemplo de síntesis D3-4 (etapa D: R² = metilo, base = carbonato de sodio)

Síntesis de éster dimetílico del ácido (2,2-dimetil-[1,3]dioxan-5-ilmetil)-fosfónico (6a)

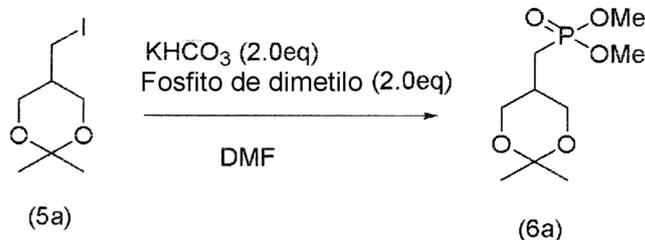


El compuesto de yodo (5a) obtenido en el ejemplo de síntesis C1-1 (500.0 mg) se disolvió en 3.9 ml de DMF. Entonces, se añadieron adicionalmente 414.0 mg de carbonato de sodio y 360 μl de fosfito de dimetilo, seguido de agitación a 50°C durante 24 horas. La DMF en la disolución de reacción se separó por destilación a presión reducida, y se añadieron 10 ml de tolueno al residuo obtenido. Entonces se filtró un sólido blanco. Después de que el sólido blanco se lavó adicionalmente con 10 ml de tolueno, el filtrado resultante se concentró a presión reducida, el residuo se diluyó con tolueno hasta un volumen total de 5 ml, y el rendimiento se determinó cuantitativamente en el líquido. El rendimiento fue 1.2%.

Ejemplo de síntesis D3-5 (etapa D: R² = metilo, base = hidrogenocarbonato de potasio)

Síntesis de éster dimetílico del ácido (2,2-dimetil-[1,3]dioxan-5-ilmetil)-fosfónico (6a)

5



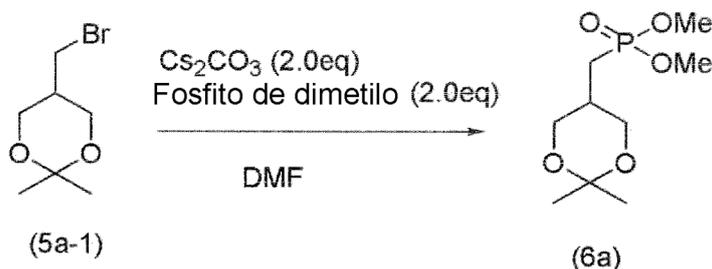
El compuesto de yodo (5a) obtenido en el ejemplo de síntesis C1-1 (500.0 mg) se disolvió en 3.9 ml de DMF. Entonces, se añadieron adicionalmente 391.1 mg de hidrogenocarbonato de potasio y 360 μl de fosfito de dimetilo, seguido de agitación a 50°C durante 24 horas. La DMF en la disolución de reacción se separó por destilación a presión reducida, y se añadieron 10 ml de tolueno al residuo obtenido. Entonces se filtró un sólido blanco. Después de que el sólido blanco se lavó adicionalmente con 10 ml de tolueno, el filtrado resultante se concentró a presión reducida, el residuo se diluyó tolueno hasta un volumen total de 5 ml, y el rendimiento se determinó cuantitativamente en el líquido. El rendimiento fue 3.5%.

10

15

Ejemplo de síntesis D4-1 (etapa D: X = bromo)

Síntesis de éster dimetílico del ácido (2,2-dimetil-[1,3]dioxan-5-ilmetil)-fosfónico (6a)



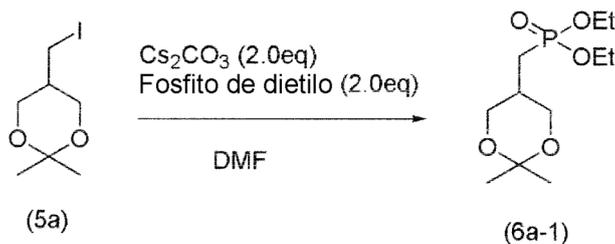
20

El compuesto de bromo (5a-1) obtenido en el ejemplo de síntesis C3-1 (93.7 mg) se disolvió en 0.9 ml de DMF. Entonces, se añadieron adicionalmente 292 mg de carbonato de cesio y 82.1 μl de fosfito de dimetilo, seguido de agitación a 50°C durante 4 horas. La DMF en la disolución de reacción se separó por destilación a presión reducida, y se añadieron 5 ml de tolueno al residuo obtenido. Entonces se filtró un sólido blanco. Después de que el sólido blanco se lavó adicionalmente con 10 ml de tolueno, el filtrado resultante se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó con cromatografía sobre gel de sílice (cloroformo:metanol = 10:1) para obtener 89.3 mg de compuesto dimetílico del ácido fosfónico (6a) (rendimiento: 84%).

25

Ejemplo de síntesis D5-1 (etapa D: R¹ = etilo)

Síntesis de éster etílico del ácido (2,2-dimetil-[1,3]dioxan-5-ilmetil)-fosfónico (6a-1)



35

El compuesto de yodo (5a) obtenido en el ejemplo de síntesis C1-1 (2.00 g) se disolvió en 15.6 ml de DMF. Entonces, se añadieron adicionalmente 5.09 g de carbonato de cesio y 2.01 ml de fosfito de dietilo, seguido de agitación a 50°C durante 3 horas. La DMF en la disolución de reacción se separó por destilación a presión reducida,

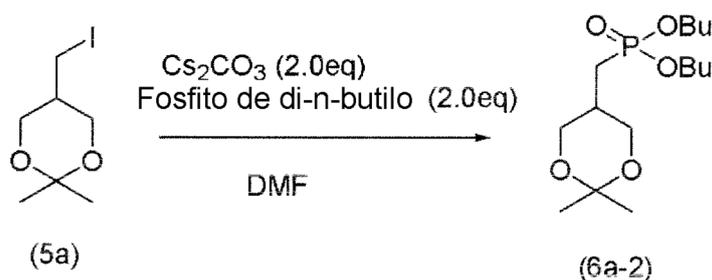
y se añadieron 20 ml de tolueno al residuo obtenido. Entonces se filtró un sólido blanco. Después de que el sólido blanco se lavó adicionalmente con 30 ml de tolueno, el filtrado resultante se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó con cromatografía sobre gel de sílice (cloroformo:metanol = 10:1) para obtener cuantitativamente 2.24 g de compuesto dietílico del ácido fosfónico (6a-1).

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3)

δ : 1.33 (t, $J=7$ Hz, 6H), 1.42 (s, 3H), 1.42 (s, 3H), 1.76 (dd, $J=19$, 7 Hz, 2H), 2.18 (m, 1H), 3.66 (dd, $J=11.5$, 7.5 Hz, 2H), 4.00 (dd, $J=11.5$, 4 Hz, 2H), 4.10 (m, 4H)

Ejemplo de síntesis D5-2 (etapa D: $\text{R}^1 = \text{n-butilo}$)

Síntesis de éster etílico del ácido (2,2-dimetil-[1,3]dioxan-5-ilmetil)-fosfónico (6a-2)



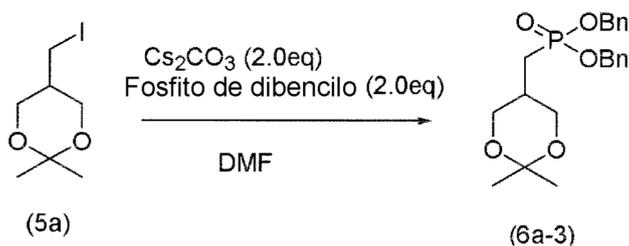
El compuesto de yodo (5a) obtenido en el ejemplo de síntesis C1-1 (2.00 g) se disolvió en 15.6 ml de DMF. Entonces, se añadieron adicionalmente 5.09 g de carbonato de cesio y 3.05 ml de fosfito de dibutilo, seguido de agitación a 50°C durante 3 horas. La DMF en la disolución de reacción se separó por destilación a presión reducida, y se añadieron 20 ml de tolueno al residuo obtenido. Entonces se filtró un sólido blanco. Después de que el sólido blanco se lavó adicionalmente con 20 ml de tolueno, el filtrado resultante se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó con cromatografía sobre gel de sílice (cloroformo:metanol = 10:1) para obtener cuantitativamente 2.74 g de compuesto dibutílico del ácido fosfónico (6a-2).

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3)

δ : 0.94 (t, $J=7.5$ Hz, 6H), 1.40 (tq, $J=7.5$, 7.5 Hz, 4H), 1.42 (s, 6H), 1.65 (tt, $J=8$, 8 Hz, 4H), 1.75 (dd, $J=19$, 7 Hz, 2H), 2.17 (m, 1H), 3.66 (dd, $J=11.5$, 7.5 Hz, 2H), 4.03 (m, 6H)

Ejemplo de síntesis D5-3 (etapa D: $\text{R}^1 = \text{etilo}$)

Síntesis de éster etílico del ácido (2,2-dimetil-[1,3]dioxan-5-ilmetil)-fosfónico (6a-3)



El compuesto de yodo (5a) obtenido en el ejemplo de síntesis C1-1 (1.00 g) se disolvió en 7.8 ml de DMF. Entonces, se añadieron adicionalmente 2.54 g de carbonato de cesio y 1.74 ml de fosfito de dibencilo, seguido de agitación a 50°C durante 3 horas. La DMF en la disolución de reacción se separó por destilación a presión reducida, y se añadieron 10 ml de tolueno al residuo obtenido. Entonces se filtró un sólido blanco. Después de que el sólido blanco se lavó adicionalmente con 20 ml de tolueno, el filtrado resultante se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó con cromatografía sobre gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = 1:2) para obtener cuantitativamente 1.58 g de compuesto bencilico del ácido fosfónico (6a-3).

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3)

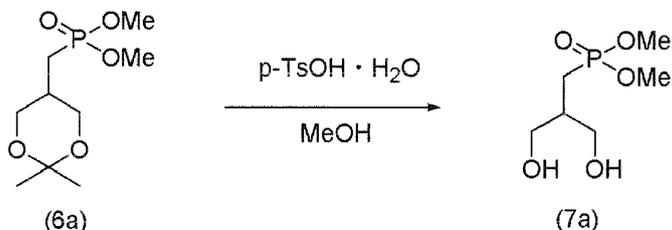
δ : 1.38 (s, 3H), 1.39 (s, 3H), 1.77 (dd, $J=19$, 7 Hz, 2H), 2.11 (m, 1H), 3.58 (dd, $J=11.5$, 7 Hz, 2H), 3.93 (dd, 12, 4

Hz, 2H), 5.00 (m, 4H), 7.34 (m, 10H)

Etapa (E)

5 **Ejemplo de síntesis E1-1 (etapa E: R² = metilo)**

Síntesis de éster dimetilico del ácido (2,3-dihidroxiopropil)-fosfónico (7a)



10

El compuesto dimetilico del ácido fosfónico (6a) obtenido en el ejemplo de síntesis D1-1 (5.00 g) se disolvió en 125 ml de metanol, y se le añadieron adicionalmente 798.5 mg de ácido p-toluenosulfónico monohidratado, seguido de agitación a 20°C durante 3 horas. La reacción se detuvo con 640 µl de trietilamina, y el metanol en la disolución de reacción se separó por destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó con cromatografía sobre gel de sílice (cloroformo:metanol = 10:1) para obtener 3.82 g de compuesto diólico (7a) (rendimiento: 92%).

15

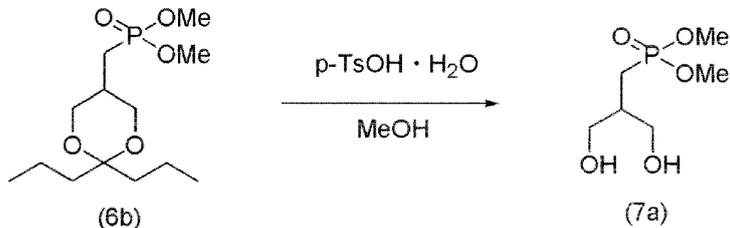
RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃)

δ: 1.93 (dd, J=18.5, 7 Hz, 2H), 2.13 (m, 1H), 2.87 (dd, J=6, 6 Hz, 2H), 3.77 (m, 10H)

20

Ejemplo de síntesis E1-2 (etapa E: R² = n-propilo)

Síntesis de 2-(dimetilfosfono)metil-1,3-propanodiol (7a)



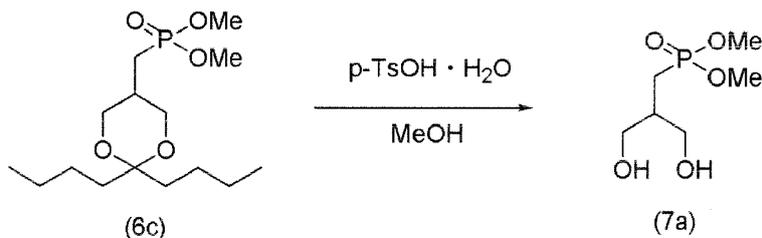
25

El compuesto dimetilico del ácido fosfónico (6b) obtenido en el ejemplo de síntesis D1-2 (687 mg) se disolvió en 4.7 ml de metanol, y se le añadieron adicionalmente 22.0 mg de ácido p-toluenosulfónico monohidratado, seguido de agitación a 20°C durante 3 horas. Entonces, el metanol en la disolución de reacción se separó por destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó con cromatografía sobre gel de sílice (cloroformo:metanol = 5:1) para obtener 361 mg de compuesto diólico (7a) (rendimiento: 78%).

30

Ejemplo de síntesis E1-3 (etapa E: R² = butilo)

Síntesis de 2-(dimetilfosfono)metil-1,3-propanodiol (7a)



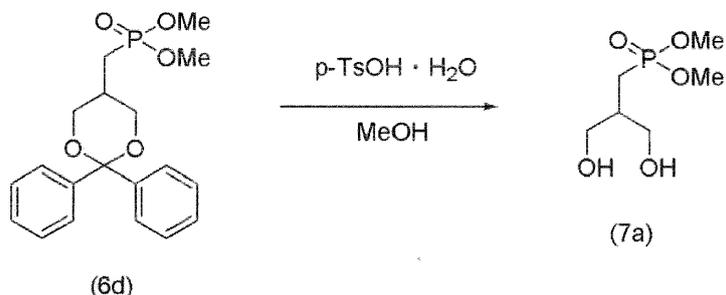
35

El compuesto dimetilico del ácido fosfónico (6c) obtenido en el ejemplo de síntesis D1-3 (80.5 mg) se disolvió en 0.75 ml de metanol, y se le añadieron adicionalmente 2.4 mg de ácido p-toluenosulfónico monohidratado, seguido de agitación a 20°C durante 3 horas. Entonces, el metanol en la disolución de reacción se separó por destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó con cromatografía sobre gel de sílice (cloroformo:metanol = 10:1) para obtener 37.5 mg de compuesto diólico (7a) (rendimiento: 76%).

40

Ejemplo de síntesis E1-4 (etapa E: R² = fenilo)

Síntesis de 2-(dimetilfosfono)metil-1,3-propanodiol (7a)



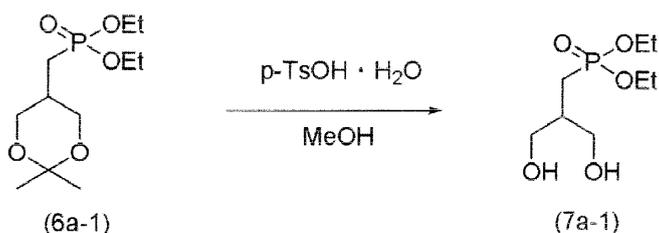
5

El compuesto dimetilico del ácido fosfónico (6d) obtenido en el ejemplo de síntesis D1-4 (621 mg) se disolvió en 5.1 ml de metanol, y se le añadieron adicionalmente 16.3 mg de ácido p-toluenosulfónico monohidratado, seguido de agitación a 0°C durante 15 horas y a 20°C durante 1 hora. Entonces, el metanol en la disolución de reacción se separó por destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó con cromatografía sobre gel de sílice (cloroformo:metanol = 10:1) para obtener 226 mg de compuesto diólico (7a) (rendimiento: 67%).

10

Ejemplo de síntesis E2-1 (etapa E: R² = etilo)

15 Síntesis de 2-(dietilfosfono)metil-1,3-propanodiol (7a-1)



20

El compuesto dietílico del ácido fosfónico (6a-1) obtenido en el ejemplo de síntesis D5-1 (2.00 g) se disolvió en 15 ml de metanol, y se le añadieron adicionalmente 428.6 mg de ácido p-toluenosulfónico monohidratado, seguido de agitación a 20°C durante 3 horas, y después a 0°C toda la noche. El metanol en la disolución de reacción se separó por destilación a presión reducida, y el residuo resultante se purificó con cromatografía sobre gel de sílice (cloroformo:metanol = 5:1) para obtener 1.69 g de compuesto diólico (7a-1) (rendimiento: 99%).

25

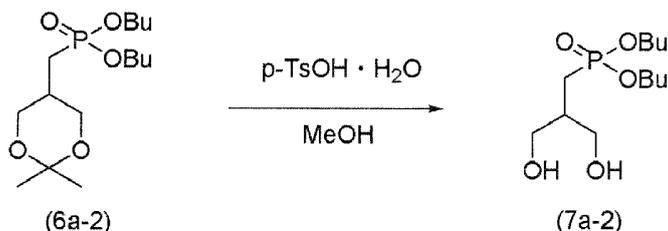
RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃)

δ: 1.34 (t, J=7 Hz, 6H), 1.91 (dd, J=18.5, 7 Hz, 2H), 2.14 (m, 1H), 3.20 (br, grupo hidroxilo), 3.77 (d, J=5 Hz, 4H), 4.12 (m, 4H)

30

Ejemplo de síntesis E2-2 (etapa E: R² = n-butilo)

Síntesis de 2-(dibutilfosfono)metil-1,3-propanodiol (7a-2)



35

El compuesto dibutilico del ácido fosfónico (6a-2) obtenido en el ejemplo de síntesis D5-2 (2.50 g) se disolvió en 15.5 ml de metanol, y se le añadieron adicionalmente 442.5 mg de ácido p-toluenosulfónico monohidratado, seguido de agitación a 20°C durante 8 horas. El metanol en la disolución de reacción se separó por destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó con cromatografía sobre gel de sílice (cloroformo:metanol = 15:1) para obtener 2.13 g de compuesto diólico (7a-2) (rendimiento: 97%).

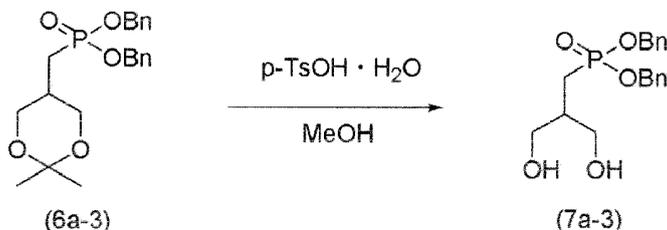
40

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃)

δ : 0.94 (t, J=7.5 Hz, 6H), 1.41 (tq, J=7.5, 7.5 Hz, 4H), 1.66 (tt, J=8, 8 Hz, 4H), 1.90 (dd, J=19, 7 Hz, 2H), 2.12 (m, 1H), 3.76 (m, 4H), 4.04 (m, 4H)

5 Ejemplo de síntesis E2-3 (etapa E: R² = bencilo)

Síntesis de 2-(dibencilfosono)metil-1,3-propanodiol (7a-3)



10

El compuesto dibencilico del ácido fosfónico (6a-3) obtenido en el ejemplo de síntesis D5-3 (1.58 g) se disolvió en 8.1 ml de metanol, y se le añadieron adicionalmente 230.9 mg de ácido p-toluenosulfónico monohidratado, seguido de agitación a 20°C durante 3 horas, y después a 0°C toda la noche. El metanol en la disolución de reacción se separó por destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó con cromatografía sobre gel de sílice (cloroformo:metanol = 10:1) para obtener 1.27 g de compuesto diólico (7a-3) (rendimiento: 89%).

15

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃)

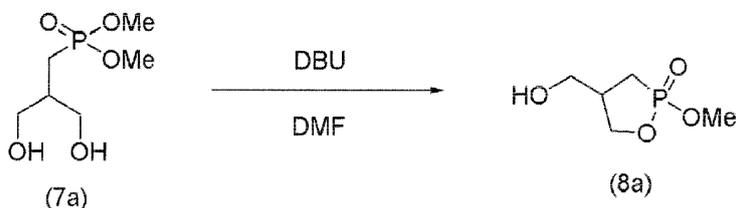
δ : 1.92 (dd, J=19, 7 Hz, 2H), 2.05 (m, 1H), 3.70 (m, 4H), 5.01 (m, 4H), 7.34 (m, 10H)

20

Etapa (F)

Ejemplo de síntesis F1-1 (etapa F: base = DBU, disolvente = DMF)

25 Síntesis de (2-metoxi-2-oxo-2λ⁵-[1,2]oxafosforan-4-il)metanol (8a)



30

El compuesto diólico (7a) obtenido en el ejemplo de síntesis E1-1 (200.0 mg) se disolvió en 4 ml de DMF, y se le añadieron adicionalmente 45.3 μl de DBU, seguido de agitación a 20°C durante 3 horas. Entonces, se añadieron 57.6 mg de ácido p-toluenosulfónico monohidratado a la mezcla de reacción, para detener la reacción, y la DMF en la disolución de reacción se separó por destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó con cromatografía sobre gel de sílice (cloroformo:metanol = 9:1) para obtener 147.1 mg de compuesto de ácido fosfónico cíclico (8a) (rendimiento: 88%).

35

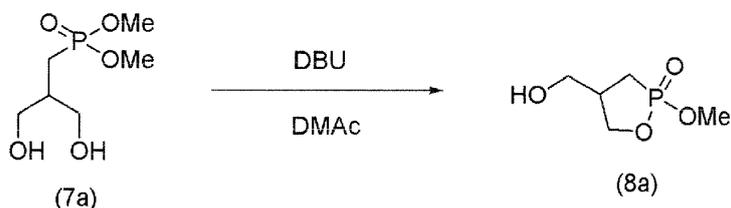
RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃)

δ : 1.73-2.07 (m, 3H), 2.35 (dd, J=5, 5 Hz, 1H), 2.68-2.88 (m, 1H), 3.65-3.73 (m, 2H), 3.79 (dd, J=11, 3.5 Hz, 3H), 3.89-4.37 (m, 2H)

40

Ejemplo de síntesis F1-2 (etapa F: base = DBU, disolvente = DMAc)

Síntesis de (2-metoxi-2-oxo-2λ⁵-[1,2]oxafosforan-4-il)metanol (8a)

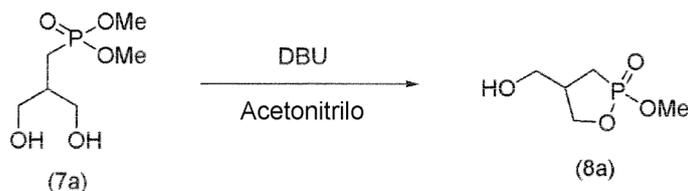


45

El compuesto diólico (7a) obtenido en el ejemplo de síntesis E1-1 (500 mg) se disolvió en 10.2 ml de dimetilformacetamida, y se le añadieron adicionalmente 113 μ l de DBU, seguido de agitación a 20°C durante 3 horas. La reacción se detuvo con 144 mg de ácido p-toluenosulfónico monohidratado, y la dimetilformacetamida en la disolución de reacción se separó por destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó con cromatografía sobre gel de sílice (cloroformo:metanol = 5:1) para obtener 212 mg de compuesto de ácido fosfónico cíclico (8a) (rendimiento: 51%).

