

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA  
Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

18	ES	11	NUMER	478612	10	A1
		21				
		22	FECHA DE PRESENTACION	14 MAR. 1979		

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

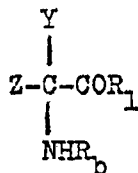
**PATENTE DE INVENCION**

50 PRIORIDADES:		
51 NUMERO	52 FECHA	53 PAIS
814.765	11-7-1977	USA.
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07C 101/18; C07D 239/84; A61K 31/195, 31/495	52 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
54 TITULO DE LA INVENCION		
Procedimiento para preparar alfa-halometil derivados de alfa-amino ácidos. Desglose de la patente nº 471.596.		
57 SOLICITANTE (S)		
MERRELL TORAUDE ET COMPAGNIE. (sociedad francesa).		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
57000 STRASBOURG (FRANCIA) 16, rue d'Ankara.		
52 INVENTOR (ES)		
1) Philippe BEY. 2) Michel JUNG. (ambos de nacionalidad francesa).		
53 TITULAR (ES)		
54 REPRESENTANTE		
D. CARLOS ROEB UNGEHEUER.		

POOR  
QUALITY

1 El presente invento se relaciona con la preparación de  
nuevos y útiles halometil derivados de  $\alpha$ -amino ácidos.  
Los compuestos del presente invento pueden ser represen-  
tados por la siguiente fórmula general I:

5

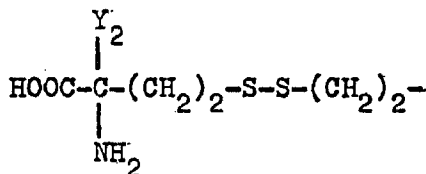


Fórmula I

10

En la arriba citada fórmula general I, Y es  $FCH_2-$ ,  $F_2CH-$ ,  
 $F_3C-$ ,  $ClCH_2-$ , ó  $Cl_2CH-$ ; Z es  $\beta$ -metiltioetilo,  $\beta$ -tioeti-  
lo,  $\beta$ -bentioetilo, S-(5'-desoxiadenosion-5'-il)- $\beta$ -metil-  
tioetilo,  $\gamma$ -guanidinopropilo o  $R_aHN(CH_2)_n-$  en que n es  
el número entero 3 ó 4 ó 6.

15

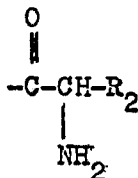


20

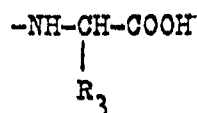
en que  $Y_2$  es  $FCH_2-$ ,  $F_2CH-$ , o  $F_3C$ ; cada uno de  $R_a$  y  $R_b$  es  
igual o diferente y es hidrógeno, alquilcarbonilo, en que  
la mitad alquilo tiene de 1 a 4 átomos de carbono y es  
recta o ramificada, alcoxi carbonilo en que la mitad al-  
coxi tiene de 1 a 4 átomos de carbono y es recta o ramifi-  
cada, alcoxi carbonilo, en que la mitad alcoxi tiene de 1  
a 4 átomos de carbono y es recta o ramificada o el grupo

25

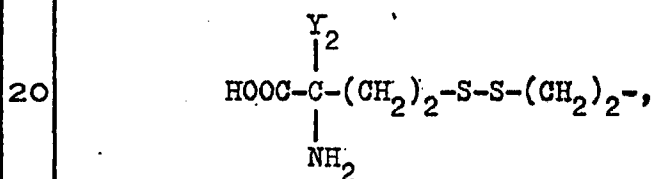
30



1 en que  $R_2$  es hidrógeno, un grupo alquilo inferior recto o  
 ramificado de 1 a 4 átomos de carbono, bencilo o p-hidro-  
 5  $R_1$  es hidroxilo, un grupo alcoxi recto o ramifi-  
 cado de 1 a 8 átomos de carbono,  $-NR_4R_5$  en que cada uno de  
 $R_4$  y  $R_5$  es hidrógeno o un grupo alquilo inferior de 1 a 4  
 átomos de carbono o el grupo



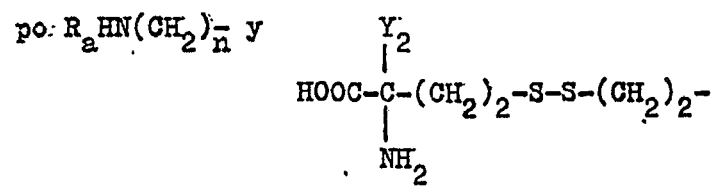
10 en que  $R_3$  es hidrógeno, un grupo alquilo inferior recto o  
 ramificado de 1 a 4 átomos de carbono, bencilo o p-hidro-  
 xibencilo; con las condiciones de que, cuando Z es  $\gamma$ -gua-  
 nidinopropilo o  $\beta$ -metiltioetilo, Y es  $FCH_2-$ ,  $F_2CH-$  o  $F_3C-$ ,  
 15 cuando Z es  $\gamma$ -guanidinopropilo  $R_1$  es hidroxilo; y cuando Z  
 es  $\beta$ -tioetilo,  $\beta$ -benciltioetilo, S-(5'-desoxiadenosil-5'-  
 il)-S-metiltioetilo o



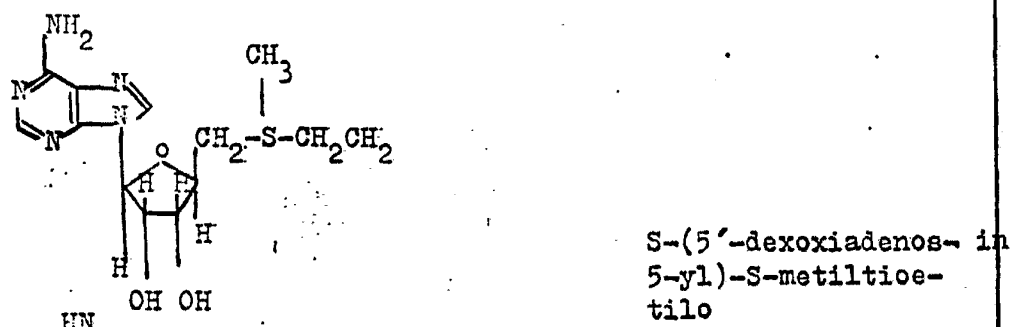
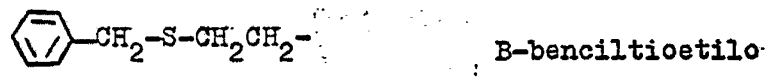
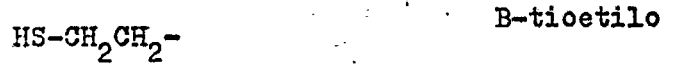
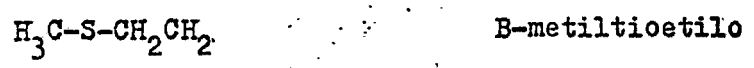
20 Y es  $Y_2$  son  $FCH_2-$ ,  $F_2CH$  ó  $F_3C-$  son iguales, cada uno de  
 $R_a$  y  $R_b$  es hidrógeno y  $R_1$  es hidroxilo. Los lactamos de los  
 25 compuestos de la fórmula general I, en que Z es  $R_aHN(CH_2)_n-$   
 y cada uno de  $R_a$  y  $R_b$  es hidrógeno están también dentro del  
 alcance del presente invento. Sales farmacéuticamente acep-  
 tables e isómeros ópticos individuales de los compuestos

1 de la fórmula general I también están incluidos dentro del alcance del presente invento.

En la arriba citada fórmula general I, en adición al gru-



10 el símbolo Z representa los grupos sustituyentes  $\beta$ -metiltioetilo,  $\beta$ -tioetilo,  $\beta$ -benciltioetilo, S-(5'-desoxiadenosin-5'-il) - $\beta$ -metiltioetilo y  $\gamma$ -guanidinopropilo, que se describen por las siguientes estructuras:



30 Según se usa en la fórmula general I, el término alquil-

1

carbonilo se adopta significando el grupo

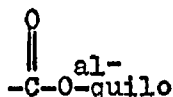


5

en que la mitad alquilo tiene de 1 a 4 átomos de carbono y es recta o ramificada, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropino, n-butilo, isobutilo, y terciario-butilo.

10

Según se usa en la fórmula general I el término alcoxi-carbonilo se adopta significando el grupo



15

en que la mitad alcoxi, es decir, -O-alquilo, tiene de 1 a 4 átomos de carbono y es recta o ramificada, por ejemplo, metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi y terciario-butoxi.

20

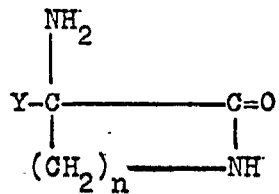
Ejemplos ilustrativos de grupos alquilos rectos o ramificados teniendo de 1 a 4 átomos de carbono según se usa en la fórmula general I, son metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, isopropilo y terciario-butilo.

25

Ejemplos ilustrativos de grupos alcoxi teniendo de 1 a 8 átomos de carbono, según se usan en la fórmula general I, son metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, pentiloxi y octiloxi, Los lactamos de los compuestos de la fórmula general I, en que Z es  $R_aHN(CH_2)_n$ , y cada uno de  $R_a$  y  $R_b$  es hidrógeno, se representan por la siguiente fórmula general II;

30

1  
5  
10  
15  
20  
25  
30



Fórmula II

En la arriba citada fórmula general II, n es el número entero 3 ó 4 e Y es FCH<sub>2</sub>-, F<sub>2</sub>CH-, F<sub>3</sub>C-, ó ClCH<sub>2</sub>- ó Cl<sub>2</sub>CH.-).

Ejemplos ilustrativos de sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de este invento incluyen sales de adición de ácido no tóxicas, formadas con ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico y fosfórico y ácidos orgánicos, tales como ácido metanosulfónico, salicílico, maléico, malónico, tartárico, cítrico, ciclémico y ascórbico; y sales no tóxicas formadas con bases inorgánicas u orgánicas, tales como aquellas de los metales de álcali, por ejemplo, sodio, potasio y litio, metales alcalino térreos por ejemplo, calcio y magnesio, metales ligeros del grupo IIIA, por ejemplo, aluminio, aminas orgánicas, tales como aminas primarias, secundarias o terciarias, por ejemplo, ciclohexilamina, etilamina, piridina, metilaminoetano, etanolamina y piperacina. Las sales se preparan por medios convencionales.

Compuestos preferidos de este invento son aquellos de la fórmula general I, en que R<sub>1</sub> es hidroxil. Compuestos mas preferidos de este invento son aquellos de la fórmula general .I. en que R<sub>1</sub> es hidroxil, Z es β -metiltioetilo, S-(5'-

1 desoxiadenosin-5'-il)-S-metiltioetilo,  $\bar{O}$  -guanidinopropi-  
lo ó  $R_aHN(CH_2)_n-$  y cada uno de  $R_a$  y  $R_b$  es hidrógeno y los  
lactamos de dichos compuestos en que Z es  $R_aHN(CH_2)_n-$ . Otra  
ejecución preferida de este invento consiste en los com-  
5 puestos de la fórmula general I y sus lactamos, en que Y  
es otro que  $F_3C-$ , con compuestos en que Y es  $FCH_2-$  ó  $F_2CH-$   
siendo más preferidos.

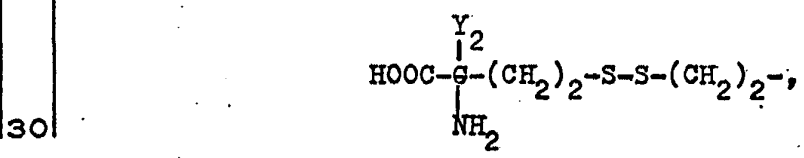
Ejemplos ilustrativos de compuestos del presente invento  
son los siguientes:

- 10 ácido 2-amino-fluorometil-4-metiltiobutírico,
- ácido 2-amino-2-difluorometil-4-metiltiobutírico,
- 15 ácido 2-amino-2-trifluorometil-4-(S-(5'-desoxiadenos in-  
5'-il)-S-(metil)tiobutírico.
- ácido 2-amino-2-fluorometil-4-tiobutírico,
- ácido 2-amino-2-difluorometil-4-tiobutírico,
- ácido 2-amino-2-fluorometil-5-guanidinovalérico,
- 20 ácido 2-diclorometil-2,5-diaminovalérico,
- ácido 2-diclorometil-2,6-diaminocaproico, metil 2-amino-  
2-difluorometil-4-metiltiobutirato,
- ácido 2-amino-2-trifluorometil-4-metiltiobutírico,
- 25 ácido 2-amino-2-difluorometil-4-(S-(5'-desoxiadenos in-  
5'-il)-S-(metil)tiobutírico,
- ácido 2-amino-2-fluorometil-4-(S-(5'-desoxiadenos in-5'-  
il)-S-(metil)tiobutírico,
- 30 ácido 2-amino-2-difluorometil-5-guanidinovalérico,

- 1 ácido 2-amino-2-trifluorometil-5-guanidinovalérico,
- ácido 2-,5-diamino-2-clorometilvalérico,
- ácido 2,5-diamino-2-fluorometilvalérico,
- ácido 2,5-diamino-2-difluorometilvalérico,
- 5 ácido 2,5-diamino-2-trifluorometilvalérico,
- ácido 2,6-diamino-2-clorometilcaprónico,
- ácido 2,6-diamino-2-fluorometilcaprónico,
- ácido 2,6-diamino-2-difluorometilcaprónico,
- 10 ácido 2,6-diamino-2-trifluorometilcaprónico,
- ácido 2-amino-4-benciltio-2-difluorometilbutírico, 2,9-
- diamino-2,9-difluorometilhomocistina,
- metil-2-amino-2-difluorometil-4-(S-(5'-desoxiadenos in-
- 15 5'-il)-S-(metil)tiobutirato,
- metil 2-amino-2-fluorometil-5-guanidinovalerato,
- metil 2,5-diamino-2-difluorometilvalerato,
- metil 2,6-diamino-2-clorometilcaproato,
- etil 2-amino-2-fluorometil-4-metiltiobutirato,
- 20 etil 2,5-diamino-2-diclorometilvalerato,
- n-propil 2-amino-2-fluorometil-5-(S-(5'-desoxiadenos in-
- 5'-il)-S-(metil)tiobutirato,
- n-propil 2,5-diamino-2-trifluorometilvalerato,
- 25 n-butil 2,6-diamino-2-difluorometilcaproato,
- isopropil 2-amino-2-difluorometil-4-metiltiobutirato,
- hexil 2,5-diamino-2-clorometilvalerato,
- N,N-dimetil 2,5-diamino-2-difluorometilvaleramida,
- 30

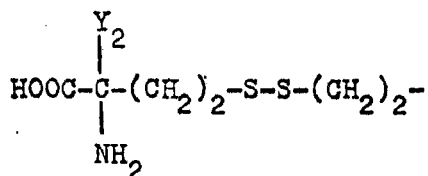
1 isopropil 2,5-diamino-2-fluorometilvalerato,  
 pivalil 2,6-diamino-2-trifluorometilcaproate,  
 N-metil 2-amino-2-difluorometil-4-metiltiobutiramida,  
 N-metil 2-amino-2-trifluorometil-4-(s-(5'-desoxiadenos in-  
 5'-il)-S-(metil)-tiobutiramide,  
 5 N-etil 2-amino-2-difluorometil-5-guanidinovaleramida,  
 N-n-butil 2,5-diamino-2-trifluorometilvaleramida,  
 ácido 2-amino-2-trifluorometil-4-metiltio-1-oxobutilamino-  
 acético,  
 10 ácido -2-(2-amino-2-clorometil-1-oxo-1,5-pentilenodiamina)  
 fenilpropiónico,  
 ácido 6-amino-2-diclorometil-2-(1-oxopropilamino)caprói-  
 co,  
 15 ácido 2-difluorometil-4-(S-(5'-desoxyadenos in)5'-yl)-S-  
 (methyl)-tio)-2-(1-oxoetilamino)butírico,  
 etil 2-fluorometil-5-guanidino-2-(1-oxopropilamino)-vale-  
 rato,  
 20 N-metil- 2-diclorometil-2,5-di-(1-oxoetilamino)valeramida  
 y metil 2-difluorometil-2,5-di-(2-amino-1-oxoetilamino)  
 caproato.

