

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA  
Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción según el contenido de la memoria adjunta.

NUMERO	476264
FECHA DE PRESENTACION	22 DIC. 1978

ES (10) A1

(RAN 4105/44-000)

PATENTE DE INVENCION

50 PRIORIDADES:	52 FECHA	53 PAIS
51 NUMERO		
53668/77	23 Diciembre 1977	GRAN BRETAÑA
45272/78	20 Noviembre 1978	GRAN BRETAÑA

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07C // A61K	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
------------------------	--	--------------------------------------

64 TITULO DE LA INVENCION  
  
"UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS PEPTIDICOS"

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

DOMICILIO DEL SOLICITANTE  
  
BASILEA (Suiza)

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

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

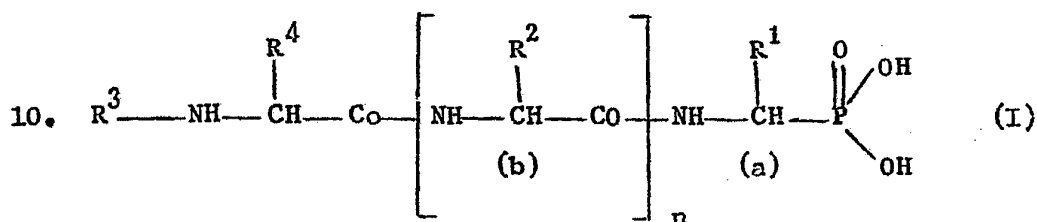
74 REPRESENTANTE  
  
D. JAIME ISERN CUYAS, Agente Oficial de la Propiedad Industrial.

BAD ORIGINAL

MEMORIA DESCRIPTIVA

El presente invento se refiere a derivados peptídicos. Mas particularmente el invento se refiere a derivados peptídicos de ácidos fosfónicos, a un procedimiento para su preparación y a los preparados farmacéuticos que los contienen.

Los derivados peptídicos proporcionados por el presente invento son compuestos de la fórmula general



en donde

15.  $\text{R}^1$  representa un átomo de hidrógeno o el grupo metílico o hidroximetílico o un grupo mono-, di- o trihalometílico;

20.  $\text{R}^2$  representa el grupo caracterizante de un alfa-aminoácido del tipo que se encuentra normalmente en las proteínas o un grupo de alquilo inferior o hidroxil-(alquilo inferior) distinto del grupo caracterizante de un alfa-aminoácido del tipo que se encuentra normalmente en las proteínas;

25.  $\text{R}^3$  representa un grupo de alquilo inferior, cicloalquilo inferior, alquénilo inferior, arilo o

aril-(alquilo inferior);

$R^4$  representa un átomo de hidrógeno o un grupo de alquilo inferior;

$n$  representa 1, 2 o 3;

5. la configuración en el átomo de carbono designado como (a) es (R) cuando  $R^1$  tiene un significado distinto a un átomo de hidrógeno y la configuración en el átomo de carbono designado como (b) es (L) cuando  $R^2$  tiene un significado distinto a un átomo de hidrógeno;
10. distinto a un átomo de hidrógeno; y sus sales aceptables en farmacia.

- El término "alquilo inferior" se utiliza en esta descripción para designar un grupo alquílico de cadena lineal o de cadena ramificada que
15. contiene, de preferencia, 8 átomos de carbono a lo sumo (por ejemplo metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, butilo terciario, pentilo, hexilo, etc.). Ejemplos de los grupos de hidroxí-(alquilo inferior) antes citados son 2-hidroxietilo, 3-hidroxipropilo, 4-hidroxibutilo,
20. etc. El término "Cicloalquilo inferior" significa un grupo cicloalquílico que contiene, de preferencia, de 3 a 6 átomos de carbono (por ejemplo ciclopropilo, ciclobutilo, etc.). El término "alqueno inferior" significa un grupo alquénico de cadena lineal o de cadena ramificada que contiene, de preferencia, 2 a 8
25. átomos de carbono (por ejemplo alilo, butenilo, etc.).

Ejemplos de grupos arílicos son fenilo, toliilo, etc., y ejemplos de grupos de aril-(alquilo inferior) son bencilo, fenetilo, etc., El término "halo" significa flúor, cloro, bromo o yodo, siendo ejemplos de los grupos

5. halometílicos antes citados clorometilo, diclorometilo, trifluorometilo, etc. El término "el grupo caracterizante de un alfa-aminoácido del tipo que se encuentra normalmente en las proteínas" significa el radical R en un alfa-aminoácido natural de la fórmula general

10.



que es del tipo que se encuentra normalmente en las proteínas.

Así pues, por ejemplo, cuando el alfa-aminoácido es glicina

R representa un átomo de hidrógeno y cuando el alfa-aminoácido

15. es alanina R representa el grupo de metilo. Asimismo, por ejemplo, en metionina R representa el grupo 2-metiltioetílico, en serina R representa el grupo hidroximetílico y en tirosina R representa el grupo p-hidroxibencílico. R puede representar también un radical que esté enlazado con el
20. átomo de amino-nitrógeno (con la pérdida de uno de los átomos de hidrógeno enlazado a éste) para formar un anillo conteniendo nitrógeno como en prolina.

Cuando en la fórmula I  $R^1$  tiene un significado distinto a un átomo de hidrógeno, la configura-

25. ción del átomo de carbono designado como (a) es (R);

o sea, la configuración que se obtendría sustituyendo el grupo carboxílico de un alfa-aminoácido que se encuentra en estado natural por una fracción de fósforo.

5. Se apreciará que el valor acordado para  $R^2$  en la fórmula I anterior puede ser, cuando n es 2 o 3, igual o distinto.

- Los derivados peptídicos preferidos proporcionados por el presente invento son aquellos en donde  $R^1$  representa un átomo de hidrógeno o el grupo metílico, así como aquellos en donde  $R^2$  representa el grupo caracterizante de un alfa-aminoácido del tipo que se encuentra normalmente en las proteínas o un grupo de alquilo inferior distinto del grupo caracterizante de un alfa-aminoácido del tipo que se encuentra normalmente en las proteínas. Se prefieren, asimismo, los derivados peptídicos en donde  $R^3$  representa un grupo de alquilo inferior, especialmente el grupo de metilo.
- 10.
- 15.

Ejemplos de compuestos de la fórmula I

anterior son:

20. ácido (1R)-1-(N-sarcosil-glicil-L-alanilamino)-etilfosfónico,
- ácido (1R)-1-(N-sarcosil-L-alanil-L-alanilamino)-etilfosfónico,
- ácido (1R)-1-(N-sarcosil-L-metionil-L-alanilamino)-etilfosfónico,
- 25.

- ácido (1R)-1-(N-sarcosil-L-histidil-L-alanilamino)-etil-  
fosfónico,
- ácido (1R)-1-(N-sarcosil-L-seril-L-alanilamino)-etil-  
fosfónico,
5. ácido (1R)-1-(N-sarcosil-L-tirosil-L-alanilamino)-etil-  
fosfónico,
- ácido (1R)-1-(N-sarcosil-L-arginil-L-alanilamino)-etil-  
fosfónico,
- ácido (1R)-1-(N-sarcosil-L-alanil-L-arginilamino)-etil-  
10. fosfónico,
- ácido (1R)-1-(N-sarcosil-L-alanil-L-serilamino)-etil-  
fosfónico,
- ácido (1R)-1-(N-sarcosil-L-alanil-L-histidilamino)-etil-  
fosfónico,
15. ácido (N-sarcosil-L-alanil-L-alanilamino)-metilfosfónico,  
ácido (1R)-1-(N-sarcosil-L-norvalil-L-alanilamino)-etil-  
fosfónico,
- ácido (1R)-1-(N-sarcosil-L-alanil-L-norvalilamino)-etil-  
fosfónico,
20. ácido (1R)-1-(N-sarcosil-L-norvalil-L-norvalilamino)-etil-  
fosfónico,
- ácido (1R)-1-(N-sarcosil-L-arginil-L-arginilamino)-etil-  
fosfónico,
- ácido (1R)-1-(N-sarcosil-L-norvalil-L-arginilamino)-etil-  
25. fosfónico,

- ácido (1R)-1-(N-sarcosil-L-glicil-L-norvalilamino)-etil-  
fosfónico,
- ácido (1R)-1-(N-sarcosil-L-arginil-L-norvalilamino)-etil-  
fosfónico,
5. ácido (1R)-1-(N-sarcosil-L-valil-L-norvalilamino)-etil-  
fosfónico,
- ácido (1R)-1-(N-sarcosil-L-alanilamino)-etilfosfónico,
- ácido (1R)-1-(N-metil-L-norvalil-L-norvalilamino)-etil-  
fosfónico,
10. ácido (1R)-1-(N-sarcosil-glicil-L-norvalil-L-norvali-  
lamino)-etilfosfónico,
- ácido (N-sarcosil-L-norvalil-L-norvalilamino)-metil-  
fosfónico,
- ácido (1R)-1-(N-metil-L-norvalil-L-norvalil-L-norvalil-  
amino)-etilfosfónico,
15. ácido (1R)-1-(N-etil-glicil-L-alanil-L-alanilamino)-  
-etilfosfónico,
- ácido (1R)-1-(N-n-propil)-glicil-L-alanil-L-alanilamino)-  
-etilfosfónico,
20. ácido (1R)-1-(N-alil-glicil-L-alanil-L-alanilamino)-  
-etilfosfónico,
- ácido (1R)-1-(N-(n-hexil)-glicil-L-alanil-L-alanilamino)-  
-etilfosfónico,
- ácido (1R)-1-(N-ciclopropil-glicil-L-alanil-L-alanilamino)-  
-etilfosfónico,
25. -etilfosfónico,

ácido (1R)-1-(N-tercibutil-glicil-L-alanil-L-alanilamino)-  
-etilfosfónico,

ácido (1R)-1-(N-bencil-glicil-L-alanil-L-alanilamino)-  
-etilfosfónico,

5. ácido (1R)-1-(N-fenil-glicil-L-alanil-L-alanilamino)-  
-etilfosfónico,

ácido (1R)-1-(N-metil-L-alanil-L-alanil-L-alanilamino)-  
-etilfosfónico,

10. ácido (1R)-1-(N-metil-L-valil-L-valil-L-norvalil-  
amino)-etilfosfónico,

ácido (1R)-1-(N-metil-L-leucil-L-norvalil-L-norvalil-  
amino)-etilfosfónico,

15. ácido (1R)-1-(N-sarcosil-L-valil-L-valil-L-norvalilamino)-  
-etilfosfónico,

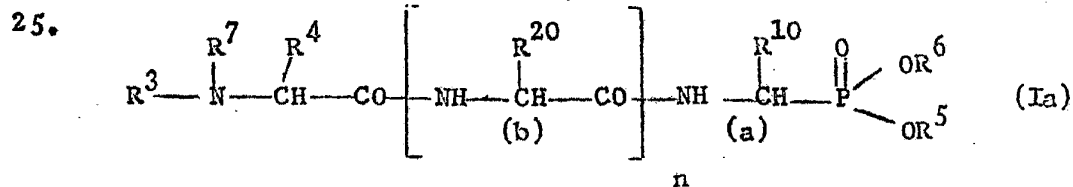
ácido (1R)-1-(N-metil-L-valil-L-norvalil-L-norvalilamino)-  
-etilfosfónico.

De conformidad con el procedimiento

proporcionado por el invento los derivados peptídicos

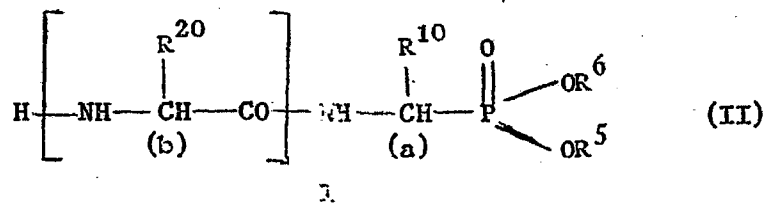
20. de la fórmula general I anterior y sus sales aceptables  
en farmacia se preparan:

a) disociando con métodos de por sí conocidos  
el grupo protector o grupos protectores en un compuesto  
de la fórmula general

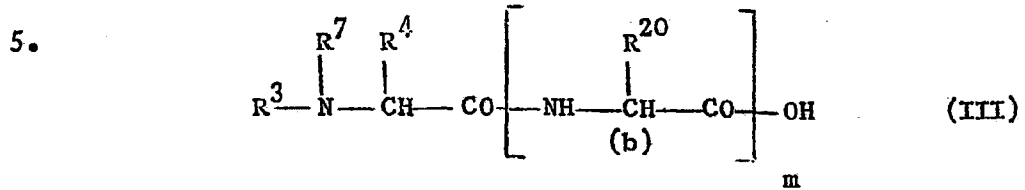


en donde

- $n$ ,  $R^3$  y  $R^4$  tienen el significado antes indicado;  
 $R^5$  y  $R^6$  representan, cada uno, un átomo de hidrógeno  
o un grupo protector de alquilo inferior;
5.  $R^7$  representa un grupo protector;  
 $R^{10}$  tiene cualquiera de los valores asignados para  
 $R^1$  anterior o representa un grupo hidroximetillico protegido;
- $R^{20}$  tiene cualquiera de los valores acordados para  
10.  $R^2$  anterior a excepción de que cualquier grupo  
amínico presente puede estar en forma protegida  
y cualquier otro grupo funcional que pueda  
estar presente se encuentra en forma protegida  
en donde se requiera;
15. la configuración en el átomo de carbono designado como  
(a) es (R) cuando  $R^{10}$  tiene un significado  
distinto a un átomo de hidrógeno; y  
la configuración en el átomo de carbono designado  
como (b) es (L) cuando  $R^{20}$  tiene un significado  
20. distinto a un átomo de hidrógeno,  
b) convirtiendo, si se desea, un compuesto obtenido de  
la fórmula general I en una sal aceptable en farmacia.  
Los compuestos de la fórmula general Ia  
pueden prepararse condensando un compuesto de la fórmula  
25. general



con un compuesto de la fórmula general



en donde

1 y m tienen cada uno un valor de cero, 1, 2 o 3

10. con la condición de que la suma de 1 y m es 1, 2 o 3; y

$\text{R}^3, \text{R}^4, \text{R}^5, \text{R}^6, \text{R}^7, \text{R}^{10}$  y  $\text{R}^{20}$  tienen el significado antes indicado.

El grupo protector designado por  $\text{R}^7$

15. en un compuesto de la fórmula Ia o III anterior puede ser cualquier grupo amino-protector que es bien conocido en la química de los péptidos. En una modalidad preferida del procedimiento proporcionado por el presente invento el grupo amino-protector es un grupo aralcoxicarbonílico,

20. particularmente el grupo benciloxicarbonílico, o el grupo tercibutoxicarbonílico. Sin embargo, el grupo amino-protector puede ser también, por ejemplo, un grupo de formilo, tritilo, trifluoroacetilo o 2-(difenilil)-isopropiloxicarbonilo.

Un grupo amínico presente en  $\text{R}^{20}$  puede protegerse de

25. forma similar. El grupo protector presente en un grupo

- hidroximetílico protegido designado por  $R^{10}$  en un compuesto de la fórmula II puede ser cualquier grupo hidroxi-protector convencional; por ejemplo, un grupo aralcoxicarbonílico (como el grupo benciloxicarbonílico), un grupo de
5. alcanoilo inferior (como los grupos acetílico, propionílico y similares), un grupo aralílico (como el grupo benzofílico), un grupo de alquilo inferior (como el grupo tercibutílico) o un grupo de aralquilo inferior (como el grupo bencílico). Cualquier grupo hidroxílico que pueda
10. estar presente en  $R^{20}$  puede protegerse con cualquiera de los grupos hidroxi-protectores antes citados. Cualquier grupo carboxílico que pueda estar presente en  $R^{20}$  puede estar protegido con un grupo carboxi-protector convencional; por ejemplo, un grupo carboxílico puede protegerse mediante
15. conversión en un éster alquílico (como el éster tercibutílico) o un éster aralquílico (por ejemplo el éster bencílico). La protección de cualquier otro grupo funcional presente en  $R^{20}$  puede llevarse a cabo de forma conocida.

- La condensación de un compuesto de la
20. fórmula II con un compuesto de la fórmula III puede llevarse a cabo según métodos de por sí conocidos en la química de los péptidos; por ejemplo, según el método de anhídrido mixto, azida, éster activado, cloruro de ácido, carbodiimida o EEDQ (1-etoxicarbonil-2-etoxi-1,2-
25. -dihidroquinolina). En una modalidad preferida se condensa

un compuesto de la fórmula II, en donde  $l$  tiene un valor de 1, 2 o 3 con un compuesto de la fórmula III, en donde  $m$  tiene un valor de cero.

En un método puede condensarse un

5. compuesto de la fórmula II con un compuesto de la fórmula III en donde el grupo carboxílico es un residuo de anhídrido mixto formado con un ácido orgánico o inorgánico. Apropriadamente un compuesto de esta índole de la fórmula III 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 similares) y la sal obtenida se hace reaccionar con un cloroformato apropiado (por ejemplo un cloroformato de
15. alquilo inferior) a baja temperatura. El anhídrido mixto así obtenido se condensa luego apropiadamente in situ con un compuesto de la fórmula II.

En otro método un compuesto de la fórmula

20. II puede condensarse con un compuesto de la fórmula III en donde el grupo carboxílico adopta forma de una azida de ácido. Esta condensación se lleva a cabo, de preferencia, en un disolvente orgánico inerte tal como dimetilformamida o acetato de etilo a baja temperatura.

En todavía otro método puede condensarse

25. un compuesto de la fórmula II con un compuesto de la fórmula

III en donde el grupo carboxílico adopta forma de un grupo de éster activo (por ejemplo el grupo de 4-nitrofenilo, 2,4,5-triclorofenilo o éster de N-hidroxisuocinimida).

Esta condensación se lleva a cabo, apropiadamente, en un

5. disolvente inerte tal como dimetilformamida acuosa, o en donde  $R^5$  y  $R^6$  en un compuesto de la fórmula II representan ambos un grupo de alquilo inferior, también en un alcohol inferior tal como etanol.

En otro método puede condensarse un

10. compuesto de la fórmula II con un compuesto de la fórmula III en donde el grupo carboxílico adopta forma de un cloruro de ácido. Esta condensación se lleva a cabo de preferencia en presencia de una base y a baja temperatura, se prefiere también llevar a cabo esta condensación en un disolvente no hidrolítico, .
- 15.

En todavía otro método puede condensarse

- un compuesto de la fórmula II con un compuesto de la fórmula III en presencia de una carbodiimida (por ejemplo dicitclohexilcarbodiimida) o EEDQ. Esta condensación puede llevarse
20. a cabo en un disolvente orgánico inerte (por ejemplo cloruro de metileno o un alcohol inferior tal como metanol, etanol, etc.) a la temperatura del ambiente o a una temperatura por debajo de la temperatura del ambiente.

La condensación de un compuesto desprotegido

25. de la fórmula Ia con un compuesto de la fórmula III

puede llevarse a cabo de modo similar al descrito para la condensación de los compuestos II y III.

