



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 198 304**

51 Int. Cl.:

**C07F 9/22** (2006.01)

**C05G 3/08** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA MODIFICADA

T5

86 Número de solicitud europea: **00922541 .8**

86 Fecha de presentación : **23.03.2000**

87 Número de publicación de la solicitud: **1163245**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **19.12.2001**

54 Título: **Triamidas de ácido (tio)fosfórico para regular la hidrólisis enzimática de la urea.**

30 Prioridad: **25.03.1999 DE 199 13 476**

45 Fecha de publicación de la mención y de la traducción de patente europea: **01.02.2004**

45 Fecha de la publicación de la mención de la patente europea modificada BOPI: **16.01.2008**

45 Fecha de publicación de la traducción de patente europea modificada: **16.01.2008**

73 Titular/es:  
**SKW STICKSTOFFWERKE PIESTERITZ GmbH**  
**Mollensdorfer Strasse 13**  
**06886 Lutherstadt Wittenberg, DE**

72 Inventor/es: **Michel, Hans-Jürgen;**  
**Niclas, Hans-Joachim;**  
**Stohr, Peter;**  
**Huber, Norbert, Werner y**  
**Kreher, Thomas**

74 Agente: **Toledo Alarcón, Eva**

ES 2 198 304 T5

# ES 2 198 304 T5

## DESCRIPCIÓN

Triamidas de ácido (tio)fosfórico utilizadas para regular la hidrólisis enzimática de la urea.

5 La presente invención trata de nuevos medios usados para regular o inhibir la hidrólisis enzimática de la urea, evitando así la disipación de nitrógeno cuando se usan fertilizantes a base de urea, y también para reducir la carga amoniacal en establos gracias a una amplia supresión de la hidrólisis de la urea.

10 La urea es un producto biógeno procedente del metabolismo, que es producido por la disociación de la enzima ureasa en amoníaco y dióxido de carbono. La reacción tiene lugar de forma extraordinariamente rápida y efectiva, y por ello es responsable de la disipación de nitrógeno al utilizar fertilizantes a base de urea, sobre todo cuando el suelo es poco absorbente para aglutinar el amoníaco liberado en forma de iones de amonio. Por este motivo, en la agricultura se pierden anualmente considerables cantidades de nitrógeno, con lo cual se contamina el medio ambiente y además esto hace necesaria una mayor cantidad de fertilizantes.

15 Por otro lado, ante condiciones atmosféricas adversas y al ser esparcidos sobre suelos ligeros, se puede producir espontáneamente altas concentraciones de amoníaco en el suelo, que a su vez tienen un efecto negativo en la germinación y el crecimiento de las plantas jóvenes.

20 Teniendo presente que la urea representa el fertilizante nitrogenado que porcentualmente contiene la mayor cantidad de nitrógeno siendo con creces el fertilizante nitrogenado líder a escala mundial, es normal que se intente buscar una solución práctica para reducir la disipación de nitrógeno condicionada por la ureasa. Para conseguir este objetivo se han propuesto numerosas soluciones. En este sentido, cabe mencionar la envoltura ácida de gránulos úricos para poder absorber así el amoníaco generado por la salificación o el revestimiento con sustancias, liberando la urea retardadamente de modo que sea posible “taponar” con toda facilidad el amoníaco resultante.

25 Asimismo, la hidrólisis de la urea catalizada por ureasas, mediante la disociación de la urea contenida en excrementos y sobre todo en orina es responsable en parte de la considerable carga amoniacal de establos, cosa que afecta negativamente el desarrollo y crecimiento de animales, y ni qué decir tiene el mal olor producido en casos de alta concentración. Las posibles soluciones mencionadas para la fertilización a base de urea no han resuelto este problema de los establos. Por el contrario, parece prometedora la utilización de sustancias inhibitoras de ureasas, y su empleo es apropiado por supuesto también para fines fertilizantes. Con el empleo de inhibidores de ureasas, disponemos de un medio efectivo de ralentizar en gran medida la hidrólisis enzimática de la urea, que ante condiciones normales se produce muy rápidamente. Por medio de la ralentización de esta reacción enzimática, la urea fertilizante puede depositarse en las capas profundas del suelo en estado no descompuesto.

30 Con el potencial de absorción de las capas superiores del suelo, se descarta prácticamente la disipación de amoníaco, lo cual no sucede en la superficie del suelo. Además, de este modo es posible utilizar, en su totalidad, la urea misma y los fertilizantes a base de urea en suelos ligeros.

35 Según indica la documentación existente al respecto, determinados compuestos orgánicos y también inorgánicos pueden inhibir la hidrólisis de la urea catalizada por ureasas (cf. *Pharmazie* 35 (1980), 63-68).

