

(19) Országkód:

HU



**MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG
ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL**

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

206 885 B

(21) A bejelentés száma: 3012/90
(22) A bejelentés napja: 1990. 05. 11.
(30) Elsőbbségi adatok:
89/11017 1989. 05. 13. GB

(51) Int. Cl.⁵

C 07 F 9/30

A 61 K 31/66

(40) A közzététel napja: 1990. 11. 28.
(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi
Közlönyben: 1993. 01. 28. SZKV 93/01

(72) Feltalálók:

dr. Hall, Roger Graham, Manchester, Greater
Manchester (GB)
dr. Maier, Ludwig, Arlesheim (CH)
dr. Fröstl, Wolfgang, Bazel (CH)

(73) Szabadalmas:

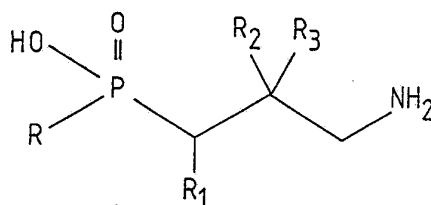
Ciba-Geigy Ag., Bazel (CH)

(54) **Eljárás helyettesített amino-alkil-foszfinsavak és az ezeket
hatóanyagként tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására**

(57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás (I) általános képletű P-helyettesített amino-alkil-foszfinsavak – a P-(3-amino-2-oxo-propil)-P-metil-foszfinsav és a racém P-(3-amino-2-hidroxi-propil)-P-metil-foszfinsav kivételével – és sóik – a P-(3-amino-propil)-P-metil-foszfinsav alkáli-fém-sói és ammónium-sója kivételével – és e vegyületek optikai izomerjei előállítására; e képletben R jelentése adott esetben fluorral helyettesített metil-csoport,

R₁ jelentése hidrogénatom, 1–6 szénatomos alkil-, hidroxi- vagy fluorral helyettesített metilcsoport vagy halogénatom és
R₂ és R₃ jelentése hidrogénatom vagy
R₂ jelentése hidroxicsoport, és
R₃ jelentése hidrogénatom vagy
R₂ és R₃ jelentése együtt oxocsoport.
E vegyületek ember- és állatgyógyászatban gyógyszerkészítmények hatóanyagaként alkalmazhatók.



(I)

A találmány tárgya: eljárás (I) általános képletű P-helyettesített amino-alkil-foszfin-savak és optikai izomerjeik előállítására; e képletben

R jelentése adott esetben fluorral helyettesített metilcsoport,

R₁ jelentése hidrogénatom, 1–6 szénatomos alkil-, hidroxil- vagy fluorral helyettesített metilcsoport vagy halogénatom és

R₂ és R₃ jelentése hidrogénatom, vagy

R₂ jelentése hidroxicsoport, és

R₃ jelentése hidrogénatom vagy

R₂ és R₃ jelentése együtt oxocsoport,

a P-(3-amino-2-oxo-propil)-P-metil-foszfin-sav és a racém P-(3-amino-2-hidroxi-propil)-P-metil-foszfin-sav kivételével.

Ugyancsak a találmány tárgya az (I) általános képletű savak sóinak előállítása, a P-(3-amino-propil)-P-metil-foszfin-sav alkálifém- és ammónium-sói kivételével.

A „fluorral helyettesített metil”-csoport fluor-, difluor- vagy trifluor-metil-csoportot jelent.

A „halogén” kifejezés jelentése pl. max. 35 atomszámú halogénatom, így fluor- vagy klóratom; kevésbé kiténtetett a brómatom.

Az (I) általános képletű vegyületek amfoter jellegűek és belső sók alakjában lehetnek jelen. Képezhetnek savaddíciós sókat és bázisokkal alkotott sókat is. Ilyen sók különösen a gyógyászati szempontból elfogadható savaddíciós sók, valamint a bázisokkal képezett, gyógyászati szempontból elfogadható sók.

Savaddíciós sók képzéséhez megfelelő savak pl. a következők:

- ásványi savak, pl. sósav, hidrogén-bromid, kén-sav vagy foszforsav,
- szerves savak, így szulfonsavak, pl. benzol-szulfonsav, p-toluol-szulfonsav vagy metán-szulfonsav, vagy
- karbonsavak, pl. ecetsav, tejsav, palmitinsav, sztearinsav, almasav, maleinsav, fumársav, borkősav, aszkorbinsav vagy citromsav.

Az (I) általános képletű vegyületek bázisokkal képezett sói pl. az alkálifém-sók – pl. a nátrium- vagy kálium-sók –, vagy az alkáliföldfém-sók – pl. kalcium- vagy magnézium-sók –, valamint az ammónium-sók, így az ammóniával vagy szerves aminokkal – így di-etil-aminnal, di-(2-hidroxi-etil)-aminnal vagy tri-(2-hidroxi-etil)-aminnal – alkotott sók.

Aszimmetrikus szénatomok jelenlététől függően az (I) általános képletű vegyületek izomer-keverékek (különösen racémátok) alakjában vagy tiszta izomereként, különösen optikai antipódokként fordulhatnak elő.

Az előbbieken leírt vegyületek önmagukban ismertek. Gyógyászatban alkalmazható hatóanyagokként azonban újak.

Közelebbről: míg a P-(3-amino-propil)-P-metil-foszfin-sav új, nátrium-sóját leírja a 2 032 172 sz. NSZK-beli nyilvánosságra hozatali irat (Chem. Abstr. 76, 72656 K, 1972). Ebben a hivatkozott leírásban a P-(3-amino-propil)-P-metil-foszfin-sav nátrium- és ammónium-sójának hasznos tulajdonságaként arra törté-

nik utalás, hogy ezek köztitermék-ként alkalmazhatók a láng terjedését gátló anyagok vagy felületaktív anyagok előállítására. A 2 032 712 sz. NSZK-beli nyilvánosságra hozatali irat nem tartalmaz olyan értelmű javaslatot, amely szerint a P-(3-amino-propil)-P-metil-foszfin-sav vagy sói gyógyászati aktivitással rendelkezének és ennek megfelelően lennének felhasználhatók.

A P-(3-amino-2-hidroxi-propil)-P-metil-foszfin-sav racemát alakját J. G. Dingwall írja le (Phosphorus and Sulphur, Vol. 18., p. 353–356., 1983). Ez a cikk nem tulajdonít konkrét hasznosságot a vegyületnek.

A P-(3-amino-2-oxo-propil)-P-metil-foszfin-savat Natchev írja le (Tetrahedron, Vol. 44/20., p. 6455–6463., 1988). A szerző állítása szerint a P-(3-amino-2-oxo-propil)-P-metil-foszfin-sav herbicid aktivitást mutat.

A P-(3-amino-propil)-P-metil-foszfin-sav szabad alakban és a P-(3-amino-2-hidroxi-propil)-P-metil-foszfin-sav enantiomerjei újak és mint ilyenek a találmány tárgyát képezik.

Azt találtuk, hogy a találmány szerinti vegyületek igen erős aktivitást mutatnak a GABA_B receptor helyek iránt és az inhibitor-koncentrációk igen alacsonyak, a nanomoláris tartományban található. Ezek a vegyületek specifikusan nagy aktivitású GABA_B inhibitorok. Ez in vitro pl. azon az alapon mutatható ki, hogy a nanomoláris tartomány alacsony értékei mellett potenciálják az adenilát-cikláz noradrenalin hatására végbe-menő stimulációját patkány-agykéreg szeletekben. In vivo a találmány szerinti vegyületek – hasonlóan az ismert GABA_B antagonistá beta-(amino-metil)-p-klór-hidrofahéjsavhoz (baclofen) – izom-relaxáns aktivitást mutatnak. Ez egérben és patkányban mutatható ki, pl. patkányban a „rotarod” teszt segítségével. Fájdalomcsillapító hatással is rendelkeznek, amint az egérben a fenil-p-benzokinon hatására fellépő rángatózási tünet alapján kimutatható.

A találmány szerinti vegyületek izom-relaxánsként alkalmazhatók, különösen a gerinctáji izommerevség, a szklerózis multiplex és a központi bérulás esetében, valamint görcsgátlóként és fájdalomcsillapítóként a trigeminus neuralgia és a gyógyszermegvonási szindróma esetében.

Azt találtuk, hogy a találmány szerinti vegyületek a rotarod tesztben sokkal hatékonyabbak, mint a baclofen, és sokkal hosszabb hatástartamúak. Így azt állapítottuk meg, hogy a P-(3-amino-propil)-P-metil-foszfin-sav gátló dózisa – ID₅₀ értéke – patkányban orális bevitelt követően több mint 20-szor alacsonyabb és intraperitoneális bevitelt követően több mint 30-szor alacsonyabb, mint a baclofené.

A P-(3-amino-propil)-P-metil-foszfin-sav ID₅₀ értéke egérben is hasonlóképpen orális bevitel után több mint 9-szer alacsonyabb, és intraperitoneális bevitelt követően 50-szer alacsonyabb, mint a baclofené.

Azt találtuk, hogy a hatástartam mindkét állatfajta esetében kb. háromszor akkora, mint a baclofené. Másrészt a 3-amino-propil-foszfin-sav, egy ismert GABA_B-antagonista mindkét állatfajtaban nagyon magas dózisokig inaktív.

Azt találtuk, hogy a találmány szerinti jellegzetes vegyületek egér fenil-p-benzokinon szindrómája esetében is sokkal aktívabbak, mint a baclofen. A P-(3-amino-propil)-P-metil-foszfinsav ID_{50} értéke pl. 0,02 mg/kg s.c., azaz kb. 100-szor alacsonyabb, mint a baclofen ID_{50} értéke (1,86 mg/kg s.c.).

Az előbbieken említett előnyös tulajdonságok a találmány értelmében megjelölt hatóanyagot tartalmazó készítményeket igen értékessé teszik specifikus terápiás hatású szerekként emlősökben, ideértve az embert.

A találmány tehát azoknak az (I) általános képletű vegyületeknek az előállítására irányul, amelyekben a szubsztituensek jelentése a már megadott.

Ugyancsak vonatkozik a találmány e vegyületek gyógyászati szempontból elfogadható sóira; a vegyületek alkalmasak az ember- vagy állatgyógyászatban kezelési eljárásban; az oltalmi kör e vegyületeket tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására is kiterjed.

