

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) FI 771518 A7

**(12) JULKISEKSI TULLUT PATENTTIHAKEMUS
PATENTANSÖKAN SOM BLIVIT OFFENTLIG
PATENT APPLICATION MADE AVAILABLE TO THE
PUBLIC**

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **771518**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
C07F

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **12.05.1977**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **12.05.1977**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **15.11.1977**

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date **12.06.2019**

(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet - Priority

14.05.1976 GB 7620014

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • F Hoffmann-La Roche & Co. AG, Basel, Switzerland, SVEITSI, (CH)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Atherton, Frank Ratcliffe, United Kingdom, ISO-BRITANNIA, (GB)

2 • Hall, Michael John, United Kingdom, ISO-BRITANNIA, (GB)

3 • Hassall, Cedric Herbert, United Kingdom, ISO-BRITANNIA, (GB)

4 • Lambert, Robert Wilson, United Kingdom, ISO-BRITANNIA, (GB)

5 • Ringrose, Peter Stuart, United Kingdom, ISO-BRITANNIA, (GB)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

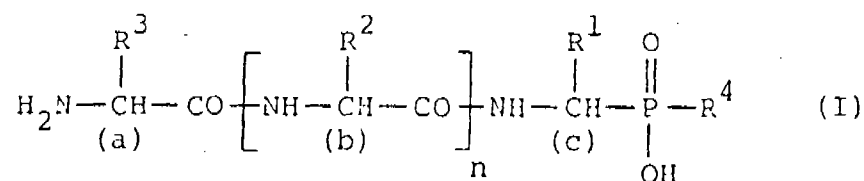
Peptidijohdannaisia ja menetelmä niiden valmistamiseksi

Peptidderivat och förfarande för deras framställning

Peptidijohdannaisia ja menetelmä niiden valmistamiseksi - Peptidderivat och förfarande för deras framställning

Tämä keksintö koskee uusia peptidijohdannaisia, erityisesti fosfoni- ja fosfiinihappojen johdannaisia, menetelmää niiden valmistamiseksi ja näitä yhdisteitä sisältäviä farmaseuttisia valmisteita.

Keksinnön mukaiset peptidijohdannaiset ovat yhdisteitä:



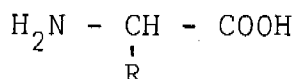
jossa n merkitsee lukua 1, 2 tai 3;

R^1 , R^2 ja R^3 vastaavat proteiineissa normaalisti esiintyvien α -aminohappojen tähteitä siten rajoittaen, että R^3 ei ole koskaan vety ja vastaa metyyliryhmää kun $n = 1$;

R^4 merkitsee hydroksia tai metyyliä ja jolloin konfiguraatiot ovat C-atomin (a) kohdalla, D, C-atomin (b) kohdalla L ja C-atomin (c) kohdalla R

(mikäli R^2 ja $R^1 \neq$ vety), ja niiden fysiologisesti hyväksyt-
täviä suoloja.

Kuvauksessa käytetyn ilmaisan "proteiineissa normaalisti esiintyvän α -aminohapon tähde" tarkoituksena on vastata α -amino-
hapon, jonka yleiskaava on:



jollaisena se normaalisti esiintyy proteiineissa, tähdettä R. Jos esimerkiksi aminohappo on glysiini, R vastaa vetyatomia, ja jos aminohappo on alaniini, R vastaa metyyliiryhmää. Valiinin yhteydessä R on isopropyyliiryhmä, leusiinin yhteydessä isobutyyliryhmä, glutamiinihapon yhteydessä 2-karboksietyyliryhmä ja fenyylialaniinin yhteydessä bentsyyliryhmä. R voi kuitenkin lisäksi olla liittynyt α -amino-
atomiin ja olla typpipitoisen renkaan osana, kuten esimerkiksi proliinissa ja pyroglutamiinihapossa.

Siinä tapauksessa, että $R^1 \neq$ vety, konfiguraatio on hiili-
atomin (c) kohdalla R, se on konfiguraatio, joka saadaan muodostumaan korvaamalla luonnosta saatavan L-aminohapon karboksyyliiryhmä fosfori-
tähteellä.

Jos n merkitsee kaavassa I lukua 2 tai 3, substituentti R^2
voi vastata samoja tai erilaisia α -aminohappotähteitä.

Ensisijaisia kaavan I mukaisia yhdisteitä ovat yhdisteet, joissa R^4 vastaa hydroksiryhmää. Ensisijaisia ovat myös kaavan I mukaiset yhdisteet, joissa R^1 vastaa metyyliiryhmää, samoin kuin yhdisteet, joissa R^2 vastaa metyyliiryhmää ja R^3 metyyli-, isopropyyli- tai isobutyyliryhmää.

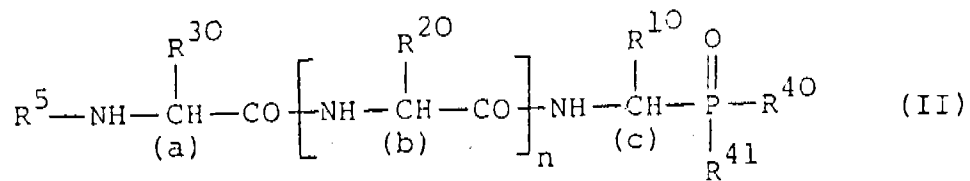
Esimerkkejä kaavan I mukaisista yhdisteistä ovat seuraavat yhdisteet:

(1R)-1-(D-alanyyli-L-alanyyliamino)-etyylifosfonihappo,
(1R)-1-(D-alanyyli-L-alanyyli-L-alanyyliamino)-etyylifosfonihappo,
(1R)-1-(D-valyyli-L-alanyyli-L-alanyyliamino)-etyylifosfonihappo,
(1R)-1-(D-leusyyli-L-alanyyli-L-alanyyliamino)-etyylifosfonihappo ja

(1R)-1-(D-alanyyli-L-alanyyli-L-alanyyli-L-alanyyliamino) -etyyli-fosfonihappo.

Kaavan I mukaisia peptidijohdannaisia ja niiden fysiologisesti hyväksyttäviä suoloja voidaan keksinnön mukaisesti valmistaa siten, että

a) yhdisteestä, jonka kaava on:



jossa

n on sama kuin edellä ja konfiguraatiot C-atomien (a), (b) ja (c) kohdalla samat kuin edellä on määritetty;

R^5 vastaa vetyä tai aminosuojaryhmää;

R^{10} , R^{20} ja R^{30} vastaavat proteiineissa normaalisti esiintyvien α -aminohappojen tähteitä, edellä esitetyin analogisin rajoituksin, ja jolloin mahdollisesti esiintyvät aminoryhmät samoin kuin muut reaktiokykyiset ryhmät ovat haluttaessa suojattuina;

R^{40} merkitsee metyyli-, hydroksi- tai pienalkoksisuojaryhmää, ja

R^{41} hydroksi- tai pienalkoksisuojaryhmää,

lohkaistaan tunnetulla tavalla suojaryhmä (t) tai

b) kaavan I mukaisesta (R,S)-diastereomeeriseoksesta eristettään tunnetulla tavalla R-diastereomeerit ja haluttaessa saatu kaavan I mukainen yhdiste muutetaan fysiologisesti hyväksyttäväksi suolaksi.

