



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 322 245**

51 Int. Cl.:
A61K 31/66 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **02795960 .0**

96 Fecha de presentación : **20.12.2002**

97 Número de publicación de la solicitud: **1471920**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **03.11.2004**

54 Título: **Procedimiento para preparar derivados del fosfonooximetil de alcohol y fenol solubles en agua.**

30 Prioridad: **21.12.2001 US 341867 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
18.06.2009

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
18.06.2009

73 Titular/es: **Eisai Corporation of North America
100 Tice Boulevard
Woodcliff Lake, New Jersey 07677, US**

72 Inventor/es: **Bonneville, George;
Delahanty, Greg y
Walz, Andrew, J.**

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 322 245 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

Procedimiento para preparar derivados de fosfonooximetil de alcohol y fenol solubles en agua.

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a un nuevo procedimiento para preparar compuestos farmacéuticos que contienen profármacos de grupo hidroxilo impedido aromático solubles en agua. Concretamente, la presente invención se refiere a un procedimiento para preparar compuestos farmacéuticos que contienen fosfonooximetil éteres de alcohol y fenol impedido solubles en agua, tales como camptotecina, propofol, etopósido, Vitamina E y Ciclosporina A.

Antecedentes de la invención

La administración satisfactoria de un compuesto farmacéutico a un paciente es de importancia crítica en el tratamiento de trastornos. Sin embargo, el uso de muchos fármacos clínicos con propiedades conocidas está limitado por su muy baja solubilidad en agua. Como resultado de su baja solubilidad en agua, estos fármacos se deben formular en vehículos farmacéuticos disolventes simultáneos, que incluyen tensioactivos. Se ha demostrado que estos tensioactivos producen efectos secundarios graves en seres humanos que limitan la seguridad clínica de estos fármacos y de esta manera, el tratamiento de los diferentes trastornos.

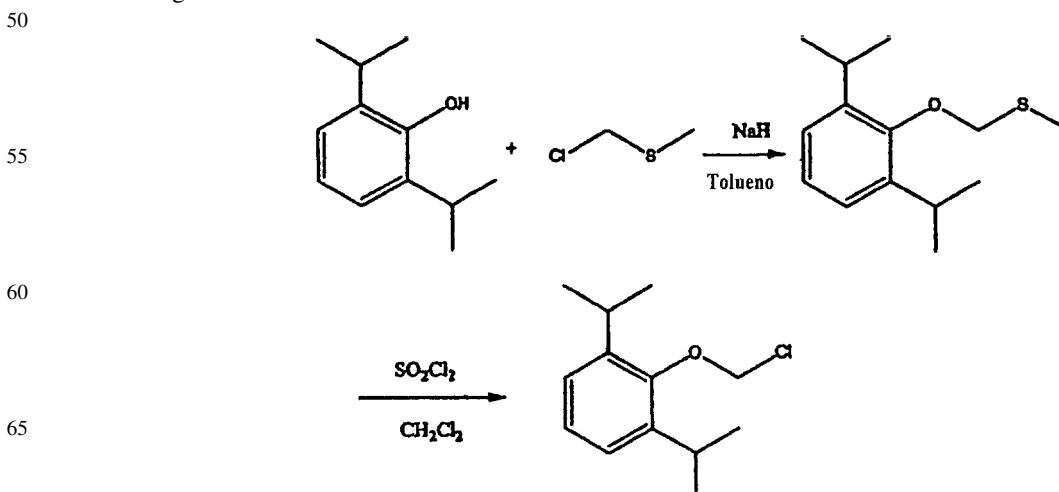
Por ejemplo, la camptotecina es un producto natural aislado de las cortezas del árbol de la camptoteca china, *Camptotheca accuminata*. Se ha demostrado que tiene fuerte actividad antitumoral en diversos modelos animales *in vivo* que incluyen tipos de tumores mayores tales como cáncer de pulmón, mama, ovario, páncreas, colon y estómago y melanoma maligno. El inconveniente grave de la camptotecina es su muy limitada solubilidad en agua. Para los estudios biológicos es necesario disolver el compuesto en un disolvente orgánico fuerte (DMSO) o formular el fármaco en forma de una suspensión en Tween 80: disolución salina, que es una formulación de fármaco indeseable para la terapia humana. Recientemente, se han aprobado en los Estados Unidos dos análogos de la camptotecina con moderada solubilidad en agua para el tratamiento del cáncer de ovarios avanzado (Hycantim) y el cáncer colorrectal (Camptosar).