A találmány szerinti eljárás különösen a következőkre vonatkozik:

– (I) általános képletű vegyületek, amelyekben

R jelentése metil-, fluor-metil-, difluor-metil- vagy trifluor-metil-csoport,

R₁ jelentése hidrogénatom vagy 1–4 szénatomos alkil- vagy metil- vagy etilcsoport,

R₂ jelentése hidrogénatom és

R₃ jelentése is hidrogénatom vagy

R₂ és R₃ jelentése együtt oxocsoport,

és ezek gyógyászati szempontból elfogadható sói, amely vegyületek, ill. sók egy, az emberi vagy állati test kezelésére szolgáló eljárásban alkalmazhatók;

– az (I) általános képletű vegyületeket vagy gyógyászati szempontból elfogadható sóikat tartalmazó gyógyszerkészítmények.

A találmány tehát az (I) általános képletű vegyületek – a P-(3-amino-2-oxo-propil)-P-metil-foszfinsav és a racém P-(3-amino-2-hidroxi-propil)-P-metil-foszfinsav kivételével –, valamint ezek sóinak, a P-(3-amino-propil)-P-metil-foszfinsav alkálifém-sói és ammónium-sója kivételével, előállítására vonatkozik.

A találmány vonatkozik azokra az olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására is, amelyekben

R jelentése metil-, fluor-metil-, difluor-metil- vagy trifluor-metil-csoport,

R₁ jelentése hidroxicssoport és

R₂ és R₃ jelentése hidrogénatom,

valamint ezek sóira.

A találmány továbbá olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására is vonatkozik, amelyekben

R jelentése metilcsoport,

R₁ jelentése hidrogénatom,

R₂ jelentése hidrogénatom vagy hidroxicssoport és

R₃ jelentése hidrogénatom vagy

R₂ és R₃ együtt oxocsoportot jelent,

a P-(3-amino-2-oxo-propil)-P-metil-foszfinsav kivételével, azzal a kikötéssel, hogy ha R₂ jelentése hidroxicssoport, a szénatom, amelyhez ez a csoport kapcsolódik, S-konfigurációjú.

A találmány szerinti eljárás vonatkozik e vegyületek szabad alakjára is, az ezeket tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására.

A találmány szerinti eljárás közelebbről a példákban leírt (I) általános képletű vegyületek előállítására vonatkozik.

A találmány előnyösen a P-(3-amino-propil)-P-metil-foszfinsav és a P-(3-amino-2-)S(-hidroxi-propil)-P-metil-foszfinsav előállítására – szabad alakban – és az ezeket vagy P-(3-amino-2-oxo-propil)-P-metil-foszfinsavat szabad alakban tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására vonatkozik.

A találmány szerinti eljárás az (I) általános képletű vegyületek előállítására azzal jellemezhető, hogy

a) egy (II) általános képletű vegyületben – ahol

R, R₁, R₂ és R₃ jelentése az előbbieken megadott,

Z jelentése –NH₂ csoport és

R₄ jelentése egy R₅ hidroxi-védőcsoport vagy – ha R

jelentése metilcsoport és R₁, R₂ és R₃ jelentése

hidrogénatom, R₄ jelentése R₆ alkálifém- vagy ammónium-ion vagy

Z jelentése védett aminocsoport vagy ftálimido-csoport és

R₄ jelentése egy R₅ hidroxi-védőcsoport vagy hidrogénatom

és amelyben egy karbonilcsoport, amelyet R₂ és R₃ a

kapcsolódó szénatommal képez, ugyancsak átmenetileg védett alakban lehet jelen –,

egy R₅ vagy R₆ csoportot hidrogénatommal helyettesítünk, és/vagy egy Z csoportot –NH₂ csoporttá alakítunk vagy

b) egy (III) általános képletű vegyületben – ahol

R, R₁, R₂ és R₃ jelentése az előbbieken megadott és

X jelentése CN-csoport –

ezt a csoportot –CH₂–CH₂–csoporttá alakítjuk át vagy

c) egy (I') általános képletű vegyületet, amely a

megfelelő (I) általános képletű vegyülettől abban különbözik, hogy egy vagy több szén–szén többszörös

kötést tartalmaz, redukálunk, olyan (I) általános képletű vegyület előállítására, amelyben

R jelentése az előbbi,

R₁ jelentése hidrogénatom, rövidszénláncú alkil-csoport vagy fluorral helyettesített metil-csoport és

R₃ jelentése hidrogénatom, és kívánt esetben

– egy, a fenti eljárással előállított sót átalakítunk egy szabad (I) általános képletű vegyületté vagy egy másik sóvá és/vagy kívánt esetben

– egy kapott (I) általános képletű szabad vegyületet átalakítunk egy, az előbbi meghatározásnak megfelelő sóvá.

A védett hidroxi-csoportok, pl. a (II) általános képletű kiindulási anyagokban szereplő –OR₅ csoportok pl. a következők lehetnek:

– éterezett hidroxi-csoportok, így alifás, cikloalifás vagy aralifás alkohollal éterezett hidroxi-csoportok, amilyenek pl. az 1–7 szénatomos alkanolok, az (1–7 szénatomos)-alkanoil-oxi-(1–7 szénatomos)-alkanolok, a cikloalkanolok, vagy az 1 vagy 2, kívánt esetben helyettesített fenil-csoporttal helyettesített 1–7 szénatomos alkanolok, vagy

- az alifás szilanolokkal, pl. egy tri-(1–7 szénatomos)-alkil-szilanolal éterezett hidroxil-csoportok.
- OR₅ csoportként különösen előnyben részesítjük a következőket:
- 1–7 szénatomos alkoxi- (pl. 1–4 szénatomos alkoxi)-csoport, mono- vagy difenil-(1–7 szénatomos)-alkoxi- (pl. 1-fenil- vagy 1,1-difenil-1-(1–4 szénatomos)-alkoxi – csoport és a tri-rövidszénláncú alkil-szilil-oxi-csoportok, pl. a tri-(1–4-szénatomos)-alkil-, így trimetil-szilil-oxi-csoportok.
- A (II) általános képletű kiindulási anyagokban jelen lévő védett amino-csoportok pl. a következők:
- acil-amino-csoportok, így 1–7 szénatomos alkanoil-amino-, pl. acetil-amino- vagy ftálimido-csoportok, adott esetben fenil-csoporttal helyettesített 1–7 szénatomos alkoxi-karbonil-amino-csoportok, pl. a benziloxi-karbonil-amino-, vagy terc.butoxi-karbonil-amino-csoportok, vagy
- az 1-aril-(1–7 szénatomos)-alkil-amino-csoportok, pl. a benzilamino-csoport, vagy
- a szililezett amino-csoportok, pl. a tri-(1–7 szénatomos)-alkil-szilil-amino-csoport, különösen a bisz/tri-(1–7 szénatomos)-alkil-szilil-(amino-, pl. bisz(trimetil-szilil)-amino-csoport.
- A (II) általános képletű vegyületek közül kitüntetettek a (IIa) általános képletűek – ahol
- R'₅ jelentése hidroxil-védőcsoport, pl. 1–4 szénatomos alkil- vagy 1–7 szénatomos alkanoil-oxi- vagy 1 vagy 2, kivánt esetben helyettesített fenil-csoporttal helyettesített 1–4 szénatomos alkil-csoport, így egy 1-(2–7 szénatomos)-alkanoil-oxi-(1–4 szénatomos)-alkil-csoport vagy 1-fenil- vagy 1,1-difenil-(1–4 szénatomos)-alkil-csoport, pl. pivaloil-oximetil- vagy benzil-csoport, – vagy a (IIb) általános képletű vegyületek, ahol
- R''₅ jelentése hidroxil-védőcsoport, pl. 1–4 szénatomos alkil- vagy 1 vagy 2, tetszőlegesen helyettesített fenil-csoporttal helyettesített 1–4 szénatomos alkil-csoport, így 1-fenil- vagy 1,1-difenil-(1–4 szénatomos alkil)-, pl. benzil-csoport, vagy egy szilil-csoport, pl. egy tri-(1–4 szénatomos)-alkil-szilil-, pl. trimetil-szilil-csoport, és
- Z'₀ jelentése pl. 1–7 szénatomos alkanoil-amino-, pl. acetil-amino-ftálimido- vagy bisz(szilil)amino-, így bisz/tri-(1–4 szénatomos)-alkil-szilil-amino-, pl. bisz(trimetil-szilil)-amino- csoport, vagy a (IIc) általános képletű vegyületek, ahol
- Z''₀ jelentése pl. 1–7 szénatomos alkanoil-amino-, pl. acetil-amino-, 1–4 szénatomos alkoxi-karbonil-amino-, pl. terc.butoxi-karbonil-amino-csoport, vagy fenil-(1–4 szénatomos)-alkoxi-terc-butoxi-karbonil-amino- vagy fenil-(1–4 szénatomos)-alkoxi-karbonil-amino-csoport, vagy a (IId) általános képletű vegyületek, amelyekben
- R₆ jelentése alkálifém- vagy ammónium-ion, mi mellett a (IIa), (IIb), (IIc) és (IId) általános képletű vegyületekben
- R, R₁, R₂ és R₃ jelentése az előbbieken megadott.
- A (II), (IIa) vagy a (IIb) általános képletű vegyü-

tekben az R₅, R'₅ vagy R''₅ védőcsoportok hidrogénatommal való helyettesítése egy megfelelő nukleofil reagenssel végzett kezeléssel hajtható végre, amilyen egy alkálifém-hidroxid, pl. a nátrium- vagy lítium-hidroxid; egy alkálifém-halogenid különösen egy bromid vagy jodid, pl. a lítium-bromid vagy a nátrium-jodid; a tiokarbamid vagy egy alkálifém-tiofenolát, így a nátrium-tiofenolát.

A helyettesítési reakciót adott esetben oldószer jelenlétében és szükség esetén hűtés vagy melegítés közben végezzük, zárt edényben és/vagy közömbös gáz atmoszférában.