40 Con el descubrimiento de diamidas de éster fosfórico (DD 122177), ahora sabemos de la existencia de compuestos que producen una inhibición de ureasas sumamente efectiva. Igual de efectiva es una serie de derivados de triamidas de ácido fosfórico, así como del cuerpo de base (patentes norteamericanas: US 4.540.428, US 4.676.822, US 4.696.693, US 4.537.614, US 4.517.004 etc.).

45 A título de ejemplo, un resumen que trata los fertilizantes con solubilidad controlada publicado en *Chemical Abstracts*, vol. 82, núm. 25 (23 de junio de 1975), Resumen núm. 169435z, se refiere al ureido de ácido de diamidotiofosfórico  $(\text{H}_2\text{N})_2\text{SPNHCONH}_2$ .

50 En las patentes EP-A-0 119 494 y US 4.629.491, se describen los derivados de ácido diamido(tio)fosfórico usado como inhibidor de ureasas con fines fertilizantes.

55 Sin embargo, con un análisis más detenido de estas sustancias se hace patente que éstas son relativamente susceptibles a la hidrólisis, con lo cual se limita en gran medida, sobre todo, la duración de su efecto y con ello su aplicabilidad. Por otro lado, están disponibles en parte sólo en cantidades pequeñas o teniendo que aplicar laboriosos procesos de producción, de modo que no ofrecen suficiente rentabilidad.

60 Otros inconvenientes que afectan a la aplicación de los compuestos mencionados son su propiedad de migración en función de la urea, debido a ello, se produce la separación entre el inhibidor y el sustrato urea, y no se da una inhibición enzimática o ésta resulta insuficiente, sobre todo en caso de un movimiento más pronunciado de las moléculas de urea.

65 Los compuestos afines estructuralmente se han aplicado también a otros campos. Así, en *J. Pharm. Sc.* 1968, vol. 57 (1), pág. 189-90, se analizó la actividad anticancerosa de los etilbis(aminofosfinilo)carbamatos, y en la patente internacional WO 97 11705 A se estudian las triamidas de ácido fosfórico con actividad antibacteriana, especialmente contra las bacterias helicobácter como medio para combatir la gastritis y las úlceras gástricas.

## ES 2 198 304 T5

A la vista de los inconvenientes arriba mencionados de los ya conocidos derivados de ácido fosfórico y de ácido tiofosfórico, la presente invención tiene por objeto poner a disposición medios que, usados con urea fertilizante u otros fertilizantes a base de urea (entre los que figuran también los abonos orgánicos), limiten la hidrólisis de la urea, catalizada por ureasas, hasta tal punto que se descarte prácticamente la disipación en forma de amoniaco resultante de nitrógeno de abono, siempre y cuando éste se encuentre sobre o en la superficie del suelo, o bien se reduzca la carga de amoniaco en establos por la descomposición espontánea de urea, de modo que los inconvenientes ligadas a ello desaparezcan.

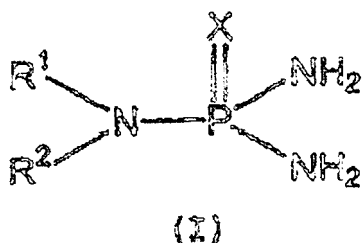
Generalmente, nosotros entendemos por “abonos/fertilizantes a base de urea” y “abonos/fertilizantes basados en urea” abonos/fertilizantes cuyo componente básico de nitrógeno es la urea.

De acuerdo con la invención, al poner a disposición los fertilizantes tal y como se indica en la reivindicación 1, los cuales contienen triamidas de ácido (tio)fosfórico, cumplimos el objetivo arriba descrito.

Ha sido motivo de sorpresa el hecho de que los compuestos contenidos en los fertilizantes de acuerdo con la invención representan unos inhibidores de ureasas sumamente efectivos con una resistencia a la hidrólisis muy buena, y que además se caracterizan por presentar un proceso de producción muy fácil y económico.

Los compuestos utilizados conforme a esta invención presentan un efecto duradero suficiente para fines prácticos en lo que respecta a su potencial inhibidor, con lo cual pueden ralentizar la hidrólisis enzimática de la urea o bien eliminarla temporalmente. Esta inhibición o regulación de la hidrólisis enzimática de la urea hace que se reduzca a un mínimo la disipación de amoniaco al usar fertilizantes aplicando abono nitrogenado orgánico a base de urea o mineral, o bien hace que se descarte la producción de concentraciones de amoniaco nocivas o molestas.