Yksi tai useampi kaavan II mukaisen yhdisteen tähteissä R^{10} , R^{20} ja R^{30} olevista aminoryhmistä voi olla suojattu, jolloin kysymyksen tulevat peptidikemian tunnetut aminosuojaryhmät. Erityisen sopivia aminosuojaryhmiä ovat aralkoksikarbonyyliryhmät, etenkin bentsyylioksikarbonyyli- ja tert.-butoksikarbonyyliryhmä. Aminosuojaryhminä

tulevat kuitenkin kysymykseen myös formyyli-, trityyli- tai tri-fluoriasetyylitähteet. Kaavan II mukaisen yhdisteen tähteissä R^{10} , R^{20} ja R^{30} oleva karboksi- tai hydroksiryhmä voi olla suojattu tavallisilla karboksyyli- tai hydroksyyli-suojaryhmillä. Karboksyyli-ryhmä voidaan suojata esimerkiksi muuttamalla se alkyyliesteri- tai aralkyyliesterifunktioksi, esimerkiksi tert.-butyyliesteriksi tai bentsyyliesteriksi. Hydroksiryhmä voidaan suojata esimerkiksi aralkoksi-karbonyylitähteellä, esim. bentsyylioksikarbonyylitähteellä, alkanoyylitähteellä, esim. asetyyli- tai propionyyli- tai aroyylitähteellä, esim. bentsoyylitähteellä, alkyylitähteellä, esim. tert.-butyyli- tai aralkyylitähteellä, esim. bentsyyli- tai aroyyli- tai alkyylitähteellä, esim. bentsyyli- tai aroyyli- tai alkyylitähteellä. Muiden reaktiokykyisten ryhmien, joita voi olla substituenttien R^{10} , R^{20} ja R^{30} osina, suojaaminen voi tapahtua tunnetulla tavalla. Yleiskaavan II yhteydessä mainitun, tähteenä R^5 esitetyn suojaryhmän osalta kysymyksessä voi olla mielivaltainen, edellä tähteiden R^{10} , R^{20} ja R^{30} yhteydessä jo mainittu aminosuojaryhmä.

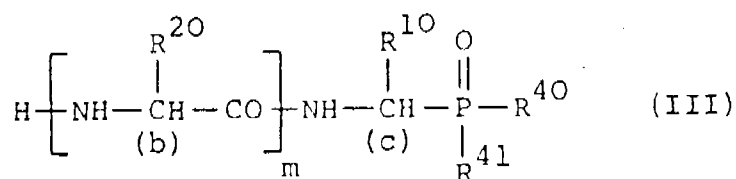
Kaavan II mukaisen yhdisteen suojaryhmien lohkaaisu voidaan suorittaa tunnetulla tavalla, so. menetelmillä, joita nykyisin todella käytetään suojaryhmien lohkaamiseen tai selostetaan kirjallisuudessa. Siten esimerkiksi aralkoksi-karbonyylitähte, esim. bentsyylioksikarbonyyli- tai tert.-butoksi-karbonyyli-ryhmä voidaan lohkaista hydrolyyttisesti, esimerkiksi käsittelemällä bromivedyn ja jääetikkahapon seoksella. Aralkoksi-karbonyylitähte, esim. bentsyylioksikarbonyyli- tai tert.-butoksi-karbonyyli-ryhmä voidaan lohkaista kloorivedyllä dioksaanissa. Tähteenä R^{40} ja/tai R^{41} esiintyvä pieni alkoksiryhmä voi olla suora- tai sivuketjuinen ja siinä voi olla lähinnä 1-6 hiiliatomia (esim. metoksi, etoksi, propoksi, isopropoksi, butoksi jne.) ja se muutetaan hydroksiryhmäksi käsittelemällä bromivedyn ja jääetikan seoksella tai käsittelemällä trimetyylikloorisilaanin kanssa ja suorittamalla sen jälkeen hydrolysointi vedessä. On selvää, että, vaatimuksista riippuen, suojaryhmien lohkaaisu voi tapahtua yhdessä ainoassa reaktiovaiheessa tai useammassa vaiheessa.

Yleiskaavan I mukaisen R,S-diastereomeeri-yhdisteen erottaminen diastereomeereikseen ja R-diastereomeerien talteenotto voidaan suorittaa tunnetuin menetelmin, esim. fraktiokiteyttämällä tai suur-

paine-nestekromatografian avulla.

Kaavan I mukaiset yhdisteet ovat amfoteerisiä ja muodostavat suoloja fysiologisesti hyväksyttävien vahvojen happojen (esim. metaanisulfonihapon, p-tolueenisulfonihapon, suolahapon, bromivetyhapon, rikkihapon) kanssa ja fysiologisesti hyväksyttävien emästen (esim. natriumhydroksidin) kanssa.

Yleiskaavan II mukaisia lähtöyhdisteitä voidaan valmistaa tunnetulla tavalla esimerkiksi kondensoimalla yhdiste, jonka yleiskaava on:



jossa m merkitsee lukua 0, 1, 2 tai 3 ja

R^{10} , R^{20} , R^{40} ja R^{41} , samoin kuin konfiguraatiot C-atomien (b) ja (c) kohdalla, ovat edellä määriteltäviä, sopivalla tavalla suojatun α -aminohapon, sopivalla tavalla suojatun di-, tri- tai tetrapeptidin tai tällaisen yhdisteen reaktiokykyisen johdannaisen kanssa.

Siten kaavan III mukainen yhdiste, jossa $m = 0$, voidaan kondensoida sopivalla tavalla suojatun dipeptidin tai sen reaktiokykyisen johdannaisen kanssa kaavan II mukaiseksi yhdisteeksi, jossa $n = 1$, tai sopivalla tavalla suojatun tripeptidin tai sen reaktiokykyisen johdannaisen kanssa kaavan II mukaiseksi yhdisteeksi, jossa $n = 2$, tai sopivalla tavalla suojatun tetrapeptidin tai sen reaktiokykyisen johdannaisen kanssa kaavan II mukaiseksi yhdisteeksi, jossa $n = 3$.

Toisaalta kaavan III mukainen yhdiste, jossa $m = 1$, voidaan kondensoida sopivalla tavalla suojatun α -aminohapon tai α -aminohapon reaktiokykyisen johdannaisen kanssa kaavan II mukaiseksi yhdisteeksi, jossa $n = 1$, tai sopivalla tavalla suojatun dipeptidin tai sen reaktiokykyisen johdannaisen kanssa kaavan II mukaiseksi yhdisteeksi, jossa $n = 2$, tai sopivalla tavalla suojatun tripeptidin tai sen reaktiokykyisen johdannaisen kanssa kaavan II mukaiseksi yhdisteeksi, jossa $n = 3$.

