

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 620 108**

51 Int. Cl.:

**C07F 9/655** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **09.11.2012 PCT/CN2012/084378**

87 Fecha y número de publicación internacional: **06.03.2014 WO2014032363**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.11.2012 E 12883714 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.01.2017 EP 2845859**

54 Título: **Método para preparar la sal de amonio de la fosfomicina**

30 Prioridad:

**31.08.2012 CN 201210319523**

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

**27.06.2017**

73 Titular/es:

**NORTHEAST PHARMACEUTICAL GROUP CO., LTD. (100.0%)  
No.8 Kunminghu Street Economic & Technological Development Area Shenyang Liaoning 110027, CN**

72 Inventor/es:

**CHEN, FAPU**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

**ES 2 620 108 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

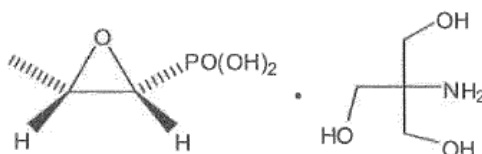
Método para preparar la sal de amonio de la fosfomicina

**Campo de la invención**

La presente invención se relaciona específicamente con un método para preparar la sal de amonio de la fosfomicina.

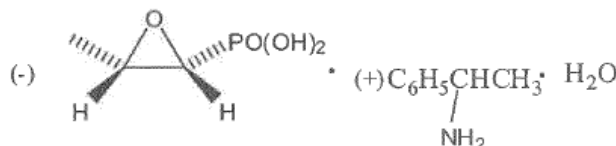
**5 Estado previo de la técnica**

La fosfomicina trometamol es un polvo blanco cristalino, que tiene el nombre comercial de Monuril, un nombre comercial de la sal de 2-amino-2-(hidroximetil)-1,3-propanodiol del ácido (1R,2S)-(1,2-epoxipropil)fosfórico (1:1), una fórmula molecular de  $C_4H_{11}NO_3 \cdot C_3H_7O_4P$ , un peso molecular de 259,19, y una estructura molecular como sigue:

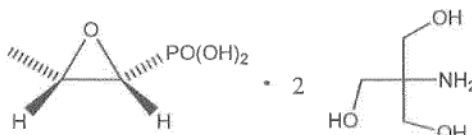


- 10 La fosfomicina trometamol es una clase de fármaco que ha sido usada en el tratamiento de la infección urinogenital durante un largo tiempo, y el fármaco fue descrito por primera vez en la patente EP 27957 (Zambon, 1981).

También se conocen algunos métodos de procesado en los que se usó como reaccionante fosfomicina feniletilamina (CAS nº 25383-07-7, la estructura se muestra a continuación).



- 15 En la patente EP 27597 se ha descrito una reacción de fosfomicina bis-trometamina (la estructura se muestra a continuación) y ácido p-toluensulfónico en etanol. En la patente de EE.UU. 4727065 (Zambon, 1988) se ha descrito un método para preparar fosfomicina bis-trometamina.



- 20 En la patente de EE.UU. 5162309 (Zambon, 1992) se ha descrito un procedimiento para preparar fosfomicina trometamol, la cual también se preparó mediante fosfomicina bis-trometamina y ácido metilsulfónico.

En el documento CN 1060657 (1992) se ha descrito un método en el que se hace reaccionar fosfomicina de calcio con trometamina y ácido oxálico. La fosfomicina de calcio se prepara a partir de fosfomicina feniletilamina con un rendimiento de 89%.

- 25 En el documento EP 1762573 (2007) se ha descrito un procedimiento en el que para preparar fosfomicina trometamol en presencia de un ácido carboxílico se llevó a cabo la reacción de intercambio entre la sal de disodio de la fosfomicina y la sal de trometamina.

Actualmente, en China se prepara fosfomicina trometamol mediante el método en el que se hace pasar fosfomicina feniletilamina a través de una resina de intercambio de iones ácida a  $-40^{\circ}\text{C}$  y el rendimiento es 72~82% (CN 1544440, 2004; CN 1060470, 1992).

- 30 En el documento US 5162309 también se ha descrito un procedimiento de una etapa en el que se hace reaccionar fosfomicina feniletilamina con trometamina y ácido p-toluensulfónico para preparar fosfomicina trometamol.