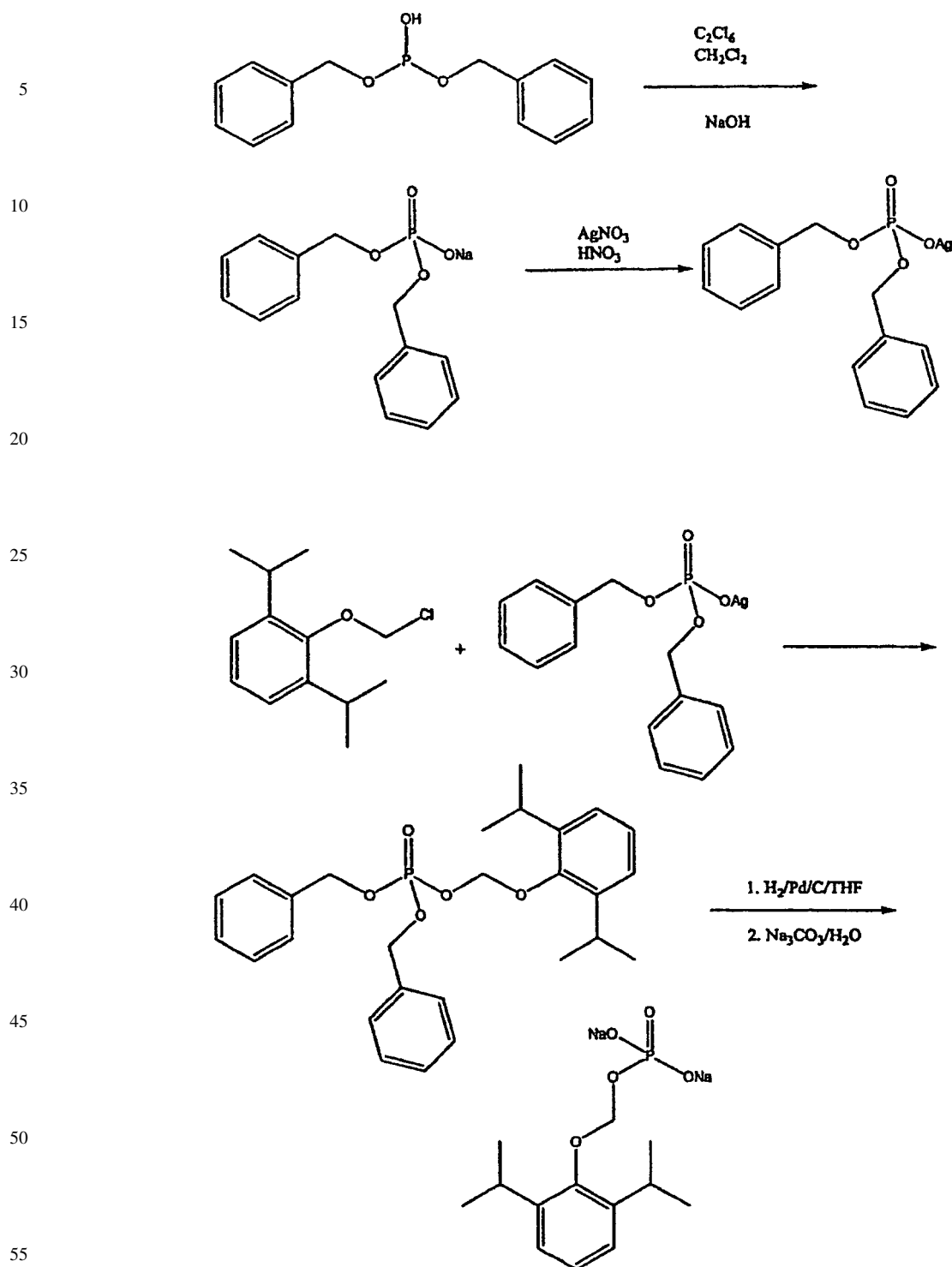
Otros fármacos, como la camptotecina, que tienen problemas similares son ciclosporina A (CsA), propofol, etopósido y Vitamina E (alfa-tocoferol). Al igual que la camptotecina, CsA tiene en su estructura un alcohol estéricamente impedido, un alcohol secundario en este caso. CsA está formulado en una mezcla de CremoforEL/etanol.