La invención se refiere a fertilizantes basados en urea que contienen, como mínimo, un compuesto de los de la fórmula general I

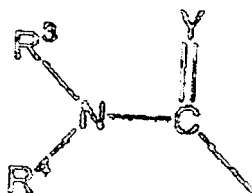


en la que

X representa un átomo de oxígeno o de azufre,

R<sup>1</sup> representa un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo en C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> o arilo en C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> eventualmente sustituidos y

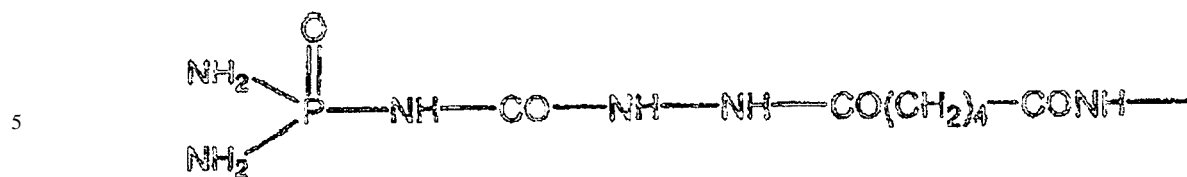
R<sup>2</sup> representa o bien el radical



donde

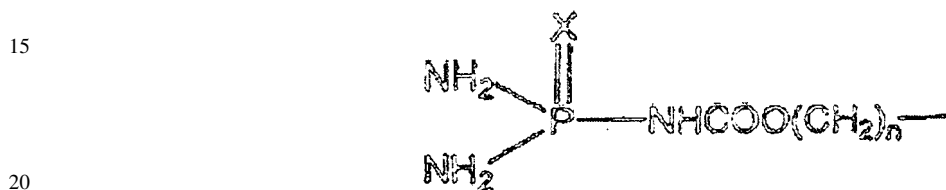
Y = O, S ó NH, y

R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> representan independientemente hidrógeno, los radicales de alquilo, arilo, aralquilo, arilcarbonilamino, alquilcarbonilamino o aralquilcarbonilamino, donde los radicales de alquilo presentan átomos 1-8 C, los radicales de arilo presentan átomos 6-10 C y los radicales de aralquilo presentan átomos 7-18 C, y pueden ser sustituidos opcionalmente o representan el radical



10 o representa el radical R<sup>5</sup>OOC,

donde R<sup>5</sup> representa los radicales alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>, aralquilo C<sub>7</sub>-C<sub>18</sub> o el radical



donde X = O, S y n = 1 a 6.

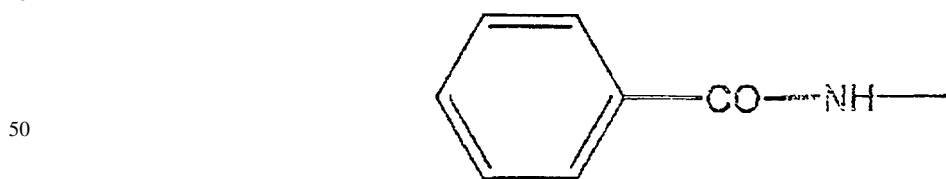
25 Los radicales de alquilo, arilo y aralquilo R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> pueden presentar como sustituyente, opcionalmente, un radical o varios, como el halógeno, el ciano, el alquiltío en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, el alcoxilo en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, el alquilo en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, el dialquilamino en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o el grupo nitro. Aquí también figuran los radicales de halógeno denominados flúor, cloro, bromo y yodo.

30 Un grupo de compuestos utilizados preferentemente de modo muy especial y queda representado en la fórmula I, en la cual X representa un átomo de oxígeno, R<sup>1</sup> representa un átomo de hidrógeno y R<sup>2</sup> el siguiente radical:

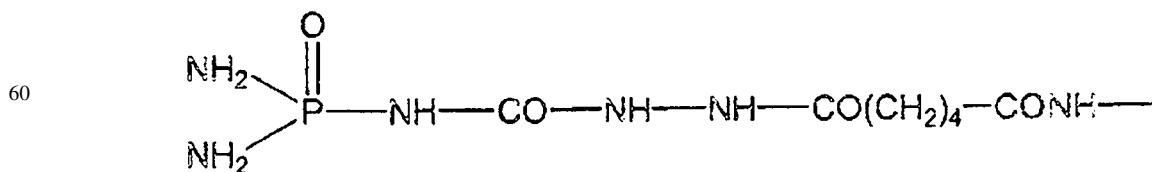


donde Y representa el oxígeno, y R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> lo definido anteriormente.