El documento EP 1762573A1 describe la reacción de fosfomicina disódica en metanol con ácido oxálico dihidrato y trometamina en metanol para dar fosfomicina trometamol.

- 35 Por lo tanto, se requiere un procedimiento para preparar convenientemente fosfomicina trometamol con alto rendimiento y evitando la formación del glicol a través de la apertura del anillo epoxi.

**Contenido de la presente invención**

El problema técnico a resolver en la presente invención es superar los defectos, tales como una ruta complicada y un bajo rendimiento, etc., de los métodos existentes para preparar fosfomicina trometamol, y proporcionar un método para preparar fosfomicina trometamol. El método de la presente invención puede conseguirse mediante una reacción de una sola etapa, no requiere una columna de intercambio de iones a baja temperatura, y es de bajo consumo de energía, y es conveniente para operar y adecuado para industrializar.

La presente invención proporciona un método para preparar fosfomicina trometamol, que comprende las siguientes etapas de: hacer reaccionar en un disolvente orgánico fosfomicina feniletilamina con un isocianato, un isotiocianato, una cetena, un dímero de un isocianato, un dímero de un isotiocianato o un dímero de una cetena, y trometamina; o, hacer reaccionar en un disolvente orgánico fosfomicina bis-trometamina con un isocianato, un isotiocianato, una cetena, un dímero de un isocianato, un dímero de un isotiocianato o un dímero de una cetena; donde, el isocianato

es  $R^1-N=C=S$  o  $S=C=N-R^5-N=C=S$ , el isotiocianato es  $R^2-N=C=O$  u  $O=C=N-R^6-N=C=O$ , la cetena es  $R^3-C=C=O$ ,  $R^1$  y  $R^2$  se seleccionan independientemente de un grupo alquilo de  $C_1\sim C_8$  (preferiblemente alquilo de  $C_1\sim C_3$ , tal como metilo) sustituido (el grupo sustituyente es halógeno, alquilo de  $C_1\sim C_3$ , alcoxi de  $C_1\sim C_3$ , cicloalquilo de  $C_3\sim C_6$ , o arilo de  $C_6\sim C_{10}$ ) o no sustituido, un grupo cicloalquilo de  $C_3\sim C_8$  (preferiblemente ciclohexilo) sustituido (el grupo sustituyente es halógeno, alquilo de  $C_1\sim C_3$ , alcoxi de  $C_1\sim C_3$ , cicloalquilo de  $C_3\sim C_6$ , o arilo de  $C_6\sim C_{10}$ ) o no sustituido, o un grupo arilo de  $C_6\sim C_{10}$  (preferiblemente fenilo) sustituido (el grupo sustituyente es halógeno, alquilo de  $C_1\sim C_3$ , alcoxi de  $C_1\sim C_3$ , cicloalquilo de  $C_3\sim C_6$ , o arilo de  $C_6\sim C_{10}$ ) o no sustituido,  $R^3$  y  $R^4$  se seleccionan independientemente de H, un grupo alquilo de  $C_1\sim C_8$  (preferiblemente alquilo de  $C_1\sim C_3$ , tal como metilo) sustituido (el grupo sustituyente es halógeno, alquilo de  $C_1\sim C_3$ , alcoxi de  $C_1\sim C_3$ , cicloalquilo de  $C_3\sim C_6$ , o arilo de  $C_6\sim C_{10}$ ) o no sustituido, un grupo cicloalquilo de  $C_3\sim C_8$  (preferiblemente ciclohexilo) sustituido (el grupo sustituyente es halógeno, alquilo de  $C_1\sim C_3$ , alcoxi de  $C_1\sim C_3$ , cicloalquilo de  $C_3\sim C_6$ , o arilo de  $C_6\sim C_{10}$ ) o no sustituido, o un grupo arilo de  $C_6\sim C_{10}$  (preferiblemente fenilo) sustituido (el grupo sustituyente es halógeno, alquilo de  $C_1\sim C_3$ , alcoxi de  $C_1\sim C_3$ , cicloalquilo de  $C_3\sim C_6$ , o arilo de  $C_6\sim C_{10}$ ) o no sustituido;  $R^5$  y  $R^6$  se seleccionan independientemente de un grupo alqueno de  $C_2\sim C_6$  (tal como etileno) o un grupo arileno de  $C_6\sim C_{10}$  (por ejemplo fenileno, tal como p-fenileno diisocianato implicado en la realización).