Kaavan III mukainen yhdiste, jossa $m = 2$ voidaan myös kondensoida sopivalla tavalla suojatun α -aminohapon tai sen reaktiokykyisen johdannaisen kanssa kaavan II mukaiseksi yhdisteeksi, jossa $n = 2$, tai sopivalla tavalla suojatun dipeptidin tai sen reaktiokykyisen johdannaisen kanssa kaavan II mukaiseksi yhdisteeksi, jossa $n = 3$.

Lopuksi kaavan III mukainen yhdiste, jossa $m = 3$ voidaan kondensoida sopivalla tavalla suojatun α -aminohapon tai sellaisen hapon reaktiokykyisen johdannaisen kanssa kaavan II mukaiseksi yhdisteeksi, jossa $n = 3$.

Toisaalta kaavan II mukaisia yhdisteitä voidaan valmistaa siten, että edellä selostetut kondensoinnit suoritetaan käyttämällä kaavan III mukaista R,S-yhdistettä ja R-yhdiste eristetään saadusta R,S-tuotteesta tunnetulla tavalla, esimerkiksi kiteyttämällä, kromatograafisesti tai fraktiokiteyttämällä käyttämällä sopivia emäksiä kuten α -metyyli-bentsyyliamiinia.

Edellä mainitut kondensoinnit voidaan suorittaa menetelmin, jotka tunnetaan hyvin peptidikemian alalla, esimerkiksi menetelmällä, jossa käytetään seka-anhydridejä, aktivoituja estereitä, tai atsiditai happokloridimenetelmällä.

Erään tällaisen menetelmän mukaisesti meneteltäessä sopiva kaavan III mukainen yhdiste voidaan kondensoida sopivalla tavalla suojatun α -aminohapon tai sopivalla tavalla suojatun di-, tri- tai tetrapeptidin - kunkin toivomuksen mukaan - kanssa, jolloin päätekarboksyyli-ryhmä on osa seka-anhydridistä orgaanisen tai epäorgaanisen hapon kanssa. Tarkoituksenmukaisuussyistä tällaista aminohappoa tai tällaista di-, tri- tai tetrapeptidiä, jossa on vapaa karboksyyli-ryhmä, käsitellään tertiäärin emäksen kuten tri-(pienalkyyli)-amiinin, esim. trietyyliamiinin, tai N-etyylimorfoliinin kanssa neutraalissa orgaanisessa liuottimessa (esim. tetrahydrofuraanissa, 1,2-dimetoksietaanissa, dikloorimetaanissa, tolueenissa petrolieetterissä tai näiden liuottimien seoksessa) ja saadun suolan annetaan reagoida kloorimuurahaishappoesterin, esim. etyyli- tai isobutyyliesterin kanssa alhaisessa lämpötilassa. Saatu seka-anhydridi kondensoidaan sitten tarkoituksenmukaisuussyistä in situ kaavan III mukaisen yhdisteen kanssa.

Erään toisen menetelmän mukaisesti meneteltäessä sopiva kaavan

III mukainen yhdiste voidaan kondensoida, tarkoituksenmukaisella tavalla suojatun α -aminohapon tai tarkoituksenmukaisella tavalla suojatun di-, tri- tai tetrapeptidin - kunkin toivomuksen mukaan - kanssa, jolloin päätekarboksyyli-ryhmä on happoatsidiryhmän muodossa. Tämä kondensointi suoritetaan lähinnä neutraalissa orgaanisessa liuotimessa kuten dimetyyliformamidissa tai etyyliasetaatissa alhaisessa lämpötilassa.

Edelleen eräässä menetelmässä sopiva kaavan III mukainen yhdiste kondensoidaan sopivalla tavalla suojatun α -aminohapon tai sopivalla tavalla suojatun di-, tri- tai tetrapeptidin - kunkin toivomuksen mukaan - kanssa, jolloin päätekarboksyyli-ryhmä on aktiivisen esteriryhmän muodossa, esimerkiksi p-nitrofenyyli-, 2,4,5-trikloorifenyyli- tai N-hydroksimeripihkahappoimidi-esteriryhmän muodossa. Tämä kondensointi suoritetaan joko neutraalissa orgaanisessa liuotimessa kuten dimetyyliformamidissa, tai mikäli R^{40} ja/tai R^{41} vastaavat pieniä alkoksiryhmiä, vesipitoisessa alkanolissa, esim. etanolissa.

Edelleen eräässä menetelmässä sopiva kaavan III mukainen yhdiste voidaan kondensoida sopivalla tavalla suojatun α -aminohapon tai sopivalla tavalla suojatun di-, tri- tai tetrapeptidin - kunkin toivomuksen mukaisesti - kanssa, jolloin päätekarboksyyli-ryhmä on happokloridin muodossa. Tämä kondensointi suoritetaan lähinnä emäksen läsnäollessa ja alhaisessa lämpötilassa.

Tämän keksinnön peptidit tehostavat D-sykloseriinin aktiivisuutta. Niillä on lisäksi bakteereja tuhoava vaikutus sellaisiin organismeihin kuten *Escherichia coli*, *Klebsiella aerogenes*, *Streptococcus faecalis* ja *Haemophilus influenzae*.

Keksinnön mukaisia yhdisteitä voidaan käyttää farmaseuttisina, valmisteina, jotka luovuttavat seoksessa olevaa vaikutusainetta suoraan tai hidastetussa muodossa, seoksena suoleen, ihon kautta tai parenteraalisesti annettavaksi soveltuvien orgaanisten tai epäorgaanisten neutraalien kantajien, kuten esim. veden, gelatiinin, arabikukin, maitosokerin, tärkkelyksen, magnesiumstearaatin, talkin, kasvisöljyjen, polyalkyleeniglykolisten, vaseliinien jne. kanssa. Farmaseuttiset valmisteet voivat olla kiinteässä muodossa, esim. tabletteina, drageina, peräpuikkoina, kapseleina; puolikiinteässä muodossa, esim. salvoina; tai nestemäisessä muodossa, esim. liuoksina, suspensioina tai emulsioina. Tarpeen vaatiessa ne ovat steriloituja ja/tai

sisältävät muita apuaineita, kuten säilytysaineita, stabilointiaineita, kostutusaineita tai emulgointiaineita, makua parantavia aineita, suoloja osmoottisen paineen muuttamiseksi tai puskuriaineita. Farma-seuttisten valmisteiden valmistus voi tapahtua jokaisen ammattimiehen tiedossa olevalla tavalla.

Keksinnön mukaisia peptidijohdannaisia voidaan kuitenkin antaa myös D-sykloseriinin yhteydessä, ja nimenomaan sekä seoksena että myöskin erillisinä komponentteina ja tarvittaessa eri teitä. Annetta-van peptidijohdannaisen määrää, kuten myös peptidijohdannaisen ja D-sykloseriinin suhdetta voidaan vaihdella avarissa rajoissa ja ne riippuvat sellaisista tekijöistä kuten spesifisen yhdisteen laadusta, aplikoititiestä ja torjuttavasta sairauden aiheuttajasta. Peptidi-johdannaisen ja D-sykloseriinin suhde voi olla esimerkiksi 100:1 - 1:100 (paino/paino).