Ejemplo de síntesis F1-3 (etapa F: base = DBU, disolvente = acetonitrilo (AN))

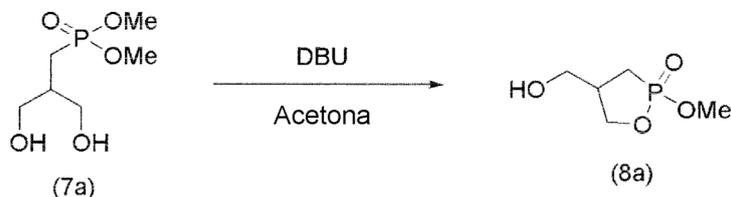
Síntesis de (2-metoxi-2-oxo-2 λ^5 -[1,2]oxafosforan-4-il)metanol (8a)



El compuesto diólico (7a) obtenido en el ejemplo de síntesis E1-1 (500 mg) se disolvió en 10.2 ml de acetonitrilo, y se le añadieron adicionalmente 113 μ l de DBU, seguido de agitación a 20°C durante 3 horas. La reacción se detuvo con 144 mg de ácido p-toluenosulfónico monohidratado, y el acetonitrilo en la disolución de reacción se separó por destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó con cromatografía sobre gel de sílice (cloroformo:metanol = 10:1) para obtener 235 mg de compuesto de ácido fosfónico cíclico (8a) (rendimiento: 56%).

Ejemplo de síntesis F1-4 (etapa F: base = DBU, disolvente = acetona)

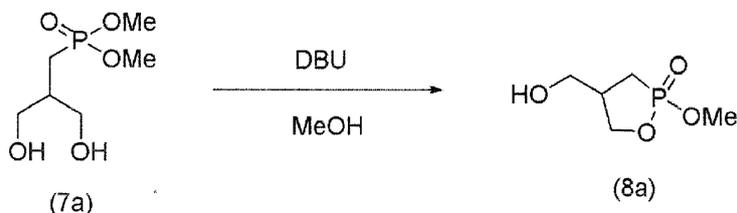
Síntesis de (2-metoxi-2-oxo-2 λ^5 -[1,2]oxafosforan-4-il)metanol (8a)



El compuesto diólico (7a) obtenido en el ejemplo de síntesis E1-1 (500 mg) se disolvió en 10.2 ml de acetona, y se le añadieron adicionalmente 113 μ l de DBU, seguido de agitación a 20°C durante 3 horas. La reacción se detuvo con 144 mg de ácido p-toluenosulfónico monohidratado, y la acetona en la disolución de reacción se separó por destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó con cromatografía sobre gel de sílice (cloroformo:metanol = 10:1) para obtener 224 mg de compuesto de ácido fosfónico cíclico (8a) (rendimiento: 54%).

Ejemplo de síntesis F1-4 (etapa F: base = DBU, disolvente = metanol)

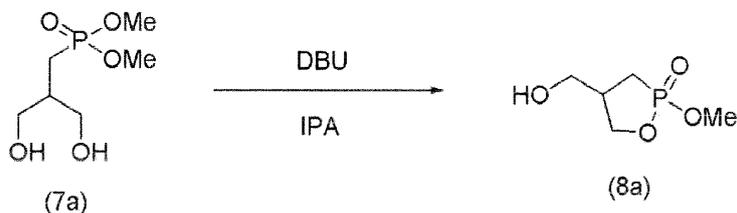
Síntesis de (2-metoxi-2-oxo-2 λ^5 -[1,2]oxafosforan-4-il)metanol (8a)



El compuesto diólico (7a) obtenido en el ejemplo de síntesis E1-1 (500 mg) se disolvió en 10.2 ml de metanol, y se le añadieron adicionalmente 113 μ l de DBU, seguido de agitación a 20°C durante 3 horas. La reacción se detuvo con 144 mg de ácido p-toluenosulfónico monohidratado, y el metanol en la disolución de reacción se separó por destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó con cromatografía sobre gel de sílice (cloroformo:metanol = 10:1) para obtener 86.8 mg de compuesto de ácido fosfónico cíclico (8a) (rendimiento: 21%).

Ejemplo de síntesis F1-5 (etapa F: base = DBU, disolvente = isopropanol)

Síntesis de (2-metoxi-2-oxo-2λ⁵-[1,2]oxafosforan-4-il)metanol (8a)

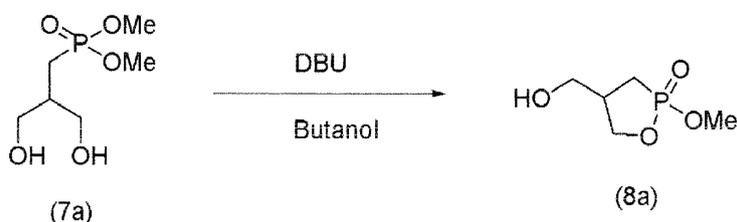


5 El compuesto diólico (7a) obtenido en el ejemplo de síntesis E1-1 (500 mg) se disolvió en 10.2 ml de isopropanol, y se le añadieron adicionalmente 113 μl de DBU, seguido de agitación a 20°C durante 3 horas. La reacción se detuvo con 144 mg de ácido p-toluenosulfónico monohidratado, y el isopropanol en la disolución de reacción se separó por destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó con cromatografía sobre gel de sílice (cloroformo:metanol = 10:1) para obtener 75 mg de compuesto de ácido fosfónico cíclico (8a) (rendimiento: 18%).

10

Ejemplo de síntesis F1-6 (etapa F: base = DBU, disolvente = butanol)

Síntesis de (2-metoxi-2-oxo-2λ⁵-[1,2]oxafosforan-4-il)metanol (8a)



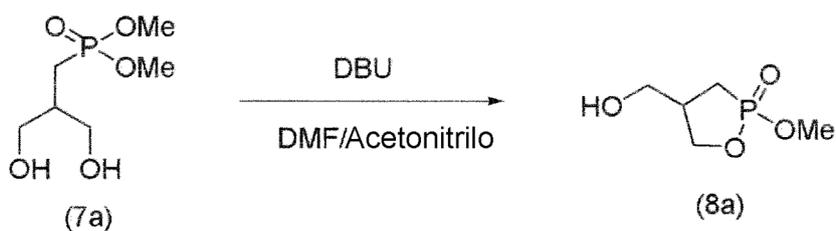
15

El compuesto diólico (7a) obtenido en el ejemplo de síntesis E1-1 (500 mg) se disolvió en 10.2 ml de butanol, y se le añadieron adicionalmente 113 μl de DBU, seguido de agitación a 20°C durante 3 horas. La reacción se detuvo con 144 mg de ácido p-toluenosulfónico monohidratado, y el butanol en la disolución de reacción se separó por destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó con cromatografía sobre gel de sílice (cloroformo:metanol = 10:1) para obtener 121 mg de compuesto de ácido fosfónico cíclico (8a) (rendimiento: 29%).

20

Ejemplo de síntesis F1-7 (etapa F: base = DBU, disolvente = DMF/acetonitrilo)

25 Síntesis de (2-metoxi-2-oxo-2λ⁵-[1,2]oxafosforan-4-il)metanol (8a)



30

El compuesto diólico (7a) obtenido en el ejemplo de síntesis E1-1 (500 mg) se disolvió en 5.1 ml de DMF y 5.1 ml de acetonitrilo. Entonces, se le añadieron adicionalmente 113 μl de DBU, seguido de agitación a 20°C durante 3 horas. La reacción se detuvo con 144 mg de ácido p-toluenosulfónico monohidratado, y la DMF y el acetonitrilo en la disolución de reacción se separaron por destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó con cromatografía sobre gel de sílice (cloroformo:metanol = 10:1) para obtener 170 mg de compuesto de ácido fosfónico cíclico (8a) (rendimiento: 41%).

35

Ejemplo de síntesis F2-1 (etapa F: base = DBU (0.3 eq.), disolvente = DMF)

Síntesis de (2-metoxi-2-oxo-2λ⁵-[1,2]oxafosforan-4-il)metanol (8a)



El compuesto diólico (7a) obtenido en el ejemplo de síntesis E1-1 (500.0 mg) se disolvió en 10 ml de DMF, y se le añadieron adicionalmente 113 µl de DBU, seguido de agitación a 20°C durante 3 horas. La reacción se detuvo con 144 mg de ácido p-toluenosulfónico monohidratado, y la DMF se separó por destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó con cromatografía sobre gel de sílice (cloroformo:metanol = 15:1) para obtener 304.7 mg de compuesto de ácido fosfónico cíclico (8a) (rendimiento: 73%).

Ejemplo de síntesis F2-2 (etapa F: base = DBN (0.3 eq.), disolvente = DMF)

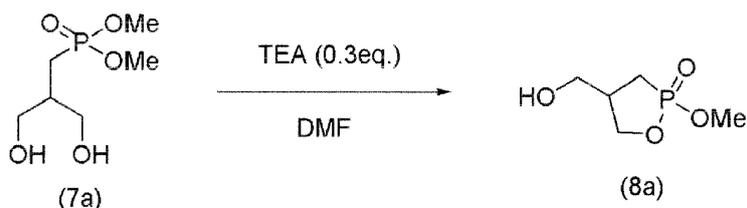
Síntesis de (2-metoxi-2-oxo-2λ⁵-[1,2]oxafosforan-4-il)metanol (8a)



El compuesto diólico (7a) obtenido en el ejemplo de síntesis E1-1 (500.0 mg) se disolvió en 10 ml de DMF, y se le añadieron adicionalmente 90 µl de DBN, seguido de agitación a 20°C durante 4 horas. La reacción se detuvo con 144 mg de ácido p-toluenosulfónico monohidratado, y la DMF en la disolución de reacción se separó por destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó con cromatografía sobre gel de sílice (cloroformo:metanol = 15:1) para obtener 307.2 mg de compuesto de ácido fosfónico cíclico (8a) (rendimiento: 73%).

Ejemplo de síntesis F2-3 (etapa F: base = TEA (0.3 eq.), disolvente = DMF)

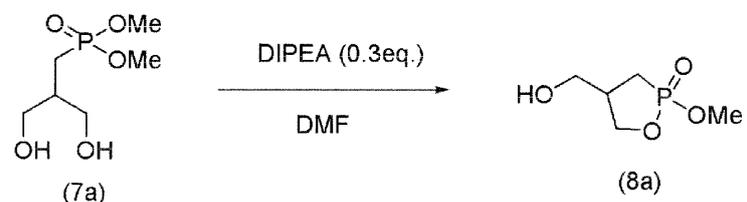
Síntesis de (2-metoxi-2-oxo-2λ⁵-[1,2]oxafosforan-4-il)metanol (8a)



El compuesto diólico (7a) obtenido en el ejemplo de síntesis E1-1 (500.0 mg) se disolvió en 10 ml de DMF, y se le añadieron adicionalmente 105 µl de TEA. Entonces, la mezcla resultante se calentó para incrementar la temperatura de 20°C hasta la temperatura de reflujo, seguido de agitación durante 2.5 horas. La reacción se detuvo con 144 mg de ácido p-toluenosulfónico monohidratado, y la DMF en la disolución de reacción se separó por destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó con cromatografía sobre gel de sílice (cloroformo:metanol = 15:1) para obtener 216.2 mg de compuesto de ácido fosfónico cíclico (8a) (rendimiento: 52%).

Ejemplo de síntesis F2-4 (etapa F: base = DIPEA (0.3 eq.), disolvente = DMF)

Síntesis de (2-metoxi-2-oxo-2λ⁵-[1,2]oxafosforan-4-il)metanol (8a)

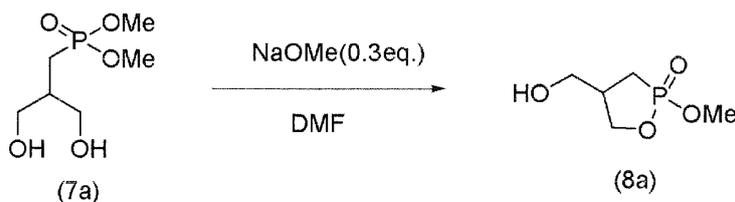


El compuesto diólico (7a) obtenido en el ejemplo de síntesis E1-1 (500.0 mg) se disolvió en 10 ml de DMF, y se le

añadieron adicionalmente 132 μ l de DIPEA. Entonces, la mezcla resultante se calentó para incrementar la temperatura de 20°C hasta la temperatura de reflujo, seguido de agitación durante 2.5 horas. La reacción se detuvo con 144 mg de ácido p-toluenosulfónico monohidratado, y la DMF en la disolución de reacción se separó por destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó con cromatografía sobre gel de sílice (cloroformo:metanol = 15:1) para obtener 226.1 mg de compuesto de ácido fosfónico cíclico (8a) (rendimiento: 54%).

Ejemplo de síntesis F2-5 (etapa F: base = NaOMe (0.3 eg.), disolvente = DMF)

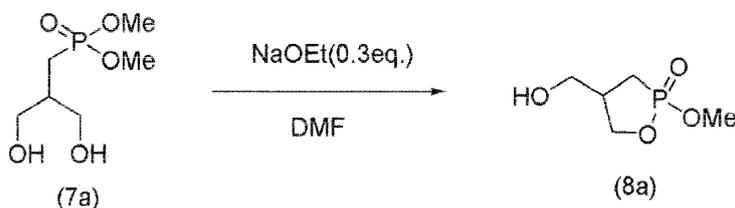
Síntesis de (2-metoxi-2-oxo-2 λ^5 -[1,2]oxafosforan-4-il)metanol (8a)



El compuesto diólico (7a) obtenido en el ejemplo de síntesis E1-1 (500.0 mg) se disolvió en 10 ml de DMF, y se le añadieron adicionalmente 40.9 mg de metóxido de sodio, seguido de agitación a 20°C durante 3 horas. La reacción se detuvo con 144 mg de ácido p-toluenosulfónico monohidratado, y la DMF en la disolución de reacción se separó por destilación a presión reducida. Entonces, se añadieron 10 ml de cloroformo al residuo. Se filtró una sal blanca, y el sólido blanco se lavó con 10 ml de cloroformo, y el filtrado se concentró. El residuo resultante se purificó con cromatografía sobre gel de sílice (cloroformo:metanol = 15:1) para obtener 258.1 mg de compuesto de ácido fosfónico cíclico (8a) (rendimiento: 62%).

Ejemplo de síntesis F2-6 (etapa F: base = NaOEt (0.3 eq.), disolvente = DMF)

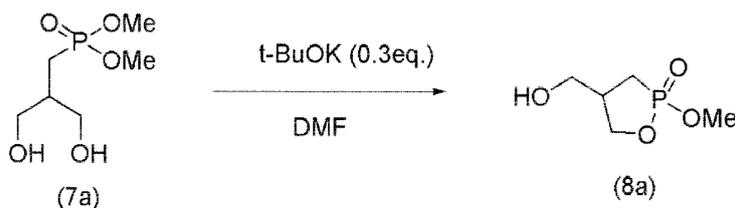
Síntesis de (2-metoxi-2-oxo-2 λ^5 -[1,2]oxafosforan-4-il)metanol (8a)



El compuesto diólico (7a) obtenido en el ejemplo de síntesis E1-1 (770.7 mg) se disolvió en 15.4 ml de DMF, y se le añadieron adicionalmente 79.4 mg de etóxido de sodio, seguido de agitación a 20°C durante 3 horas. La reacción se detuvo con 221.9 mg de ácido p-toluenosulfónico monohidratado, y la DMF en la disolución de reacción se separó por destilación a presión reducida. Entonces, se añadieron 20 ml de cloroformo al residuo. Se filtró una sal blanca, el sólido blanco se lavó con 20 ml de cloroformo, y el filtrado se concentró. El residuo resultante se purificó con cromatografía sobre gel de sílice (cloroformo:metanol = 15:1) para obtener 349.0 mg de compuesto de ácido fosfónico cíclico (8a) (rendimiento: 54%).

Ejemplo de síntesis F2-7 (etapa F: base = t-BuOK (0.3 eg.), disolvente = DMF)

Síntesis de (2-metoxi-2-oxo-2 λ^5 -[1,2]oxafosforan-4-il)metanol (8a)

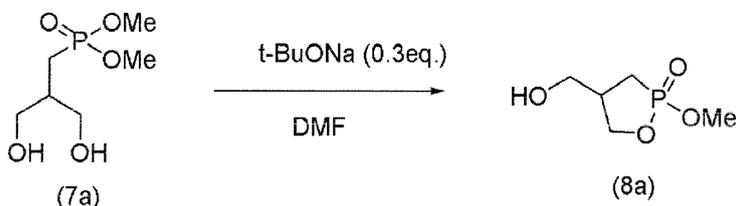


El compuesto diólico (7a) obtenido en el ejemplo de síntesis E1-1 (500.0 mg) se disolvió en 10 ml de DMF, y se le añadieron adicionalmente 84.9 mg de terc-butóxido de potasio, seguido de agitación a 20°C durante 3 horas. La reacción se detuvo con 144 mg de ácido p-toluenosulfónico monohidratado, y la DMF en la disolución de reacción se separó por destilación a presión reducida. Entonces, se añadieron 10 ml de cloroformo al residuo. Se filtró una sal blanca, el sólido blanco se lavó con 10 ml de cloroformo, y el filtrado se concentró. El residuo resultante se purificó con cromatografía sobre gel de sílice (cloroformo:metanol = 15:1) para obtener 193.8 mg de compuesto de

ácido fosfónico cíclico (8a) (rendimiento: 46%).

Ejemplo de síntesis F2-8 (etapa F: base = t-BuONa (0.3 eq.), disolvente = DMF)

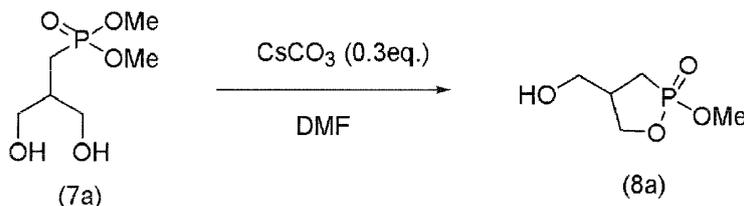
5 Síntesis de (2-metoxi-2-oxo-2λ⁵-[1,2]oxafosforan-4-il)metanol (8a)



10 El compuesto diólico (7a) obtenido en el ejemplo de síntesis E1-1 (500.0 mg) se disolvió en 10 ml de DMF, y se le añadieron adicionalmente 72.7 mg de terc-butóxido de sodio, seguido de agitación a 20°C durante 3 horas. La reacción se detuvo con 144 mg de ácido p-toluenosulfónico monohidratado, y el sólido blanco precipitado se filtró. Después de que el sólido blanco se lavó con 5 ml de DMF, la DMF se separó por destilación del filtrado a presión reducida. Entonces, se añadieron 10 ml de cloroformo al residuo. Se filtró una sal blanca. Después de lavar con 10 ml de cloroformo, el filtrado se concentró. El residuo resultante se purificó con cromatografía sobre gel de sílice (cloroformo:metanol = 15:1) para obtener 200.6 mg de compuesto de ácido fosfónico cíclico (8a) (rendimiento: 48%).

Ejemplo de síntesis F2-9 (etapa F: base = CsCO₃ (0.3 eq.), disolvente = DMF)

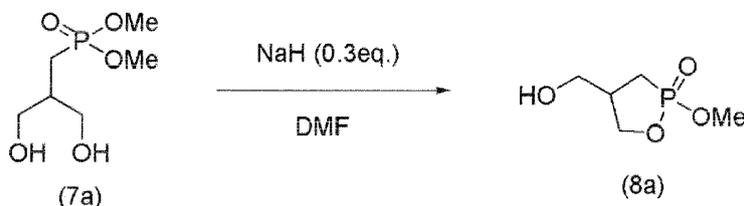
20 Síntesis de (2-metoxi-2-oxo-2λ⁵-[1,2]oxafosforan-4-il)metanol (8a)



25 El compuesto diólico (7a) obtenido en el ejemplo de síntesis E1-1 (500.0 mg) se disolvió en 10 ml de DMF, y se le añadieron adicionalmente 246.6 mg de carbonato de cesio, seguido de agitación a 20°C durante 3 horas. La reacción se detuvo con 144 mg de ácido p-toluenosulfónico monohidratado, y la DMF en la disolución de reacción se separó por destilación a presión reducida. Entonces, se añadieron 10 ml de cloroformo al residuo. Se filtró una sal blanca. Después de que el sólido blanco se lavó con 10 ml de cloroformo, el filtrado se concentró. El residuo resultante se purificó con cromatografía sobre gel de sílice (cloroformo:metanol = 15:1) para obtener 35.1 mg de compuesto de ácido fosfónico cíclico (8a) (rendimiento: 8%).

Ejemplo de síntesis F2-10 (etapa F: base = NaH (0.3 eq.), disolvente = DMF)

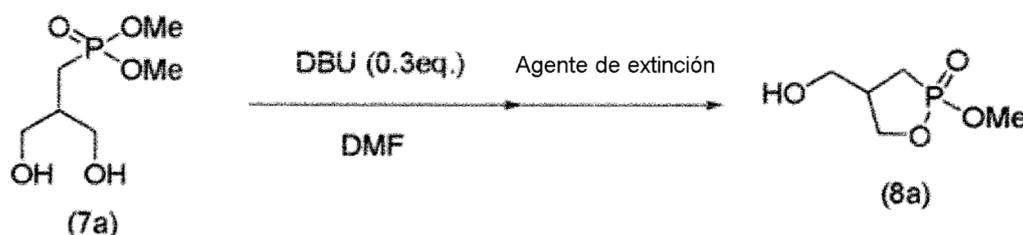
35 Síntesis de (2-metoxi-2-oxo-2λ⁵-[1,2]oxafosforan-4-il)metanol (8a)



40 El compuesto diólico (7a) obtenido en el ejemplo de síntesis E1-1 (500.0 mg) se disolvió en 10 ml de DMF, y se le añadieron adicionalmente 30.3 mg de hidruro de sodio, seguido de agitación a 20°C durante 3 horas. La reacción se detuvo con 144 mg de ácido p-toluenosulfónico monohidratado, y la DMF en la disolución de reacción se separó por destilación a presión reducida. Entonces, se añadieron 10 ml de cloroformo al residuo. Se filtró una sal blanca. Después de que el sólido blanco se lavó con 10 ml de cloroformo, el filtrado se concentró. El residuo resultante se purificó con cromatografía sobre gel de sílice (cloroformo:metanol = 15:1) para obtener 190.2 mg de compuesto de ácido fosfónico cíclico (8a) (rendimiento: 45%).