- La disociación del grupo protector o grupos protectores del producto de condensación se lleva
5. a cabo de conformidad con métodos de por sí conocidos; o sea métodos en uso actual para, o descritos en la literatura sobre, la disociación de grupos protectores. Así pues, por ejemplo, un grupo de aralcoxicarbonilo (por ejemplo benciloxicarbonilo), el grupo tercibutoxi-
  10. carbonilo o el grupo 2-difenilil-isopropiloxicarbonilo puede disociarse mediante hidrólisis (por ejemplo mediante tratamiento con bromuro de hidrógeno en ácido acético glacial). Un grupo de aralcoxicarbonilo (por ejemplo benciloxicarbonilo) puede disociarse también mediante
  15. hidrogenólisis (por ejemplo en presencia de carbón paladiado u óxido de platino). El grupo tercibutoxicarbonilo o 2-difenilil-isopropiloxicarbonilo puede disociarse también utilizando cloruro de hidrógeno en dioxano. Un grupo de tritilo puede disociarse por ejemplo mediante tratamiento
  20. con ácido acético diluido. Cuando el producto de condensación contiene un grupo de 2-metiltioetil R<sup>20</sup> y un grupo protector de aralcoxicarbonilo (por ejemplo benciloxicarbonilo), la disociación de dicho grupo protector se lleva a cabo, ventajosamente, en presencia de dietil-fosfito
  25. o sulfuro de metil-etilo. Los grupos protectores de

alquilo inferior designados con R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> pueden disociarse mediante tratamiento con bromuro de hidrógeno en ácido acético glacial o utilizando trimetilclorosilano o trimetilbromosilano seguido de hidrólisis acuosa. Se apreciará

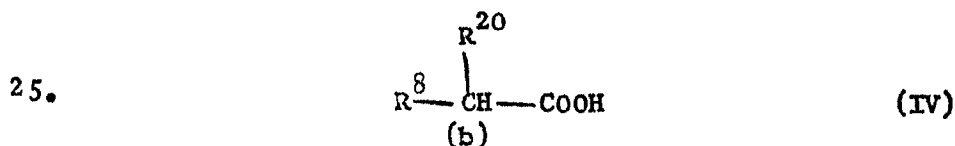
5. que cuando está presente mas de un grupo protector la disociación de los grupos protectores puede llevarse a cabo en una sola etapa o en mas de una etapa dependiendo de la naturaleza de dichos grupos. Sin embargo, se prefiere utilizar grupos protectores que puedan disociarse en una sola etapa.
- 10.

Los compuestos de la fórmula I anterior son anfotéricos y forman sales aceptables en farmacia con ácidos fuertes aceptables en farmacia (por ejemplo ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido metansulfónico, ácido paratoluensulfónico, etc.) y bases (por ejemplo hidróxido sódico, hidróxido potásico, etc.).

15.

Los compuestos de la fórmula II en donde l tiene un valor de cero son conocidos o puede prepararse en analogía a la preparación de los compuestos conocidos.

20. Los compuestos de la fórmula II en donde l tiene un valor de 1 pueden prepararse condensando un compuesto de la fórmula II, en donde l tiene un valor de cero, con un compuesto de la fórmula general



en donde

$R^{20}$  tiene el significado antes indicado;

$R^8$  representa un grupo amínico protegido; y

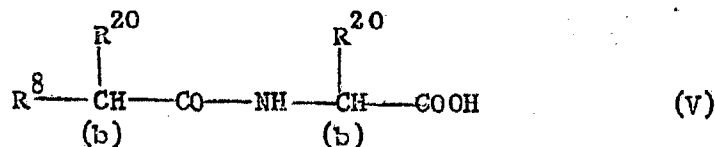
la configuración en el átomo de carbono designado como (b) tiene el significado antes indicado,

v 5.5.

10 . y disociando el grupo protector presente en  $R^8$  en el producto de condensación y también, si se desea, cualquier otro grupo protector o grupos protectores que puedan estar presentes en dicho producto.

Los compuestos de la fórmula II, en donde 1 tiene un valor de 2, pueden prepararse condensando un compuesto de la fórmula II, en donde 1 tiene un valor de cero o 1 con un compuesto de la fórmula general

15.



en donde

$R^8$  y  $R^{20}$  tienen el significado antes indicado; y

la configuración en los átomos de carbono designados

20.

como (b) tiene el significado antes indicado,

en el caso en donde 1 tiene un valor de cero, o con un

compuesto de la fórmula IV en el caso en donde 1 tiene

un valor de 1, y disociando el grupo protector presente en

$R^8$  en el producto de condensación y también, si se desea,

25.

cualquier otro grupo protector o grupos protectores que

puedan estar presentes en dicho producto,

Los compuestos de la fórmula II en donde 1 representa 3 pueden producirse de modo análogo.

El grupo amínico protegido designado

5. con  $R^8$  puede comportar un grupo protector del tipo antes indicado en conexión con  $R^7$ . En adición el grupo protector designado con  $R^8$  puede ser el grupo ftalimidico.

La condensación antes citada que

10. implica un compuesto de la fórmula IV o V puede llevarse a cabo en forma análoga a la descrita anteriormente en conexión con la condensación de un compuesto de la fórmula II con un compuesto de la fórmula III.

La disociación del grupo protector o

15. grupos protectores del producto de condensación resultante puede llevarse a cabo de forma análoga a la antes descrita en conexión con la disociación del grupo protector o grupos protectores del producto obtenido por condensación de un compuesto de la fórmula II con un compuesto de la fórmula III. Cuando  $R^8$  en el producto de condensación representa
20. el grupo ftalmido,  $R^8$  puede convertirse en el grupo amínico mediante hidrazinólisis.

Los compuestos de las fórmulas III, IV y V anteriores son conocidos o puede prepararse en analogía a la preparación de compuestos conocidos.

25. Los compuestos de la fórmula II, en donde

l tiene un valor 2 o  $3/\sqrt{y}$  por lo menos un  $R^{20}$  representa un grupo de alquilo inferior o hidroxil-(alquilo inferior) distinto del grupo caracterizante de un aminoácido del tipo que se encuentra normalmente en las proteínas o

5. un grupo de hidroxil-(alquilo inferior) de esta índole en donde la fracción hidroxilica está protegida son nuevos y forman también parte del presente invento.

- Entre los nuevos compuestos antes citados preferidos de la fórmula II se encuentran aquellos en
10. donde  $R^5$  y  $R^6$  representan, cada uno, un grupo hidroxilico. Se prefieren también aquellos nuevos compuestos de la fórmula II en donde  $R^{10}$  representa el grupo metílico así como aquellos en donde uno, por lo menos, de  $R^{20}$  representa un grupo de alquilo inferior, especialmente
15. el grupo etílico, n-propílico o n-butílico.

Ejemplos de los nuevos compuestos de la fórmula II son:

- ácido (1R)-1-(L-norvalil-L-alanilamino)-etilfosfónico,  
ácido (1R)-1-(L-alanil-L-norvalilamino)-etilfosfónico,  
20. ácido (1R)-1-(L-norvalil-L-norvalilamino)-etilfosfónico,  
ácido (1R)-1-(glicil)-L-norvalilamino)-etilfosfónico  
ácido (1R)-1-(L-valil-L-norvalilamino)-etilfosfónico,  
ácido (1R)-1-(glicil-L-norvalil-L-norvalilamino)-etil-  
fosfónico,  
25. ácido (1R)-1-(L-valil-L-valil-L-norvalilamino)-etilfosfónico,

y

ácido (L-norvalil-L-norvalilamino)-metilfosfónico.

Los derivados peptídicos proporcionados por el presente invento poseen actividad antibacteriana

5. contra una amplia gama de bacterias gram-positivas y gram-negativa tal como Escherichia coli, Serratia marcescens, Klebsiella aerogenes, Streptococcus faecalis y Haemophilus influenzae. Poseen actividad particularmente buena contra Streptococcus faecalis y Haemophilus influenzae, tanto in vivo como in vitro.

- Los derivados peptídicos proporcionados por el presente invento pueden utilizarse como medicamentos: por ejemplo, en forma de preparados farmacéuticos que los contengan en asociación con un material de vehículo farmacéutico compatible. Este 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, lactosa, almidones, estearato de magnesio, talco, aceites vegetales, goma arábiga, poli-alquilenglicoles, vaselina, etc. Los preparados farmacéuticos pueden adoptar forma sólida (por ejemplo de pastillas, grageas, supositorios o cápsulas) o forma líquida (por ejemplo de soluciones, suspensiones o emulsiones). Los preparados
- 15.
  - 20.
  - 25.

farmacéuticos pueden someterse a operaciones farmacéuticas convencionales, tal como esterilización y pueden contener coadyuvantes tal como agentes conservadores, agentes estabilizantes, agentes humectantes, agentes emulgentes, sales para variar la presión osmótica o tampones. Cuando se utiliza un tampón el pH de la preparación farmacéutica variará, evidentemente, dentro de una gama que es bien conocida en la práctica farmacéutica.

- La dosis diaria del derivado peptídico
10. administrada a adultos variará dentro de límites que dependen de factores tales como el derivado peptídico particular elegido, la vía de administración y la infección que ha de tratarse. Por ejemplo, una dosis diaria para administración oral puede ascender entre alrededor de 2000 mg
15. y 4000 mg y una dosis diaria para administración parenteral puede ascender entre alrededor de 800 mg y 2000 mg. Se apreciará que pueden administrarse dosis diarias en una sola dosis o en dosis divididas y que las dosificaciones antes citadas pueden variar en mas o en menos según las
20. exigencias individuales y ajustarse a las exigencias de una situación particular según determinación del facultativo que lleve el caso.

Los ejemplos que siguen ilustran el procedimiento proporcionado por el presente invento.

25. EJEMPLO 1.

(A) La preparación del material de partida:

- (i) Se disolvieron 26,7 g (0,3 mol) de sarcosina en 150 cc (0,3 mol) de hidróxido sódico 2-N. Se agitó la solución resultante a 0°C mientras se adicionaban
5. alternadamente y en porciones 75 cc de hidróxido sódico 4-N y 51,3 cc (unos 360 mmol) de bencil-cloroformato, durante un período de media hora, manteniéndose la temperatura por debajo de 5°C. Se agitó la mezcla durante 1 hora mas mientras que se dejaba elevar la temperatura hasta la
10. temperatura del ambiente. Luego se extrajo la mezcla con dos porciones de 300 cc de éter dietílico. Se separó la fase acuosa, se enfrió hasta 0°C y, mientras se agitaba, se acidificó a rojo Congo con unos 25 cc de ácido clorhídrico concentrado. Se agitó la mezcla durante 1 hora mientras
15. se dejaba elevar la temperatura hasta la temperatura del ambiente. Luego se extrajo la mezcla con tres porciones de 300 cc de éter dietílico, se secaron los extractos combinados sobre sulfato sódico y se evaporaron, lo que dió alrededor de 64 g de N-benciloxicarbonil-sarcosina en
20. forma de un aceite.

- (ii) Se disolvieron 16 g (unos 72 mmol) de N-benciloxicarbonil-sarcosina en 150 cc de dimetoxietano. Se enfrió la solución hasta 0°C y se trató sucesivamente con 8,28 g (72 mmol) de N-hidroxisuccinimida y 16,3 g
25. (72 mmol) de dicitclohexil-carbodiimida. Luego se agitó

- la mezcla a 4°C durante 16 horas. Se separó por filtración el subproducto sólido y se evaporó el filtrado, lo que dió un aceite. Este aceite, el éster N-hidroxisuccinimídico de N-benciloxicarbonil-sarcosina, se disolvió en dimetilformamida se separó por filtración y una pequeña cantidad de sólido insoluble. Se diluyó el filtrado con dimetilformamida hasta un volumen total de 100 cc en un matraz volumétrico y se almacenó a 4°C hasta que fue utilizado, haciendose referencia en lo sucesivo a esta solución como la solución madre.
5. 10. dre.
- (B) El procedimiento:
- (i) Se disolvieron 4 g (15 mmol) de ácido (1R)-1-(L-alanil-L-alanilamino)-etilfosfónico en una mezcla de 15 cc de agua y 4,2 cc (30 mmol) de trietilamina y se agitó la solución a 0°C mientras se adicionaban 30 cc de la solución madre antes citada de éster N-hidroxisuccinimídico de N-benciloxicarbonil-sarcosina. Se agitó la mezcla a 0°C durante 1 hora y luego a la temperatura del ambiente durante 16 horas. Se separó por filtración una pequeña cantidad de sólido y se lavó con 10 cc de agua/dimetilformamida (1:2). Se combinó el filtrado y las lavazas y se evaporó bajo un vacío de bomba de aceite. Se disolvió la goma residual en 45 cc de agua/metanol (1:2) y se pasó por una columna de resina de intercambio catiónico B.D.H., Zerolit 225, SRC 13,  $RSO_3H$ ; 100 g;
15. 20. 25.

- recientemente regenerada en el ciclo ácido y completada en agua/metanol (1:2)<sup>7</sup>. La elución con agua/metanol (1:2) dió un eluato ácido de alrededor de 400 cc que se evaporó. Se repartió el sólido residual entre 200 cc de agua y 100 cc
5. de cloruro de metileno. Se reextrajo la fase acuosa con 50 cc de cloruro de metileno y los extractos de disolvente se volvieron a lavar por separado con 100 cc de agua. Los extractos acuosos combinados se titularon a pH 4,5 con bencilamina acuosa 1-N y se evaporaron, lo que dió
10. un sólido. La recristalización de este sólido en 100 cc de agua con refrigeración seguido de filtración y lavado con agua y luego con acetona dió 5,37 g de la sal monobencilamínica de ácido (1R)-1-(N-benciloxi-carbonil-sarcosil-L-alanil-L-alanil)amino<sup>7</sup>-etilfosfónico de punto de fusión
15. 246<sup>o</sup>-247<sup>o</sup> (descomposición);  $[\alpha]_D^{20} = -79,1^{\circ}$  (c = 0,5% en agua);  $[\alpha]_{365}^{20} = -277^{\circ}$  (c = 0,5% en agua). La evaporación del filtrado y la recristalización del residuo en 40 cc de agua dió 1,687 g más de la sal monobencilamínica deseada de punto de fusión 244<sup>o</sup>-246<sup>o</sup>C (descomposición).
20. El rendimiento total ascendió a 7,057 g (81%).

(ii) Se disolvieron 7 g (12 mmol)

- de la sal monobencilamínica de ácido (1R)-1-(N-benciloxi-carbonil-sarcosil-L-alanil-L-alanil)amino<sup>7</sup>-etilfosfónico en una mezcla de 100 cc de agua caliente y 20 cc de
25. hidróxido amónico 2-N. Se hizo descender la solución

- por una columna de resina de intercambio catiónico (B.D.H., Zerolit 225, SRC 13,  $\text{RSO}_3\text{H}$ ; 100 g; recientemente regenerada en el ciclo ácido). La elución se llevó a cabo con agua.
- Al eluato ácido acuoso se adicionaron 0,2 g de catalizador
5. de carbón paladiado al 10%, 6 gotas de ácido acético glacial y una cantidad de etanol igual en volumen al eluato acuoso. La mezcla se hidrogenó a la temperatura del ambiente y presión atmosférica. Se separó por filtración el catalizador y se separaron los disolventes mediante evapora-
10. ción. El sólido blanco resultante se recristalizó en una mezcla de 50 cc de agua y 50 cc de etanol para obtener una primera cosecha de 3,5 g (86%) de producto de punto de fusión  $300^\circ\text{--}310^\circ\text{C}$  (descomposición). La evaporación del filtrado y recristalización del residuo en una mezcla
15. de 20 cc de agua y 20 cc de etanol dió una segunda cosecha de 0,29 g de producto de punto de fusión  $302^\circ\text{--}303^\circ\text{C}$  (descomposición). El rendimiento total fue de 3,79 g (93%). Se combinaron ambas cosechas y se recristalizaron en una mezcla de 125 cc de agua y 125 cc de etanol, lo que dió
20. 3,385 g de ácido (IR)-1-(N-sarcosil-L-alanil-L-alanilamino)-etilfosfónico de punto de fusión  $306^\circ\text{--}307^\circ\text{C}$  (descomposición);  $[\alpha]_D^{20} = -118^\circ$  (c = 0,5% en agua). La evaporación del filtrado y recristalización del residuo en una mezcla de
25. 12 cc de agua y 24 cc de etanol dió, 0,16 g mas de producto de punto de fusión  $305\text{--}306^\circ\text{C}$  (descomposición). El rendi-

miento total del producto recristalizado fue de 3,545 g (87%).

EJEMPLO 2.

(i) De modo análogo al descrito en el

5. ejemplo 1 (B) (i), a partir de 40 cc de la solución madre de éster N-hidroxisuccinimídico de N-benciloxycarbonil-sarcosina referido en el ejemplo 1 (A) (ii) y 5,06 g (20 mmol) de ácido (1R)-1-(glicil-L-alanilamino)-etilfosfónico se obtuvo, después de titulación con bencilamina, evaporación y trituración con acetona, 10,7 g (95%) de producto bruto de punto de fusión de alrededor de 195<sup>o</sup>-205<sup>o</sup>C (descomposición). Este producto se recristalizó en una mezcla de 80 cc de agua, 200 cc de etanol y 640 cc de éter dietílico, lo que dió 7,33 g (65%) de la sal monobencilamínica de ácido (1R)-1-(N-benciloxycarbonil-sarcosil-glicil-L-alanil)amino-7-etilfosfónico de punto de fusión 222<sup>o</sup>-224<sup>o</sup>C (descomposición);  $[\alpha]_D^{20} = -43,1^{\circ}$  (c = 0,5% en agua);  $[\alpha]_{365}^{20} = -155^{\circ}$  (c = 0,5% en agua). La evaporación del filtrado de la recristalización anterior dió unos 4,5 g más de la sal
10. monobencilamínica deseada, de punto de fusión 220<sup>o</sup>-224<sup>o</sup>C (descomposición).
15. monobencilamínica deseada, de punto de fusión 220<sup>o</sup>-224<sup>o</sup>C (descomposición).
20. monobencilamínica deseada, de punto de fusión 220<sup>o</sup>-224<sup>o</sup>C (descomposición).

(ii) De modo análogo al descrito en el

- ejemplo 1 (B) (ii), pero efectuando la disolución en agua sola antes del intercambio iónico, a partir de
25. 4 g (7,5 mmol) de la sal monobencilamínica de ácido

(1R)-1-[(N-benciloxicarbonil-sarcosil-glicil-L-alanil)-amino]-etilfosfónico se obtuvo, después de evaporación con n-propanol seguido de recristalización en una mezcla de 15 cc de agua y 30 cc de etanol, 1,36 g (56%) de ácido

5. (1R)-1-(N-sarcosil-glicil-L-alanilamino)-etilfosfónico de punto de fusión 291<sup>o</sup>-292<sup>o</sup>C (descomposición);  $[\alpha]_D^{20} = -77,9^{\circ}$  (c = 0,5% en agua);  $[\alpha]_{365}^{20} = -285^{\circ}$  (c = 0,5% en agua).

EJEMPLO 3.

10. (i) De modo análogo al descrito en el ejemplo 1 (B) (i), a partir de 30 cc de la solución madre de éster N-hidroxisuccinimídico de N-benciloxi-carbonil-sarcosina referido en el ejemplo 1 (A) (ii) y 3,795 g (15 mmol) de ácido (L-alanil-L-alanilamino)-metilfosfónico se obtuvieron, después de trituración con acetona, 8,39 g de producto bruto de punto de fusión 228<sup>o</sup>-230<sup>o</sup>C (descomposición). La recristalización en 75 cc de agua dió 6,2 g (73%) de la sal monobencilamínica de ácido
15. [(N-benciloxicarbonil-sarcosil-L-alanil-L-alanil)amino]-metilfosfónico de punto de fusión 235<sup>o</sup>-236<sup>o</sup> (descomposición)  $[\alpha]_D^{20} = -61,7^{\circ}$  (c = 1% en agua);  $[\alpha]_{365}^{20} = -215^{\circ}$  (c = 1% en agua).

- (ii) Se disolvieron 5,65 g (10 mmol) de la sal monobencilamínica de ácido [(N-benciloxicarbonil-sarcosil-L-alanil-L-alanil)amino]-metilfosfónico en una
- 25.

mezcla de 75 cc de agua, 75 cc de metanol y 2 cc de ácido clorhídrico concentrado. Se adicionó 0,5 g de catalizador de carbón paladiado al 10%. Se hidrogenó la mezcla a la temperatura del ambiente y presión atmosférica.