En la presente invención,  $R^1$  o  $R^2$  se seleccionan preferiblemente de un alquilo de  $C_1\sim C_3$  (preferiblemente metilo) sustituido o no sustituido, un arilo de  $C_6\sim C_{10}$  (preferiblemente fenilo), un cicloalquilo de  $C_3\sim C_8$  (preferiblemente ciclohexilo), donde el grupo sustituido en el grupo alquilo de  $C_1\sim C_3$  es arilo de  $C_6\sim C_{10}$  (preferiblemente fenilo).  $R^3$  o  $R^4$  se seleccionan preferiblemente de H o arilo de  $C_6\sim C_{10}$  (preferiblemente fenilo).  $R^5$  o  $R^6$  se seleccionan preferiblemente de un arileno de  $C_6\sim C_{10}$  (por ejemplo fenileno, tal como p-fenileno diisocianato implicado en la realización).

En la presente invención, el método es preferiblemente uno cualquiera de los siguientes métodos:

Método 1: se añade gota a gota un isocianato, un isotiocianato, una cetena, un dímero de un isocianato, un dímero de un isotiocianato o un dímero de una cetena sobre una mezcla de fosfomicina feniletilamina y trometamina en un disolvente orgánico, y se hacen reaccionar;

Método 2: se añade gota a gota un isocianato, un isotiocianato, una cetena, un dímero de un isocianato, un dímero de un isotiocianato o un dímero de una cetena sobre la mezcla en suspensión de fosfomicina bis-trometamina en un disolvente orgánico, y se hacen reaccionar.

En la presente invención, el disolvente orgánico se selecciona de un disolvente orgánico comúnmente usado en la técnica diferente de una amina, particularmente se prefiere un disolvente tipo alcohol, y el disolvente tipo alcohol es preferiblemente metanol y/o etanol. La dosificación del disolvente orgánico no tiene ninguna restricción especial; en el método 1, la relación del volumen de disolvente orgánico a la masa de fosfomicina feniletilamina es preferiblemente 8~10 mL/g; en el método 2, la relación del volumen de disolvente orgánico a la masa de fosfomicina bis-trometamina es preferiblemente 6~8 mL/g.

En la presente invención, la relación de equivalentes molares (equiv.) del isocianato, el isotiocianato, la cetena, el dímero de un isocianato, el dímero de un isotiocianato o el dímero de una cetena, a la fosfomicina feniletilamina es preferiblemente 0,9:1~2:1, más preferiblemente 0,9:1~1,6:1, la relación molar de trometamina a fosfomicina feniletilamina es preferiblemente 0,9:1~1,3:1, más preferiblemente 0,95:1~1,2:1.

En la presente invención, la relación de equivalentes molares (equiv.) del isocianato, el isotiocianato, la cetena, el dímero de un isocianato, el dímero de un isotiocianato o el dímero de una cetena, a la fosfomicina bis-trometamina es preferiblemente 0,9:1~2:1, más preferiblemente 0,9:1~1,6:1.

En el método de la presente invención, la temperatura de reacción puede ser  $-5^{\circ}C\sim 60^{\circ}C$ , particularmente se prefiere  $-5^{\circ}C\sim 40^{\circ}C$ . En el método, la temperatura durante el procedimiento de adición gota a gota es preferiblemente  $-5^{\circ}C\sim 35^{\circ}C$ ; después de la adición gota a gota, la temperatura puede elevarse apropiadamente, y la reacción continúa a una temperatura de no más que  $45^{\circ}C$ .

En el método de la presente invención, el tiempo de reacción puede determinarse detectando si el reaccionante reacciona completamente o si la reacción no avanza más con métodos de detección comunes (tales como TLC o HPLC). Generalmente, el tiempo de reacción está entre 0,5~48 horas, y con el aumento de la temperatura de reacción (15~40°C) la reacción puede acelerarse y el tiempo de reacción puede acortarse a 0,5~16 horas.