Esimerkki 1

4,3 g (1R)-1-[N-bentsyylioksikarbonyyli-D-alanyyli-L-alanyyli)-amino]-etyylifosfonihapon bentsyyliamiinisuoletta lisättiin sekoit-taen ja 4 ml:lla jäätikkoa huuhtoen 12 ml:aan 45-prosenttista bromi-vedyn jäätikkaliuosta. Seosta sekoitettiin 6 tuntia huoneen lämpö-tilassa. Sitten lisättiin 100 ml eetteriä, pinnalla oleva neste de-kantoitiin pois ja jäännöstä käsiteltiin 100 ml:n kanssa eetteriä. Saatu kumimainen hartsi liuotettiin 30 ml:aan metanolia. Liuosta käsiteltiin sitten 3 ml:n kanssa propyleenioksidia 5 ml:ssa metanolia. Muodostui valkea sakka, jonka annettiin olla paikoillaan yön ajan huoneen lämpötilassa, suodatettiin ja pestiin peräkkäin metanolilla ja etanolilla ja kuivattiin. Kiteyttämällä vesi/etanoli-seoksesta saatiin 1,96 g (1R)-1-(D-alanyyli-L-alanyyli-L-alanyyliamino)-etyyli-fosfonihappoa, sp. 318-320°C (haj.); $[\alpha]_D^{20} = 107^\circ$ (c = 0,5 % ln natriumhydroksidissa).

Lähtöainetta valmistettiin seuraavasti:

Liuokseen, jossa oli 2,7 g (1R)-1-(L-alanyyli-L-alanyyli-amino)-etyylifosfonihappoa 50 ml:ssa vettä lisättiin 5°C:ssa sekoit-taen 2,0 g trietyyliamiinia ja 50 ml etanolia. Saatua kirkasta liuos-ta jäähdytettiin 0°C:ssa ja siihen lisättiin 3,8 g kiinteätä N-bent-syylioksikarbonyyli-D-alaniinin N-hydroksimeripihkahappoimidiesteriä sekä 25 ml etanolia. Seosta sekoitettiin 2 tuntia 0°C:ssa ja 16 tuntia huoneen lämpötilassa. Kirkas liuos haihdutettiin kuiviin ja jäännös

jaettiin 150 ml:aan vettä ja 100 ml:aan kloroformia liukeneviin osiin. Vesiliuos pestiin vielä kerran 100 ml:lla kloroformia ja orgaaninen faasi pestiin 50 ml:lla vettä. Yhdistetyt vesiuutteet haihdutettiin kuiviin, jäännös liuotettiin seokseen, jossa oli 40 ml vettä ja 40 ml metanolia ja laskettiin pylvään läpi, jossa oli vasta regeneroitua kationinvaihtajahartsia. Eluointi suoritettiin veden ja metanolin seoksella (1:1, v/v). Eluaatti haihdutettiin kuiviin ja jäännös liuotettiin 250 ml:aan vettä. Vesiliuos uutettiin 2 kertaa 100 ml:lla eetteriä, eetteriuute pestiin 50 ml:lla vettä ja yhdistetyt vesiuutteet haihdutettiin sitten noin 100 ml:ksi. Lisättiin sama määrä metanolia ja saatu liuos titrattiin 1-molaarisella bentsyyliamiinin vesiliuoksella pH-arvoon 4,5. Liuos haihdutettiin kuiviin ja jäännös kiteytettiin uudelleen 100 ml:sta kuumaa vettä, johon lisättiin 400 ml etanolia ja 500 ml eetteriä. Saatiin 4,38 g (1R)-1-[(N-bentsyylioksikarbonyyli-D-alanyyli-L-alanyyli-L-alanyyli)-amino]-etyylifosfonihapon bentsyyliamiinisuolaa; sp. 240-243°C (haj.); $[\alpha]_D^{20} = -38,1^\circ$ (c = 0,53 % etikkahapossa).

Esimerkki 2

Esimerkin 1 mukaisella tavalla (1R)-1-[(N-bentsyylioksikarbonyyli-D-valyyli-L-alanyyli-L-alanyyli)-amino]-etyylifosfonihapon bentsyyliamiinisuolasta saatiin (1R)-1-(D-valyyli-L-alanyyli-L-alanyyliamino)-etyylifosfonihappoa, sp. 301-304°C (haj.), $[\alpha]_D^{20} = -105^\circ$ (c = 0,45 % ln natriumhydroksidissa).

Lähtöainetta valmistettiin seuraavalla tavalla:

Seokseen, jossa oli 3,8 g N-bentsyylioksikarbonyyli-D-valiinia 200 ml:ssa petrolieetteriä (kp. 60-80°C) lisättiin sekoittaen ja -5°C:ssa jäähdyttäen 1,5 g trietyyliamiinia. Kun oli lisätty 2,1 g kloorimuurahaishappo-isobutyyliesteriä seosta jäähdytettiin vielä 30 minuuttia -5°C:ssa. Sitten lisättiin -5°C:ssa tiputtamalla liuos, jossa oli 2,7 g (1R)-1-(L-alanyyli-L-alanyyliamino)-etyylifosfonihappoa seoksessa, jossa oli 2,0 g trietyyliamiinia ja 15 ml vettä, sekä edelleen 5 ml vettä. Sekoittamista jatkettiin edelleen 2 tuntia -5° - 0°C:ssa ja yli yön huoneen lämpötilassa. Kun oli lisätty 150 ml vettä, vesifaasi eroitettiin, haihdutettiin kuiviin, jäännös liuotettiin seokseen, jossa oli 40 ml vettä ja 40 ml metanolia ja laskettiin pylvään läpi, jossa oli vasta regeneroitua kationinvaihtajaa, jonka perusosana oli sulfonoitua polystyreenihartsia. Pylväs eluoi-

tiin seoksella, jossa oli vettä ja metanolia suhteessa 1:1, eluaatti haihdutettiin kuiviin ja liuotettiin 5 kertaa 50 ml:n vesierillä ja haihdutettiin uudelleen kuiviin. Jäännöstä käsiteltiin lopuksi 100 ml:n kanssa eetteriä, suodatettiin erilleen ja liuotettiin seokseen, jossa oli 400 ml metanolia ja 400 ml vettä. Liuos titrattiin 4-molaarisella bentsyyliamiinin vesiliuoksella pH-arvoon 4,5 ja haihdutettiin kuiviin. Saatu jäänös kiteytettiin uudelleen seoksesta, jossa oli 100 ml metanolia ja 100 ml eetteriä ja saatiin 3,24 g 81R)-1-[(N-bentsyylioksikarbonyyli-D-valyyli-L-alanyyli-L-alanyyli)-amino]-etyylifosfonihapon bentsyyliamiinisuolaa, sp. 238° - 244°C (haj.).

Esimerkki 3

Samalla tavalla kuin esimerkissä 1 (1R)-1-[(N-bentsyylioksikarbonyyli-D-alanyyli-L-alanyyli-L-alanyyli-L-alanyyli)-amino]-etyylifosfonihapon bentsyyliamiinisuolasta saatiin (1R)-1-(D-alanyyli-L-alanyyli-L-alanyyli-L-alanyyliamino)-etyylifosfonihappoa, sp. 323-325°C (haj.), $[\alpha]_D^{20} = -121^{\circ}$ (c = 0,48 % ln natriumhydroksidissa).