45 En este grupo de compuestos, se prefiere de manera muy especial a aquellos en los que R<sup>4</sup> representa un fenilo,



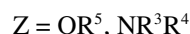
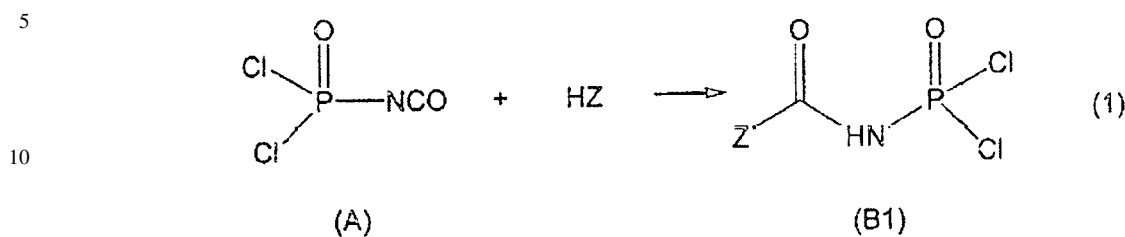
55 o bien



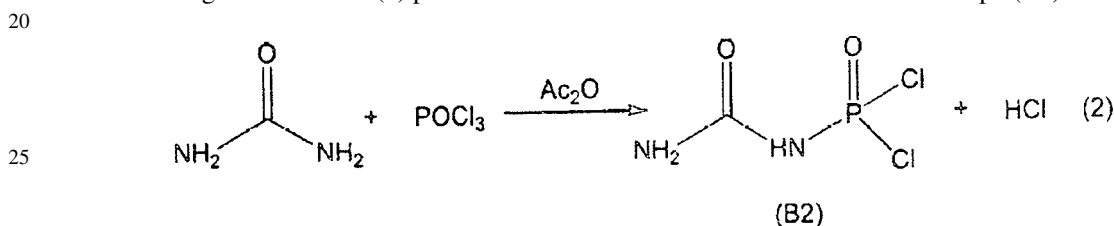
De acuerdo con la invención, los compuestos utilizados se obtienen de manera análoga a procesos conocidos, donde X, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, OR<sup>5</sup> y NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup> representan lo descrito arriba. Para su producción preferentemente

## ES 2 198 304 T5

a<sub>1</sub>) se reacciona isocianato de diclorofosforilo(A) con un compuesto de alcohol o amina en proporción equimolar aproximada, eventualmente en un disolvente orgánico y en una atmósfera gaseosa protectora a 0 hasta 50°C, según la ecuación (1) para formar compuestos del tipo (B1)

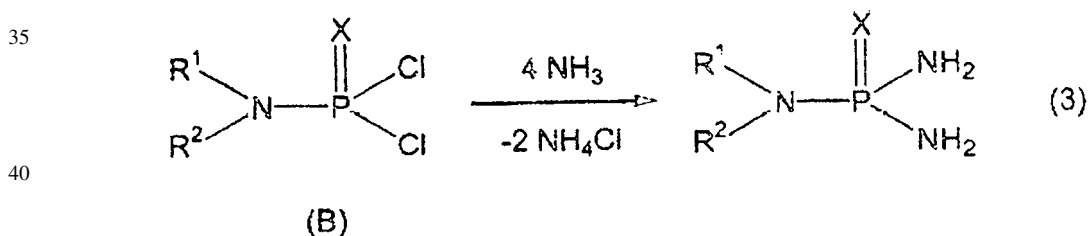


(cf. A.W. Kirsanow, M.S. Maranez, Zh. Obshch. Khim., 29 (1959), 2256) o bien a<sub>2</sub>) la urea se reacciona con oxiclورو de ácido fosfórico (POCl<sub>3</sub>), en proporción equimolar aproximada, en anhídrido acético a temperaturas de 0 hasta 30°C según la ecuación (2) para formar dicloruros de ácido ureidofosfórico del tipo (B2)

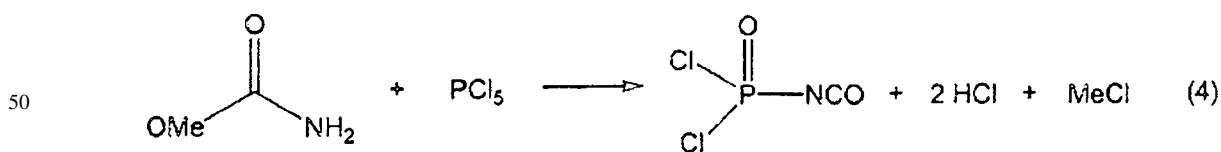


(cf. F. Markalous *et al.*, Coll. Czechoslov. Chem. Comm. 37 (1972), 725) y entonces

b) los compuestos del tipo B formados en la fase a<sub>1</sub>) o a<sub>2</sub>) se dejan reaccionar opcionalmente en un disolvente orgánico a temperaturas de -80 hasta 20°C, según la ecuación (3) para formar el producto final requerido



La fase previa de dicloruro fosforílico de isocianato (A) se consigue según la ecuación (4) (cf. A.W. Kirsanow, M.S. Maranez, Zh. Obshch. Khim., 31 (1961), 1607).



