

MINISTERIO DE INDUSTRIA  
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

(RAN 4105/27)

⑩ ES	⑪	NUMERO	⑩ A2
		450137	
	⑫	FECHA DE PRESENTACION	
		24 JUL. 1978	

CERTIFICADO DE ADICION

⑬ PRIORIDADES:	⑭ FECHA	⑮ PAIS
⑬① NUMERO		

⑯ FECHA DE PUBLICIDAD	⑰ CLASIFICACION INTERNACIONAL	⑱ PATENTE A LA CUAL SE ADICIONA
	C07F, A61K	Nº 444.622

⑲ TITULO DE LA INVENCIÓN
"MEJORAS EN EL OBJETO DE LA PATENTE PRINCIPAL Nº 444.622 por "PROCE- DIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS PEPTIDICOS DE LOS ACIDOS FOSFORICO Y FOSFINICO"

⑳ SOLICITANTE (S)
F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE., S.A.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
BASILEA (Suiza)

㉑ INVENTOR (ES)
Frank Ratcliffe Atherton - Michael John Hall - Cedric Herbert Hassall - Robert Wilson Lambert - Peter Stuart Ringrose.

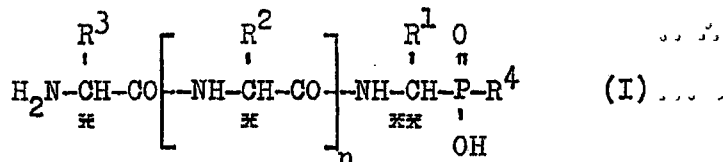
㉒ TITULAR (ES)
F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE., S.A.

㉓ REPRESENTANTE
D. JAIME ISERN CUYAS, Agente Oficial de la Propiedad Industrial.

MEMORIA DESCRIPTIVA

El presente invento se refiere a composiciones dotadas de propiedades antibióticas y a un procedimiento para la preparación de dichas composiciones.

5. La solicitud de patente española nº 444.622 describe y reivindica péptidos de la fórmula general



10. en la que

R<sub>1</sub> representa un átomo de hidrógeno o un grupo de alquilo inferior, cicloalquilo inferior, (cicloalquilo inferior)-(alquilo inferior), arilo o aril-(alquilo inferior) (estando opcionalmente substituído dichos grupos, según lo requiera el caso, por uno o más grupos de amino, hidroxilo, tio, metiltio, carboxilo o guanidino para formar el grupo caracterizante de un alfa-aminoácido L que se encuentra en estado natural);

15.

20.

R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> representan cada uno el grupo caracterizante de un alfa-aminoácido del tipo que se encuentra normalmente en las proteínas con la condición de que R<sup>3</sup> no puede representar un átomo de hidrógeno cuando n es cero y R<sup>1</sup> es un átomo de hidrógeno o el grupo fenílico;

25.

R<sup>4</sup> representa un grupo de hidroxilo o metilo;  
n tiene un valor de cero, 1, 2 o 3;

el asterisco simple denota que la configuración en el átomo de carbono así señalado es L

cuando  $R^2$  o  $R^3$ , según sea el caso tiene un significado distinto a un átomo de hidrógeno; y el asterisco doble denota que, cuando  $R^1$  tiene un significado distinto a un átomo de hidrógeno, la configuración en el átomo de carbono así marcado es (R) (tal como se ha definido anteriormente),

5.

y sus sales aceptables en farmacia.

Estos péptidos y sus sales aceptables en farmacia potencian la actividad de los antibióticos y poseen también actividad bactericida.

10.

Ahora se ha descubierto, de conformidad con el presente invento que son de particular interés, en vista de la potenciación que se obtiene del antibiótico, las composiciones que comprenden un péptido de la fórmula I anterior o una sal de adición de ácido respectiva aceptable en farmacia y un antibiótico elegido entre cefalotina, cefalexina, carbenicilina, ampicilina, penicilina G, sulbenicilina, cefazolina, cefoxitina, rifampicina, [((R)-1-(2-furoiloxi)-3-metilbutil]penicilina, ácido (6R)-6- $\int$ [(hexahidro-1H-acepin-1-il)-metilen]amino $\int$ penicilánico, (pivaloiloxi)metil (6R)-6- $\int$ [(hexahidro-1H-acepin-1-il)-metilen]amino $\int$ penicilanato, cefamandol, cefaloridina, cefaloglicina, feneticilina, metiocilina, propicilina, ticarcilina, sal de amoxicilin-arginina, fosfomicina, vancomicina y kanamicina.

15.

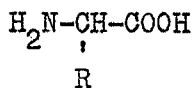
20.

25.

El presente invento se basa en el hallazgo que precede y se refiere por tanto a una composición dotada de pro-

propiedades antibióticas, cuya composición comprende un péptido de la fórmula I anterior o una sal respectiva aceptable en farmacia y un antibiótico tal como se ha expuesto anteriormente.

5. El término "alquilo inferior", tal como se utiliza en esta descripción, significa un grupo alquílico de cadena lineal o ramificada que contiene, de preferencia, de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo metilo, etilo, propilo, isobutilo y similares).
10. El término "arilo" comprende, de preferencia, grupos mono-nucleares como el fenilo, que pueden estar sustituidos en una o más posiciones por substituyentes de hidroxilo, halógeno, nitro, alquilo inferior o alcóxilo inferior. El término "halógeno" significa flúor, cloro, bromo e yodo
15. y el término "alcóxilo inferior" significa grupos de la estructura -O-(alquilo inferior) en donde el grupo de alquilo inferior tiene el significado antes indicado. La expresión "el grupo caracterizante de un alfa-aminoácido del tipo que se encuentra normalmente en las proteínas" se utiliza para
20. designar el radical R en un alfa-aminoácido natural de la fórmula general



25. que es del tipo que se encuentra normalmente en las proteínas. Así pues, cuando, por ejemplo, el aminoácido es alanina, el radical R representa el grupo metílico, en la leucina el radical R representa el grupo isobutilico y en el ácido glutámico el radical R representa el grupo 2-carboxietílico, R puede representar también un radical que está enlazado con

el amino-nitrógeno (con la pérdida de uno de los átomos de hidrógeno enlazados a éste), formando así un anillo que contiene nitrógeno tal como en la prolina y el ácido piroglutamido.

5. Cuando  $R^1$  en la fórmula I tiene un significado distinto a un átomo de hidrógeno la configuración en el átomo de carbono asociado con un doble asterisco es R; o sea, la configuración que se obtendría sustituyendo el grupo carboxilado de un alfa-amino-ácido I que se encuentra en estado natural por una fracción de fósforo.

Debe hacerse constar que cuando  $n$  en la fórmula I tiene un valor de 2 o 3, el valor de  $R^2$  puede ser igual o diferente.

15. Los péptidos preferidos de la fórmula I anterior son aquellos en donde  $R^2$  y  $R^3$  representan, cada uno, un átomo de hidrógeno o un grupo de metilo, isopropilo, isobutilo, bencilo, 4-aminobutilo o 2-pirrolidinilo,  $R^1$  representa un átomo de hidrógeno o un grupo de metilo,  $R^4$  representa un grupo de hidroxilo y  $n$  tiene un valor de cero o 1.