Un ejemplo de un fenol estéricamente impedido, muy poco soluble en agua es propofol, un anestésico. Propofol está formulado para uso clínico i.v. en forma de emulsión de aceite/agua. No solo propofol es muy poco soluble en agua, sino que también produce dolor en el lugar de la inyección. El dolor se puede mejorar tal como con lidocaína. Además, debido a que el propofol está formulado como una emulsión, es difícil y cuestionable añadir otros fármacos a la formulación y los cambios físicos en la formulación tales como un aumento en las gotitas de aceite pueden dar lugar a embolismos pulmonares, etc.

La Patente de los Estados Unidos 6.204.257 describe una forma soluble en agua de fármacos que contienen alcohol y fenol tales como camptotecina y propofol. Con respecto a la camptotecina, los compuestos son fosfonooximetil éteres de camptotecina en la forma del ácido libre y sus sales farmacéuticamente aceptables. La solubilidad en agua del ácido y las sales facilita la preparación de las formulaciones farmacéuticas.

Sin embargo, los procedimientos de preparación de la forma soluble en agua de los fármacos que contienen alcohol y fenol descritos en la Patente de los Estados Unidos 6.204.257 son complicados y utilizan reactivos caros y carcinogénicos. Por ejemplo, la síntesis de O-fosfonooximetilpropofol requiere 6 etapas según se resume en el esquema de reacción siguiente.





60 Es deseable disponer de un procedimiento que sea más corto y no use reactivos carcinogénicos o caros.

Breve resumen de la invención

65 La presente invención se refiere a un nuevo procedimiento de preparación de fármacos que contienen derivados de fosfonooximetil de alcohol y fenol solubles en agua, en concreto sal disódica de fosfono-O-metil 2,6-diisopropilfenol.

ES 2 322 245 T3

La presente invención se dirige concretamente a la preparación de derivados de fosfonooximetil que comprende las etapas de:

Primera etapa

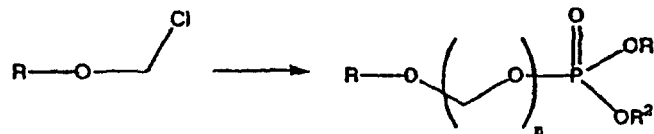
5



10

Segunda etapa

15



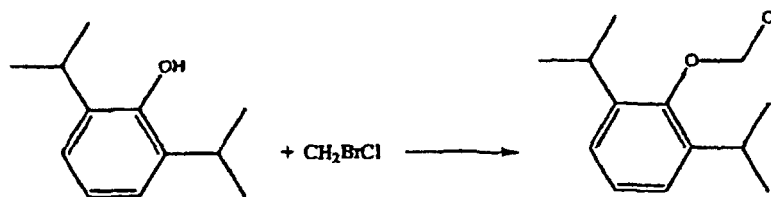
20

en las que R-OH representa un fármaco que contiene alcohol o fenol, n representa un entero de 1 ó 2, R¹ es hidrógeno, un ión metálico alcalino, o un catión farmacéuticamente aceptable, y R² es hidrógeno, un ión metálico alcalino, o un catión farmacéuticamente aceptable, en el que en la primera etapa, R-OH se hace reaccionar con un exceso molar de bromoclorometano en presencia de una base y un disolvente adecuado.

25

En una forma de realización preferida, se hace reaccionar 2,6-diisopropilfenol con bromoclorometano para producir O-clorometil-diisopropilfenol.

30

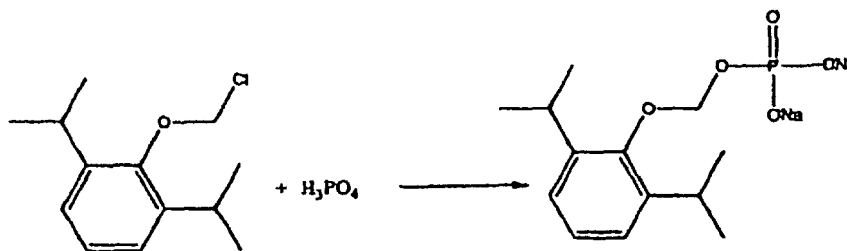


35

40

El O-clorometil-diisopropilfenol se hace reaccionar con ácido fosfórico para producir sal disódica de fosfono-O-metil 2,6-diisopropilfenol.