Como disolvente orgánico en la fase a<sub>1</sub>) es preferible usar cloruro de metileno, cloroformo o tolueno, y en la fase b) es preferible usar cloruro de metileno, cloroformo o THF. Se ha demostrado que resulta muy ventajoso realizar la fase de reacción a<sub>1</sub>) en una atmósfera gaseosa protectora (nitrógeno, argón).

Los compuestos sulfurosos se obtienen sulfurando los compuestos (B) con pentasulfuro de fósforo (transformación del enlace O=P en un enlace S=P) o partiendo de SCN-P(O)Cl<sub>2</sub> (2a), cf. Schmitt, Dehnikke, Z. anorg. allg. Chem., 358 (1968), 39.

Preferentemente, los fertilizantes según la invención basados en urea contienen un porcentaje en peso de 0,1 hasta 30 del mínimo de un compuesto de la fórmula general (I).

Aquí es irrelevante si el efecto de los agentes de esta invención se extiende a las medidas de fertilización o de prevención para evitar las altas concentraciones de amoniaco en establos.

## ES 2 198 304 T5

Las triamidas de ácido (tio)fosfórico objeto de la invención se aplican junto con fertilizantes a base de urea o bien se adicionan a los excrementos de animales localizados en establos. Aquí no es importante si se han aplicado previamente en la superficie del abono, si se han incorporado - o, si se han esparcido junto con los fertilizantes a base de urea o por separado en un periodo justificable.

5 Los siguientes ejemplos sirven para aclarar la invención, sin pretender tener un carácter limitativo.

### Ejemplo 1

#### 10 *Ensayo del efecto inhibidor de urea*

Se añade 30 g del suelo determinado en función del 40% de la capacidad de agua máxima a 1 ml de solución de urea, equivalente a 50 mg de urea. Al mismo tiempo, se aplica la sustancia activa, preferiblemente disuelta en agua. En las tablas siguientes, las concentraciones indicadas para las distintas sustancias activas analizadas se refieren a su porcentaje en función de la cantidad de nitrógeno de carbamida usada en la prueba. Todo el producto se encuentra en un recipiente hermético en el que, a su vez, se coloca una vasija que recoge el amoníaco liberado en forma de amonio de la urea y, cuyo contenido se determina a continuación.

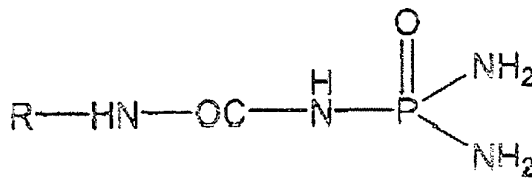
De la determinación acumulativa de la concentración de amonio localizado en la vasija, se evalúa la inhibición porcentual en función del tiempo, o bien con estos valores se hace un cálculo numérico del valor  $t_{50}$ .

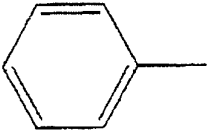

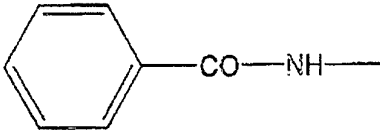
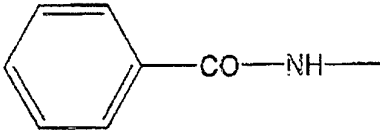
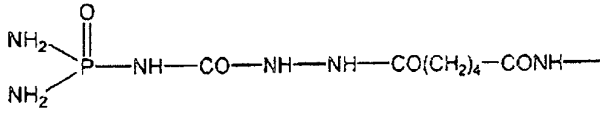
Como valor  $t_{50}$  se define el tiempo en días en el que el 50% de la cantidad de urea aplicada es transformada por medio de la enzima ureasa.

25 La Tabla 1 ofrece un resumen de los datos de inhibición de los compuestos contenidos en algunos fertilizantes seleccionados, siguiendo el método de la presente invención.

TABLA 1

*Inhibición de ureasas (%) pasados unos días por medio de diamidas de ácido ureidofosfórico*



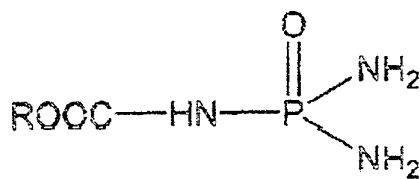
N°	R	Concentración (% de urea en función de N)	Valor $t_{50}$ (d)
1		0,1	2,5
2		0,4	6,1
3		0,1	1,0
4		0,1	0,5
			