5. Se separó por filtración el catalizador y se separaron los disolventes mediante evaporación. Se extrajo el sólido residual con 50 cc de metanol y se filtró y se lavó el sólido con dos porciones de 10 cc de metanol y se secó, lo que dió una primera cosecha de 1,387 g de producto de
10. punto de fusión 245<sup>o</sup>-253<sup>o</sup>C (descomposición). Se trataron los filtrados combinados con 3 cc de óxido de propileno, precipitando un sólido blanco. Se dejó reposar la mezcla a la temperatura del ambiente durante 2 horas y luego en un refrigerador durante la noche. Se separó por filtración
15. el sólido resultante, se lavó con metanol y se secó, lo que dió una segunda cosecha de 1,81 g del producto de punto de fusión 284<sup>o</sup>-285<sup>o</sup>C (descomposición). Se disolvió la primera cosecha en una mezcla de 50 cc de agua y 50 cc de metanol y se trató la solución con 3 cc de óxido de
20. propileno hasta un pH permanente de alrededor de 5. Se evaporó la solución y se trituró el sólido resultante con 50 cc de metanol y se dejó reposar bajo metanol durante una noche. Se separó subsiguientemente el sólido por filtración y se secó, lo que dió 1,21 g de producto de
25. punto de fusión 285-286<sup>o</sup>C (descomposición). Este último

producto se combinó con la segunda cosecha antes referida y se recristalizó en una mezcla de 35 cc de agua y 35 cc de etanol, lo que dió 2,76 g (85%) de ácido (N-sarcosil-L-alanil-L-alanilamino)-etilfosfónico de punto de fusión

5. 294<sup>o</sup>-295<sup>o</sup>C (descomposición);  $[\alpha]_D^{20} = -78,7^{\circ}$  (c = 0,5% en agua);  $[\alpha]_{365}^{20} = -277^{\circ}$  (c = 0,5% en agua).

EJEMPLO 4.

(A) La preparación del material de partida:

Se disolvieron 5,88 g (30 mmol) de

10. ácido (1R)-1-(L-alanilamino)-etilfosfónico en 50 cc de agua y a la solución agitada se adicionaron 6,06 g (60 mmol) de trietilamina seguido de 50 cc de dimetilformamida. Se enfrió la solución hasta 0<sup>o</sup>C y se adicionaron en una sola porción, 12,5 g (36 mmol) de éster N-hidroxisuccinimídico de tercibutoxicarbonil-L-metionina en forma de un sólido, lavándose el éster con 50 cc de dimetilformamida.
15. Se agitó la mezcla a 0<sup>o</sup>C durante 2 horas y luego a la temperatura del ambiente durante una noche.

A continuación se evaporó la mezcla hasta sequedad

20. bajo un vacío de bomba de aceite, se recogió el residuo en 150 cc de agua y se separó por filtración una pequeña cantidad de sólido. Se acidificó el filtrado con 10 cc de ácido clorhídrico concentrado y se extrajo la solución con 100 cc de éter dietílico. Se volvió a lavar el
25. extracto de disolvente con 75 cc de agua y se combinaron

- las fases acuosas. Se dejaron reposar a la temperatura del ambiente durante 2 días y luego se evaporaron, lo que dió un aceite. Se disolvió el aceite en 100 cc de etanol, se agitó la solución y luego se trató con dos porciones de
5. 5 cc de óxido de propileno hasta un pH permanente de alrededor de 5 frente a papel de pH húmedo. La solución se volvió una masa gelatinosa que se dejó reposar a la temperatura del ambiente durante una noche. La filtración dió un sólido que se lavó con 50 cc de etanol, obteniéndose
10. 13,2 g de producto bruto de punto de fusión 220<sup>o</sup>-228<sup>o</sup>C (descomposición). La recristalización en una mezcla de 1 litro de agua y 1 litro de etanol dió 8,17 g de ácido (1R)-1-(L-metionil-L-alanilamino)-etilfosfónico de punto de fusión 250-252<sup>o</sup>C (descomposición);  $[\alpha]_D^{20} =$
15. -35,6<sup>o</sup> (c = 0,5% en hidróxido sódico 1-N);  $[\alpha]_{365}^{20} =$  -136<sup>o</sup> (c = 0,5% en hidróxido sódico 1-N). La evaporación de filtrado y la recristalización del residuo en una mezcla de 250 cc de agua y 500 cc de etanol dió 1,22 g mas de punto de fusión 250<sup>o</sup>-252<sup>o</sup>C (descomposición). El rendimiento
20. total fue de 9,39 g (95%).

(B) El procedimiento:

- (i) De modo análogo al descrito en el ejemplo 1 (B) (i), pero extrayendo el residuo obtenido después de evaporación del eluato ácido de la etapa
25. de intercambio iónico con éter dietílico en vez de

- repartirlo entre agua y cloruro de metileno, a partir de 29 cc de la solución madre de éster N-hidroxi-succinimídico de N-benciloxi-carbonil-sarcosina referido en el ejemplo 1 (A) (ii) y 2,4 g (7,3 mmol) de ácido (1R)-1-  
5. -(L-metionil-L-alanilamino)-etilfosfónico se obtuvo, después de trituración con 100 cc de acetona, 4,07 g de producto bruto de punto de fusión 218°-222°C (descomposición). La recrystalización en una mezcla de 400 cc de metanol y 400 cc de éter dietílico dió, en forma de un  
10. precipitado gelatinoso, 3,54 g (76%) de la sal monobencilamínica de ácido (1R)-1- $\sqrt{\text{(N-benciloxicarbonil-sarcosil-L-metionil-L-alanil)amino}}$ -etilfosfónico de punto de fusión 231°-234°C (descomposición);  $\sqrt{\alpha}_D^{20} = -28,6^\circ$  (c = 0,6% en ácido acético);  $\sqrt{\alpha}_{365}^{20} = -111^\circ$  (c = 0,6% en ácido  
15. acético).

- (ii) Se agitó a la temperatura del ambiente, durante 5 horas, 3,76 g (5,9 mmol) de la sal monobencilamínica de ácido (1R)-1- $\sqrt{\text{(N-benciloxicarbonil-sarcosil-L-metionil-L-alanil)amino}}$ -etilfosfónico,  
20. con una mezcla de 6 cc de dietil-fosfito y 12 cc de una solución de bromuro de hidrógeno al 45% en ácido acético glacial. Se adicionaron 75 cc de éter dietílico para precipitar una goma que se lavó mediante decantación con 75 cc de éter dietílico. La goma restante se recogió en 75 cc de me-  
25. tanol mientras se agitaba. Se adicionaron tres porciones

de 5 cc de óxido de propileno para obtener un sólido gelatinoso que resultó de difícil agitación.

Se dejó reposar la mezcla durante 1 hora y luego se filtró.

Se lavó el residuo con metanol y con éter dietílico y

5. luego se secó, lo que dió 2,05 g de un sólido gomoso.

La recristalización en una mezcla de 80 cc de agua

(separándose por filtración algo de material insoluble)

y 400 cc de etanol dió, en forma de un precipitado gelatinoso,

una primera cosecha de producto con peso de 0,53 g

10. y fundente a 262<sup>o</sup>-265<sup>o</sup>C (descomposición). La evaporación

de las aguas madres y recristalización del residuo en

una mezcla de 30 cc de agua y 180 cc de etanol dió una

segunda cosecha de producto con peso de 0,16 g y fundente

a 262<sup>o</sup>-264<sup>o</sup>C (descomposición). La recristalización de

15. la primera cosecha de una mezcla de 30 cc de agua y 120

cc de etanol dió ácido (1R)-1-(N-sarcosil-L-metionil-L-

-alanilamino)-etilfosfónico de punto de fusión 276<sup>o</sup>-278<sup>o</sup>C

(descomposición);  $[\alpha]_D^{20} = -56,02$  (c = 0,48% en

hidróxido sódico 1-N recién preparado);  $[\alpha]_{365}^{20} =$

20. -217<sup>o</sup> (c = 0,48% en hidróxido sódico 1-N recién preparado).

#### EJEMPLO 5.

(A) La preparación del material de partida:

(i) Se disolvieron 9,1 g (20 mmol)

de N<sup>alfa</sup>, N<sup>im</sup>-bis(N-benciloxycarbonil)-L-histidina en 100 cc

25. de dimetoxietano y a la solución agitada se adicionaron

2,30 g (20 mmol) de N-hidroxisuccinimida. Se enfrió la solución hasta 0°C y se adicionaron 4,53 g (22 mmol) de dicitclohexilcarbodiimida. Se agitó la mezcla a 0°C durante 2 horas y luego se almacenó a 0°C durante una noche. Se separó por filtración el precipitado y se evaporó el filtrado para proporcionar una goma. Esta goma, el éster N-hidroxisuccinimídico de N<sup>alfa</sup>, N<sup>im</sup>-bis-(N-benciloxicarbonil)-L-histidina, se disolvió en 40 cc de dimetilformamida y la solución resultante se utilizó en la etapa siguiente.

(ii) Se condensaron 3,14 g (16 mmol) de ácido (1R)-1-(L-alanilamino)-etilfosfónico con la solución antes citada de éster N-hidroxisuccinimídico de N<sup>alfa</sup>, N<sup>im</sup>-bis(N-benciloxicarbonil)-L-histidina de modo análogo al descrito en el ejemplo 1 (B) (i). Después de la elaboración final en la forma usual se obtuvo ácido (1R)-1-[(N-benciloxicarbonil-L-histidil-L-alanil)-amino]-etilfosfónico de punto de fusión 256°-258°C (descomposición).

(iii) Se molturó 3,27 g (7 mmol) de ácido (1R)-1-[(N-benciloxicarbonil-L-histidil-L-alanil)-amino]-etilfosfónico hasta obtener un polvo y luego se agitó vigorosamente a la temperatura del ambiente durante 6 horas con una mezcla de 15 cc de bromuro de hidrógeno al 45% en ácido acético glacial y 5 cc de ácido acético

- glacial. Se adicionaron 75 cc de éter dietílico con lo que precipitó una goma que se lavó mediante decantación con otros 75 cc de éter dietílico. Se disolvió la goma residual en 50 cc de metanol y se adicionaron dos
5. porciones de 3 cc de óxido de propileno a la solución agitada para obtener un sólido. Se dejó reposar la mezcla durante una noche y luego se separó por filtración el sólido y se lavó sucesivamente con metanol y éter dietílico, lo que dió 2,47 g de producto bruto de punto de fusión 220<sup>o</sup>-230<sup>o</sup>C
10. (descomposición). La recristalización en una mezcla de 50 cc de agua y 125 cc de etanol dió 2,02 g (87%) de ácido (1R)-1-(L-histidil-L-alanilamino)-etil-fosfónico de punto de fusión 242<sup>o</sup>-245<sup>o</sup>C (descomposición);  $[\alpha]_{D}^{20} = -166^{\circ}$  (c = 0,5% en agua).
15. (B) El procedimiento:
- (i) De modo análogo al descrito en el ejemplo 1 (B) (i) se condensaron 27 cc de la solución madre de éster N-hidroxisuccinimídico de N-benciloxi-
20. carbonil-sarcosina referido en el ejemplo 1 (A) (ii) con 3 g (9,0 mmol) de ácido (1R)-1-(L-histidil-L-alanilamino)-etil-fosfónico. Después de permanecer a la temperatura del ambiente durante 16 horas la mezcla sedimentó para formar una masa casi sólida. Se adicionaron 200 cc de agua y luego se agitó y filtró la mezcla resultante. Se evaporó el
25. filtrado bajo un vacío de bomba de aceite (0,1 mm de Hg)

para obtener un sólido que se trituró con 150 cc de acetona, se dejó reposar a la temperatura del ambiente durante media hora y a continuación se filtró, lo que dió 4,6 g (95%) de producto de punto de fusión 238<sup>o</sup>-240<sup>o</sup>C (des-

5. composición). La recristalización de una muestra de este producto en 10 cc de agua caliente dió ácido (1R)-1-[(N-benciloxicarbonil-sarcosil-L-histidil-L-alanil)-amino]-etilfosfónico de punto de fusión 243<sup>o</sup>-245<sup>o</sup>C (descomposición);  $[\alpha]_D^{20} = -44,1^{\circ}$  (c = 0,46% en hidróxido sódico 0,1-N recién preparado);  $[\alpha]_{365}^{20} = -182^{\circ}$  (c = 0,46% en hidróxido sódico 0,1-N recién preparado).

- (ii) De modo análogo al descrito en el apartado (A) (iii) de este ejemplo, a partir de 4 g (7,4 mmol) de ácido (1R)-1-[(N-benciloxicarbonil-sarcosil-L-histidil-L-alanil)amino]-etilfosfónico se obtuvieron 2,82 g de producto bruto de punto de fusión 276<sup>o</sup>-278<sup>o</sup>C (descomposición). La recristalización en una mezcla de 30 cc de agua y 60 cc de etanol dió, 2,47 g (69%) de la sal monobromhidrato de ácido (1R)-1-(N-sarcosil-L-histidil-L-alanilamino)-etilfosfónico de punto de fusión 280-281<sup>o</sup>C (descomposición);  $[\alpha]_D^{20} = -48,2^{\circ}$  (c = 0,5% en agua);  $[\alpha]_{365}^{20} = -179^{\circ}$  (c = 0,5% en agua).

EJEMPLO 6.

(A) La preparación del material de partida:

25. (i) Se convirtieron 6,2 g (14,7 mmol)

- de  $N^{\alpha}, N^{\text{im}}$ -bis(N-benciloxycarbonil)-L-histidina en el éster N-hidroxisuccinimídico de modo análogo al descrito en el ejemplo 1 (A) (ii). Se disolvió el éster activo resultante (alrededor de 14,7 mmol) en 25 cc de dimetil-
5. formamida y se instiló rápidamente la solución resultante, a 0°C, a una solución agitada de 1,5 g (12 mmol) de ácido (1R)-1-aminoetilfosfónico en una mezcla de 25 cc de agua, 25 cc de dimetilformamida y 2,4 g de trietilamina. Se agitó la mezcla a 0°C durante 2 horas y luego a la
10. temperatura del ambiente durante una noche. Se separó por filtración una pequeña cantidad de sólido, se evaporó el filtrado bajo un vacío de bomba de aceite y se reevaporó el residuo en primer lugar con agua y luego con n-propanol. Se obtuvieron 11,6 g del residuo. Este residuo se trituró
15. con 100 cc de acetona, lo que dió un precipitado cristalino blanco que se separó por filtración y se lavó con 50 cc de acetona. Se obtuvieron 4,02 g (85%) de ácido (1R)-1- $\alpha$ -[N<sup>α</sup>-benciloxycarbonil-L-histidil]-amino- $\gamma$ -etilfosfónico de punto de fusión 236°C-239°C (descomposición);  $[\alpha]_D^{20} =$
20.  $-18,2^\circ$  (c = 0,49% en ácido acético). La recristalización de una muestra en agua, etanol y éter dietílico dió ácido (1R)-1- $\alpha$ -[N<sup>α</sup>-benciloxycarbonil-L-histidil]amino- $\gamma$ -etilfosfónico de punto de fusión 244°C-246°C (descomposición);  $[\alpha]_D^{20} = -18,6^\circ$  (c = 0,37% en ácido acético).
25. (ii) Se disolvieron 7,2 g (18,2 mmol)

- de ácido (1R)-1- $\alpha$ -benciloxicarbonil-L-histidil)amino- $\gamma$ -  
-etilfosfónico en una mezcla de 50 cc de ácido acético glacial  
y 50 cc de agua y a la solución se adicionó 1 g de catalizador  
de carbón paladiado al 10%. Se hidrogenó la mezcla resultante  
5. durante una noche a la temperatura y presión del ambiente.  
Se separó el catalizador mediante filtración, se evaporó  
el filtrado y se reevaporó el residuo tres veces con agua  
y luego con n-propanol. Se trituró el sólido resultante  
con 60 cc de metanol y se filtró, lo que dió 4,17 g de  
10. producto bruto de punto de fusión 180°C. La recristalización  
en una mezcla de 70 cc de agua y 105 g de etanol dió 3,75 g  
(79%) de ácido (1R)-1-(L-histidilamino)-etilfosfónico  
ligeramente higroscópico de punto de fusión 180°C (des-  
composición);  $[\alpha]_D^{20} = -120^\circ$  (c = 0,36% en agua).
15. (iii) De modo análogo al descrito en  
el ejemplo 1 (B) (i), se condensaron 7,2 g (22,5 mmol)  
de éster N-hidroxisuccinimídico de N-benciloxicarbonil-L-  
-alanina con 3,93 g (15 mmol) de ácido (1R)-1-(L-histidila-  
mino)-etilfosfónico, Después de filtración se evaporó la mez-  
20. cla para proporcionar un aceite. La trituración de este acci-  
te con 150 cc de acetona dió 6,28 g de producto bruto de  
punto de fusión de alrededor de 150°C. La recristalización  
de una muestra de este producto bruto en agua, etanol y éter  
dietílico dió ácido (1R)-1- $\alpha$ -(N-benciloxicarbonil-L-alanil-  
25. -L-histidil)-amino- $\gamma$ -etilfosfónico de punto de fusión 253°C-255°C

(descomposición);  $[\alpha]_D^{20} = -44,1^{\circ}$  (c = 0,5% en agua);  
 $[\alpha]_{365}^{20} = -152^{\circ}$  (c = 0,5% en agua).

- (iv) De modo análogo al descrito en el ejemplo 5 (A) (iii), a partir de 5,87 g (12,6 mmol) de ácido (1R)-1-(N-benciloxicarbonil-L-alanil-L-histidil)-amino-etilfosfónico se obtuvieron 4,59 g de producto bruto de punto de fusión 197°C (descomposición). La recristalización de una mezcla de 25 cc de agua (con filtración) y 100 cc de etanol dió 1,68 g (40%) de ácido (1R)-1-(L-alanil-L-histidilamino)-etilfosfónico de punto de fusión 202°C (descomposición);  $[\alpha]_D^{20} = -37,3^{\circ}$  (c = 0,5% en agua);  $[\alpha]_{365}^{20} = -148^{\circ}$  (c = 0,5% en agua).
- 10.

(B) El procedimiento:

- (i) De modo análogo al descrito en el ejemplo 1 (B) (i), a partir de 18 cc de la solución madre de éster N-hidroxisuccinimídico de N-benciloxicarbonil-sarcosina referida en el ejemplo 1(A) (ii) y 2 g (6 mmol) de ácido (1R)-1-(L-alanil-L-histidilamino)-etilfosfónico se obtuvo, después de trituración con acetona, 2,57 g de ácido (1R)-1-(N-benciloxicarbonil-sarcosil-L-alanil-L-histidil)-amino-etilfosfónico, esencialmente puro de punto de fusión 256°C (descomposición).
- 20.

- (ii) De modo análogo al descrito en el ejemplo 5 (A) (iii), a partir de 2,5 g (4,6 mmol) de ácido (1R)-1-(N-benciloxicarbonil-sarcosil-L-alanil-
- 25.

-L-histidil)amino)-etilfosfónico se obtuvieron 2,25 g de producto bruto de punto de fusión 187°C. La recristalización en una mezcla de 25 cc de agua (con filtración) y 150 cc de etanol dió 1,20 g de ácido (1R)-L-(N-sarcosil-

5. -L-alanil-L-histidilamino)-etilfosfónico de punto de fusión 250°C (descomposición);  $[\alpha]_D^{20} = -58,6^\circ$  (c = 0,5% en agua);  $[\alpha]_{365}^{20} = -214^\circ$  (c = 0,5% en agua).

EJEMPLO 7.