Ha R₅, R'₅ vagy R''₅ jelentése az 1. helyzetben 1 vagy 2 fenil-csoporttal helyettesített 1–4 szénatomos alkil-, így benzil-csoport, e csoportnak a (II), (IIa) vagy (IIb) általános képletű vegyületekben hidrogénatommal való helyettesítését hidrogenolízissel végezhetjük el, fém hidrogénező katalizátor jelenlétében vagy bármely más megfelelő eljárással.

Egy másik megoldás szerint a védőcsoport – pl. egy R₅ vagy R''₅ szilil-csoport egy (II) vagy (IIb) általános képletű vegyületben; egy alkil-csoport mint R₅, R'₅ vagy R''₅ a (II), (IIa) vagy (IIb) általános képletű vegyületben vagy egy R₆ ammónium-ion egy (II) vagy (IId) általános képletű vegyületben – hidrogénatommal való helyettesítését savas kezeléssel, hidrolitikus körülmények között végezhetjük. Különösen ásványi savat, így egy hidrogén-halogenidet alkalmazunk hígított vagy tömény vizes oldat alakjában. A kezelést végezhetjük egy szerves szilil-halogeniddel – pl. timetil-szilil-jodiddal vagy -bromiddal – is, amelyet szükség esetén hidrolízis követ.

A reakciót előnyösen magasabb hőmérsékleten, pl. a reakcióelegy visszafolyató hűtő alatt való forralása mellett és szükség esetén egy szerves hígító alkalmazásával hajthatjuk végre, zárt edényben és/vagy közömbös gáz atmoszférában.

A Z'₀, Z''₀ vagy Z''₀ védett amino-csoport a (II), (IIb) vagy (IIc) általános képletű vegyületekben ismert módon alakítható át szabad amino-csoporttá. A módszer annak megfelelően választjuk meg, hogy milyen jellegű a védett vagy látens amino-csoport, amelyet amino-csoporttá kell átalakítani. Így alkalmazhatunk szolvolitikus vagy hidrogenolitikus eljárásokat, pl. hidrolízist sav vagy bázis jelenlétében, acidolízist – pl. trifluor-ecetsavval való kezelést –, hidrazinnal végzett kezelést vagy hidrogenolízist egy fém hidrogénező katalizátor jelenlétében, vagy bármely megfelelő eljárást.

A szóban forgó csoportok minőségétől függően a helyettesítési és átalakítási műveleteket bármely sorrendben vagy más, ismert módszerekkel egyidejűleg hajthatjuk végre.

Kitüntetett módon úgy járunk el, hogy valamennyi csoportot, azaz

R₅-öt, R'₅-öt, R''₅-öt vagy R₆-ot hidrogénatommá, egy védett alakban előforduló karbonil-csoportot, amelyet R₂ és R₃ a kapcsolódó szénatommal együtt alkot, karbonil-csoporttá és Z₀-t, Z'₀-t vagy Z''₀-t –NH₂ csoporttá egy lépésben alakítunk át, savval – előnyösen egy

hidrogén-halogeniddel- végzett kezeléssel, különösen sósavval való reagáltatással, hidrolitikus körülmények között.

A (II) általános képletű vegyületek különböző eljárásokkal állíthatók elő, pl. az (V) általános képletben szereplő – a következőkben meghatározott – X' csoport minőségétől függően, pl. oly módon, hogy bázisos katalizátor vagy szabad gyököket képző reagensek jelenlétében egy (IV) általános képletű vegyületet – amelyben R és R₄ jelentése az előbbiekben megadott – egy (V) általános képletű vegyülettel reagáltatunk – ahol R'₁ jelentése hidrogénatom, rövidszénláncú alkil- vagy fluorral helyettesített metil-csoport,

R'₂ jelentése hidrogénatom vagy rövidszénláncú alkoxi-csoport és

X' jelentése egy (Ia) csoportta átalakítható X csoport vagy egy –CH₂-Z – (VIa) – általános képletű csoport, amelyben Z jelentése az előbbiekben megadott –

(VI) általános képletű vegyületek előállítására, ahol R, R'₁, R'₂, R₄ és X' jelentése az előbbiekben megadott, és ha

X' jelentése egy (VIa) képletű csoport;

ez a (VI) általános képletű vegyület azonos egy olyan (II) általános képletű vegyülettel, amelyben

R₁ jelentése R'₁,

R₂ jelentése R'₂, és

R₃ jelentése hidrogénatom.

Ezután, ha olyan (II) általános képletű vegyületet kívánunk előállítani, amelyben

Z jelentése amino-csoport,

R₁ jelentése R'₁,

R₂ jelentése R'₂ és

R₃ jelentése hidrogénatom,

az X' csoportot – amelynek jelentése X csoport – (Ia) képletű csoportta alakítjuk át.

Az X csoport jelentése elsősorban ciano-csoport, de jelenthet karbamoil-csoportot is, vagy egy –C = Y csoportot, amelyben Y jelentése szabad vagy funkcionálisan módosított oxo-csoport, így egy megfelelő acetál- vagy tioacetál-csoport, ideértve egy megfelelő gyűrűs csoportot is.

Ha az (V) általános képletű vegyületben X' jelentése ciano- vagy karbamoil-csoport, vagy bázisos katalizátort, vagy szabadgyökös katalizátort alkalmazhatunk. Ha azonban az (V) általános képletű vegyületekben X' jelentése pl. egy –CH₂-Z vagy –CH = Y általános képletű csoport, szabadgyökös katalizátor alkalmazására van szükség.

Az első lépésben használt bázisos katalizátor pl. a következő lehet:

- 1–4 szénatomos alkil-csoportot tartalmazó alkálifém-alkilát, pl. nátrium- vagy kálium-(1–4 szénatomos)-alkilát, különösen nátrium-metilát, nátrium-etilát vagy kálium-terc.butilát,
- egy alkálifém- vagy alkáli-földfém-fluorid, pl. kálium- vagy cézium-fluorid vagy
- egy alkálifém-hidrid, így nátrium-hidrid.

A reakciót oldószer hozzáadásával vagy anélkül végezhetjük. Ha oldószert alkalmazunk, ez előnyösen

egy alkohol, különösen egy, a bázisos katalizátorként használt alkilátnak megfelelő 1–4 szénatomos alkanol. A reakció hőmérséklete 0 °C és a bevitt oldószer forráspontja között változhat.

5 Szabad gyököket képző szereként pl. olyan vegyületeket alkalmazunk, amelyek ionizáló vagy UV-sugárzás hatására szabad gyökké alakíthatók. Ilyenek előnyösen a következők:

- peroxi-vegyületek, így szervesetlen peroxi-vegyületek, pl. hidrogén-peroxid vagy ammónium-per-szulfát, vagy szerves peroxidok, pl. a benzoil-peroxid vagy a terc.butil-peroxid, vagy
- a szerves nitrogén-vegyületek, pl. az azo-bisz-izobutiro-nitril.

15 A szabad gyököket képző reagensekkel a reakciót előnyösen oldószer jelenlétében végezzük, és szükség esetén hűtés vagy melegítés közben, zárt edényben és/vagy közömbös gáz atmoszférában.

Az X csoport (Ia) csoportta való átalakítását ismert eljárásokkal végezzük. A ciano- és a karbamoil-csoportot redukcióval alakítjuk át amino-metil-csoportta. A ciano-csoportot pl. hidrogénezzük egy megfelelő katalizátor, pl. Raney-nikkel és egy oldószer, pl. etanol jelenlétében, amely előnyösen ammóniát tartalmazhat.

20 A karbamoil-csoportot pl. egy megfelelő hidrid redukálószerrel kezeljük, pl. boránnal, tetrahidrofuranban.

A –CH = Y csoport (Ia) csoport (Ia) csoportta való átalakítását úgy végezzük, hogy ismert módon eltávolítjuk a védőcsoportot, majd redukív aminálást végzünk, pl. nátrium-ciano-bórhidriddel ammónium-acetát jelenlétében megfelelő oldószerben végzett kezeléssel, hűtés közben, pl. kb. 0 °C-on.

30 A (IV) általános képletű vegyületek ismertek vagy pl. oly módon állíthatók elő, hogy egy R–P(Hal)₂ – (IVa) általános képletű vegyületet, ahol Hal = halogénatom – egy R₄OH általános képletű alkohollal reagáltatunk egy tri-(1–7 szénatomos)-alkil-amin jelenlétében. A (IV) általános képletű vegyületekre jellegzetes példa az izopropil-(metil)-foszfonit és az izobutil-(metil)-foszfonit.

40 Az (V) általános képletű vegyületek hasonlóképpen ismertek vagy ismert módszerekkel előállíthatók.

Egy másik megoldás szerint olyan (II) általános képletű vegyületek előállítására, amelyekben

45 R₄ jelentése 1–4 szénatomos alkil- vagy 1–4 szénatomos, adott esetben 1 vagy 2 helyettesítőt tartalmazó fenil-csoporttal helyettesített alkil-csoport és

R₁ jelentése R'₁ csoport,

(VII) általános képletű vegyületeket, ahol

50 R jelentése az előbbi,

R^{'''}₅ jelentése 1–4 szénatomos alkil- vagy 1 vagy 2, kívánt esetben helyettesített fenil-csoportot tartalmazó 1–4 szénatomos alkil-csoport és

55 az R₇ csoportok jelentése egymástól függetlenül 1–7 szénatomos, előnyösen 1–4 szénatomos alkil-, különösen metil-csoport,

mi mellett az R^{'''}₅ és R₇ csoportok jelentése azonos vagy különböző lehet,

60 (VIIa), (VIIb), (VIIc), (VIIId) vagy (VIIe) általános képletű vegyületekkel reagáltathatunk; e képletekben

R_2 , R_3 és Z jelentése az előbbi, mi mellett R_2 mint hidroxil-csoport vagy R_2+R_3 mint oxo-csoport átmene- tileg védett alakban lehet jelen,

R'_1 jelentése hidrogénatom, rövidszénláncú alkil- vagy fluorozott metil-csoport,

X'' jelentése elsősorban ciano-csoport vagy egy

$-CH = Y$ általános képletű csoport, ahol

Y jelentése az előbbieken megadott,

és ezeket a csoportokat a továbbiakban (Ia) csoporttá alakítjuk át, és

Hal jelentése halogénatom, így jód-, bróm- vagy klór- atom.