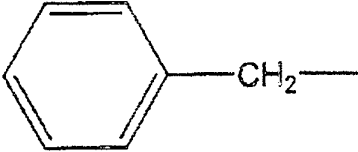
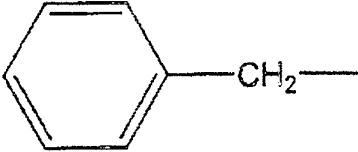
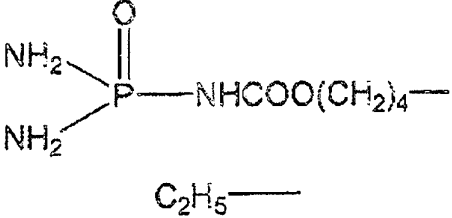
# ES 2 198 304 T5

TABLA 2

*Inhibición de ureasas por medio de diamidas de ácido fosfórico de uretano*

5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45



N°	R	Concentración (% de urea en función de H)	Valor t <sub>50</sub> (d)
5	$\text{H}_3\text{C}-$	0,1	9,6
6	$i\text{-C}_3\text{H}_7-$	0,1	7,7
7		0,1	7,1
8		0,1	5,8
9		0,1	5,5

A continuación se describen las síntesis de compuestos representativos utilizados según la invención, sin pretender tener un carácter limitativo a estos ejemplos o métodos.

## Ejemplo 2

### Isocianato de diclorofosforilo (2)

Se gotean a 208,2 g (1 mol) de  $\text{PCl}_5$  en 300 ml de 1,2-dicloroetano, a 85°C de temperatura durante 30 min., 75,1 g (1 mol) de éster metílico del ácido carbámico. Después de 3 horas removiendo, se retira el disolvente al vacío y se destila el producto a 35°C/13 mbar (cantidad producida 128,6 g/80%).

## Ejemplo 3

### N-(diaminofosforilo)-N'-fenilurea (N° 1)

En argón y moviendo fuertemente, se gotean a 0-10°C 1,86 g (20 mmol) de anilina en 20 ml de tetrahidrofurano durante 20 min. para formar una solución de 1,93 ml (20 mmol) de isocianato de diclorofosforilo en 15 ml de tetrahidrofurano. La sustancia sólida formada se succiona a temperatura ambiente después de haberla movido durante una hora, se lava con éter de dietilo y se seca por  $\text{P}_2\text{O}_5$ . Se obtienen 3,62 g de N-(diclorofosforilo)-N'-fenilurea.

## ES 2 198 304 T5

Se suspende 3,62 g (14,3 mmol) de este compuesto en 40 ml de cloruro de metileno y se aplica amoniaco a -40°C durante 2 horas. Después de evaporar el amoniaco excedente a temperatura ambiente, se succionan los residuos y se lavan con cloruro de metileno y agua. Tras la recristalización del agua quedan 0,72 g (cantidad producida: 23%) de una sustancia sólida de un rosa pálido (punto de fusión: 186-189°C). <sup>1</sup>H-NMR (D<sub>6</sub>-DMSO): 9,71 (s, 1H, NH), 7,37 (m, 3H, CH arom.), 7,25 (m, 2H, NH), 6,95 (m, 1H, NH), 4,24 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 4,25 (s, 2H, NH<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (D<sub>6</sub>-DMSO): 153,3 (d, J 3,6 Hz, NCO), 139,4, 128,8, 121,9, 118,2 (C arom.).

<sup>31</sup>P-NMR (D<sub>6</sub>-DMSO): 11,43.

10 Ejemplo 4

*Diaminofosforilocarbamida (N° 2)*

15 A 60 g (1 mol) de urea en 300 ml de anhídrido acético se añaden 92 ml (1 mol) de oxiclorigenato de ácido fosfórico y se remueve durante 30 min a 10°C. El sedimento formado se filtra y se lava con anhídrido acético y éter de dietilo. Se obtienen 104 g de una materia cristalina blanca.

20 Se suspende 6 g (34 mmol) de este compuesto en 65 ml cloroformo y aplica amoniaco a -40°C durante 6 horas. Después de evaporar el amoniaco excedente a temperatura ambiente, se succionan los residuos y se lava con metanol libre de cloruro. Después de secar quedan 1,68 g (cantidad producida: 36%) de una sustancia sólida cristalina (punto de fusión: 165-169°C),

<sup>13</sup>C-NMR (D<sub>2</sub>O): 159,0 (d, J 3,0 Hz, NCO).

<sup>31</sup>P-NMR (D<sub>6</sub>-DMSO): 13:70.

25 Ejemplo 5

30 *1-benzoilo-4-diaminofosforilosemicarbazida (N° 3)*

35 En argón y moviendo fuertemente, se gotean a temperatura ambiente 2,27 g (20 mmol) de benzhidrazida para formar una solución de 1,94 ml (20 mmol) de isocianato de diclorofosforilo en 50 ml de tolueno. La sustancia sólida formada se succiona a temperatura ambiente, se lava con un poco de éter de dietilo y se seca por P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> (cantidad producida: 5,49 g, punto de fusión: 126-128°C).