25 Los compuestos de la fórmula general I tienen muchas uti-  
 lidades. El compuesto de la fórmula general I en que Z es  
 β -tioetilo, β -benciltioetilo ó



1 cada uno de R<sub>a</sub> y R<sub>b</sub> es hidrógeno y R<sub>1</sub> es hidroxilo, son útiles como intermediarios en la preparación de correspondiente compuesto farmacéuticamente útil, en que Z es S-(5'-desoxiadenosin-5'-il)-S-metiltioetilo.

5 Los compuestos de las fórmulas generales I y II, en que Z es distinta a β -tioetilo, β -benciltioetilo o



10 son inhibidores de enzimas de decarboxilasa que están comprendidas en la formación de poliamina, haciendo dichos compuestos útiles como agentes farmacológicos. Las poliaminas, particularmente putrescina, espermidina y espermina están presentes en los tejidos vegetales y animales y en algunos microorganismos. Aunque el exacto papel fisiológico de las poliamidas no se ha delineado claramente, hay evidencia para sugerir que los poliamidas están comprendidos en la división y en el crecimiento de las células. (H.G. Willians-Ashman y otros. The Italian J. Biochem. 25, 5-32 (1976). A. Raina y J. Janne. Med. Biol. 53, 121-147 (1975) y D.H. Ruswell, Life Sciences, 13, 1635-1647 (1973).

15  
20  
25  
30 Los poliaminas son esenciales factores de crecimiento o están comprendidas en los procesos de crecimiento de ciertos microorganismos, por ejemplo, E. coli, Enterobacter,

1 Klebsiella. Staphylococcus aureus, C. cadaveris, Salmonella  
typhosa y Haemophilus parainfluenza.

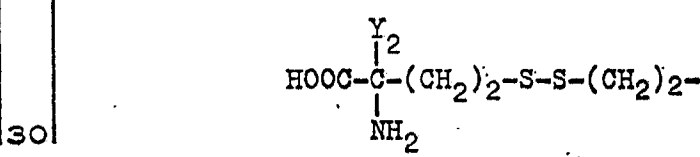
5 Las poliaminas están asociadas, tanto con crecimiento nor-  
mal, como con el crecimiento rápido neoplástico, existien-  
do un incremento en la síntesis y acumulación de las po-  
liaminas siguiendo a un estímulo, que cause proliferación  
celular.- También, niveles de poliaminas se conoce que son  
altos en sistemas embrionicos, los testes, en pacientes  
10 con tegidos de crecimiento rápido. Es conocido que existe  
una corelación entre la actividad de las enzimas de de-  
carboxilasa de ornitina, S-adenosilmetionina arginina y  
lisina y la formación de poliamina.

15 Las biosíntesis de putrescina, espermidina y espermina  
están interrelacionadas. La putrescina es el producto de  
decarboxilación de ornitina, catalizada por decarboxilasa  
de ornitina. También puede ocurrir formación de putrescina  
por decarboxilación de arginina para formar agmatina, que  
20 es hidrolizada para dar putrescina y urea. La arginina  
también está comprendida en la formación de ornitina por  
acción de la enzima arginasa. La activación de metionina  
por sintetasa de S-adenosilmetionina forma S-adenosil-  
25 metionina que es decarboxilada, después de lo cual la mi-  
tad de propilamina de la metionina activada puede ser  
transferida a putrescina para formar espermidina a la mitad  
de poliamina puede ser transferida a espermidina para formar

30

1 espermina. Por lo tanto, la putrescina sirve como un pre-  
 cursor de la espermidina y espermina, y adicionalmente ha  
 demostrado que tiene un marcado efecto regulador sobre el  
 camino biosintético de poliamina, en que se ha demostrado  
 5 que la síntesis incrementada de putrescina es la primera  
 indicación de que un tejido se someterá a renovados pro-  
 cedimientos de crecimiento. La cadaverina, que es el pro-  
 ducto de decarboxilación de lisina, ha demostrado que es-  
 timula la actividad de S-adenosilmetionina decarboxilasa  
 10 y se conoce que es esencial para los procesos de crecimen-  
 to de muchos microorganismos, por ejemplo, H. parainfluen-  
 za.

15 Los compuestos de la fórmula general I, en que Z es R<sub>2</sub>NH  
 (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> - y sus lactamos son inhibidores de decarboxilasa  
 de ornitina y decarboxilasa de lisina, respectivamente se-  
 gún n varía desde 3 a 4. Los compuestos de la fórmula ge-  
 20 neral I en que Z β -metiltioetilo ó S-(5'-dexoxiadenosin  
 5'-11) -β -metiltioetilo, son inhibidores de decarboxilasa  
 de S-adenosilmetionina y en que Z es γ -guanidinopropilo,  
 son inhibidores de decarboxilasa de arginina. Como inhi-  
 bidores de las arriba, enumeradas enzimas de decarboxilasa  
 25 los compuestos de las fórmulas generales I y II, en que  
 Z es distinto a β -tioetilo, β -benciltioetilo ó



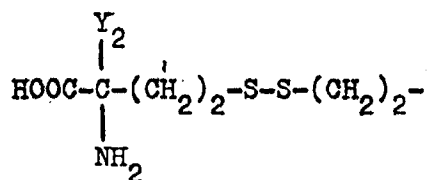
1  
  
  
  
5  
  
  
10  
  
  
15  
  
  
20  
  
  
25  
  
  
30

son útiles como 'agentes antiinfectivos, siendo eficaces en el control de microorganismos, por ejemplo, bacterias y virus que son dependientes de poliamina para el crecimiento, por ejemplo,

E. coli, Enterobacter, Klebsiella, Staphylococcus aureus, C.cadaveris, virusas tal como,

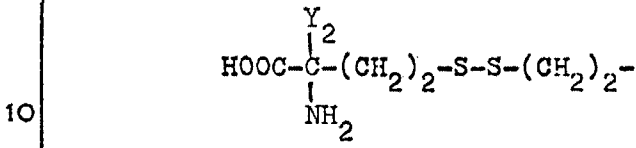
H.parainfluenza, picornavirus, pbr ejemplo encephalomyocarditis, Herpes simplex, porvirus and arbovirus, por ejemplo Semliki forest.

Los compuestos de las fórmulas generales I y II, en que Z es distinto a  $\beta$  -tioetilo,  $\beta$  -benciltioetilo,



y  $R_4HN(CH_2)_4-$  son también útiles en el control de ciertos procedimientos de crecimiento rápido. Por ejemplo, los compuestos son útiles en la inhibición de espermatogénesis y embriogénesis y, por lo tanto, los compuestos encuentran uso como agentes de antifertilidad de machos y abortifacientes. Los compuestos son también útiles en la inhibición de la respuesta inmune y así los compuestos son útiles como inmunosupresantes y son útiles en el control del crecimiento neoplástico, por ejemplo, tumores sólidos, leucemias y linfomas.

1 Los compuestos son también útiles como inhibidores de hipertrofia prostática, exceso de crecimiento de células del  
 5 cuero cabelludo, como se encuentra con la presencia de caspa y como inhibidores de crecimiento anormal de células cutáneas como se encuentra en la condición psoriática. La  
 utilidad de los compuestos de la fórmula general I, en que Z es distinto a  $\beta$ -tioetilo,  $\beta$ -benciltioetilo ó

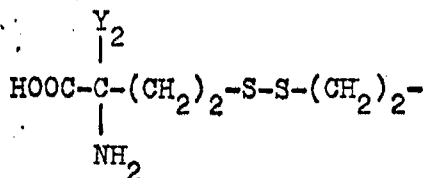


15 como inhibidores irreversibles de onitina o enzimas de decarboxilasa de S-adenosilmetionina en vivo puede demostrarse como sigue. Una solución acuosa de un compuesto apropiado de la fórmula I se administra oral o parenteralmente a ratones o ratas macho. Los animales se sacrifican de a 1 a 48 horas después de la administración del compuesto y los lóbulos ventrales de la próstata se separan  
 20 y homogeneizan con la enzima de decarboxilasa de ornitina o de S-adenosilmetionina midiéndose como se describe generalmente por

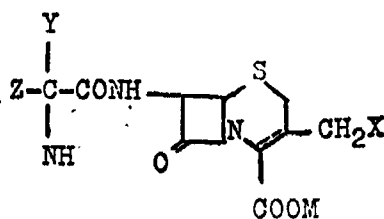
25 E.A. Pegg y H.G. Williams-Ashman, Biochem. J. 108, 533-539 (1968) y J. Janne y H.G. Williams-Ashman, Biochem. and Biophys. Res. Comm. 42, 222-228 (1971).

30 Los compuestos de la fórmula general I en que R<sub>1</sub> es hidro-

xi y Z es distinto a

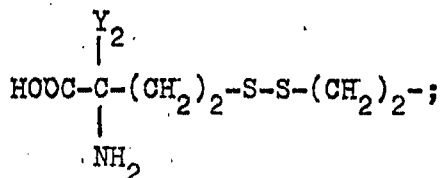


son útiles como intermediarios químicos para la preparación de nuevos derivados de cefalosporina, que son útiles como antibióticos y tienen la siguiente estructura general.



Fórmula III

en que Z e Y tienen los significados definidos en la fórmula general I, excepto que Z no es



N es hidrógeno o una carga negativa; y Z es hidrógeno o acetoxi.

Los compuestos de la fórmula general III y las sales e isómeros individuales ópticos de los mismos, farmacéuticamente aceptables, son nuevos compuestos útiles como antibióticos y pueden administrarse de una manera similar a aquella de muchos bien conocidos derivados de cefalosporina, por ejemplo, cefalexina, cefalotina o defaloglicina. Los compuestos

1 de la fórmula general III y sus sales e isómeros farmacéu-  
 5 ticamente aceptables pueden ser administrados sólo o en la  
 forma de preparaciones farmacéuticas, bien sea oral, paren-  
 teral y tópicamente a animales de sangre caliente, es de-  
 10 cir, aves y mamíferos, por ejemplo, gatos, perros, vacas,  
 bovinas, ovejas, caballos y seres humanos. Para administra-  
 ción oral, los compuestos pueden ser administrados en la  
 forma de tabletas, cápsulas o píldoras, en la forma de eli-  
 xires o suspensiones. Para administración parenteral, los  
 15 compuestos pueden usarse mejor en la forma de una solu-  
 ción acuosa estéril, que puede contener otros solutos,  
 como por ejemplo suficiente salina o glucosa para hacer  
 isotónica la solución. Para administración tópica, los  
 20 compuestos de la fórmula general III, sus sales e isómeros  
 pueden incorporarse en cremas o ungüentos.

Ejemplos ilustrativos de bacterias, contra las que son  
 25 activos los compuestos de la fórmula general III y sus sa-  
 les e isómeros ópticos e individuales farmacéuticamente  
 aceptables son:

Staphylococcus aureus, Salmonella schot- muehleri, Kleb-  
 25 siella pneumoniae, Diplococcus pneumoniae y Streptococcus  
pyogenes.

Sales de adición de ácido inorgánico, no tóxicas farmacéu-  
 30 ticamente aceptables, ilustrativos de los compuestos de la  
 fórmula general III son sales de adición de ácido mineral

1 por ejemplo, cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno,  
sulfatos sulfamatos, fosfatos y sales de adición de ácido  
orgánico son, por ejemplo, maleato, acetato, citrato, oxa-  
lato, succinato, benzoato, tartrato, fumarato, malato y  
5 escorbato. Las sales pueden ser formadas por medios con-  
vencionales.

Ejemplos ilustrativos de compuestos de la fórmula III son  
ácido 7-[ [2,5-diamino-2-difluorometilvaleril] amino ]  
10 -3-acetil-oximetil-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo [4.2.0]oct-  
2-ene-2-carboxílico, ácido 7-[ [2,6-diamino-2-fluorometil-  
caproil] -3-acetil-oximetil-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo [4.  
2.0]oct-2-ene-2-carboxílico y ácido 7-[ [2-amino-2-tri-  
15 fluorometil-  $\delta$ -guanidinovaleril] amino ]-3-acetiloximetil-  
8-oxo-5-tia-1-azabicyclo [4.2.0]oct-2-ene-2-carboxílico.  
La preparación de los compuestos de la fórmula general III  
se describirá más abajo.

20 Como agentes farmacológicamente útiles, los compuestos de  
las fórmulas generales I y II pueden administrarse de va-  
rias maneras al paciente, que se esté tratando, para con-  
seguir el efecto deseado. Los compuestos pueden ser admi-  
nistrados solos, o en combinación entre sí. También los  
25 compuestos pueden ser administrados en la forma de una  
preparación farmacéutica. Los compuestos pueden ser ad-  
ministrados oral, o parenteralmente, por ejemplo, intra-  
venosamente, intraperitonealmente o subcutáneamente o tó-

30

1 picamente. La cantidad de compuesto administrada variará  
en un amplio alcance y puede ser cualquier cantidad efi-  
caz. Dependiendo del paciente, que se deba tratar, la con-  
dición que se esté tratando y del modo de administración,  
5 la cantidad eficaz de compuesto administrado, variará des-  
de alrededor de 0,1 mg/kg. hasta 500 mg./kg. del peso del  
cuerpo del paciente por dosis unitaria y preferentemente  
será desde alrededor de 10 mg./kg hasta alrededor de 100.  
10 mg/kg del peso del cuerpo del paciente por dosis unitaria.  
Por ejemplo, una típica forma de dosis unitaria puede ser  
una tableta conteniendo de 10 a 300 mg. de un compuesto  
de las fórmulas I ó II, que pueden administrarse al pa-  
15 ciente, que se está tratando de 1 a 4 veces diarias para  
conseguir el efecto deseado.

Tal como se usa aquí, el término de paciente se adopta  
significando animales de sangre caliente, tales como ma-  
20 míferos, por ejemplo, gatos, perros, ratas, ratones, coba-  
yas, caballos, vacas bovinas, ovejas y seres humanos.  
Las formas de dosificación unitaria sólida pueden ser del  
tipo convencional. Así, la forma sólida puede ser una cáp-  
25 sula, que puede ser del tipo de gelatina ordinaria conte-  
niendo un nuevo compuesto de este invento y un soporte,  
por ejemplo, lubricante y rellenadores inertes, tales como  
lactosa, sucrosa y almidón de maiz. En otra ejecución,  
30 los nuevos compuestos son tableteados con base de tableta

1 convencionales, tales como lactosa, sucrosa o almidón de  
maíz en combinación con ligantes, tales como acacia, al-  
midón de maíz o gelatina, agentes desintegrantes, tales  
5 como almidón de maíz, almidón de patata ó ácido algínico  
y un lubricante, tal como ácido esteárico o estearato de  
magnesio.