Egy (VIIIb) vagy (VIIIe) általános képletű epoxid- dal a reakciót előnyösen egy enyhe Lewis-sav jelenlé- tében végezzük, amilyen a vízmentes cink-klorid. E- zzel szemben egy (VIIIa) vagy (VIIIc) általános képletű halogéniddel a reakciót előnyösen az Arbuzov-eljárás körülményei között végezzük, pl. a szobahőmérséklet- től 200 °C-ig terjedő reakció-hőmérsékleten, pl. 160 °C-on, miközben a reakcióban képződött triaalkil- szilil-halogenidet eltávolítjuk.

A (VII) és a (VIIIb) általános képletű vegyületek között végbemenő reakció egyik változata szerint egy (II) általános képletű vegyületet – ahol

R_1 jelentése R'_1 csoport,

R_2 jelentése hidroxil-csoport,

R_3 jelentése hidrogénatom, és

R_4 jelentése R'''_5 csoport –

úgy állíthatunk elő, hogy egy (VII) általános képletű vegyületet egy (VIIIf) általános képletű vegyülettel reagáltatjuk – e képletben

R'_1 jelentése hidrogénatom, 1–6 szénatomos alkil- vagy fluorozott metil-csoport és

Y_1 jelentése kilépő csoport, pl. egy reakcióképes észte- rezett hidroxil-csoport, pl. egy aril-szulfonil-oxi- csoport, mint tozil-csoport-,

mi mellett a (VIIIf) általános képletű vegyület racém alakban vagy egyetlen optikai izomer alakjában lehet jelen, (IX) általános képletű vegyületek előállítására – e képletben

R , R'_1 , R'''_5 és Y jelentése az előbbieken megadott – és Y_1 -t Z csoporttá alakítjuk át.

A (II) általános képletű vegyületeket úgy is előállít- hatjuk, hogy (X) általános képletű vegyületekből indú- lunk ki –

e képletben R_1 , R_2 és R_3 jelentése az előbbi – és e vegyületbe N-védőcsoportot viszünk be, (XI) általános képletű vegyületek előállítására; e képletben

R_1 , R_2 és R_3 jelentése az előbbi és

Z'''_0 jelentése Z'_0 vagy Z''_0 .

Ezután a (XI) általános képletű vegyületben a (sa- vas) hidroxil-csoportot is védőcsoporttal látjuk el, (XII) általános képletű vegyületek előállítására, ahol R_1 , R_2 , R_3 , R'_5 és Z'''_0 jelentése az előbbi.

Egy másik megoldás szerint az a) eljárás egy kitű- netett megvalósítási módjában a (X) általános képletű kiindulási anyagot egy szililezőszerrel reagáltatjuk – amilyen egy hexa-(1–7-szénatomos)-alkil-diszilazán vagy egy tri-(1–7 szénatomos)-alkil-halogén-szilán, pl. a hexametil-diszilazánsikeb vagy a trimetil-klór-szilán

– trietil-amin jelenlétében, (XII') általános képletű ve- gyületek előállítására; e képletben

R_1 , R_2 és R_3 jelentése az előbbi,

R_{5a} jelentése tri-(1–7 szénatomos)-alkil-szilil-, pl. tri- metil-szilil-csoport és

5 Z_{0a} jelentése tri-(1–7 szénatomos)-alkil-szilil-amino-, pl. trimetil-szilil-amino-csoport,

A (XII) vagy (XII') általános képletű köztitermék- et ezután olyan vegyülettel reagáltatjuk, amely képes az (1) vagy (2) általános képletű csoport (3) általános képletű csoporttá való átalakítására.

E képletekben R jelentése az előbbi és R_{5b} jelentése R'''_5 vagy R_{5a} . Így a megfelelő (II) általános képletű vegyületeket kapjuk, amelyekben R_4 jelentése R_{5b} és Z jelentése Z_{0a} vagy Z'''_0 .

15 Így a (XII) vagy (XII') általános képletű köztiter- mék reagáltatható egy (XII'') általános képletű ($R-Y_2$) vegyülettel, amelyben

20 Y_2 jelentése reakcióképes észterezett hidroxil-csoport, pl. halogénatom vagy egy szulfonil-oxi-csoport, így p-toluol-szulfonil-oxi-csoport.

Ilyen vegyület pl. a metil-jodid, fluor-metil-jodid, difluor-metil-jodid vagy trifluor-metil-jodid.

25 A legtöbb (X) általános képletű vegyület előállít- ását a 4 656 298 sz. amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás ismerteti. Az új (X) általános képletű vegyületek analóg módon állíthatók elő.

Az a) eljárás egy másik kitüntetett megvalósítási módja esetében egy (Ib') általános képletű vegyületet alkalmazunk kiindulási anyagként, amelyben

30 R , R_1 , R_2 és R_3 jelentése az előbbieken megadott, R_{5c} jelentése tri-(1–7 szénatomos)-alkil-szilil-csoport és

Z_{0b} jelentése Z_{0a} vagy Z'''_0 csoport.

35 A (Ib') általános képletű vegyületek pl. az A. reak- cióvázlaton bemutatott eljárással analóg módon állítha- tók elő.

A (Ib') általános képletű vegyületet bázisos vagy savas hidrolízisnek vetjük alá a megfelelő olyan (II) általános képletű vegyület előállítására, amelyben R_4 jelentése hidrogénatom.

Egy olyan (Ib') általános képletű vegyületet, amelyben

45 R_{5c} jelentése tri-(1–7 szénatomos)-alkil-szilil-cso- port,

Z_{0b} jelentése tri-(1–7 szénatomos)-alkil-szilil-amino- csoport és

R , R_1 , R_2 és R_3 jelentése az előbbi,

előnyösen in situ állítunk elő oly módon, hogy egy (X) általános képletű vegyületet egy szililezőszerrel, majd – előnyösen bázisos körülmények között – egy (XII'') általános képletű vegyülettel reagáltatunk, majd a reak- cióterméket protikus körülmények között – pl. vizes/al- koholos közegben – feldolgozva a védőcsoportokat el- távolítjuk.

50 Az olyan (II) általános képletű vegyületek, ame- lyekben

R_2 jelentése hidroxil-csoport és

R_3 jelentése hidrogénatom vagy

60 R_2 és R_3 együtt oxo-csoportot jelent,

úgy állíthatók elő, hogy (XIII) általános képletű vegyületeket a (XIII') általános képletű só alakjában, ahol R_5 jelentése az előbbi,

R' jelentése kívánt esetben fluorozott metil-csoport és R''_1 jelentése hidrogénatom vagy fluorozott metil-csoport vagy

R' jelentése trifluor-metil-csoport és

R''_1 jelentése rövidszénláncú alkil-csoport, és

M jelentése alkálifém-, alkáli-földfém- vagy átmenetifématom, előnyösen lítium-, nátrium-, kálium-, kalcium-, cink- vagy ónatom,

egy (XIV) általános képletű vegyülettel reagáltatunk; e képletben

R_{5d} jelentése éterezett hidroxil-csoport, amint ezt R_5 vonatkozásában meghatároztuk, halogénatom – így klór- vagy brómatom – vagy hidrogénatom és

Z jelentése az előbbi.

Így olyan (II) általános képletű vegyületeket kapunk, amelyekben

R_4 jelentése R_5 ,

R_1 jelentése R'_1 ,

R_2 jelentése hidroxil-csoport és

R_3 jelentése hidrogénatom vagy

R_2 és R_3 együtt oxo-csoportot jelent.

Az X csoport $-\text{CH}_2-\text{NH}_2$ csoporttá való átalakítását – a b) eljárás szerint – bármilyen, az előzőekben leírt módszerrel végezhetjük, pl. annak az eljárásnak egy változata szerint, amellyel (VI) általános képletű vegyületeket (II) általános képletű vegyületekké alakítunk át. A reakciót ismert eljárások szerint végezhetjük, adott esetben oldószer jelenlétében – amely szükség esetén reagensként is szolgál –, szükség szerint hűtés vagy melegítés közben, egy zárt edényben és/vagy közömbös gáz atmoszférában.

A (III) általános képletű kiindulási anyagok pl. a (VI) általános képletű vegyületekhez hasonló típusú vegyületekből állíthatók elő, amelyekben R_4 jelentése az előbbiekben meghatározott R_5 csoport, oly módon, hogy az $R_5\text{O}-$ csoportot hidroxil-csoporttá alakítjuk át.

A reakciót az előzőekben leírt eljárás szerint végezzük, pl. savas hidrolízissel, így egy vizes ásványi sávvá – pl. sósavval – vagy egy nukleofil reagenssel végzett kezeléssel.

A c) eljárásban az (I') általános képletű vegyületben a telítetlenség a következő helyeken lehet jelen:

1. egy R''_1 helyettesítőben, amely az R_1 helyettesítőnek felel meg a redukció után az (I) általános képletű végtermékben, vagy

2. az R_1 helyettesítőt hordozó szénatom és az R_2 és R_3 helyettesítőt hordozó szénatom között [az (I) általános képletű végtermék szénatomjait, ill. helyettesítőit tekintve].

Az előbbi esetben az (I') általános képletű vegyület az (I'') általános képlettel írható le, amelyben

R , R_2 és R_3 jelentése az előbbi és

R_1''' jelentése 2–7 szénatomos alkenil- vagy 2–7 szénatomos alkinil-csoport.

Az utóbbi eseten az (I') általános képletű vegyület az (I''') általános képlettel írható le, amelyben

R jelentése az előbbi és

R_1' jelentése hidrogénatom, rövidszénláncú alkil- vagy fluorozott metil-csoport.

A redukció bármely megfelelő redukálószerrel végezhető, így hidrogénnel egy katalizátor jelenlétében, amely alkalmas alifás többszörös kötések redukálására – ilyen pl. a palládium szénen –, adott esetben oldószer jelenlétében, szobahőmérsékleten vagy magasabb hőmérsékleten.

Az (I') általános képletű telítetlen vegyületek bármely eljárással előállíthatók, amelyet a leírásban az (I) általános képletű vegyületek előállítására ismertetünk, a megfelelő telítetlen kiindulási anyagokból kiindulva.