(A) La preparación del material de partida:

10. (i) (a) Se agitó 10,6 g (30 mmol) de N-benciloxicarbonil-L-nitro-arginina suspendidos en 500 cc de éter petróleo con 3,03 g (30 mmol) de trietilamina y se enfrió la mezcla hasta -5°C. Se instilaron 4,11 g (30 mmol) de cloroformato de isobutilo
15. y se mantuvo la mezcla obtenida a -5°C durante media hora. El anhídrido mixto resultante se trató rápidamente a gotas, mientras se agitaba, a -5°C, con una solución de 3,75 g (30 mmol) de ácido (1R)-L-aminoetilfosfónico en 50 cc de agua conteniendo 6,06 g (60 mmol) de trietilamina.
20. La mezcla se agitó a -5°C durante otras 2 horas y luego a la temperatura del ambiente durante una noche. Se adicionaron 150 cc de agua y se separaron las fases. Se evaporó la fase acuosa hasta sequedad y se recogió el residuo en una mezcla de 50 cc de agua y 50 cc de metanol.
25. Se hizo descender la solución por una columna de resina

- de intercambio catiónico (B.D.H., Zerolit 225, SRC 13,  $\text{RSO}_3\text{H}$ ; 150 g). Se eluyó la columna con agua/metanol (1:1), se evaporó el eluato ácido hasta sequedad y se reevaporó el residuo con agua. El residuo gomoso se repartió entre
5. 150 cc de agua y 100 cc de acetato de etilo y el extracto de acetato de etilo se lavó de nuevo con 100 cc de agua. La ulterior extracción con dos porciones de 100 cc de agua dió un segundo extracto acuoso combinado. Se evaporaron los extractos acuosos, se disolvió el residuo en agua/metanol
10. (1:1) y se tituló la solución a pH 4,5 con bencilamina acuosa 4-N. La evaporación y cristalización del residuo en metanol/éter dietílico dió 4,12 g de la sal monobencilamínica de ácido (1R)-1-[(N-benciloxicarbonil-L-nitro-arginil)amino]-etilfosfónico de punto de fusión
15. 214<sup>o</sup>-217<sup>o</sup>C (descomposición);  $[\alpha]_D^{20} = -16,4^{\circ}$  (c = 0,52% en metanol).
- (i) (b) Se disolvieron 26,5 g (75 mmol) de N-benciloxicarbonil-L-nitro-arginina en 200 cc de dimetilformamida y a la solución agitada se adicionaron
20. 8,6 g (75 mmol) de N-hidroxi-succinimida. Se enfrió la solución resultante hasta 0<sup>o</sup>C y se trató con 17 g (82,5 mmol) de dicitclohexilcarbodiimida. Se agitó la mezcla obtenida a 0<sup>o</sup>C durante 2 horas y luego a la temperatura del ambiente durante una noche. Se enfrió la mezcla
25. a 0<sup>o</sup>C y se separó por filtración el subproducto sólido.

Se evaporó el filtrado bajo un vacío de bomba de aceite para proporcionar un aceite amarillo pálido, éster N-hidroxi-succinimídico de N-benciloxicarbonil-N-nitroarginina, que se disolvió en 60 cc de dimetilformamida y se adicionó

5. rápidamente a 0°C a una solución de 7,8 g (62,5 mmol) de ácido (1R)-1-aminoetilfosfónico en una mezcla de 60 cc de agua, 12,6 g de trimetilamina y 60 cc de dimetilformamida. Se agitó la mezcla a 0°C durante varias horas y luego a la temperatura del ambiente durante una

10. noche. Se separó por filtración una pequeña cantidad del sólido y se evaporó el filtrado hasta sequedad bajo un vacío de bomba de aceite a una temperatura del baño de 35°C. El aceite residual se trituró con 100 cc de metanol, lo que dió un sólido blanco que se separó por

15. filtración. Se diluyó el filtrado con 50 cc de agua y se hizo descender la solución por una columna de resina de intercambio catiónico ( $\text{RSO}_3\text{H}$ ; 300 g). La elución de la columna con metanol/agua (2:1) dió un eluato ácido de 750 cc que se evaporó. El residuo se repartió entre

20. 300 cc de agua y 150 cc de acetato de etilo y la fase orgánica se extrajo adicionalmente con 100 cc de agua. Se volvió a lavar el total de extractos acuosos con 100 cc de acetato de etilo. Se lavaron de nuevo los extractos de acetato de etilo combinados con dos porciones de 150 cc

25. de agua. Se trataron los extractos acuosos combinados con

bencilamina tal como se ha descrito en el párrafo precedente para proporcionar 11,54 g de la sal monobencilamínica de ácido (1R)-1-[(N-benciloxicarbonil-L-nitroarginil)-amino]-etilfosfónico de punto de fusión 209<sup>o</sup>-212<sup>o</sup>C (descomposición).

5. (ii) Se adicionaron 4 g (7 mmol) de la sal monobencilamínica de ácido (1R)-1-[(N-benciloxicarbonil-L-nitroarginil)-amino]-etilfosfónico a 10 cc de una solución al 45% de bromuro de hidrógeno en ácido acético glacial y se lavó con 3 cc de ácido acético glacial. Se agitó la mezcla a la temperatura del ambiente durante 6 horas y luego se adicionaron 75 cc de éter dietílico para precipitar una goma. Se separó el sobrenadante por decantación y se lavó la goma con otros 75 cc de éter dietílico. Se disolvió la goma en 40 cc de metanol y la solución agitada se trató con 5 cc de óxido de propileno para obtener un precipitado blanco después de 5 minutos. Se agitó la mezcla a la temperatura del ambiente durante 1 hora hasta que el sobrenadante tuvo un pH de 3 al papel de pH húmedo. Se adicionaron luego 3 cc mas de óxido de propileno y se dejó reposar la mezcla durante una noche. Se separó por filtración el sólido separado y se lavó con metanol y luego con éter dietílico, lo que dió 2,19 g (95%) de ácido (1R)-1-(L-nitro-arginil-amino)-etilfosfónico de punto de fusión 240<sup>o</sup>-243<sup>o</sup>C (des-
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.

composición);  $[\alpha]_D^{20} = -13,2^\circ$  (c = 0,51% en agua).

(iii) Se condensaron 11,5 g

(36 mmol) de éster N-hidroxisuccinimídico de N-benciloxi-carbonil-L-alanina con 8 g (24,5 mmol) de ácido (1R)-1-

5. -(L-nitro-arginilamino)-etilfosfónico de modo análogo al descrito en el primer párrafo de este ejemplo. La elaboración final tal como se ha descrito en dicho párrafo dió 13,92 g de la sal monobencilamínica de punto de fusión  $210^\circ-215^\circ\text{C}$  (descomposición). La recristalización de una muestra en una mezcla de agua, etanol y éter dietílico dió la sal monobencilamínica de ácido (1R)-1- $[(N\text{-benciloxi-carbonil-L-alanil-L-nitroarginil})\text{-amino}]$ -etilfosfónico de punto de fusión  $228^\circ-230^\circ\text{C}$  (descomposición);  $[\alpha]_D^{20} = -31,5^\circ$  (c = 0,5% en ácido acético);  $[\alpha]_{365}^{20} = 117^\circ$
15. (c = 0,5% en ácido acético).

(iv) De modo análogo al descrito en

el párrafo (ii) anterior, a partir de 13,4 g (21 mmol) de la sal monobencilamínica de ácido (1R)-1- $[(N\text{-benciloxi-carbonil-L-alanil-L-nitroarginil})\text{-amino}]$ -etilfosfónico se

20. obtuvo, después de tratamiento con óxido de propileno, 11,3 g de producto bruto de punto de fusión  $200^\circ-210^\circ\text{C}$  (descomposición). La recristalización en una mezcla de agua y etanol dió 7,04 g de ácido (1R)-1-(L-alanil-L-nitro-arginilamino)-etilfosfónico de punto de fusión
25.  $263^\circ-265^\circ\text{C}$  (descomposición);  $[\alpha]_D^{20} = -22,9^\circ$  (c = 0,5%

en agua);  $[\alpha]_{365}^{20} = -71,9^{\circ}$  (c = 0,5% en agua).

(B) El procedimiento:

- (i) De modo análogo al descrito en el párrafo (A) (i) (b) de este ejemplo, a partir de 45 cc de la solución madre de éster N-hidroxisuccinimídico de N-benciloxycarbonil-sarcosina referida en el ejemplo 1 (A) (ii) y 5,96 g (15 mmol) de ácido (1R)-1-(L-alanil-L-nitroarginilamino)-etilfosfónico se obtuvieron 11 g de sal monobencilamínica bruta de ácido (1R)-1-(N-benciloxycarbonil-sarcosil-L-alanil-L-nitroarginil)amino $\gamma$ -etilfosfónico de punto de fusión 230°C (descomposición; ablandamiento a partir de 195°C). La recristalización de una muestra de esta sal monobencilamínica a partir de una mezcla de agua, etanol y éter dietílico dió la sal monobencilamínica de ácido (1R)-1-(N-benciloxycarbonil-sarcosil-L-alanil-L-nitroarginil)amino $\gamma$ -etilfosfónico de punto de fusión 236-239°C (descomposición);  $[\alpha]_{D}^{20} = -38,2^{\circ}$  (c = 0,5% en ácido acético);  $[\alpha]_{365}^{20} = -141^{\circ}$  (c = 0,5% en ácido acético).
- (ii) De modo análogo al descrito en el párrafo (A) (ii) de este ejemplo, a partir de 10,5 g (15 mmol) de la sal monobencilamínica de ácido (1R)-1-(N-benciloxycarbonil-sarcosil-L-alanil-L-nitroarginil)amino $\gamma$ -etilfosfónico se obtuvieron 6,72 g de producto bruto de punto de fusión 225-235°C (descomposición).

La recristalización en una mezcla de 50 cc de agua (con filtración) y 150 cc de etanol dió 5,25 g de ácido (1R)-1-(N-sarcosil-L-alanil-L-nitroarginilamino)-etilfosfónico de punto de fusión 253º-255ºC (descomposición);  $[\alpha]_D^{20} = -59,9^\circ$  (c = 0,55% en agua);  $[\alpha]_{365}^{20} = -195^\circ$  (c = 0,55% en agua).

- (iii) Se disolvieron 3,92 g (8,4 mmol) de ácido (1R)-1-(N-sarcosil-L-alanil-L-nitroarginilamino)-etilfosfónico en 120 cc de agua y se adicionaron 0,8 g de catalizador de carbón paladiado al 10%. Se hidrogenó la mezcla a la temperatura del ambiente y presión atmosférica hasta que cesó la absorción de hidrógeno. Se separó por filtración el catalizador y se separó el disolvente por filtración. Se trituró el residuo gomoso con 150 cc de metanol y se dejó reposar a la temperatura del ambiente. Se separó por filtración el sólido y se lavó con metanol y luego con éter dietílico, lo que dió 3,05 g de producto bruto de punto de fusión de alrededor de 200ºC (descomposición).
15. La recristalización en una mezcla de 40 cc de agua caliente (con filtración) y 140 cc de etanol dió, en forma de un precipitado cristalino flocculento, 2,44 g de ácido (1R)-1-(N-sarcosil-L-alanil-L-arginilamino)-etilfosfónico de punto de fusión alrededor de 205ºC (descomposición);  $[\alpha]_D^{20} = -78,8^\circ$  (c = 0,5% en agua);  $[\alpha]_{365}^{20} = -293^\circ$  (c = 0,5 % en agua).
- 20.
- 25.

EJEMPLO 8.

(A) La preparación del material de partida:

(i) De modo análogo al descrito en el ejemplo 1 (B) (i), a partir de éster N-hidroxisuccinimídico de N-benciloxycarbonil-L-serina (preparado in situ como una goma a partir de N-benciloxycarbonil-L-serina, N-hidroxisuccinimida y dicitclohexilcarbodiimida con dimetoximetano como disolvente) y ácido (1R)-1-amino-etilfosfónico se obtuvo la sal monobencilamínica del ácido (1R)-1-[(N-benciloxycarbonil-L-seril)-amino]etilfosfónico de punto de fusión 207°-210°C (descomposición);  $[\alpha]_D^{20} = -24,0^{\circ}$  (c = 0,5% en ácido acético).

(ii) De modo análogo al descrito en el ejemplo 3 (ii), a partir de la sal monobencilamínica de ácido (1R)-1-[(N-benciloxycarbonil-L-seril)-amino]etilfosfónico se obtuvo ácido (1R)-1-(L-serilamino)etilfosfónico de punto de fusión 250°-251°C (descomposición);  $[\alpha]_D^{20} = -41,7^{\circ}$  (c = 0,5% en agua).

(iii) De modo análogo al descrito en el ejemplo 1 (B) (i), a partir de N-benciloxycarbonil-L-alanina y éster N-hidroxisuccinimídico y ácido (1R)-1-(L-serilamino)etilfosfónico se obtuvo la sal monobencilamínica de ácido (1R)-1-[(N-benciloxycarbonil-L-alanil-

-L-seril)-amino-7-etilfosfónico de punto de fusión 226°-228°C (descomposición);  $[\alpha]_D^{20} = -47,0^{\circ}$  (c = 0,5% en agua).

- (iv) De modo análogo al descrito en el
5. ejemplo 3 (ii), a partir de la sal monobencilamínica de ácido (1R)-1-7(N-benciloxicarbonil-L-alanil-L-seril)-amino-7-etilfosfónico se obtuvo ácido (1R)-1-(L-alanil-L-serilamino)-etilfosfónico de punto de fusión 234°-235°C (descomposición).
10. (B) El procedimiento:
- (i) De modo análogo al descrito en el ejemplo 1 (B) (i), a partir de una solución madre de éster N-hidroxisuccinimídico de N-benciloxicarbonil-sarcosina y ácido (1R)-1-(L-alanil-L-serilamino)-etilfosfónico se obtuvo la sal monobencilamínica de ácido
15. (1R)-1-7(N-benciloxicarbonil-sarcosil-L-alanil-L-seril)-amino-7-etilfosfónico de punto de fusión 219°-221°C (descomposición);  $[\alpha]_D^{20} = -60,5^{\circ}$  (c = 0,5% en agua).
- (ii) De modo análogo al descrito en el
20. ejemplo 3 (ii), a partir de la sal monobencilamínica de ácido (1R)-1-7(N-benciloxicarbonil-sarcosil-L-alanil-L-seril)amino-7-etilfosfónico se obtuvo ácido (1R)-1-(N-sarcosil-L-alanil-L-serilamino)-etilfosfónico de punto de fusión 259°-260°C (descomposición);  $[\alpha]_D^{20}$
25.  $-92,3^{\circ}$  (c = 0,5% en agua).

EJEMPLO 9

(A) La preparacion del material de partida:

- (i) De modo análogo al descrito en el ejemplo 1(B) (i), a partir de éster N-hidroxisuccinimídico de N-benciloxycarbonil-L-alanina y ácido (1R)-1-(L-norvalililamino)-etilfosfónico se obtuvo la sal monobencilamínica de ácido (1R)-1-[(N-benciloxycarbonil-L-alanil-L-norvalil)-amino]-etilfosfónico de punto de fusión 240<sup>o</sup>-243<sup>o</sup>C (descomposición). Se recristalizó una muestra en agua caliente, lo que dio 0,11 g de producto de punto de fusión 234<sup>o</sup>-237<sup>o</sup>C (descomposición);  $[\alpha]_D^{20} = -39,1^{\circ}$ ;  $[\alpha]_{365}^{20} = -137^{\circ}$  (c = 0,49% en ácido acético).

- (ii) De modo análogo al descrito en el ejemplo 5(A) (iii), a partir de la sal monobencilamínica de ácido (1R)-1-[(N-benciloxycarbonil-L-alanil-L-norvalil)-amino]-etilfosfónico se obtuvo ácido (1R)-1-(L-alanil-L-norvalililamino)-etilfosfónico de punto de fusión 268<sup>o</sup>-270<sup>o</sup>C  $[\alpha]_D^{20} = -50,4^{\circ}$ ;  $[\alpha]_{365}^{20} = -201^{\circ}$  (c = 0,46%, una solución recién preparada en hidróxido sódico 1-N).

20. (B) El procedimiento

- (i) De modo análogo al descrito en el ejemplo 1(B) (i), a partir de una solución madre de éster N-hidroxisuccinimídico de N-benciloxycarbonil-sarcosina en dimetilformamida y ácido (1R)-1-(L-alanil-L-norvalililamino)-etilfosfónico se obtuvo la sal mono-

benciláminica del ácido (1R)-1-[(N-benciloxicarbonil-sarcosil-L-alanil-L-norvalil)amino]-etilfosfónico de punto de fusión 257<sup>o</sup>-259<sup>o</sup>C (descomposición);  $[\alpha]_D^{20} = -43,7^{\circ}$ ;  $[\alpha]_{365}^{20} = -164^{\circ}$  (c = 0,49% en ácido acético).

5

(ii) De modo análogo al descrito en el ejemplo 5(A) (iii), a partir de la sal monobencilamínica del ácido (1R)-1-[(N-benciloxicarbonil-sarcosil-L-alanil-L-norvalil)amino]-etilfosfónico se obtuvo ácido (1R)-1-(N-sarcosil-L-alanil-L-norvalilamino)-etilfosfónico de punto de fusión 291<sup>o</sup>-292<sup>o</sup>C (descomposición);  $[\alpha]_D^{20} = -110^{\circ}$ ;  $[\alpha]_{365}^{20} = -391^{\circ}$  (c = 0,26% en agua)

10

EJEMPLO 10

(A) La preparación del material de partida:

15

(i) De modo análogo al descrito en el ejemplo 1(B) (i), a partir del éster N-hidroxisuccinimídico de N-benciloxicarbonil-L-serina [preparado in situ de modo análogo al descrito en el ejemplo 8(A) (i)] y el ácido (1R)-1-(L-alanilamino)-etilfosfónico, se obtuvo la sal monobencilamínica del ácido (1R)-1-[(N-benciloxicarbonil-L-seril-L-alanil)amino]-etilfosfónico de punto de fusión 200<sup>o</sup>-205<sup>o</sup>C (descomposición);  $[\alpha]_D^{20} = -53,7^{\circ}$ ;  $[\alpha]_{365}^{20} = -189^{\circ}$  (c = 0,3% en agua).

20

25

(ii) De modo análogo al descrito en el ejemplo 3(ii) a partir de la sal monobencilamínica del ácido (1R)-1-[(N-benciloxicarbonil-L-seril-L-alanil)amino]-

-etilfosfónico se obtuvo el ácido (1R)-1-(L-seril-L-alanilamino)-etilfosfónico de punto de fusión 256<sup>o</sup>-257<sup>o</sup>C (descomposición);  $[\alpha]_D^{20} = -61,4^{\circ}$ ;  $[\alpha]_{365}^{20} = -222^{\circ}$  (c = 0,5% en agua).

5. (B) El procedimiento:

(i) De modo análogo al descrito en el ejemplo 1(B) (i), a partir de una solución madre de éster N-hidroxisuccinimídico de N-benciloxicarbonil-sarcosina y ácido (1R)-1-(L-seril-L-alanilamino)-etil-

10. fosfónico se obtuvo la sal monobencilaminica higroscópica de ácido (1R)-1-[(N-benciloxicarbonil-sarcosil-L-seril-L-alanil)amino]-etilfosfónico de punto de fusión 204<sup>o</sup>-205<sup>o</sup>C (descomposición);  $[\alpha]_D^{20} = -55,9^{\circ}$ ;  $[\alpha]_{365}^{20} = -201^{\circ}$  (c = 0,5% en agua).

15. (ii) De modo análogo al descrito en el ejemplo 3(ii), a partir de la sal monobencilaminica del ácido (1R)-1-[(N-benciloxicarbonil-sarcosil-L-seril-L-alanil)amino]-etilfosfónico se obtuvo el ácido (1R)-1-(N-sarcosil-L-seril-L-alanilamino)-etilfosfónico de punto de fusión 249<sup>o</sup>-250<sup>o</sup>C (descomposición);  $[\alpha]_D^{20} = -85,2^{\circ}$ ;  $[\alpha]_{365}^{20} = -301^{\circ}$  (c = 0,5% en agua).