40 De este compuesto se aplican 5,49 g (18,5 mmol) en 60 ml de amoniaco condensado. Se añaden 50 ml de cloroformo y se remueve durante unas horas más. Después de evaporar el amoniaco excedente a temperatura ambiente, se succionan los residuos y se lava con cloruro de metileno. Después de calentar con 6 ml de dietilamina en 50 ml de cloroformo durante 30 min., succionar, lavar con cloroformo, y secar, quedan 0,67 g (cantidad producida: 14%) de un sustancia sólida cristalina (punto de fusión: 170°C con descomposición).

<sup>31</sup>P-NMR (D<sub>6</sub>-DMSO): 15,22.

45 Ejemplo 6

*1-ácido adípico bis-(diaminofosforilosemicarbazida) (N° 4)*

50 En argón y moviendo fuertemente, se gotean a temperatura ambiente 3,48 g (20 mmol) de hidrazida del ácido adípico para formar una solución de 3,88 ml (40 mmol) de isocianato de diclorofosforilo en 70 ml de tolueno. La sustancia sólida formada se succiona a temperatura ambiente después de haberla movido durante 4 horas, se lava con un poco de cloroformo y se seca por P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> (cantidad producida: 3,73 g, punto de fusión: 100-110°C).

55 De este compuesto se aplican 3,66 g (7,4 mmol) en 40 ml de amoniaco a -60°C. Se añaden 50 ml de cloroformo y se remueve durante unas horas más. Después de evaporar el amoniaco excedente a temperatura ambiente, se succionan los residuos y, con cloroformo: <sup>1</sup>H-NMR (D<sub>5</sub>-DMSO). 8,91, 3,88, 1,98, 1,43.

<sup>13</sup>C-NMR (D<sub>6</sub>-DMSO): 171,7, 116,5, 33,3, 25,0.

<sup>31</sup>P-NMR (D<sub>6</sub>-DMSO): 0,40.

60 Ejemplo 7

*Éster metílico del ácido carbámico de diaminofosforilo (N° 5)*

65 En argón y moviendo fuertemente, se gotean 0,81 ml (20 mmol) de metanol, a 0°C, para formar una solución de 1,94 ml (20 mmol) de isocianato de diclorofosforilo. El espeso aceite formado se cristaliza rápidamente. La sustancia sólida formada se succiona a temperatura ambiente después de haberla movido en un poco de hexano y se seca por

## ES 2 198 304 T5

P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> (cantidad producida: 3,73 g, punto de fusión: 100-110°C). Se disuelve 2,2 g (11,4 mmol) de este compuesto en 40 ml de tetrahidrofurano y aplica amoniaco a -10°C durante 5 horas. Después de evaporar el amoniaco excedente a temperatura ambiente, se succionan los residuos y se lava con tetrahidrofurano y metanol. Después de secar quedan 1,32 g (cantidad producida: 75%) de cristales incoloros (punto de fusión: 168-171°C con descomposición).

<sup>1</sup>H<sub>3</sub>-NMR (D<sub>6</sub>-DMSO): 8,33 (s, 1H, NH), 4,02 (br. s, 4H, NHg), 3,54 (t, 3H, CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (D<sub>6</sub>-DMSO): 155,0 (d, J 4,3 Hz, NCO), 51,6 (OCH<sub>3</sub>).

<sup>31</sup>P-NMR (D<sub>6</sub>-dmsc): 9,49.

### Ejemplo 8

#### *Éster isopropílico del ácido carbámico de diaminofosforilo (N° 6)*

En argón y moviendo fuertemente, se gotean 1,54 ml (20 mmol) de alcohol bencílico, a 0°C, para formar una solución de 1,94 ml (20 mmol) de isocianato de diclorofosforilo. El preparado se cristaliza rápidamente. La sustancia sólida formada se succiona a temperatura ambiente después de haberla movido en éter/hexano y se seca por P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> (cantidad producida: 3,58 g, punto de fusión: 78-80°C). Uno disuelve 3,58 g (16,3 mmol) de este compuesto en 40 ml de cloroformo y aplica amoniaco a -10°C durante 4 horas. Después de evaporar el amoniaco excedente a temperatura ambiente, se succionan los residuos y con cloroformo y etanol <sup>1</sup>H-NMR (D<sub>6</sub>-DMSO). 8,09 (s, 1H, NH), 4,75 (t, 1H, CHCH<sub>3</sub>), 4,02 (br. s, 1H, NH<sub>2</sub>), 1,16 (d, 6H, CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (D<sub>6</sub>-DMSO): 154,1 (d, J 4,3 Hz, NCO), 67,4 (OCH), 21,9 (CH<sub>3</sub>).