Az előbbiekben említett reakciókat a szokásos módon végezzük, adott esetben hígítók jelenlétében, amelyek előnyösen közömbösök a reagensre és ezek oldószerüként hatnak, valamint kondenzáltatószerek vagy más említett reagens jelenlétében és/vagy közömbös atmoszférában, alacsony hőmérsékleteken, szobahőmérsékleten vagy magasabb hőmérsékleten, előnyösen az alkalmazott oldószerek forráspontja közelében és atmoszféranyomáson vagy ennél magasabb nyomáson.

A találmány kiterjed az oltalmazni kívánt eljárás minden változatára, amelyben egy – bármelyik fázisban előállítható – köztiterméket használunk kiindulási anyagként és a fennmaradó lépéseket hajtjuk végre, vagy amelyben a kiindulási anyagokat a reakció körülményei között képezzük, vagy amelyben a reakció komponenseit só-alakban és/vagy racémátok vagy optikailag aktív tiszta antipódok alakjában alkalmazzuk.

Kívánt esetben az előbbi eljárásokat azt követően hajtjuk végre, miután először megfelelő védőcsoportokkal láttuk el a potenciálisan bekapcsolódó reakcióképes funkciók csoportokat, pl. az előbbiekben vázolt módon. Az előzőekben leírt reakciókban előnyösen azokat a kiindulási anyagokat kell alkalmaznunk, amelyek az előzőekben kitüntetettnek minősített vegyületek képződéséhez vezetnek.

A kiindulási anyagok és módszerek megválasztásától függően az új vegyületek valamelyik lehetséges izomer alakban lehetnek jelen, pl. diasztereomereként, optikai izomerekként (antipódokként), racémátként vagy ezek keverékeként.

Ha az előbbi vegyületeket vagy a köztitermékeket diasztereomer alakjában kapjuk, ezek ismert módszerekkel választhatók szét az egyes racém vagy optikailag aktív izomerekre. Ilyen módszer pl. a frakcionált desztilláció, a kristályosítás vagy a kromatográfálás.

Az (I) általános képletű racém termékek vagy a bázisos köztitermékek pl. oly módon választhatók szét az optikai antipódokra, hogy diasztereomer sókat képezzünk és ezeket szétválasztjuk, pl. frakcionáltan kristályosítjuk a (D)- vagy (L)-tartarátot, dibenzoil-tartarátot, mandulasav- vagy kámforszulfonsav-sót. Előnyösen a találmány szerinti vegyületek antipódjai közül az aktívabbat különítjük el.

A találmány szerinti vegyületeket ezenkívül szabad alakban, azaz egy belső só alakjában (ikerionos alak), savaddíciós sóként vagy bázisokkal képezett sóként kapjuk meg.

Egy kapott szabad vegyületet pl. egy megfelelő savaddíciós sóvá alakíthatunk át, előnyösen egy gyógyászati szempontból elfogadható sav vagy anioncserélő készítmény alkalmazásával, vagy báisokkal képezhetünk sót oly módon, hogy a szabad vegyületeket bázisokkal vagy megfelelő kationcserélő technikákkal kezeljük. Eljárhatunk úgy is, hogy a kapott sókat a megfelelő szabad vegyületekké alakíthatjuk át, pl. a savaddíciós sókat egy erősebb bázis – pl. egy fém- vagy ammónium-hidroxid – alkalmazásával, ill. egy bázisos só, pl. egy alkálifém-hidroxidot vagy -karbonátot vagy egy kationcserélő készítményt alkalmazhatunk erre a célra. A báisokkal képezett sókat megfelelő savas reagensekkel kezeljük.

Ezek a más sók – pl. a pikrátok – felhasználhatók a kapott vegyületek tisztítására is. Ekkor a vegyületeket először sóvá alakítjuk. Mivel szoros összefüggés áll fenn a szabad vegyületek és a só alakban előforduló vegyületek között, ha ilyen összefüggésben egy sóra utalunk, a megfelelő só is ideértjük, feltéve, hogy ez lehetséges vagy alkalmas, az adott körülmények között. A „só” kifejezés ugyancsak magában foglalja, kívánt esetben, a szabad vegyületeket, ha ez a jelentés és a cél alapján lehetséges. A vegyületek – ideértve sóikat is – előállíthatók hidrátjaik alakjában is, vagy magukba zárhatnak más oldószereket, amelyeket a kristályosításhoz használunk.

A találmány szerinti gyógyszerkészítményeket, amelyek az (I) általános képletű vegyületeket vagy gyógyászati szempontból elfogadható sóikat tartalmazák, enterális – így orális vagy rektális –, valamint parenterális bevitelre szánjuk. Ezek a készítmények a gyógyászati szempontból aktív komponens önmagában vagy a szokásos, gyógyászati szempontból elfogadható vivőanyagokkal együtt tartalmazzák.

A találmány szerinti eljárással előállított gyógyszerkészítmények az aktív komponens pl. kb. 10–80%, előnyösen kb. 20–60% mennyiségben tartalmazzák. Az enterális és parenterális bevitelre szánt, találmány szerinti gyógyszerkészítmények pl. egységadagolási alakban (így draszté, tablettá, kapszula vagy kúp, ill. injekciós ampulla alakjában) készíthetők ki. Előállításuk ismert módon történik, a szokásos keverési, granulálási, kikészítési, oldási vagy liofilizálási eljárások segítségével.

Orális bevitelre szánt gyógyszerkészítmények pl. oly módon állíthatók elő, hogy az aktív komponens szilárd vivőanyagokkal keverjük össze, a kapott keveréket kívánt esetben granuláljuk, és a kapott keveréket vagy granulátumot feldolgozzuk, kívánt vagy szükséges esetben a megfelelő segédanyagok hozzáadása után tablettává, tablettá-maggá, drasztává vagy kapszulává.

A találmány különösen olyan gyógyszerkészítmények előállítására irányul, amelyek szelektív GABA_B antagonistákkal rendelkeznek és felhasználhatók a gerinctáji merevség, a szklerózis multiplex, a központi hűdés, a trigeminus neuralgia, a gyógyszermegvonási tünetek és/vagy fájdalmas állapotok kezelésére.

Ezek a készítmények – különösen az előbbieken

említett indikációk esetében – orális vagy parenterális, így intravénás, intramuszkuláris vagy szubkután bevétel mellett használhatók fel. A szükséges dózis függ a kezelendő konkrét betegségtől, ennek súlyosságától és a kezelés időtartamától. Az egyes dózisok számát és mennyiségét, valamint a bevitel rendjét optimális módon az érintett beteg egyedi vizsgálata alapján lehet meghatározni; ezek a módszerek a szakember számára ismertek. Szabálynak tekinthető azonban az, hogy a találmány szerinti vegyület gyógyászati szempontból aktív mennyisége a kb. 0,1–10 mg/kg testtömeg/nap tartományba esik. A gyógyszerkészítményeket ismert módszerek szerint, a szokásos segédanyagok felhasználásával állítjuk elő.

A következő példák a találmány további szemléltetésére szolgálnak. A hőmérsékleteket °C-ban, a nyomás mbar-ban adjuk meg.

1. példa

10,0 g P-(3-amino-propil)-P-metil-foszfinsav-izobutil-észtert 60 ml 36%-os vizes sósavban oldunk és az oldatot 15 órán át visszafolyató hűtő alatt forraljuk. A reakcióelegyet ezután hagyjuk lehűlni szobahőmérsékletre, csökkentett nyomáson betöményítjük és 50-50 ml vízzel kétszer bepároljuk.

A nyers anyagot vízben oldjuk, éterral mossuk és a vizes réteget szárazra pároljuk. A nyers terméket 50 ml metanolban oldjuk, hozzáadunk 1-2 ml propilén-oxidot és az elegyet kevertetjük, amíg a kicsapódott szilárd anyag halogénmentes nem lesz.

A szilárd anyagot szűrjük és szárítjuk. P-(3-amino-propil)-P-metil-foszfinsavat kapunk, op.: 270–278°.

³¹P-NMR spektrum: delta = +42,1 ppm (D₂O).

A kiindulási anyagot a következőképpen állíthatjuk elő.

15,0 g P-metil-foszfonsav-izobutil-észtert és 5,3 g akril-nitrilt 50 ml száraz etanolban oldunk és az oldatot kevertetés közben hozzáadjuk 0,5 g nátriumhoz (50%-os olajos diszperzió) 25 ml etanolban 0°-on, nitrogén-atmoszférában. A reakcióelegyet hagyjuk szobahőmérsékletre felmelegedni és 4 órán át kevertetjük. 1 ml jégecet adunk hozzá és a keveréket csökkentett nyomáson bepároljuk. A kapott nyers terméket 50 ml etil-acetátban oldjuk, kétszer mossuk 20-20 ml vízzel és a szerves kivonatot magnézium-szulfát fölött szárítjuk, majd csökkentett nyomáson betöményítjük. A nyers terméket desztilláljuk. Így P-(2-ciano-etil)-P-metil-foszfinsav-izobutil-észtert kapunk, fp.: 140°/0,2 mbar.

³¹P-NMR spektrum: delta = +50,5 ppm (CDCl₃).

20,0 g P-(2-ciano-etil)-P-metil-foszfinsav-izobutil-észtert 200 ml etanolban oldunk és az oldatot hozzáadjuk 230,0 g 8%-os etanolos ammónia-oldathoz. Ehhez az oldathoz 15 ml Raney-nikkel szuszpenziót adunk és a kapott keveréket 1 bar nyomáson hidrogénezzük, amíg a hidrogén-felvétel megszűnik. A keveréket ekkor szűrjük, és a szűrletet csökkentett nyomáson betöményítjük. A nyers terméket csökkentett nyomáson desztilláljuk. Így P-(3-amino-propil)-P-metil-foszfinsav-izobutil-észtert kapunk, fp.: 130°/0,01 mbar.

³¹P-NMR spektrum: delta = +57,6 ppm (CDCl₃).

2. példa

21,5 g P-(4-amino-but-2-il)-P-metil-foszfinsav-izobutil-észtert 80 ml 36%-os vizes sósavban oldunk és az oldatot 10 órán át visszafolyató hűtő alatt forraljuk. A reakcióelegyet ezután hagyjuk szobahőmérsékletre hűlni, csökkentett nyomáson betöményítjük és 2×100 ml vízzel bepároljuk. A nyers anyagot vízben oldjuk, kloroformmal mossuk és a vizes réteget aktívszénnel kezeljük.