45



50

55

Descripción detallada de la invención

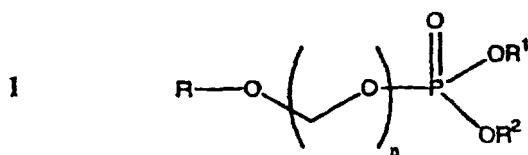
60

La presente invención se refiere a un nuevo procedimiento de preparación de un fármaco que contiene derivados de fosfonooximetil de alcohol y fenol solubles en agua, en concreto, sal disódica de fosfono-O-metil 2,6-diisopropilfenol. Se describen dichos fosfonooximetil derivados en la Patente de los Estados Unidos 6.204.257. El procedimiento de la presente invención requiere sólo dos etapas y no requiere las materias primas carcinogénicas y caras de los procedimientos de la técnica anterior. Además, no se requiere cromatografía. El procedimiento da como resultado elevados rendimientos productivos del producto de hasta un 85%, normalmente de un 40 a un 85%.

65

ES 2 322 245 T3

La invención descrita en el presente documento implica un nuevo procedimiento para preparar compuestos farmacéuticos que contienen derivados de fosfonooximetil de alcohol y fenol solubles en agua representados mediante la fórmula I:

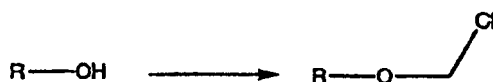


15 La Fórmula I es el derivado de ROH, en la que ROH representa un fármaco que contiene alcohol o fenol, tal como camptotecina, propofol, etopósido, vitamina E y ciclosporina A. ROH es preferiblemente una composición farmacéutica que contiene fenol, tal como propofol. Están también incluidos algunos fármacos, para los cuales las formas inyectables no son posibles debido a su poca solubilidad en agua inherente. Estos incluyen, pero no se limitan a, danazol, metiltestosterona, yodoquinol, atovacuona, y fluconal.

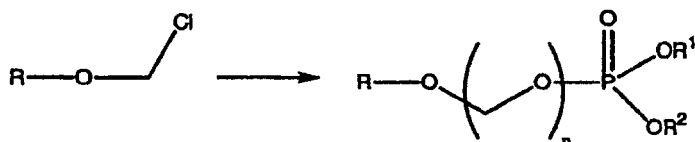
20 El término n representa un número entero de 1 ó 2, preferiblemente 1. R¹ es hidrógeno o un ión de metal alcalino que incluye sodio, potasio o litio o una amina protonada o aminoácido protonado o cualquier otro catión farmacéuticamente aceptable. R² es hidrógeno o un ión de metal alcalino que incluye sodio, potasio o litio o una amina protonada o un aminoácido protonado o cualquier otro catión farmacéuticamente aceptable.

25 Se pueden preparar los derivados de acuerdo con la fórmula I según el siguiente esquema de reacción.

Primera etapa



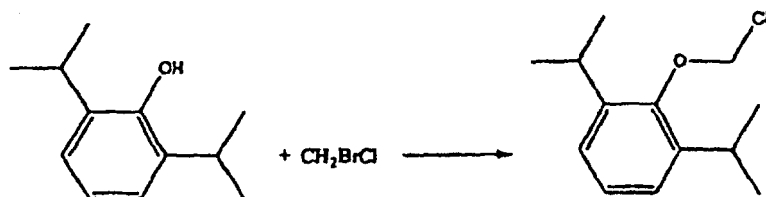
35 Segunda etapa



45 en las que R-OH representa un fármaco que contiene alcohol o fenol, n representa un entero de 1 ó 2, R¹ es hidrógeno, un ión de metal alcalino, o un catión farmacéuticamente aceptable, y R² es hidrógeno, un ión metálico alcalino, o un catión farmacéuticamente aceptable.