EJEMPLO 11

(A) La preparación del material de partida:

(i) De modo análogo al descrito en el ejemplo 7(A) (i) (a), pero utilizando N-etilmorfolina en lugar

de trietilamina, a partir de ácido N-benciloxycarbonil-L-nitroarginina-(L-alanilamino)-etilfosfónico se obtuvo la sal monobencilamínica del ácido (1R)-1-[(N-benciloxycarbonil-L-nitroarginil-L-alanil)amino]-etilfosfónico de punto de fusión 193°-203° (descomposición).

5. (ii) De modo análogo al descrito en el ejemplo 5(A) (iii), a partir de la sal monobencilamínica del ácido (1R)-1-[(N-benciloxycarbonil-L-nitroarginil-L-alanil)amino]-etilfosfónico se obtuvo el ácido (1R)-1-(L-nitroarginil-L-alanilamino)-etilfosfónico de punto de fusión 224°-226°C (descomposición:  $[\alpha]_D^{20} = -26,0^\circ$ ;  $[\alpha]_{365}^{20} = -75,6^\circ$  (c = 0,43% en agua).

(B) El procedimiento:

15. (i) De modo análogo al descrito en el ejemplo 7(B) (i), a partir de una solución madre del éster N-hidroxisuccinimídico de N-benciloxycarbonil-sarcosina y ácido (1R)-1-(L-nitroarginil-L-alanilamino)etilfosfónico se obtuvo la sal monobencilamina del ácido(1R)-1-[(N-benciloxycarbonil-sarcosil-L-nitroarginil-L-alanil)amino]-etilfosfónico de punto de fusión 212°-215°C (descomposición). La recristalización de una muestra en agua/etanol/agua dió el producto de punto de fusión 219°-221°C (descomposición);  $[\alpha]_D^{20} = -35,6^\circ$ ;  $[\alpha]_{365}^{20} = -121^\circ$  (c = 0,55% en agua).

20. (ii) De modo análogo al descrito en el

25.

ejemplo 7(A) (ii), a partir de la sal monobencilamínica del ácido (1R)-1-[(N-benciloxicarbonil-sarcosil-L-nitroarginil-L-alanil)amino]-etilfosfónico se obtuvo el ácido (1R)-1-(N-sarcosil-L-nitroarginil-L-alanilamino)-etilfosfónico de punto de fusión 281<sup>o</sup>-283<sup>o</sup>C (descomposición);  $[\alpha]_D^{20} = -57,7^{\circ}$ ;  $[\alpha]_{365}^{20} = -193^{\circ}$ .

(iii) De modo análogo al descrito en el ejemplo 7(B) (iii), a partir del ácido (1R)-1-(N-sarcosil-L-nitroarginil-L-alanilamino)-etilfosfónico se obtuvo el ácido (1R)-1-(N-sarcosil-L-arginil-L-alanilamino)-etilfosfónico de punto de fusión alrededor de 183<sup>o</sup>C (descomposición);  $[\alpha]_D^{20} = -59,8^{\circ}$ ;  $[\alpha]_{365}^{20} = -231^{\circ}$  (c = 0,51% en agua).

EJEMPLO 12

15. (A) La preparación del material de partida:

(i) de modo análogo al descrito en el ejemplo 9(A) (i), a partir de éster N-hidroxisuccinimídico de N-benciloxicarbonil-L-norvalina y ácido (1R)-1-(L-alanilamino)-etilfosfónico se obtuvo la sal monobencilamínica del ácido (1R)-1-[(N-benciloxicarbonil-L-norvalil-L-alanil)amino]-etilfosfónico de punto de fusión 225<sup>o</sup>-229<sup>o</sup>C (descomposición) La recristalización de una muestra en agua caliente/etanol/éter dió 0,35 g de producto de punto de fusión 230<sup>o</sup>-232<sup>o</sup>C (descomposición);  $[\alpha]_D^{20} = -40,3^{\circ}$ ;  $[\alpha]_{365}^{20} = -148^{\circ}$  (c = 0,51% en ácido acético).

(ii) De modo análogo al descrito en el ejemplo 5(A) (iii), a partir de la sal monobencilamínica del ácido (1R)-1-[(N-benciloxicarbonil-L-norvalil-L-alanil)-amino]-etilfosfónico se obtuvo el ácido (1R)-1-(L-norvalil-L-alanilamino)-etilfosfónico de punto de fusión 260°-261°C (descomposición);  $[\alpha]_D^{20} = -46,5^{\circ}$ ;  $[\alpha]_{365}^{20} = -168^{\circ}$  (c = 0,51% en agua).

(B) El procedimiento:

(i) De modo análogo al descrito en el ejemplo 1(B) (i), a partir de una solución madre del éster N-hidroxisuccinínico de N-benciloxicarbonil-sarcosina y ácido (1R)-1-(L-norvalil-L-alanilamino)-etilfosfónico se obtuvo la sal monobencilamínica del ácido (1R)-1-[(N-benciloxicarbonil-sarcosil-L-norvalil-L-alanil)-amino]-etilfosfónico de punto de fusión 233°-236°C (descomposición);  $[\alpha]_D^{20} = -41,8^{\circ}$ ;  $[\alpha]_{365}^{20} = -152^{\circ}$  (c = 0,49% en ácido acético).

(ii) De modo análogo al descrito en el ejemplo 5(A) (iii), a partir de la sal monobencilamínica del ácido (1R)-1-[(N-benciloxicarbonil-sarcosil-L-norvalil-L-alanil)-amino]-etilfosfónico se obtuvo el ácido (1R)-1-(N-sarcosil-L-norvalil-L-alanilamino)-etilfosfónico de punto de fusión 277°-279°C (descomposición);  $[\alpha]_D^{20} = -96,0^{\circ}$ ;  $[\alpha]_{365}^{20} = -348^{\circ}$  (c = 0,51% en agua).

25. EJEMPLO 13

(A) La preparacion del material de partida.

- (i) De modo análogo al descrito en el ejemplo 7(A) (i) (b), a partir de N-benciloxycarbonil-L-nitroarginina y ácido (1R)-1-(nitroarginilamino)-etilfosfónico se obtuvo la sal monobencilamínica del ácido (1R)-1-[(N-benciloxycarbonil-L-nitroarginil-L-nitroarginil)amino]-etilfosfónico de punto de fusión alrededor de 120°C (descomposición). Este material se utilizó en la octava siguiente sin ulterior purificación.
- 5.
10. (ii) De modo análogo al descrito en el ejemplo 5(A) (iii), a partir de la sal monobencilamínica del ácido (1R)-1-[(N-benciloxycarbonil-L-nitroarginil-L-nitroarginil)amino]-etilfosfónico se obtuvo ácido (1R)-1-(L-nitroarginil-L-nitroarginilamino)-etilfosfónico de punto de fusión alrededor de 195°C (descomposición). La recristalización de una muestra en agua/etanol dió 0,29 g de producto de punto de fusión alrededor de 203°C (descomposición);  $[\alpha]_D^{20} = -5,3^{\circ}$ ;  $[\alpha]_{365}^{20} = -9,7^{\circ}$ , (c = 0,51% en agua).
- 15.
20. (B) El procedimiento:
- (i) De modo análogo al descrito en el ejemplo 7(B) (i), a partir de una solución madre de éster N-hidroxisuccinimídico de N-benciloxycarbonil-sarcosina y ácido (1R)-1-(L-nitroarginil-L-nitroarginilamino)-etilfosfónico se obtuvo, después de triturar el residuo obtenido
- 25.

nido evaporando el eluato ácido primero con éter y luego con acetona, el ácido (1R)-1-[(benciloxicarbonil-sarcosil-L-nitroarginil-L-nitroarginil) amino]-etilfosfónico de punto de fusión 185º-189º (descomposición).

5. (ii) De modo análogo al descrito en el ejemplo 7(A) (ii), a partir de ácido (1R)-1-[(N-benciloxicarbonil-sarcosil-L-nitroarginil-L-nitroarginil) amino]etilfosfónico se obtuvo el ácido (1R)-1-N-sarcosil-L-nitroarginil-L-nitroarginilamino)-etilfosfónico de punto de fusión 228º-230º (descomposición);  $[\alpha]_D^{20} = -34,3^\circ$ ;  $[\alpha]_{365}^{20} = -117^\circ$  (c = 0,51%, recién preparado en hidróxido sódico 0,1-N).
- 10.

- (iii) De modo análogo al descrito en el ejemplo 7(B) (iii), a partir de ácido (1R)-1-(N-sarcosil)-L-nitroarginil-L-nitroarginil-amino)-etilfosfónico se obtuvo el ácido (1R)-1-(N-sarcosil-L-arginil-L-arginilamino)-etilfosfónico de punto de fusión alrededor de 220º (descomposición;  $[\alpha]_D^{20} = -42,4^\circ$ ;  $[\alpha]_{365}^{20} = -160^\circ$  (c = 0,43% en agua).
- 15.

20. EJEMPLO 1A

(A) La preparación del material de partida

- (i) De modo análogo al descrito en el ejemplo 7(A) (i) (b), a partir del éster N-hidroxisuccinimídico de N-benciloxicarbonil-L-norvalina y ácido (1R)-1-(L-nitroarginilamino)-etilfosfónico se obtuvo, después de
- 25.

evaporación del aluato ácido y trituración del residuo primario con éter y luego con acetona, el ácido (1R)-1-  
-[(N-benciloxicarbonil-L-norvalil-L-nitroarginil)amino]  
etilfosfónico de punto de fusión 202<sup>o</sup>-205<sup>o</sup>C (descomposición).

5

(ii) De modo análogo al descrito en el ejemplo 7(A) (ii), a partir de ácido (1R)-1-[(N-benciloxicarbonil-L-norvalil-L-nitroarginil)amino]-etilfosfónico se obtuvo el ácido (1R)-1-(L-norvalil-L-nitroarginilamino)-etilfosfónico de punto de fusión 267<sup>o</sup>-269<sup>o</sup>C (descomposición);  $[\alpha]_D^{20} = -23,0^{\circ}$ ;  $[\alpha]_{365}^{20} = -84,0^{\circ}$  (c = 0,57%, roción preparado en hidróxido sódico 0,1-N).

10

B) El procedimiento:

(i) De modo análogo al descrito en el ejemplo 7(B) (i), a partir de una solución madre de éster N-hidroxisuccinínico de N-benciloxicarbonil-sarcosina y ácido (1R)-1-(L-norvalil-L-nitroarginilamino)-etilfosfónico se obtuvo la sal monobencilamínica del ácido (1R)-1-[(N-benciloxicarbonil-sarcosil-L-norvalil-L-nitroarginil)amino]-etilfosfónico de punto de fusión 230<sup>o</sup>-235<sup>o</sup>C (descomposición).

15

20

25

(ii) De modo análogo al descrito en el ejemplo 7(A) (ii), a partir de la sal monobencilamínica del ácido (1R)-1-[(N-benciloxicarbonil-sarcosil-L-norvalil-L-nitroarginil)amino]-etilfosfónico se obtuvo

el ácido (1R)-1-(N-sarcosil-L-norvalil-L-nitroarginil-  
amino)-etilfosfónico de punto de fusión 246<sup>o</sup>-249<sup>o</sup>C (des-  
composición);  $[\alpha]_D^{20} = -47,4^{\circ}$ ;  $[\alpha]_{365}^{20} = -157^{\circ}$  (c =  
53% en agua).

5. (iii) De modo análogo al descrito en  
el ejemplo 7(B) (iii), a partir del ácido (1R)-1-(N-sar-  
cosil-L-norvalil-L-nitroarginilamino)-etilfosfónico se  
obtuvo el ácido (1R)-1-(N-sarcosil-L-norvalil-L-arginila-  
mino)-etilfosfónico de punto de fusión alrededor de 200<sup>o</sup>C;  
10.  $[\alpha]_D^{20} = -68,1^{\circ}$ ;  $[\alpha]_{365}^{20} = -251^{\circ}$  (c = 0,52% en agua).

EJEMPLO 15

(A) La preparación del material de partida

- (i) De modo análogo al descrito en el  
ejemplo 1(B) (i), a partir del éster N-hidroxisuccinimí-  
15. dico de N-benciloxicarbonil-L-norvalina y ácido (1R)-1-  
-(L-norvalilamino)-etilfosfónico se obtuvo la sal  
monobencilamínica del ácido (1R)-1-[(N-benciloxicarbonil-  
-L-norvalil-L-norvalil)amino]-etilfosfónico de punto de  
fusión 243<sup>o</sup>-245<sup>o</sup>C (descomposición). Se recristalizó una  
20. muestra en agua caliente, lo que dió la sal monobencil-  
amínica pura de punto de fusión 247<sup>o</sup>-249<sup>o</sup>C (descomposición);  
 $[\alpha]_D^{20} = -35,7^{\circ}$ ;  $[\alpha]_{365}^{20} = -125^{\circ}$  (c = 0,46% en áci-  
do acético).

- (ii) De modo análogo al descrito en el  
25. ejemplo 5(A) (iii), a partir de la sal monobencilamínica

del ácido (1R)-1-[(N-benciloxicarbonil-L-norvalil-L-norvalil)amino]-etilfosfónico se obtuvo el ácido (1R)-1-(L-norvalil-L-norvalilamino)-etilfosfónico de punto de fusión 273<sup>o</sup>-275<sup>o</sup>C (descomposición);  $[\alpha]_D^{20} = -36,0^{\circ}$ ;  $[\alpha]_{365}^{20} = -153^{\circ}$ , (c = 0,5% solución preparado en hidróxido sódico 0,1-N).

(B) El procedimiento:

(i) De modo análogo al descrito en el ejemplo 1(B) (i), a partir de una solución madre de éster N-hidroxisuécínimídico de N-benciloxicarbonil-sarcosina y ácido (1R)-1-(L-norvalil-L-norvalilamino)-etilfosfónico se obtuvo, con la evaporación, el producto copulado bruto. Este producto resultó también insoluble en metanol acuoso para el procedimiento de intercambio iónico usual y, por consiguiente, se trató con agua y ácido clorhídrico 2-N. Se agitó la mezcla a la temperatura del ambiente y se separó por filtración el precipitado, lo que dió el producto bruto de punto de fusión 210<sup>o</sup>-214<sup>o</sup>C (descomposición).

La agitación con acetona dió luego el ácido (1R)-1-[(N-benciloxicarbonil-sarcosil-L-norvalil-L-norvalil)amino]-etilfosfónico de punto de fusión 217<sup>o</sup>-219<sup>o</sup>C (descomposición);  $[\alpha]_D^{20} = -30,2^{\circ}$   $[\alpha]_{365}^{20} = -113^{\circ}$  (c = 0,48% en sulfóxido de dimetilo).

(ii) De modo análogo al descrito en el

- ejemplo 5(A) (iii), a partir del ácido (1R)-1-[(N-benciloxycarbonil-sarcosil-L-norvalil-L-norvalil)amino]-etilfosfónico se obtuvo el ácido (1R)-1-(N-sarcosil)-1-norvalil-L-norvalilamino)-etilfosfónico de punto de fusión 275<sup>o</sup>-277<sup>o</sup>C (descomposición);  $[\alpha]_D^{20} = -83,5^{\circ}$ ;  $[\alpha]_{365}^{20} = -306^{\circ}$  (c = 0,3% en agua).

EJEMPLO 16

(A) La preparación del material de partida:

- (i) De modo análogo al descrito en el ejemplo 1(B) (i), a partir del éster N-hidroxisuccinimídico de N-benciloxycarbonil-glicina y ácido (1R)-1-(L-norvalilamino)-etilfosfónico se obtuvo la sal monobencilamínica del ácido (1R)-1-[(N-benciloxycarbonil-L-glicil-L-norvalil)amino]-etilfosfónico de punto de fusión 217<sup>o</sup>-220<sup>o</sup>C (descomposición).

- (ii) De modo análogo al descrito en el ejemplo 5(A) (iii), a partir de la sal monobencilamínica del ácido (1R)-1-[(N-benciloxycarbonil-glicil-L-norvalil)amino]-etilfosfónico se obtuvo el ácido (1R)-1-(glicil-L-norvalilamino)-etilfosfónico de punto de fusión 265<sup>o</sup>-267<sup>o</sup>C (descomposición);  $[\alpha]_D^{20} = -74,2^{\circ}$ ;  $[\alpha]_{365}^{20} = -271^{\circ}$  (c = 0,49% en agua).

(B) El procedimiento.

- (i) De modo análogo al descrito en el ejemplo 1(B) (i), a partir de una solución madre de éster

N-hidroxisuccinirídico de N-benciloxicarbonil-sarcosina y ácido (1R)-1-(glicil-L-norvalilamino)-etilfosfónico se obtuvo la sal monobencilamínica del ácido (1R)-1-  
5 -[(N-benciloxicarbonil-sarcosil-glicil-L-norvalil)amino]-etilfosfónico de punto de fusión 225<sup>o</sup>-230<sup>o</sup>C (descomposición).

(ii) De modo análogo al descrito en el ejemplo 5(A) (iii), a partir de la sal monobencilamínica del ácido (1R)-1-[(N-benciloxicarbonil-sarcosil-glicil-L-norvalil)amino]-etilfosfónico se obtuvo el ácido  
10 (1R)-1-(N-sarcosil-glicil-L-norvalilamino)-etilfosfónico de punto de fusión 255<sup>o</sup>-257<sup>o</sup>C (descomposición);  $[\alpha]_D^{20} = -64,2^{\circ}$ ;  $[\alpha]_{365}^{20} = -235^{\circ}$  (c = 0,49% en agua).

EJEMPLO 17

15 (A) La preparación del material de partida:

(i) De modo análogo al descrito en el ejemplo 7(A) (i) (b), a partir de N-benciloxicarbonil-L-nitroarginina y ácido (1R)-1-[L-norvalilamino]-etilfosfónico se obtuvo la sal monobencilamínica de ácido  
20 (1R)-1-[(N-benciloxicarbonil-L-nitroarginil-L-norvalil)amino]-etilfosfónico de punto de fusión 191<sup>o</sup>-196<sup>o</sup>C (descomposición) que se utilizó directamente en la etapa siguiente.

(ii) De modo análogo al descrito en el ejemplo 7(A) (ii), a partir de la sal monobencilamínica  
25

del ácido (1R)-1-[(N-benciloxycarbonil-L-nitroarginil-L-norvalil)amino]-etil-fosfónico se obtuvo el ácido (1R)-1-(L-nitroarginil-L-norvalilamino)-etilfosfónico de punto de fusión 240°-242°C (descomposición);

5.  $[\alpha]_D^{20} = -14,0^\circ$ ;  $[\alpha]^{20} = -46,7^\circ$  (c = 0,49% en agua).

(B) El procedimiento

(i) De modo análogo al descrito en el ejemplo 7(B) (i), a partir de una solución madre del éster N-hidroxisuccinimidico de N-benciloxycarbonil-sarcosina y ácido (1R)-1-(L-nitroarginil-L-norvalilamino)-etilfosfónico se obtuvo la sal monobencilamínica del ácido (1R)-1-[(N-benciloxycarbonil-sarcosil-L-nitroarginil-L-norvalil)amino]-etil-fosfónico de punto de fusión 208°-212°C (descomposición), que se utilizó en la etapa siguiente.

(ii) De modo análogo al descrito en el ejemplo 7(A) (ii), a partir de la sal monobencilamínica del ácido (1R)-1-[(N-benciloxycarbonil-sarcosil-L-nitroarginil-L-norvalil)amino]-etilfosfónico se obtuvo ácido (1R)-1-(N-sarcosil-L-nitroarginil-L-norvalilamino)-etilfosfónico de punto de fusión 245°-250°C;  $[\alpha]_D^{20} = -51,4^\circ$ ;  $[\alpha]_{365}^{20} = -179^\circ$  (c = 0,49% recién preparado en hidróxido sódico 0,1-N).

25. (iii) De modo análogo al descri-

- to en el ejemplo 7(B) (iii), a partir del ácido (1R)-1-(N-sarcosil-L-nitroarginil-L-norvalilamino)-etilfosfónico se obtuvo el ácido (1R)-1-(N-sarcosil-L-arginil-L-norvalilamino)-etilfosfónico de punto de fusión alrededor de 220°C (descomposición);  $[\alpha]_D^{20} = -56,9^{\circ}$ ;  $[\alpha]_{365}^{20} = -223^{\circ}$  (c = 0,51% en agua).