A vizes oldatot forrón szűrjük, szárazra pároljuk; a nyers terméket 50 ml metanolban oldjuk és hozzáadunk 1-2 ml propilén-oxidot. A higroszkópos szilárd anyagot szűrjük és acetonnal dörzsöljük el. Szárítás után higroszkópos szilárd anyag alakjában P-(4-amino-but-2-il)-P-metil-foszfinsavat kapunk, op.: 68–75°.

³¹P-NMR spektrum: delta = +46,5 ppm (D₂O).

A kiindulási anyagot a következőképpen állíthatjuk elő:

50,0 g P-metil-foszfonsav-izobutil-észtert és 22,8 g krotono-nitrilt 50 ml száraz etanolban oldunk és az oldatot hozzáadjuk egy kevertetett keverékhez, amely 0,8 g nátrium-hidridet (50%-os olajos diszperzió) tartalmaz 25 ml etanolban, 0 °C-on, nitrogénatmoszférában. A reakcióelegyet hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni és 4 órán át kevertetjük. Hozzáadunk 1 ml jégecetot és a keveréket csökkentett nyomáson bepároljuk. A kapott nyers terméket 50 ml etilacetátban oldjuk, kétszer mossuk 25-25 ml vízzel és a szerves kivonatot magnézium-szulfát fölött szárítjuk, majd csökkentett nyomáson betöményítjük. A nyers terméket desztilláljuk. Így P-(3-ciano-prop-2-il)-P-metil-foszfinsav-izobutil-észtert kapunk, fp.: 110°/0,125 mbar.

³¹P-NMR spektrum: delta = +55,9 és +55,5 ppm (CDCl₃).

29,8 g P-(3-ciano-prop-2-il)-P-metil-foszfinsav-izobutil-észtert 200 ml etanolban oldunk és az oldatot hozzáadjuk 310,0 g 8%-os etanolos ammónia-oldathoz. Az elegyhez 20 ml Raney-nikkel szuszpenziót adunk és a kapott keveréket 1 bar nyomáson hidrogénezzük, amíg a hidrogénfelvétel megszűnik. A keveréket ekkor szűrjük és a szűrletet csökkentett nyomáson betöményítjük. A nyers terméket csökkentett nyomáson desztilláljuk. Így P-(4-amino-but-2-il)-P-metil-foszfinsav-izobutil-észtert kapunk, fp.: 100°/0,1 mbar.

³¹P-NMR spektrum: delta = +58,9 és +58,4 ppm (CDCl₃).

3. példa

9,6 g P-(2-hidroxi-3-ftálimido-propil)-P-metil-foszfinsav-izobutil-észtert 100 ml 36%-os vizes sósavban oldunk és az oldatot 15 órán át visszafolyató hűtő alatt forraljuk. A reakcióelegyet ezután hagyjuk szobahőmérsékletre lehűlni, csökkentett nyomáson bepároljuk és 3×25 ml vízzel bepároljuk.

A nyers anyagot 50 ml vízben oldjuk, 20 ml éterrel mossuk és a vizes réteget aktívszénnel kezeljük. A vizes oldatot forrón szűrjük, a szűrletet szárazra pároljuk és a nyers terméket 50 ml etanolban oldjuk. Az oldathoz 1-2 ml propilén-oxidot adunk és az elegyet

kevertetjük, amíg a csapadék halogén-mentessé válik. Szűrés és szárítás után P-(3-amino-2-hidroxi-propil)-P-metil-foszfinsavat kapunk, op.: 207–208°.

³¹P-NMR spektrum delta = +38,8 ppm (D₂O).

5 A kiindulási anyagot a következőképpen állíthatjuk elő:

12,1 g O-trimetil-szilil-P-metil-foszfonsav-izobutil-észtert 100 ml száraz tetrahydro-furánban oldunk és az oldathoz hozzáadunk 11,8 g 2,3-epoxi-propil-ftálimidet, majd 0,5 g száraz cink-kloridot. A keveréket 2 órán át közömbös gáz atmoszférában visszafolyató hűtő alatt forraljuk.

Az elegyet hagyjuk szobahőmérsékletre lehűlni, az oldószert ledesztilláljuk – csökkentett nyomáson –, a maradékot 100 ml kloroformban oldjuk és ezt az oldatot erőteljesen kevertetjük, 50 ml víz hozzáadásával, 0,5 órán át. A szerves réteget elkülönítjük, magnézium-szulfát fölött szárítjuk, és az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk.

20 A maradékot 50 ml 1 : 1 hexán : éter eleggyel dörzsöljük el és a kapott fehér színű szilárd anyagot szűrjük, majd szárítjuk. P-(2-hidroxi-3-ftálimido-propil)-P-metil-foszfinsav-izobutil-észtert kapunk, op.: 110–113°.

25 ³¹P-NMR spektrum: delta = +54,8 és +53,5 ppm (CDCl₃).

4. példa

30 1,1 g P-[3-amino-2(S)-hidroxi-propil]-P-metil-foszfinsav-izobutil-észtert 20 ml 36%-os sósavban oldunk és az oldatot 12 órán át visszafolyató hűtő alatt forraljuk. A reakcióelegyet ezután hagyjuk szobahőmérsékletre lehűlni, csökkentett nyomáson betöményítjük és 4×25 ml vízzel bepároljuk.

35 A nyers anyagot vízben oldjuk, éterrel mossuk és a vizes réteget aktívszénnel kezeljük. Az oldatot forrón szűrjük, a szűrletet csökkentett nyomáson betöményítjük, a maradékot 20 ml etanolban oldjuk és hozzáadunk 1 ml propilén-oxidot. Az elegyet addig kevertetjük, amíg a kicsapódott szilárd anyag halogén-mentessé válik. A szilárd anyagot szűrjük és metanol/acetonelegyből átkristályosítjuk. P-[3-amino-2(S)-hidroxi-propil]-P-metil-foszfinsavat kapunk, op.: 221–222,5°.

³¹P-NMR spektrum: delta = +38,9 ppm (D₂O);

45 [alfa]_D²⁰ = –6,0° (c = 0,887% vízben).

A kiindulási anyagot a következőképpen állíthatjuk elő:

50 4,55 g O-trimetil-szilil-P-metil-foszfonsav-izobutil-észtert 100 ml száraz tetrahydrofuranban oldunk és az oldathoz hozzáadunk 5,0 g (2R)-glicidil-tozilátot, majd 0,2 g száraz cink-kloridot. A keveréket 3 órán át visszafolyató hűtő alatt forraljuk, közömbös gáz atmoszférában.

A keveréket hagyjuk szobahőmérsékletre hűlni, az oldószert ledesztilláljuk – csökkentett nyomáson –, a maradékot 50 ml kloroformban oldjuk és azt az oldatot 0,5 órán át erőteljesen kevertetjük 25 ml vízzel. A szerves réteget elkülönítjük, magnézium-szulfát fölött szárítjuk és az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk. A maradékot szilikagélén kromatografáljuk eluáló-

szerként 5 : 1 etil-acetát : etanol elegyet alkalmazva. Viszkózus olaj alakjában P-[2-(S)-hidroxi-3-tozil-oxi-propil]-P-metil-foszfinsav-izobutil-észtert kapunk.

^{31}P -NMR spektrum: delta = +54,5 és +53,4 ppm (CDCl_3).

$[\alpha]_D^{25} = +6,5^\circ$ (c = 0,54% etanolban)

3,32 g P-[2-(S)-hidroxi-3-tozil-oxi-propil]-P-metil-foszfinsav-izobutil-észtert és 1,9 g nátrium-azidot 25 ml száraz dimetil-formamidban oldunk és az oldatot 3 órán át közömbös gáz atmoszférában 120° hőmérsékleten tartjuk. A reakcióelegyet hagyjuk szobahőmérsékletre hűlni, 50 ml vízbe öntjük és az elegyet 2×100 ml etil-acetáttal extraháljuk.

A szerves kivonatot magnézium-szulfát fölött szárítjuk és az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk. A maradékot szilikagélen kromatografáljuk, eluálószerként 5 : 1 etil-acetát : etanol elegyet alkalmazva. Viszkózus olaj alakjában P-[3-azido-2-(S)-hidroxi-propil]-P-metil-foszfinsav-izobutil-észtert kapunk.

^{31}P -NMR spektrum: delta = +54,8 és 53,7 ppm (CDCl_3)

$[\alpha]_D^{25} = -18,6^\circ$ (0,56% etanolban)

1,2 g P-[3-azido-2-(S)-hidroxi-propil]-P-metil-foszfinsav-izobutil-észtert 25 ml etanolban oldunk és az oldathoz hozzáadunk 0,25 g 5%-os Pd/C-t. A kapott keveréket 1 bar nyomáson hidrogénezzük, amíg a hidrogénfelvétel be nem fejeződik. A keveréket ekkor szűrjük és a szűrletet bepároljuk. Viszkózus olaj alakjában P-[3-amino-2-(S)-hidroxi-propil]-P-metil-foszfinsav-izobutil-észtert kapunk.

^{31}P -NMR spektrum: delta = +55,6 ppm és +54,6 ppm (CDCl_3)

$[\alpha]_D^{25} = +10,9$ (c = 0,50% etanolban)

5. példa

1,6 g P-[3-amino-2(R)-hidroxi-propil]-P-metil-foszfinsav-izobutil-észtert 20 ml 36%-os vizes sósavban oldunk és az oldatot 12 órán át visszafolyató hűtő alatt forraljuk. A reakcióelegyet ezután hagyjuk lehűlni szobahőmérsékletre, csökkentett nyomáson betöményítjük és 4×25 ml vízzel bepároljuk.

A nyers anyagot vízben oldjuk, az oldatot éterrel mossuk és a vizes réteget aktívszénnel kezeljük. Az oldatot forrón szűrjük, a szűrletet betöményítjük – csökkentett nyomáson –, a maradékot 20 ml etanolban oldjuk és hozzáadunk 1 ml propilén-oxidot. Az elegyet addig kevertetjük, amíg a kicsapódott szilárd anyag halogénmentessé nem válik. A szilárd anyagot metanol/acetonelegyből átkristályosítjuk. P-[3-amino-2(R)-hidroxi-propil]-P-metil-foszfinsavat kapunk, op.: 222–225°.