20. Ejemplos de compuestos de la fórmula I anterior son:
- ácido (L-alanilamino)-metilfosfónico,
  - ácido (L-valilamino)-metilfosfónico,
  - ácido (L-leucilamino)-metilfosfónico,
  - ácido (L-lisilamino)-metilfosfónico,
25. ácido (L-fenilalanilamino)-metilfosfónico,
- ácido (1R)-1-(L-alanilamino)-etilfosfónico,
  - ácido (1R)-1-(glicilamino)-etilfosfónico,
  - ácido (1R)-1-(L-alanilamino)-bencilfosfónico,
  - ácido (1R)-1-(L-propilamino)-etilfosfónico,

- ácido (1R)-1-(L-lisilamino)-etilfosfónico,  
ácido (1R)-1-(L-leucilamino)-etilfosfónico,  
ácido (1R)-1-(L-alanilamino)-2-fenil-etilfosfónico,  
5. ácido (1R)-1-(L-fenilalanilamino)-etilfosfónico,  
ácido (1R)-1-(L-valilamino)-etilfosfónico,  
ácido (L-alanil-L-alanilamino)-metilfosfónico,  
ácido (L-leucil-L-alanilamino)-metilfosfónico,  
ácido (L-alanil-L-leucilamino)-metilfosfónico,  
10. ácido (L-alanil-L-fenilalanilamino)-metilfosfónico,  
ácido (L-fenilalanil-L-fenilalanilamino)-metilfosfónico,  
ácido (L-fenilalanil-L-alanilamino)-metilfosfónico,  
15. ácido (1R)-1-(L-alanil-L-alanilamino)-etilfosfónico,  
ácido (1R)-1-(glicil-L-alanilamino)-etilfosfónico,  
20. ácido (1R)-1-(L-valil-L-alanilamino)-etilfosfónico,  
ácido (1R)-1-(L-fenilalanil-L-alanilamino)-etilfosfónico,  
ácido (1R)-1-(L-prolil-L-alanilamino)-etilfosfónico,  
25. ácido (L-alanil-L-alanil-L-alanilamino)-metilfosfónico,  
ácido (1R)-1-(L-alanil-L-alanil-L-alanilamino)-etilfosfónico,

- ácido (1R)-1-(glicil-L-alanil-L-alanilamino)-  
-otilfosfónico,
- ácido (1R)-1-(L-prolil-L-alanil-L-alanilamino)-  
otilfosfónico,
5. ácido (1R)-1-(glicil-glicil-L-alanilamino)-etil-  
fosfónico,
- ácido (1R)-1-(L-alanil-L-alanil-L-alanil-L-ala-  
nilamino)-etil-fosfónico,
- ácido [(L-alanilamino)metil]-metilfosfónico.
10. Un péptido de la fórmula I especialmente preferido  
es el ácido (1R)-1-(L-alanilamino)-otilfosfónico.
- Las sales aceptables en farmacia de los péptidos  
de la fórmula I son sales formadas con ácidos fuertes (por  
ejemplo ácido metansulfónico, ácido paratoluensulfónico, áci-  
15. do clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, etc.) y  
con bases (por ejemplo hidróxido sódico, etc.).
- Los antibióticos antes citados son sustancias co-  
nocidas y pueden obtenerse siguiendo métodos de por sí cono-  
cidos.
20. La relación ponderal del péptido de la fórmula I  
o sus sales aceptables en farmacia frente al antibiótico en  
las composiciones proporcionadas por este invento puede va-  
riar dentro de amplios límites. Por lo general las composicio-  
nes pueden contener el péptido o sus sales aceptables en far-  
25. macia y el antibiótico en una relación comprendida entre  
1:100 y 100:1, de preferencia según una relación comprendida  
entre 1:64 y 64:1 y especialmente en una relación comprendida  
entre 1:16 y 16:1.

El procedimiento proporcionado por el presente in-

vento para la preparación de las composiciones antes citadas comprende mezclar un péptido de la fórmula I o una sal respectiva aceptable en farmacia con un antibiótico antes citado.

5. El procedimiento proporcionado por el presente invento puede llevarse a cabo en forma de por sí conocida. En un aspecto preferido del procedimiento el péptido de la fórmula I o su sal aceptable en farmacia y antibiótico se utiliza en una relación ponderal comprendida entre 1:100 y 100:1, especialmente en una relación ponderal de 1:64 a 64:1 y mas especialmente en una relación ponderal de 1:16 a 16:1.
- 10.

- Las composiciones proporcionadas por el presente invento son activas contra una amplia gama de bacterias gram-positivas y gram-negativas como, por ejemplo, *Escherichia coli*, *Protous mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus faecalis*, *Klebsiella aerogenes* y *Klebsiella pneumoniae*. Por consiguiente son apropiadas para combatir y prevenir una amplia gama de infecciones por bacterias. Las composiciones proporcionadas por el
15. presente invento pueden administrarse por vía oral o parenteral, prefiriéndose la vía de administración oral.
- 25.

La actividad in vitro de las composiciones proporcionadas por el presente invento puede demostrarse como sigue:

- Se prepararon en soluciones concentradas, con las relaciones deseadas, mezclas del péptido de la fórmula I y antibiótico. Se llevaron a cabo diluciones para obtener una gama aceptable de concentraciones totales en las mezclas. Se mezclaron partes alicuotas de las diluciones con un agar nutriente apropiado en bandejas petri y se dejó fraguar el agar.
- 25.

Se prepararon bandejas similares utilizando agar nutriente conteniendo el péptido solo y el antibiótico solo. Los organismos de ensayo se inocularon sobre la superficie del agar utilizando un dispositivo de inoculación de puntos múltiples.

5. Luego se almacenaron las bandejas a 37°C durante 24 horas, después de cuyo tiempo se leyeron las concentraciones de inhibición mínimas (M.I.C) y se calcularon los índices de concentración inhibitoria fraccionada (F.I.C.). Los resultados obtenidos utilizando un péptido representativo de la fórmula I, o sea ácido (1R)-1-(L-alanilamino)-etilfosfónico y antibióticos representativos antes citados se exponen en las Tablas I y II que siguen:

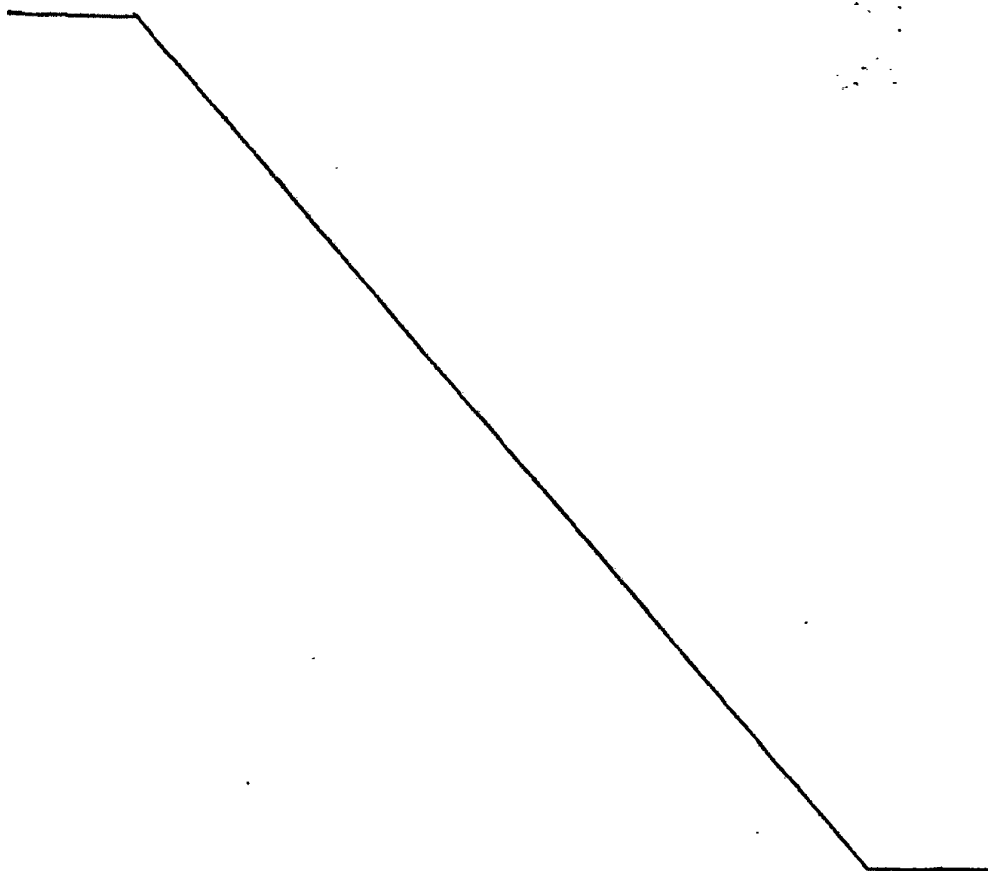


TABLA I

Actividad de combinaciones de diversos antibióticos con el péptido de ácido (1R)-1-(L-alanilamino)-etilfosfónico frente a Staphylococcus aureus

Antibiótico	M.I.C. (microgramos/cc)		Relación de antibiótico-péptido	Indice F.I.C.
	Antibiótico solo	Combinación		
Cefaloxina	4,0	0,012 + 0,00038	32:1	0,003
"	4,0	0,125 + 0,125	1:1	0,045
"	4,0	0,03 + 0,97	1:32	0,13
Cefazolina	0,5	0,12 + 1,88	1:16	0,3
Cefamandol	0,5	0,05 + 0,2	1:4	0,15
Cefoxitina	0,5	0,084 + 0,042	2:1	0,25
Sulbenicilina	0,5	0,05 + 0,2	1:4	0,15
Moticilina	1,0	0,056 + 0,44	1:8	0,11
Sal de Amoxicilina-arginina	4,0	1,0 + 0,25	4:1	0,31
Acido (6R)-6-[[[6-hidroxi-1H-acopin-1-il)metiloxi]amino]penicilánico	8,0	0,12 + 3,88	1:32	0,26
Rifampicina	0,39	0,024 + 6,25	1:260	0,11

TABLA II

Actividad de combinaciones de diversos antibióticos con el péptido de ácido (1R)-1-(L-alanilamino)-otilfosfónico contra razas de Klebsiella aerogenes y Proteus mirabilis

Antibiótico	Organismo	M.I.C. (microgramos/cc)		Relación de antibiótico-péptido	Índice F.I.C.
		Antibiótico solo	Combinación		
Cefaloxina	K. aerogenes	2,0	0,05 + 0,2	1:4	0,225
"	P. mirabilis	128,0	14,2 + 1,8	8:1	0,12
Cefoxitina	K. aerogenes	4,0	0,33 + 0,66	1:2	0,16
Cefamandol	K. aerogenes	128,0	1,6 + 6,4	1:4	0,06
"	P. mirabilis	2,0	0,66 + 0,33	2:1	0,33
Meticilina	K. aerogenes	256,0	0,89 + 0,11	8:1	0,44
Sulbenicilina	K. aerogenes	8,0	0,25 + 0,25	1:1	0,06
Acido (6R)-6-[hexahidro-1H-acopin-1-il]motilen]amino/penicilánico	P. mirabilis	128,0	16,0 + 16,0	1:1	0,25

La actividad in vivo de las composiciones proporcio-  
na por el presente invento puede demostrarse como sigue:

Se infectaron ratones por vía intraperitoneal con 5 a 10 veces la DL<sub>50</sub> del organismo infectante. A intervalos de tiempo predeterminados después de la infección se dosificó a los ratones por vía subcutánea dosis reguladas del antibiótico, péptido y todas sus combinaciones. Se anotó el número

de ratones supervivientes en cada tratamiento al cabo de 7 días después de la infección y se calculó la dosis que previene el fallecimiento en el 50% de los ratones (DC<sub>50</sub>). Se calculó de

5. forma usual el índice de la concentración inhibitoria fraccionada (F.I.C.) para una combinación de antibiótico y péptido. Los resultados obtenidos utilizando ácido (1R)-1-(L-alanilamino)-otilfosfónico como ejemplo de un péptido de la fórmula I y antibióticos representativos antes citados se exponen en la Tabla III que sigue:

TABLA III (subcutánea)

Actividad quimioterapéutica (DC<sub>50</sub> mg/kg/ de combinaciones de diversos antibióticos con el péptido de ácido (1R)-1-(L-alanilamino)-otilfosfónico contra infecciones bacterianas en el ratón

Antibiótico.	Organismo infectante	Antibiótico DC <sub>50</sub>	Péptido DC <sub>50</sub>	Combinación DC <sub>50</sub>	Relación de péptido-antibiótico	Índice F.I.C.
Carbenicilina	S. aureus PS	17,75	>1000	29,5	10:1	0,15
Penicilina G	E. coli	8,03	43,7	5,8	1:1	0,36
[ (R)-1-(2-furoiloxi-3-metilbutil)penicilina	E. coli	15,7	43,7	8,2	1:1	0,25
Ampicilina	K. aerogenes	>400	283	123	1:1	0,37
Acido (6R)-6-[[hexahidro-1H-acopin-1-il)metileno]amino]penicilénico	E. coli	0,86	4,19	11,15	5:1	0,22
Cefalexina	S. aureus PS	1,7	>1000	6,6	10:1	0,35
"	S. aureus PR	44,1	>400	18,5	1:1	0,2
"	K. pneumoniae	>125	>125	44,2	1:1	0,2
"	Strop. pyogenes	2,0	>1000	9,8	10:1	0,46
Cefalotina	S. aureus	3,5	>1000	11,1	10:1	0,3
Kanamicina	S. aureus	223	>1000	107	1:1	0,3

Las composiciones proporcionadas por el presente invento pueden administrarse en forma de preparados farmacéuticos. Estas preparaciones también forman parte del presente invento y comprenden un péptido de la fórmula I anterior o una sal respectiva aceptable en farmacia, un antibiótico, tal como se ha expuesto anteriormente y un material de vehículo aceptable en farmacia.