EJEMPLO 18.

(A) La preparación del material de partida:

- (i) (a) De modo análogo al descrito en el ejemplo 7(A) (i) (a), a partir de N-benciloxicarbonil-L-valina y ácido (1R)-1-[L-norvalilamino]-etilfosfónico se obtuvo el ácido (1R)-1-[(N-benciloxicarbonil-L-valil-L-norvalil)amino]-etilfosfónico junto con el ácido (1R)-1-[(N-isobutoxicarbonil-L-norvalil)amino]-etilfosfónico según el espectro de resonancia magnética nuclear. Este material se utilizó en la etapa siguiente sin ulterior purificación.
- (i) (b) De modo análogo al descrito en el ejemplo 1 (B) (i), a partir del ácido (1R)-1-(L-norvalilamino)-etilfosfónico y éster N-hidroxisuccinimídico de N-benciloxicarbonil-L-valina se obtuvo, después de evaporación de los disolventes, un residuo que no se disolvió en agua. Se agitó la suspensión acuosa y se adicionó ácido clorhídrico 2-N hasta un pH inferior a 1, con lo que se obtuvo un precipitado gelatinoso que se dejó

reposar durante una noche a 0°C. Se separó por filtración el precipitado y se secó, lo que dió un sólido ceroso. Este sólido se agitó con acetona y se filtró, lo que dió ácido (1R)-1-[(N-benciloxicarbonil-L-valil-L-norvalil)-amino]-etilfosfónico de punto de fusión 205°-210°C (descomposición).

5 (ii) (a) De modo análogo al descrito en el ejemplo 7(A) (ii), a partir de ácido (1R)-1-[(N-benciloxicarbonil-L-valil-L-norvalil)amino]-etilfosfónico  
10, bruto [preparado tal como se ha descrito en el apartado (A) (i) (a) de este ejemplo] se obtuvo ácido (1R)-1-(L-valil-L-norvalilamino)-etilfosfónico de punto de fusión 268°-270°C (descomposición);  $[\alpha]_D^{20} = -33,4^\circ$ ;  $[\alpha]_{365}^{20} = -110^\circ$  (c = 0,47% en ácido clorhídrico 1-N).

15 (ii) (b) De modo análogo al descrito en el ejemplo 7(A) (ii), a partir del ácido (1R)-1-[(N-benciloxicarbonil-L-valil-L-norvalil)amino]-etilfosfónico bruto [preparado tal como se ha descrito en el apartado (A) (i) (b) de este ejemplo] se obtuvo el ácido (1R)-1-(L-valil-L-norvalilamino)-etilfosfónico de punto de fusión  
20 268°-270°C (descomposición);  $[\alpha]_D^{20} = -34,6^\circ$ ;  $[\alpha]_{365}^{20} = -114^\circ$  (c = 0,54% en ácido clorhídrico 1-N).

(B) El procedimiento:

25 (i) De modo análogo al descrito en el

ejemplo (B) (i), a partir del ácido (1R)-1-(L-valil-L-norvalilamino)etilfosfónico y una solución madre de éster N-hidroxisuccinimidico de N-benciloxicarbonil-sarcosina se obtuvo ácido (1R)-1-[(N-benciloxicarbonil-sarcosil-L-valil-L-norvalil)amino]-etilfosfónico de punto de fusión 228<sup>o</sup>-230<sup>o</sup>C (descomposición).

(ii) De modo análogo al descrito en el ejemplo 5 (A) (iii), a partir del ácido (1R)-1-[(N-benciloxicarbonil-sarcosil-L-valil-L-norvalil)amino]-etilfosfónico se obtuvo el ácido (1R)-1-(N-sarcosil-L-valil-L-norvalilamino)-etilfosfónico de punto de fusión 280-282<sup>o</sup>C (descomposición);  $[\alpha]_D^{20} = -90,4^{\circ}$ ;  $[\alpha]_{365}^{20} = -32,9^{\circ}$  (c = 0,52% en agua).

EJEMPLO 19

15. (A) La preparación del material de partida

(i) De modo análogo al descrito en J. Org. Chem. 35, pág. 1914 (1970), se agitaron 10,45 g (50 mmol) de N-benciloxicarbonil-glicina en 100 cc de dimetilformamida seca a la temperatura del ambiente y se trató con 62,4 g (400 mmol) de yoduro de etilo y unos 46 g (180 mmol) de óxido de plata.

Se agitó la mezcla durante una noche y se filtró, se diluyó el filtrado con 400 cc de cloruro de metileno y se refrigeró durante una noche. Se separó por filtración el yoduro de plata precipitado y se lavó

el filtrado por dos veces con porciones de 100 cc de solución de cianuro potásico acuosa y luego tres veces con porciones de 150 cc de agua. Se secó la fase orgánica sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó, primero en la bomba de agua y luego en la bomba de aceite, lo que dió 14,25 g de glicinato de etil-N-benciloxicarbonil-N-etilo en forma de un aceite amarillo.

- (ii) De modo análogo al descrito en la referencia de literatura antes citada se agitó, a la temperatura del ambiente, 14,25 g (unos 50 mmol) de glicinato de etil-N-benciloxicarbonil-N-etilo con 150 cc etanol y se trató con 50 cc de hidroxido sódico acuoso 1-N. Se agitó la mezcla durante 30 minutos mas. Se evaporaron los disolventes y se disolvió el aceite residual en 150 cc de agua, se enfrió a 0°C y se trató con unos 30 cc de HCl 2-N hasta pH2 (rojo cong). Se extrajo el precipitado oleoso resultante con dos porciones de 200 cc de acetato etílico, con revelado de las fases orgánicas con dos porciones de 200 cc de agua. Se secaron los extractos de acetato de etilo combinados sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron, lo que dio un aceite. La trituración con tetracloruro de carbono dio un sólido que se separó por filtración. Se evaporó el filtrado para obtener alrededor de 9,5 g de N-benciloxi carbonil-N-etil-glicina en forma de un aceite que mos-

tró un espectro de RMN satisfactorio. Este producto se utilizó en la etapa siguiente sin ulterior purificación.

- (iii) De modo análogo al descrito en el ejemplo 1(A) (ii), a partir de N-benciloxicarbonil-N-etil-glicina se obtuvo éster N-hidroxisuccinínidico de N-benciloxicarbonil-N-etil-glicina en forma de un aceite que se disolvió en dimetilformamida y se utilizó en la etapa siguiente sin ulterior purificación.

(B) El procedimiento:

10. (i) De modo análogo al descrito en el ejemplo 1(B) (i), a partir de la solución antes citada de éster N-hidroxisuccinínidico de N-benciloxicarbonil-N-etil-glicina y ácido (1R)-1-(L-alanil-L-alanilamino)-etilfosfónico se obtuvo un eluato ácido de la resina.
15. Este eluato se evaporó para obtener una goma que se repartió entre agua y cloruro de metileno. Luego se obtuvo una cantidad sustancial de sólido insoluble que se separó por filtración y se secó, lo que dió producto bruto de punto de fusión 186<sup>o</sup>-189<sup>o</sup>C (descomposición).
20. La recristalización en etanol dió ácido (1R)-1-[(N-benciloxicarbonil-N-etil-glicil-L-alanil-L-alanil)amino]-etilfosfónico de punto de fusión 180<sup>o</sup>-181<sup>o</sup>C (descomposición);  $[\alpha]_D^{20} = -24,5^{\circ}$ ;  $[\alpha]_{365}^{20} = -101^{\circ}$  (c = 0,5% en dimetilformamida).
25. Se separó el filtrado procedente de cloruro

de metileno/agua en fases orgánica y acuosa y se volvió a lavar la fase acuosa con 250 cc de cloruro de metileno. Luego se tituló la fase acuosa con bencilamina hasta pH 4,5 para obtener la sal monobencilamínica de ácido (1R)-1-[(N-benciloxicarbonil-N-etil-glicil-L-alanil-L-alanil) amino]-etilfosfónico de punto de fusión 219<sup>o</sup>-223<sup>o</sup>C (descomposición);  $[\alpha]_D^{20} = -67,6^{\circ}$ ;  $[\alpha]_{265}^{20} = -236^{\circ}$  (c = 0,5% en agua).

(ii) Se disolvió ácido (1R)-1-[(N-benciloxicarbonil-N-etil-glicil-L-alanil) amino]-etilfosfónico en agua y se adicionó catalizador de carbón paladiado al 10%, metanol y unas pocas gotas de ácido acético. Se hidrogenó la mezcla a la temperatura del ambiente y presión atmosférica durante una noche. Se separó por filtración el catalizador, se evaporó el filtrado y se re- evaporó con dos porciones de n-propanol. Se recristalizó el sólido residual en agua/etanol, lo que dió ácido (1R)-1-(N-etil-glicil-L-alanil-L-alanilamino)-etil-fosfónico de punto de fusión 267<sup>o</sup>-270<sup>o</sup>C (descomposición);  $[\alpha]_D^{20} = 1421^{\circ}$  (c = 0,5% en agua).

EJEMPLO 20

(A) La preparación del material de partida:

(i) De modo análogo al descrito en el ejemplo 19(A) (i), a partir de N-benciloxicarbonil-glicina, yoduro de alilo y óxido de plata en dimetilformamida so-

ca se obtuvo N-alil-N-benciloxicarbonil-glicinato de etilo bruto en forma de un aceite amarillo.

5 (ii) De modo análogo al descrito en el ejemplo 19(A) (ii), a partir de N-alil-N-benciloxicarbonil-glicinato de alilo se obtuvo N-alil-N-benciloxicarbonil-glicina en forma de un aceite.

10. (iii) De modo análogo al descrito en el ejemplo 1(A) (ii), a partir de N-alil-N-benciloxicarbonil-glicina se obtuvo éster N-hidroxisuccinínidico de N-alil-N-benciloxicarbonil-glicina en forma de un aceite amarillo que se disolvió en 25 cc de dimetilformamida y se utilizó en la etapa siguiente sin ulterior purificación.

(B) El procedimiento:

15. (i) De modo análogo al descrito en el ejemplo 1(B) (i), a partir de la solución antes citada de éster N-hidroxisuccinínidico de N-alil-N-benciloxicarbonil-glicina y ácido (1R)-1-(L-alanil-L-alanilamino)-etilfosfónico se obtuvo, del reparto de agua/cloruro de metileno de la goma del eluato ácido, un sólido que, 20. según cromatografía de capa delgada, resultó ser el ácido (1R)-1-[(N-alil-N-benciloxicarbonil-glicil-L-alanil-L-alanil)amino]-etilfosfónico puro.

25. El filtrado de agua/cloruro de metileno antes citado se separó en dos capas. Se lavó la fase acuosa con cloruro de metileno y luego se evaporó, lo

que dió una goma que se disolvió en etanol/agua y se convirtió en la sal benencilamínica. La evaporación dió un sólido gomoso que se recristalizó en etanol/éter al 90%, lo que dió la sal monobenencilamínica del ácido

5. (1R)-1-[(N-alil-N-benciloxicarbonil-glicil-L-alanil-L-alanil)amino]-etilfosfónico de punto de fusión 233<sup>o</sup>-235<sup>o</sup>C (descomposición);  $[\alpha]_D^{20} = -45,1^{\circ}$ ;  $[\alpha]_{365}^{20} = -17,0^{\circ}$  (c = 0,5% en ácido acético).

(ii) De modo análogo al descrito

10. en el ejemplo 1(B) (ii), a partir de la sal monobenencilamínica del ácido (1R)-1-[(N-alil-N-benciloxicarbonil-glicil-L-alanil-L-alanil)amino]-etilfosfónico, pero utilizando agua/etanol (1:1) en la etapa de intercambio iónico para generar el ácido libre, se obtuvo, después de hidrogenólisis del grupo N-benciloxicarbonílico en la forma usual pero con reducción concomitante del grupo alílico al grupo H-propílico, el producto bruto en forma de un gel. La cristalización en agua/etanol dió ácido (1R)-1-[N-(n-propil)-glicil-L-alanil-L-alanilamino]-etilfosfónico
15. de punto de fusión 263<sup>o</sup>-264<sup>o</sup>C (descomposición);  $[\alpha]_D^{20} = -110^{\circ}$ ;  $[\alpha]_{365}^{20} = -392^{\circ}$  (c = 1% en agua).

EJEMPLO 21

De modo análogo al descrito en el

- ejemplo 7(A) (ii), a partir de la sal monobenencilamínica del ácido (1R)-1-[(N-alil-N-benciloxicarbonil-glicil-
- 25.

-L-alanil-L-alanil)amino]-otilfosfónico [preparada tal como se ha descrito en el ejemplo 20(B) (i)] se obtuvo el ácido (1R)-1-(N-alil-glicil-L-alanil-L-alanilamino)-otilfosfónico de punto de fusión 251<sup>o</sup>-253<sup>o</sup>C (descomposición);  $[\alpha]_D^{20} = -110^{\circ}$ ;  $[\alpha]_{365}^{20} = -394^{\circ}$  (c = 1% en agua).

EJEMPLO 22

(A) La preparación del material de partida:

(i) De modo análogo al descrito en el ejemplo 19(A) (i), a partir de N-benciloxicarbonil-glicina, yoduro de n-hexilo y óxido de plata en dietilformadida seca se obtuvo N-benciloxicarbonil-N-(n-hexil)-glicinato de n-hexilo bruto en forma de un aceite.

(ii) De modo análogo al descrito en el ejemplo 19(A) (ii) a partir de N-benciloxicarbonil-N-(n-hexil)-glicinato de n-hexilo se obtuvo N-benciloxicarbonil-N-(n-hexil)glicina en forma de un aceite.

(iii) De modo análogo al descrito en el ejemplo 1(A) (ii), a partir de N-benciloxicarbonil-N-(n-hexil)-glicina se obtuvo éster N-hidroxisuccinimidico de N-benciloxicarbonil-N-(n-hexil)glicina en forma de un aceite amarillo que se disolvió en dietilformamida y se utilizó en la etapa siguiente sin ulterior purificación.

(B) El procedimiento:

(i) De modo análogo al descrito en el ejemplo 1(B) (i), a partir de la solución antes citada de éster N-hidroxisuccinínidico de N-benciloxicarbonil-N-(n-hexil)-glicina y ácido (1R)-1-(L-alanil-L-alanilamino)-etilfosfónico se obtuvo un cuato ácido después de tratamiento con resina de intercambio iónico. Se evaporó el cuato para obtener un sólido que luego se repartió entre agua y acetato de etilo. Se separaron las fases, se lavó la fase acuosa con acetato de etilo y se volvieron a lavar las fases orgánicas por separado con agua. Los extractos de acetato de etilo combinados se secaron sobre sulfato sódico y se evaporaron, lo que dió un sólido amarillo que se trituró con éter y se filtró para obtener un producto bruto higroscópico de punto de fusión 183<sup>o</sup>-185<sup>o</sup>C (descomposición). La recristalización en acetato de etilo/éter dió ácido (1R)-1-[(N-benciloxicarbonil-N-(n-hexil)-glicil-L-alanil-L-alanil)amino]-etilfosfónico de punto de fusión 177<sup>o</sup>-179<sup>o</sup>C. (descomposición);  $[\alpha]_D^{20} = -46,1^{\circ}$ ;  $[\alpha]_{365}^{20} = -173^{\circ}$  (c = 0,5% en ácido acético).

(ii) De modo análogo al descrito en el ejemplo 5(A) (iii), a partir de ácido (1R)-1-[(N-benciloxicarbonil-N-(n-hexil)-glicil-L-alanil-L-alanil)amino]-etilfosfónico se obtuvo ácido (1R)-1-(N-(n-hexil)-glicil-L-alanil-L-alanilamino)-etilfosfónico de punto de

fusión 262<sup>o</sup>-265<sup>o</sup>C (descomposición);  $[\alpha]_D^{20} = -88,2^{\circ}$ ;  
 $[\alpha]_{365}^{20} = -323^{\circ}$  (c = 0,5% en hidróxido sódico 0,1-N  
rocion preparado).

EJEMPLO 23

5. (A) La preparación del material de partida:

(i) De modo análogo al descrito en el ejemplo 1(A) (ii), a partir de N-benciloxycarbonil-N-metil-L-alanina [preparada tal como se ha descrito en J. Org. Chem. 35, p. 1915 (1970)] se obtuvo el éster N-hidroxisuccinimídico de N-benciloxycarbonil-N-metil-L-alanina en forma de un aceite.

10.

(B) El procedimiento:

(i) De modo análogo al descrito en el ejemplo 1(B) (i), a partir de éster N-hidroxisuccinimídico de N-benciloxycarbonil-N-metil-L-alanina en dimetilformamida y ácido (1R)-1-(L-alanil-L-alanilamino)-etil fosfónico se obtuvo un eluato ácido de la resina de intercambio iónico. La evaporación de este eluato dió un sólido que se trituró con agua y se separó por filtración. Se trituró el sólido sobre el filtro con acetona y se recristalizó en etanol, lo que dió ácido (1R)-1-[(N-benciloxycarbonil-N-metil-L-alanil-L-alanil-L-alanil)amino]-etilfosfónico de punto de fusión 225<sup>o</sup>-226<sup>o</sup>C (descomposición);  $[\alpha]_D^{20} = -99,3^{\circ}$ ;  $[\alpha]_{365}^{20} = -348^{\circ}$  (c = 0,5% en agua).

15.

20.

25.

(ii) De modo análogo al descrito en el ejemplo 19(B) (ii), a partir del ácido (1R)-1-[(N-benciloxi carbonil-N-metil-L-alanil-L-alanil-L-alanil)amino]-etil fosfónico, pero llevando a cabo la hidrogenación en etanol acuoso en lugar de metanol acuoso, se obtuvo el ácido (1R)-1-(N-metil-L-alanil-L-alanil-L-alanilamino)-etilfosfónico de punto de fusión 318°-320°C (descomposición);  $[\alpha]_D^{20} = -121^\circ$ ;  $[\alpha]_{365}^{20} = -418^\circ$  (c = 0,5% en agua).

5

10

EJEMPLO 2A

(A) La preparación del material de partida.

(i) De modo análogo al descrito en el ejemplo 19(A) (i), a partir de N-benciloxicarbonil-L-norvalina, yoduro de metilo y óxido de plata en dimetilformamida seca se obtuvo, en forma de un aceite amarillo, N-benciloxicarbonil-N-metil-L-norvalinato de metilo bruto.

15

(ii) De modo análogo al descrito en el ejemplo 19(A) (ii), a partir de N-benciloxicarbonil-N-metil-L-norvalinato de metilo se obtuvo N-benciloxicarbonil-N-metil-L-norvalina en forma de un aceite.

20

(iii) De modo análogo al descrito en el ejemplo 1(A) (ii), a partir de N-benciloxicarbonil-N-metil-L-norvalina se obtuvo el éster N-hidroxisuccinimídico de N-benciloxicarbonil-N-metil-L-norvalina en forma de un aceite que se disolvió en dimetilformamida y se utilizó en la

25

etapa siguiente.

(B) El procedimiento.

5. (i) De modo análogo al descrito en el ejemplo 1(B) (i), a partir de la solución preparada en el apartado (A) (iii) de este ejemplo y ácido (1R)-1-(L-norvalil-L-norvalilamino)-etilfosfónico [preparado como se ha descrito en el ejemplo 15(A) (ii)] se obtuvo ácido (1R)-1-[(N-benciloxicarbonil-N-etil-L-norvalil-L-norvalil-L-norvalil)amino]-etilfosfónico de punto de fusión 195°-200°C (descomposición);  $[\alpha]_D^{20} = -28,78$ ;  $[\alpha]_{365}^{20} = -11,62$  (c = 0,5% en dimetilformamida).