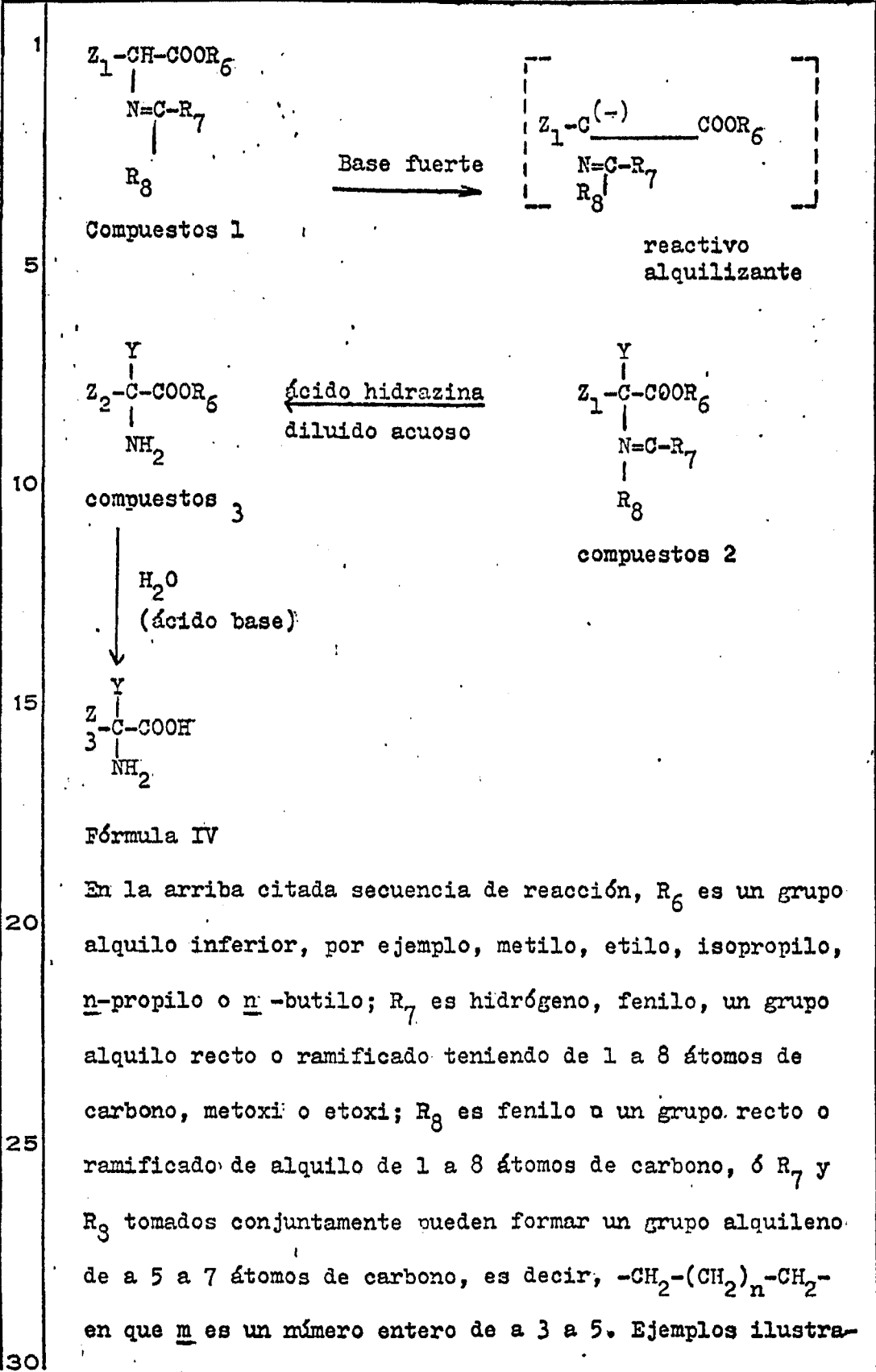
Para administración parenteral los compuestos pueden ser  
administrados como dosificaciones inyectables de una so-  
lución o suspensión del compuesto en un diluyente fisio-  
lógicamente aceptable, con un excipiente farmacéutico,  
10 que puede ser un líquido estéril, tal como agua y aceites  
con o sin la adición de un surfactante y otros adyuvantes  
farmacéuticamente aceptables. Ilustrativos de aceites,  
15 que pueden ser empleados en estas preparaciones son aque-  
llos del petróleo, de origen animal, vegetal o sintético,  
por ejemplo, aceite de cacahuete, aceite de soja y aceite  
mineral. En general, se prefieren como excipientes líqui-  
dos, particularmente para soluciones inyectables, agua,  
20 salina, dextrosa acuosa y soluciones de azúcar relacio-  
nadas, etanoles o glicoles, tales como propileno glicol  
y polietileno glicol.

25 Los compuestos pueden ser administrados en la forma de  
una inyección de depósito o preparación de implante, que  
puede formularse de tal manera, que permita una libera-  
ción sostenida del ingrediente activo. El ingrediente  
30

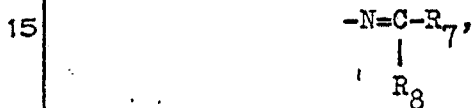
1 activo puede ser comprimido en píldoras o pequeños cilindros e implantarse subcutánea o intramuscularmente como inyecciones de depósito o implantes. Los implantes pueden emplear materiales inertes, tales como polímeros biodegradables o siliconas sintéticas por ejemplo, Silastic, goma de silicona fabricada por la Dow Corning Corporation.

5 Los compuestos de la fórmula general I, en que Z es  $\beta$ -metiltioetilo,  $\beta$ -tioetilo ó  $R_aHN(CH_2)_n-$ ,  $R_1$  es hidroxilo y cada uno de  $R_a$  y  $R_b$  es hidrógeno, se preparan tratando respectivamente un derivado de éster de metionina, homocisteína, ornitina o lisina, en que el o los grupos amino están adecuadamente protegidos y en que el grupo mercapto de homocisteína está adecuadamente protegido con una fuerte base, para formar el intermediario de carbanión, que se hace reaccionar con un adecuado reactivo halometil-haloalquilizador en un disolvente aprótico tal como dimetilsulfóxido, dimetilformamida, dimetilacetamida, benceno, tolueno, éteres, tales como tetrahidrofurano, dietileter o dioxano y en presencia de hexametilfosfortriamida cuando Y es otro que  $F_2CH-$  a una temperatura de alrededor de -120°C hasta 120°C, preferentemente desde alrededor de 25°C hasta 50°C durante alrededor de 1/2 hora hasta 48 horas, seguido de hidrólisis de ácido o base según se representa por la siguiente secuencia de reacción.

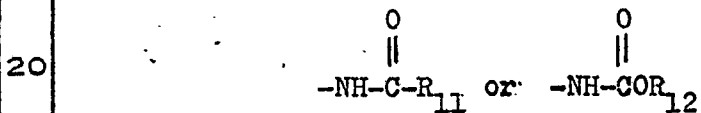
30



1      tivos de grupos alquilos rectos o ramificados de 1 a 8  
 átomos de carbono, que pueden representar  $R_7$  y  $R_8$  son, por  
 ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo,  
 terciario-butilo, n-pentilo, neopentilo o trietilmétilo;  
 5       $Z_1$  es  $\beta$ -metiltiotilo;  $R_9S(CH_2)_2$  - en que  $R_9$  es tritilo, al-  
 quilcarbonilo, en que la mitad alquilo tiene de 1 a 4 áto-  
 mos de carbono y es recta o ramificada, tal como metilo,  
 etilo o isopropilo, alcoxi carbonilo, en que la mitad al-  
 10      coxi tiene de 1 a 4 átomos de carbono y es recta o ramifi-  
 cada, tal como metoxi, etoxi, isopropoxi, fenilcarbonilo  
 o benciloxycarbonilo,  $R_{10}(CH_2)_n$  - en que n es el número at-  
 omero 3 ó 4 y  $R_{10}$  es

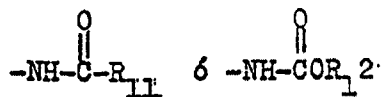


en que  $R_7$  y  $R_8$  tienen los significados definidos arriba,



en que cada uno de  $R_{11}$  y  $R_{12}$  es fenilo, bencilo o un grupo  
 de alquilo inferior de 1 a 4 átomos de carbono que es rec-  
 to o ramificado, por ejemplo, metilo, etilo o isopropilo;

25       $Z_2$  es  $\beta$ -metiltioetilo,  $R_9S(CH_2)_2$  - ó  $R_{13}(CH_2)_n$  - en que  $R_{13}$   
 es  $NH_2$ ,



1 en que R<sub>9</sub>, R<sub>11</sub> y R<sub>12</sub> tienen los significados arriba defi-  
 nidos; Z<sub>3</sub> es β -metiltioetilo, β -tioetilo o H<sub>2</sub>N(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- en  
 5 cuando Z<sub>2</sub> es β -metiltioetilo ó β -tioetilo, Y es FCH<sub>2</sub>-  
 F<sub>2</sub>CH- ó F<sub>3</sub>C-. Cuando en los compuestos 1, Z<sub>1</sub> es R<sub>10</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-  
 en que R<sub>10</sub> es



10 cada uno de R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub> es el mismo.

Adecuadas bases fuertes, que pueden emplearse en la arriba  
 citada secuencia de reacción para formar el intermediario  
 15 de carbanión, son aquellas que abstraerán un protón del  
 átomo alfa de carbono al grupo carboxi, tal como alquil  
 litio, por ejemplo, butil litio o fenil litio, litio di-  
 alquilamida, por ejemplo, litio diisopropilamida, litio  
 20 amida, butirato terciario de potasio, amida de sodio, hi-  
 druros metálicos, por ejemplo, hidruro sódico o hidruro  
 potásico, aminas terciarias tales como trietilamina, ace-  
 tiliuro de litio o acetiliuro de dilitio. Acetiliuro de  
 25 litio, acetiliuro de dilitio, hidruro de sodio y diiso-  
 propilamida de litio, son bases particularmente preferidas.  
 Reactivos alquilizadores adecuados, que pueden ser emplea-  
 dos en la arriba citada secuencia de reacción son, ilus-  
 30 trativamente, clorofluorometano, bromofluorometano, fluoro-

1 yodometano, clorodifluorometano, bromodifluorometano, di-  
5 fluoroyodometano, bromotrifluorometano, clordifluorometano,  
trifluoroyodometano, bromoclorometano, diclorometano, clo-  
royodometano, bromodiclorometano y dicloroyodometano. Los  
reactivos alquilizadores son conocidos en la técnica.  
La separación de los grupos protectores de la función ami-  
na, marcpto y carboxílica pueden conseguirse en una eta-  
10 pa por tratamiento de los compuestos 2 con ácido acuoso,  
por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido tolueno sulfónico  
a una temperatura de alrededor de 0° hasta 160°C durante  
alrededor de 4 a 24 horas, para dar compuestos de la fór-  
mula general IV. Se prefiere separar primeramente los  
15 grupos protectores de la o las funciones de amina de los  
compuestos 2, cuando dichas funciones están protegidos como  
una base de Schiff, tratando compuestos 2 con ácido acuoso  
diluido, por ejemplo, ácido clorhídrico o con hidrazina o  
20 fenil hidrazina en disolventes, tales como alcoholes in-  
feriores, por ejemplo, metanol o etanol, éteres, hidro-  
carburos clorados, benceno y agua. La separación de los  
grupos protectores de las funciones carboxílicas, el grupo  
marcpto y el o los grupos amina, cuando el o los grupos  
25 amina se protegen de otro modo que con una base de Schiff,  
se consigue por tratamiento de los compuestos 3 con ácidos  
acuosos concentrados, por ejemplo, ácido bromhídrico a  
una temperatura de alrededor de 0° a 160°C o en bases acuo-  
30

1 sas, por ejemplo, hidróxido amónico. La separación del grupo protector mercapto se realiza en ausencia de oxígeno, por ejemplo, bajo una atmósfera de nitrógeno.

5 Los derivados de éster amino protegidos, es decir, compuestos 1, en que  $Z_1$  es  $\beta$ -metiltioetilo,  $R_9S(CH_2)_2-$  ó  $R_{10}(CH_2)_n-$  en que  $n$ ,  $R_9$  y  $R_{10}$  tienen los significados definidos arriba, se preparan cuando  $R_7$  es otro que metoxi o etoxi, tratando un apropiado éster de amino ácido con un compuesto llevando carbonilo para formar una base de Schiff de una manera generalmente conocida, específicamente, (a) cuando  $R_7$  es hidrógeno, tratando el apropiado éster de amino ácido con benzaldehido o un alcanal teniendo de 1 a 9 átomos de carbono siendo recto o ramificado, por ejemplo, 1-propanal, 1-butanal, 2,2-dimetilpropan-1-al c 2,2-dietilbutan-1-al; (b) cuando  $R_7$  es fenilo, tratando el apropiado éster de amino ácido con benzofenona o fenil alquil cetona, en que la mitad alquilo tiene de 1 a 8 átomos de carbono y es recta o ramificada, por ejemplo, fenil metil cetona, fenil etil cetona, fenil isopropil cetona, fenil  $n$ -butil cetona o fenil terciario-butil cetona; y (c) cuando  $R_7$  es un grupo alquilo recto o ramificado, teniendo de 1 a 8 átomos de carbono, tratar el apropiado éster de amino ácido con una fenil alquil cetona como se describe arriba, o con una di-alquil cetona, en que cada mitad de alquilo tiene de 1 a 8 átomos de carbono y es

1 recta o ramificada, por ejemplo, dimetil cetona, dietil  
cetona, metil isopropil cetona, di-n-butil cetona o metil  
terciario-butil cetona. Los compuestos llevando carbonilo  
son conocidos en la técnica o pueden prepararse por pro-  
5 cedimientos bien conocidos en la técnica.

Cuando R<sub>7</sub> es metoxi o etoxi, se hace reaccionar un apro-  
piado éster de amino ácido con benzoil haluro, por ejem-  
plo, cloruro o un haluro de ácido alcanóico, por ejemplo,  
10 cloruro, en que el ácido alcanóico tiene de 1 a 9 átomos  
de carbono y puede ser recto o ramificado tal como cloru-  
ro de acetilo, cloruro de propionilo, cloruro de butirilo,  
cloruro de terciario -butirilo, cloruro de ácido 2,2-die-  
15 tilbutírico o cloruro de valerilo, a 0°C en éteres, metile-  
nocloruro, dimetilformamida, dimetilacetamida o cloroben-  
ceno en presencia de una base orgánica, tal como trieti-  
lamina o piridina, después de lo cual se deja calentar  
la mezcla de reacción hasta alrededor de 25°C durante 1  
20 hora. El resultante derivado de amida es combinado con un  
reactivo alquilizador, tal como metilfluorosulfonato, di-  
metilsulfato, metilyoduro, metil p-toluenosulfonato o  
25 trimetiloxonio hexafluorofosfato cuando R<sub>7</sub> es metoxi o  
triethylxonio tetrafluoroborato cuando R<sub>7</sub> es etoxi, a al-  
rededor de 25°C en un disolvente de hidrocarburo clorado,  
tal como cloruro de metileno, clorobenceno o clorofromo  
y la mezcla de reacción se hace refluir durante alrededor

30

1 de 12 a 20 horas. La mezcla entonces es enfriado a alre-  
dedor de 25°C y se añade una base orgánica, tal como trie-  
tilamina o piridina después de lo cual la solución se ex-  
trae con salmuera y se aísla el producto.

5 Cuando en compuestos 1, R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub> conjuntamente forman un  
grupo alquileo de 5 a 7 átomos de carbono, dichos deri-  
vados de éster de amino ácido se obtienen tratando el és-  
ter de amino ácido con una alcanona cíclica seleccionada  
10 de ciclopentanona, ciclohexanona y cicloheptanona, para  
formar una base de Schiff por procedimientos generalmente  
conocidos en la técnica.