El material de vehículo aceptable en farmacia presente en los preparados farmacéuticos proporcionados por este invento puede ser cualquier material de vehículo sólido o líquido que sea compatible con los péptidos de la fórmula I y sus sales aceptables en farmacia y con los antibióticos antes expuestos y que sea apropiado para administración terapéutica. El material de vehículo puede ser un material de vehículo orgánico o inorgánico que sea apropiado para administración enteral (por ejemplo oral) o parenteral. Ejemplos de estos materiales de vehículo son agua, gelatina, lactosa, almidones, estearato de magnesio, talco, aceites vegetales, goma arábiga, polialquilenglicoles, vasolina y similares.

Las composiciones farmacéuticas pueden prepararse en forma de por sí conocida.

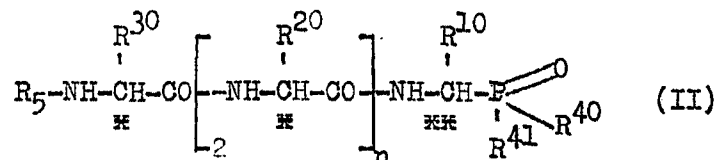
Los preparados farmacéuticos pueden adoptar forma sólida (por ejemplo de pastillas, gomas, supositorios o cápsulas) o forma líquida (por ejemplo de soluciones, suspensiones o emulsiones). Los preparados farmacéuticos pueden someterse a operaciones farmacéuticas convencionales tales como esterilización y pueden contener coadyuvantes tales como agentes conservadores, agentes estabilizantes, agentes humectantes, agentes emulgentes, sales para variar la presión osmótica o tampon-

nes. Cuando se utiliza un tampón el pH de la preparación variará, ovidentemente, dentro de una gama que es bien conocida en la práctica farmacéutica.

- La cantidad de péptido de la fórmula I o sus sales aceptables en farmacia y antibiótico presente en los preparados farmacéuticos proporcionados por este invento variará dentro de amplios límites dependiendo de factores tales como el péptido particular o sal respectiva elegida, el antibiótico particular elegido, la vía de administración y la infección que deba tratarse. La dosificación administrada por día variará también dentro de amplios límites y será apropiada para la necesidad individual y se ajustará a las exigencias de una situación particular según determine el facultativo que atienda el caso. Por ejemplo, una dosis diaria para administración oral puede ascender de 750 mg a 1500 mg de una combinación de ingredientes activos (o sea un péptido de la fórmula I o una sal respectiva aceptable en farmacia y antibiótico). Asimismo, por ejemplo, una dosificación diaria para administración parenteral puede ascender entre alrededor de 200 mg y 2000 mg de una combinación de ingredientes activos. Las dosis diarias pueden administrarse en dosificación única o en dosis divididas.

Los péptidos de la fórmula I anterior y sus sales aceptables en farmacia se preparan

- (a) disociando según métodos de por sí conocidos el grupo protector o los grupos protectores presentes en un compuesto de la fórmula general



en la que

- los símbolos  $R^{10}$ ,  $R^{20}$  y  $R^{30}$  tienen cualquiera de los valores acordados para los símbolos  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  antes expuestos, respectivamente,
5. excepto que cualquier grupo amínico o grupos amínicos presentes pueden hallarse en forma protegida y cualquier otro grupo funcional que pueda estar presente se encuentra en forma protegida donde se requiera,
10.  $R^{40}$  representa un grupo de metilo o  $R^{41}$ ,  
 $R^{41}$  representa un grupo de hidroxilo o el grupo protector de alcoxilo inferior,  
 $R^5$  representa un átomo de hidrógeno o un grupo protector, y
15. los asteriscos simples y dobles, así como  $n$  tienen el significado antes indicado,
- o bien
- (b) separando un compuesto (R,S)-diastereomérico correspondiente a la fórmula I en sus diastereómeros y aislando el (R)-diastereómero,
20. y, si se desea, convirtiendo un compuesto obtenido de la fórmula I en una sal aceptable en farmacia.
- El grupo amínico o los grupos amínicos que pueden estar presentes en  $R^{10}$ ,  $R^{20}$  y  $R^{30}$  en la fórmula II pueden
25. protegerse con cualquier grupo amino-protector que sea bien conocido en la química de los péptidos. Los grupos amino-protectores especialmente apropiados para los fines del presente invento son los grupos de alcoxicarbonilo, particularmente el grupo bociloxycarbonílico, y el grupo tercibu-

- toxicarbonílico. Los grupos amino-protectores pueden ser también un grupo de formilo, tritilo o trifluoroacetilo. Cualquier grupo carboxílico o hidroxílico que pueda estar presente en  $R^{10}$ ,  $R^{20}$  y  $R^{30}$  en la fórmula II puede protegerse mediante un grupo carboxi-protector o hidroxí-protector convencional respectivamente. Por ejemplo, un grupo carboxílico puede protegerse mediante conversión en un éster alquílico (por ejemplo un éster terciobutílico) o un éster aralquílico (por ejemplo un éster bencílico). Asimismo, por ejemplo, un grupo hidroxílico puede protegerse, por ejemplo, por medio de un grupo aralcoxicarbonílico (por ejemplo benciloxicarbonilo), un grupo de alcenoilo (por ejemplo, acetilo, propionilo, etc.), un grupo de aroilo (por ejemplo benzoilo), un grupo de alquilo (por ejemplo terciobutilo) o un grupo de aralquilo (por ejemplo bencilo).
5. La protección de otros grupos funcionales presentes en  $R^{10}$ ,  $R^{20}$  y  $R^{30}$  puede llevarse a cabo de forma conocida. El grupo protector designado con  $R^5$  en la fórmula II puede ser cualquiera de los grupos amino-protectores antes citados en conexión con  $R^{10}$ ,  $R^{20}$  y  $R^{30}$ .
10. La disociación del grupo protector o grupos protectores presentes en un compuesto de la fórmula II se lleva a cabo de conformidad con métodos de por sí conocidos; es decir, métodos en uso actual para la disociación de grupos protectores o descritos en la literatura sobre la disociación de grupos protectores. Así pues, por ejemplo, un grupo de aralcoxicarbonilo (por ejemplo benciloxicarbonilo) o un grupo de terciobutoxicarbonilo puede disociarse mediante hidrólisis (por ejemplo mediante tratamiento con una mezcla de bromuro de hidrógeno y ácido acético glacial). Un grupo de aralcoxicar-
- 15.
- 20.
- 25.



protegido, un tetrapéptido apropiadamente protegido o un derivado reactivo respectivo según pueda requerir el caso.

- Así pues, cuando se utiliza un compuesto de la fórmula III en donde  $n$  significa cero, este compuesto puede condensarse con un alfa-aminoácido apropiadamente protegido o un derivado reactivo respectivo para obtener un compuesto de la fórmula II en donde  $n$  tiene un valor de cero, o con un dipéptido apropiadamente protegido o un derivado reactivo respectivo para obtener un compuesto de la fórmula II en donde  $n$  tiene un valor de 1, o con un tripéptido apropiadamente protegido o un derivado reactivo respectivo para obtener un compuesto de la fórmula II en donde  $n$  tiene un valor de 2 o con un tetrapéptido apropiadamente protegido o un derivado reactivo respectivo para obtener un compuesto de la fórmula II en donde  $n$  tiene un valor de 3.
- 5.
- 10.
- 15.