^{31}P -NMR spektrum: delta = +38,8 ppm (D_2O).

$[\alpha]_D^{25} = +5,9$ (c = 0,918% vízben).

A kiindulási anyagot a következőképpen állíthatjuk elő:

4,55 g O-trimetil-szilil-P-metil-foszfinsav-izobutil-észtert 100 ml száraz tetrahidrofuranban oldunk és az oldathoz hozzáadunk 5,0 g (2S)-glicidil-tozilátot, majd 0,2 g száraz cink-kloridot. A keveréket 3 órán át visszafolyató hűtő alatt forraljuk, közömbös gáz atmoszférában.

A keveréket hagyjuk szobahőmérsékletre lehűlni, az

oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk, a maradékot 50 ml kloroformban oldjuk és ezt az oldatot 25 ml vízzel erőteljesen kevertetjük 0,5 órán át. A szerves réteget elkülönítjük, magnézium-szulfát fölött szárítjuk és az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk.

A maradékot szilikagélen kromatografáljuk, eluálószerként 5 : 1 etil-acetát : etanol elegyet alkalmazva. P-[2(R)-hidroxi-3-tozil-oxi-propil]-P-metil-foszfinsav-izobutil-észtert kapunk, viszkózus olaj alakjában.

10 ^{31}P -NMR spektrum: delta = +54,5 és +53,4 ppm (CDCl_3)

$[\alpha]_D^{25} = -6,8$ (c = 0,44% etanolban).

4,3 g P-[2(R)-hidroxi-3-tozil-oxi-propil]-P-metil-foszfinsav-izobutil-észtert és 1,5 g nátrium-azidot 25 ml száraz dimetil-formamidban oldunk és az oldatot 3 órán át közömbös gáz atmoszférában 120°-on tartjuk. A reakcióelegyet hagyjuk szobahőmérsékletre lehűlni, 50 ml vízre öntjük és 2×100 ml etilacetáttal extraháljuk. A szerves réteget magnézium-szulfát fölött szárítjuk és az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. A maradékot szilikagélen kromatografáljuk, eluálószerként 5 : 1 etil-acetát : etanol elegyet alkalmazva. P-[3-azido-2(R)-hidroxi-propil]-P-metil-foszfinsav-izobutil-észtert kapunk, viszkózus olaj alakjában.

25 ^{31}P -NMR spektrum: delta = +54,8 és +53,7 ppm (CDCl_3)

$[\alpha]_D^{25} = -15,8$ (0,51% etanolban).

2,2 g P-[3-azido-2(R)-hidroxi-propil]-P-metil-foszfinsav-izobutil-észtert 25 ml etanolban oldunk és az oldathoz 0,25 g 5%-os Pd/C-t adunk. A kapott keveréket 1 bar nyomáson a hidrogénfelvétel megszűnéséig hidrogénezzük. A keveréket ezután szűrjük és a szűrletet bepároljuk. Viszkózus olaj alakjában P-[3-amino-2(R)-hidroxi-propil]-P-metil-foszfinsav-izobutil-észtert

35 kapunk. ^{31}P -NMR spektrum: delta = +55,6 és +54,6 ppm (CDCl_3).

$[\alpha]_D^{25} = -9,9$ (0,66% etanolban).

6. példa

0,5 g P-(3-terc.butoxi-karbonil-amino-2-oxo-propil)-P-metil-foszfinsav-izobutil-észtert 10 ml 36%-os vizes sósavban oldunk és az oldatot 4 órán át visszafolyató hűtő alatt forraljuk. A keveréket ezután hagyjuk szobahőmérsékletre lehűlni, csökkentett nyomáson betöményítjük és 2×20 ml vízzel bepároljuk.

A nyers terméket 20 ml etanolban oldjuk, hozzáadunk 1 ml propilén-oxidot és az elegyet kevertetjük, amíg a kicsapódott szilárd anyag halogénmentessé válik. A szilárd anyagot szűrjük és szárítjuk. P-(3-amino-2-oxo-propil)-P-metil-foszfinsavat kapunk, op.: 148–149°.

50 ^{31}P -NMR spektrum: delta = +32,8 ppm (D_2O)

A kiindulási anyagot a következőképpen állíthatjuk elő:

6,1 g diizopropil-amint 25 ml száraz tetrahidrofuranban 0 °C-on oldunk és nitrogén atmoszférában az oldathoz adunk 37,5 ml 1,6 M hexános n-butil-lítium oldatot. Az oldatot 10 percen át kevertetjük, majd –78°-ra hűtjük. Az elegyhez fecskendővel hozzáadunk

egy oldatot, amely 9,0 g P,P-dimetil-foszfinsav-izobutil-észtert tartalmaz 50 ml száraz tetrahydrofuranban és az elegyet 1 órán át -78° -on kevertetjük.

Ehhez az elegyhez hozzáadunk 1,9 g N-terc.butoxi-karbonil-amino-glicinsav-metilésztert 25 ml száraz tetrahydrofuranban oldva és a reakcióelegyet hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni, majd 1 órán át kevertetjük. Ezután 3 ml jégecet adagolunk, majd 50 ml telített nátrium-hidrogénkarbonát oldatot és a vizes réteget 2×100 ml éterrel extraháljuk.

A szerves kivonatot magnézium-szulfát fölött szárítjuk és csökkentett nyomáson betöményítjük. A maradékot szilikagélen kromatografáljuk, eluálószerként etil-acetátot alkalmazva. P-(3-terc.butoxi-karbonil-amino-2-oxo-propil)-P-metil-foszfinsav-izobutil-észtert kapunk, op.: $65-68^{\circ}$.

^{31}P -NMR spektrum: $\delta = +44,9$ ppm (CDCl_3).

7. példa

4,0 g P-(3-benzil-oxi-karbonil-amino-1-hidroxi-propil)-P-metil-foszfinsav-etilésztert 50 ml 5,0 M vizes sósavban oldunk és az oldatot közömbös gáz atmoszférában 20 órán át visszafolyató hűtő alatt forraljuk. A reakcióelegyet ezután szobahőmérsékletre hűtjük és kétszer mossuk 100-100 ml diklór-metánnal, majd egyszer dietil-éterrel.

A vizes réteget 50° -on csökkentett nyomáson szárazra pároljuk. Az olajos maradékot 5×50 ml vízzel és absz. etanollal bepároljuk. A visszamaradó fehér színű szilárd anyagot csökkentett nyomáson 80° -on szárítjuk, majd átkristályosítjuk. P-(3-amino-1-hidroxi-propil)-P-metil-foszfinsav-hidrikloridot kapunk, op.: $115-116,5^{\circ}$. Ezt a szabad vegyületté alakíthatjuk át oly módon, hogy etanolban oldjuk és propilén-oxiddal kezeljük. Így szűrés és szárítás után P-(3-amino-1-hidroxi-propil)-P-metil-foszfinsavat kapunk, op.: $125-126,5^{\circ}$.

A kiindulási anyagot a következőképpen állíthatjuk elő:

5,18 g 3-(benzil-oxi-karbonil-amino)-propion-aldehid, 2,7 g p-metil-foszfinsav-etilészter és 2,53 g trietilamin keverékét 2 órát 100° -on tartjuk, közömbös gáz atmoszférában. Szobahőmérsékletre való lehűlés után az illékony anyagokat csökkentett nyomáson eltávolítjuk; így viszkózus olajat kapunk. Ennek szilikagélen való kromatografálásával P-(3-benzil-oxi-karbonil-amino-1-hidroxi-propil)-P-metil-foszfinsav-etilésztert kapunk, szintelen, viszkózus olaj alakjában.

8. példa

520 mg (2,6 mmól) P-(3-amino-propil)-P-difluor-metil-foszfinsav-etilészter és 5 ml 12 M sósav keverékét 3 órán át visszafolyató hűtő alatt forraljuk, majd szárazra pároljuk. A maradékot 5 ml metanolban oldjuk. A kevertetett oldathoz csepegtetve 25 ml epoxi-propánt adunk; ennek hatására spontán kristályosodás következik be. A kristályokat összegyűjtjük és szárítjuk. Így P-(3-amino-propil)-P-difluor-metil-foszfinsavat kapunk, op.: 261° .

A kiindulási anyagot a következőképpen állíthatjuk elő.

15,8 g nátrium-hidridet 500 ml száraz tetrahydrofuranban szuszpendálunk és a szuszpenzióhoz csepegtetve 67 g (300 mmól) P-(1,1-dietoxi-etil)-foszfinsav-etil-észtert adunk olyan sebességgel, hogy a reakcióelegy hőmérséklete ne emelkedjék 25° fölé.

A reakcióelegyet 1 órán át szobahőmérsékleten kevertetjük, majd -10° -ra hűtjük. Ezután 77,8 g (900 mmól) klór-difluor-metánt adagolunk. A kevertetést további 2 órán át folytatjuk, majd 100 ml jéghideg vizet adunk az elegyhez. A reakcióelegyet 3×500 ml diklór-metánnal extraháljuk. A kivonatokat egyesítjük, magnézium-szulfát fölött szárítjuk, szűrjük és szárazra pároljuk. P-(2,2-dietoxi-etil)-P-difluor-metil-foszfinsav-etil-észtert kapunk, viszkózus olaj alakjában.

$R_f = 0,44$ (9 : 1 diklór-metán : etil-acetát).

5 ml száraz etanol és 10,9 ml (86,5 mmól) trimetil-klór-szilán keverékét hozzáadjuk egy oldathoz, amely 15 g (57,6 mmól) P-(2,2-dietoxi-etil)-P-difluor-metil-foszfinsav-etil-észtert tartalmaz 95 ml száraz diklór-metánban. A reakcióelegyet 3 órán át kevertetjük szobahőmérsékleten, majd szárazra pároljuk. P-difluor-metil-foszfinsav-etilésztert kapunk.

$R_f = 0,1$ (etil-acetát).