15 Cuando Z<sub>1</sub> es R<sub>9</sub>S(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>- en compuestos 1, el grupo protec-  
tor mercapto se añade a homocisteina en presencia de oxí-  
geno, por ejemplo, bajo una atmósfera de nitrógeno, por  
procedimientos generalmente conocidos en la técnica, por  
ejemplo,

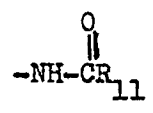
20 L. Zervas y I. Photaki, J. Am. Chem. Soc. 84, 3887(1962),  
L. Zervas, et al., J. Am. Chem. Soc. 85, 1337(1963) and  
A. Berger, et al., J. Am. Chem. Soc. 78, 4883 (1956).

25 Generalmente cuando R<sub>9</sub> es tritilo, se añade un ligero ex-  
ceso de cloruro de tritilo a homocisteina en un disolven-  
te , tal como dimetilformamida. Cuando R<sub>9</sub> es alquilcarbo-  
nilo o fenilcarbonilo se añade ligeramente menos de un  
equivalente de un apropiado haluro ácido, por ejemplo,  
30 acetil cloruro, propionil cloruro o benzoil cloruro en un

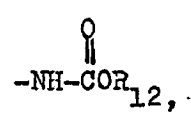
1 disolvente de éter, tal como tetrahidrofurano, a un equi-  
 valente de homocisteina en una base acuosa, tal como car-  
 bonato sódico acuoso. Similarmente cuando R<sub>9</sub> es alcoxi  
 carbonilo o benciloxicarbonilo, se añade ligeramente me-  
 5 nos de un equivalente de un apropiado alquil haloformato,  
 tal como metil cloroformato o etil cloroformato o bencil  
 cloroformato en un disolvente de éter, a un equivalente  
 de homocisteina en base acuosa.

10 Cuando Z<sub>1</sub> es R<sub>10</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- en que R<sub>10</sub> es  $\begin{matrix} \text{O} \\ \parallel \\ \text{-NH-CR}_{11} \end{matrix}$  o  $\begin{matrix} \text{O} \\ \parallel \\ \text{-NH-COR}_{12} \end{matrix}$   
 $\begin{matrix} \text{O} \\ \parallel \\ \text{-CR}_{11} \end{matrix}$  y  $\begin{matrix} \text{O} \\ \parallel \\ \text{-COR}_{12} \end{matrix}$

15 se añaden grupos protectores a los correspondientes amino  
 ácidos libres, es decir, ornitina y lisina, por trata-  
 miento de dicho amino ácido con un exceso de sal de cobre,  
 por ejemplo, carbonato de cobre en agua hirviendo durante  
 alrededor de 1 a 6 horas y después de enfriar a tempera-  
 tura ambiente, los materiales insolubles son separados  
 20 por filtración y el filtrado es tratado con un apropiado  
 haluro ácido cuando R<sub>10</sub> es



o un apropiado alquil o aril haloformato cuando R<sub>10</sub> es

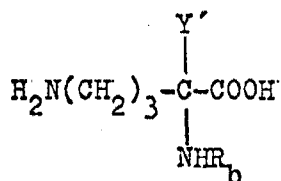


25 por ejemplo, en acetona en presencia de una base, tal co-  
 mo bicarbonato sódico o hidróxido sódico, seguido de tra-  
 tamiento con sulfuro de hidrógeno. Haluros ácidos ilus-  
 30

1       trativos que pueden emplearse con cloruro de acetilo, clo-  
 5       ruro de propionilo, cloruro de benzoilo o cloruro de 2-fe-  
       nilacetilo. Haloformatos ilustrativos que pueden ser em-  
       pleados son bencil cloroformato, fenil cloroformato, me-  
       til cloroformato o etil cloroformato.

      El éster de amino ácido es formado por procedimientos ge-  
 10       neralmente conocidos, por ejemplo, el amino ácido es tra-  
       tado con un apropiado alcohol, tal como metanol, etanol o  
       n-butanol, saturado con gas de HCl.

      Los compuestos de la fórmula general I, en que Z es  $\gamma$ -gua-  
 15       nidino propilo, se preparan a partir de los derivados  
       adecuadamente protegidos correspondientes, en que Z es  $R_a$   
        $\text{HN}(\text{CH}_2)_n-$ , en que  $R_a$  es hidrógeno y  $n$  es el número entero  
       3 y en que Y es  $\text{FCH}_2-$ ,  $\text{F}_2\text{CH}-$ ,  $\text{F}_3\text{C}-$ , es decir, el compues-  
       to

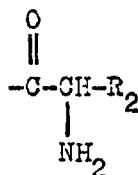


Fórmula V

20       en que Y' es  $\text{FCH}_2-$ ,  $\text{F}_2\text{CH}-$ , o  $\text{F}_3\text{C}-$  en que  $R_b$  tiene el sig-  
 25       nificado definido en la fórmula I, por tratamiento con una  
       sal de alquilisotiuronio, por ejemplo, etilisotiuronio  
       hidrobromuro por procedimientos generalmente conocidos en  
       la técnica, por ejemplo, Organic Synthesis III,, página  
       440 (1955). La reacción se realiza en presencia de una base  
 30       por ejemplo, hidróxido sódico acuoso o hidróxido potásico

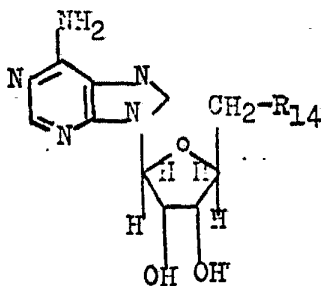
1 acuoso o un pH de alrededor de 8-12 y a una temperatura  
de alrededor de 0° hasta 100°C durante alrededor de 6 ho-  
ras hasta 8 días, después de lo cual la mezcla de reacción  
es neutralizada con un ácido mineral concentrado, por  
ejemplo, ácido clorhídrico y el producto se aísla.

5 Cuando R<sub>b</sub> es hidrógeno, el grupo  $\text{C}^{\alpha}$ -amino puede ser pro-  
tegido, por ejemplo, con un grupo benciloxicarbonilo, Cuan-  
do R<sub>b</sub> es



el grupo amino libre es protegido antes de la reacción, por  
ejemplo, con benciloxicarbonilo. El grupo protector de  
15 amina es subsiguientemente eliminado por hidrólisis áci-  
da, por ejemplo con ácido clorhídrico.

Los compuestos de la fórmula general I, en que Z es S-(5'-  
desoxiadenosin-5'-il)-S-metiltioetilo, se preparan hacien-  
do reaccionar 5'-p-toluenosulfonil adenosina, 5'-cloroade-  
20 nosina o 5'-bromoadenosina teniendo la estructura opcio-  
nalmente protegida como el 2', 3'-isopropilideno.

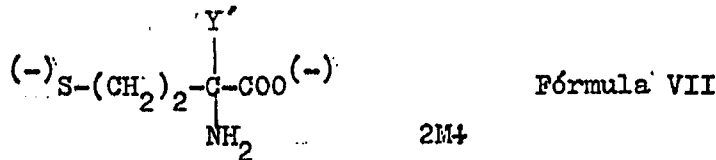


Fórmula VI

30 en que R<sub>14</sub> es p-toluenosulfonilo, cloro o bromo con una

1  
5  
10  
15  
20  
25  
30

sal metálica de una apropiada halometilhomocisteina de la estructura



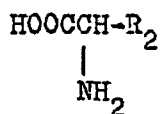
en que Y' es FCH<sub>2</sub>-, D<sub>2</sub>CH- o F<sub>3</sub>C- y M<sup>+</sup> es sodio o litio en amoniaco líquido durante alrededor de 1 a 5 días para formar el derivado de S-adenosil-<sup>o</sup>-halometilhomocisteina, que se hidroliza con ácido, tal como ácido clorhídrico cuando el compuesto de la fórmula VI es protegido como 2', 3'-isopropilideno, después tratado con metil yoduro en disolventes ácidos, tales como ácido fórmico, ácido acético o sus mezclas.

Las sales metálicas del derivado de halometilhomocisteina, es decir los compuestos de la fórmula VII, se obtienen por la adición de metal de sodio o litio a una apropiada <sup>o</sup>-halometilhomocisteina, <sup>o</sup>-halometilhomocistina o <sup>o</sup>-halometil-S-bencilhomocisteina, en que en cada tipo de compuesto el grupo halometilo es FCH<sub>2</sub>-, F<sub>2</sub>CH- o F<sub>3</sub>C- en amoniaco líquido, hasta que persista el color azul durante 15 minutos.

Los derivados de <sup>o</sup>-halometil-S-bencilhomocisteina se preparan tratando la correspondiente <sup>o</sup>-halometilmationina, cuya síntesis se describe aquí arriba, con cloruro de bencilo, por procedimientos generalmente conocidos en la téc-

1 nica , por ejemplo, Biochemical Preparations 5, 91 (1957).  
 La reacción se efectúa en ácido clorhídrico concentrado,  
 a temperatura de reflujo, durante alrededor de 24 horas,  
 después de lo cual la mezcla de reacción es concentrada a  
 5 presión reducida, neutralizada con base, por ejemplo, amoníaco y el producto se aísla. Los derivados de  $\alpha$ -halometil-S-homocistina se preparan por oxidación al aire, de una solución acuosa de la correspondiente halometilhomocisteína a un pH de alrededor de 4 a 8, en presencia de una cantidad catalítica de una sal férrica, por ejemplo, cloruro férrico.

10 En lo que sigue se describe la preparación de compuestos de la fórmula general I, en que  $R_a$  y/o  $R_b$  son distintos al hidrógeno, incluyendo compuestos de la fórmula general V. La siguiente descripción es aplicable a todos los compuestos arriba citados, sin embargo, es necesario proteger uno u otro de los grupos amino antes del tratamiento con el reactivo apropiado, es decir, haluro ácido o anhídrido, alquil haloformato o ácido de la fórmula



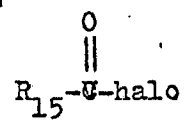
25 o su anhídrido según se describirá más abajo para dar compuestos en que alguno o ambos de  $R_a$  y  $R_b$  son distintos al hidrógeno, como sigue. Cuando  $R_a$  es hidrógeno y  $R_b$  es distinto al hidrógeno, el grupo amino, al que  $R_b$  está

30

1       enlazado, es protegido, por ejemplo, como una sal de co-  
bre por tratamiento del correspondiente derivado, en que  
R<sub>a</sub> y R<sub>b</sub> son hidrógeno, con un exceso de una sal de cobre,  
por ejemplo, carbonato de cobre, después de lo cual el  
5       grupo amino, al que está enlazado R<sub>a</sub>, es protegido, por  
ejemplo, con benciloxycarbonilo o terciario-butoxicarbo-  
nilo, por tratamiento con bencil cloroformato o terciario-  
butoxicarbonilo aciuo respectivamente, seguido de trata-  
10       miento con sulfuro de hidrógeno, por procedimientos gene-  
ralmente conocidos en la técnica e ilustrados más plena-  
mente en los ejemplos específicos, aquí contenidos antes  
del tratamiento con el apropiado reactivo, descrito más  
15       abajo, para dar compuestos, en que R<sub>b</sub> es distinto a hi-  
drógeno. El grupo protector de amina R<sub>a</sub> es subsiguiente-  
mente separado por tratamiento con ácido, por ejemplo,  
ácido trifluoroacético, HBr en dioxano o HBr en ácido acé-  
20       tico o por hidrogenólisis. Los compuestos así obtenidos,  
es decir, compuestos, en que R<sub>a</sub> es hidrógeno y R<sub>b</sub> es dis-  
tinto al hidrógeno, pueden ser tratados con los respecti-  
vos reactivos descritos más abajo para dar compuestos,  
25       en que R<sub>a</sub> y R<sub>b</sub> son ambos distintos al hidrógeno y pueden  
ser iguales o diferentes para dar compuestos de la fórmula  
I, en que Z es  $\gamma$ -guanidinopropilo, como se ha descrito  
aquí más arriba. Al preparar compuestos, en que R<sub>a</sub> es dis-  
30       tinto al hidrógeno y R<sub>b</sub> es hidrógeno, el grupo amino, al

1 que R<sub>b</sub> está enlazado, se protege como sal de cobre por  
tratamiento del correspondiente derivado, en que cada uno  
de R<sub>a</sub> y R<sub>b</sub> es hidrógeno, con un exceso de sal de cobre,  
por ejemplo, carbonato de cobre, antes del tratamiento con  
5 el reactivo apropiado descrito más abajo, seguido de hi-  
drolisis ácida o básica y subsiguientemente tratando con  
sulfuro de hidrógeno.

Los compuestos de las fórmulas generales I y V, en que  
10 R<sub>a</sub> o R<sub>b</sub> es alquilcarbonilo, en que la mitad alquilo es  
recta o ramificada y tiene de 1 a 4 átomos de carbono, se  
preparan tratando los correspondientes derivados, en que  
R<sub>a</sub> o R<sub>b</sub> es hidrógeno o se protege adecuadamente o como  
15 compuestos de la fórmula I, R<sub>b</sub> es distinto al hidrógeno,  
según se describe arriba, y R<sub>1</sub> es hidroxilo, con un haluro  
ácido de la fórmula

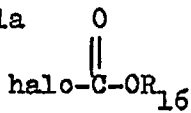


20 en que halo es un átomo de halógeno, por ejemplo, cloro  
o bromo y R<sub>15</sub> es un grupo alquilo recto o ramificado  
teniendo de 1 a 4 átomos de carbono o un anhídrido ácido  
apropiado, en agua en la presencia de una base, tal como  
25 hidróxido sódico o borato de sodio a una temperatura de  
alrededor de 0° hasta 25°C durante alrededor de 1/2 hasta  
6 horas. Cuando sea apropiado se separarán los grupos pro-  
tectores según se ha descrito arriba, por tratamiento con  
30

1 ácido o hidrogenolisis.

Los compuestos de las fórmulas generales I y V, en que R<sub>a</sub> ó R<sub>b</sub> es alcoxi carbonilo, en que la mitad alcoxi es recta o ramificada y tiene de 1 a 4 átomos de carbono y R<sub>1</sub>, es hidroxí, se preparan tratando el correspondiente derivado en que R<sub>a</sub> y R<sub>b</sub> es hidrógeno o se protege adecuadamente o en cuanto a los compuestos de la fórmula I, R<sub>b</sub> es distinto al hidrógeno, según se describe arriba, con un haloforma-

10



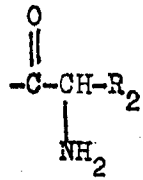
15

en que halo es un átomo de halógeno, tal como cloro o bromo y R<sub>16</sub> es un grupo alquilo recto o ramificado, teniendo de 1 a 4 átomos de carbono en agua, en presencia de una base, tal como hidróxido sódico o borato de sodio a una temperatura de alrededor de 0° hasta 25°C durante alrededor de 1/2 hora hasta 6 horas. Cuando sea apropiado se separarán los grupos protectores según se describe más arriba, por tratamiento con ácido o hidrogenolisis.

20

Los compuestos de las fórmulas generales I y V, en que R<sub>a</sub> ó R<sub>b</sub> es

25



30

en que R<sub>2</sub> es hidrógeno, un grupo alquilo inferior recto o ramificado de 1 a 4 átomos de carbono, bencilo o p-hidroxibencilo y R<sub>1</sub> es hidroxí se preparan tratando el correspon-

1 diente derivado, en que  $R_a$  ó  $R_b$  es hidrógeno o está prote-  
gido adecuadamente o como compuestos de la fórmula I,  $R_b$   
es otro que hidrógeno, según se describe aquí arriba, con  
un ácido de la fórmula



o uno de sus anhídridos, en que el grupo amino se protege  
con un adecuado grupo bloqueador tal como benciloxicarbo-  
nilo o terciario-butoxicarbonilo y  $R_2$  tiene el significado  
10 definido arriba, en un éter, tal como tetrahidrofurano o  
dioxano, cloruro de metileno o cloroformo y en presencia  
de un agente deshidratante, tal como diciclorhexilcarbodi-  
15 mida, cuando se emplee el ácido libre, a una temperatura  
de alrededor de 20 hasta 35°C durante alrededor de 1 a 12  
horas, seguido de hidrolisis de ácido y base y cuando sea  
apropiado, hidrogenolisis para separar los grupos protec-  
tores.