Ejemplo de síntesis F3-1 (etapa F: agente de extinción = CSA)

Síntesis de (2-metoxi-2-oxo-2λ⁵-[1,2]oxafosforan-4-il)metanol (8a)



5 El compuesto diólico (7a) obtenido en el ejemplo de síntesis E1-1 (500.0 mg) se disolvió en 10 ml de DMF, y se le añadieron adicionalmente 113 μl de DBU, seguido de agitación a 20°C durante 3 horas. La reacción se detuvo con 175.9 mg de ácido canfosulfónico (CSA), y la DMF en la disolución de reacción se separó por destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó con cromatografía sobre gel de sílice (cloroformo:metanol = 15:1) para obtener cuantitativamente 554.2 mg de compuesto de ácido fosfónico cíclico (8a).

10

Ejemplo de síntesis F3-2 (etapa F: agente de extinción = ácido fórmico)

15 El compuesto diólico (7a) obtenido en el ejemplo de síntesis E1-1 (500.0 mg) se disolvió en 10 ml de DMF, y se le añadieron adicionalmente 113 μl de DBU, seguido de agitación a 20°C durante 3 horas. La reacción se detuvo con 30 μl de ácido fórmico, y la DMF en la disolución de reacción se separó por destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó con cromatografía sobre gel de sílice (cloroformo:metanol = 15:1) para obtener 305.6 mg de compuesto de ácido fosfónico cíclico (8a) (rendimiento: 73%).

20 **Ejemplo de síntesis F3-3 (etapa F: agente de extinción = ácido acético)**

25 El compuesto diólico (7a) obtenido en el ejemplo de síntesis E1-1 (500.0 mg) se disolvió en 10 ml de DMF, y se le añadieron adicionalmente 113 μl de DBU, seguido de agitación a 20°C durante 3 horas. La reacción se detuvo con 43 μl de ácido acético, y la DMF en la disolución de reacción se separó por destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó con cromatografía sobre gel de sílice (cloroformo:metanol = 15:1) para obtener 289.6 mg de compuesto de ácido fosfónico cíclico (8a) (rendimiento: 69%).

30 **Ejemplo de síntesis F3-4 (etapa F: agente de extinción = ácido propiónico)**

El compuesto diólico (7a) obtenido en el ejemplo de síntesis E1-1 (500.0 mg) se disolvió en 10 ml de DMF, y se le añadieron adicionalmente 113 μl de DBU, seguido de agitación a 20°C durante 3 horas. La reacción se detuvo con 57 μl de ácido propiónico, y la DMF en la disolución de reacción se separó por destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó con cromatografía sobre gel de sílice (cloroformo:metanol = 15:1) para obtener 303.0 mg de compuesto de ácido fosfónico cíclico (8a) (rendimiento: 72%).

35 **Ejemplo de síntesis F3-5 (etapa F: agente de extinción = ácido butírico)**

40 El compuesto diólico (7a) obtenido en el ejemplo de síntesis E1-1 (500.0 mg) se disolvió en 10 ml de DMF, y se le añadieron adicionalmente 113 μl de DBU, seguido de agitación a 20°C durante 3 horas. La reacción se detuvo con 69 μl de ácido butírico, y la DMF en la disolución de reacción se separó por destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó con cromatografía sobre gel de sílice (cloroformo:metanol = 15:1) para obtener 303.3 mg de compuesto de ácido fosfónico cíclico (8a) (rendimiento: 72%).

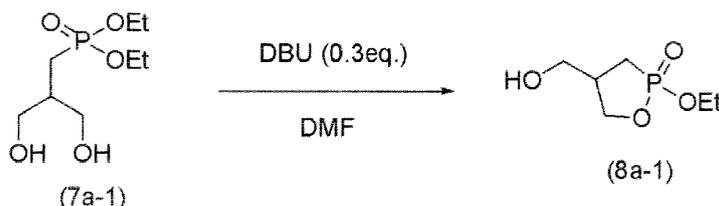
45 **Ejemplo de síntesis F3-6 (etapa F: agente de extinción = ácido trifluoroacético)**

El compuesto diólico (7a) obtenido en el ejemplo de síntesis E1-1 (500.0 mg) se disolvió en 10 ml de DMF, y se le añadieron adicionalmente 113 μl de DBU, seguido de agitación a 20°C durante 3 horas. La reacción se detuvo con 58 μl de ácido trifluoroacético, y la DMF en la disolución de reacción se separó por destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó con cromatografía sobre gel de sílice (cloroformo:metanol = 15:1) para obtener 288.4 mg de compuesto de ácido fosfónico cíclico (8a) (rendimiento: 69%).

50

Ejemplo de síntesis F4-1 (etapa F: base = DBU, disolvente = acetonitrilo (AN))

Síntesis de (2-etoxi-2-oxo-2λ⁵-[1,2]oxafosforan-4-il)metanol (8a-1)



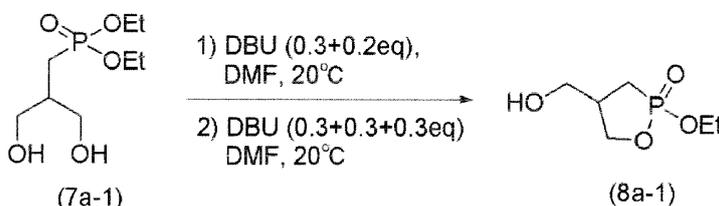
El compuesto diólico (7a-1) obtenido en el ejemplo de síntesis E2-1 (1.50 g) se disolvió en 26.5 ml de DMF, y se le añadieron adicionalmente 297 μ l de DBU, seguido de agitación a 20°C durante 3 horas. Después, se añadieron 200 μ l de DBU a esta disolución, y la mezcla resultante se agitó a 20°C durante 2 horas. Subsiguientemente, la reacción se detuvo con 630.7 mg de ácido p-toluenosulfónico monohidratado, y la DMF en la disolución de reacción se separó por destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó con cromatografía sobre gel de sílice (cloroformo:metanol = 15:1), la fracción obtenida se disolvió nuevamente en 25.1 ml de DMF, y se le añadieron 282 μ l de DBU, seguido de agitación a 20°C durante 4 horas. Después, se añadieron 282 μ l de DBU a esta disolución, y la mezcla resultante se agitó a 20°C durante 3 horas. Adicionalmente, se le añadieron 282 μ l de DBU, y la mezcla resultante se agitó a 20°C durante 3 horas. La reacción se detuvo entonces con 1.08 g de ácido p-toluenosulfónico monohidratado, y la DMF en la disolución de reacción se separó por destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó con cromatografía sobre gel de sílice (cloroformo:metanol = 15:1) para obtener 781.6 mg de compuesto de ácido fosfónico cíclico (8a-1) (rendimiento: 69%).

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3)

δ : 1.35 (t, J=7 Hz, 3H), 1.75 (m, 1H), 1.85 (br, grupo hidroxilo), 2.00 (m, 1H), 2.15 (br, grupo hidroxilo), 2.78 (m, 1H), 3.70 (m, 2H), 3.89-4.36 (m, 4H)

Ejemplo de síntesis F4-2 (etapa F: base = DBU, disolvente = acetonitrilo (AN))

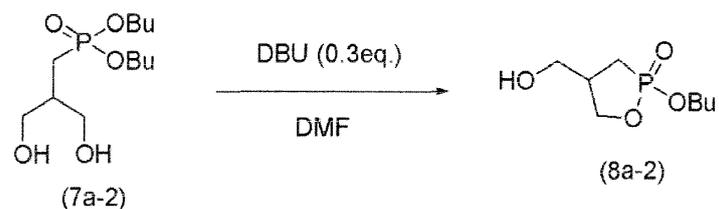
Síntesis de (2-etoxi-2-oxo-2 λ^5 -[1,2]oxafosforan-4-il)metanol (8a-1)



El compuesto diólico (7a-1) obtenido en el ejemplo de síntesis E2-1 (1.50 g) se disolvió en 26.5 ml de DMF, y se le añadieron adicionalmente 297 μ l de DBU, seguido de agitación a 20°C durante 3 horas. Después, se añadieron 200 μ l de DBU a esta disolución, y la mezcla resultante se agitó a 20°C durante 2 horas. Subsiguientemente, la reacción se detuvo con 630.7 mg de ácido p-toluenosulfónico monohidratado, y la DMF en la disolución de reacción se separó por destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó con cromatografía sobre gel de sílice (cloroformo:metanol = 15:1), la fracción obtenida se disolvió nuevamente en 25.1 ml de DMF, y se le añadieron 282 μ l de DBU, seguido de agitación a 20°C durante 4 horas. Después, se añadieron 282 μ l de DBU a esta disolución, y la mezcla resultante se agitó a 20°C durante 3 horas. Adicionalmente, se le añadieron 282 μ l de DBU, y la mezcla resultante se agitó a 20°C durante 3 horas. La reacción se detuvo entonces con 1.08 g de ácido p-toluenosulfónico monohidratado, y la DMF en la disolución de reacción se separó por destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó con cromatografía sobre gel de sílice (cloroformo:metanol = 15:1) para obtener 781.6 mg de compuesto de ácido fosfónico cíclico (8a-1) (rendimiento: 69%).

Ejemplo de síntesis F4-3 (etapa F: R¹ = n-Bu)

Síntesis de (2-butoxi-2-oxo-2 λ^5 -[1,2]oxafosforan-4-il)metanol (8a-2)



El compuesto diólico (7a-2) obtenido en el ejemplo de síntesis E2-2 (1.72 g) se disolvió en 24.4 ml de DMF, y se le añadieron adicionalmente 911 μ l de DBU, seguido de agitación a 60°C durante 5 horas. La reacción se detuvo

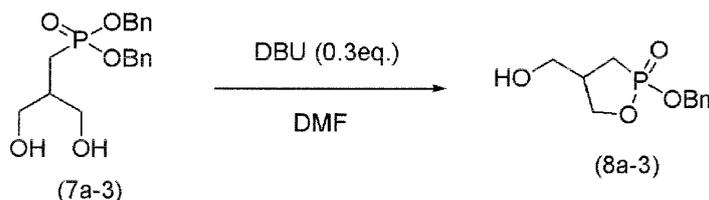
entonces con 1.16 g de ácido p-toluenosulfónico monohidratado, y la DMF en la disolución de reacción se separó por destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó con cromatografía sobre gel de sílice (cloroformo:metanol = 10:1) para obtener 1.03 g de compuesto de ácido fosfónico cíclico (8a-2) (rendimiento: 81%).

5 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃)

δ: 0.94 (t, J=7.5 Hz, 6H), 1.40 (tq, J=7.5, 7.5 Hz, 4H), 1.64-1.79 (m, 3H), 2.00 (m, 1H), 2.36 (br, grupo hidroxilo), 2.69-2.89 (m, 1H), 3.70 (m, 2H), 3.89-4.36 (m, 2H), 4.10 (m, 2H)

10 **Ejemplo de síntesis F4-4 (etapa F: R¹ = bencilo)**

Síntesis de (2-benciloxi-2-oxo-2λ⁵-[1,2]oxafosforan-4-il)metanol (8a-3)



15

El compuesto diólico (7a-3) obtenido en el ejemplo de síntesis E2-3 (350.4 mg) se disolvió en 4 ml de DMF, y se le añadieron adicionalmente 45 μl de DBU, seguido de agitación a 20°C durante 3 horas. Subsiguientemente, la reacción se detuvo con 57.1 mg de ácido p-toluenosulfónico monohidratado, y la DMF en la disolución de reacción se separó por destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó con cromatografía sobre gel de sílice (cloroformo:metanol = 5:1) para obtener 188.5 mg de compuesto de ácido fosfónico cíclico (8a-3) (rendimiento: 78%).

20

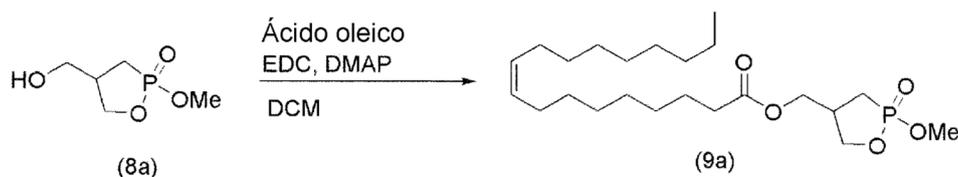
RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃)

25 δ: 1.65-2.06 (m, 2H), 2.66-2.80 (m, 1H), 3.61-3.67 (m, 2H), 3.88-4.36 (m, 2H), 5.12 (m, 2H), 7.33-7.41 (m, 5H)

Etapa (G)

30 **Ejemplo de síntesis G1-1 (etapa G: disolvente = diclorometano)**

Síntesis de éster (9Z)-(2-metoxi-2-oxo-2λ⁵-[1,2]oxafosforan-4-il)metílico del ácido 9-octadecenoico (9a)



35 El compuesto de ácido fosfónico cíclico (8a) obtenido en el ejemplo de síntesis F1-1 (300.0 mg) se disolvió en 6.0 ml de diclorometano. Entonces, se le añadieron adicionalmente 510.1 mg de ácido oleico y 66.2 mg de DMAP, seguido de enfriamiento hasta 0°C. Subsiguientemente, se añadieron 415.4 mg de EDC a esta disolución, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2.5 horas. La reacción se detuvo con 10 ml de ácido clorhídrico 1N, y después de que las capas se separaron, la extracción se llevó a cabo con 10 ml de diclorometano, y nuevamente con 5 ml de diclorometano, seguido del lavado de las fases orgánicas con 10 ml de salmuera al 1%. Después, el diclorometano se separó por destilación a presión reducida, y la purificación se llevó a cabo mediante cromatografía en gel de sílice (solamente acetato de etilo) para obtener 649.8 mg de compuesto de éster de ácido fosfónico (9a) (rendimiento: 84%).

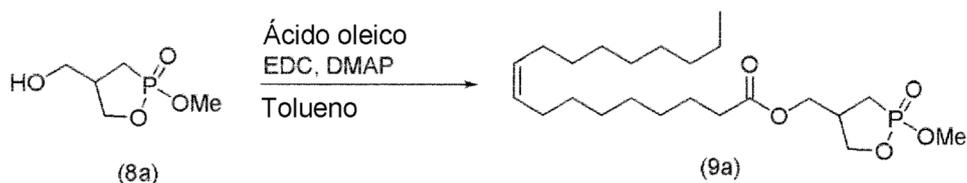
40

45 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃):

δ: 0.88 (t, J=6.5 Hz, 3H), 1.27-1.30 (m, 20H), 1.60-1.76 (m, 3H), 2.01-2.12 (m, 5H), 2.32 (t, J=7.5 Hz, 2H), 2.83-2.97 (m, 1H), 3.78-4.34 (m, 7H), 5.31-5.38 (m, 2H)

50 **Ejemplo de síntesis G1-2 (etapa G: disolvente = tolueno)**

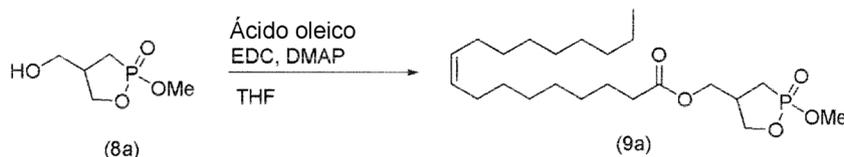
Síntesis de éster (9Z)-(2-metoxi-2-oxo-2λ⁵-[1,2]oxafosforan-4-il)metílico del ácido 9-octadecenoico (9a)



El compuesto de ácido fosfónico cíclico (8a) obtenido en el ejemplo de síntesis F1-1 (300.0 mg) se disolvió en 6.0 ml de tolueno. Entonces, se le añadieron adicionalmente 510.1 mg de ácido oleico y 66.2 mg de DMAP, seguido de enfriamiento hasta 0°C. Subsiguientemente, se añadieron 415.4 mg de EDC a esta disolución, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La reacción se detuvo con 10 ml de ácido clorhídrico 1N, y se le añadieron 2 ml de metanol. Después de que las capas se separaron, la extracción se llevó a cabo 3 veces con 10 ml de tolueno, seguido del lavado de las fases orgánicas con 10 ml de salmuera al 1%. Después, el tolueno se separó por destilación a presión reducida, y la purificación se llevó a cabo mediante cromatografía en gel de sílice (solamente acetato de etilo) para obtener 369.1 mg de compuesto de éster de ácido fosfónico (9a) (rendimiento: 47%).

Ejemplo de síntesis G1-3 (etapa G: disolvente = THF)

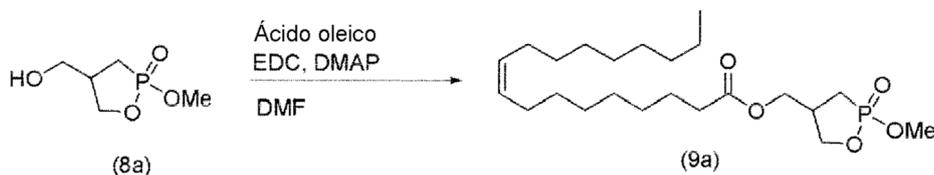
Síntesis de éster (9Z)-(2-metoxi-2-oxo-2λ⁵-[1,2]oxafosforan-4-il)metílico del ácido 9-octadecenoico (9a)



El compuesto de ácido fosfónico cíclico (8a) obtenido en el ejemplo de síntesis F1-1 (300.0 mg) se disolvió en 6.0 ml de tetrahidrofurano. Entonces, se le añadieron adicionalmente 510.1 mg de ácido oleico y 66.2 mg de DMAP, seguido de enfriamiento hasta 0°C. Subsiguientemente, se añadieron 415.4 mg de EDC a esta disolución, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Entonces, el tetrahidrofurano se separó por destilación a presión reducida, y se le añadieron 10 ml de diclorometano y 10 ml de ácido clorhídrico 1N. Después de que la mezcla resultante se separó en capas, la extracción se llevó a cabo dos veces con 10 ml de diclorometano, seguido del lavado de las fases orgánicas con 10 ml de salmuera al 1%. Después, el diclorometano se separó por destilación a presión reducida, y la purificación se llevó a cabo mediante cromatografía en gel de sílice (solamente acetato de etilo) para obtener 509.6 mg de compuesto de éster de ácido fosfónico (9a) (rendimiento: 66%).

Ejemplo de síntesis G1-4 (etapa G: disolvente = DMF)

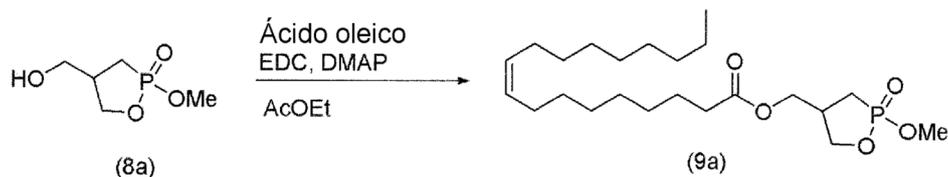
Síntesis de éster (9Z)-(2-metoxi-2-oxo-2λ⁵-[1,2]oxafosforan-4-il)metílico del ácido 9-octadecenoico (9a)



El compuesto de ácido fosfónico cíclico (8a) obtenido en el ejemplo de síntesis F1-1 (300.0 mg) se disolvió en 6.0 ml de N,N-dimetilformamida. Entonces se le añadieron adicionalmente, 510.1 mg de ácido oleico y 66.2 mg de DMAP, seguido de enfriamiento hasta 0°C. Subsiguientemente, se añadieron 415.4 mg de EDC a esta disolución, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2.5 horas. Entonces, la N,N-dimetilformamida se separó por destilación a presión reducida, y se le añadieron 10 ml de diclorometano y 10 ml de ácido clorhídrico 1N. Después de que la mezcla resultante se separó en capas, la extracción se llevó a cabo dos veces con 10 ml de diclorometano, seguido del lavado de las fases orgánicas con 10 ml de salmuera al 1%. Después, el diclorometano se separó por destilación a presión reducida, y la purificación se llevó a cabo mediante cromatografía en gel de sílice (solamente acetato de etilo) para obtener 603.4 mg de compuesto de éster de ácido fosfónico (9a) (rendimiento: 78%).

Ejemplo de síntesis G1-5 (etapa G: disolvente = acetato de etilo)

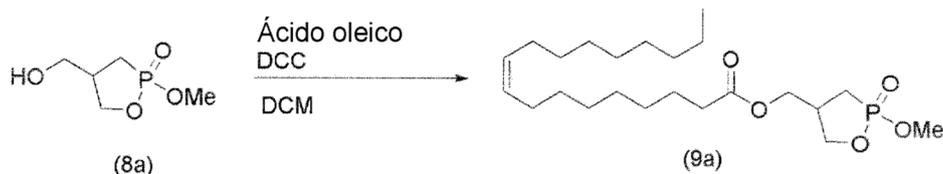
Síntesis de éster (9Z)-(2-metoxi-2-oxo-2λ⁵-[1,2]oxafosforan-4-il)metílico del ácido 9-octadecenoico (9a)



5 El compuesto de ácido fosfónico cíclico (8a) obtenido en el ejemplo de síntesis F1-1 (300.0 mg) se disolvió en 6.0 ml de acetato de etilo. Entonces, se le añadieron adicionalmente 510.1 mg de ácido oleico y 66.2 mg de DMAP, seguido de enfriamiento hasta 0°C. Subsiguientemente, se añadieron 415.4 mg de EDC a esta disolución, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Después de que la reacción se paralizó con 10 ml de ácido clorhídrico 1N, la mezcla resultante se separó en capas, y la extracción se llevó a cabo dos veces con 10 ml de acetato de etilo, seguido del lavado de las fases orgánicas con 10 ml de salmuera al 1%. Después, el acetato de etilo se separó por destilación a presión reducida, y la purificación se llevó a cabo mediante cromatografía en gel de sílice (solamente acetato de etilo) para obtener 568.1 mg de compuesto de éster de ácido fosfónico (9a) (rendimiento: 73%).