- Asimismo, un compuesto de la fórmula III en donde  $n$  tiene un valor de 1 puede condensarse con un alfa-aminoácido apropiadamente protegido o un derivado reactivo respectivo para obtener un compuesto de la fórmula II en donde  $n$  tiene un valor de 1, o un dipéptido apropiadamente protegido o un derivado reactivo respectivo para obtener un compuesto de la fórmula II en donde  $n$  tiene un valor de 2 o con un tripéptido apropiadamente protegido o un derivado reactivo respectivo para obtener un compuesto de la fórmula II en donde  $n$  tiene un valor de 3.
- 20.
- 25.

Asimismo de nuevo, un compuesto de la fórmula III, en donde  $n$  tiene un valor de 2, pueden condensarse con un alfa-aminoácido apropiadamente protegido o un derivado reactivo respectivo para obtener un compuesto de la fórmula II.

en donde n tiene un valor de 2 o con un dipéptido apropiadamente protegido o un derivado reactivo respectivo para obtener un compuesto de la fórmula II en donde n tiene un valor de 3.

5. Por último, un compuesto de la fórmula III, en donde n tiene un valor de 3, puede condensarse con un alfa-aminoácido apropiadamente protegido o un derivado reactivo respectivo para obtener un compuesto de la fórmula II en donde n tiene un valor de 3.

10. Alternativamente, los compuestos de la fórmula II pueden prepararse llevando a cabo la condensación precedente utilizando un compuesto (R,S) correspondiente a la fórmula III y separando el compuesto (R) del producto (R,S) resultante en forma de por sí conocida; por ejemplo, mediante cristalización, cromatografía o cristalización fraccionada utilizando una base apropiada tal como alfa-metilbencilamina.

15. La condensación antes citada puede llevarse a cabo de conformidad con métodos que son de por sí conocidos en la química de los péptidos; por ejemplo, con el método de anhídrido mixto, azida, éster activado o cloruro de ácido.

20. En un método puede condensarse un compuesto apropiado de la fórmula III con un aminoácido apropiadamente protegido, di-, tri- o tetrapéptido según pueda requerir el caso en donde la función carboxílica terminal es un radical de anhídrido mixto formado con un ácido orgánico o inorgánico.

25. Convenientemente, este aminoácido di-, tri o tetrapéptido que comporta una función carboxílica libre se trata con una base terciaria tal como una tri(alquilo inferior)amina (por ejemplo trietilamina) o N-etilmorfolina en un disolvente orgánico

inerte (por ejemplo tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, diclorometano, tolueno, éter de petróleo o sus mezclas) y la sal resultante se hace reaccionar con un éster de ácido clorofórmico (por ejemplo el éster etílico o isobutílico) a baja temperatura. Juego se condensa apropiadamente in situ el anhídrido mixto obtenido con el compuesto de la fórmula III.

5.

En otro método, un compuesto apropiado de la fórmula III puede condensarse con un aminoácido apropiadamente protegido, di-, tri- o tetrapéptido según pueda requerir el caso en donde el grupo carboxílico terminal se encuentra en forma de una azida de ácido. Esta condensación se lleva a cabo, de preferencia, con un disolvente orgánico inerte, tal como dimetilformamida o acetato de etilo a baja temperatura.

10.

En todavía otro método, un compuesto apropiado de la fórmula III puede condensarse con un aminoácido apropiadamente protegido, di- tri- o tetrapéptido según pueda requerir el caso en donde la función carboxilica terminal se encuentra en forma de un grupo estérico activo (por ejemplo el grupo de éster de p-nitrofenilo, 2,4,5-triclorofenilo o N-hidroxisuccinimida). Esta condensación se lleva a cabo convenientemente en un disolvente orgánico inerte tal como dimetilformamida o, en el caso en donde  $R^{40}$  y/o  $R^{41}$  representa un grupo de alcoxilo inferior, en un alcohol acuoso (por ejemplo etanol acuoso).

20.

25.

En un método ulterior, un compuesto apropiado de la fórmula III puede condensarse con un aminoácido apropiadamente protegido, di-, o tri- o tetrapéptido según pueda requerir el caso en donde la función carboxilica terminal se encuentra en forma de un cloruro de ácido. Esta condensación se lleva a cabo, de preferencia, en presencia de una base y a baja temperatura.

Los ejemplos que siguen ilustran los preparados farmacéuticos proporcionados por el presente invento.

EJEMPLO 1.

Se preparan cápsulas de gelatina dura conteniendo

5. los ingredientes siguientes:

<u>Ingredientes</u>	<u>Por cápsula</u>
Acido (1R)-1-(L-alanilamino)- -etil-fosfónico	250,0 mg
Cefalexina	25,0 mg
10. Almidón de maíz	20,0 mg
Aerosol OT	0,5 mg
Aerosil	<u>2,5 mg</u>
Peso total	298,0 mg

15. Se molutura individualmente el ácido (1R)-1-(L-alanilamino)-etilfosfónico y cefalexina, se combinan entre sí y se granula la mezcla con una pasta de almidón de maíz al 10% conteniendo aerosol OT. Se seca el granulado húmedo, se pasa a través de un tamiz, se mezcla con el Aerosil y por último se envasa en cápsulas de gelatina dura.

20. EJEMPLO 2.

Se preparan cápsulas de gelatina dura conteniendo los ingredientes siguientes:

<u>Ingredientes</u>	<u>Por cápsula</u>
Acido (1R)-1-(L-alanilamino)- -etil-fosfónico	125,0 mg
25. Cefalexina	125,0 mg
Almidón de maíz	20,0 mg
Aerosol OT	0,5 mg
Aerosil	<u>2,5 mg</u>
Peso total	273,0 mg

La preparación de estas cápsulas se llevó a cabo de modo análogo al descrito en el ejemplo 1.

EJEMPLO 3.

5. Una mezcla en polvo para preparar una solución inyectable contiene los ingredientes siguientes:

Acido (6R)-6- $\gamma$ [(hexahidro-1H-acepin-1-  
-il)metilen]amino]penicilánico 200,0 mg

Acido (1R)-1-(L-alanilamino)-etil-  
fosfónico 200,0 mg

10. Citrato sódico 20,0 mg

Se molturan individualmente los ingredientes antes citados y luego se mezclan a fondo entre sí. Se envasa la mezcla en recipientes apropiados bajo condición de esterilidad y se sellan los recipientes.

15. Para preparar una solución inyectable se disuelve la mezcla en polvo antes citada en 2 cc de agua para inyección.

EJEMPLO 4.

20. Se prepara una solución inyectable disolviendo 1,0 g de penicilina G en 2 cc de una solución conteniendo 100 mg de ácido (1R)-1-(L-alanilamino)-etilfosfónico por cc de un tampón apropiado. Un tampón apropiado contiene los ingredientes siguientes:

25. Cloruro sódico 8,3 mg  
Clorocresol 1,0 mg  
Acido acético glacial 1,2 mg  
Hidróxido sódico c.s. hasta pH 4,5  
Agua para inyección hasta 1,00 cc

Los ejemplos siguientes ilustran con detalle la

forma en que puede prepararse el ácido (1R)-1-(L-alanilamino)-etil-fosfónico antes citado.