Lähtöainetta valmistettiin seuraavasti:

Samalla tavalla kuin esimerkissä 1 N-bentsyylioksikarbonyyli-L-alaniinin N-hydroksimeripihkahappoimidiesteristä ja (1R)-1-(L-alanyyli-L-alanyyliamino)-etyylifosfonihaposta valmistettiin (1R)-1-[(N-bentsyylioksikarbonyyli-L-alanyyli-L-alanyyli-L-alanyyli)-amino]-etyylifosfonihappoa, sp. 255-257°C (haj.), $[\alpha]_D^{20} = 62,0^{\circ}$ (c = 0,5 % jäätikassa).

Tämäkin yhdiste muutettiin sitten samalla tavalla kuin esimerkissä 1 (1R)-1-[(N-bentsyylioksikarbonyyli-L-alanyyli-L-alanyyli-L-alanyyli)-amino]-etyylifosfonihapoksi, sp. 312-313°C (haj.), $[\alpha]_D^{20} = 101^{\circ}$ (c = 0,53 % ln natriumhydroksidissa).

Lopuksi N-bentsyylioksikarbonyyli-D-alaniinin N-hydroksimeripihkahappoimidiesteristä ja (1R)-1-(L-alanyyli-L-alanyyli-L-alanyyliamino)-etyylifosfonihaposta saatiin muuten samalla tavalla kuin esimerkissä 1, mutta säätämällä pH arvoon 2 ja korvaamalla ioninvaihtositä seuraavine eetterillä uuttamisineen yksinkertaisella eetterillä suositettavalla uuttamisella, (1R)-1-[(N-bentsyylioksikarbonyyli-D-alanyyli-L-alanyyli-L-alanyyli-L-alanyyli)-amino]-etyylifosfonihapon bentsyyliamiinisuolaa, sp. 272-277°C (haj.), $[\alpha]_D^{20} = -47,0^{\circ}$ (c = 0,5 % etikkahapossa).

Esimerkki 4

10,85 g (1R)-1-[(N-bentsyylioksikarbonyyli-D-leusyyli-L-alanyyli-L-alanyyli)-amino]-etyylifosfonihappo-dimetyyliesteriä liuotettiin 30 ml:aan 35-prosenttista bromivedyn jääetikkaliuosta. Seosta sekoitettiin 4 tuntia huoneen lämpötilassa ja edelleen sekoittaen lisättiin 130 ml eetteriä. Sen jälkeen eetteri dekantoitiin pois ja tämä toimenpide uusittiin vielä kaksi kertaa käyttämällä kummallakin kerralla 80 ml eetteriä. Jäännös liuotettiin 70 ml:aan metanolia ja saatuun liuokseen lisättiin 10 ml propyleenioksidia ja pidettiin yön ajan jääkaapissa. Saatu sakka suodatettiin erilleen, pestiin etanolilla ja eetterillä ja kuivattiin vakuuissa vakuiopainoiseksi (7,99 g); sp. 293-295°C (haj.). Kiteyttämällä uudelleen 500 ml:sta kylmää vettä ja 700 ml:sta etanolia saatiin 6,67 g (1R)-1-(D-leusyyli-L-alanyyli-L-alanyyliamino)-etyylifosfonihappoa, sp. 300-320°C (haj.); $[\alpha]_D^{20} = -129,3^\circ$ (c = 1 % vedessä).

Lähtöainetta valmistettiin seuraavasti:

12,9 g (1R)-1-[(N-bentsyylioksikarbonyyli-L-alanyyli-L-alanyyli)-amino]-etyylifosfonihappo-dimetyyliesteriä liuotettiin 150 ml:aan metanolia, jossa oli 0,032 moolia fluorivetyä. Liuosta hydrattiin huoneen lämpötilassa ja normaalipaineessa, jolloin oli läsnä 1 g 10-prosenttista Pd/C-katalysaattoria, katalysaattori suodatettiin pois, suodos kondentroitiin vakuuissa ja öljymäinen hydrokloridi haihdutettiin 2 kertaa kuiviin etyyliasetaatin kanssa.

Saatua tuotetta ja 10,9 g N-bentsyylioksikarbonyyli-D-leusyyli-L-alanyyli-L-alanyyliamidiesteriä sekoitettiin 100 ml:ssa kuivaa dimetyyliformamidia. Lämpötilan ollessa 15°C:n alapuolella lisättiin sekoittaen ja tiputtamalla 4,2 ml kuivaa trietyyliamiinia. Seosta sekoitettiin sen jälkeen yön ajan huoneen lämpötilassa, trietyyliamiini-hydrokloridi suodatettiin pois ja suodos konsentroitiin öljypumppu-vakuuissa hauteen lämpötilan ollessa 40°C:n alapuolella. Jäljelle jäänyttä öljyä käsiteltiin 50 ml:n kanssa vettä, ja syntynyt seos uutettiin 4 kertaa 50 ml:n kloroformierillä. Yhdistetyt orgaaniset faasit pestiin 20-prosenttisella kaliumkarbonaattiliuoksella ja kuivattiin natriumsulfaatilla. Kuiviin haihduttamisen ja 2 kertaa etyyliasetaatin kanssa suoritettua haihduttamisen jälkeen saatiin 15,5 g (1R)-1-[(N-bentsyylioksikarbonyyli-D-leusyyli-L-alanyyli-L-alanyyli)-amino]-etyylifosfonihappo-dimetyyliesteriä, jonka sulamispiste oli

asetonitriilistä uudelleen kiteyttämisen jälkeen $173-176^{\circ}\text{C}$; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -36,6^{\circ}$ ($c = 1\%$ metanolissa).

Esimerkki 5

Samalla tavalla kuin esimerkissä 4, 9,92 grammaa (1R)-1-[(N-bentsyylioksikarbonyyli-D-alanyyli-L-alanyyli)-amino]-etyylifosfonihappo-dimetyyliesteriä käsiteltiin 45 ml:n kanssa 35-prosenttista bromivedyn etikkahappoliuosta. Samaa jatkokäsittelyä käytettäessä saatiin 6,16 g raakatuotetta, jonka sulamispiste oli $282-285^{\circ}\text{C}$ ja vesi/etanoli-seoksesta suoritettun uusintakiteytyksen jälkeen saatiin 5,47 g puhdasta (1R)-1-(D-alanyyli-L-alanyyliamino)-etyylifosfonihappoa, sp. $292-293^{\circ}\text{C}$ (haj.), $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -101,2^{\circ}$ ($c = 1\%$ vedessä).

Lähtöainetta, (1R)-1-[(N-bentsyylioksikarbonyyli-D-alanyyli-L-alanyyli)-amino]-etyylifosfonihappo-dimetyyliesteriä, sp. $115-117^{\circ}\text{C}$, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -28,4^{\circ}$ ($c = 0,5\%$ metanolissa), saanto: 11,1 g, saatiin esimerkin 4 mukaisella tavalla antamalla 7,82 gramman (1R)-1-(L-alanyyliamino)-etyylifosfonihappo-dimetyyliesteri-hydrokloridia reagoida 9,6 gramman kanssa N-bentsyylioksikarbonyyli-D-alaniinin N-hydroksimeripihkahappoimidiesteriä.