15 **Ejemplo de síntesis G2-1 (etapa G: agente de condensación = DCC)**

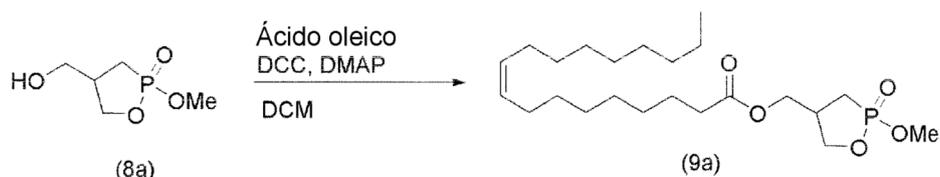
Síntesis de éster (9Z)-(2-metoxi-2-oxo-2λ⁵-[1,2]oxafosforan-4-il)metílico del ácido 9-octadecenoico (9a)



20 El compuesto de ácido fosfónico cíclico (8a) obtenido en el ejemplo de síntesis F1-1 (300.0 mg) se disolvió en 6.0 ml de diclorometano, y se le añadieron adicionalmente 510.1 mg de ácido oleico. Subsiguientemente, la disolución se enfrió hasta 0°C, y se le añadieron 447.2 mg de DCC, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 23 horas. El sólido blanco obtenido se separó por filtración, y se lavó con 3 ml de diclorometano. Después, el filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó con cromatografía sobre gel de sílice (solamente acetato de etilo) para obtener 27.1 mg de compuesto de éster de ácido fosfónico (9a) (rendimiento: 3.5%).

25 **Ejemplo de síntesis G2-2 (etapa G: agente de condensación = DCC, aditivo = DMAP)**

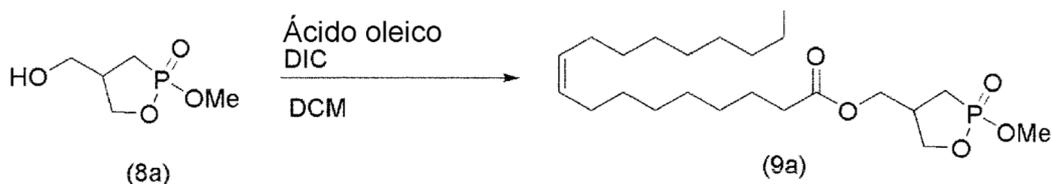
30 Síntesis de éster (9Z)-(2-metoxi-2-oxo-2λ⁵-[1,2]oxafosforan-4-il)metílico del ácido 9-octadecenoico (9a)



35 El compuesto de ácido fosfónico cíclico (8a) obtenido en el ejemplo de síntesis F1-1 (300.0 mg) se disolvió en 6.0 ml de diclorometano. Entonces, se le añadieron 510.1 mg de ácido oleico y 66.2 mg de 4-DMAP, seguido de enfriamiento hasta 0°C. Después, se le añadieron 447.2 mg de DCC, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El sólido blanco obtenido se separó por filtración, y se lavó con 15 ml de diclorometano. Después, el filtrado se concentró a presión reducida, y la purificación se llevó a cabo mediante cromatografía en gel de sílice (solamente acetato de etilo) para obtener 458.0 mg de compuesto de éster de ácido fosfónico (9a) (rendimiento: 59%).

40 **Ejemplo de síntesis G2-3 (etapa G: agente de condensación = DIC)**

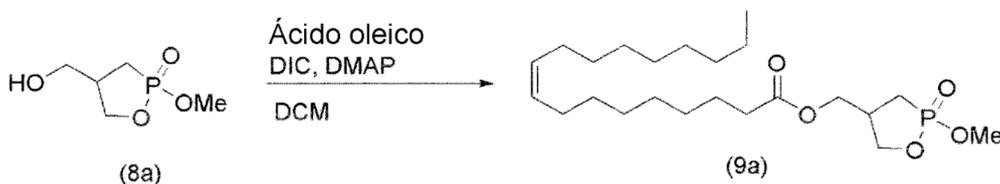
Síntesis de éster (9Z)-(2-metoxi-2-oxo-2λ⁵-[1,2]oxafosforan-4-il)metílico del ácido 9-octadecenoico (9a)



El compuesto de ácido fosfónico cíclico (8a) obtenido en el ejemplo de síntesis F1-1 (300.0 mg) se disolvió en 6.0 ml de diclorometano, y se le añadieron 510.1 mg de ácido oleico, seguido de enfriamiento hasta 0°C. Entonces, se le añadieron 339 µl de DIC, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 días. El sólido blanco obtenido se separó por filtración, y se lavó con 5 ml de diclorometano. Después, el filtrado se concentró a presión reducida, y la purificación se llevó a cabo mediante cromatografía en gel de sílice (solamente acetato de etilo) para obtener 137.8 mg de compuesto de éster de ácido fosfónico (9a) (rendimiento: 18%).

10 Ejemplo de síntesis G2-4 (etapa G: agente de condensación = DIC, aditivo = DMAP)

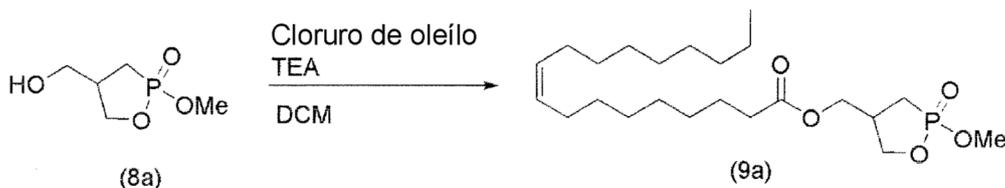
Síntesis de éster (9Z)-(2-metoxi-2-oxo-2λ5-[1,2]oxafosforan-4-il)metílico del ácido 9-octadecenoico (9a)



El compuesto de ácido fosfónico cíclico (8a) obtenido en el ejemplo de síntesis F1-1 (300.0 mg) se disolvió en 6.0 ml de diclorometano. Entonces, se le añadieron 510.1 mg de ácido oleico y 66.2 mg de 4-DMAP, seguido de enfriamiento hasta 0°C. Subsiguientemente, se le añadieron 339 µl de DIC a esta disolución, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 24 horas. El sólido blanco obtenido se separó por filtración, y se lavó con 5 ml de diclorometano. Después, el filtrado se concentró a presión reducida, y la purificación se llevó a cabo mediante cromatografía en gel de sílice (solamente acetato de etilo) para obtener 569.9 mg de compuesto de éster de ácido fosfónico (9a) (rendimiento: 73%).

25 Ejemplo de síntesis G3-1 (etapa G: reacción usando cloruro de oleílo)

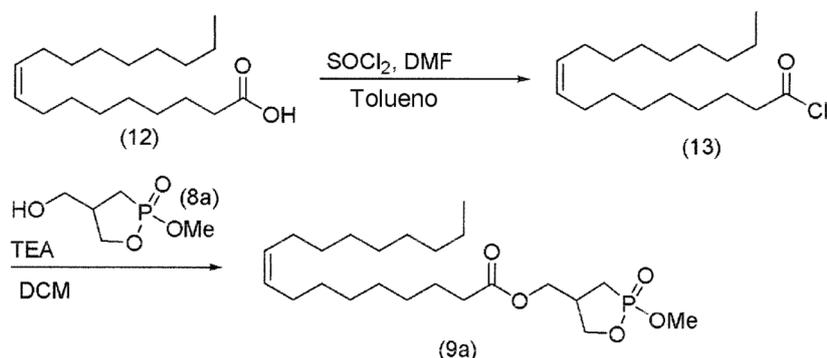
Síntesis de éster (9Z)-(2-metoxi-2-oxo-2λ5-[1,2]oxafosforan-4-il)metílico del ácido 9-octadecenoico (9a)



El compuesto de ácido fosfónico cíclico (8a) obtenido en el ejemplo de síntesis F1-1 (300.0 mg) se disolvió en 6.0 ml de diclorometano, y se le añadieron 376 µl de trietilamina, seguido de enfriamiento hasta 0°C. Entonces, se le añadieron 717 µl de cloruro de oleílo, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 5.5 horas. Después de que la reacción se paralizó con 10 ml de agua, la extracción se llevó a cabo dos veces con 10 ml de diclorometano, seguido del lavado de las fases orgánicas con salmuera al 1%. Entonces, el diclorometano se separó por destilación a presión reducida, y la purificación se llevó a cabo mediante cromatografía en gel de sílice (solamente acetato de etilo) para obtener 658.4 mg de compuesto de éster de ácido fosfónico (9a) (rendimiento: 85%).

40 Ejemplo de síntesis G3-2 (etapa G: reacción usando cloruro de oleílo preparado)

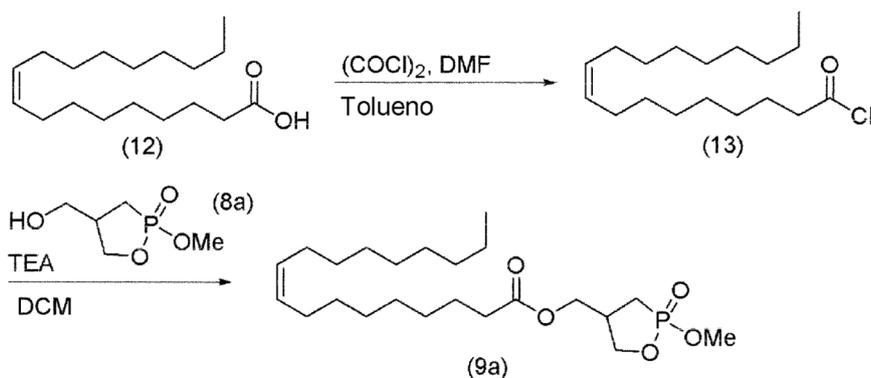
Síntesis de éster (9Z)-(2-metoxi-2-oxo-2λ5-[1,2]oxafosforan-4-il)metílico del ácido 9-octadecenoico (9a)



5 Ácido oleico (510.1 mg) se disolvió en 6.0 ml de tolueno, y se le añadieron 7 μ l de N,N-dimetilformamida y 156 μ l de cloruro de tionilo, seguido de agitación a 40°C durante 2 horas. Subsiguientemente, el tolueno se separó por destilación a presión reducida. Entonces, se añadieron 5 ml de tolueno, el tolueno se separó por destilación nuevamente a presión reducida, y el producto resultante se disolvió en 3.0 ml de diclorometano. Separadamente, se disolvieron 300.0 mg de compuesto de ácido fosfónico cíclico (8a) en 3.0 ml de diclorometano, y se le añadieron adicionalmente 376 μ l de trietilamina. Después de enfriar con hielo, el cloruro de oleílo preparado en diclorometano (3.0 ml) se le añadió gota a gota, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. Después de que la reacción se paralizó con 10 ml de agua, la extracción se llevó a cabo dos veces con 10 ml de diclorometano, y las fases orgánicas se lavaron con salmuera al 1%. El diclorometano se separó por destilación a presión reducida, y la purificación se llevó a cabo mediante cromatografía en gel de sílice (solamente acetato de etilo) para obtener 571.2 mg de compuesto de éster de ácido fosfónico (9a) (rendimiento: 73%).

15 **Ejemplo de síntesis G3-3 (etapa G: reacción usando cloruro de oleílo preparado)**

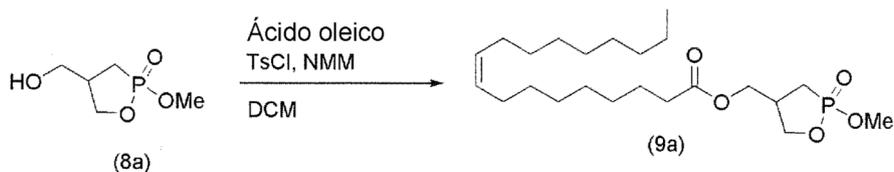
Síntesis de éster (9Z)-(2-metoxi-2-oxo-2 λ 5-[1,2]oxafosforan-4-il)metílico del ácido 9-octadecenoico (9a)



20 Se disolvió ácido oleico (510.1 mg) en 6.0 ml de tolueno, y se le añadieron 7 μ l de N,N-dimetilformamida y 190 μ l de dicloruro de oxalilo. La mezcla resultante se agitó a 40°C durante 3.5 horas, y el tolueno se separó por destilación a presión reducida. Entonces, se añadieron 5 ml de tolueno, el tolueno se separó por destilación nuevamente a presión reducida, y el producto resultante se disolvió en 3.0 ml de diclorometano. Separadamente, se disolvieron 300.0 mg de compuesto de ácido fosfónico cíclico (8a) en 3.0 ml de diclorometano, se le añadieron adicionalmente 376 μ l de trietilamina, y después de enfriar con hielo, el cloruro de ácido preparado con 3.0 ml de diclorometano se le añadió gota a gota, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de que la reacción se paralizó con 10 ml de agua, la extracción se llevó a cabo dos veces con 10 ml de diclorometano, y las fases orgánicas se lavaron con 10 ml de agua. El diclorometano se separó por destilación a presión reducida, y la purificación se llevó a cabo mediante cromatografía en gel de sílice (solamente acetato de etilo) para obtener 515.6 mg de compuesto de éster de ácido fosfónico (9a) (rendimiento: 66%).

35 **Ejemplo de síntesis G4-1 (etapa G: reacción usando cloruro de p-toluenosulfonilo)**

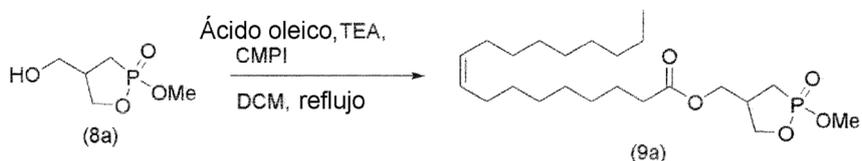
Síntesis de éster (9Z)-(2-metoxi-2-oxo-2 λ 5-[1,2]oxafosforan-4-il)metílico del ácido 9-octadecenoico (9a)



Se disolvió ácido oleico (510.1 mg) en 3.0 ml de diclorometano, y se le añadieron adicionalmente 430 μ l de N-metilimidazol (NMI). Después de enfriar hasta 0°C, la mezcla resultante se agitó a 0°C durante 1 hora. Subsiguientemente, se le añadieron gota a gota 3.0 ml de una disolución de 300.0 mg de compuesto de ácido fosfónico cíclico (8a) en diclorometano, seguido de agitación a 0°C durante 1.5 horas. Después de que la reacción se paralizó con 10 ml de agua, la extracción se llevó a cabo dos veces con 10 ml de diclorometano, y las fases orgánicas se lavaron con salmuera al 1%. El diclorometano se separó por destilación a presión reducida, y la purificación se llevó a cabo mediante cromatografía en gel de sílice (solamente acetato de etilo) para obtener 603.8 mg de compuesto de éster de ácido fosfónico (9a) (rendimiento: 78%).

Ejemplo de síntesis G4-2 (etapa G: reacción usando reactivo de Mukaiyama)

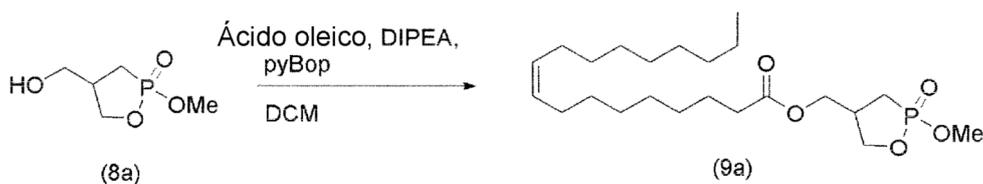
Síntesis de éster (9Z)-(2-metoxi-2-oxo-2 λ 5-[1,2]oxafosforan-4-il)metílico del ácido 9-octadecenoico (9a)



El compuesto de ácido fosfónico cíclico (8a) (421.9 mg) y ácido oleico (717.4 mg) se disolvieron en 8.5 ml de diclorometano. Entonces, se les añadieron adicionalmente 845 μ l de trietilamina y 778.7 mg de yoduro de 2-cloro-1-metilpiridinio (CMPI), seguido de calentamiento a reflujo durante 3 horas. Después de que la reacción se paralizó con 10 ml de agua, la extracción se llevó a cabo dos veces con 10 ml de diclorometano. El diclorometano se separó por destilación a presión reducida, y la purificación se llevó a cabo mediante cromatografía en gel de sílice (solamente acetato de etilo) para obtener 263.8 mg de compuesto de éster de ácido fosfónico (9a) (rendimiento: 34%).

Ejemplo de síntesis G4-3 (etapa G: reacción usando pyBop)

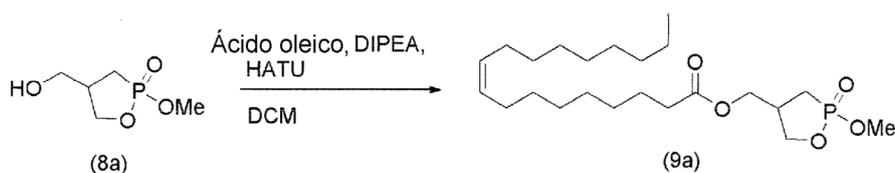
Síntesis de éster (9Z)-(2-metoxi-2-oxo-2 λ 5-[1,2]oxafosforan-4-il)metílico del ácido 9-octadecenoico (9a)



El compuesto de ácido fosfónico cíclico (8a) (200.0 mg) y ácido oleico (340.1 mg) se disolvieron en 4.0 ml de diclorometano, seguido de adición de 420 μ l de diisopropiltilamina. Después de enfriar con hielo, se le añadieron 752 mg de pyBop, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. Después de que la reacción se paralizó con 5 ml de ácido clorhídrico 1N, la extracción se llevó a cabo dos veces con 10 ml y 5 ml de diclorometano, y las fases orgánicas se lavaron con 10 ml de agua. El diclorometano se separó por destilación a presión reducida, y la purificación se llevó a cabo mediante cromatografía en gel de sílice (solamente acetato de etilo) para obtener 513.8 mg de compuesto de éster de ácido fosfónico (9a) (rendimiento: 99%).

Ejemplo de síntesis G4-4 (etapa G: reacción usando HATU)

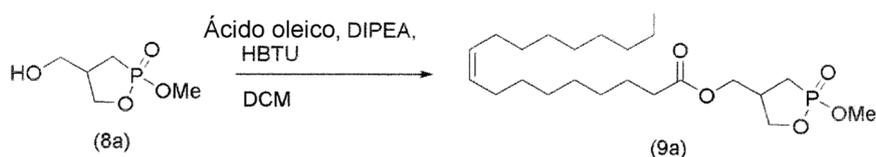
Síntesis de éster (9Z)-(2-metoxi-2-oxo-2 λ 5-[1,2]oxafosforan-4-il)metílico del ácido 9-octadecenoico (9a)



El compuesto de ácido fosfónico cíclico (8a) (300.0 mg) y ácido oleico (510.1 mg) se disolvieron en 6.0 ml de diclorometano, y se les añadieron adicionalmente 630 μ l de diisopropiletilamina. Después de enfriar con hielo, se les añadieron 824.0 mg de HATU, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Después de que la reacción se paralizó con 10 ml de ácido clorhídrico 1N, la extracción se llevó a cabo dos veces con 10 ml de diclorometano, y las fases orgánicas se lavaron con 10 ml de agua. El diclorometano se separó por destilación a presión reducida, y la purificación se llevó a cabo mediante cromatografía en gel de sílice (solamente acetato de etilo) para obtener 513.2 mg de compuesto de éster de ácido fosfónico (9a) (rendimiento: 68%).

Ejemplo de síntesis G4-5 (etapa G: reacción usando HBTU)

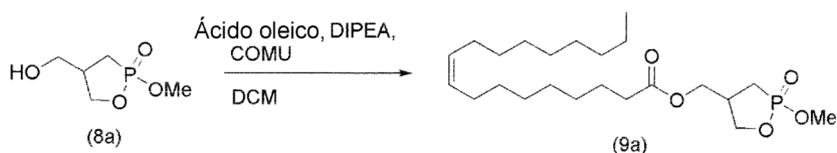
Síntesis de éster (9Z)-(2-metoxi-2-oxo-2 λ 5-[1,2]oxafosforan-4-il)metílico del ácido 9-octadecenoico (9a)



El compuesto de ácido fosfónico cíclico (8a) (300.0 mg) y ácido oleico (510.1 mg) se disolvieron en 6.0 ml de diclorometano, y se les añadieron adicionalmente 630 μ l de diisopropiletilamina. Después de enfriar con hielo, se les añadieron 822.0 mg de HBTU, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6.5 horas. Después de que la reacción se paralizó con 10 ml de ácido clorhídrico 1N, la extracción se llevó a cabo dos veces con 10 ml de diclorometano, y las fases orgánicas se lavaron con 10 ml de agua. El diclorometano se separó por destilación a presión reducida, y la purificación se llevó a cabo mediante cromatografía en gel de sílice (solamente acetato de etilo) para obtener 612.0 mg de compuesto de éster de ácido fosfónico (9a) (rendimiento: 79%).

Ejemplo de síntesis G4-6 (etapa G: reacción usando COMU)

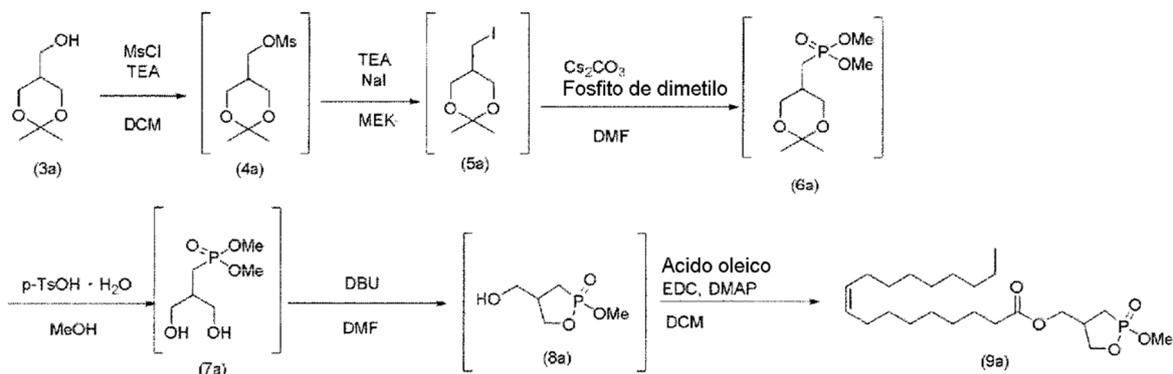
Síntesis de éster (9Z)-(2-metoxi-2-oxo-2 λ 5-[1,2]oxafosforan-4-il)metílico del ácido 9-octadecenoico (9a)



El compuesto de ácido fosfónico cíclico (8a) (300.0 mg) y ácido oleico (510.1 mg) se disolvieron en 6.0 ml de diclorometano, y se les añadieron adicionalmente 630 μ l de diisopropiletilamina. Después de enfriar con hielo, se les añadieron 928.1 mg de COMU, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Subsiguientemente, la reacción se paralizó con 10 ml de ácido clorhídrico 1N, la extracción se llevó a cabo dos veces con 10 ml de diclorometano, y las fases orgánicas se lavaron con 10 ml de agua. El diclorometano se separó por destilación a presión reducida, y la purificación se llevó a cabo mediante cromatografía en gel de sílice (solamente acetato de etilo) para obtener cuantitativamente 778.2 mg de compuesto de éster de ácido fosfónico (9a).