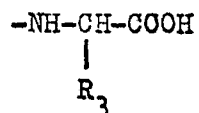
20 Los compuestos de la fórmula general I, en que  $R_1$  es un  
grupo recto o ramificado alcoxi de 1 a 8 átomos de carbono,  
se preparan por conversión del correspondiente compuesto,  
25 en que  $R_1$  es hidroxilo, el haluro ácido, por ejemplo, por  
tratamiento con cloruro de tionilo, seguido de alcoholisis  
con un alcohol de la fórmula  $R_{17}\text{OH}$ , en que  $R_{17}$  es un grupo  
alquilo recto o ramificado teniendo de 1 a 8 átomos de car-  
30 bono, por procedimientos generalmente conocidos en la téc-

1 nica. Alternativamente, los compuestos de la fórmula general  
I, en que  $R_1$  es un grupo alcoxi recto o ramificado de 1 a  
8 átomos de carbono pueden prepararse del correspondiente  
5 derivado, en que  $R_1$  es hidroxilo, por tratamiento de dicho  
derivado con un alcohol de la fórmula  $R_1OH$ , según se de-  
fine arriba, saturado con HCl, durante alrededor de 30 mi-  
nutos hasta 12 horas a una temperatura de alrededor de 25°C  
hasta el punto de ebullición del alcohol.

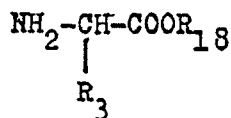
10 Los compuestos de este invento, en que  $R_1$  es  $-NR_4R_5$ , en  
que cada uno de  $R_4$  y  $R_5$  es hidrógeno o un grupo alquilo  
inferior de 1 a 4 átomos de carbono, se preparan por una  
reacción de acilación de un haluro ácido, por ejemplo,  
15 un cloruro ácido del correspondiente compuesto, en que  $R_1$   
es hidroxilo y  $R_a$  y  $R_b$  tienen los significados definidos en  
la fórmula general 1, con la condición de que cualquier  
grupo amino libre esté adecuadamente protegido con grupos,  
tales como carbobenciloxi o terciario-<sub>buf</sub>oxícarbonilo, con  
20 un exceso de una apropiada amina, que puede ser representada  
como  $HNR_4R_5$ . La reacción se efectúa con cloruro de meti-  
leno, cloroformo, dimetilformamida o éteres, tales como  
tetrahidrofurano y dioxano o benceno a alrededor de 25°C  
25 durante alrededor de 1 a 4 horas. Son aminas adecuadas,  
amoníaco, o un compuesto, que es una fuente potencial de  
amoníaco, por ejemplo, hexametenotetramina; aminas pri-  
marias, por ejemplo, metilamina, etilamina o n-propilamina,  
30

1 y aminas secundarias, por ejemplo, dimetilamina, dietilamina o di-n-butilamina. Siguiendo la reacción de acilación  
 5 los grupos protectores se separan por tratamiento con ácido, por ejemplo, ácido trifluoro acético o bromuro de hidrógeno en dioxano.

Los compuestos de la fórmula general I, en que  $R_1$  es



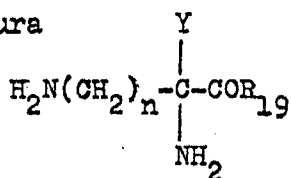
10 se preparan haciendo reaccionar el correspondiente derivado, en que  $R_1$  es hidroxilo o un derivado funcional del mismo, tal como un anhídrido ácido, y  $R_a$  y  $R_b$  tienen los significados definidos en la fórmula I, bajo la condición  
 15 de que cualquier grupo amino libre esté protegido con un adecuado grupo bloqueador, tal como benciloxycarbonilo, terciario-butoxicarbonilo haciendo reaccionar el ácido libre, protegido de amina, con un compuesto de la estructura  
 20



25 en que  $R_3$  tiene el significado definido en la fórmula general I y  $R_{18}$  es un grupo alquilo inferior, por ejemplo, metilo o etilo en una solución de éter, tal como tetrahydrofurano o dioxano a alrededor de 0°C hasta 35°C durante aproximadamente 1 a 20 horas, seguido de hidrólisis con  
 30 ácido después con base, por ejemplo, con  $\text{NH}_3$  acuoso 2N

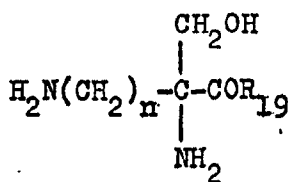
1 a alrededor de 0° hasta 50°C durante alrededor de 1 a 20 horas, para eliminar el o los grupos protectores con la condición de que cuando el ácido libre protegido de amina es empleado, la reacción se realiza usando un agente deshidratante, tal como dicitclohexilcarbodiimida.

Los lactamos de los compuestos de la fórmula general I, en que cada uno de  $R_a$  y  $R_b$  es hidrógeno y  $R_1$  es hidroxilo, se preparan del correspondiente éster de amino ácido de la estructura



Fórmula VIII

en que  $n$  e Y tienen los significados definidos en la fórmula I y  $R_{19}$  es un grupo alcoxi recto o ramificado de 1 a 8 átomos de carbono, ilustrativamente metoxi, etoxi, isopropoxi, butoxi o hexiloxi; y más preferentemente, cuando Y es  $\text{ClCH}_2-$  del correspondiente éster de amino ácido  $\omega$ -hidroximetilsustituido de la estructura



Fórmula IX

en que  $n$  y  $R_{19}$  tienen los significados definidos en la fórmula VIII, tratando dichos ésteres de amino ácido con una apropiada base, tal como hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido de litio, carbonato sódico, carbonato potásico, metóxido de sodio, metóxido de potasio, terciario-

1 butoxido de potasio, amida de sodio o una amina orgánica,  
tal como trialquilamina, por ejemplo, trietilamina en un  
disolvente tal como alcohol inferior, por ejemplo, meta-  
5 nol, etanol, isopropil alcohol, n-butanol, agua, dimetil-  
formamida, dimetilsulfóxido, hexametilfosfortriamida o mez-  
clas de estos disolventes, durante periodos de 1/2 hora  
hasta 24 horas a una temperatura desde alrededor de 0°  
hasta 120°C, opcionalmente bajo una atmósfera de nitrógeno  
10 con la etapa adicional, cuando Y es ClCH<sub>2</sub>- de tratamiento  
con un agente clorador tal como cloruro de tionilo, oxi-  
cloruro de fósforo o pentacloruro de fósforo en un disol-  
vente tal como formamida, dimetilformamida o dimetilaceta-  
15 mida durante alrededor de 12 a 36 horas a una temperatura  
de alrededor de 40° a 120°C.

Los compuestos de la fórmula general VIII se obtienen por  
procedimientos generalmente conocidos en la técnica a par-  
tir del correspondiente amino ácido, por ejemplo, tratando  
20 dicho amino ácido con un alcohol apropiado, por ejemplo,  
etanol, metanol, isopropil alcohol, n-butanol o n-hepta-  
mol, saturado con gas de HCl.

Los compuestos de la fórmula general IX se obtienen por  
25 el método general descrito en Synthesis 1973, 792, por  
ejemplo, tratando un equivalente de ornitina o lisina con  
2 equivalentes de cloruro de benzoilo, después 2 equivalen-  
tes de una base, tal como hidróxido sódico, para formar

30

1 la bis-amida, que es tratada con un anhídrido ácido, por  
ejemplo, anhídrido acético a alrededor de 90°C durante al-  
rededor de 1/2 hora seguido de tratamiento con formaldehido  
acuoso y piridina a alrededor de 25°C durante alrededor de  
5 8 a 24 horas, después de tratamiento con agua para dar el  
oxodioxano, que es tratado con una cantidad catalítica de  
metóxido de sodio en metanol, después se neutraliza y tra-  
ta con ácido, por ejemplo, ácido clorhídrico a alrededor  
de 120°C durante alrededor de 2 a 24 horas.

Los isómeros ópticos individuales de los compuestos de la  
fórmula general I, en que Z es  $R_aHN(CH_2)_n$  - en que cada uno  
de  $R_a$  y  $R_b$  es hidrógeno y  $R_1$  es hidroxilo, se obtienen a  
partir del lactamo de dichos compuestos, usando una sal  
de ácido (+) o (-) binaftilfosfórico, por el método de  
15 R.Viterbo y otros, Tetrahedron Letters 48, 4617 (1971).

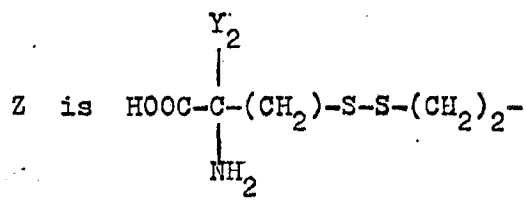
Otros agentes resolutores tales como ácido (+) canfor-10-  
sulfónico también pueden emplearse. Similarmente los isó-  
meros ópticos individuales de compuestos de la fórmula I  
en que Z es  $\beta$ -metiltioetilo, R es hidrógeno y  $R_1$  es hi-  
drógeno se obtienen a partir del amino ácido libre usando  
una sal de ácido (+) ó (-) binaftilfosfórico u otros agen-  
tes, tales como ácido (+) canfor-10-sulfónico.

Los isómeros ópticos individuales de compuestos de la fór-  
mula general I en que Z es  $\gamma$ -guanidinopropilo, se obtiene  
como se describe aquí para el racemato, solamente partiendo

1  
5  
10  
15  
20  
25  
30

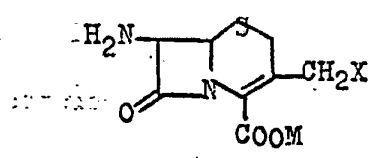
del análogo de ornitina resuelto.

Los isómeros ópticos individuales de compuestos de la fórmula I en que Z es  $\beta$ -benciltioetilo, pueden obtenerse según se describe aquí para el racemato, sólo partiendo del análogo resuelto, en que Z es  $\beta$ -metiltioetilo. Los isómeros ópticos individuales de compuestos de la fórmula I, en que Z es  $\beta$ -tioetilo, pueden prepararse a partir del derivado resuelto en que Z es  $\beta$ -benciltioetilo y los isómeros ópticos individuales de compuestos de la fórmula I en que Z es



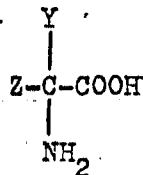
pueden prepararse a partir del derivado resuelto, en que Z es  $\beta$ -tioetilo, por procedimientos generalmente conocidos en la técnica. Los isómeros ópticos individuales de compuestos de la fórmula general I, en que R es otro que hidrógeno y R<sub>1</sub> es otro que hidroxí, se obtienen como se ha descrito aquí para el racemato, partiendo solamente del amino ácido libre resuelto.

Los compuestos de la fórmula general III se preparan acoplado un ácido  $\gamma$ -aminocefalosporánico o uno de sus derivados teniendo la fórmula



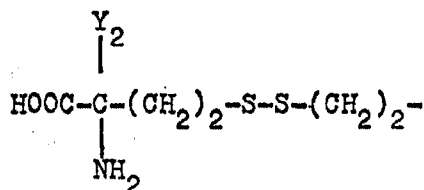
Fórmula IX

1 en que M es hidrógeno o una carga negativa y X es hidrógeno o acetoxi, con una ácido de la fórmula



Fórmula X

5 o uno de sus derivados funcionales, tales como el cloruro ácido o un anhídrido ácido en presencia de un agente deshidratante, tal como dicitclohexilcarbodiimida, cuando se emplee el ácido libre, en que Z e Y tienen el significado definido en la fórmula general I, excepto que Z no es



15 y es grupo amino está protegido con un adecuado grupo bloqueador, por ejemplo, terciario-butoxicarbonilo, seguido de hidrolisis ácida para separar los grupos protectores de amino.

20 La reacción de acoplamiento se efectúa generalmente en un disolvente, tal como etilacetato, dioxano, cloroformo o tetrahidrofurano en presencia de una base, tal como bicarbonato alcalino. La temperatura de la reacción puede 25 variar desde alrededor de -10° hasta 100°C y el tiempo de reacción puede variar desde alrededor de 1/2 hasta 10 horas. Los productos de cefalosporina son aislados por procedimientos convencionales. Los compuestos de la fórmula X 30

1 se preparan por procedimientos descritos aquí arriba y los compuestos de la fórmula IX están comercialmente disponibles.

5 El siguiente ejemplo 1 ilustra el uso de un compuesto de la fórmula general I, en que R<sub>1</sub> es hidroxilo, como un intermediario químico en la preparación de una cefalosporina de la fórmula III.

EJEMPLO 1

10 Ácido 7-[2,5-diamino-2-difluorometilvaleril]amino-3-acetiloximetil-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo [4.2.0]oct-2-ene-2-carboxílico.

15 Una mezcla de un gramo de ácido 3-acetiloxi-7-amino-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo [4.2.0]oct-2-ene-2-carboxílico y 1 gr. de cloruro de ácido 2,5-diamino-2-difluorometilvalérico, en que los grupos amino libres están protegidos con terciario-butoxicarbonilo en 50 ml. de etilacetato, se hace refluir durante 2 horas, después de lo cual se separa el disolvente, dejando un residuo que es tratado con ácido moderado y se cromatografía sobre gel de sílice usando benceno-acetona como eluyente, para dar ácido 7-  
20 [2,5-diamino-2-difluorometilvaleril]amino-3-acetiloximetil-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo [4.2.0]oct-2-ene-2-carboxílico.

EJEMPLO 2

30 Una composición ilustrativa para cápsulas de gelatina dura

1 es como sigue:

- (a) ácido $\alpha$ -diamino- $\alpha$ -difluorometil-valérico 20 mg.
- (b) talco 5 mg.
- (c) Lactosa 90 mg.

5 La formulación se prepara haciendo pasar los polvos secos de (a) y (b) a través de un tamiz de malla fina y mezclándolos bien. El polvo entonces se rellena en cápsulas de gelatina dura con un relleno neto de 115 mg. por cápsula.

10 EJEMPLO 3

Una composición ilustrativa para tabletas es como sigue:

- (a) ácido $\alpha$ -amino- $\alpha$ -fluorometil- $\sigma$ -agua-nidinovalérico 20 mg.
- (b) Almidón 43 mg.
- 15 (c) Lactosa 45 mg.
- (d) Estearato de magnesio 2 mg.

La granulación obtenida después de mezclar la lactosa con el compuesto (a) y parte del almidón y granulada con pasta de almidón, se seca, tamiza y mezcla con el estearato de magnesio.

20 La mezcla se comprime en tabletas, pesando cada una 110 mg.

EJEMPLO 4

25 Una composición ilustrativa para una suspensión inyectable es la siguiente ampolla de 1 ml. para una inyección intramuscular.

- (a) ácido $\alpha$ -amino- $\alpha$ -difluorometil- $\gamma$ -metiltiobutírico. Peso por 100  
1,0

30

Continuación del EJEMPLO 4.

Peso por 100

- (b) polivinilpirrolidona 0,5
- (c) Lecitina 0,25
- (d) Agua para inyección para componer 100,0

5 Los materiales (a)-(d) se mezclan, homogeneizan y rellenan en ampollas de 1 ml. que se cierran y someten a autoclave durante 20 minutos a 121°C. Cada ampolla contiene 10 mg. por ml. de nuevo compuesto (a).