Seuraava esimerkki kuvaa tyypillistä farmaseuttista valmistetta, joka sisältää keksinnön mukaista yhdistettä:

Esimerkki 6

Valmistettiin 1000 ml injektoliuosta, jonka koostumus oli seuraava:

	<u>pro 1000 ml</u>
(1R)-1-(D-alanyyli-L-alanyyliamino)- etyylifosfonihappo	100,0 g
Kloorikresoli	1,0 g
Jääetikka	1,2 g
Natriumhydroksidiliuos (0,1 n) q.s. ad pH	4,5
Injektoliuokseen soveltuva vesi ad	1000 ml

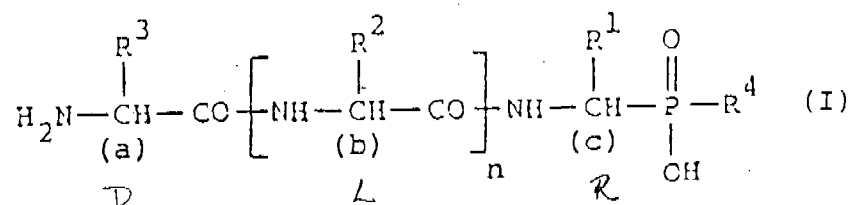
Valmistus:

(1R)-1-(D-alanyyli-L-alanyyliamino)-etyylifosfonihappo suspendoitiin 500 ml:aan injektiotarkoituksiin soveltuvaa vettä. Tämä liuos lisättiin liuokseen, jossa oli kloorikresoli 200 ml:ssa injektiotarkoituksiin soveltuvaa vettä. Sitten lisättiin sekoittaen etikkahappo, sekä 0,1-norm. natriumhydroksidiliuosta kunnes pH oli 4,5.

Lopuksi lisättiin vettä kunnes kokonaistilavuus oli 1000 ml, suodatettiin steriloidun membraanisuodattimen läpi (0,22 μ) ja täytettiin ampulleihin. Ampullit suljettiin ja steriloitiin 20 minuuttia 121°C:ssa.

Patenttivaatimukset:

1. Menetelmä peptidijohdannaisten, joiden yleiskaava on:



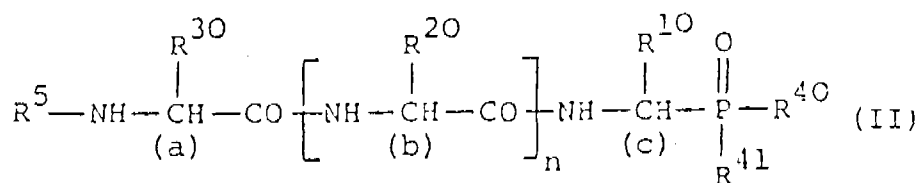
jossa

n merkitsee lukua 1, 2 tai 3;

R^1 , R^2 ja R^3 vastaavat proteiineissa normaalisti esiintyvien α -aminohappojen tähteitä, siten rajoittaen, että R^3 ei ole koskaan vety ja vastaa metyyliiryhmää, kun $n = 1$;

R^4 merkitsee hydroksia tai metyyliä ja jolloin konfiguraatiot ovat C-atomin (a) kohdalla, D, C-atomin (b) kohdalla L ja C-atomin (c) kohdalla R (mikäli R^2 ja $\text{R}^1 \neq$ vety), ja näiden yhdisteiden fysiologisesti hyväksyttävien suolojen valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että

a) yhdisteestä, jonka kaava on:



jossa n on sama kuin edellä ja konfiguraatiot C-atomien (a), (b) ja (c) kohdalla ovat samat kuin edellä on määritelty;

R^5 vastaa vetyä tai aminosuojaryhmää;

R^{10} , R^{20} ja R^{30} vastaavat proteiineissa normaalisti esiintyvien α -aminohappojen tähteitä, edellä esitetyin analogisin rajoituksin ja jolloin mahdollisesti esiintyvät aminoryhmät ovat haluttaessa suojattuina ja samoin muutkin reaktiokykyiset ryhmät, mikäli se on välttämätöntä, ovat suojattuina;

R^{40} merkitsee metyyliä, hydroksia tai pienalkoksisuojaryhmää ja R^{41} hydroksia tai pienalkoksisuojaryhmää, lohkaistaan tunnetulla tavalla suojaryhmä(t), tai

b) kaavan I mukaisesta (R,S)-diastereomeeriseoksesta eristetään tunnetulla tavalla R-diastereomeeri ja haluttaessa saatu kaavan I mukainen yhdiste muutetaan fysiologisesti hyväksyttäväksi suolaksi.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että menetelmällä valmistetaan kaavan I mukaista peptidijohdannaista, jossa R^4 vastaa hydroksiryhmää.

3. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että menetelmällä valmistetaan kaavan I mukaista prptidijohdannaista, jossa R^1 vastaa metyyliiryhmää.

4. Jonkin patenttivaatimuksen 1-3 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että menetelmällä valmistetaan kaavan I mukaista prptidijohdannaista, jossa R^2 vastaa metyyliiryhmää ja R^3 metyyli-, isopropyli- tai isobutyyliryhmää.

5. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että menetelmällä valmistetaan (1R)-1-(D-alanyyli-L-alanyyli-amino)-etyylifosfonihappoa.

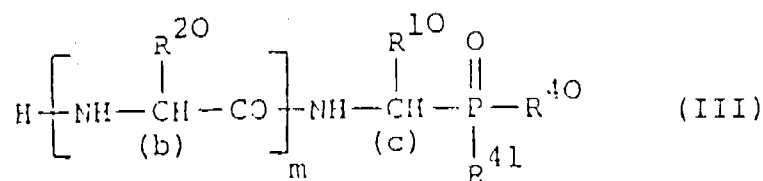
6. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että menetelmällä valmistetaan (1R)-1-(D-alanyyli-L-alanyyli-L-alanyyliamino)-etyylifosfonihappoa.

7. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että menetelmällä valmistetaan (1R)-1-(D-valyyli-L-alanyyli-L-alanyyliamino)-etyylifosfonihappoa.

8. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että menetelmällä valmistetaan (1R)-1-(D-leusyyli-L-alanyyli-L-alanyyliamino)-etyylifosfonihappoa.

9. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että menetelmällä valmistetaan (1R)-1-(D-alanyyli-L-alanyyli-L-alanyyli-L-alanyyliamino)-etyylifosfonihappoa.

10. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että kaavan II mukaista lähtöyhdistettä valmistetaan kondensoimalla tunnetulla tavalla yhdiste, jonka yleiskaava on:



jossa

m merkitsee lukua 0, 1, 2 tai 3 ja

R^{10} , R^{20} , R^{40} ja R^{41} samoin kuin konfiguraatiot C-atomien

(b) ja (c) kohdalla ovat edellä määriteltäviä,

sopivalla tavalla suojatun α -aminohapon, sopivalla tavalla suojatun di-, tri- tai tetrapeptidin tai tällaisen yhdisteen reaktiokykyisen johdannaisen kanssa.