Ejemplo de síntesis G5 (método telescópico)

Síntesis de éster (9Z)-(2-metoxi-2-oxo-2 λ 5-[1,2]oxafosforan-4-il)metílico del ácido 9-octadecenoico (9a)



Etapa B

5 El compuesto (3a) (30.0 g) se disolvió en 456 ml de CH_2Cl_2 , y se le añadieron 42.7 ml de trietilamina, seguido de enfriamiento hasta -20°C . Entonces, se le añadieron 19.1 ml de MsCl, y la mezcla resultante se agitó a -20°C durante 1 hora. La reacción se detuvo con 250 ml de agua, y las capas se separaron, después de lo cual la capa de agua se extrajo con 150 ml de CH_2Cl_2 , y la capa orgánica se lavó con 200 ml de agua.

10 Etapa C

La capa orgánica se concentró a presión reducida, y el residuo obtenido se disolvió en 684 ml de metil etil cetona. Entonces, se le añadieron 1.42 ml de trietilamina y 46.14 g de yoduro de sodio, y la mezcla se dejó reaccionar con calentamiento a reflujo durante 2.5 horas. Después de que la disolución de la reacción se enfrió, la metil etil cetona se separó por destilación a presión reducida, se le añadieron 300 ml de CH_2Cl_2 y 300 ml de agua, y la mezcla resultante se separó en capas. Después de que la capa de agua se extrajo dos veces con 150 ml de CH_2Cl_2 , las capas orgánicas se lavaron con tiosulfato de sodio al 2.5% y 300 ml de bicarbonato de sodio al 0.5% en agua. El producto resultante se separó entonces en capas y se lavó con 300 ml de agua, y la capa orgánica se concentró a presión reducida.

20 Etapa D

El residuo resultante se disolvió en 410 ml de DMF. Entonces, se le añadieron 133.73 g de carbonato de cesio y 37.64 ml de fosfito de dimetilo, y la mezcla se dejó reaccionar a 50°C durante 3 horas. La DMF en la disolución de reacción se separó por destilación a presión reducida, se le añadieron 300 ml de tolueno, y se filtró un sólido blanco.

Etapa E

30 Después de que el sólido blanco se lavó con 150 ml de tolueno, el filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se disolvió en 410 ml de metanol. Entonces, se añadieron 1.95 g de ácido p-toluenosulfónico monohidratado a esta disolución, y la mezcla resultante se agitó a 20°C durante 2 horas.

Etapa F

35 La disolución de la reacción se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se disolvió en 821 ml de DMF. Entonces, se le añadieron 9.21 ml de DBU, y la mezcla resultante se agitó a 20°C durante 3 horas. Después, se añadieron 11.71 g de ácido p-toluenosulfónico monohidratado a esta disolución para detener la reacción, y la DMF se separó por destilación a presión reducida.

Etapa G

45 El residuo resultante se disolvió en 684 ml de CH_2Cl_2 . Entonces, se le añadieron adicionalmente 57.97 g de ácido oleico, 7.52 g de DMAP, y 47.21 g de EDC, y la mezcla se dejó reaccionar a 20°C durante 12 horas. Subsiguientemente, se le añadieron 300 ml de ácido clorhídrico 1N, y la mezcla resultante se separó en capas. La capa de agua se extrajo dos veces con 300 ml de CH_2Cl_2 , y las capas orgánicas se lavaron con 300 ml de agua y después se concentraron. El residuo resultante se purificó con cromatografía sobre gel de sílice (eluido solamente con acetato de etilo) para obtener 61.99 g de compuesto (9a) (rendimiento: 70%) (todas las etapas).

50 Etapa (H)

Ejemplo 1 Producción de cristal de 2ccPA (buen disolvente: agua, disolvente mediocre: acetona)

El éster de ácido fosfónico cíclico (9a) (1.0 g) obtenido por el método de producción del ejemplo de síntesis G5 se disolvió en 11.6 ml de metil etil cetona. Entonces, se le añadieron 522.3 mg de yoduro de sodio, y la mezcla se dejó reaccionar con calentamiento a reflujo durante 14 horas. Después de la reacción, la disolución de la reacción se concentró y después se disolvió a 60°C en 5 ml de agua, seguido de enfriamiento hasta 20°C. Después, a esta disolución se añadieron gota a gota 20 ml de acetona, y la mezcla se envejeció durante 1 hora. El cristal resultante se filtró, se lavó con 30 ml de acetona, y se secó a presión reducida para obtener 651.0 mg de 2ccPA con una pureza de 98.874%.

Lo siguiente muestra el espectro de difracción de rayos X de polvo del cristal blanco de 2ccPA obtenido. El espectro de difracción de rayos X de polvo se obtuvo mediante radiación de cobre de $\lambda = 1.54059 \text{ \AA}$ a través de un monocromador.

d (Espaciamiento interplanar)	Intensidad relativa (I/I ₀)
16.1724	98
9.6675	28
4.9186	21
4.8335	23
4.5164	100
4.1835	14
3.7921	10

Espectro de IR (cm⁻¹): 2920, 2851, 1728, 1204, 1176, 1098, 1012, 774, 744, 721

Punto de fusión: 189°C

Ejemplo 2 Producción de cristal de 2ccPA (buen disolvente: metanol, disolvente mediocre: acetona)

El éster de ácido fosfónico cíclico (9a) (1.0 g) obtenido por el método de producción de G5 se disolvió en 11.6 ml de metil etil cetona. Entonces, se le añadieron 522.3 mg de yoduro de sodio, y la mezcla se dejó reaccionar con calentamiento a reflujo durante 13 horas. Después de la reacción, la disolución de la reacción se concentró y se disolvió a 40°C en 2.5 ml de metanol, seguido de enfriamiento hasta 10°C. Subsiguientemente, a esta disolución se añadieron gota a gota 2.5 ml de acetona. Después de que la temperatura se incrementó hasta 20°C, se le añadieron 7.5 ml de acetona gota a gota, y la mezcla se envejeció durante 1 hora. Después, el cristal resultante se filtró, se lavó con 30 ml de acetona, y se secó a presión reducida para obtener 907.6 mg de 2ccPA con una pureza de 98.880%.

Lo siguiente muestra el espectro de difracción de rayos X de polvo del cristal blanco de 2ccPA obtenido. Este espectro de difracción de rayos X de polvo se obtuvo mediante radiación de cobre de $\lambda = 1.54059 \text{ \AA}$ a través de un monocromador.

d (Espaciamiento interplanar)	Intensidad relativa (I/I ₀)
15.9390	100
9.5838	23
4.9294	22
4.7972	18
4.4982	95
4.1913	19
3.7953	9

Espectro de IR (cm⁻¹): 2920, 2851, 1733, 1209, 1166, 1097, 1013, 774, 738, 722

Punto de fusión: 188°C

Ejemplo 3 Producción de cristal de 2ccPA (buen disolvente: metanol, disolvente mediocre: metil etil cetona)

El éster de ácido fosfónico cíclico (9a) (1.0 g) obtenido por el método de producción de G5 se disolvió en 11.6 ml de metil etil cetona. Entonces, se le añadieron 522.3 mg de yoduro de sodio, y la mezcla se dejó reaccionar con calentamiento a reflujo durante 13 horas. Después de la reacción, la disolución de la reacción se concentró y se disolvió a 40°C en 2.5 ml de metanol, seguido de enfriamiento hasta 10°C. Subsiguientemente, a esta disolución se añadieron gota a gota 2.5 ml de metil etil cetona. Después de que la temperatura se incrementó hasta 20°C, se le añadieron 7.5 ml de metil etil cetona, y la mezcla se envejeció durante 1 hora. Después, el cristal resultante se filtró, se lavó con 30 ml de metil etil cetona, y se secó a presión reducida para obtener 862.8 mg de 2ccPA con una pureza de 98.944%.

Lo siguiente muestra el espectro de difracción de rayos X de polvo del cristal blanco de 2ccPA obtenido. Este espectro de difracción de rayos X de polvo se obtuvo mediante radiación de cobre de $\lambda = 1.54059 \text{ \AA}$ a través de un monocromador.

d (Espaciamiento interplanar)	Intensidad relativa (I/I ₀)
15.8817	92
9.5631	22
4.9186	24
4.7869	20
4.4937	100
4.1835	19
3.7794	9

5

Espectro de IR (cm⁻¹): 2920, 2851, 1727, 1205, 1175, 1099, 1024, 773, 742, 721

Punto de fusión: 187°C

10 **Ejemplo 4 Producción de cristal de 2ccPA (buen disolvente: metanol, disolvente mediocre: metil isobutil cetona)**

15 El éster de ácido fosfónico cíclico (9a) (1.0 g) obtenido por el método de producción de G5 se disolvió en 11.6 ml de metil etil cetona. Entonces, se le añadieron 522.3 mg de yoduro de sodio, y la mezcla se dejó reaccionar con calentamiento a reflujo durante 12 horas. Después de la reacción, la disolución de la reacción se concentró y se disolvió a 40°C en 2.5 ml de metanol, seguido de enfriamiento hasta 10°C. Subsiguientemente, a esta disolución se añadieron gota a gota 2.5 ml de metil isobutil cetona. Después de que la temperatura se incrementó hasta 20°C, se le añadieron gota a gota 7.5 ml de metil isobutil cetona, y la mezcla se envejeció durante 1 hora. Después, el cristal resultante se filtró, se lavó con 30 ml de metil isobutil cetona, y se secó a presión reducida para obtener 20 819.1 mg de 2ccPA con una pureza de 99.300%.

Lo siguiente muestra el espectro de difracción de rayos X de polvo del cristal blanco de 2ccPA obtenido. Este espectro de difracción de rayos X de polvo se obtuvo mediante radiación de cobre de $\lambda = 1.54059 \text{ \AA}$ a través de un monocromador.

25

d (Espaciamiento interplanar)	Intensidad relativa (I/I ₀)
15.8817	100
9.5631	23
4.9294	10
4.7920	10
4.4982	44
4.1874	10
3.8017	5

Espectro de IR (cm⁻¹): 2920, 2851, 1735, 1210, 1165, 1096, 1012, 776, 738, 722

Punto de fusión: 189°C

30 **Ejemplo 5 Producción de cristal de 2ccPA (buen disolvente: metanol, disolvente mediocre: metil etil cetona:acetona = 1:1)**

35 El éster de ácido fosfónico cíclico (9a) (1.0 g) obtenido por el método de producción de G5 se disolvió en 11.6 ml de metil etil cetona. Entonces, se le añadieron 522.3 mg de yoduro de sodio y se dejó reaccionar con calentamiento a reflujo durante 13.5 horas. Después de la reacción, la disolución de la reacción se concentró y después se disolvió a 40°C en 2.5 ml de metanol, seguido de enfriamiento hasta 10°C. Después, a esta disolución se añadieron gota a gota 2.5 ml de una mezcla líquida de acetona y metil etil cetona. Después de que la temperatura se incrementó hasta 20°C, se le añadieron gota a gota 7.5 ml de una mezcla líquida de acetona y metil etil cetona, y la mezcla se envejeció durante 1 hora. Después, el cristal resultante se filtró, se lavó con 30 ml de una mezcla líquida de acetona y metil etil cetona, y se secó a presión reducida para obtener 40 853.8 mg de 2ccPA con una pureza de 98.880%.

Lo siguiente muestra el espectro de difracción de rayos X de polvo del cristal blanco de 2ccPA obtenido. Este espectro de difracción de rayos X de polvo se obtuvo mediante radiación de cobre de $\lambda = 1.54059 \text{ \AA}$ a través de un monocromador.

45

d (Espaciamiento interplanar)	Intensidad relativa (I/I ₀)
15.8817	100
9.5631	23
4.9186	14

d (Espaciamiento interplanar)	Intensidad relativa (I/I ₀)
4.7869	13
4.4937	57
4.1874	14
3.7921	7

Espectro de IR (cm⁻¹): 2920, 2851, 1733, 1209, 1166, 1097, 1013, 775, 738, 722

Ejemplo 6 Producción de cristal de 2ccPA (buen disolvente: etanol, temperatura de cristalización: 10°C)

5 El éster de ácido fosfónico cíclico (9a) (1.0 g) obtenido por el método de producción de G5 se disolvió en 11.6 ml de metil etil cetona. Entonces, se le añadieron 522.3 mg de yoduro de sodio, y la mezcla se dejó reaccionar con calentamiento a reflujo durante 13 horas. Después de la reacción, la disolución de la reacción se concentró y se disolvió a 60°C en 7.5 ml de etanol. La mezcla resultante se enfrió hasta 10°C y se envejeció durante 1 hora.
10 Después, el cristal resultante se filtró, se lavó con 30 ml de acetona, y se secó a presión reducida para obtener 846.6 mg de 2ccPA con una pureza de 98.890%.

15 Lo siguiente muestra el espectro de difracción de rayos X de polvo del cristal blanco de 2ccPA obtenido. Este espectro de difracción de rayos X de polvo se obtuvo mediante radiación de cobre de $\lambda = 1.54059 \text{ \AA}$ a través de un monocromador.

d (Espaciamiento interplanar)	Intensidad relativa (I/I ₀)
15.8248	100
9.5425	24
4.9078	18
4.7920	17
4.4937	78
4.1796	15
3.7762	8

Espectro de IR (cm⁻¹): 2920, 2851, 1728, 1207, 1167, 1097, 1013, 774, 741, 721

20 Punto de fusión: 189°C

Ejemplo 7 Producción de cristal de 2ccPA (buen disolvente: etanol, temperatura de cristalización: 20°C)

25 El éster de ácido fosfónico cíclico (9a) (1.0 g) obtenido por el método de producción de G5 se disolvió en 11.6 ml de metil etil cetona. Entonces, se le añadieron 522.3 mg de yoduro de sodio, y la mezcla se dejó reaccionar con calentamiento a reflujo durante 16 horas. Después de la reacción, la disolución de la reacción se concentró y se disolvió a 65°C en 6 ml de etanol. La mezcla resultante se enfrió hasta 20°C y se envejeció durante 1 hora. Después, el cristal resultante se filtró, se lavó con 30 ml de acetona, y se secó a presión reducida para obtener 783.3 mg de 2ccPA con una pureza de 98.997%.

30 Lo siguiente muestra el espectro de difracción de rayos X de polvo del cristal blanco de 2ccPA obtenido. Este espectro de difracción de rayos X de polvo se obtuvo mediante radiación de cobre de $\lambda = 1.54059 \text{ \AA}$ a través de un monocromador.

d (Espaciamiento interplanar)	Intensidad relativa (I/I ₀)
16.0548	100
9.6046	24
4.9294	7
4.8075	9
4.5073	29
4.2070	7
3.7857	4

35 Espectro de IR (cm⁻¹): 2920, 2851, 1728, 1211, 1175, 1096, 1013, 775, 745, 722

Punto de fusión: 190°C

Ejemplo 8 Producción de cristal de 2ccPA (buen disolvente: etanol, disolvente mediocre: acetona)

40 El éster de ácido fosfónico cíclico (9a) (1.0 g) obtenido por el método de producción de G5 se disolvió en 11.6 ml de metil etil cetona. Entonces, se le añadieron 522.3 mg de yoduro de sodio, y la mezcla se dejó reaccionar con calentamiento a reflujo durante 13 horas. Después de la reacción, la disolución de la reacción se concentró y después se disolvió a 60°C en 6 ml de etanol, seguido de enfriamiento hasta 20°C. Después de que se añadieron
45

gota a gota 6 ml de acetona a esta disolución, la mezcla se envejeció durante 2 horas. Después, el cristal resultante se filtró, se lavó con 30 ml de acetona, y se secó a presión reducida para obtener 786.4 mg de 2ccPA con una pureza de 99.054%.

- 5 Lo siguiente muestra el espectro de difracción de rayos X de polvo del cristal blanco de 2ccPA obtenido. Este espectro de difracción de rayos X de polvo se obtuvo mediante radiación de cobre de $\lambda = 1.54059 \text{ \AA}$ a través de un monocromador.

d (Espaciamento interplanar)	Intensidad relativa (I/I ₀)
15.9967	100
9.6046	24
4.9349	19
4.8023	17
4.5073	76
4.1913	13
3.8017	7

- 10 Espectro de IR (cm⁻¹): 2920, 2851, 1727, 1212, 1172, 1096, 1024, 776, 746, 721

Punto de fusión: 189°C

- 15 **Ejemplo 9 Producción de cristal de 2ccPA (buen disolvente: metanol:etanol = 1:1, disolvente mediocre:acetona)**

El éster de ácido fosfónico cíclico (9a) (1.0 g) obtenido por el método de producción de G5 se disolvió en 11.6 ml de metil etil cetona. Entonces, se le añadieron 522.3 mg de yoduro de sodio, y la mezcla se dejó reaccionar con calentamiento a reflujo durante 13.5 horas. Después de la reacción, la disolución de la reacción se concentró, se disolvió a 60°C en 2.5 ml de una mezcla líquida de metanol y etanol, y se enfrió hasta 10°C. Después de que se le añadieron gota a gota 2.5 ml de acetona, la temperatura se incrementó hasta 20°C, se le añadieron gota a gota 7.5 ml de acetona, y la mezcla se envejeció durante 1 hora. El cristal resultante se filtró, se lavó con 30 ml de acetona, y se secó a presión reducida para obtener 954.2 mg de 2ccPA con una pureza de 98.812%.

- 25 Lo siguiente muestra el espectro de difracción de rayos X de polvo del cristal blanco de 2ccPA obtenido. Este espectro de difracción de rayos X de polvo se obtuvo mediante radiación de cobre de $\lambda = 1.54059 \text{ \AA}$ a través de un monocromador.

d (Espaciamento interplanar)	Intensidad relativa (I/I ₀)
15.8817	100
9.5631	24
4.9294	8
4.7920	8
4.4982	37
4.1913	10
3.8017	5

- 30 Espectro de IR (cm⁻¹): 2920, 2851, 1734, 1210, 1165, 1097, 1012, 775, 738, 722

Punto de fusión: 189°C

- 35 **Ejemplo 10 Producción de cristal de 2ccPA (buen disolvente: 1-propanol, temperatura de cristalización: 10°C)**

El éster de ácido fosfónico cíclico (9a) (1.0 g) obtenido por el método de producción de G5 se disolvió en 11.6 ml de metil etil cetona. Entonces, se le añadieron 522.3 mg de yoduro de sodio, y la mezcla se dejó reaccionar con calentamiento a reflujo durante 13 horas. Después de la reacción, la disolución de la reacción se concentró y se disolvió a 60°C en 7.5 ml de 1-propanol. La mezcla resultante se enfrió hasta 10°C y se envejeció durante 1 hora. Subsiguientemente, el cristal resultante se filtró, se lavó con 70 ml de acetona, y se secó a presión reducida para obtener 645.0 mg de 2ccPA con una pureza de 98.419%.

- 45 Lo siguiente muestra el espectro de difracción de rayos X de polvo del cristal blanco de 2ccPA obtenido. Este espectro de difracción de rayos X de polvo se obtuvo mediante radiación de cobre de $\lambda = 1.54059 \text{ \AA}$ a través de un monocromador.

d (Espaciamento interplanar)	Intensidad relativa (I/I ₀)
15.9967	100
9.6046	24

d (Espaciamiento interplanar)	Intensidad relativa (I/I ₀)
4.9024	7
4.8075	12
4.5027	32
4.1835	7
3.7636	6

Espectro de IR (cm⁻¹): 2920, 2851, 1727, 1207, 1170, 1098, 1014, 774, 745, 721

Punto de fusión: 190°C

5

Ejemplo 11 Producción de cristal de 2ccPA (buen disolvente: 1-propanol, temperatura de cristalización: 20°C)

10 El éster de ácido fosfónico cíclico (9a) (1.0 g) obtenido por el método de producción de G5 se disolvió en 11.6 ml de metil etil cetona. Entonces, se le añadieron 522.3 mg de yoduro de sodio, y la mezcla se dejó reaccionar con calentamiento a reflujo durante 14 horas. Después de la reacción, la disolución de la reacción se concentró y se disolvió a 50°C en 6.0 ml de 1-propanol. La mezcla resultante se enfrió hasta 20°C y se envejeció durante 1 hora. Después, el cristal resultante se filtró, se lavó con 30 ml de acetona, y se secó a presión reducida para obtener 866.5 mg de 2ccPA con una pureza de 98.750%.

15

Lo siguiente muestra el espectro de difracción de rayos X de polvo del cristal blanco de 2ccPA obtenido. Este espectro de difracción de rayos X de polvo se obtuvo mediante radiación de cobre de $\lambda = 1.54059 \text{ \AA}$ a través de un monocromador.

d (Espaciamiento interplanar)	Intensidad relativa (I/I ₀)
16.0548	100
9.6255	24
4.9403	11
4.8023	12
4.5073	51
4.1992	11
3.7985	6

20

Espectro de IR (cm⁻¹): 2920, 2851, 1727, 1205, 1174, 1098, 1023, 773, 743, 721

Punto de fusión: 188°C

25 **Ejemplo 12 Producción de cristal de 2ccPA (buen disolvente: 1-propanol, disolvente mediocre: acetona)**

30 El éster de ácido fosfónico cíclico (9a) (1.0 g) obtenido por el método de producción de G5 se disolvió en 11.6 ml de metil etil cetona. Entonces, se le añadieron 522.3 mg de yoduro de sodio, y la mezcla se dejó reaccionar con calentamiento a reflujo durante 15.5 horas. Después de la reacción, la disolución de la reacción se concentró y se disolvió a 60°C en 6.0 ml de 1-propanol, seguido de enfriamiento hasta 20°C. Entonces, se añadieron gota a gota 6.0 ml de acetona a esta disolución, y la mezcla se envejeció a 20°C durante 1 hora. Después, el cristal resultante se filtró, se lavó con 30 ml de acetona, y se secó a presión reducida para obtener 866.9 mg de 2ccPA con una pureza de 98.902%.