- 5 En el método de la presente invención, cuando el tiempo de reacción finaliza, el producto puede obtenerse a través de simple procesado. Por ejemplo, el post-procesado puede comprender las siguientes etapas de: concentración de la disolución de reacción, evaporación para separar el disolvente (tal como metanol), adición a continuación de un disolvente orgánico diferente de una amina (el disolvente orgánico puede ser diclorometano, acetato de etilo o éter, preferiblemente etanol), enfriamiento, filtración, lavado, secado y a continuación puede obtenerse el producto puro.
- 10 Si se usa etanol como el disolvente de reacción no es necesario evaporar el etanol. El producto puede obtenerse directamente por enfriamiento, filtración, lavado y secado. Sin embargo, también puede tratarse según el método de post-procesado anterior en el que se evapora el etanol y a continuación se añade otro disolvente orgánico diferente de una amina, preferiblemente etanol. La condición para secar puede ser a vacío, por ejemplo secando a vacío a 45°C.
- 15 En la presente invención, el rendimiento final del método 1 (fosfomicina feniletilamina como el reaccionante) puede alcanzar 70%~86%, y el rendimiento final del método 2 (fosfomicina bis-trometamina como el reaccionante) puede alcanzar 76%~90%.

Las condiciones optimizadas mencionadas pueden combinarse opcionalmente sin apartarse del conocimiento general en este campo para obtener realizaciones preferidas.

- 20 A menos que se indique otra cosa, los reactivos y materiales usados en la presente memoria pueden estar comercialmente disponibles.

Los progresos positivos de la presente invención son: el método de la presente invención puede conseguirse mediante una sola etapa de reacción, no requiere una columna de intercambio de iones a baja temperatura, tiene un rendimiento alto, bajos costes, pocos desechos, suaves condiciones de reacción y un bajo consumo de energía, y es conveniente para operar y adecuado para industrializar.

25

#### Descripción detallada de la realización preferida

A continuación, la presente invención se ilustra adicionalmente mediante las siguientes realizaciones, pero no está limitado por las siguientes realizaciones. En las siguientes realizaciones, los métodos experimentales sin condiciones específicas pueden llevarse a cabo por métodos y condiciones convencionales.

- 30 En las siguientes realizaciones, temperatura ambiente se refiere a 10~30°C.

##### Realización 1

En un matraz de 500 mL de tres bocas se añadieron fosfomicina feniletilamina (23,35 g, 84,2 mmol), trometamina (10,20 g, 84,2 mmol) y 170 g de metanol (215 mL), se agitó a temperatura ambiente durante 15 min, a continuación se añadió gota a gota metil isocianato (4,80 g, 84,2 mmol) (el número de CAS es 624-83-9) durante

35 aproximadamente 5 min, la temperatura se elevó a 33°C, se agitó durante 30 min, y el metanol se separó por evaporación rotatoria a vacío, se añadieron 200 g de etanol, a continuación se enfrió a 0°C, se filtró, se lavó con 30 g de etanol, se secó a vacío a 45°C para dar 18,73 g de un sólido blanco con un rendimiento de 85,8%. P.f. 119~121°C,  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ) (ppm) = 1,33 (d, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3,20-2,79 (m, 2H, CH), 3,57 (s, 6H,  $\text{CH}_2$ ).

##### Realización 2

40 En un matraz de 500 mL de tres bocas se añadieron fosfomicina bis-trometamina (32,03 g, 84,2 mmol), y 170 g de metanol, se agitó a temperatura ambiente durante 15 min, a continuación se añadió gota a gota metil isocianato (4,80 g, 84,2 mmol) durante aproximadamente 5 min, se agitó durante 30 min a temperatura ambiente, y el metanol se separó por evaporación rotatoria a vacío, se añadieron 200 g de etanol, se enfrió a 0°C, se filtró, se lavó con 30 g de etanol, se secó a vacío a 45°C para dar 19,65 g de un sólido blanco con un rendimiento de 90,0%. P.f.

45 119~121°C.

##### Realización 3

En un matraz de 500 mL de tres bocas se añadieron fosfomicina feniletilamina (23,35 g, 84,2 mmol), trometamina (10,20 g, 84,2 mmol) y 170 g de metanol (215 mL), se agitó a temperatura ambiente durante 15 min, a continuación se añadió gota a gota feniletil isocianato (12,39 g, 84,2 mmol) (el número de CAS es 1943-82-4) durante

50 aproximadamente 8 min, la temperatura se elevó a 33°C, se agitó durante 30 min, y el metanol se separó por evaporación rotatoria a vacío, se añadieron 200 g de etanol, se enfrió a 0°C, se filtró, se lavó con 30 g de etanol, se secó a vacío a 45°C para dar 18,32 g de un sólido blanco con un rendimiento de 83,9%. P.f. 119~121°C.