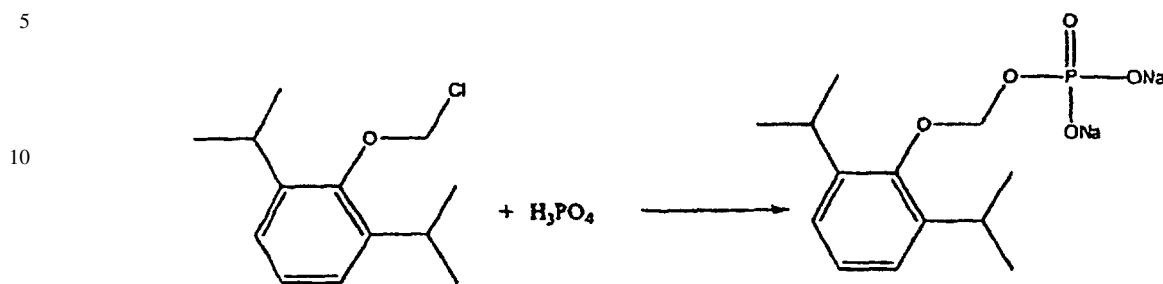
50 En la primera etapa R-OH se hace reaccionar con un gran exceso de bromoclorometano en presencia de una base y tetrahidrofurano (THF). A continuación el producto resultante se hace reaccionar con un exceso de ácido fosfórico y una base en un disolvente adecuado.

55 Se puede ilustrar un ejemplo del esquema anterior usando 2,6-diisopropilfenol como material de partida. En la primera etapa, se hace reaccionar 2,6-diisopropilfenol con bromoclorometano para producir O-clorometil-diisopropilfenol.



ES 2 322 245 T3

En la segunda etapa, se hace reaccionar el O-clorometil-diisopropilfenol con ácido fosfórico para producir sal disódica de fosfono-O-metil 2,6-diisopropilfenol.



Más específicamente, en la primera etapa, se hace reaccionar 2,6-diisopropilfenol con un gran exceso molar de bromoclorometano en presencia de una base y un disolvente adecuado, preferiblemente tetrahidrofurano (THF), para dar como resultados O-clorometil-2,6-diisopropilfenol. La temperatura de reacción puede ser de 20°C a 100°C, preferiblemente de 25°C a 65°C.

La base es preferiblemente un hidróxido de metal alcalino o hidruro de metal alcalino. Los hidróxidos e hidruros de metales alcalinos adecuados incluyen, pero no se limitan a, hidruro de sodio e hidróxido de sodio.

La cantidad de base es al menos de 1,5 moles de base a 1 mol de diisopropilfenol. La cantidad de bromoclorometano es al menos de 10 moles, preferiblemente de 10 a 30 moles de bromoclorometano a 1 mol de 2,6-diisopropilfenol.

Se puede sustituir el THF por otros disolventes apropiados tales como solventes no próticos que contienen oxígeno con fuerte poder de disolución tales como éteres de glicol.

En una segunda etapa, se hace reaccionar el O-clorometil-2,6-diisopropilfenol con un exceso molar de ácido fosfórico y una base en un disolvente adecuado. Al menos 3, preferiblemente 3 a 10, normalmente 6, moles de ácido fosfórico y base se combinan con 1 mol de O-clorometil-2,6-diisopropilfenol. La temperatura de reacción está por debajo de 100°C, normalmente 25°C a 80°C.

Los solventes adecuados incluyen disolventes apróticos polares tales como acetonitrilo, dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO), o N-metilpirrolidona (NMP). El solvente debería ser capaz de solubilizar la sal de trietilamonio del producto. La base es preferiblemente una alquilamina o piridina o un derivado de piridina sustituido. Más preferiblemente, la base es trietilamina.

A continuación se retira el solvente y se disuelve el residuo en agua y se acidifica con, por ejemplo HCl, a un pH de 1 a 2, preferiblemente 1,5. El producto en su forma de ácido libre se extrae en MTBE.

A continuación se retira el solvente tal como a vacío. Se disuelve el residuo en agua, se ajusta el pH de 8 a 11,5 con un reactivo adecuado, por ejemplo, NaOH, y se extrae la disolución con un solvente adecuado tal como tolueno. A continuación se puede concentrar la solución. Se puede añadir isopropanol u otro disolvente adecuado y a continuación se precipita o recristaliza el producto. Los disolventes adecuados incluyen disolventes polares, miscibles en agua tales como acetona, acetonitrilo, un alcohol, THF, o dioxano, para dar como resultado sal disódica de fosfono-O-metil 2,6-diisopropilfenol.