35 Lo siguiente muestra el espectro de difracción de rayos X de polvo del cristal blanco de 2ccPA obtenido. Este espectro de difracción de rayos X de polvo se obtuvo mediante radiación de cobre de $\lambda = 1.54059 \text{ \AA}$ a través de un monocromador.

d (Espaciamiento interplanar)	Intensidad relativa (I/I ₀)
16.0548	100
9.6255	23
4.9349	9
4.8075	10
4.5073	35
4.1952	7
3.7857	4

40 Espectro de IR (cm⁻¹): 2920, 2851, 1727, 1206, 1175, 1097, 1023, 774, 744, 721

Punto de fusión: 187°C

Ejemplo 13 Producción de cristal de 2ccPA (buen disolvente: alcohol isopropílico, temperatura de

cristalización: 20°C)

- 5 El éster de ácido fosfónico cíclico (9a) (1.0 g) obtenido por el método de producción de G5 se disolvió en 11.6 ml de metil etil cetona. Entonces, se le añadieron 522.3 mg de yoduro de sodio, y la mezcla se dejó reaccionar con calentamiento a reflujo durante 15 horas. Después de la reacción, la disolución de la reacción se concentró y se disolvió a 65°C en 6.0 ml de 1-propanol. La mezcla resultante se enfrió hasta 20°C y se envejeció durante 1 hora. Después, el cristal resultante se filtró, se lavó con 30 ml de acetona, y se secó a presión reducida para obtener 942.2 mg de 2ccPA con una pureza de 98.588%.
- 10 Lo siguiente muestra el espectro de difracción de rayos X de polvo del cristal blanco de 2ccPA obtenido. Este espectro de difracción de rayos X de polvo se obtuvo mediante radiación de cobre de $\lambda = 1.54059 \text{ \AA}$ a través de un monocromador.

d (Espaciamiento interplanar)	Intensidad relativa (I/I ₀)
15.9390	80
9.5631	20
4.9186	26
4.7972	21
4.4982	100
4.1874	17
3.7953	9

- 15 Espectro de IR (cm⁻¹): 2920, 2851, 1727, 1212, 1175, 1095, 1023, 776, 746, 722

Punto de fusión: 188°C

20 **Ejemplo 14 Producción de cristal de 2ccPA (buen disolvente: alcohol isopropílico, disolvente mediocre: acetona)**

- 25 El éster de ácido fosfónico cíclico (9a) (1.0 g) obtenido por el método de producción de G5 se disolvió en 11.6 ml de metil etil cetona. Entonces, se le añadieron 522.3 mg de yoduro de sodio, y la mezcla se dejó reaccionar con calentamiento a reflujo durante 14 horas. Después de la reacción, la disolución de la reacción se concentró y se disolvió a 60°C en 6.0 ml de alcohol isopropílico, seguido de enfriamiento hasta 20°C. Entonces, se añadieron gota a gota 6.0 ml de acetona a esta disolución, y la mezcla se envejeció a 20°C durante 1 hora. Después, el cristal resultante se filtró, se lavó con 30 ml de acetona, y se secó a presión reducida para obtener 915.8 mg de 2ccPA con una pureza de 98.761%.
- 30 Lo siguiente muestra el espectro de difracción de rayos X de polvo del cristal blanco de 2ccPA obtenido. Este espectro de difracción de rayos X de polvo se obtuvo mediante radiación de cobre de $\lambda = 1.54059 \text{ \AA}$ a través de un monocromador.

d (Espaciamiento interplanar)	Intensidad relativa (I/I ₀)
15.939	86
9.5838	21
4.9132	25
4.7920	21
4.4937	100
4.1874	17
3.7762	8

- 35 Espectro de IR (cm⁻¹): 2921, 2851, 1727, 1212, 1175, 1095, 1023, 776, 745, 722

Punto de fusión: 187°C

40 **Ejemplo 15 Producción de cristal de 2ccPA (buen disolvente: 1-butanol, disolvente mediocre: acetona)**

- 45 El éster de ácido fosfónico cíclico (9a) (1.0 g) obtenido por el método de producción de G5 se disolvió en 11.6 ml de metil etil cetona. Entonces, se le añadieron 522.3 mg de yoduro de sodio, y la mezcla se dejó reaccionar con calentamiento a reflujo durante 12 horas. Después de la reacción, la disolución de la reacción se concentró y se disolvió a 65°C en 6.0 ml de 1-butanol, seguido de enfriamiento hasta 20°C. Entonces, a esta disolución se añadieron gota a gota 6.0 ml de acetona, y la mezcla se envejeció a 20°C durante 3.5 horas. Después, el cristal resultante se filtró, se lavó con 30 ml de acetona, y se secó a presión reducida para obtener 598.9 mg de 2ccPA con una pureza de 98.773%.
- 50 Lo siguiente muestra el espectro de difracción de rayos X de polvo del cristal blanco de 2ccPA obtenido. Este espectro de difracción de rayos X de polvo se obtuvo mediante radiación de cobre de $\lambda = 1.54059 \text{ \AA}$ a través de

un monocromador.

d (Espaciamento interplanar)	Intensidad relativa (I/I ₀)
15.9967	100
9.6046	25
4.9024	8
4.8075	12
4.4982	36
4.1719	7
3.7293	6

Espectro de IR (cm⁻¹): 2920, 2851, 1728, 1206, 1175, 1097, 1013, 774, 745, 721

Punto de fusión: 189°C

Ejemplo 16 Producción de cristal de 2ccPA (disolvente de la reacción y disolvente de cristalización: acetona)

El éster de ácido fosfónico cíclico (9a) (1.0 g) obtenido por el método de producción de G5 se disolvió en 11.6 ml de acetona. Entonces, se le añadieron 522.3 mg de yoduro de sodio, y la mezcla se dejó reaccionar con calentamiento a reflujo durante 48 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, el cristal resultante se filtró, se lavó con 30 ml de acetona, y se secó a presión reducida para obtener 898.0 mg de 2ccPA con una pureza de 86.921%.

Lo siguiente muestra el espectro de difracción de rayos X de polvo del cristal blanco de 2ccPA obtenido. Este espectro de difracción de rayos X de polvo se obtuvo mediante radiación de cobre de $\lambda = 1.54059 \text{ \AA}$ a través de un monocromador.

d (Espaciamento interplanar)	Intensidad relativa (I/I ₀)
16.0548	100
9.6255	23
4.9349	27
4.8075	21
4.5073	99
4.1992	15
3.8145	8

Espectro de IR (cm⁻¹): 2920, 2851, 1727, 1211, 1175, 1095, 1023, 776, 746, 722

Punto de fusión: 189°C

Ejemplo 17 Producción de cristal de 2ccPA (disolvente de la reacción y disolvente de cristalización: metil etil cetona, disolvente mediocre: acetona)

El éster de ácido fosfónico cíclico (9a) (1.0 g) obtenido por el método de producción de G5 se disolvió en 11.6 ml de acetona. Entonces, se le añadieron 522.3 mg de yoduro de sodio, y la mezcla se dejó reaccionar con calentamiento a reflujo durante 15 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se le añadieron gota a gota 11.6 ml de acetona, y el cristal resultante se filtró, se lavó con 30 ml de acetona, y se secó a presión reducida para obtener 950.7 mg de 2ccPA con una pureza de 98.429%.

Lo siguiente muestra el espectro de difracción de rayos X de polvo del cristal blanco de 2ccPA obtenido. Este espectro de difracción de rayos X de polvo se obtuvo mediante radiación de cobre de $\lambda = 1.54059 \text{ \AA}$ a través de un monocromador.

d (Espaciamento interplanar)	Intensidad relativa (I/I ₀)
15.7684	67
9.5425	16
4.8282	27
4.4802	100
4.1757	16
3.7263	10

Espectro de IR (cm⁻¹): 2920, 2851, 1727, 1211, 1175, 1096, 1015, 775, 744, 722

Punto de fusión: 189°C

Ejemplo 18 Producción de cristal de 2ccPA (disolvente de la reacción y disolvente de cristalización: metil isobutil cetona)

5 El éster de ácido fosfónico cíclico (9a) (1.0 g) obtenido por el método de producción de G5 se disolvió en 11.6 ml de acetona. Entonces, se le añadieron 522.3 mg de yoduro de sodio, y la mezcla se dejó reaccionar con calentamiento a reflujo durante 6 horas. Después de enfriar hasta 10°C y envejecer durante 1 hora, el cristal resultante se filtró, se lavó con 30 ml de acetona, y se secó a presión reducida para obtener 950.7 mg de 2ccPA con una pureza de 20.777%.

10 Lo siguiente muestra el espectro de difracción de rayos X de polvo del cristal blanco de 2ccPA obtenido. Este espectro de difracción de rayos X de polvo se obtuvo mediante radiación de cobre de $\lambda = 1.54059 \text{ \AA}$ a través de un monocromador.

d (Espaciamiento interplanar)	Intensidad relativa (I/I0)
15.9390	100
9.5838	26
4.9132	6
4.8023	8
4.4937	23
4.1641	6
3.7730	4

15 Espectro de IR (cm⁻¹): 2921, 2852, 1731, 1208, 1174, 1094, 1011, 778, 745, 722

Punto de fusión: 187°C

Ejemplo 19 Producción de cristal de 2ccPA (buen disolvente: metanol, disolvente mediocre: acetato de etilo)

20 El éster de ácido fosfónico cíclico (9a) (1.0 g) obtenido por el método de producción de G5 se disolvió en 11.6 ml de metil etil cetona. Entonces, se le añadieron 522.3 mg de yoduro de sodio, y la mezcla se dejó reaccionar con calentamiento a reflujo durante 13 horas. Después de la reacción, la disolución de la reacción se concentró y se disolvió a 40°C en 2.5 ml de metanol, seguido de enfriamiento hasta 10°C. Después, se le añadieron gota a gota 2.5 ml de acetato de etilo. Después de que la temperatura se incrementó hasta 20°C, se añadieron gota a gota 7.5 ml de acetato de etilo, y la mezcla se envejeció durante 1 hora. Después, el cristal resultante se filtró, se lavó con 30 ml de acetato de etilo, y se secó a presión reducida para obtener 719.8 mg de 2ccPA con una pureza de 98.204%.

30 Lo siguiente muestra el espectro de difracción de rayos X de polvo del cristal blanco de 2ccPA obtenido. Este espectro de difracción de rayos X de polvo se obtuvo mediante radiación de cobre de $\lambda = 1.54059 \text{ \AA}$ a través de un monocromador.

d (Espaciamiento interplanar)	Intensidad relativa (I/I0)
15.9390	100
9.5838	22
4.9186	16
4.7920	13
4.4937	62
4.1835	13
3.7921	7

35 Espectro de IR (cm⁻¹): 2920, 2851, 1728, 1208, 1166, 1097, 1013, 773, 738, 722

Punto de fusión: 190°C

Ejemplo 20 Producción de cristal de 2ccPA (buen disolvente: metanol, disolvente mediocre: acetato de butilo)

40 El éster de ácido fosfónico cíclico (9a) (1.0 g) obtenido por el método de producción de G5 se disolvió en 11.6 ml de metil etil cetona. Entonces, se le añadieron 522.3 mg de yoduro de sodio, y la mezcla se dejó reaccionar con calentamiento a reflujo durante 13 horas. Después de la reacción, la disolución de la reacción se concentró y se disolvió a 40°C en 2.5 ml de metanol, seguido de enfriamiento hasta 10°C. Después, se le añadieron gota a gota 2.5 ml de acetato de butilo. Después de que la temperatura se incrementó hasta 20°C, se añadieron gota a gota 7.5 ml de acetato de butilo, y la mezcla se envejeció durante 1 hora. Entonces, el cristal resultante se filtró, se lavó con 30 ml de acetato de butilo, y se secó a presión reducida para obtener 548.0 mg de 2ccPA con una pureza de 98.350%.

50

Lo siguiente muestra el espectro de difracción de rayos X de polvo del cristal blanco de 2ccPA obtenido. Este espectro de difracción de rayos X de polvo se obtuvo mediante radiación de cobre de $\lambda = 1.54059 \text{ \AA}$ a través de un monocromador.

d (Espaciamiento interplanar)	Intensidad relativa (I/I ₀)
15.9390	100
9.5838	23
4.9240	9
4.7920	9
4.4982	36
4.1874	9
3.7921	5

5

Espectro de IR (cm⁻¹): 2920, 2851, 1735, 1210, 1165, 1097, 1012, 776, 738, 722

Punto de fusión: 189°C

10 **Ejemplo 21 Repurificación de 2ccPA (buen disolvente: metanol, disolvente mediocre: metil etil cetona)**

La 2ccPA (3.00 g) obtenida en el ejemplo 2 se disolvió a 40°C en 7.3 ml de metanol, y la disolución se enfrió hasta 10°C. Después de agitar 1 hora, se le añadieron gota a gota 7.3 ml de metil etil cetona. Después, la temperatura se incrementó hasta 20°C, y nuevamente se le añadieron gota a gota 22 ml de metil etil cetona. Después de envejecer 1 hora a 20°C, el cristal resultante se filtró y se lavó con 36 ml de metil etil cetona para obtener 2.55 g de 2ccPA con una pureza de 99.511%.

15

Lo siguiente muestra el espectro de difracción de rayos X de polvo del cristal blanco de 2ccPA obtenido. Este espectro de difracción de rayos X de polvo se obtuvo mediante radiación de cobre de $\lambda = 1.54059 \text{ \AA}$ a través de un monocromador.

20

d (Espaciamiento interplanar)	Intensidad relativa (I/I ₀)
16.0548	100
9.6255	24
4.9186	14
4.7920	14
4.4982	67
4.1835	14
3.7985	8

Espectro de IR (cm⁻¹): 2920, 2851, 1735, 1210, 1165, 1096, 1012, 776, 738, 722

25 Punto de fusión: 189°C

Ejemplo 22 Repurificación de 2ccPA (buen disolvente: metanol, disolvente mediocre: acetato de etilo)

La 2ccPA (3.00 g) obtenida en el ejemplo 2 se disolvió a 40°C en 7.3 ml de metanol, y la disolución se enfrió hasta 10°C. Después de agitar 1 hora, se le añadieron gota a gota 7.3 ml de acetato de etilo. Después, la temperatura se incrementó hasta 20°C, nuevamente se le añadieron gota a gota 22 ml de acetato de etilo, y la mezcla se envejeció a 20°C durante 1 hora. Subsiguientemente, el cristal resultante se filtró y se lavó con 36 ml de acetato de etilo para obtener 2.52 g de 2ccPA con una pureza de 99.610%.

30

Lo siguiente muestra el espectro de difracción de rayos X de polvo del cristal blanco de 2ccPA obtenido. Este espectro de difracción de rayos X de polvo se obtuvo mediante radiación de cobre de $\lambda = 1.54059 \text{ \AA}$ a través de un monocromador.

35

d (Espaciamiento interplanar)	Intensidad relativa (I/I ₀)
16.0548	100
9.6255	24
4.9294	17
4.7972	15
4.5073	74
4.1874	15
3.7985	8

40 Espectro de IR (cm⁻¹): 2920, 2851, 1735, 1210, 1165, 1097, 1012, 776, 738, 722

Punto de fusión: 187°C

Ejemplo 23 Repurificación de 2ccPA (buen disolvente: metanol, disolvente mediocre: 1-propanol)

5 La 2ccPA (3.00 g) obtenida en el ejemplo 2 se disolvió a 40°C en 7.3 ml de metanol, y la disolución se enfrió hasta 10°C. Después de agitar 1 hora, se le añadieron gota a gota 7.3 ml de 1-propanol. Después, la temperatura se incrementó hasta 20°C, nuevamente se añadieron gota a gota 22 ml de 1-propanol, y la mezcla se envejeció a 20°C durante 1 hora. Subsiguientemente, el cristal resultante se filtró y se lavó con 36 ml de 1-propanol para obtener 1.67 g de 2ccPA con una pureza de 99.628%.

10 Lo siguiente muestra el espectro de difracción de rayos X de polvo del cristal blanco de 2ccPA obtenido. Este espectro de difracción de rayos X de polvo se obtuvo mediante radiación de cobre de $\lambda = 1.54059 \text{ \AA}$ a través de un monocromador.

d (Espaciamiento interplanar)	Intensidad relativa (I/I ₀)
16.0548	100
9.6255	24
4.9186	15
4.8075	15
4.4982	67
4.1835	13
3.8049	7

15 Espectro de IR (cm⁻¹): 2920, 2851, 1734, 1210, 1166, 1097, 1012, 775, 738, 722

Punto de fusión: 187°C

Ejemplo 24 Repurificación de 2ccPA (buen disolvente: metanol, disolvente mediocre: acetato de metilo)

20 La 2ccPA (3.00 g) obtenida en el ejemplo 2 se disolvió a 40°C en 7.3 ml de metanol, y la disolución se enfrió hasta 10°C. Después de agitar 1 hora, se le añadieron gota a gota 7.3 ml de acetato de metilo. Después, la temperatura se incrementó hasta 20°C, nuevamente se añadieron gota a gota 22 ml de acetato de metilo, y la mezcla se envejeció a 20°C durante 1 hora. Subsiguientemente, el cristal resultante se filtró y se lavó con 36 ml de acetato de metilo para obtener 2.49 g de 2ccPA con una pureza de 99.559%.

25 Lo siguiente muestra el espectro de difracción de rayos X de polvo del cristal blanco de 2ccPA obtenido. Este espectro de difracción de rayos X de polvo se obtuvo mediante radiación de cobre de $\lambda = 1.54059 \text{ \AA}$ a través de un monocromador.

30

d (Espaciamiento interplanar)	Intensidad relativa (I/I ₀)
15.9967	100
9.6046	23
4.9240	11
4.8023	10
4.4982	44
4.1874	10
3.7985	5

Espectro de IR (cm⁻¹): 2920, 2851, 1735, 1210, 1165, 1097, 1012, 776, 738, 722

Punto de fusión: 189°C

Ejemplo 25 Repurificación de 2ccPA (buen disolvente: metanol, disolvente mediocre: acetato de isopropilo)

40 La 2ccPA (3.00 g) obtenida en el ejemplo 2 se disolvió a 40°C en 7.3 ml de metanol, y la disolución se enfrió hasta 10°C. Después de agitar 1 hora, se le añadieron gota a gota 7.3 ml de acetato de isopropilo. Después, la temperatura se incrementó hasta 20°C, nuevamente se añadieron gota a gota 22 ml de acetato de isopropilo, y la mezcla se envejeció a 20°C durante 1 hora. Subsiguientemente, el cristal resultante se filtró y se lavó con 36 ml de acetato de isopropilo para obtener 2.37 g de 2ccPA con una pureza de 99.549%.

45 Lo siguiente muestra el espectro de difracción de rayos X de polvo del cristal blanco de 2ccPA obtenido. Este espectro de difracción de rayos X de polvo se obtuvo mediante radiación de cobre de $\lambda = 1.54059 \text{ \AA}$ a través de un monocromador.

d (Espaciamiento interplanar)	Intensidad relativa (I/I ₀)
15.9390	100
9.5838	22

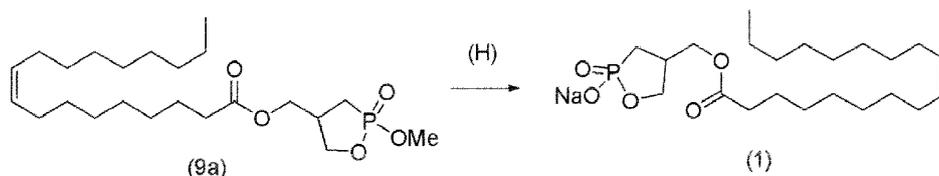
d (Espaciamiento interplanar)	Intensidad relativa (I/I0)
4.9186	10
4.7869	10
4.4937	45
4.1796	10
3.7985	5

Espectro de IR (cm⁻¹): 2920, 2851, 1735, 1210, 1165, 1097, 1012, 776, 738, 722

Punto de fusión: 187°C

5

Ejemplo 26 (Síntesis de 2ccPA - disolvente de la reacción: acetona)



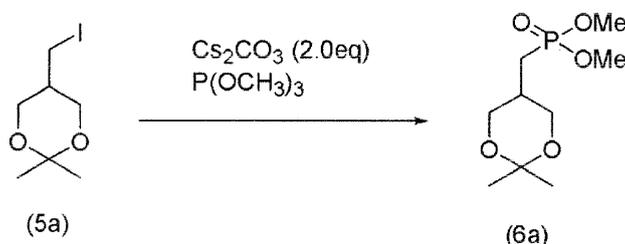
10 El compuesto de éster de ácido fosfónico cíclico (9a) (200 mg) se disolvió en 2.3 ml de acetona. Entonces, se le añadieron 104.5 mg de yoduro de sodio, y la mezcla se dejó reaccionar con calentamiento a reflujo durante 23 horas. Después de enfriar hasta 20°C, el sólido blanco generado se filtró. El cristal resultante se lavó con acetona para obtener así 174.2 mg de cristal blanco de 2ccPA (1) (punto de fusión de 189.6°C).

15 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃)

δ: 0.79 (t, J=6.5 Hz), 1.19-1.23 (m, 20H), 1.36 (m, 1H), 1.51 (br, 2H), 1.79 (m, 1H), 1.93 (br, 4H), 2.26 (t, J=7.5 Hz, 2H), 2.72 (m, 1H), 3.65-4.10 (m, 4H), 5.20-5.28 (m, 2H)

20 Estudio de síntesis según una formulación descrita en los documentos

Ejemplo 1 comparativo: síntesis del éster dimetilico del ácido fosfónico, reacción de Arbuzov

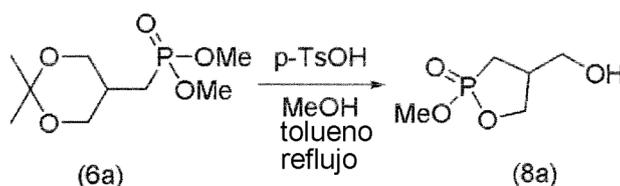


25

El compuesto de yodo (5a) (15.00 g) se disolvió en 105 ml de fosfito de trimetilo, seguido de calentamiento a reflujo durante 14 horas. Entonces, se añadieron nuevamente 210 ml de fosfito de trimetilo, y la mezcla se calentó a reflujo durante 6 horas. Después de concentrar, el residuo resultante se purificó con cromatografía sobre gel de sílice (cloroformo:metanol = 15:1) para obtener 8.34 g de compuesto dimetilico del ácido fosfónico (6a) (rendimiento: 60%), que contenía subproductos con una estructura desconocida.