EJEMPLO A

- Se adicionaron 14,1 g (0,168 mol) de bicarbonato
5. sódico sólido a una solución de 7 g (0,056 mol) de ácido (1R,S)-1-aminoetilfosfónico en 280 cc de agua y 140 cc de etanol al tiempo que se agitaba a 0°C. Mientras se agitaba esta mezcla a 0°C se instiló durante unos 15 minutos una solución de 17,9 g (0,056 mol) del éster N-hidroxisuccinimídico
10. de N-benciloxicarbonil-L-alanina en 140 cc de etanol caliente. Se lavó esta última solución con 70 cc de etanol. Se agitó la mezcla heterogénea durante 1 hora a 0°C y luego durante otras 16 horas a la temperatura del ambiente, volviéndose homogénea la mezcla. Se evaporó la mezcla y se re-evaporó
15. con 200 cc de agua, lo que dió una goma que se disolvió en 500 cc de agua. Se extrajo la solución en primer lugar con 500 cc de cloroformo y luego con dos porciones de 250 cc de cloroformo, se acidificó a pH 2 con unos 80 cc de ácido clorhídrico 2-N y se extrajo de nuevo con 500 cc de cloroformo
20. y a continuación con dos porciones de 250 cc de cloroformo. Se concentró la fase acuosa y se pasó por una columna de resina de intercambio catiónico (B.D.H., Zerolit 225, SRC 13,  $RSO_3H$ ; 750 g; recientemente regenerada en el ciclo ácido). Se eluyó la columna con agua y se recogieron seis fracciones
25. de 250 cc. Se combinaron las primeras cuatro fracciones, se evaporaron y se re-evaporaron con agua para separar el cloruro de hidrógeno. Se obtuvo un residuo final de ácido (1R,S)-1-[(N-benciloxicarbonil)-L-alanil]amino]-etilfosfónico que se separó como sigue:

- Se disolvió este último residuo en 400 cc de agua y se tituló con bencilamina 1-M hasta pH 4,5; título 75 cc; teoría 56 cc. La solución resultante se concentró y se cristalizó en agua, lo que dió 5,3 g de la sal bencilamínica de ácido (1S)-1-[(N-benciloxicarbonil-L-alanil)amino]-etilfosfónico de punto de fusión 210<sup>o</sup>-215<sup>o</sup>C. La concentración de las aguas madres seguida de ulterior recristalización en agua, dió la sal bencilamínica de ácido (1R)-1-[(N-benciloxicarbonil-L-alanil)-amino]-etilfosfónico en una primera cosecha de 0,59 g [punto de fusión 226<sup>o</sup>-228<sup>o</sup>C (descomposición);  $[\alpha]_D^{20} = -32,3^{\circ}$  (c = 1% en ácido acético)] y una segunda cosecha de 0,825 g [punto de fusión 225<sup>o</sup>-227<sup>o</sup>C (descomposición);  $[\alpha]_D^{20} = -33,0^{\circ}$  (c = 1% en ácido acético)]. La recristalización de la primera cosecha en agua dió 0,333 g de la sal bencilamínica pura del R-estereoisómero; punto de fusión 226<sup>o</sup>-228<sup>o</sup>C (descomposición);  $[\alpha]_D^{20} = -33,1^{\circ}$  (c = 1% en ácido acético).

- Se disolvió 1,1 g (2,5 mmol) de la sal bencilamínica de (1R)-1-[(N-benciloxicarbonil-L-alanil)-amino]-etilfosfónico en 4 cc de hidróxido amónico 2-N, se pasó por una columna de resina de intercambio catiónico (B.D.H., Zerolit 225, SRC 13, RSO<sub>3</sub>H; 120 g; recién regenerada en el ciclo ácido) y se eluyó con agua. Se recogieron 200 cc de eluato ácido que se concentró hasta 100 cc. A esto se adicionaron sucesivamente 100 cc de metanol, 0,3 g de catalizador de carbón paladiado al 5% y 3 gotas de ácido acético glacial. Se hidrógenó la mezcla a la temperatura del ambiente y presión atmosférica. Se separó por filtración el catalizador y se evaporó el disolvente. La goma residual se re- evaporó con tres

- porciones de 50 cc de n-propanol, lo que dió 0,6 g de un sólido gomoso de punto de fusión alrededor de 275°-280° C (desc.). Después de ulterior recristalización en agua y etanol, se obtuvo 0,2 g de ácido (1R-1-(L-alanilamino)-etilfosfónico de punto de fusión 295°-296° C (descomposición)  $[\alpha]_D^{20} = -44,0^{\circ}$  (c = 1% en agua).

EJEMPLO B

- Una solución de 30 g (0,24 mol) de ácido (1R,S)-1-aminoetil-fosfónico en 120 cc (0,48 mol) de hidróxido
15. sódico 4-N se agitó a 14° C al tiempo que se adicionaban alternadamente, en cuatro porciones, 180 cc (0,72 mol) de una solución de hidróxido sódico 4-N y 102 g (0,60 mol) de cloroformato de bencilo. Se prosiguió la agitación y al cabo de unas 2 horas se había elevado la temperatura hasta 20° C.
15. Se agitó la mezcla durante otras 16 horas a la temperatura del ambiente. Se adicionaron luego 600 cc de éter y se agitó vigorosamente la mezcla durante 2 horas para extraer el cloroformato de bencilo en exceso. Se separaron las fases y se acidificó la fase acuosa hasta pH 2 con unos 110 cc de
20. ácido clorhídrico 5-N mientras se mantenía la temperatura por debajo de 10° C. La suspensión resultante se concentró hasta un reducido volumen para eliminar el dióxido de carbono. Se disolvió el residuo en 100 cc de hidróxido sódico 2-N y 50 cc de agua, se pasó por una columna de resina de
25. intercambio catiónico (B.D.H., Zerolit 225, SRC 13;  $RSO_3H$ ; 750 g; recientemente regenerada en el ciclo ácido) y se eluyó con agua. Se obtuvieron unos 3,2 litros de eluato ácido que se evaporaron a la temperatura del ambiente y se re-evaporaron con tres porciones de 500 cc de agua. Se disolvió

- el residuo en agua y se dejó que cristalizara. Se separaron por filtración los cristales, se lavaron con agua helada y se secaron; rendimiento 39,2 g; punto de fusión 111<sup>o</sup>-113<sup>o</sup>C (descomposición). La evaporación de los filtrados combinados seguido de cristalización en 75 cc de agua y 10 cc de metanol y refrigeración dió un rendimiento adicional de 6,51 g; punto de fusión 110<sup>o</sup>-112<sup>o</sup>C (descomposición). Se obtuvo un total de 45,71 g de ácido (1R,S)-1-(benciloxicarbonilamino)-etilfosfónico, que se caracterizó como la sal monobencilamínica de punto de fusión 196<sup>o</sup>-197<sup>o</sup>C (descomposición).
- 5.
- 10.