15. (ii) De modo análogo al descrito en el ejemplo 5 (A) (iii), a partir de ácido (1R)-1-[(N-benciloxicarbonil-N-etil-L-norvalil-L-norvalil-L-norvalil)amino]-etilfosfónico se obtuvo ácido (1R)-1-(N-etil-L-norvalil-L-norvalil-L-norvalilamino)-etilfosfónico de punto de fusión 307°-309°C (descomposición);  $[\alpha]_D^{20} = -81,12$ ;  $[\alpha]_{365}^{20} = -2912$  (c = 0,5%, racemio preparado en hidróxido sódico 0,1-N).

20. EJEMPLO 25

(A) La preparación del material de partida

25. (i) De modo análogo al descrito en el ejemplo 19(A) (i), a partir de N-benciloxicarbonil-L-valina, yoduro de etilo y óxido de plata en dimetilformamida se obtuvo N-benciloxicarbonil-N-etil-L-valinato

de metilo en forma de un aceite.

(ii) De modo análogo al descrito en el ejemplo 19(A) (ii), a partir de N-benciloxicarbonil-N-metil-L-valinato de metilo se obtuvo N-benciloxicarbonil-N-metil-L-valinato bruto que se utilizó en la etapa siguiente sin ulterior purificación. El compuesto puro tiene un punto de fusión de 64<sup>o</sup>-65<sup>o</sup>C;  $[\alpha]_D^{20} = -183,12$ ;  $[\alpha]_{365}^{20} = -3182$  (c = 0,98% en etanol).

(iii) De modo análogo al descrito en el ejemplo 1(A) (ii), a partir de N-benciloxicarbonil-N-metil-L-valina bruta se obtuvo éster N-hidroxisuccinínidico de N-benciloxicarbonil-N-metil-L-valina en forma de un aceite que se recogió en dimetilformamida y se utilizó en la etapa siguiente.

15. (B) El procedimiento.

(i) De modo análogo al descrito en el ejemplo 1(B) (i), a partir de la solución antes citada de éster N-hidroxisuccinínidico de N-benciloxicarbonil-N-metil-L-valina y ácido (1R)-1-(L-valil-L-norvalilamino)etilfosfónico (preparado tal como se ha descrito en el ejemplo 18) se obtuvo, después de evaporación y tratamiento con ácido clorhídrico 0,2-N, una goma. Esta goma se trató con cloruro de metileno para obtener una emulsión a la que se adicionó metanol. Se formaron dos fases. Se vaporó la fase inferior y se trituró

la goma obtenida con éter, luego con agua y por último con acetona para obtener ácido (1R)-1-[(N-benciloxi-carbonil-N-metil-L-valil-L-valil-L-norvalil)amino]-etil fosfónico de punto de fusión 194<sup>o</sup>-197<sup>o</sup>C (descomposición).

5. (ii) De modo análogo al descrito en el ejemplo 5(A) (iii), a partir de ácido (1R)-1-[(N-benciloxicarbonil-N-metil-L-valil-L-valil-L-norvalil)amino]-o-tilfosfónico se obtuvo el ácido (1R)-1-(N-metil-L-valil-L-valil-L-norvalil)amino]-etilfosfónico de punto de fusión 309<sup>o</sup>-312<sup>o</sup>C (descomposición);  $[\alpha]_D^{20} = -55,1^{\circ}$ ;  $[\alpha]_{365}^{20} = -215^{\circ}$  (c = 0,56% en ácido trifluoroacético).

EJEMPLO 26

(A) La preparación del material de partida:

- (i) De modo análogo al descrito en el ejemplo 19(A) (i), a partir de N-benciloxicarbonil-L-leucina, yoduro de metilo y óxido de plata en dimetilformamida seca se obtuvo N-benciloxicarbonil-N-metil-L-leucinato de metilo en forma de un aceite.
- (ii) De modo análogo al descrito en el ejemplo 19 (A) (ii) a partir de N-benciloxicarbonil-N-metil-L-leucinato de metilo se obtuvo un aceite que solidificó con el reposo. La trituración con éter de petróleo y filtración dió N-benciloxicarbonil-N-metil-L-leucina de punto de fusión 69-71<sup>o</sup>C;  $[\alpha]_D^{20} = -22,0^{\circ}$ ;  $[\alpha]_{365}^{20} = -91,2^{\circ}$  (c = 0,5% en acetato de etilo).

(iii) De modo análogo al descrito en el ejemplo 1(A) (ii), a partir de N-benciloxicarbonil-N-metil-L-leucina se obtuvo el producto bruto en forma de un aceite. La trituración con éter de petróleo dió

5. éster N-hidroxisuccinimídico de N-benciloxicarbonil-N-metil-L-leucina en forma de un sólido de punto de fusión de 73°-75°C;  $[\alpha]_D^{20} = -46,9^\circ$ ;  $[\alpha]_{365}^{20} = -178^\circ$  (c = 0,5% en acetato de etilo).

(B) El procedimiento:

10. (i) Se agitó, a 0°C, 3,23 g (10 mmol) de ácido (1R)-1-(L-norvalil-L-norvalilamino)-etilfosfónico (preparado tal como se ha descrito en el ejemplo 15) con 30 cc de agua, 2,8 cc (20 mmol) de trietilamina y 60 cc de dimetilformamida. A la suspensión se adicionaron
15. 4,7 g (12,5 mmol) de éster N-hidroxisuccinimídico de N-benciloxicarbonil-N-metil-L-leucina. Se agitó la mezcla durante 2 horas mas a 0°C y luego durante 16 horas a la temperatura del ambiente para obtener una mezcla heterogénea. Se separó por filtración un sólido y se
20. evaporó el filtrado en la bomba de aceite para obtener alrededor de 6 g de un aceite que se agitó con 100 cc de agua y se adicionaron 10 cc de ácido clorhídrico 2-N. Se agitó la mezcla durante 2 horas a la temperatura del ambiente y luego se adicionaron 100 cc de cloruro de metileno. Se separaron las fases y se extrajo la fase
- 25.

- acuosa con 100 cc de cloruro de metileno y luego con 50 cc de cloruro de metileno. Los extractos orgánicos se volvieron a lavar por separado con dos porciones de 50 cc de agua, se secaron y se evaporaron, lo que dió alrededor de 4,7 g de un aceite que se trató con benzilamina. La evaporación y trituración con acetona dió 1,10 g de la sal monobencilamínica del ácido (1R)-1-[(N-benciloxicarbonil-N-metil-L-leucil-L-norvalil-L-norvalil) amino]-etilfosfónico de punto de fusión 215<sup>o</sup>-218<sup>o</sup>C (descomposición).

- (ii) De modo análogo al descrito en el ejemplo 7(A) (ii), a partir de ácido (1R)-1-[(N-benciloxicarbonil-N-metil-L-leucil-L-norvalil-L-norvalil) amino]-etilfosfónico se obtuvo ácido (1R)-1-[(N-metil-L-leucil-L-norvalil-L-norvalil) amino]-etilfosfónico de punto de fusión 317<sup>o</sup>-318<sup>o</sup>C (descomposición);  $[\alpha]_D^{20} = -39,9^{\circ}$ ;  $[\alpha]_{365}^{20} = -159^{\circ}$  (c = 0,5% en ácido trifluoroacético).

EJEMPLO 27

- (i) De modo análogo al descrito en el ejemplo 1(B) (i), a partir de una solución madre de N-hidroxisuccinimida de N-benciloxicarbonil-sarcosina y ácido (1R)-1-(L-alanilamino)-etilfosfónico se obtuvo la sal monobencilamínica del ácido (1R)-1-[(N-benciloxicarbonil-sarcosil-L-alanil) amino]-etilfosfónico de punto de fusión 224<sup>o</sup>-226<sup>o</sup>C (descomposición);  $[\alpha]_D^{20} = -49,7^{\circ}$ ;

$[\alpha]_{365}^{20} = -182^{\circ}$  (c = 0,49% en agua).

5. (ii) De modo análogo al descrito en el ejemplo 1(B) (ii), a partir de la sal monobencilamínica de ácido (1R)-1-[(N-benciloxicarbonil-sarcosil-L-alanil)amino]-etilfosfónico se obtuvo el ácido (1R)-1-(N-sarcosil-L-alanilamino)-etilfosfónico de punto de fusión

245°-246°C (descomposición);  $[\alpha]_D^{20} = -84,2^{\circ}$ ;

$[\alpha]_{365}^{20} = -312^{\circ}$  (c = 0,5% en agua).

EJEMPLO 28

10. (i) De modo análogo al descrito en el ejemplo 1(B) (i), a partir de una solución de N-hidroxi-succinimida de N-benciloxicarbonil-N-metil-L-norvalina en dietilformamida [preparada tal como se ha descrito en el ejemplo 24 (A) (iii)] y ácido (1R)-1-(L-norvalilamino)-etilfosfónico se obtuvo la sal monobencilamínica

15. del ácido (1R)-1-[(N-benciloxicarbonil-N-metil-L-norvalil-L-norvalil)amino]-etilfosfónico de punto de fusión

182°-184°C (descomposición);  $[\alpha]_D^{20} = -53,1^{\circ}$ ;

$[\alpha]_{365}^{20} = -198^{\circ}$  (c = 0,5% en ácido acético).

20. (ii) De modo análogo al descrito en el ejemplo 7(A) (ii), a partir de la sal monobencilamínica del ácido (1R)-1-[(N-benciloxicarbonil-N-metil-L-norvalil-L-norvalil)amino]-etilfosfónico se obtuvo el

25. ácido (1R)-1-(N-metil-L-norvalil-L-norvalilamino)-etilfosfónico de punto de fusión 294°-295°C (descomposición);

$[\alpha]_D^{20} = -52,62$   $[\alpha]_{365}^{20} = -1902$  ( $c = 0,5\%$ , reicicntamento  
preparado en hidroxido sódico 0,1-N).

EJEMPLO 29

(A) La preparacion del material de partida:

5. (i) De modo análogo al descrito en el ejem  
plo 15(B) (i), a partir del ácido (1R)-1-(L-norvalil-4--  
norvalilamino)-etilfosfónico [véase el ejemplo 15 (A)  
(ii)] y éster N-hidroxisuccinimidico de N-benciloxi-  
carbonil-glicina se obtuvo el ácido (1R)-1-[(N-benciloxi-  
10. carbonil-glicil-L-norvalil-L-norvalil) amino]-etilfosfó-  
nico de punto de fusión 1952-2052C (descomposición).  
(ii) De modo análogo al descrito en el  
ejemplo 5(A) (iii), a partir del ácido (1R)-1-[(N-benci-  
loxycarbonil-glicil-L-norvalil-L-norvalil) amino]-etilfos-  
15. fónico se obtuvo el ácido (1R)-1-(glicil-L-norvalil-L-norvali  
lanino)-etil-fosfónico de punto de fusión 26822702C (des-  
composición);  $[\alpha]_D^{20} = -83,12$ ;  $[\alpha]_{365}^{20} = -2922$  ( $c =$   
0,4% en ácido clorhídrico 1-N).

(B) El procediniento:

20. (i) De modo análogo al descrito en el  
ejemplo 15(B) (i), a partir de ácido (1R)-1-(glicil-L-  
norvalil-L-norvalilamino)-etilfosfónico y una solución  
madre de éster N-hidroxisuccinimidico de N-benciloxicar-  
bonil-sarcosina se obtuvo el ácido (1R)-1-[(N-benciloxi-  
25. carbonil-sarconil-glicil-L-norvalil-L-norvalil) amino]-

etilfosfónico de punto de fusión 210<sup>o</sup>-215<sup>o</sup>C (descomposición).

5. (ii) De modo análogo al descrito en el ejemplo 5(A) (iii), a partir del ácido (1R)-1-[(N-benciloxicarbonil-sarcosil-glicil-L-norvalil-L-norvalil)amino]-etilfosfónico se obtuvo el ácido (1R)-1-(N-sarcosil-glicil-L-norvalil-L-norvalilamino)-etilfosfónico de punto de fusión 278<sup>o</sup>-280<sup>o</sup>C (descomposición);  $[\alpha]_D^{20} = -85,8^{\circ}$ ;  $[\alpha]_{365}^{20} = -312^{\circ}$  (c = 0,51% en agua).

10. EJEMPLO 30

(A) La preparación del material de partida:

15. (i) De modo análogo al descrito en el ejemplo 15(B) (i), a partir de ácido (1R)-1-(L-valil-L-norvalilamino)-etilfosfónico (preparado tal como se ha descrito en el ejemplo 18) y éster N-hidroxisuocinimidico de N-benciloxicarbonil-L-valina [preparado tal como se ha descrito en JACS, 86, 1839 (1964)], se obtuvo el ácido (1R)-1-[(N-benciloxicarbonil-L-valil-L-valil-L-norvalil)amino]-etilfosfónico de punto de fusión 257<sup>o</sup>-260<sup>o</sup>C (descomposición).

20. (ii) De modo análogo al descrito en el ejemplo 5(A) (iii), a partir del ácido (1R)-1-[(N-benciloxicarbonil-L-valil-L-valil-L-norvalil)amino]-etilfosfónico se obtuvo el ácido (1R)-1-(L-valil-L-valil-L-norvalilamino)-etilfosfónico de punto de fusión alrededor de

25.

280°C (descomposición);  $[\alpha]_D^{20} = -70,9^\circ$ ;  $[\alpha]_{365}^{20} = -253^\circ$  (c = 0,48% en ácido clorhídrico 1-N).

(B) El procedimiento:

5. (i) De modo análogo al descrito en el ejemplo 15(B) (i) a partir del ácido (1R)-1-(L-valil-L-valil-L-norvalilamino)-etilfosfónico y una solución madre de éster N-hidroxisuccinimídico de N-benciloxycarbonyl-sarcosina se obtuvo 2,14 g de ácido (1R)-1-[(N-benciloxycarbonyl-sarcosil-L-valil-L-valil-L-norvalil) amino]-etilfosfónico de punto de fusión 257°-261°C (descomposición).

10. (ii) De modo análogo al descrito en el ejemplo 5(A) (iii), a partir del ácido (1R)-1-[(N-benciloxycarbonyl-sarcosil-L-valil-L-valil-L-norvalil) amino]-etilfosfónico se obtuvo el ácido (1R)-1-(N-sarcosil-L-valil-L-valil-L-norvalilamino)-etilfosfónico de punto de fusión 292°-294°C (descomposición);  $[\alpha]_D^{20} = -87,9^\circ$ ;  $[\alpha]_{365}^{20} = -319^\circ$  (c = 0,33% en ácido trifluoroacético).

EJEMPLO 31

20. (A) La preparación del material de partida:

- (i) (a) De modo análogo al descrito en el ejemplo 1 (B) (i), a partir del éster N-hidroxisuccinimídico de N-benciloxycarbonyl-L-norvalina y ácido aminometilfosfónico se obtuvo la sal monobencilaminica bruta del producto deseado de punto de fusión 195°-198°C

(descomposición). La recristalización de una muestra en agua caliente dió la sal norbenzilarínica pura del ácido (N-benciloxicarbonil-L-norvalil) amino-metil-fosfónico de punto de fusión 203°-205° (descomposición);

5.  $[\alpha]_D^{20} = -8,2^\circ$ ;  $[\alpha]_{365}^{20} = -21,3^\circ$  (c = 0,5% en ácido acético).

- (i) (b) Se agitaron 45,4 g (180 mmol) de N-benciloxicarbonil-L-norvalina en 200 cc de cloruro de metileno mientras se adicionaban 31,76 g (180 mmol) de clorhidrato de dimetil-aminometilfosfonato. Se enfrió la suspensión resultante hasta -12°C y se instilaron 25,3 cc (180 mmol) de trietilamina seca. Después de completada la adición, se agitó la mezcla fría durante un cuarto de hora. Luego se adicionaron rápidamente 56,8 g (230 mmol) de 2-oxo-1-oxocarbonil-1,2-dihidroquinona en 100 cc de cloruro de metileno. Se agitó la mezcla en frío durante 2 horas y luego a la temperatura del ambiente durante una noche. Se lavó la mezcla con 100 cc de agua y luego con cuatro porciones de 100 cc de ácido clorhídrico 1-N. Se reextrajeron las lavazas ácidas combinadas con dos porciones de 50 cc de cloruro de metileno. Se lavaron las soluciones orgánicas combinadas con 100 cc de agua y por último con tres porciones de 100 cc de solución de bicarbonato potásico al 15%, luego se secaron sobre sulfato sódico anhidro,

se filtraron y se evaporaron. Se reevaporó el aceite residual con benceno, lo que dió un aceite que se trituró con 200 cc de éter anhidro. Se obtuvieron 58,2 g de producto bruto de punto de fusión 77<sup>o</sup>-80<sup>o</sup>C. La recristalización en 200 cc de acetato de etilo dió 50,6 g de N-benciloxicarbonil-L-norvalil-aminonetilfosfonato de dietilo de punto de fusión 82<sup>o</sup>-84<sup>o</sup>C.

(ii) (a) De modo análogo al descrito en el ejemplo 5(A) (iii), a partir de la sal monobencilamínica de ácido (N-benciloxicarbonil-L-valil) amino-netilfosfónico se obtuvo el ácido (L-norvalilamino)-netilfosfónico de punto de fusión 273<sup>o</sup>-275<sup>o</sup>C (descomposición);  $[\alpha]_D^{20} = +61,2^{\circ}$ ;  $[\alpha]_{365}^{20} = +224^{\circ}$  (c = 0,54% en agua).

(ii) (b) Se agitó, durante 5 horas, 37,2 g (100 mmol) de N-benciloxi-carbonil-L-norvalil-aminonetilfosfonato de dietilo en 120 cc de bromuro de hidrógeno al 45% en ácido acético glacial. Luego se adicionaron 500 cc de éter dietílico para precipitar un aceite que se recogió en 300 cc de metanol. Se agitó la solución y se adicionaron 40 cc de óxido de propileno. Al cabo de unos 5 minutos empezó a cristalizar el producto y se dejó reposar la mezcla en un refrigerador durante una noche. Luego se separó por filtración el sólido y se recristalizó en una mezcla de 200 cc de agua caliente y 400 cc de etanol, lo que dió 16,7 g

de ácido (L-norvalilamino)-metilfosfónico de punto de fusión 293<sup>o</sup>-294<sup>o</sup>C (descomposición);  $[\alpha]_D^{20} = +62,7^{\circ}$  (c = 0,5% en agua).

5 (iii) De modo análogo al descrito en el ejemplo 1 (B) (i) a partir de éster N-hidroxisuccinimidico de N-benciloxicarbonil-L-norvalina y ácido (L-norvalilamino)-metilfosfónico se obtuvo, después de triturar el residuo de la evaporación del eluato ácido con éter, el ácido [(N-benciloxicarbonil-L-norvalil-L-norvalil)amino]-metilfosfónico de punto de fusión 175<sup>o</sup>-185<sup>o</sup>C (descomposición).

10.

(iv) De modo análogo al descrito en el ejemplo 5(A) (iii), a partir del ácido [(N-benciloxicarbonil-L-norvalil-L-amino)-metilfosfónico se obtuvo el ácido (L-norvalil-L-norvalilamino)-metilfosfónico de punto de fusión 265<sup>o</sup>-267<sup>o</sup>C (descomposición);  $[\alpha]_D^{20} = -12,4^{\circ}$ ;  $[\alpha]_{365}^{20} = -36,4^{\circ}$  (c = 0,51% en ácido clorhídrico 1-N).

15.

(B) El procedimiento:

20. (i) De modo análogo al descrito en el ejemplo 1(B) (i), a partir del ácido (L-norvalil-L-norvalilamino)-metilfosfónico y una solución madre de éster N-hidroxisuccinimidico de N-benciloxicarbonil-sarcosina se obtuvo, después de triturar el residuo de la evaporación del eluato ácido con éter, el ácido

25.

[(N-benciloxicarbonil-sarcosil-L-norvalil-L-norvalil)-amino]-metilfosfónico de punto de fusión 205º-208ºC (descomposición).