30

Ejemplo 2 comparativo: síntesis de (2-metoxi-2-oxo-2λ⁵-[1,2]oxafosforan-4-il)metanol, reacción de ciclación



35

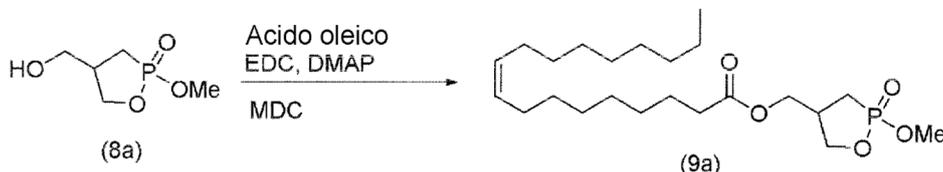
El compuesto dimetilico del ácido fosfónico (6a) (8.34 g) obtenido en el ejemplo 1 comparativo se disolvió en 417 ml de tolueno y 14.1 ml de metanol. Entonces, se le añadieron 1.53 g de ácido p-toluenosulfónico monohidratado, y la mezcla se calentó a reflujo durante 3 horas. Después, el tolueno y el metanol se separaron por destilación a presión reducida, y se llevó a cabo la cromatografía en gel de sílice (cloroformo:metanol = 15:1) para obtener 2.44

40

g de compuesto de ácido fosfónico cíclico (8a) (rendimiento: 42%).

Ejemplo 3 comparativo: síntesis de éster (2-metoxi-2-oxo-2λ⁵-[1,2]oxafosforan-4-il)metílico del ácido 9-octadecenoico, reacción de condensación

5



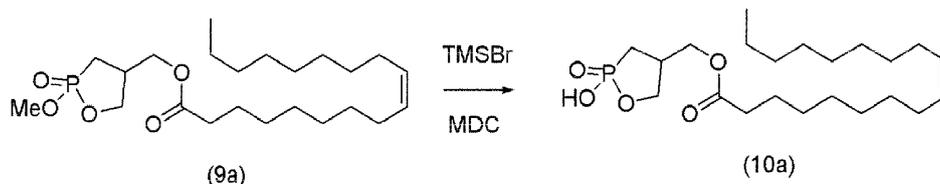
El compuesto de ácido fosfónico cíclico (8a) (2.42 g) obtenido en el ejemplo 2 comparativo, 4.11 g de ácido oleico y 534.0 mg de 4-dimetilaminopiridina se disolvieron en 48.6 ml de diclorometano. Después de que la mezcla resultante se enfrió con hielo, se les añadieron 3.35 g de EDC, 1.23 g de ácido oleico, 2.23 g de EDC, y 808 ml de diclorometano, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 24 horas. El producto resultante se diluyó con 571 ml de metanol, y se le añadieron 300 ml de agua. Después de que las capas se separaron, la fase acuosa se extrajo dos veces con 300 ml y 100 ml de acetato de etilo, las fases orgánicas se secaron sobre sulfato de magnesio, y el acetato de etilo y el metanol se separaron por destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó con cromatografía sobre gel de sílice (solamente con acetato de etilo) para obtener 2.65 g de compuesto de éster de ácido fosfónico cíclico (9a) (rendimiento: 42%).

10

15

Ejemplo 4 comparativo: síntesis de éster (2-metoxi-2-oxo-2λ⁵-[1,2]oxafosforan-4-il)metílico del ácido 9-octadecenoico, reacción de desmetilación de tipo protón

20

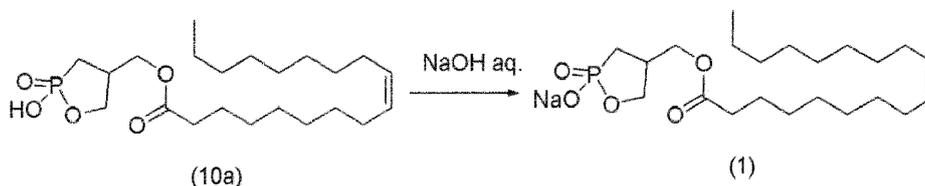


El compuesto de éster de ácido fosfónico cíclico (9a) (2.51 g) sintetizado en el ejemplo 3 comparativo se disolvió en 303 ml de diclorometano. Después de enfriar hasta -15°C, se le añadieron 2.31 ml de bromo trimetilsilano, y la mezcla se agitó a -15°C durante 4.5 horas. La disolución de la reacción se vertió en 200 ml de agua con hielo, y se extrajo con 750 ml de éter dietílico. Después de que las capas se separaron, la extracción se llevó a cabo nuevamente dos veces con 200 ml de éter dietílico. Las fases orgánicas se secaron sobre sulfato de sodio, y el disolvente se separó por destilación a presión reducida. Después, se llevó a cabo la cromatografía sobre gel de sílice (cloroformo:metanol = 5:1) para obtener 367.6 mg de compuesto (10a: tipo protón de 2ccPA) (rendimiento: 15%).

25

30

Ejemplo 5 comparativo: síntesis de la sal sódica del éster (2-metoxi-2-oxo-2λ⁵-[1,2]oxafosforan-4-il)metílico del ácido 9-octadecenoico



35

El compuesto (10a) obtenido en el ejemplo 4 comparativo (418.6 mg) se disolvió en 30 ml de éter dietílico. Entonces, se le añadieron 20 ml de disolución acuosa 0.05 M de hidróxido de sodio, y la mezcla se agitó. Después de que la mezcla resultante se separó en capas, la fase acuosa se liofilizó para obtener 250.8 mg de 2ccPA (1) (rendimiento: 57%; pureza: 67.934%).

40

Ejemplo 1 de ensayo: ensayo de estabilidad a 35°C

El cristal de 2ccPA obtenido en el ejemplo 3 (presente invención), la 2ccPA obtenida en el ejemplo 5 comparativo (una fórmula descrita en los documentos), y un amorfo de 2ccPA se almacenaron individualmente a 35°C durante un mes, y se realizó un ensayo de estabilidad. La tabla 1 a continuación muestra los resultados.

45

Como el amorfo de 2ccPA anterior, se usaron 300 mg de 2ccPA (obtenidos en el ejemplo 3) disueltos en 5 ml de

agua, y se liofilizaron.

5 En el ensayo de estabilidad, se pesaron alrededor de 15 mg de cada uno del cristal de 2ccPA de la presente invención, de la 2ccPA de una fórmula descrita en los documentos, y de un amorfo de 2ccPA, y se diluyeron individualmente con 5 ml de acetonitrilo/agua (1/1). Después, se analizaron semanalmente 5 µl de cada una de las disoluciones diluidas usando el LC-2010CHT (Shimazu Corporation).

Tabla 1

Número de días	0	7	14	21	28	42	56
Una fórmula descrita en los documentos	67.934%	66.665%	67.517%	62.77%	59.841%		
Cristal de 2ccPA de la presente invención	99.561%	99.605%	99.576%	99.631%	99.626%	99.593%	99.493%
Amorfo de 2ccPA	99.599%	83.363%	45.02%	34.738%	27.077%		

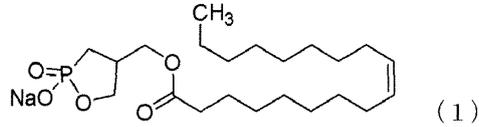
10 Como se muestra en los resultados en la tabla 1, la 2ccPA producida de acuerdo con una fórmula descrita en los documentos de los ejemplos 1 a 5 comparativos tenía una pureza insuficiente y era inestable. Aunque el amorfo de 2ccPA tuvo una pureza satisfactoria, la descomposición se realizó cada semana, y la estabilidad fue insatisfactoria.

15 En contraste, el cristal de 2ccPA obtenido por el método de producción de la presente invención tenía una pureza elevada y una excelente estabilidad. Incluso 56 días después, se mantuvo una pureza tan elevada como 99.493%; así, el cristal de la presente invención tenía una excelente estabilidad de almacenamiento, en comparación con 2ccPA obtenida por métodos de producción conocidos.

20

REIVINDICACIONES

1. Cristal de una sal sódica de ácido fosfónico cíclico (2ccPA) representada por la fórmula (1):



en el que el cristal presenta un espectro de difracción de polvo de rayos X obtenido mediante radiación de cobre de $\lambda = 1.54059 \text{ \AA}$ a través de un monocromador, con un espaciamento reticular que satisface cualquiera de los requisitos (a) a (y):

10

- (a) espaciamento reticular (d)
 16.1724
 9.6675
 4.9186
 4.8335
 4.5164
 4.1835
 3.7921

15

20

- (b) espaciamento reticular (d)
 15.9390
 9.5838
 4.9294
 4.7972
 4.4982
 4.1913
 3.7953

25

30

- (c) espaciamento reticular (d)
 15.8817
 9.5631
 4.9186
 4.7869
 4.4937
 4.1835
 3.7794

35

40

- (d) espaciamento reticular (d)
 15.8817
 9.5631
 4.9294
 4.7920
 4.4982
 4.1874
 3.8017

45

50

- (e) espaciamento reticular (d)
 15.8817
 9.5631
 4.9186
 4.7869
 4.4937
 4.1874
 3.7921

55

60

- (f) espaciamento reticular (d)
 15.8248
 9.5425
 4.9078
 4.7920
 4.4937
 4.1796

	3.7762
	(g) espaciamiento reticular (d)
	16.0548
5	9.6046
	4.9294
	4.8075
	4.5073
10	4.2070
	3.7857
	(h) espaciamiento reticular (d)
	15.9967
	9.6046
15	4.9349
	4.8023
	4.5073
	4.1913
20	3.8017
	(i) espaciamiento reticular (d)
	15.8817
	9.5631
	4.9294
25	4.7920
	4.4982
	4.1913
	3.8017
30	(j) espaciamiento reticular (d)
	15.9967
	9.6046
	4.9024
	4.8075
35	4.5027
	4.1835
	3.7636
	(k) espaciamiento reticular (d)
40	16.0548
	9.6255
	4.9403
	4.8023
	4.5073
45	4.1992
	3.7985
	(l) espaciamiento reticular (d)
	16.0548
50	9.6255
	4.9349
	4.8075
	4.5073
	4.1952
55	3.7857
	(m) espaciamiento reticular (d)
	15.9390
	9.5631
60	4.9186
	4.7972
	4.4982
	4.1874
	3.7953
65	(n) espaciamiento reticular (d)

ES 2 804 710 T3

	15.939
	9.5838
	4.9132
	4.7920
5	4.4937
	4.1874
	3.7762
	(o) espaciamiento reticular (d)
10	15.9967
	9.6046
	4.9024
	4.8075
	4.4982
15	4.1719
	3.7293
	(p) espaciamiento reticular (d)
	16.0548
20	9.6255
	4.9349
	4.8075
	4.5073
	4.1992
25	3.8145
	(q) espaciamiento reticular (d)
	15.7684
	9.5425
30	4.8282
	4.4802
	4.1757
	3.7263
	(r) espaciamiento reticular (d)
	15.9390
	9.5838
	4.9132
	4.8023
40	4.4937
	4.1641
	3.7730
	(s) espaciamiento reticular (d)
	15.9390
	9.5838
	4.9186
	4.7920
	4.4937
50	4.1835
	3.7921
	(t) espaciamiento reticular (d)
	15.9390
	9.5838
	4.9240
	4.7920
	4.4982
	4.1874
60	3.7921
	(u) espaciamiento reticular (d)
	16.0548
	9.6255
65	4.9186
	4.7920

4.4982
4.1835
3.7985

5 (v) espaciamento reticular (d)

16.0548
9.6255
4.9294
4.7972

10 4.5073
4.1874
3.7985

15 (w) espaciamento reticular (d)

16.0548
9.6255
4.9186
4.8075

20 4.4982
4.1835
3.8049

(x) espaciamento reticular (d)

15.9967
9.6046
4.9240
4.8023

25 4.4982
4.1874
3.7985

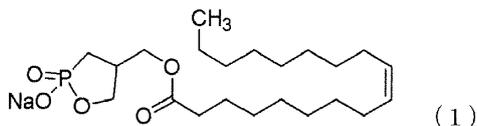
(y) espaciamento reticular (d)

15.9390
9.5838
4.9186
4.7869

35 4.4937
4.1796
3.7985.

40

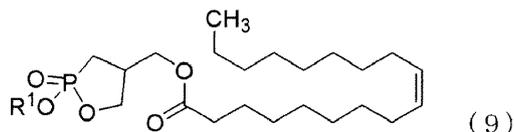
2. Método para producir un cristal de una sal sódica de ácido fosfónico cíclico (2ccPA) según la reivindicación 1, representada por la fórmula (1):



45

comprendiendo el método

una etapa (H) de hacer reaccionar un éster de ácido fosfónico cíclico representado por la fórmula (9):



50

en el que R¹ representa alquilo, arilalquilo, o arilo con un haluro de sodio en un disolvente orgánico para obtener 2ccPA, y

55 una etapa (I) de concentrar una disolución que contiene la 2ccPA obtenida en la etapa (H) a presión reducida, o de enfriar la disolución que contiene la 2ccPA obtenida en la etapa (H) para precipitar el cristal.

3. Método según la reivindicación 2, comprendiendo el método además

una etapa (J) de disolver el cristal obtenido en la etapa (I) en agua y/o un disolvente orgánico para obtener una disolución; y

- 5 una etapa (K) de añadir un disolvente mediocre a la disolución obtenida en la etapa (J) para realizar la recristalización, en el que el disolvente mediocre es por lo menos uno seleccionado de entre disolventes de cetona, disolventes de éter, disolventes de hidrocarburos aromáticos, disolventes de hidrocarburos alifáticos o alicíclicos, disolventes de éster, disolventes de hidrocarburos halogenados, y disolventes de alcohol que presentan 3 o más átomos de carbono.
- 10 4. Cristal de una sal sódica de ácido fosfónico cíclico (2ccPA), que es obtenible mediante el método según la reivindicación 2 o 3.
5. Cristal según la reivindicación 1 o 4, para la utilización como un analgésico.
- 15 6. Cristal según la reivindicación 1 o 4, para la utilización en el tratamiento del cáncer.
7. Cristal según la reivindicación 1 o 4, para la utilización en el tratamiento de la artrosis.