- Se disolvieron 42,2 g (163 mmol) de ácido (1R,S)-1-(benciloxicarbonil-amino)-etilfosfónico en 100 cc de metanol. Se trató la solución con una solución de 30,8 g (81,5 mmol) de trihidrato de quinina en 100 cc de metanol y se agitó la mezcla durante 3 horas a la temperatura del ambiente y luego durante una noche a 0<sup>o</sup>C. Se separó por filtración la sal de quinina de ácido (1S)-1-(benciloxicarbonil-amino)-etilfosfónico y se lavó con metanol. Se evaporaron los filtrados combinados y se disolvió el residuo en 300 cc de hidróxido amónico 2-N. Se extrajo la solución con tres porciones de 300 cc de cloroformo. Cada extracto de cloroformo se volvió a lavar con 150 cc de agua. Se combinaron los extractos acuosos, se concentraron y luego se pasaron por una columna de resina de intercambio catiónico (B.D.H., Zerolit 225, SRC 13, RSO<sub>3</sub>H; 750 g; recientemente regenerada en el ciclo ácido). La elución con agua dió alrededor de 2,3 litros de eluato ácido, que se evaporó. El residuo se re- evaporó primero con tres porciones de 200 cc de agua y luego con tres porciones de 300 cc de metanol, lo que dió alrededor de
- 15.
- 20.
- 25.

- 24 g de una goma residual. Se disolvió esta goma en 100 cc de metanol seco y se trató con una solución de dehidroabietilamina [82 mmol; recientemente regenerada de 28,4 g (82 mmol) de acetato de dehidroabietilamina con hidróxido amónico/éter de petróleo]. Se dejó reposar la mezcla a 0°C, se filtró y se lavó el filtrado con metanol y éter. Se obtuvieron 47,4 g de sal dehidroabietilamínica bruta de ácido (1R)-1-(benciloxicarbonil-amino)-etilfosfónico de punto de fusión 189°-194° C (descomposición;  $[\alpha]_D^{20} = +16,8^\circ$  (c = 0,5% en metanol)).
5. La ulterior cristalización en metanol y agua dió 33,0 g de la sal dehidroabietilamínica pura de ácido (1R)-1-(benciloxicarbonil-amino)-etilfosfónico de punto de fusión 202°-205° C (descomposición);  $[\alpha]_D^{20} = +18,1^\circ$  (c = 0,5% en metanol).
10. Se repartieron 8,0 g (14 mmol) de la sal dehidroabietilamínica de ácido (1R)-1-(benciloxicarbonil-amino)-etilfosfónico entre 100 cc de hidróxido amónico 2-N y 100 cc de éter de petróleo (punto de ebullición entre 60°-80° C.). Se sacudió vigorosamente la mezcla y luego se separaron las fases.
15. La fase acuosa se extrajo con dos porciones de 50 cc de éter de petróleo. Se volvió a extraer cada extracto de éter de petróleo con dos porciones de 50 cc de agua. Se combinaron los extractos acuosos y se evaporaron a la temperatura del ambiente, lo que dió un aceite. Se disolvió este
20. aceite en agua, se pasó por una columna de resina de intercambio catiónico (B.D.H., Zerolit 225,  $\text{SRG 13}$ ,  $\text{RSO}_3\text{H}$ ; 250 g; recientemente regenerada en el ciclo ácido) y se eluyó con agua. Se obtuvieron 800 cc de una fracción ácida que luego se concentró hasta 400 cc. A esto concentrado se adicionaron
- 25.

- sucesivamente 2,0 g de catalizador de carbón paladiado al 10%, 400 cc de metanol y 0,2 cc de ácido acético glacial. Luego se hidrogenó la mezcla. Se separó por filtración el catalizador y se evaporó el disolvente. Se re-  
5. evaporó el residuo con tres porciones de 100 cc de n-propanol y se trituró con éter, lo que dió un sólido de punto de fusión alrededor de 285°-288° C (descomposición). La recrystalización en agua y etanol dió 1,0 g de ácido (1R)-1-aminoetilfosfónico de punto de fusión 294°-295° C (descomposición);  $[\alpha]_D^{20} = -16,9^\circ$  (c = 2% en hidróxido sódico 1-N).
10. Se agitaron a 10° C 0,4 g (3,2 mmol) de ácido (1R)-1-aminoetilfosfónico en 14 cc de agua y 7 cc de etanol mientras se adicionaron en porciones 0,806 g (9,6 mmol) de bicarbonato sódico. Luego se agitó la mezcla a 0° C al tiempo que se instilaba rápidamente una solución caliente de 1,024 g  
15. (3,2 mmol) del éster N-hidroxisuccinimídico de N-benciloxi-carbonil-L-alanina en 8 cc de etanol. Se agitó la mezcla durante 3 horas a 0° C y luego durante 16 horas a la temperatura del ambiente. Se procedió a la elaboración final de la  
20. mezcla en forma análoga a la del ejemplo a) haciéndola pasar por una columna de intercambio catiónico y convirtiéndola en la sal bencilamínica. Se obtuvieron 0,26 g de la sal bencilamínica de ácido (1R)-1-[(N-benciloxicarbonil-L-alanil)amino]-  
-otilfosfónico de punto de fusión 229°-231° C (descomposición);  
25.  $[\alpha]_D^{20} = -34,2^\circ$  (c = 1% en ácido acético glacial).

De modo análogo al descrito en el último párrafo del ejemplo A, se obtuvo, a partir de la sal bencilamínica de ácido (1R)-1-[(N-benciloxicarbonil-L-alanil)amino]-otilfosfónico, el ácido (1R)-1-(L-alanilamino)-otilfosfónico de

punto de fusión 295°-296° C (descomposición);  $[\alpha]_D^{20} = -45,6^{\circ}$  (c = 1% en agua).

EJEMPLO C

- Se disolvieron 139,7 g (5,0 mol) de clorhidrato de dimetil-l-bencilaminoetil-fosfonato en 1000 cc de metanol. Se hidrogenó la solución a la temperatura del ambiente y presión atmosférica en presencia de 15 g de carbón paladiado al 10% durante varias horas hasta que cesó la absorción de hidrógeno. Se separó por filtración el catalizador y se evaporó el filtrado en vacío. Se disolvió el residuo de clorhidrato de dimetil-l-aminoetilfosfonato en 500 cc de dimetilformamida seca y luego se trató con 160 g (0,5 mol) del éster N-hidroxisuccinimídico de N-benciloxycarbonil-L-alanina. Al tiempo que se agitaba y mantenía la temperatura por debajo de 0° C, se instilaron 70 cc de trietilamina seca. Luego se agitó la mezcla durante una noche a la temperatura del ambiente.

- Se separó por filtración el clorhidrato de trietilamina y se lavó con una reducida cantidad de dimetilformamida. Se evaporó el filtrado bajo un vacío de bomba de aceite y a una temperatura inferior a 40° C. Se trató el aceite residual con agua y se extrajo la mezcla resultante con porciones de cloroformo. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con un reducido volumen de una solución de carbonato potásico fuerte y luego se secó sobre sulfato sódico. Se separó por filtración el sulfato sódico y se evaporó el filtrado, primero bajo un vacío de bomba de agua y luego bajo un vacío de bomba de aceite.