## Realización 4

5 En un matraz de 500 mL de tres bocas se añadieron fosfomicina bis-trometamina (32,03 g, 84,2 mmol), y 170 g de metanol, se agitó a temperatura ambiente durante 15 min, a continuación se añadió gota a gota feniletil isocianato (12,39 g, 84,2 mmol) durante aproximadamente 8 min, se agitó durante 30 min a temperatura ambiente, y el metanol se separó por evaporación rotatoria a vacío, se añadieron 200 g de etanol, se enfrió a 0°C, se filtró, se lavó con 30 g de etanol, se secó a vacío a 45°C para dar 19,43 g de un sólido blanco con un rendimiento de 89,0%. P.f. 119~121°C.

## Realización 5

10 En un matraz de 500 mL de tres bocas se añadieron fosfomicina feniletilamina (23,35 g, 84,2 mmol), trometamina (10,20 g, 84,2 mmol) y 170 g de metanol (215 mL), se agitó a temperatura ambiente durante 15 min, a continuación se añadió gota a gota ciclohexil isocianato (10,54 g, 84,2 mmol) (el número de CAS es 3173-53-3) durante aproximadamente 8 min, la temperatura se elevó a 33°C, se agitó durante 30 min, y el metanol se separó por evaporación rotatoria a vacío, se añadieron 200 g de etanol, se enfrió a 0°C, se filtró, se lavó con 30 g de etanol, se secó a vacío a 45°C para dar 18,82 g de un sólido blanco con un rendimiento de 86,2%. P.f. 119~121°C.

## 15 Realización 6

20 En un matraz de 500 mL de tres bocas se añadieron fosfomicina bis-trometamina (32,03 g, 84,2 mmol), y 170 g de metanol, se agitó a temperatura ambiente durante 15 min, a continuación se añadió gota a gota ciclohexil isocianato (10,54 g, 84,2 mmol) durante 8 min, a continuación se agitó durante 30 min a temperatura ambiente, y el metanol se separó por evaporación rotatoria a vacío, se añadieron 200 g de etanol, se enfrió a 0°C, se filtró, se lavó con 30 g de etanol, se secó a vacío a 45°C para dar 19,65 g de un sólido blanco con un rendimiento de 90,5%. P.f. 119~121°C.

## Realización 7

25 En un matraz de 500 mL de tres bocas se añadieron fosfomicina feniletilamina (23,35 g, 84,2 mmol), trometamina (10,20 g, 84,2 mmol) y 170 g de metanol (215 mL), se agitó a temperatura ambiente durante 15 min, a continuación se añadió gota a gota fenil isocianato (10,03 g, 84,2 mmol) (el número de CAS es 103-71-9) durante aproximadamente 8 min, la temperatura se elevó a 33°C, a continuación se agitó durante 30 min, y el metanol se separó por evaporación rotatoria a vacío, se añadieron 200 g de etanol, se enfrió a 0°C, se filtró, se lavó con 30 g de etanol, se secó a vacío a 45°C para dar 18,70 g de un sólido blanco con un rendimiento de 85,7%. P.f. 119~121°C.

## Realización 8

30 En un matraz de 500 mL de tres bocas se añadieron fosfomicina bis-trometamina (32,03 g, 84,2 mmol), y 170 g de metanol, se agitó a temperatura ambiente durante 15 min, a continuación se añadió gota a gota fenil isocianato (10,03 g, 84,2 mmol) durante 8 min, a continuación se agitó durante 30 min a temperatura ambiente, y el metanol se separó por evaporación rotatoria a vacío, se añadieron 200 g de etanol, se enfrió a 0°C, se filtró, se lavó con 30 g de etanol, se secó a vacío a 45°C para dar 19,80 g de un sólido blanco con un rendimiento de 90,7%. P.f. 119~121°C.