11. Menetelmä farmaseuttisten valmisteiden valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että patenttivaatimuksen 1 kaavan I mukaista yhdistettä tai sellaisen yhdisteen fysiologisesti hyväksyttävää suolaa sekoitetaan aktiivisena aineosana terapeuttiseen antoon soveltuvien myrkyttömien, neutraalien, tällaisissa valmisteissa tavallisesti käytettävien kiinteiden tai nestemäisten kantajien kanssa ja saatu seos saatetaan sopivaan galeeniseen muotoon.

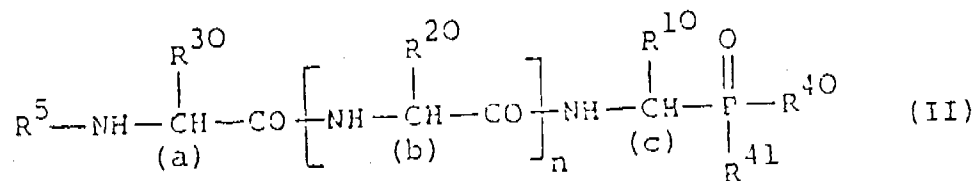
12. Menetelmä farmaseuttisten valmisteiden valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että patenttivaatimuksen 1 kaavan I mukaisesta yhdistettä tai sellaisen yhdisteen fysiologisesti hyväksyttävää suolaa ja D-sykloseriiniä sekoitetaan aktiivisina aineosina terapeuttiseen antoon soveltuvien, myrkyttömien, neutraalien, tällaisissa valmisteissa tavallisesti käytettävien kiinteiden tai nestemäisten kantajien kanssa ja saatu seos saatetaan sopivaan galeeniseen muotoon.

13. Farmaseuttiset valmisteet, t u n n e t t u siitä, että ne sisältävät patenttivaatimuksen 1 kaavan I mukaista peptidijohdannaista ja terapeuttiseen antoon soveltuvia myrkyttömiä, neutraaleja, kiinteitä tai nestemäisiä kantajia.

14. Farmaseuttiset valmisteet, t u n n e t t u siitä, että ne sisältävät patenttivaatimuksen 1 kaavan I mukaista prptidijohdannaista ja D-sykloseriiniä sekä terapeuttiseen antoon soveltuvia

myrkyttämiä, neutraaleja kiinteitä tai nestemäisiä kantajia.

15. Yhdiste, jonka yleiskaava on:



jossa n merkitsee lukua 1, 2 tai 3;

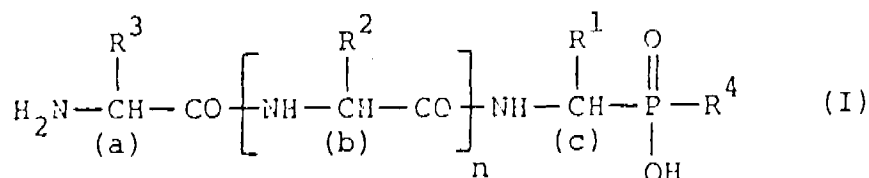
R^5 vetyä tai aminosuojaryhmää;

R^{10} , R^{20} ja R^{30} proteiineissa normaalisti esiintyvien α -aminohappojen tähteitä, siten rajoittaen, että R^{30} ei koskaan ole vety ja vastaa metyyliryhmää kun $n = 1$, ja jolloin mahdollisesti esiintyvät aminoryhmät samoin kuin muut reaktiokykyiset ryhmät ovat haluttaessa suojattuina;

R^{40} merkitsee metyyli-, hydroksi- tai pienalkoksisuojaryhmää ja

R^{41} hydroksi- tai pienalkoksisuojaryhmää ja konfiguraatiot ovat C-atomin (a) kohdalla D, C-atomin (b) kohdalla L ja C-atomin (c) kohdalla R (mikäli R^{20} ja $\text{R}^{10} \neq$ vety).

16. Peptidijohdannaiset, joiden yleiskaava on:



jossa n merkitsee lukua 1, 2 tai 3;

R^1 , R^2 ja R^3 proteiineissa normaalisti esiintyvien α -amino-happojen tähteitä, siten rajoittaen, että R^3 ei ole koskaan vety ja vastaa metyyliiryhmää kun $n = 1$;

R^4 merkitsee hydroksia tai metyyliä ja jolloin konfiguraatiot ovat C-atomin (a) kohdalla D, C-atomin (b) kohdalla L ja C-atomin (c) kohdalla R (mikäli R^2 ja $R^1 \neq$ vety), ja näiden yhdisteiden fysiologisesti hyväksyttävät suolat.

17. Patenttivaatimuksen 16 mukaiset peptidijohdannaiset, t u n n e t t u siitä, että R^4 vastaa hydroksiryhmää.

18. Patenttivaatimuksen 16 tai patenttivaatimuksen 17 mukaiset prptidijohdannaiset, t u n n e t t u siitä, että R^4 vastaa hydroksiryhmää.

19. Patenttivaatimusten 16-18 mukaiset peptidijohdannaiset, t u n n e t t u siitä, että R^2 vastaa metyyliiryhmää ja R^3 metyyli-, isopropyli- tai isobutyyliryhmää.

20. (1R)-1-(D-alanyyli-L-alanyyliamino)-etyylifosfonihappo.

21. (1R)-1-(D-alanyyli-L-alanyyli-L-alanyyliamino)-etyylifosfonihappo.

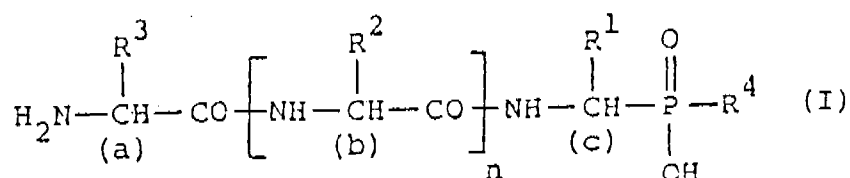
22. (1R)-1-(D-valyyli-L-alanyyli-L-alanyyliamino)-etyylifosfonihappo.

23. (1R)-1-(D-leusyyli-L-alanyyli-L-alanyyliamino)-etyylifosfonihappo.

24. (1R)-1-(D-alanyyli-L-ananyyli-L-alanyyli-L-alanyyliamino)-etyylifosfonihappo.