Se obtuvo un residuo que, tratándolo con 600 cc de

éter seco, proporcionó 72,5 g de (1S)-1-[(N-benxiloxycarbonyl-L-alanil)amino]-etilfosfonato de dimetilo de punto de fusión 134°-135°C;  $[\alpha]_D^{20} = +14,9^\circ$  (c = 1% en metanol). La evaporación de las aguas madres dió alrededor de 100 g de

5. una goma constituida sustancialmente por el R-isómero correspondiente.

- Se trataron 100 g de la goma obtenida según el primer párrafo descrito en este ejemplo con 250 cc de una solución al 45% de bromuro de hidrógeno en ácido acético glacial durante 5 horas a la temperatura del ambiente. Luego se adicionaron 750 cc de éter al tiempo que se agitaba, se interrumpió la agitación y se decantó el éter. Se repitió este procedimiento con dos porciones adicionales de 250 cc de éter. Se disolvió el residuo en 250 cc de metanol y se adicionó a la solución resultante una solución de 50 cc de óxido de propileno en 50 cc de metanol. Después de reposar durante varias horas se separó por filtración el precipitado resultante y se lavó con metanol y éter. Se secó el producto hasta un peso constante de 46,1 g y luego mostró un punto de fusión de 283°-285°C (descomposición). La recristalización a partir de mezclas de agua/metanol dió 36,5 g de ácido (1R)-1-(L-alanilamino)-etilfosfónico de punto de fusión 295°-296°C (descomposición);  $[\alpha]_D^{20} = -46,3^\circ$  (c = 1% en agua).
- 10.
- 15.
- 20.

= . =

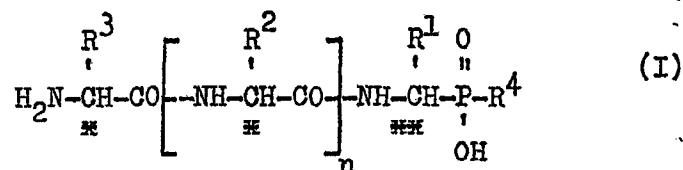
- 25.

REIVINDICACIONES

Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones:

1.- Mejoras en el objeto de la patente principal nº 444.622, por "Procedimiento para la preparación de derivados peptídicos de los ácidos fosfónico y fosfínico" de la fórmula general

5.



on la que

10.  $\text{R}^1$  representa un átomo de hidrógeno o un grupo de alquilo inferior, cicloalquilo inferior, (cicloalquilo inferior)-(alquilo inferior), arilo o aril-(alquilo inferior) (ostando opcionalmente substituídos dichos grupos, según lo requiera el caso, por uno o mas grupos de amino, hidroxilo, tio, metiltio, carboxilo o guanidino para formar el grupo caracterizante de un alfa-aminoácido L que se encuentra en estado natural);
15.  $\text{R}^2$  y  $\text{R}^3$  representan cada uno el grupo caracterizante de un alfa-aminoácido del tipo que se encuentra normalmente en las proteínas con la condición de que  $\text{R}^3$  no puede representar un átomo de hidrógeno cuando n es cero y  $\text{R}^1$  es un átomo de hidrógeno o el grupo fosfínico;
20.  $\text{R}^4$  representa un grupo de hidroxilo o metilo;
25. n tiene un valor de cero, 1, 2 o 3;

el asterisco simple denota que la configuración en el átomo de carbono así señalado es L cuando  $\text{R}^2$  o  $\text{R}^3$ , según sea el caso, tiene

un significado distinto a un átomo de hidrógeno; y

5. el asterisco doble denota que, cuando  $R^1$  tiene un significado distinto a un átomo de hidrógeno, la configuración en el átomo de carbono así marcado es (R), (tal como se ha definido anteriormente)
10. o una sal respectiva aceptable en farmacia, caracterizado porque se constituye una composición dotada de propiedades antibióticas por combinación de un péptido de la fórmula general I antes citada, o una sal respectiva aceptable en farmacia con un antibiótico elegido entre cefalotina, cefalexina, carbenicilina, ampicilina, penicilina G, sulbociclina, cefazolina, cefoxitina, rifampicina, [(R)-1-(2-furoiloxi)-3-metilbutil]-penicilina, ácido (6R)-6- $\int$ [(hexahidro-1H-acopin-1-il)metileno]amino/penicilánico, (pivaloiloxi)metil(6R)-6- $\int$ [(hexahidro-1H-acopin-1-il)metileno]amino/penicilinato, cefamandol, cefaloridina, cefaloglicina, feneticilina, metecilina, propicilina, ticarcilina, sal de amoxicilin-arginina, fosfonomicina, vancomicina y kamamicina.
- 15.
- 20.

25. 2.- Mejoras, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizadas porque para su realización se selecciona un péptido en donde  $R^2$  y  $R^3$  representan, cada uno, un átomo de hidrógeno o un grupo de metilo, isopropilo, isobutilo, bencilo, 4-aminobutilo o 2-pirrolidinilo,  $R^1$  representa un átomo de hidrógeno o un grupo de metilo,  $R^4$  representa un grupo hidroxilo y n tiene un valor de cero o 1.



3.- Mejoras, de conformidad con la reivindicación 1 o 2, caracterizadas porque se elige un péptido en donde n tiene un valor de cero.

5. 4.- Mejoras, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, inclusivas, caracterizadas porque para su realización en calidad de péptido se prefiere ácido (1R)-1-(L-alanilamino)-etilfosfónico.

10. 5.- Mejoras, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 inclusivos, caracterizadas porque en su realización se elige en calidad de antibiótico cefalexina.

15. 6.- Mejoras, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 inclusivos, caracterizadas porque así mismo en calidad de antibiótico se elige el ácido (6R)-6- $\int$ [(hexahidro-1H-acepin-1-il)-metilen]amino $\int$ penicilánico.

20. 7.- Mejoras, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, inclusivos, caracterizadas porque también se elige en calidad de antibiótico (pivaloilo-xi)metil (6R)-6- $\int$ [(hexahidro-1H-acepin-1-il)metilen]amino $\int$ penicilinato.

25. 8.- Mejoras, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, inclusivos, caracterizadas porque en su realización el péptido o sus sales aceptables en farmacia y el antibiótico se combinan entre sí en una relación ponderal comprendida entre 1:100 y 100:1.

9.- Mejoras, de conformidad con la reivindicación 8, caracterizadas porque preferentemente el péptido o su sal aceptable en farmacia y el antibiótico se combinan

entre sí en una relación ponderal comprendida entre 1:64 y 64:1.

5. 10.- Mejoras, de conformidad con la reivindicación 9, caracterizadas porque más especialmente el péptido o sal respectiva aceptable en farmacia y el antibiótico se combinan entre sí en una relación ponderal comprendida entre 1:16 y 16:1.

10. 11.- Mejoras en el objeto de la patente principal nº 444.622, por "Procedimientos para la preparación de derivados peptídicos de los ácidos fosfónico y fosfínico.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 34 páginas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

15.

Madrid, a 24 JUL. 1976

P. a.

JAIME BERN

P. P.

Firmado: JOSE L. MORA

3.