## Realización 9

35 En un matraz de 500 mL de tres bocas se añadieron fosfomicina feniletilamina (23,35 g, 84,2 mmol), trometamina (10,20 g, 84,2 mmol) y 170 g de metanol (215 mL), se agitó a temperatura ambiente durante 15 min, a continuación se añadió gota a gota p-fenileno diisocianato (6,74 g, 42,1 mmol) (el número de CAS es 104-49-4) durante aproximadamente 5 min y la temperatura se elevó a 33°C, a continuación se agitó durante 30 min, el metanol se separó por evaporación rotatoria a vacío, se añadieron 200 g de etanol, se enfrió a 0°C, se filtró, se lavó con 30 g de etanol, se secó a vacío a 45°C para obtener 18,11 g de un sólido blanco con un rendimiento de 83,0%. P.f. 117~120°C.

## Realización 10

45 En un matraz de 500 mL de tres bocas se añadieron fosfomicina bis-trometamina (32,03 g, 84,2 mmol), y 170 g de metanol, se agitó a temperatura ambiente durante 15 min, a continuación se añadió gota a gota p-fenileno diisocianato (6,74 g, 42,1 mmol) durante aproximadamente 5 min, se agitó durante 30 min a temperatura ambiente, y el metanol se separó por evaporación rotatoria a vacío, se añadieron 200 g de etanol, se enfrió a 0°C, se filtró, se lavó con 30 g de etanol, se secó a vacío a 45°C para dar 19,02 g de un sólido blanco con un rendimiento de 87,1%. P.f. 118~121°C.

## Realización 11

50 En un matraz de 500 mL de tres bocas se añadieron fosfomicina feniletilamina (23,35 g, 84,2 mmol), trometamina (10,20 g, 84,2 mmol) y 170 g de metanol (215 mL), se agitó a temperatura ambiente durante 15 min, a continuación se añadió gota a gota metil isotiocianato (6,16 g, 84,2 mmol) (el número de CAS es 556-61-6) durante aproximadamente 5 min y la temperatura se elevó a 40°C, a continuación se agitó durante 60 min, el metanol se separó por evaporación rotatoria a vacío, se añadieron 200 g de etanol, se enfrió a 0°C, se filtró, se lavó con 30 g de

etanol, se secó a vacío a 45°C para dar 17,06 g de un sólido blanco con un rendimiento de 78,2%. P.f. 117~120°C.

#### Realización 12

5 En un matraz de 500 mL de tres bocas se añadieron fosfomicina bis-trometamina (32,03 g, 84,2 mmol), y 170 g de metanol, se agitó a temperatura ambiente durante 15 min, a continuación se añadió gota a gota metil isotiocianato (6,16 g, 84,2 mmol) durante 5 min, y la temperatura se elevó a 40°C, a continuación se agitó durante 60 min, el metanol se separó por evaporación rotatoria a vacío, se añadieron 200 g de etanol, se enfrió a 0°C, se filtró, se lavó con 30 g de etanol, se secó a vacío a 45°C para dar 18,17 g de un sólido blanco con un rendimiento de 83,2%. P.f. 117~120°C.

#### Realización 13

10 En un matraz de 500 mL de tres bocas se añadieron fosfomicina feniletilamina (23,35 g, 84,2 mmol), trometamina (10,20 g, 84,2 mmol) y 170 g de metanol (215 mL), se agitó a temperatura ambiente durante 15 min, a continuación se añadió gota a gota dicetena (C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>O<sub>2</sub>, el número de CAS es 674-82-8) (7,08 g, 84,2 mmol) durante aproximadamente 8 min y la temperatura se elevó a 33°C, a continuación se agitó durante 30 min, el metanol se separó por evaporación rotatoria a vacío, se añadieron 200 g de etanol, se enfrió a 0°C, se filtró, se lavó con 30 g de etanol, se secó a vacío a 45°C para dar 15,32 g de un sólido blanco con un rendimiento de 70,2%. P.f. 116~120°C.

#### Realización 14

20 En un matraz de 500 mL de tres bocas se añadieron fosfomicina bis-trometamina (32,03 g, 84,2 mmol), y 170 g de metanol, se agitó a temperatura ambiente durante 15 min, a continuación se añadió gota a gota dicetena (7,08 g, 84,2 mmol) durante 8 min, a continuación se agitó durante 30 min, el metanol se separó por evaporación rotatoria a vacío, se añadieron 200 g de etanol, se enfrió a 0°C, se filtró, se lavó con 30 g de etanol, se secó a vacío a 45°C para dar 16,63 g de un sólido blanco con un rendimiento de 76,2%. P.f. 116~120°C.