10 Los siguientes ejemplos ilustran además los compuestos del invento.

EJEMPLO 5

15 ácido α-amino-α-difluorometil-β-γ-S-(5'-desoxiadenosin-5'-il)tioγbutírico.

20 A una solución de la sal de disodio de α-difluorometilhomocisteína (2 mmoles) [preparado a pie de laboratorio a partir de α-difluorometilhomocistina (1 mmol) α-difluorometilmetionina (2 mmoles) o α-difluorometil-S-bencilmetiomina (2 mmoles) y sodio (2,1 mmoles) en amoniaco líquido (100 ml.) se añade 5'-O-tosiladenosina (2 mmoles).

25 La mezcla de reacción se agita durante 2 horas y después el disolvente se deja evaporar bajo una corriente de nitrógeno. El residuo se disuelve en agua (50 ml) y se purifica haciéndolo pasar primero a través de una columna de resina de intercambio de iones (forma KV-2  $MH_4^+$ ) y

30

1 después una columna de celulosa DEAE (forma OH<sup>-</sup>). El elua-  
 to acuoso se evapora<sup>a</sup> presión reducida y la cristalización  
 del residuo desde agua etanol produjo ácido puro α-amino-  
 α-difluorometil-γ- [S-(5'-desoxiadenosin-5'-il) tio]   
 5 butírico.

Similarmente, usando α-fluorometilmetionina en lugar de  
 α-difluorometilmetionina, se obtuvo ácido α-amino-α-  
 fluorometil-γ- [S-(5'-desoxiadenosin-5'-il) tio] butírico.

10 EJEMPLO 6  
 Acido α-amino-α-difluorometil-γ- [S-(5'-desoxiadenosin-  
 5'-il)-S-(metil) tio] butírico.

15 A una solución de S-adenósil-α-difluorometilhomocisteina  
 (600 mg) en una mezcla de ácido acético (4 ml.) y ácido  
 fórmico (4 ml.) se añade yoduro de metilo (1 ml.). La mez-  
 20 cla de reacción se mantuvo bajo nitrógeno en la obscuridad  
 durante 8 días a temperatura ambiente. El disolvente se  
 separó a presión reducida a temperatura ambiente y el re-  
 siduo se recibió en ácido clorhídrico 0,1 N ( 8 ml.). Una  
 solución saturada de sal de Reinecke se añadió hasta que  
 25 quedó completa de la precipitación. La sal precipitada  
 (alrededor de 1 gr.) se trató con sulfato de plata (1,5 g.)  
 en acetona seca a temperatura ambiente durante 36 horas.  
 El residuo insoluble se separó por filtración y se lavó  
 con metanol. Los filtrados combinados se concentraron a  
 30 presión reducida para producir ácido α-amino-α-difluoro-

1 metil- $\gamma$ -[S-(5'-desoxiadenosin-5'-il)-S-(metil)-tio]bu-  
tírico.

5 Similarmente , usando S-adenosil- - fluorometilhomocis-  
teina en lugar de S-adenosil- $\alpha$ - difluorometilhomocisteina,  
se obtuvo ácido metil- $\gamma$ - [S-(5'-desoxiadenosin-5'-il)  
-S-(metil)tio]butírico.

EJEMPLO 7

3-amino-3-difluorometil-2-piperidona.

10 A una solución de dihidrocloruro de metil-2-difluorometil-  
2,5-diaminopentanoato (2,7 gr.) en metanol seco (30 ml.)-  
se añadió bajo nitrógeno, dos equivalentes de metilato  
de sodio en metanol (0,46 gr. de sodio en 20 ml. de meta-  
15 nol). La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas a  
temperatura ambiente, después el disolvente se evaporó  
a presión reducida.

20 El residuo se extrajo con éter para producir 3-amino-3-  
difluorometil-2-piperidona cruda, que se purificó, bien  
sea por cristalización desde  $\text{CHCl}_3$ /pentano: (punto de fu-  
sión: 149°C) o por destilación (punto de ebullición 135°C/  
0,005 mmHg).

EJEMPLO 8

25 Hidrocloruro de (-) y (+) 2-amino-3-difluorometil-2-pipe-  
ridona.

30 A una solución de ácido (-) binaftilfosfórico (BNPA) -  
(1,27 gr.) en etanol caliente (50 ml.) se añadió una so-

1 lución de (+) 3-amino-3-difluorometil-2-piperidona (0,546  
 mg) en etanol, caliente (5 ml.). Al enfriar se separaron  
 5 cristales. La mezcla de reacción entonces se dejó reposar  
 a 4 °C durante la noche. El precipitado se separó por fil-  
 tración, lavó con etanol y dietiléter para dar 0,54 gr.  
 de sal (-) binaftilfosfórica ( $[\alpha]_D^{20} = -409^{\circ}C = 0,3,$   
 MeOH, punto de fusión 300°C). La recrystalización del li-  
 10 cor madre produjo 0,15 gr. de sal (-) binaftilfosfórica.  
 La concentración del filtrado dió 1,1 gr. de un material  
 pegagoso que se trató con HCl 3 M a temperatura ambiente  
 durante 3 horas. El (-) BNPA se separó por filtración y  
 el filtrado se concentró a presión reducida. La recrista-  
 15 lización del residuo (320 mg) en etanol produjo (+) 3-ami-  
 no-3-bifluorometil-2- piperidonamonohidrocloruro (160 mg)  
 ( $[\alpha]_D^{20} = +18^{\circ}6, C = 1, MeOH$ ) punto de fusión 238°C).  
 Tratada en la misma condición la sal (-) BNPA (436 mg)  
 dió monocloruro de (-) 3-amino-3-difluorometil- 2-piperi-  
 20 dona (137 mg.), que se recrystalizó en etanol (67 mg).  
 ( $[\alpha]_D^{20} = -19^{\circ}, C = 1,02, MeOH$ ; punto de fusión = 240°C  
 dec).

25 Monocloruro de ácido (-) y (+) 2-difluorometil-2,5-diamino  
 pentanóico.

Hidrocloruro de (-) 3-difluorometil-3-amino-2-piperidona  
 (60 mg) se calentó en HCl 6M (4 ml) a reflujo durante 12  
 30 horas. Después de concentración a presión reducida el re-

1 sίδuo: se disolvió en agua y el pH de la solución se ajustó a 4,5 con una solución de  $\text{NEt}_3$ . La solución después se concentró a presión reducida y el residuo se extrajo muchas veces con cloroformo y después se recristalizó desde

5  $\text{H}_2\text{O}/\text{EtOH}$  para dar ácido (+) 2-difluorometil-2,5-diaminopentanóico monohidrocloruro (54 mg) -  $-(\alpha\alpha)_{\text{D}} = + 6^\circ$ ,  $\text{C} = 0,48$ ; MeOH; punto de fusión  $240^\circ\text{C}$ ). Por un tratamiento idéntico, hidrocloruro de (+) 3-difluorometil-3-amino-2-piperidona (96 mg) produjo monohidrocloruro de ácido

10 (-) 2-difluorometil-2,5-diaminopentanóico (56, mg)  $(\alpha\alpha)_{\text{D}} = - 10^\circ$ ,  $\text{C} = 0,7$  MeOH, punto de fusión  $> 244^\circ$ .

#### EJEMPLO 9

15 ácido 2-difluorometil-2-amino-5-guanidinopentanóico.

A una solución de monohidrocloruro de monohidrato de ácido 2-difluorometil-2,5-diamino-pentanóico (5 gr. ó 21,13-mmoles) en NaOH 2 M (8,5 ml) se añadió de una vez hidrobromuro de etiltiuronio (7,82 gr. ó 42,26 mmoles). El

20 pH de la solución se ajustó a 10,5 con NaOH 2M y se mantuvo a aquel valor durante 4 días. La mezcla de reacción entonces se neutralizó a un  $\text{pH} = 7$  con 1M HCl y se concentró a presión reducida. El residuo se hizo pasar sobre

25 una columna de Amberlite IR 120  $\text{H}^+$ . La elución con  $\text{NH}_4\text{OH}$  2M produjo ácido 2-difluorometil-2-amino-5-guanidinopentanóico, que se recristalizó desde  $\text{H}_2\text{O}/\text{EtOH}$  (2,3- gr.)

30 punto de fusión  $257^\circ\text{C}$ .

EJEMPLO 10

Hexanoato de metil-2-difluorometil-2,6-dibenzaldimina.

A una solución de diisopropilamida de litio (60 mmoles) preparada a pie de laboratorio en tetrahidrofurano, en-  
friada a  $-78^{\circ}\text{C}$ , magnéticamente agitada y mantenida bajo  
nitrógeno, se añadió lentamente una solución de metil-2,6-  
dibenzaldimina hexanoato (16,82 gr. ó 50 mmoles) en THF  
seco (60 ml.). Se dejó subir la mezcla de reacción a tem-  
peratura ambiente durante un periodo de 2 horas y después  
rápidamente se calentó a  $40^{\circ}\text{C}$ . La admisión de nitrógeno  
se reemplazó por un matraz lleno con  $\text{ClCHF}_2$  (1 litros). La  
mezcla de reacción se mantuvo durante la noche a tempera-  
tura ambiente con agitación y después se hidrolizó con  
agua. La extracción usual con éter produjo metil-2-difluo-  
rometil-2,6-dibencilidenoamino hexanoato.

EJEMPLO 11

dihidrocioruro de metil-2-difluorometil-2,6-diaminohexa-  
noato.

Una solución de metil-2-difluorometil-2,6-dibenzaldimina  
hexanoato (15,4 gr. ó 40 mmoles) en éter (20 ml.) se agi-  
tó magnéticamente con ácido clorhídrico 2N (110 ml.) du-  
rante 1 hora. La usual extracción con éter y evaporación  
a sequedad de la fase acuosa produjo dihidrocioruro de  
metil-2-difluoro-metil-2,6-diamino hexanoato (9,15 gr.)  
85% que se cristalizó desde metanol, éter, punto de fusión:  
 $207^{\circ}\text{C}$ .

1

207°C.

EJEMPLO 12

hidrocloruro de ácido 2-difluorometil-2,6-diaminohexanóico.

5

Una solución de dihidrocloruro de metil-2-difluorometil-2,6-diaminohexanoato (4 gr., 14 mmoles) en HCl concentrado se trató a reflujo durante 20 horas. Después de evaporación a sequedad y decoloración con carbon vegetal, el sólido pálido obtenido se disolvió en etanol absoluto. El pH de la solución se ajustó a 4,5 con una solución de trietilamina (M) en etanol absoluto, después de lo cual se precipitó el monohidrocloruro de  $\alpha$ -difluorometil-lisina. La recristalización desde agua/etanol produjo hidroc-

10

cloruro de  $\alpha$ -difluorometil lisina, analíticamente puro como cristales blancos. Punto de fusión > 260°C. (dec.).

15

EJEMPLO 13

dihidrocloruro de metil 2-clorometil-2,6-diaminohexanoato.

20

Una suspensión de hidrocloruro de ácido 2,6-diaminohexanóico (18,26 gr. 100 mmoles) en metanol seco (100 ml.) se saturó con ácido clorhídrico gaseoso y se calentó a reflujo durante 2 horas. Al enfriar, se cristalizó en la mezcla de reacción el dihidrocloruro de metiléster de lisina.

25

A una suspensión enfriada en hielo de dihidrocloruro de metil 2,6-diaminohexanoato (4,66 gr., 20 mmoles) en cloruro de metileno (50 ml.) se añadió benzaldehído (4,04

30

40 mmoles) y después, a gotas, una solución de trietila-

1 mina (4,24 gr. 40 mmoles) en cloruro de metileno (50 ml.),  
La mezcla de reacción se dejó reposar durante la noche a  
temperatura ambiente con agitación y después se concentró  
a presión reducida. La elaboración usual en éter produjo  
5 amino hexanoato de metil-2,6-dibencilideno, como un resi-  
duo oleoso.

A una solución de diisopropilamida de litio (10 mmoles)  
preparado a pie de laboratorio desde una solución de di-  
sopropilamina 1N en tetrahidrofurano y una solución de bu-  
10 til litio 2N en hexano) en tetrahidrofurano y hexametilfos-  
forotriamida (2,5 ml.) enfriado a  $-78^{\circ}\text{C}$ , agitada magnéti-  
camente y mantenida bajo nitrógeno, se añadió lentamente  
una solución de amino-hexanoato de metil-2,6-dibencilideno  
15 (3,365 gr. 10 mmoles) en tetrahidrofurano seco (20 ml.).  
La mezcla de reacción se mantuvo bajo agitación a  $-78^{\circ}\text{C}$   
durante 1/2 hora y después se añadió rápidamente una so-  
lución de clorobromometano (1,3 gr., alrededor de 10 mmo-  
20 les) en tetrahidrofurano seco (10 ml.). La temperatura se  
dejó aumentar lentamente a temperatura ambiente y se con-  
tinuó la agitación durante la noche. La mezcla de reacción  
se enfrió con agua. La elaboración usual produjo metil-2-  
25 clorometil-2,6-dibencilidenoamino-hexanoato como un resi-  
duo oleoso.

A una solución de aminohexanoato de metil-2-clorometil-2,6-  
30 dibencilideno (2,85 gr., 7,4 mmoles) en éter (6 ml.), 1N

1 ácido clorhídrico (20 ml.) se añadió con vigoroso agita-  
 ción. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a  
 temperatura ambiente y después se extrajo de la manera  
 usual. La fase acuosa se evaporó a sequedad bajo vacío y  
 5 produjo dihidrocloruro de metil-2-clorometil-2,6-diamino-  
 hexanoato como un residuo oleoso e hidrosκόpico, (2,05 gr.  
 90%)  $\int$ nmr ( $D_2O$ ): 4,05 (2H, q)- $CH_2Cl$ : 3.87 (3H, s)- $CO_2Me$ ;  
 3,03 (2H, ancho t.  $J = 7H_z$ ) $H_2N-CH_2-$ .

10 EJEMPLO 14

monoclorhidrato de ácido 2-clorometil-2,6-diaminohexa-  
 nólico.

Una solución de dihidrocloruro de metil-2-clorometil-2,6-  
 15 diamino hexanoato (2,05 gr., 7,3 mmoles) en ácido clor-  
 hídrico concentrado (10 ml.) se calentó a reflujo durante  
 18 horas. Concentración bajo vacío seguida de tratamiento  
 con carbón vegetal produjo un residuo oleoso (2,1 gr.) que  
 se disolvió en metanol seco. Después de adición de óxido  
 20 de propileno hasta que el pH llegará 3-4, se precipitó  
 monoclorhidrato de ácido 2-clorometil 2,5-diaminohexanólico  
 en la mezcla de reacción (1,25 gr. ó 75%). La rescrista-  
 lización desde agua/etanol produjo monoclorhidrato de  
 25 ácido 2-clorometil-2,6-diaminohexanólico analíticamente  
 puro, como cristales blancos. Punto de fusión  $> 216^\circ$  (dec).

EJEMPLO 15

ácido 2-difluorometil-2,5-diaminopentanólico.