Ejemplo 1

Etapa 1: Se equipó un matraz de fondo redondo de 500 ml de cuatro bocas con un agitador mecánico, entrada de nitrógeno, condensador y termómetro. Se introdujeron 17,8 gramos (0,10 moles) de 2,6-diisopropilfenol, 200 ml de THF, 8,0 gramos (0,20 moles) de lentejas de hidróxido de sodio, y 387 gramos (3,0 moles, 194 ml) de bromoclorometano. La mezcla de reacción se calentó a 64°C y se mantuvo durante 2-3 horas hasta que ya no quedó nada de 2,6-diisopropilfenol según se midió mediante GC. Tras enfriar a 25°C, se filtró la suspensión y se lavó la torta del filtro con THF. Se eliminó el THF mediante evaporación rotatoria y se destiló el aceite resultante a vacío (0-1 torr (0-133,3 N/m²), p.e. = 80°C) para dar 16,9 gramos (0,074 moles, rendimiento del 75%) de O-clorometil 2,6-diisopropilfenol.

Etapa 2: Un matraz de fondo redondo de 1 l de cuatro bocas, equipado con un termopar que controla la temperatura, se colocó en una manta calefactora. Se introdujeron 300 ml de acetonitrilo en el matraz seguido por trietilamina (48,7 ml, 0,349 mol) y ácido fosfórico al 85% (18,7 ml, 0,318 mol). A continuación se añadió O-clorometil 2,6-diisopropilfenol (12 g, 0,0529 mol) y se calentó la disolución de reacción a 65°C durante 2 h. Se consideró que la reacción estaba completa por la desaparición del material de partida según se determinó por la TLC y HPLC. Se dejó enfriar la reacción y se concentró la mezcla bajo presión reducida. Se disolvió el residuo en 500 ml de agua y se

ES 2 322 245 T3

acidificó con HCl 8 N hasta pH = 1,5. Se extrajo esta disolución tres veces con 500 ml de MTBE. Se lavaron los extractos orgánicos combinados una vez con salmuera y se filtró la capa orgánica a través de Celite. Se añadieron al residuo 60 ml de agua y se añadió disolución de NaOH al 20% hasta pH = 8,6. Se lavó dos veces esta disolución con 50 ml de tolueno. Se concentró la disolución acuosa bajo presión reducida hasta la mitad del volumen original, y se añadieron 315 ml de isopropanol. Se calentó la mezcla a 70°C hasta disolver el producto que se enfrió a continuación a 0°C. El sólido de color blanco que cristalizó se aisló mediante filtración por succión, se lavó una vez con 45 ml de isopropanol y se secó en el horno de vacío (30 pulgadas de Hg, $(1,013 \times 10^5 \text{ N/m}^2)$ 45°C) durante 48 horas para dar 13,1 gramos (0,039 moles, rendimiento del 75%) de un sólido de color blanco.

10 Ejemplo 2

Etapa 1: Se hizo reaccionar 2,6-diisopropilfenol (20 kg, FW (peso de la fórmula) = 178,112 mol, 1 equiv.) con bromoclorometano (347 kg, FW = 129, 2.682 mol, 24 equiv.) e hidróxido de sodio (11 kg, FW = 40, 280 mol, 2,5 equiv.) en tetrahidrofurano (108 kg, FW = 72, 1,498 mol, 13,3 equiv.) a reflujo durante aproximadamente 1,5 horas. Tras enfriar a 20°C, la mezcla de reacción se detuvo rápidamente con agua (87 kg). Se recogió la capa orgánica y se lavó con disolución acuosa de cloruro de sodio (78 kg) dos veces. Se recogió la capa orgánica de nuevo después de la separación de la capa, y se destilaron los disolventes procedentes de la capa orgánica para dar como resultado un aceite bruto. Se destiló el aceite bruto mediante destilación simple para dar como resultado un clorometil (2,6-diisopropilfenil) éter (FW = 227) puro en forma de un aceite de color amarillo claro.

Etapa 2: Se hizo reaccionar clorometil (2,6-diisopropilfenil) éter (20 kg, FW = 227, 88,20 mol, 1 equiv.) con ácido fosfórico (81 kg, FW = 98,705 mol, 8 equiv.) y trietilamina (89 kg, FW = 101, 833 mol, 10 equiv) en acetonitrilo (200 kg, FW = 41, 872 mol, 55 equiv.) a aproximadamente 75°C durante 3 horas. Se enfrió la mezcla de reacción y se concentró a vacío. La suspensión resultante se disolvió en agua. Se ajustó el pH de la mezcla a 1,5 con ácido clorhídrico concentrado. La mezcla acidificada se extrajo dos veces con tolueno. Se combinaron los dos extractos orgánicos y se lavaron una vez con agua. Se concentró la disolución orgánica a vacío. Se mezcló el aceite resultante con agua purificada, USP. Se ajustó el pH de la mezcla a 11 con disolución acuosa de hidróxido de sodio al 50%. Se lavó la mezcla acuosa dos veces con tolueno. A continuación se concentró parcialmente la mezcla acuosa a vacío hasta aproximadamente un 40 a 50% del volumen original. Se añadió alcohol isopropílico (525 kg) a la disolución acuosa concentrada a 70°C, a continuación se enfrió a 0°C para cristalizar el producto. Se recogió el sólido mediante filtración y se secó a vacío para dar como resultado sal disódica de fosfono-O-metil 2,6-diisopropilfenol ($\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{Na}_2\text{O}_5\text{P}$, FW = 332).