#### Realización 15

25 En un matraz de 500 mL de tres bocas se añadieron fosfomicina feniletilamina (23,35 g, 84,2 mmol), trometamina (10,20 g, 84,2 mmol) y 170 g de metanol (215 mL), se agitó a temperatura ambiente durante 15 min, a continuación se añadió gota a gota difenilcetena (16,35 g, 84,2 mmol) (el número de CAS es 525-06-4) durante aproximadamente 8 min y la temperatura se elevó a 33°C, a continuación se agitó durante 30 min, el metanol se separó por evaporación rotatoria a vacío, se añadieron 200 g de etanol, se enfrió a 0°C, se filtró, se lavó con 30 g de etanol, se secó a vacío a 45°C para dar 15,67 g de un sólido blanco con un rendimiento de 71,8%. P.f. 117~120°C.

#### Realización 16

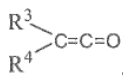
30 En un matraz de 500 mL de tres bocas se añadieron fosfomicina bis-trometamina (32,03 g, 84,2 mmol), y 170 g de metanol, se agitó a temperatura ambiente durante 15 min, a continuación se añadió gota a gota difenilcetena (16,35 g, 84,2 mmol) durante 8 min, a continuación se agitó durante 30 min, el metanol se separó por evaporación rotatoria a vacío, se añadieron 200 g de etanol, se enfrió a 0°C, se filtró, se lavó con 30 g de etanol, se secó a vacío a 45°C para dar 17,39 g de un sólido blanco con un rendimiento de 79,7%. P.f. 117~120°C.

35

## REIVINDICACIONES

1. Un método para preparar la sal de amonio de la fosfomicina, que comprende:

2. hacer reaccionar, en un disolvente orgánico diferente de una amina, fosfomicina feniletamina con un isocianato, un isotiocianato, una cetena, un dímero de un isocianato, un dímero de un isotiocianato o un dímero de una cetena, y trometamina; o, hacer reaccionar, en un disolvente orgánico diferente de una amina, fosfomicina bis-trometamina con un isocianato, un isotiocianato, una cetena, un dímero de un isocianato, un dímero de un isotiocianato o un dímero de una cetena; donde, el isocianato es  $R^1-N=C=S$  o  $S=C=N-R^5-N=C=S$ , el isotiocianato es  $R^2-N=C=O$  u  $O=C=N-R^6-N=C=O$ , la cetena es



3.  $R^1$  y  $R^2$  son independientemente un alquilo de  $C_1\sim C_8$  sustituido o no sustituido, un cicloalquilo de  $C_3\sim C_8$  sustituido o no sustituido, o un arilo de  $C_6\sim C_{10}$  sustituido o no sustituido,  $R^3$  y  $R^4$  son independientemente H, un alquilo de  $C_1\sim C_8$  sustituido o no sustituido, un cicloalquilo de  $C_3\sim C_8$  sustituido o no sustituido, o un arilo de  $C_6\sim C_{10}$  sustituido o no sustituido;  $R^5$  y  $R^6$  son independientemente un alquileo de  $C_2\sim C_6$  o un arileno de  $C_6\sim C_{10}$ ; y si están sustituidos, el grupo sustituyente en los alquilo de  $C_1\sim C_8$  sustituido, cicloalquilo de  $C_3\sim C_8$  sustituido, o arilo de  $C_6\sim C_{10}$  sustituido es un halógeno, un alquilo de  $C_1\sim C_3$ , un alcoxi de  $C_1\sim C_3$ , un cicloalquilo de  $C_3\sim C_6$ , o un arilo de  $C_6\sim C_{10}$ ; la sal de amonio de la fosfomicina es fosfomicina trometamol.

4. El método según la reivindicación 1, donde cuando  $R^1$  y  $R^2$  son independientemente un alquilo de  $C_1\sim C_8$  sustituido o no sustituido, el alquilo de  $C_1\sim C_8$  es alquilo de  $C_1\sim C_3$ ; y/o cuando  $R^3$  y  $R^4$  son independientemente un alquilo de  $C_1\sim C_8$  sustituido o no sustituido, el alquilo de  $C_1\sim C_8$  es alquilo de  $C_1\sim C_3$ .