FIG. 1

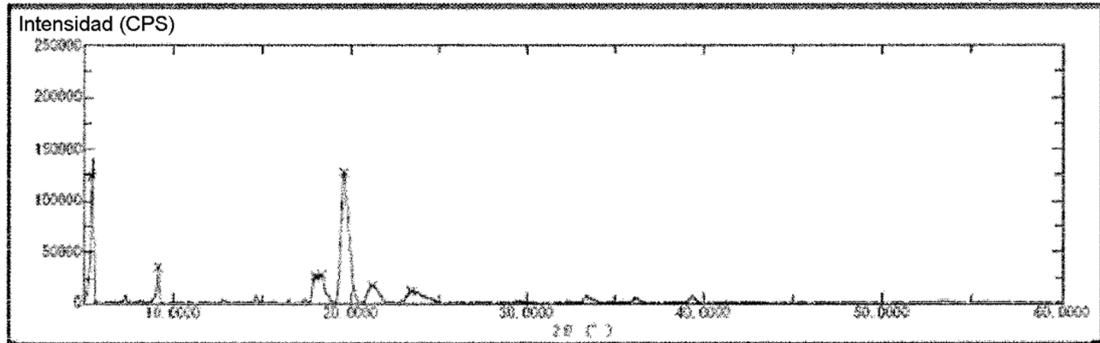


FIG. 2

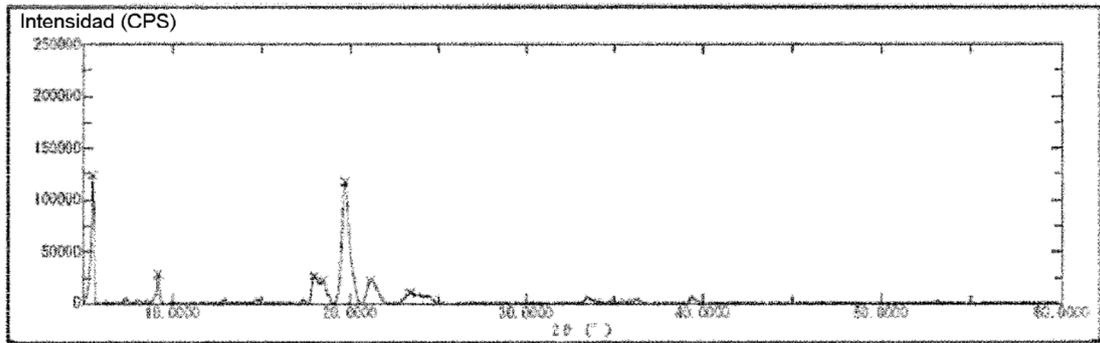


FIG. 3

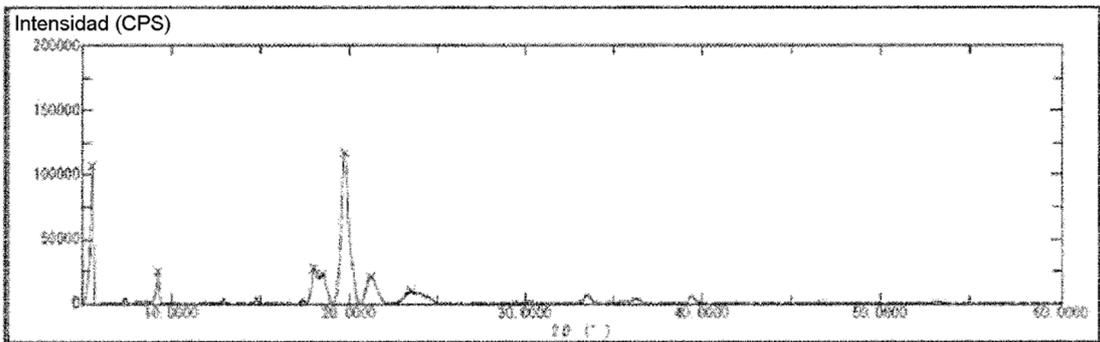


FIG. 4

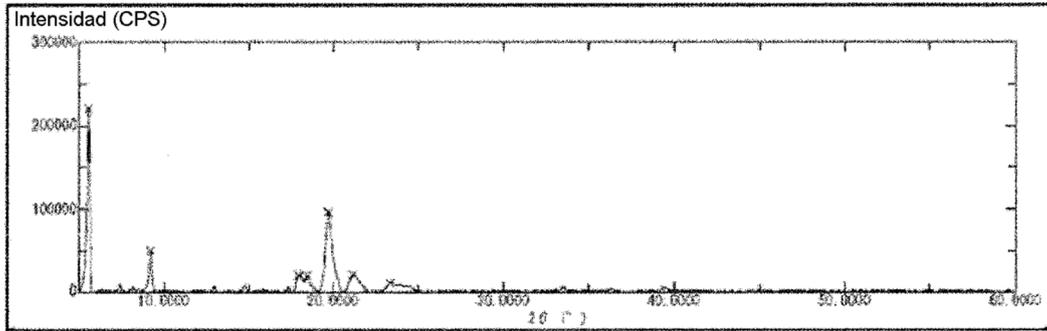


FIG. 5

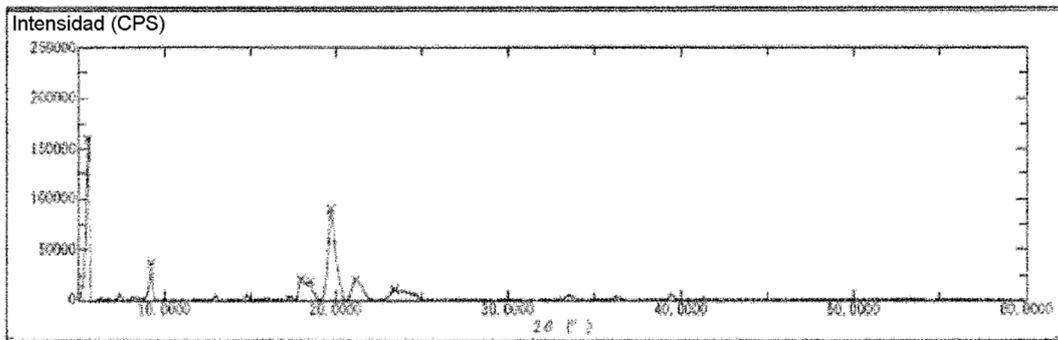


FIG. 6

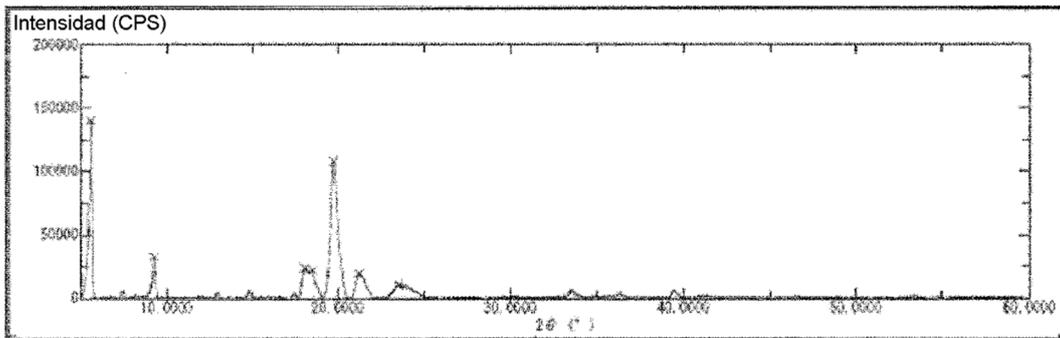


FIG. 7

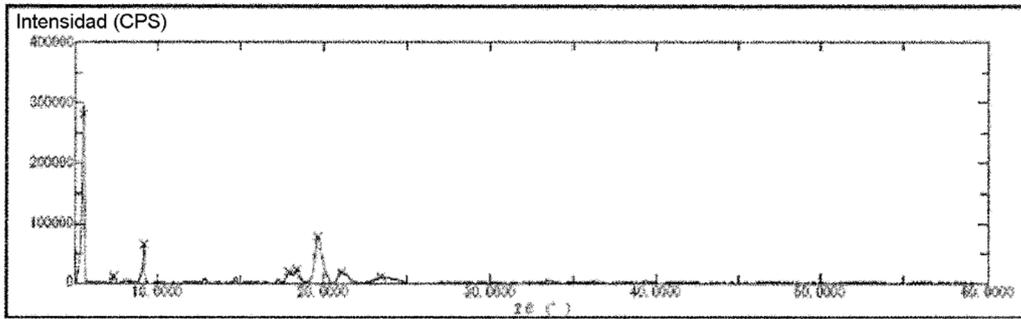


FIG. 8

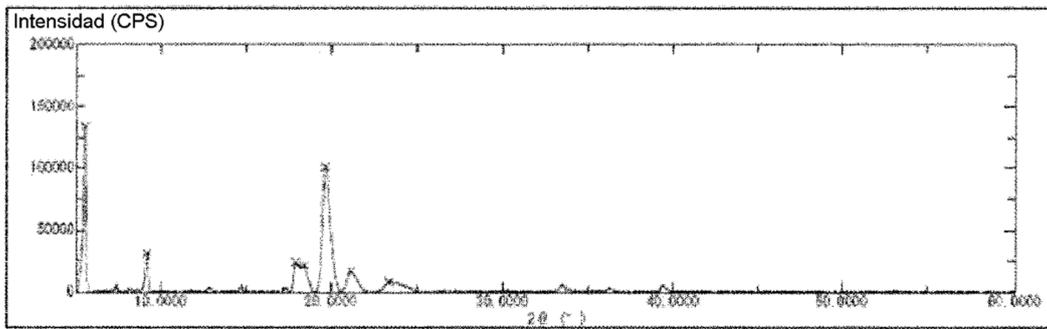


FIG. 9

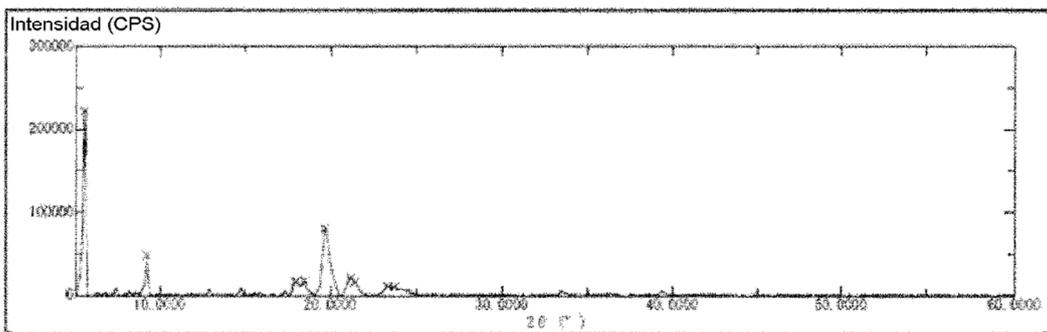


FIG. 10

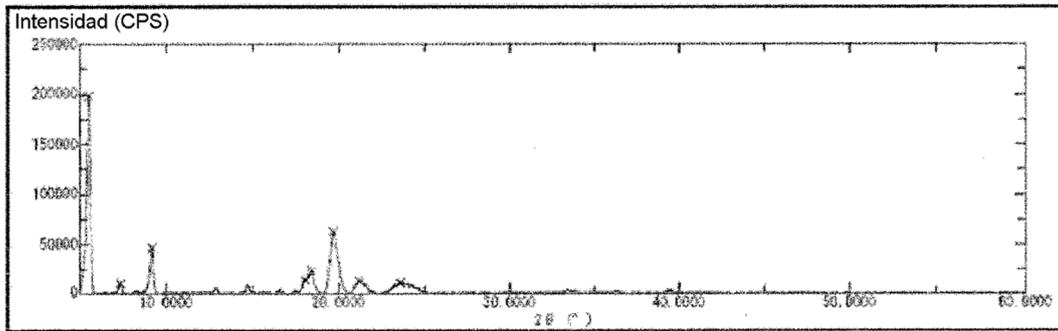


FIG. 11

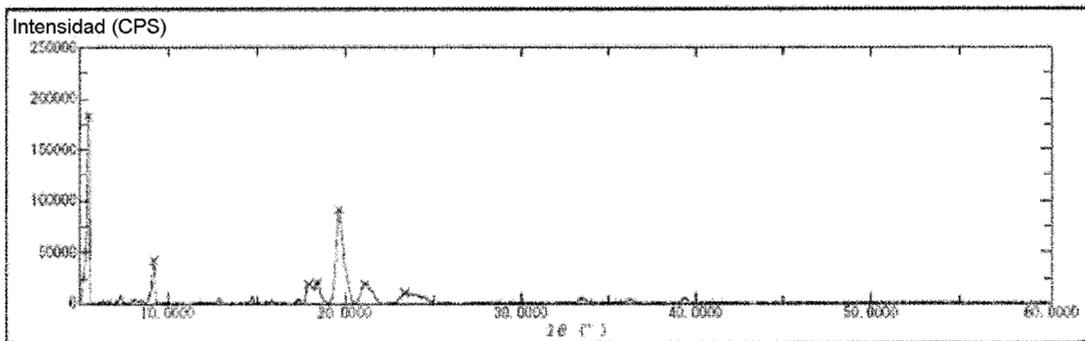


FIG. 12

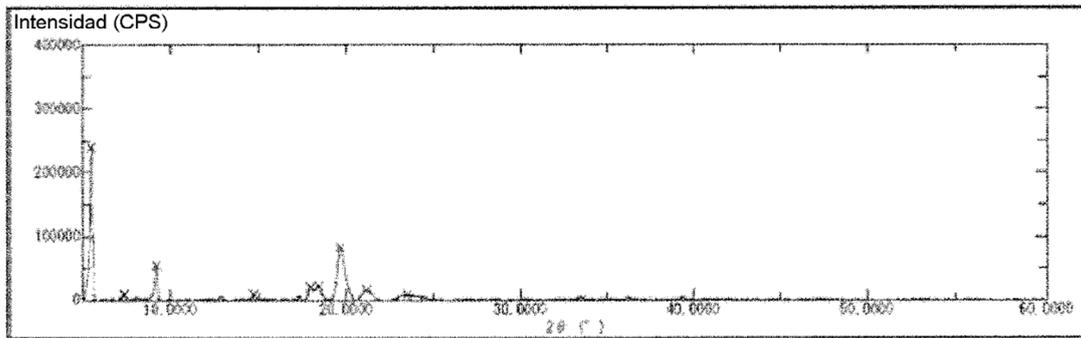


FIG. 13

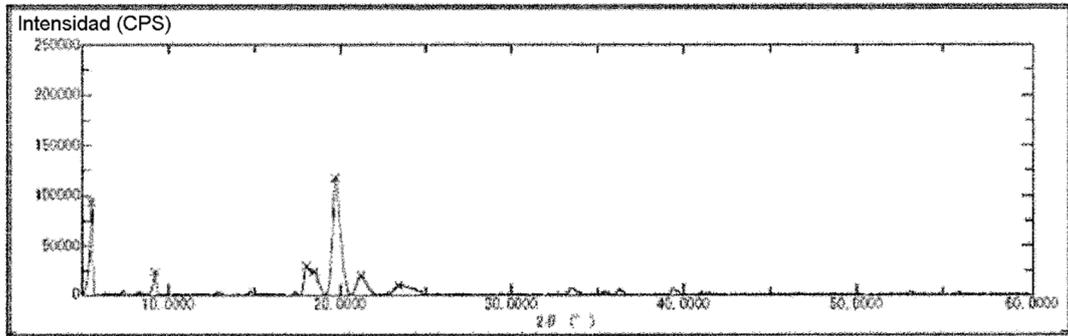


FIG. 14

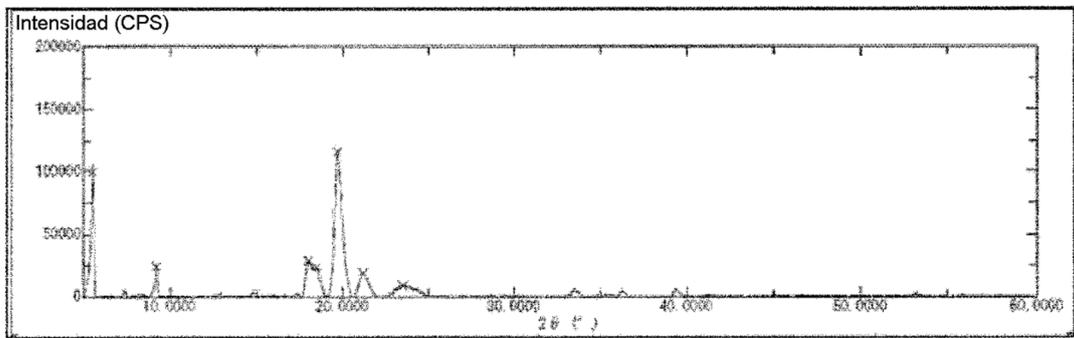


FIG. 15

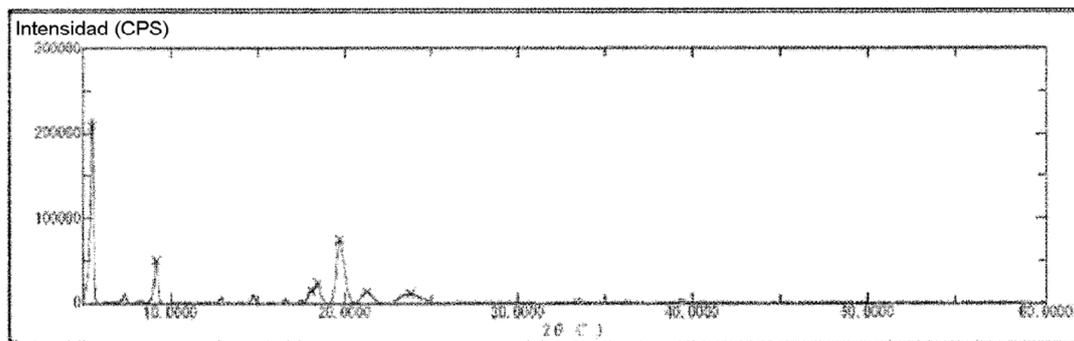


FIG. 16

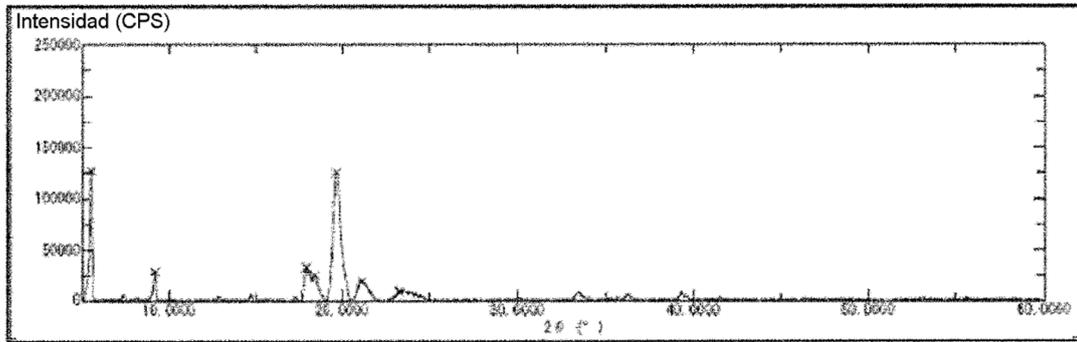


FIG. 17

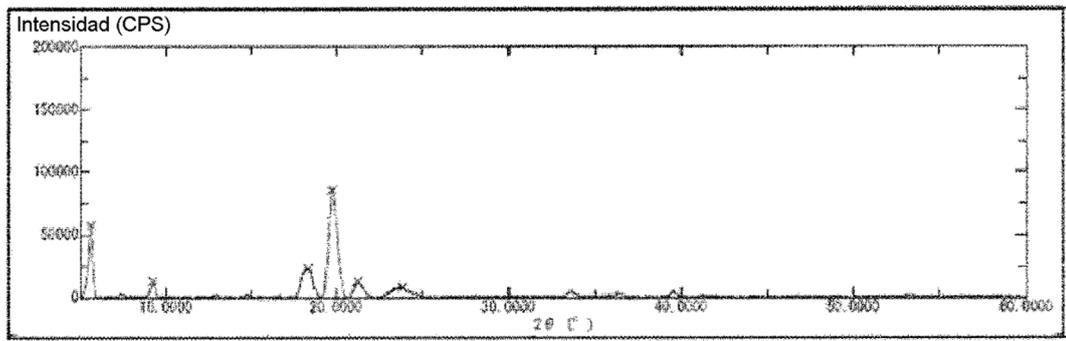


FIG. 18

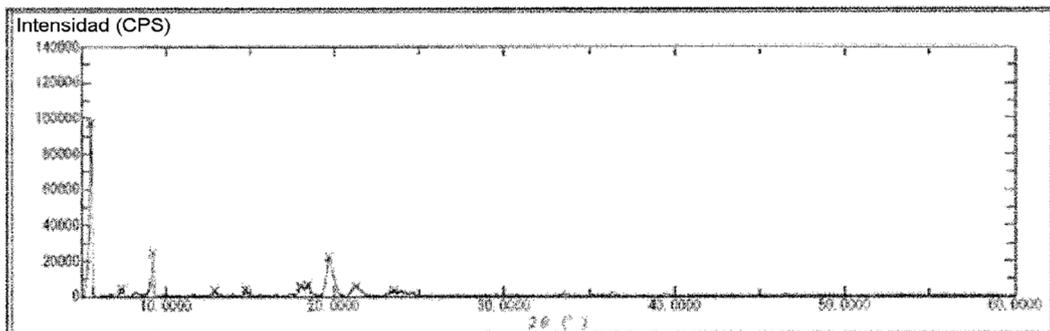


FIG. 19

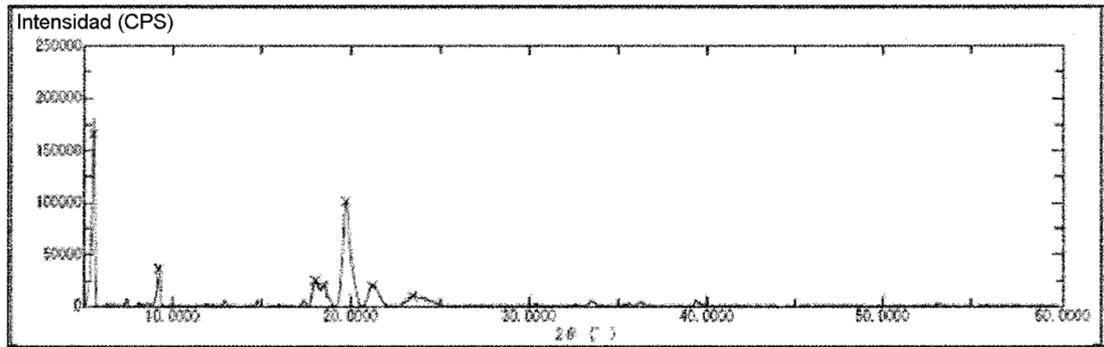


FIG. 20

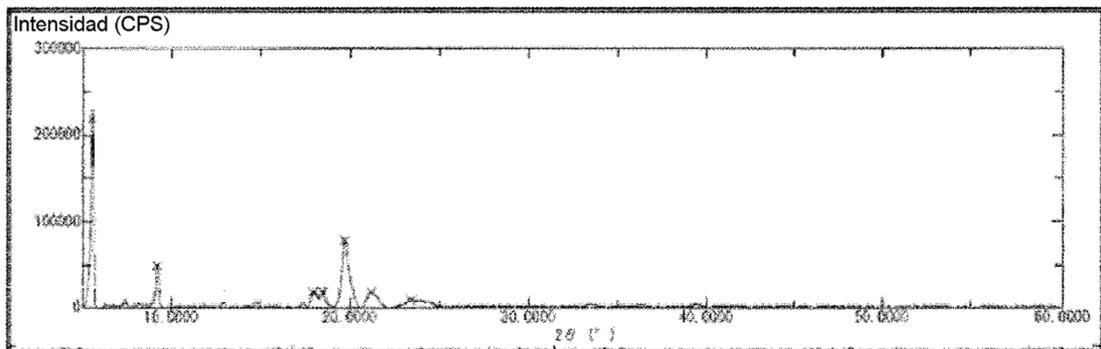


FIG. 21

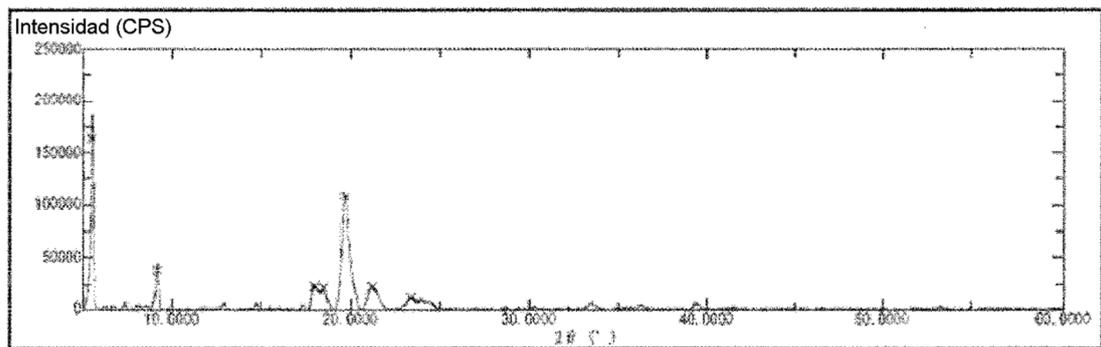


FIG. 22

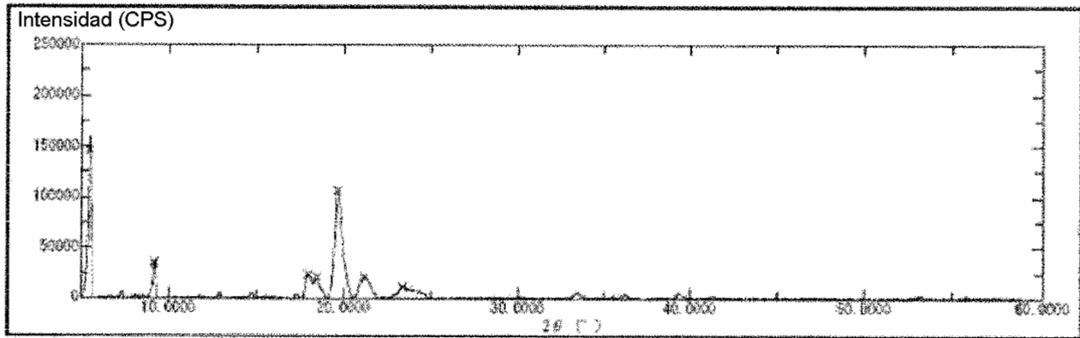


FIG. 23

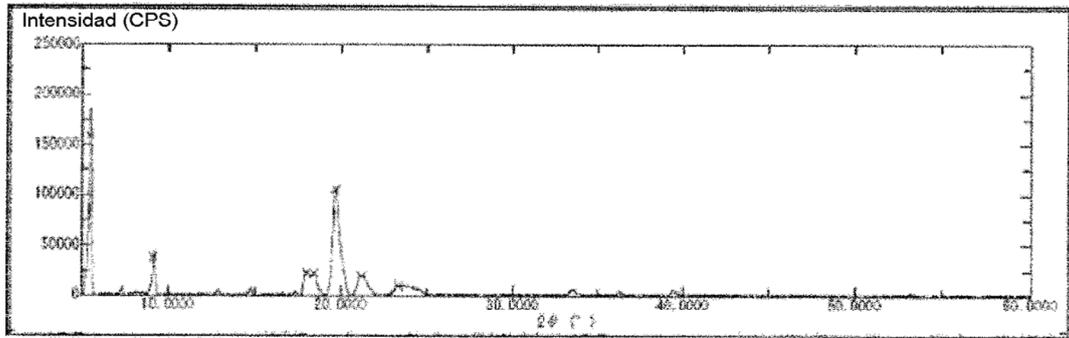


FIG. 24

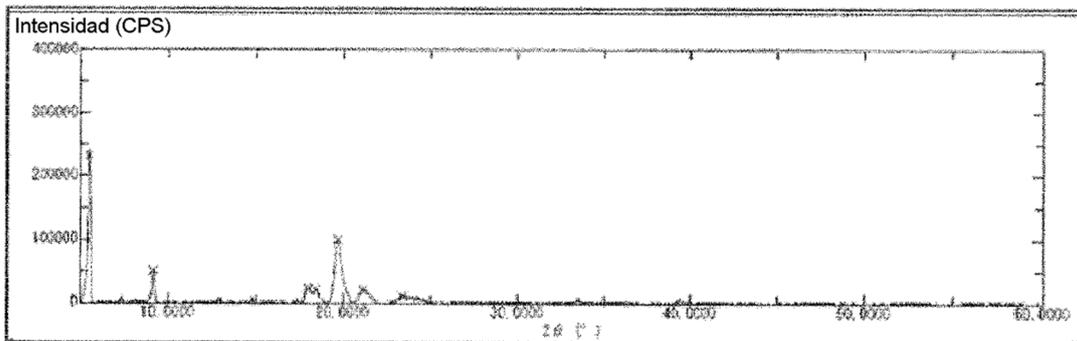


FIG. 25

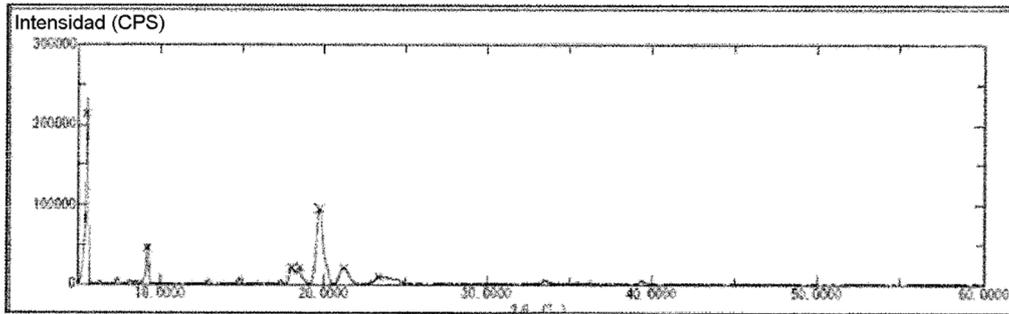


FIG. 26

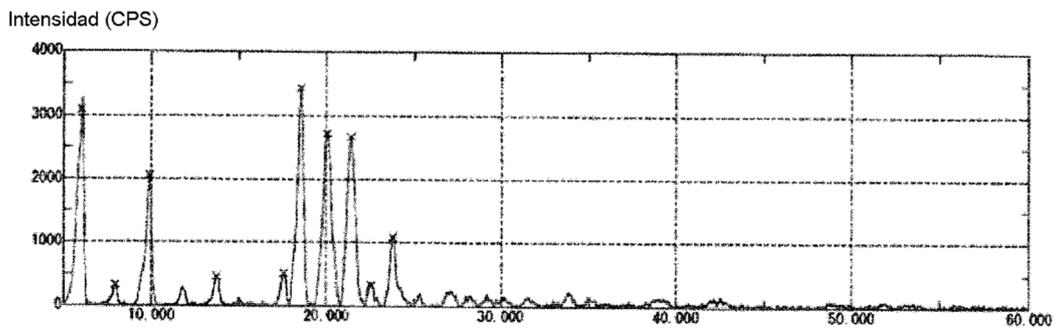


FIG. 27