Ejemplo 3

Etapa 1: Se equipó un matraz de fondo redondo de 500 ml de cuatro bocas con un agitador mecánico, entrada de nitrógeno, condensador y termómetro. Se introdujeron en éste 8,9 gramos (0,05 moles) de 2,6-diisopropilfenol, 100 ml de THF y 4,0 gramos (0,10 moles) de lentejas de hidróxido de sodio. La suspensión de color verde resultante se calentó a 60-65°C y se mantuvo durante una hora. Se enfrió la mezcla de reacción a 30°C y se añadieron 100 ml (199 gramos, 1,54 moles) de bromoclorometano y se reanudó el calentamiento. Se mantuvo la mezcla de reacción a 64°C durante 2-3 horas hasta que no quedó más 2,6-diisopropilfenol según se midió mediante CG. Tras enfriar a 25°C, se filtró la suspensión a través de Celite y se lavó la torta del filtro con THF. Se eliminó el THF mediante evaporación rotatoria y el aceite resultante se destiló a vacío (0-1 torr, $(0-133,3 \text{ N/m}^2)$, p.e. = 80°C) para dar 9,6 gramos (0,042 moles, rendimiento del 85%) de O-clorometil 2,6-diisopropilfenol.

Etapa 2: Se colocó un matraz de fondo redondo de 1 l de cuatro bocas, ajustado con un termopar que controla la temperatura, en una manta calefactora. Se introdujeron en el matraz 300 ml de acetonitrilo seguido por trietilamina (48,7 ml, 0,349 mol) y ácido fosfórico al 85% (18,7 ml, 0,318 mol). A continuación se añadió O-clorometil 2,6-diisopropilfenol 812 g, 0,0529 mol) y se calentó la disolución de reacción a 65°C durante 2 h. Se consideró que la reacción estaba completa por la desaparición del material de partida según se determinó mediante la TLC y HPLC. Se dejó enfriar la reacción y se concentró la mezcla bajo presión reducida. Se disolvió el residuo en 500 ml de agua y se acidificó con HCl 8 N hasta pH = 1,5. Se extrajo esta disolución tres veces con 500 ml de MTBE. Se lavaron una vez los extractos orgánicos combinados con salmuera y se filtró la capa orgánica a través de Celite. Se añadió un equivalente de TEA y se concentró la disolución bajo presión reducida. Se añadieron al residuo 60 ml de agua y se añadió disolución de NaOH al 20% hasta pH = 8,6. Se lavó dos veces esta disolución con 50 ml de tolueno. Se concentró la disolución acuosa bajo presión reducida. Se añadió agua (30 ml) y se enfrió la disolución en un baño de hielo. Se añadió acetona (300 ml) gota a gota. Se enfrió la mezcla resultante en el refrigerador durante la noche. A continuación se enfrió la mezcla en un baño de hielo durante 1 hora, a continuación se filtraron los sólidos. El sólido de color blanco se secó en el horno de vacío (30 pulgadas de Hg $(1,013 \times 10^5 \text{ N/m}^2)$, 45°C) durante 48 horas para dar 7,50 gramos (0,023 moles, rendimiento del 43%) de un sólido de color blanco.

Ejemplo 4

Se trató 2,6-diisopropilfenol con bromoclorometano en presencia de hidróxido de sodio y THF para dar O-clorometil-2,6-diisopropilfenol con un rendimiento del 85%, que se purificó mediante destilación a vacío. El tratamiento de O-clorometil-2,6-diisopropilfenol con ácido fosfórico y trietilamina en acetonitrilo seguido por la eliminación del disolvente, disolución en metanol, ajuste del pH y precipitación con acetona, proporcionó la sal disódica de fosfono-O-metil 2,6-diisopropilfenol con un rendimiento del 85%.