5. El método según la reivindicación 1, donde el alquilo de  $C_1\sim C_3$  es metilo.

6. El método según la reivindicación 1, donde cuando  $R^1$  y  $R^2$  son independientemente un cicloalquilo de  $C_3\sim C_8$  sustituido o no sustituido, el cicloalquilo de  $C_3\sim C_8$  es ciclohexilo; y/o cuando  $R^3$  y  $R^4$  son independientemente un cicloalquilo de  $C_3\sim C_8$  sustituido o no sustituido, el cicloalquilo de  $C_3\sim C_8$  es ciclohexilo; y/o cuando  $R^5$  y  $R^6$  son independientemente un alquileo de  $C_2\sim C_6$ , el alquileo de  $C_2\sim C_6$  es etileno.

7. El método según la reivindicación 1, donde cuando  $R^1$  y  $R^2$  son independientemente un arilo de  $C_6\sim C_{10}$  sustituido o no sustituido, el arilo de  $C_6\sim C_{10}$  es fenilo; y/o cuando  $R^3$  y  $R^4$  son independientemente un arilo de  $C_6\sim C_{10}$  sustituido o no sustituido, el arilo de  $C_6\sim C_{10}$  es fenilo; y/o cuando  $R^5$  y  $R^6$  son independientemente un arileno de  $C_6\sim C_{10}$ , el arileno de  $C_6\sim C_{10}$  es fenileno.

8. El método según la reivindicación 1, donde el método es uno cualquiera de los siguientes métodos:

Método 1: se añade gota a gota un isocianato, un isotiocianato, una cetena, un dímero de un isocianato, un dímero de un isotiocianato o un dímero de una cetena sobre la mezcla de fosfomicina feniletamina y trometamina en un disolvente orgánico diferente de una amina, y se hacen reaccionar;

Método 2: se añade gota a gota un isocianato, un isotiocianato, una cetena, un dímero de un isocianato, un dímero de un isotiocianato o un dímero de una cetena sobre la mezcla en suspensión de fosfomicina bis-trometamina en un disolvente orgánico diferente de una amina, y se hacen reaccionar.

9. El método según una cualquiera de las reivindicaciones 1~6, donde el disolvente orgánico diferente de una amina es un disolvente tipo alcohol.

10. El método según la reivindicación 7, donde el disolvente tipo alcohol es metanol y/o etanol.

11. El método según una cualquiera de las reivindicaciones 1~6, donde la relación de equivalentes molares del isocianato, el isotiocianato, la cetena, el dímero de un isocianato, el dímero de un isotiocianato o el dímero de una cetena, a la fosfomicina feniletamina es 0,9:1~2:1; la relación molar de trometamina a fosfomicina feniletamina es 0,9:1~1,3:1.

12. El método según la reivindicación 9, donde la relación de equivalentes molares del isocianato, el isotiocianato, la cetena, el dímero de un isocianato, el dímero de un isotiocianato o el dímero de una cetena, a la fosfomicina feniletamina es 0,9:1~1,6:1; la relación molar de trometamina a fosfomicina feniletamina es 0,95:1~1,2:1.

13. El método según una cualquiera de las reivindicaciones 1~6, donde la relación de equivalentes molares del isocianato, el isotiocianato, la cetena, el dímero de un isocianato, el dímero de un isotiocianato o el dímero de una cetena, a la fosfomicina bis-trometamina es 0,9:1~2:1.

14. El método según la reivindicación 11, donde la relación de equivalentes molares del isocianato, el

isotiocianato, la cetena, el dímero de un isocianato, el dímero de un isotiocianato o el dímero de una cetena, a la fosfomicina bis-trometamina es 0,95:1~1,6:1.

15. El método según una cualquiera de las reivindicaciones 1~6, donde la temperatura de reacción es -5°C~60°C.

5 16. El método según la reivindicación 13, donde la temperatura de reacción es -5°C~40°C.

17. El método según una cualquiera de las reivindicaciones 1~6, donde después de que la reacción acabe, el post-procesado se lleva a cabo como sigue:

10 concentración de la disolución de reacción, evaporación para separar el disolvente, adición a continuación de otro disolvente orgánico diferente de una amina, enfriamiento, filtración, lavado, secado para obtener el producto puro; o, si se usa etanol como disolvente cuando se hace reaccionar, no es necesario evaporar el etanol, el producto se obtiene directamente enfriando la disolución de reacción, filtrando, lavando y secando.