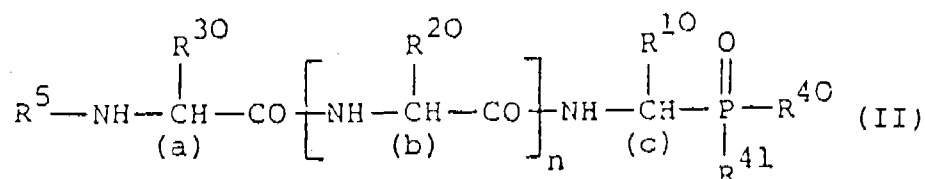
Patentkrav:

1. Förfarande för framställning av peptidderivat med den allmänna formeln:

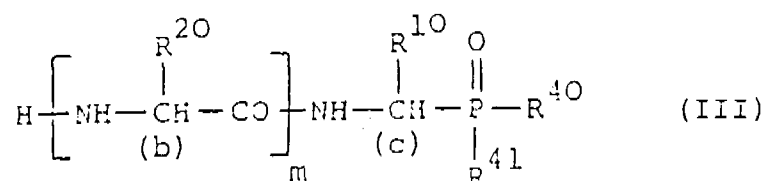


vari n betyder 1, 2 eller 3, R^1 , R^2 och R^3 betecknar rester av normalt i proteiner förekommande α -aminosyror, med den begränsningen att R^3 aldrig är väte och betyder en metylgrupp då $n = 1$; R^4 är hydroxi eller metyl, varvid konfigurationerna vid C-atomen (a) är D, vid C-atom (b) L och vid C-atom (c) R (sålänge R^2 och $\text{R}^1 \neq$ väte); och fysiologiskt fördragbara salter av dessa föreningar, k ä n n e t e c k n a t därav, att man

a) på i och för sig känt sätt avspjälker skyddsgruppen (-erna) i en förening med formeln:



vari n är som ovan och konfigurationerna vid C-atomerna (a), (b) och (c) är i enlighet med vad ovan definierats; R^5 är väte eller en aminoskyddsgrupp; R^{10} , R^{20} och R^{30} betecknar rester av normalt i proteiner förekommande α -aminosyror, med samma begränsning som ovan, varvid eventuellt förekommande aminogrupeer eventuellt föreligger i skyddad form och andra funktionella grupper, ifall erforderligt,



vari m är 1, 2 eller 3 och R^{10} , R^{20} , R^{40} , R^{41} och konfigurationerna vid C-atomerna (b) och (c) är som definierats i patentkravet 1, med en på lämpligt sätt skyddad α -aminosyra, en på lämpligt sätt skyddad di-, tri- eller tetrapeptid eller ett reaktionskapabelt derivat av en dylik förening.

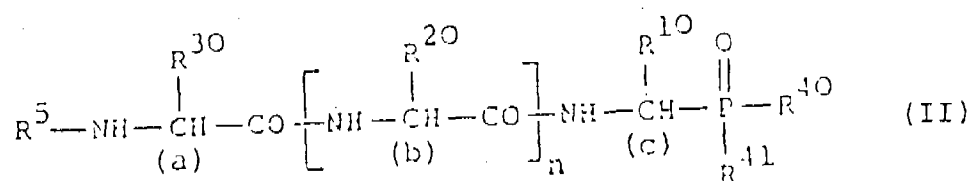
11. Förfarande för framställning av farmaceutiska preparat, k ä n n e t e c k n a t därav, att man blandar en förening med formel I enligt patentkravet 1, eller ett fysiologiskt fördragbart salt av en sådan förening som aktiv beståndsdel med för terapeutisk administration lämpliga, giftfria, inerta, i och för sig i dylika preparat vanliga, fasta eller flytande bärare och bringar den erhållna blandningen i en lämplig galenisk form.

12. Förfarande för framställning av farmaceutiska preparat, k ä n n e t e c k n a t därav, att man blandar en förening med formel I enligt patentkravet 1 eller ett fysiologiskt fördragbart salt av en sådan förening och D-cykloserin som aktiva beståndsdelar med för terapeutisk administration lämpliga, giftfria, inerta, i och för sig i dylika preparat vanliga, fasta eller flytande bärare och bringar den erhållna blandningen i lämplig galenisk form.

13. Farmaceutiska preparat, k ä n n e t e c k n a d e därav, att de innehåller ett peptidderivat med formel I enligt patentkravet 1 och en för terapeutisk administration lämplig, giftfri, inert, fast eller flytande bärare.

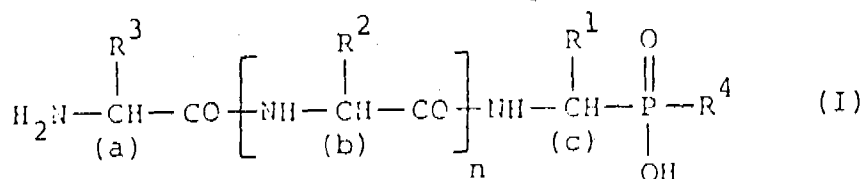
14. Farmaceutiska preparat, k ä n n e t e c k n a d e därav, att de innehåller ett peptidderivat med formel I enligt patentkravet 1 och D-cykloserin jämte en för terapeutisk administration lämplig, giftfri, inert, fast eller flytande bärare.

15. Förening med den allmänna formeln:



vari n är 1, 2 eller 3; R^5 är väte eller en aminoskyddsgrupp; R^{10} , R^{20} och R^{30} betecknar rester av normalt i protein förekommande α -aminosyror, med den begränsningen att R^{30} aldrig är väte och betecknar en metylgrupp då $n = 1$, varvid eventuellt förekommande aminogrupeer och andra funktionella grupper eventuellt föreligger i skyddad form; R^{40} betecknar metyl, hydroxi eller en lägrealkoxiskyddsgrupp och R^{41} är hydroxi eller en lägrealkoxiskyddsgrupp och konfigurationerna vid C-atom (a) är D, vid C-atom (b) L och vid C-atom (c) R (sålänge R^{20} och $R^{10} \neq$ väte).

16. Peptidderivat med den allmänna formeln:



vari n betyder 1, 2 eller 3, R^1 , R^2 och R^3 betecknar rester av normalt i proteiner förekommande α -aminosyror, med den begräns-

ningen att R^3 aldrig är väte och betyder en metylgrupp då $n = 1$; R^4 är hydroxi eller metyl, varvid konfigurationerna vid C-atomen (a) är D, vid C-atom (b) L och vid C-atom (c) R (sålänge R^2 och $R^1 \neq$ väte); och fysiologiskt fördragbara salter av dessa föreningar.

17. Peptidderivat enligt patentkravet 16, k ä n n e t e c k n a d e därav, att R^4 är en hydroxigrupp.

18. Peptidderivat enligt patentkravet 16 eller 17, k ä n n e t e c k n a d e därav, att R^4 är en hydroxigrupp.

19. Peptidderivat enligt något av patentkraven 16-18, k ä n n e t e c k n a d e därav, att R^2 är en metylgrupp och R^3 är en metyl-, isopropyl- eller isobutylgrupp.

20. (1R)-1-(D-Alanyl-L-alanylamino)-etylfosfonsyra.

21. (1R)-1-(D-Alanyl-L-alanyl-L-alanylamino)-etylfosfonsyra.

22. (1R)-1-(D-Valyl-L-alanyl-L-alanylamino)-etylfosfonsyra.

23. (1R)-1-(D-Leucyl-L-alanyl-L-alanylamino)-etylfosfonsyra.

24. (1R)-1-(D-Alanyl-L-alanyl-L-alanyl-L-alanylamino)-etylfosfonsyra.