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para preparar derivados solubles en agua de fosfonooximetil que comprende las etapas de

Primera etapa



Segunda etapa



en la que R-OH representa un fármaco que contiene alcohol o fenol, n representa un entero de 1 ó 2, R¹ es hidrógeno, un ión de metal alcalino, o un catión farmacéuticamente aceptable, y R² es hidrógeno, un ión de metal alcalino, o un catión farmacéuticamente aceptable, en el que en la primera etapa, se hace reaccionar R-OH con un exceso molar de bromoclorometano en presencia de una base y un disolvente adecuado.

2. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 en el que R-OH representa camptotecina, propofol, etopósido, vitamina E, o ciclosporina A.

3. El procedimiento de la reivindicación 1 en el que n es 1.

4. El procedimiento de la reivindicación 1 en el que R¹ y R² se seleccionan de manera independiente entre el grupo constituido por hidrógeno, sodio, potasio, litio, una amina protonada, y un aminoácido protonado.

5. El procedimiento de la reivindicación 1 en el que la base es un hidróxido de metal alcalino o un hidruro de metal alcalino.

6. El procedimiento de la reivindicación 5 en el que la base es un hidróxido de sodio o hidruro de sodio.

7. El procedimiento de la reivindicación 1 en el que el disolvente es un disolvente que contiene un oxígeno aprótico o no prótico.

8. El procedimiento de la reivindicación 7 en el que el disolvente es tetrahidrofurano.

9. El procedimiento de la reivindicación 1 en el que están presentes al menos 1,5 moles de base por cada 1 mol de R-OH.

10. El procedimiento de la reivindicación 1 en el que están presentes al menos 10 moles de bromoclorometano por cada un mol de R-OH.

11. El procedimiento de la reivindicación 10 en el que están presentes de 10 a 30 moles de bromoclorometano por cada un mol de 2,6 diisopropilfenol.

12. El procedimiento de la reivindicación 1 en el que R-OH es 2,6-diisopropilfenol.

13. El procedimiento de la reivindicación 1 en el que la temperatura de reacción en la primera etapa es de 25°C a 65°C.

14. El procedimiento de la reivindicación 1 en el que en la segunda etapa, se hace reaccionar el R-O-CH₂Cl con un exceso molar de ácido fosfórico y una base en un disolvente aprótico polar adecuado

15. El procedimiento de la reivindicación 14 en el que se combinan al menos 3 moles de ácido fosfórico con 1 mol de R-O-CH₂Cl.

16. El procedimiento de la reivindicación 15 en el que están presente de 3 a 10 moles de ácido fosfórico por mol de R-O-CH₂Cl.

ES 2 322 245 T3

17. El procedimiento de la reivindicación 1 en el que la temperatura de reacción de la segunda etapa está por debajo de 100°C.

18. El procedimiento de la reivindicación 17 en el que la temperatura de reacción es de 25°C a 80°C.

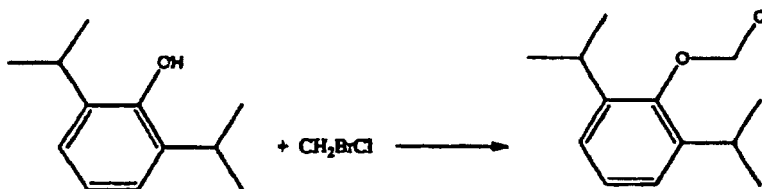
19. El procedimiento de la reivindicación 14 en el que el disolvente aprótico polar se selecciona entre el grupo constituido por acetonitrilo, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, o N-metilpirrolidona.

20. El procedimiento de la reivindicación 14 en el que la base es una alquilamina o piridina o un derivado de piridina sustituida.

21. El procedimiento de la reivindicación 20 en el que la base es trietilamina.

22. El procedimiento de la reivindicación 1 en el que el pH de la segunda etapa se mantiene inicialmente de 1 a 2, y a continuación se ajusta de 8 a 11,5.

23. Un procedimiento para preparar derivados de fosfonooximetil solubles en agua de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende hacer reaccionar 2,6-diisopropilfenol con bromoclorometano para producir O-clorometil-diisopropilfenol:



haciendo reaccionar a continuación el O-clorometil-diisopropilfenol con ácido fosfórico para producir sal disódica de fosfono-O-metil 2,6- diisopropilfenol