- (ii) De modo análogo al descrito en el ejemplo 5(A) (iii) a partir del ácido [(N-benciloxicarbonil-sarcosil-L-norvalil-L-norvalil) amino]-metilfosfónico se obtuvo el ácido (N-sarcosil-L-norvalil-L-norvalil)amino)-metilfosfónico de punto de fusión 271º-273ºC (descomposición);  $[\alpha]_D^{20} = -56,2^\circ$ ;
10.  $[\alpha]_{365}^{20} = -198^\circ$  (c = 0,55% en agua).

EJEMPLO 32

- (i) De modo análogo al ejemplo 1(B) (i) a partir de una solución de éster N-hidroxisuccinínico de N-benciloxicarbonil-N-metil-L-valina en dimetilformamida y ácido (1R)-1-(L-norvalil-L-norvalil)amino)-etilfosfónico se obtuvo la sal monobencilamínica de ácido (1R)-1-[(N-benciloxicarbonil-N-metil-L-valil-L-norvalil-L-norvalil) amino]-etilfosfónico de punto de fusión 217º-227ºC (descomposición).
- 15.
20. (ii) De modo análogo al descrito en el ejemplo 5(A) (iii), a partir de la sal monobencilamínica del ácido (1R)-1-[(N-benciloxicarbonil-N-metil-L-valil-L-norvalil-L-norvalil) amino]-etilfosfónico se obtuvo ácido (1R)-1-(N-metil-L-valil-L-norvalil-L-norvalil)amino)-etilfosfónico de punto de fusión 300º-302ºC (descomposición).
- 25.

ción).

EJEMPLO 33.

(A) La preparación del material de partida

(i) De modo análogo al descrito en el ejemplo 31(A) (i) (b), a partir de N-benciloxicarbonil-L-tirosina y (1R)-1-(L-alanilamino)etilfosfonato de dimetilo se obtuvo, después de una recristalización final en metanol, el monometanolato de (1R)-1-[(N-benciloxicarbonil-L-tirosil-L-alanil)amino]-etilfosfonato de dimetilo de punto de fusión 103<sup>a</sup>-106<sup>a</sup>C.

(ii) Se hidrogenó el monometanolato de (1R)-1-[(N-benciloxicarbonil-L-tirosil-L-alanil)amino]-etilfosfonato de dimetilo en metanol conteniendo ácido clorhídrico metanólico en presencia de carbón paladiado al 10%. Se separó por filtración el catalizador y se evaporó el filtrado. Se re- evaporó el residuo con tolueno y se suspendió en etanol/cloroforno. Se trató la suspensión con N-benciloxicarbonil-sarcosina y se agitó la mezcla resultante a la temperatura del ambiente mientras se adicionaba trietilamina. Al cabo de un cuarto de hora se adicionó 2-etoxi-1-etoxicarbonil-1,2-dihidroquinolina en cloroforno. Se agitó la mezcla a la temperatura del ambiente durante una noche y se evaporó, se agitó el residuo con agua, se separó por filtración, se lavó y se secó. Después de recristalización en metanol/éter

diétilico se obtuvo (1R)-1-[(N-benciloxicarbonil-sarcosil-L-tirosil-L-alanil) amino]-etilfosfonato de dimetilo de punto de fusión 119<sup>o</sup>-202<sup>o</sup>C.

(B) El procedimiento:

- 5 (i) Se agitó a la temperatura del ambiente, durante 18 horas, (1R)-1-[(N-benciloxicarbonil-sarcosil-L-tirosil-L-alanil) amino]-etilfosfonato de dimetilo en ácido clorhídrico/ácido acético. Se evaporó la solución y se re-evaporó el residuo con tolueno.
10. Se trituró el sólido obtenido con éter y se secó. Luego se recogió el sólido en metanol, se adicionó anilina y se agitó la mezcla durante 1 hora. La sal anilínica del ácido (1R)-1-[(N-benciloxicarbonil-sarcosil-L-tirosil-L-alanil) amino]-etilfosfónico se separó por
15. filtración, se lavó con metanol y luego con éter y por último se secó: punto de fusión 210<sup>o</sup>\*214<sup>o</sup>C (descomposición).

- (ii) Se suspendió la sal anilínica de ácido (1R)-1-[(N-benciloxicarbonil-sarcosil-L-tirosil-L-alanil) amino]-etilfosfónico en ácido acético y se
20. adicionó bajo argón carbón paladiado al 10%. Luego se adicionó ácido acético. Se agitó la mezcla durante una noche a la temperatura del ambiente y luego se hidrogenó hasta que cesó la absorción de hidrógeno.
25. Se separó por filtración el catalizador y se evaporó el

filtrado. El sólido residual se trituró con metanol, se separó por filtración, se lavó y se secó. El sólido se purificó mediante reprecipitación en ácido clorhídrico acuoso/etanol con óxido de propileno, lo que dio ácido (1R)-1-(N-sarcosil-L-tirosil-L-alanilamino)-etilfosfónico de punto de fusión 275a-277aC (descomposición).

EJEMPLO 34

(A) La preparación del material de partida

10. Se recogió clorhidrato de N-bencilglicina en hidróxido sódico 2-N y se agitó la mezcla a -5aC mientras se instilaba simultáneamente hidróxido sódico 4-N y clorofornato de bencilo. Se agitó la mezcla en frío durante 2 horas y luego se agitó a la temperatura del ambiente durante media hora. Se separó el clorofornato de bencilo en exceso mediante extracción con éter. Se enfrió la fase acuosa hasta -5aC y se acidificó con ácido clorhídrico concentrado. Se agitó la mezcla en frío durante 1 hora, luego se llevó a la temperatura del ambiente y se extrajo 4 veces con éter dietílico. Los extractos de éter dietílico se volvieron a lavar con agua, se filtraron y se secaron luego sobre sulfato anhidro y se filtraron de nuevo. La evaporación dió N-bencil-N-benciloxycarbonil-glicina en forma de un aceite.
- 15.
- 20.
- 25.

(ii) De modo análogo al descrito en el ejemplo 31(A) (i) (b), a partir de N-benciloxycarbonil-L-alanina y clorhidrato de (1R)-1-(L-alanilamino)-etilfosfonato dimetilico se obtuvo (1R)-1-[(N-benciloxycarbonil-L-alanil-L-alanil)amino]-etilfosfonato dimetilico de punto de fusión 153<sup>a</sup>-155<sup>a</sup>C.

(iii) Se disolvió (1R)-1-[(N-benciloxycarbonil-L-alanil-L-alanil)amino]-etilfosfonato de dimetilo en metanol y se hidrogenó catalíticamente en presencia de carbón paladiado al 10%. Se filtró la solución y se evaporó, lo que dió (1R)-1-(L-alanil-L-alanilamino)etilfosfonato de dimetilo en forma de un aceite.

(B) El procedimiento:

(i) Se disolvió (1R)-1-(L-alanil-L-alanilamino)-etilfosfonato de dimetilo en cloruro de metileno y se trató la solución con N-bencil-N-benciloxycarbonilglicina. Se agitó la mezcla resultante, se enfrió a -10<sup>a</sup>C y se adicionó rápidamente 2-etoxi-1-etoxycarbonil-1,2-dihidroquinolina. Se agitó la mezcla en frío durante 2 horas y luego a la temperatura del ambiente durante 60 hora. Después de proceder a la elaboración final en la forma usual se obtuvo (1R)-[(N-bencil-benciloxycarbonil-glicil-L-alanil-L-alanil)amino]etilfosfonato de punto de fusión 114<sup>a</sup>-117<sup>a</sup>C.

(ii) De modo análogo al descrito en el

- ejemplo 5(A) (iii), a partir de (1R)-1-[(N-bencil-N-benciloxycarbonil-glicol-L-alanil-L-alanil) amino]-otilfosfonato de dimetilo se obtuvo ácido (1R)-1-(N-bencil-glicil-L-alanil-L-alanilamino)-otilfosfónico de punto de fusión 295<sup>a</sup>-296<sup>a</sup>C (descomposición).

EJEMPLO 35

(A) La preparación del material de partida

- (i) Se instiló bromoacetato de etilo en éter dietílico a una solución enfriada hasta +5<sup>a</sup>C de ciclopropilamina en éter dietílico. Se formó un sólido blanco. Se agitó la mezcla durante 3 horas mientras se mantenía el enfriamiento. Se separó por filtración el precipitado y se extrajo con éter y se evaporó el filtrado. Se trituró el residuo con benceno/ciclohexano y se separó por filtración el sólido. Se evaporó el filtrado y se destiló el residuo y se fraccionó, lo que dió ciclopropilaminoacetato de etilo de punto de ebullición 32<sup>a</sup>-33<sup>a</sup>C/0,7 mm de Hg  $n_D^{19} = 1,4384$ .
- (ii) Se agitó ciclopropilaminoacetato de etilo en una mezcla de ácido clorhídrico concentrado y agua hasta que se apaciguó la reacción. Luego se calentó la mezcla en reflujo durante 2 horas. Se evaporó la solución resultante para obtener un sólido blanco que se trituró con acetona y se recristalizó en metanol/acetato de etilo, lo que dió clorhidrato de ácido ciclopropilamino

acético de punto de fusión 1892-1912C (descomposición).

- (iii) De modo análogo al descrito en el ejemplo 34(A) (i), a partir de clorhidrato de ácido ciclopropilaminoacético y clorofornato de bencilo se obtuvo N-benciloxicarbonil-N-ciclopropil-glicina en forma de un aceite que eventualmente se solidificó. Este se utilizó en la etapa siguiente sin purificación.

(B) El procedimiento:

- (i) De modo análogo al descrito en el ejemplo 31(A) (i) (b), a partir de (1R)-1-(L-alanil-L-alanilamino)-etilfosfonato de dimetilo [preparado tal como se ha descrito en el ejemplo 34(A) (ii)] y N-benciloxicarbonil-N-ciclopropil-glicina se obtuvo (1R)-1-[(N-benciloxicarbonil-N-ciclopropil-glicil-L-alanil-L-alanil)amino]-etilfosfonato de dimetilo de punto de fusión 1202-1232C.

- (ii) De modo análogo al descrito en el ejemplo 5(A) (iii), a partir de N-(1R)-1-[(N-benciloxicarbonil-N-ciclopropil-glicil-L-alanil-L-alanil)amino]-etilfosfonato se obtuvo ácido (1R)-1-(N-ciclopropil-glicil-L-alanil-L-alanil-amino)-etilfosfónico de punto de fusión 2872-2882C (descomposición).

EJEMPLO 36

(A) La preparación del material de partida:

25. De modo análogo al descrito en el

ejemplo 34(A) (i), a partir de clorhidrato de ácido butilaminoacético terciario y cloroformato de bencilo se obtuvo N-benciloxicarbonil-N-tercibutil-glicina en forma de un aceite.

5. (B) El procedimiento

(i) De modo análogo al descrito en el ejemplo 34(B) (i), a partir de ácido (1R)-1-(L-alanil-L-alanilamino)-etilfosfónico de dimetilo y N-benciloxicarbonil-N-tercibutil-glicina se obtuvo (1R)-1-[(N-benciloxicarbonil-N-tercibutil-glicil-L-alanil-L-alanil)amino]-etilfosfonato de dimetilo de punto de fusión 75°-90°C.

(ii) De modo análogo al descrito en el ejemplo 34(A) (iii), a partir de (1R)-1-[(N-benciloxicarbonil-N-tercibutil-glicil-L-alanil-L-alanil)amino]-etilfosfonato de dimetilo se obtuvo (1R)-1-[(N-tercibutilglicil-L-alanil-L-alanil)amino]-etilfosfonato de dimetilo de punto de fusión 148°-152°C.

(iii) De modo análogo al descrito en el ejemplo 5(A) (iii), a partir de (1R)-1-[(N-tercibutilglicil-L-alanil-L-alanil)amino]-etilfosfonato de dimetilo se obtuvo ácido (1R)-1-(N-tercibutil-glicil-L-alanil-L-alanilamino)-etilfosfónico de punto de fusión 272°-274°C (descomposición).

EJEMPLO 37

(i) De modo análogo al descrito en el ejemplo 34(B) (i), a partir de (1R)-1-(L-alanil-L-alani-

lamino)-etilfosfonato de dimetilo y N-benciloxicarbonil-N-fenil-glicina [preparado tal como se describe en J. Med. Chem., 15, (7), 720-726 (1972)] se obtuvo (1R)-1-[(N-benciloxicarbonil-N-fenil-glicil-L-alanil-L-alanil)amino]-etilfosfonato de dimetilo de punto de fusión 123a-125aC.

(ii) De modo análogo al descrito en el ejemplo 5(A) (iii), a partir de (1R)-1-[(N-benciloxicarbonil-N-fenil-glicil-L-alanil-L-alanil)amino]-etilfosfonato de dimetilo se obtuvo ácido (1R)-1-(N-fenil-glicil-L-alanil-L-alanilamino)-etilfosfónico de punto de fusión 216a-218aC (descomposición).

EJEMPLO A

Se produjo una solución para inyección de 1000 cc conteniendo los ingredientes siguientes:

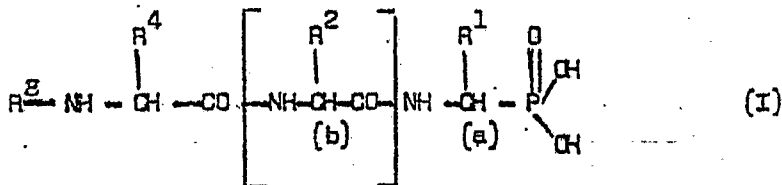
	<u>Por 1000 cc</u>
Acido (1R)-1-(N-sarcosil-glicil-L-alanilamino)-etilfosfónico	50,0 g
Clorocresol	1,0 g
Acido acético glacial	1,2 g
Solución de hidróxido sódico (0,1-N)	
cantidad suficiente hasta	pH 4,5
Agua para inyección hasta	1000 cc

NOTA

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

1.- Un procedimiento para la preparación de derivados peptídicos de la fórmula general

5.



10.

en donde

15.

$R^1$  representa un átomo de hidrógeno o el grupo metílico o hidroximetílico o un grupo monodi- o trihalometílico;

$R^2$  representa el grupo caracterizante de un alfa-aminoácido del tipo que se encuentra normalmente en las proteínas o un grupo de alquilo inferior o hidroxi-(alquilo inferior) distinto del grupo caracterizante de un alfa-aminoácido del tipo que se encuentra normalmente en las proteínas;

20.

$R^3$  representa un grupo de alquilo inferior, cicloalquilo inferior, alqueno inferior, arilo o erilo-(alquilo inferior);

25.

$R^4$  representa un átomo de hidrógeno o un grupo de alquilo inferior;

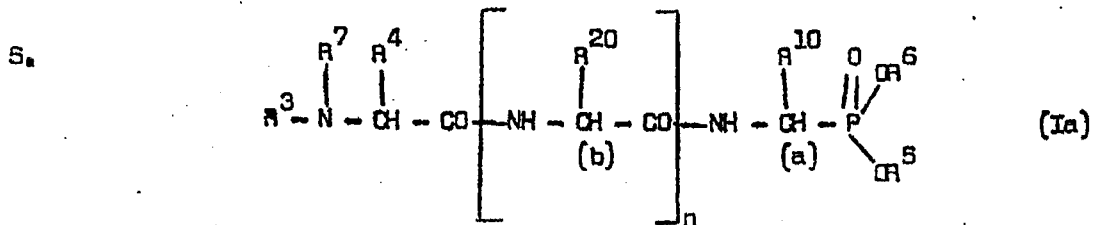
30.

$n$  representa 1, 2 o 3

la configuración en el átomo de carbono designado como (a) es (R) cuando  $R^1$  tiene un significado distinto a un átomo de hidrógeno y

la configuración en el átomo de carbono designado como (b) es (L) cuando  $R^2$  tiene un significado distinto a un átomo de hidrógeno,

y sus sales aceptables en farmacia, caracterizado porque comprende disociar el grupo protector o grupos protectores en un compuesto de la fórmula general



10. en donde

$n$ ,  $R^3$  y  $R^4$  tienen el significado antes indicado;

$R^5$  y  $R^6$  representan, cada uno, un átomo de hidrógeno o un grupo protector de alquilo inferior;

$R^7$  representa un grupo protector;

5.

$R^{10}$  tiene cualquiera de los valores asignados para  $R^1$  anterior o representa un grupo hidroximetílico protegido;

$R^{20}$  tiene cualquiera de los valores acordados para  $R^2$  anterior a excepción de que cualquier grupo amino-

20.

co presenta pueda estar en forma protegida y cualquier otro grupo funcional que pueda estar presente se encuentra en forma protegida en donde se requiera;

la configuración en el átomo de carbono designado

25.

como (a) es (R) cuando  $R^{10}$  tiene un significado distinto a un átomo de hidrógeno; y

la configuración en el átomo de carbono designado como (b) es (L) cuando  $R^{20}$  tiene un significado distinto a un átomo de hidrógeno,

30.

y convertir, si se desea, un compuesto obtenido de la fórmula general I en una sal aceptable en farmacia.

- 2.- Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque en una realización más selectiva se preparan compuestos peptídicos de la fórmula I en que  $R^3$  es alquilo inferior, alqueno inferior o aril-(alquilo inferior),  $R^4$  es hidrógeno y n es 2.
5. 3.- Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1 o reivindicación 2, caracterizado porque se prepara un derivado peptídico de la fórmula I en donde  $R^1$  es metilo.
- 4.- Un procedimiento, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 inclusive, caracterizado porque se prepara un derivado peptídico de la fórmula I en donde el o cada  $R^2$  representa el grupo caracterizante de un alfa-aminoácido del tipo que se encuentra normalmente en las proteínas o un grupo de alquilo inferior distinto del grupo caracterizante de un alfa-aminoácido del tipo que se encuentra normalmente en las proteínas.
10. 5.- Un procedimiento, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 inclusive, caracterizado porque se prepara un derivado peptídico de la fórmula I en donde  $R^3$  representa un grupo de alquilo inferior.
- 6.- Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 5, caracterizado porque se prepara un derivado peptídico de la fórmula I en donde  $R^3$  representa el grupo metílico.
- 7.- Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque en particular se prepara el ácido (1R)-1-(N-sarcosil-L-alanil-L-alanilamino)-etilfosfónico o una sal respectiva aceptable en farmacia.
25. 8.- Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1 caracterizados porque también particularmente se prepara el ácido (1R)-1-(N-sarcosil-L-alanil-L-arginilamino)-etilfosfónico o una sal respectiva aceptable en farmacia.
30. 9.- Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque así mismo particularmente se prepara el áci-

de (1R)-1-(N-metil-L-norvalil-L-norvalilamino)-etilfosfónico o una sal respectiva aceptable en farmacia.

5. 10.- Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque del mismo modo se prepara en particular el ácido (1R)-1-(N-metil-L-norvalil-L-norvalil-L-norvalilamino)-etilfosfónico o una sal respectiva aceptable en farmacia.

10. 11.- Un procedimiento, de conformidad, con la reivindicación 1, caracterizado porque también particularmente se prepara el ácido (1R)-1-(N-carcosil-L-alanil-L-norvalilamino)-etilfosfónico o una sal respectiva aceptable en farmacia.

12.- Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque asimismo particularmente se prepara el ácido (1R)-1-(N-carcosil-L-norvalil-L-norvalilamino)-etilfosfónico o una sal respectiva aceptable en farmacia.

15. 13.- Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque también en particular se prepara el ácido (1R)-1-(N-carcosil-L-norvalil-L-arginilamino)-etilfosfónico o una sal respectiva aceptable en farmacia.

20. 14.- Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque también particularmente se prepara el ácido (1R)-1-(N-alil-glicil-L-alanil-L-alanilamino)-etilfosfónico o una sal respectiva aceptable en farmacia.

15.- Un procedimiento para la preparación de derivados peptídicos.

25. Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 97 páginas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 22 DIC. 1978

p.a. JAIME ISERN

i. p.

30.

30.

Firmado: JESUS PICAZO