30

1      Bajo nitrógeno se añadió una solución (500 ml.) de 2M butillitio en hexano a una solución agitada de 143,1 ml. de diisopropilamina en 1,5 litros de tetrahidrofurano a -78°C

5      después de lo cual se añadieron 261 gr. (0,81 mol) de metil éster de dibenzaldimina de ornitina en 1,5 litros de tetrahidrofurano. Después de completar la adición, la temperatura de reacción se elevó a 40°C y se mantuvo entre 40° y 50°C durante 3 horas, durante cuyo tiempo se hizo burbujear gas de clorodifluorometano a través de la mezcla con agitación. La mezcla de reacción entonces se trató con una solución saturada de cloruro sódico. El material orgánico se extrajo con éter y el extracto de éter se lavó varias veces con solución de cloruro sódico. Se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó para dar un aceite viscoso. El aceite se agitó con 1N HCl (1,5 litros) durante 3 horas, la mezcla se extrajo varias veces con cloroformo y la solución acuosa se evaporó a sequedad. El

10      residuo oleoso se hizo refluir con ácido clorhídrico 12N (1,5 litros) durante 16 horas; la solución refrigerada se clarificó por extracción con cloroformo antes de la concentración, decoloración (carbón vegetal) y ulterior concentración hasta alrededor de 750 ml. El pH de la solución se ajustó a 3,5 por la adición de trietilamina, la solución se trató de nuevo con carbón vegetal antes de

15      concentración hasta alrededor de 500 ml. y dilución con

20

25

30

1 7-8 litros de acetona. El producto precipitado se separó  
por filtración y se lavó con etanol. El producto crudo se  
recristalizó disolviendo en alrededor de 150 ml. de agua  
caliente y tratamiento de la solución con etanol caliente  
5 (450 ml.). Al enfriar, se separaron cristales de monohi-  
drato de hidrocioruro de ácido 2-difluorometil-2,5-diami-  
nopentanóico, 71 g. (37%) punto de fusión 183°C.

#### EJEMPLO 16

##### 3-hidroximetil-3-amino-2-piperidona.

10 Hidrocioruro de ácido 2-hidroximetil-2,5-diaminopentanói-  
co (5 gr. po  $2,5 \times 10^{-2}$  moles) se suspendió en 75 ml. de  
metanol absoluto y la solución se saturó con cloruro de  
15 hidrógeno seco. La solución homogénea entonces se calentó  
a reflujo durante 48 horas. La mezcla de reacción se sa-  
turó regularmente con cloruro de hidrógeno seco. El disol-  
vente se evaporó a presión reducida y el residuo higros-  
cópico se secó bajo alto vacío (6,2 gr.) y se identificó  
20 como dihidrocioruro de metiléster de ácido 2-hidroximetil-  
2,5-diaminopentanóico por NMR. El éster 6,2 gr. Í se disol-  
vió en 100 ml. de metanol absoluto y 175 ml. de una solu-  
ción metanólica de metilato de sodio (1,15 gr. de Na ó  
25  $5 \times 10^{-2}$  moles se añadieron. La mezcla de reacción se agi-  
tó a temperatura ambiente bajo nitrógeno durante 24 horas.  
El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo  
se extrajo muchas veces con cloroformo caliente para pro-

30

1 ducir 3-hidroximetil-3-amino-2- piperidona, analíticamente  
pura (2,9 gr.) (rendimiento 81%), punto de fusión 145°C.

EJEMPLO 17

Ácido 2-clorometil-2,5-diaminopentanóico.

5 3-hidroximetil-3-amino-2-piperidona (2,8 gr. o  $1,94 \times 10^{-2}$   
moles) se añadió a una solución de cloruro de tionilo (1,4  
ml ó  $1,94 \times 10^{-2}$  moles) en dimetilformamida anhidro (20 ml.)

10 La mezcla de reacción se agitó a 80°C bajo nitrógeno du-  
rante 24 horas. Cloruro de tionilo (1,4 ml. ó  $1,94 \times 10^{-2}$   
moles) se añadió entonces y la agitación se continuó du-  
rante 2 horas. El disolvente se separó a presión reducida

15 después se disolvió en 50 ml. de ácido clorhídrico (6N) y se  
calentó a reflujo durante 2 horas. El residuo obtenido  
después de evaporación del disolvente se disolvió en eta-  
nol absoluto (100 ml) y se trató con carbón vegetal. Des-  
pués de filtración el volumen final del filtrado se ajustó

20 a 250 ml. con etanol absoluto y 19,5 ml. de una solu-  
ción de trietilamina 1N en etanol absoluto se añadió. La  
mezcla de ácido 2-hidroximetil-2,5-diaminopentanóico y de  
hidrocloruro de ácido 2-clorometil-2,5-diaminopentanóico,  
25 que se precipitó, se separó por filtración y lavó con 100  
ml. de etanol, 450 ml. de clorofarmo y 250 ml. de éter.

30 El filtrado se dejó reposar a 4°C durante 24 horas, des-  
pués de lo cual se cristalizó hidrocloruro de ácido 2-clo-

1 rometil-2,5-diaminopentanóico contaminado con una traza  
de hidrocioruro de ácido 2-hidroximetil-2,5-diaminopenta-  
nóico. La mezcla de hidrocioruro de ácido 2-hidroximetil-  
2-5-diaminopentanóico y de hidrocioruro de ácido 2-cloro-  
5 metil-2,5-diaminopentanóico se disolvió en ácido clorhí-  
drico y se repitió tres veces el mismo procedimiento de  
purificación. Los tres lotes de hidrocioruro de ácido cru-  
do 2-clorometil-2,5-diaminopentanóico (1,8 gr.), se reco-  
10 gieron y cristalizaron desde agua (3,5 ml.) y etanol (17,5  
ml.) para dar 1,3 gr. de hidrocioruro de ácido 2-clorome-  
til-2,5-diaminopentanóico analíticamente puro (rendimiento  
56%) punto de fusión 140-142°C).

EJEMPLO 18

Hidrocioruro de 3-amino-3-clorometil-2-piperidona.

A una solución de 3-hidroximetil-3-amino-2-piperidona  
(7 gr. o 0,049 mol) en dimetilformamida anhidra (50 ml.)-  
se añadió un equivalente de cloruro de tionilo (3,6 ml.).  
20 La mezcla de reacción se agitó a 80°C bajo nitrógeno. Des-  
pués de 24 horas se añadió otro equivalente de cloruro de  
tionilo (3,6 ml.) y se continuó la agitación durante 2  
horas. Entonces el disolvente se separó a presión reducida.  
25 La trituración del residuo semisólido con cloroformo (2 x 30  
ml.) dejó 2,1 gr. de hidrocioruro cristalino, analíticamen-  
te puro, de 3-amino-3-clorometil-2-piperidona, punto de  
fusión 230°C.

EJEMPLO 19

Ácido 2-amino-5-benciloxicarbonilaminopentanóico.

Una solución de monohidrocloreuro de ácido 2,5-diaminopentanóico (16,9 gr.) y carbonato de cobre (30 gr.) en 750 ml. de agua se calentó a temperatura de reflujo durante 4 horas. El material insoluble se separó por filtración y se lavó con agua caliente. Se dejó enfriar el filtrado a temperatura ambiente, después se añadió bicarbonato sódico (30 gr.) seguido de la adición de una solución de bencilcloroformato (25,6 gr.) en 750 ml. de acetona. La mezcla de reacción se agitó durante la noche. El precipitado se separó por filtración, se lavó con agua y después se resuspendió en agua caliente (300 ml.). Se hizo burbujear gas de sulfuro de hidrógeno en la solución durante 2 horas. La solución entonces se aciduló con ácido clorhídrico concentrado (7,5 ml) y el precipitado negro se separó por filtración. El pH del filtrado se ajustó a 6, después de lo cual se precipitó ácido 2-amino-5-benciloxicarbonilaminopentanóico y se recogió.

EJEMPLO 20

difluorometilhomocistina.

Se hizo burbujear aire en una solución de  $\alpha$ -difluorometilhomocisteína (9,25 gr. ó 0,05 M) en 100 ml. de agua conteniendo algunas gotas de cloruro férrico acuoso al 1% durante varias horas. La  $\alpha$ -difluorometilhomocistina cruda,

1 que se precipitó, se separó por filtración y después se  
 2 redisolvió en agua por adición de ácido clorhídrico con-  
 3 centrado. La neutralización de la solución por adición  
 4 a gotas de amoníaco concentrado a un pH de alrededor de 4,  
 5 precipitó  $\alpha$ -difluorometilhomocistina.

EJEMPLO 21

$\alpha$ -difluorometil-S-bencilhomocisteina.

Una mezcla de  $\alpha$ -difluorometilmetionina (0,2 moles), ácido  
 10 clorhídrico concentrado (0,2 litros) y bencilcloruro-(23  
 ml). se calentó a temperatura de reflujo durante 24 horas.  
 La mezcla de reacción entonces se concentró a presión re-  
 ducida formando un jarabe que se disolvió en agua. La so-  
 15 lución acuosa se extrajo con éter y la fase acuosa se ca-  
 lentó con carbón vegetal y se filtró. El precipitado se  
 diluyó con agua caliente a un volumen de 100 ml y se lle-  
 vó a un pH de alrededor de 4-5 por adición de amoníaco  
 20 acuoso. Al enfriar se precipitó  $\alpha$ -difluorometil-S-bencil-  
 homocisteina y se recogió.

EJEMPLO 22

S-tritilhomocisteina.

25 En una solución de hidrocloreuro de homocisteina anhidra  
 (0,1 mol) en 60 ml. de dimetilformamida se añadieron 42 gr.  
 (0,15 mol) de tritilcloruro. La mezcla de reacción se agi-  
 tó a temperatura ambiente durante 2 días. Después de adi-  
 30 ción de solución al 10% de acetato sódico (500 ml), se

1 precipitó S-tritilhomocisteina junto con trifenilcarbinol.  
La recristalización en acetona produjo S-tritilhomocisteina  
pura.

EJEMPLO 23

5 S-benciloxicarbonilhomocisteina.

A una solución, refrigerada en hielo, de hidrocloruro de  
L-cisteina (0,1 mol) en carbonato sódico acuoso 1 molar  
(200 ml.). cubierto con éter (100 ml.) se añadió bencil-  
10 cloroformato (0,095 mol) en una porción, con vigorosa agita-  
ción. Después de 1 hora a 0°C se dejó subir la temperatura  
a 10°C y se mantuvo a aquella temperatura durante 1 hora.  
El precipitado se separó por filtración, se lavó con agua,  
15 después con acetona y se recristalizó desde ácido acético,  
para dar S-benciloxicarbonilhomocisteina.

EJEMPLO 24

20 Ácido 5-acetilamino-2-benciloxicarbonilamino-2-difluoro-  
metil pentanóico.

A una solución de 1,82 gr. (0,01 mol) de ácido 5-acetila-  
mino-2-amino-2-difluorometilapentanóico en 22 ml. de hi-  
dróxido sódico 1 molar se añadió una solución de 2 gr.  
25 (0,18 mol) de bencilcloroformato en 10 ml. de acetona. La  
mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante  
2 horas y después se neutralizó cuidadosamente a un pH de  
7, usando ácido clorhídrico, después de lo cual se preci-  
30 pitó y se recogió ácido 5-acetilamino-2-benciloxicarboni-

1 amino-2-2-difluorometilpentanóico.

EJEMPLO 25

Ácido 2-amino-5-acetilamino-2-difluorometil-1-oxopentanoamino acético.

5 A una solución de 0,25 gr. (1 mM) de ácido 5-acetilamino-2-benciloxicarbonilamino-2-difluorometilpentanóico metil éster en 4 ml. de dioxano se añadió 0,18 gr. de bencilglicinato y 0,21 gr. de dicitclohexilcarbodiimida. La mezcla de reacción se agitó durante 12 horas a temperatura ambiente, después se extrajo con etil acetato. La fase acuosa se lavó con una solución al 10% de bicarbonato, después agua y se secó sobre sulfato de magnesio. La evaporación del disolvente produjo un residuo oleoso, que se disolvió en ácido acético glacial (5 ml.). La solución entonces se hidrogenó sobre Pd/C 10% (30 mg). Después de agitar la mezcla de reacción durante 12 horas a temperatura ambiente el catalizador se separó por filtración. El filtrado se diluyó con tolueno y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de intercambio de iones sobre una columna activa de Amberlite IR 120 para dar ácido 2-amino-5-acetilamino-2-difluorometil-1-oxopentanoaminoacético.

EJEMPLO 26

Ácido 2-acetilamino-5-(2-aminopropionilamino)-2-difluorometil-pentanóico.

1 A una solución de 0,5 gr. de ácido 2-acetilamino-5-benciloxi-  
carbonilamino-2-difluorometilpentanóico en 4 ml. de  
dimetilformamida se añadió 0,27 gr. de bencilbromo y 0,4  
5 ml. de dicitclohexilamina. La mezcla de reacción se agitó  
durante 12 horas y después el precipitado se separó por  
filtración. El filtrado se evaporó a presión reducida y  
el residuo se repartió entre etilacetato y agua. La fase  
orgánica se lavó con ácido clorhídrico acuoso, a agua, 5%  
10 de bicarbonato sódico, agua y salmuera, después se secó  
sobre sulfato de magnesio. El disolvente se evaporó y el  
residuo se calentó en 5 ml. de ácido trifluoroacético du-  
rante 1 hora a temperatura ambiente. El exceso de ácido  
15 trifluoroacético entonces se desprendió a presión reduci-  
da. El residuo se suspendió en 5 ml. de éter y se añadió  
una solución de N-benciloxycarbonil-O-etoxycarbonilalanina  
(0,4 g.) y trietilamina (0,2 gr.) en 5 ml. de éter. Se  
20 continuó la agitación durante la noche a temperatura am-  
biente. El disolvente se evaporó. El residuo en forma de  
jarabe resultante se disolvió en ácido acético glacial y la  
solución se hidrogenó sobre Pd/C 10% (30 mg) durante 12  
25 horas. El catalizador entonces se separó por filtración.  
El filtrado se concentró y el residuo se purificó por  
cromatografía de intercambio de iones sobre una columna  
ácida de Amberlite IR 120 para dar ácido 2-acetilamino-  
30 5-(2-aminopropionilamino)-2-difluorometilpentanóico.

EJEMPLO 27

Ácido 2-acetilamino-5-amino-2-difluorometil-1-oxopentanoa-  
minoacético.

Una solución de 0,25 gr. de 2-acetilamino-5-benciloxicar-  
bonilamino-2-difluorometilpentanóico en 4 ml. de dioxano  
se trató a 0°C con 0,11 gr. de etilcloroformato y 0,1 gr.  
de trietilamina. La mezcla de reacción se agitó a 0°C du-  
rante 1 hora, después de lo cual se añadió 0,18 gr. de  
bencilglicinato. La mezcla de reacción se agitó durante  
12 horas adicionales, después se extrajo con etilacetato.  
La fase orgánica se lavó con una solución de bicarbonato,  
después agua y se secó sobre sulfato de magnesio. La eva-  
poración del disolvente dió un residuo oleoso, que se di-  
solvió en ácido acético glacial (5 ml.). La solución en-  
tonces se hidrogenó sobre Pd/C 10% (30 mg.). Después de  
agitar la mezcla de reacción durante 12 horas, el catali-  
zador se separó por filtración. El filtrado se diluyó con  
tolueno y se concentró a presión reducida. El residuo se  
purificó por cromatografía de intercambio de iones sobre  
una columna ácida de Amberlite IR 120 para dar ácido 2-  
acetilamino-5-amino-2-difluorometil-1-oxopentanoaminoacé-  
tico.

EJEMPLO 28

Metilester de ácido 5-acetilamino-2-difluorometil-2-pro-

1 propionilaminopentanóico.

A una solución de 0,47 gr. de metiléster de ácido 5-acetilamino-2-amino-2-difluorometilpentanóico en 10 ml. de éter se añadió simultáneamente, a 0°C, 0,18 gr. de propionilcloruro y 0,2 gr. de trietilamina. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas, después se extrajo con etilacetato. La fase orgánica se lavó con una solución de bicarbonato sódico, agua, después salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio. La evaporación del disolvente dió metiléster de ácido 5-acetilamino-2-difluorometil-2-propionilaminopentanóico.

EJEMPLO 29

15 Ácido 2-a etilamino-2-difluorometil-5-guanidinopentanóico.