<sup>31</sup>P-NMR (D<sub>6</sub>-DMSO): 9,50.

### Ejemplo 9

#### *Éster bencílico del ácido carbámico de diaminofosforilo (N° 7)*

En argón y moviendo fuertemente, se gotean 2,07 ml (20 mmol) de alcohol bencílico, a 0°C, para formar una solución de 1,94 ml (20 mmol) de isocianato de diclorofosforilo. El preparado se cristaliza rápidamente. La sustancia sólida formada se succiona a temperatura ambiente después de haberla movido en éter/hexano y se seca por P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> (cantidad producida: 4,0 g, punto de fusión: 85-86°C).

Se disuelve 4,0 g (14,9 mmol) de este compuesto en 60 ml de cloroformo y se aplica amoniaco a -10°C durante 5 horas. Después de evaporar el amoniaco excedente a temperatura ambiente, se succionan los residuos y se lava con metanol. Después de secar quedan 2,5 g (cantidad producida: 73%) de cristales incoloros (punto de fusión: 148-152°C con descomposición).

<sup>1</sup>H-NMR (D<sub>6</sub>-DMSO): 8,47 (s, 1H, NH), 7,36 (br, 5H, CH arom.), 5,04 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 4,07 (br. s, 4H, NH<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (D<sub>6</sub>-DMSO): 154,4 (d, J 2,9 Hz, NCO), 136,7, 128,3, 127,8, 127,7 (C arom.), 65,5 (CH<sub>2</sub>).

<sup>31</sup>P-NMR (D<sub>6</sub>-DMSO): 9,46.

### Ejemplo 10

#### *1,4-bis(diaminofosforilocarbamiloiloxi)butano (N° 8)*

En argón y moviendo fuertemente, se gotean 8 g (20 mmol) de 1,4-butandiol, a 0°C, para formar una solución de 3,88 ml (40 mmol) de isocianato de diclorofosforilo. El preparado se cristaliza después de remover con tolueno. La sustancia sólida formada se succiona a temperatura ambiente, se lava con tolueno y se seca por P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> (cantidad producida: 7,0 g, punto de fusión: 85-86°C).

Se disuelven 3,5 g (8,5 mmol) de este compuesto en 55 ml de cloroformo y se aplica amoniaco a -5°C durante 5 horas. Después de evaporar el amoniaco excedente a temperatura ambiente, <sup>1</sup>H-NMR (D<sub>6</sub>-DMSO). 7,38 (s, 1H, NH), 4,00 (m, 12H, OCH<sub>2</sub> y NH<sub>2</sub>), 1,61 (br. s, 4H, CH<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (D<sub>6</sub>-DMSO): 154,5 (d, J 4,3 Hz, NCO), 63,7 (OCH<sub>2</sub>), 25,0 (CH<sub>2</sub>).

<sup>31</sup>P-NMR (d<sub>6</sub>-DMSO): 9,50.

## ES 2 198 304 T5

### Ejemplo 11

#### *Éster etílico del ácido carbámico de diaminofosforilo (N° 9)*

5 En argón y moviendo fuertemente, se gotean 1,8 g (40 mmol) de etanol, a 0°C, para formar una solución de 3,88 ml (40 mmol) de isocianato de diclorofosforilo.

10 El preparado se cristaliza después de remover con tolueno. La sustancia sólida formada se succiona a temperatura ambiente, se lava con tolueno y se seca por P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> (cantidad producida: 7,0 g, punto de fusión: 85-86°C).

15 Se disuelven 3,5 g (8,5 mmol) de este compuesto en 55 ml de cloroformo y aplica amoniaco a -5°C durante 5 horas. Después de evaporar el amoniaco excedente a temperatura ambiente, se succionan los residuos y se lava con cloroformo. Después de calentar con 6 ml de dietilamina en 100 ml de cloroformo durante 30 min., se succiona, se lavar con cloroformo y se seca; quedan 1,9 g (cantidad producida: 69%) de cristales incoloros (punto de fusión: 136-142°C con descomposición).

<sup>1</sup>H-NMR (D<sub>6</sub>-DMSO): 8,23 (br. s, 1H, NH), 3,99 (m, 6H, OCH<sub>2</sub> y NH<sub>2</sub>), 1,16 (t, 3H, CH<sub>3</sub>).

20 <sup>13</sup>C-NMR (D<sub>6</sub>-DMSO): 154,8 (d, J 4,9 Hz, NCO), 60, 7 (OCH<sub>2</sub>), 14,7 (Cl<sub>3</sub>).

25 <sup>31</sup>P-NMR (D<sub>6</sub>-DMSO): 10,13.

30

35

40

45

50

55

60

65