A una solución de ácido 2-acetilamino-5-amino-2-difluorometilpentanóico (0,45 gr.) en 4 ml. de hidróxido sódico acuoso 0,5 M, se añadió 1,8 gr. de etiltioutonihidrobromuro. El pH de la solución se ajustó a 9 con una solución de hidróxido sódico y se mantuvo a este pH durante 24 horas. La mezcla de reacción entonces se neutralizó a un pH de 7 con ácido clorhídrico y se aisló ácido 2-acetilamino-2-difluorometil-5-guanidinopentanóico por cromatografía de intercambio de iones sobre una resina Amberlite IR 120.

EJEMPLO 30

30 Acido 2-amino-5-benciloxicarbonilamino-2-difluorometil-

1 pentanóico.

5 A una solución de la sal de cobre de ácido 2-difluorometil-  
2,5-diaminopentanóico en agua, preparada haciendo reaccio-  
nar hidrocioruro de monohidrato de ácido 2-difluorometil-  
10 2,5-diaminopentanóico (2,4 gr.) con carbonato de cobre  
(6 gr.), se añadió lentamente a 0°C con agitación, 1,1 gr.  
de bencilcioroformato. La mezcla de reacción se agitó du-  
rante un periodo adicional de 3 horas a temperatura am-  
biente, después de lo cual se hizo pasar sulfuro de hi-  
15 drógeno a través de la solución hasta que quedó incolora.  
El precipitado se separó por filtración y el pH de la so-  
lución acuosa se ajustó a 6 por la adición de ácido clor-  
hídrico. Después de concentración se obtuvo ácido 2-amino-  
5-benciloxicarbonilamino-2-difluorometilpentanóico.

20 Por el procedimiento arriba indicado, sólo usando ter-  
ciario-butoxicarbonilaciuro, acetilcioruro o benzoilcioro-  
ruro en lugar de bencilcioroformato, dió respectivamente  
ácido 2-amino-5-terciario-butoxicarbonilamino-2-difluoro-  
metilpentanóico, ácido 5-acetilamino-2-amino-2-difluoro-  
metilpentanóico y 2-amino-5-benciloxicarbonilamino-2-di-  
25 fluorometilpentanóico.

EJEMPLO 31

Ácido 2-acetilamino-5-amino-2-difluorometilpentanóico.

30 A una solución de 2,9 gr. de ácido 2-amino-5-terciario-  
butoxicarbonilamino-2-difluorometilpentanóico en 10, 5 ml.

1 de hidróxido sódico 1 M, se añadió, a 0°C, simultáneamente  
0,19 gr. de acetilcloruro y 5 ml. de hidróxido sódico acuoso  
5 2 M. La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas a  
temperatura ambiente. La solución acuosa alcalina entonces  
se ajustó a un pH de 2 con ácido clorhídrico y se extrajo  
con etilacetato. Después de la elaboración usual, el dis-  
10 solvente se evaporó y el residuo se recibió en ácido tri-  
fluoroacético. Después de concentración y purificación por  
cromatografía de intercambio de iones sobre una resina,  
se obtuvo ácido 5-amino-2-acetilamino-2-difluorometilpen-  
tanóico.

EJEMPLO 32

15 Acido 5-amino-2-difluorometil-2-(2-aminopropionilamino)-  
nentanóico.

A una solución de 3,2 gr. de ácido 2-amino-5-benciloxicar-  
bonilamino-2-difluorometilpentanóico en 10 ml. de hidró-  
20 xido sódico acuoso 1 M se añadió, a 0°C, simultáneamente  
una solución de terciario-butoxicarbonilaciuro, preparado  
de 3 gr. de terciario-butoxicarbonilhidrazina, y una so-  
lución de 5,5 ml. de hidróxido sódico acuoso 2M. La mezcla  
de reacción se agitó durante la noche, después se extrajo  
25 dos veces con 50 ml. de éter. La solución acuosa alcalina  
entonces se ajustó a un pH 2 con ácido clorhídrico y se  
extrajo con etil acetato. La elaboración usual dió un re-  
siduo sólido, que se disolvió en 15 ml. de dimetilformamida  
30

1       seca y se trató a temperatura ambiente con 1,7 gr. de ben-  
cilibromuro en presencia de 2 ml. de dicitclohexilamina. La  
mezcla de reacción se agitó durante 14 horas y después se  
5       separó por filtración el precipitado. El filtrado se eva-  
poró a presión reducida. El residuo resultante se repartió  
entre 100 ml. de etilacetato y agua. La fase orgánica se  
lavó sucesivamente con 20 ml. de ácido clorhídrico acuoso  
1 normal, 20 ml. de agua y 20 ml. de bicarbonato sódico  
10       acuoso al 5%, 20 ml. de agua y 50 ml. de salmuera, después  
se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se evaporó  
y el residuo se recibió en 10 ml. de ácido trifluoroacéti-  
co.

15       Después de 1 hora a temperatura ambiente se desprendió el  
exceso de ácido trifluoroacético a presión reducida y el  
residuo se recibió en una solución saturada de bicarbo-  
nato sódico y se extrajo con 50 ml. de éter. La fase de éter  
20       se  
secó sobre sulfato de magnesio y después se añadió a 0°C,  
a una solución de B-benciloxicarbonil-O-etoxicarbonilalala-  
nina (2 g.) en 20 ml. de éter. La agitación se continuó  
durante la noche a temperatura ambiente. El disolvente se  
25       evaporó y el residuo en forma de jarabe resultante se re-  
cibió en ácido acético glacial (20 ml.) y se hidrogenó so-  
bre Pd/C 10% (200 mg.). Después de completar la absorción  
de hidrógeno se separó el catalizador por filtración. El  
30       filtrado se concentró a presión reducida con tolueno y el

1 residuo se purificó por cromatografía de intercambio de iones sobre una resina ácida para dar ácido 5-amino-2-(2-aminopropionilamino)-2-difluorometilpentanóico.

EJEMPLO 33

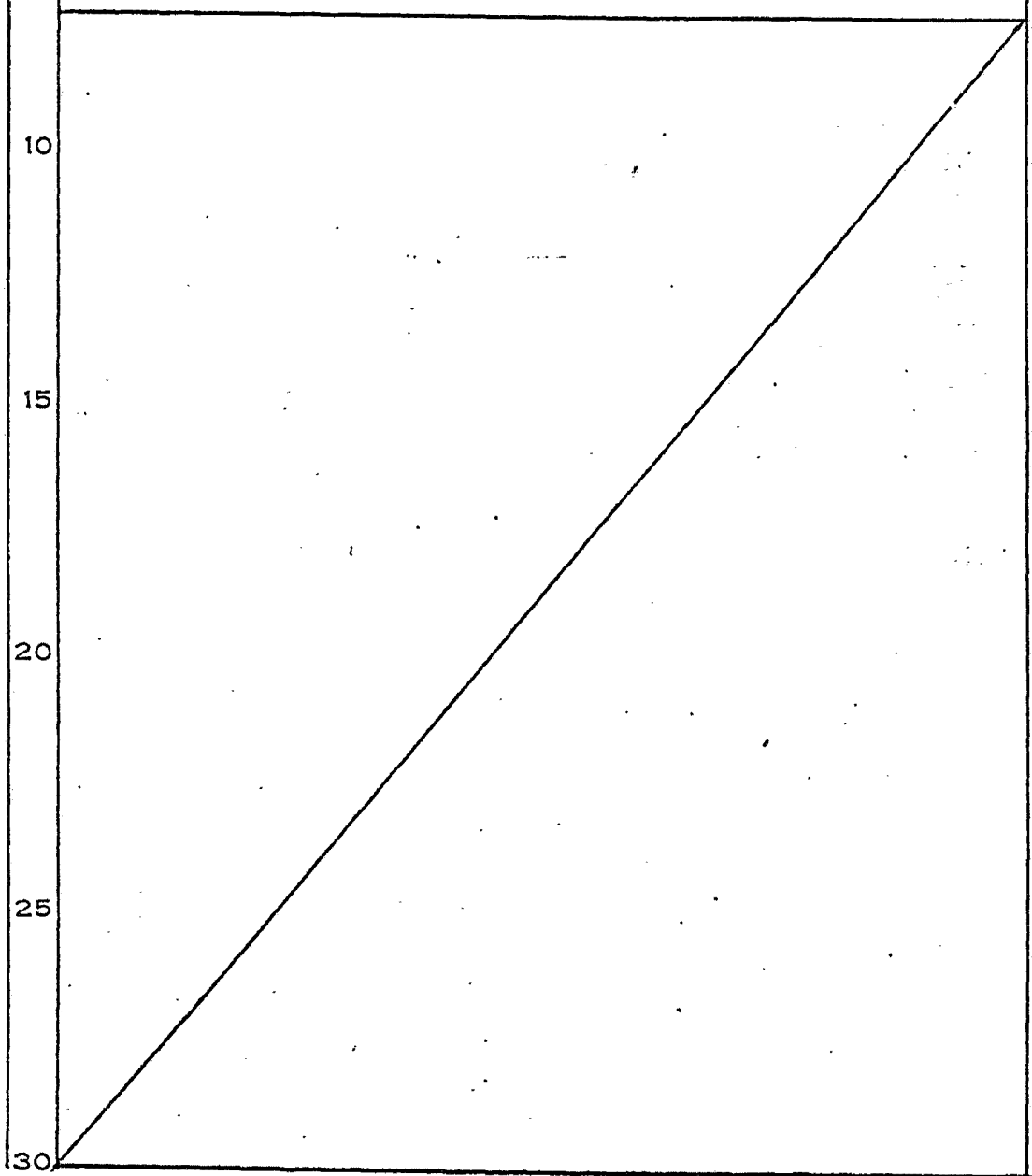
5 Ácido 2-[ (2,5-diamino-2-difluorometil-1-oxopentano)amino ]  
-propiónico.

A una solución de hidrocloreuro de monohidrato de ácido 2,5-diamino-2-difluorometilpentanóico (2,35 g) en 10 ml. de hidróxido sódico acuoso 2 M, se añadió, a 0°C, simultáneamente una solución de 10 ml. de hidróxido sódico acuoso 2 molar y una solución de terciario-butoxicarbonilaciuro, preparado de 3 gr. de terciario-butoxicarbonilhidrazina.

15 La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente y después se extrajo dos veces con porciones de 250 ml. de éter. La solución acuosa alcalina se ajustó a un pH de 2 con ácido clorhídrico y se extrajo con etilacetato. Después de elaboración usual, el disolvente se evaporó y el residuo se recibió en 40 ml. de éter seco. Después de adición de 1 gr. de trietilamina, se añadió lentamente a 0°C con agitación una solución de éter de 1 gr. de etilcloroformato. El precipitado se separó por  
20 filtración y la solución de éter se añadió inmediatamente a una solución de alanina terciario-butiléster (1,5 gr.). Se continuó la agitación durante la noche y el disolvente se evaporó. El residuo se recibió en ácido trifluoroacético.  
30

1 Después de concentración y purificación por cromatografía de intercambio de iones sobre una resina de Amberlite IR 120 se obtuvo ácido 2-[ (2,5-diamino-2-difluorometil-1-oxopentano)amino ]propiónico.

5 La presente patente de invención recaerá sobre las siguientes reivindicaciones.

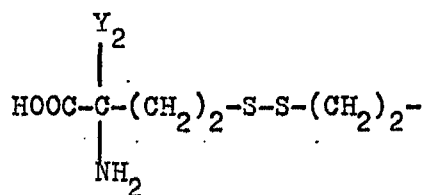


REIVINDICACIONES

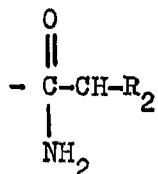
1.- Procedimiento para preparar alfa-halometil derivados de alfa-amino ácidos, de la fórmula



en que Y es FCH<sub>2</sub>-, F<sub>2</sub>CH-, F<sub>3</sub>C-, ClCH<sub>2</sub>- ó Cl<sub>2</sub>CH-, Z es β-metiltioetilo, β-tioetilo, β-benciltioetilo, S-(5'-de-soxiadenosin-5'-ilo)-S-metiltioetilo, σ-guanidinopropilo, ó R<sub>a</sub>HN(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- n es el número entero 3 ó 4 ó



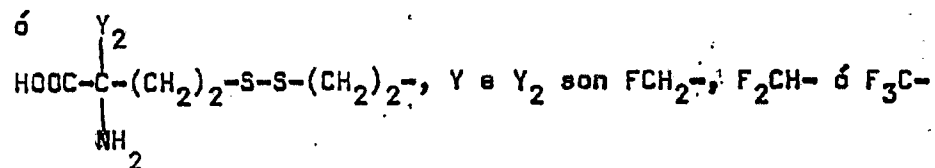
en que Y<sub>2</sub> es FCH<sub>2</sub>-, F<sub>2</sub>CH-, ó F<sub>3</sub>C-, cada uno de R<sub>a</sub> y R<sub>b</sub> es hidrógeno, alquilarbonilo, en que la mitad alquilo tiene de 1 a 4 átomos de carbono y está recta o ramificada, alcóxicarbonilo, en que la mitad alcóxi tiene de 1 a 4 átomos de carbono y es recta o ramificada, o el grupo



en que R<sub>2</sub> es hidrógeno, un grupo alquilo inferior recto o ramificado, de 1 a 4 átomos de carbono, bencilo o p-hidroxibencilo; y R<sub>1</sub> es hidroxilo, un grupo alcóxi recto o

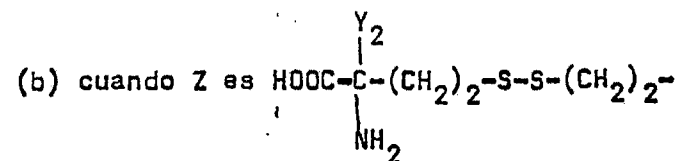
1 ramificado de 1 a 8 átomos de carbono,  $-NR_4R_5$ , en que cada uno de  $R_4$  y  $R_5$  es hidrógeno o un grupo alquilo inferior de 1 a 4 átomos de carbono, o el grupo  $-NH-\underset{\substack{| \\ R_3}}{CH}-COOH$

5 es hidrógeno, un grupo alquilo inferior recto o ramificado de 1 a 4 átomos de carbono, bencilo o p-hidroxibencilo, con las condiciones de que, cuando Z es  $\alpha$ -guanidinopropilo o  $\beta$ -metiltioetilo, Y es  $FCH_2-$ ,  $F_2CH-$ , o  $F_3C-$ ; cuando Z es  $\alpha$ -guanidinopropilo  $R_1$  es hidroxilo y cuando Z es  $\beta$ -tioetilo  $\beta$ ; benciltioetilo, S-(5'-desoxiadenosin-5'-il)-S-metiltioetilo



15 y son iguales, cada uno de  $R_a$  y  $R_b$  es hidrógeno y  $R_1$  es hidroxilo, y sus lactamos, cuando Z es  $R_aHN(CH_2)_n-$  y cada uno de  $R_a$  y  $R_b$  es hidrógeno; y sus sales farmacéuticamente aceptables y sus isómeros ópticos individuales, caracterizado porque comprende las etapas de:

20 (a) cuando Z es  $\beta$ -benciltioetilo, tratando la correspondiente  $\alpha$ -halometilmationina con cloruro de bencilo en ácido clorhídrico concentrado a temperatura de reflujo durante alrededor de 24 horas:



oxidación por aire de una solución acuosa de la correspondiente halometilhomocisteína a un pH de 4 a 8, en presencia de una cantidad catalítica de una sal férrica.

1  
5  
10  
15  
20  
25  
30

2 - Procedimiento para preparar alfa-halometil derivados de alfa-amino ácidos.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva y consta de 72 hojas de texto foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 14 MAR. 1979

CARLOS ROEB  
P. P.

Fco.: Alfonso Sánchez