660 mg (28,8 mmól) nátriumot 40 ml etanolban oldunk. Az oldatot -10° -ra hűtjük és kevertetés közben hozzáadunk 8,6 g (57,6 mmól) P-difluor-metil-foszfinsav-etilésztert és 3,8 ml (57,6 mmól) acetonitrilt. A reakcióelegyet ezután hagyjuk szobahőmérsékletre felmelegedni és további 17 órán át kevertetjük, majd jégecet adagolásával a pH-t 6-ra állítjuk be.

Az oldásereket ledesztilláljuk és a maradékot diklór-metánban oldjuk, kétszer mossuk vízzel, magnézium-szulfát fölött szárítjuk és szárazra pároljuk. A nyers terméket szilikagélen kromatografálva tisztítjuk, eluálószerként 7 : 3 etil-acetát : diklór-metán elegyet alkalmazva. A keresett terméket tartalmazó frakciókat egyesítjük és szárazra pároljuk. Olaj alakjában P-(2-ciano-etil)-P-difluor-metil-foszfinsav-etilésztert kapunk. $R_f = 0,54$ (az előbbi eluálószerben).

1,0 g (5,1 mmól) P-(2-ciano-etil)-P-difluor-metil-foszfinsav-etilésztert 10 ml száraz etanolban oldunk és az oldathoz 4 g folyékony ammóniát és 0,3 g Raney-nikkelt adunk. A reakcióelegyet 50° -on 9 órán át 100 mbar nyomáson hidrogénezzük. A reakcióelegyet lehűtjük, szűrjük és szárazra pároljuk. Kromatográfiás tisztítással szintelen olaj alakjában P-(3-amino-propil)-P-difluor-metil-foszfinsav-etilésztert kapunk.

$R_f = 0,22$ (80 : 19 : 1 diklór-metán : metanol : vizes ammónia).

9. példa

4,53 g (30 mmól) P-(5-amino-pent-3-il)-foszfonosav és 24,21 g (150 mmól) hexametil-diszilán keverékét argon atmoszférában kevertetés közben 16 órán át visszafolyató hűtő alatt forraljuk. A kapott oldathoz 15 ml dietilén-glikol-dimetil-étert adunk és a forralást további 2 órát folytatjuk.

A reakcióelegyet 100° -ra hűtjük és 20 perc alatt hozzáadunk 19,38 g (150 mmól) N-etil-N,N-diizopropil-amint. 25° -ra való lehűlés után 20 perc alatt

21,29 g (15 mmól) metil-jodidot adunk az elegyhez, mi mellett a reakció-hőmérsékletet külső hűtéssel 25°-on tartjuk. A reakcióelegyet 4 napon át kevertetjük, majd 10°-ra hűtjük. A fehér csapadékot kiszűrjük.

A szűrletet csökkentett nyomáson bepároljuk, majd a maradékot 100 ml hideg diklór-metánnal hígítjuk és 3×50 ml 2 N sósavval extraháljuk. A kivonatokat egyesítjük, szárazra pároljuk és 2×50 ml vízzel bepároljuk; így szintelen olajat kapunk. Az olajat 50 ml metanolban oldjuk, az oldathoz adunk 300 ml propilén-oxidot és a keveréket egy éjjelen át 4°-on tartjuk, majd csökkentett nyomáson bepároljuk. A nyers terméket kromatografálással tisztítjuk (150 g Opti-Up[®]C₁₂), eluálószerként vizet alkalmazva. A keresett terméket tartalmazó frakciókat egyesítjük és csökkentett nyomáson bepároljuk. A szilárd maradékot csökkentett nyomáson szárítjuk. P-(5-amino-pent-3-il)-P-metil-foszinsavx 0, 52 H₂O-t kapunk (higroszkópos).

A kiindulási anyagot a következőképpen állíthatjuk elő:

2,90 g (0,126 mól) nátriumot 72 ml etanolban oldunk. Kevertetés közben, 6 óra alatt 0–+5° hőmérsékleten 58,6 g (0,3 mól) P-(dietoxi-metil)-foszfonsav-etilésztert és 42,3 ml (0,3 mól) pent-2-én-nitrilt adagolunk, 72 ml etanolban oldva. A keveréket ezután hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni és a kevertetést 16 órán át folytatjuk. 10°-on 7 ml jegecetet adunk az elegyhez.

Ezután az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk. A maradékot etil-acetátban oldjuk, kétszer mossuk vízzel és nátrium-szulfát fölött szárítjuk. Vákuumban végzett bepárlással a nyers terméket kapjuk sárga olaj alakjában. Desztillálás után –100°/0,01 Torr = 1,33 kPa – szintelen olaj alakjában P-(4-ciano-but-3-il)-P-(dietoxi-metil)-foszfonsav-etilésztert kapunk, szintelen olaj alakjában.

73,4 g (0,264 mól) P-(4-ciano-but-3-il)-P-(dietoxi-metil)-foszfonsav-etilésztert 770 ml száraz etanolban oldunk és hozzáadunk 126 g 8%-os etanos ammónia-oldatot. Ezután 15 g Raney-nikkelt adagolunk és a kapott keveréket 45°-on atmoszferyomáson hidrogénezünk. A katalizátort kiszűrjük és a szűrletet csökkentett nyomáson betöményítjük. A nyers terméket vákuumban desztilláljuk; így P-(5-amino-pent-3-il)-P-(dietoxi-metil)-foszfonsav-etilésztert kapunk (f.p. 100°/13 Pa).

61,88 g (0,22 mól) P-(5-amino-pent-3-il)-P-(dietoxi-metil)-foszfonsav-etilésztert 220 ml 36%-os vizes sósavban oldunk és az oldatot 6 órán át visszafolyató hűtő alatt forraljuk. A reakcióelegyet ezután hagyjuk szobahőmérsékletre lehűlni, csökkentett nyomáson betöményítjük és 3×10 ml vízzel bepároljuk. A nyers anyagot 100 ml metanolban oldjuk és kevertetés közben hozzáadunk 500 ml propilén-oxidot. A keveréket egy éjjelen át 4°-on állni hagyjuk, majd a fehér csapadékot kiszűrjük és metanol/acetonelegyből átkristályosítjuk. Tiszta, higroszkópos P-(5-amino-pent-3-il)-foszfonsavat kapunk, op.: 130–140° (bomlik).

10. példa

825 mg diizopropil-amino-metil-metil-polisztirolt 5 ml acetonitrilben szuszpendálunk és kevertetés köz-

ben 25°-on hozzáadunk 69,4 mg (0,2 mmól) P-(4-amino-1,1,1-trifluor-but-2-il)-P-metil-foszinsav-etilészter-trifluor-acetátot. Ehhez a keverékhez 0,09 ml (0,7 mmól) trimetil-szilil-bromidot adunk. 1 órán át 25°-on való kevertetés után a keveréket szűrjük és a szűrlethez 299,78 mg (2 mmól) nátrium-jodidot és 217,28 mg (2 mmól) trimetil-szilil-kloridot adunk, majd 16 órán át 25°-on kevertetjük.

A kicsapódott nátrium-kloridot szűrjük és a szűrletet csökkentett nyomáson szárazra pároljuk. A nyers terméket 2 ml acetonitrilben oldjuk. 15 mg (0,83 mmól) vizet adunk a kapott oldathoz. 1 órán át 25°-on való kevertetés után az oldatot csökkentett nyomáson szárazra pároljuk és 50 g Opti-Up[®]C₁₂-n kromatografáljuk, eluálószerként acetonitrillel, a visszamaradó kis mennyiségű kiindulási anyag eltávolítására.

Vízzel végzett ismételt eluálás után a terméket tartalmazó frakciókat egyesítjük és csökkentett nyomáson bepároljuk. Olaj alakjában P-(4-amino-1,1,1-trifluor-but-2-il)-P-metil-foszinsav-hidrojodidot kapunk.

¹H-NMR spektrum: delta = 3,20 ppm (m, 2H); 2,67 ppm (m, 1H); 2,15 (m, 2H); 1,42 ppm (d, 3H)

A kiindulási anyagot pl. a következőképpen állíthatjuk elő:

2,16 g (20 mmól) O-etil-P-metil-foszfonsavat és 4,05 g (40 mmól) trietil-amint 100 ml száraz tetrahidrofuránban oldunk és az oldatot 25°-on argon atmoszferyában kevertetjük. Ehhez az oldathoz 10 perc alatt hozzáadunk 4,35 g (40 mmól) trimetil-szilil-kloridot. Fehér csapadék képződik. A reakcióelegyet további 16 órán át 25°-on kevertetjük. Ekkor 25°-on, 10 perc alatt hozzáadunk 2,42 g (20 mmól) 4,4,4-trifluor-krotononitrilt, 20 ml száraz tetrahidrofuránban oldva.

A reakcióelegyet 40 órán át visszafolyató hűtő alatt forraljuk, 25°-ra hűtjük, jeges vízbe öntjük és diklór-metánnal extraháljuk. A kivonatokat egyesítjük, vízzel mossuk, vízmentes nátrium-szulfát fölött szárítjuk és csökkentett nyomáson szárazra pároljuk. A terméket tartalmazó frakciókat egyesítjük és bepároljuk. Olaj alakjában P-(3-ciano-1,1,1-trifluor-prop-2-il)-P-metil-foszinsav-etilésztert kapunk.

250 mg platinaoxidot adunk 458,28 mg (2 mmól) P-(3-ciano-1,1,1-trifluor-prop-2-il)-P-metil-foszinsav-etilészter 28 ml trifluor-ecetsavval elkészített oldathoz és a kapott keveréket 25°-on, 4 bar nyomáson hidrogénezük. A katalizátort kiszűrjük és a szűrletet csökkentett nyomáson szárazra pároljuk. A kapott nyers terméket 70 g Opti-Up[®]C₁₂-n kromatografáljuk eluálószerként acetonitrillel.

A terméket tartalmazó frakciókat egyesítjük és csökkentett nyomáson bepároljuk. Olaj alakjában P-(4-amino-1,1,1-trifluor-but-2-il)-P-metil-foszinsav-etilészter-trifluor-acetátot kapunk.

11. példa

A P-(3-amino-propin-1-il)-P-metil-foszinsav hidrogénezését az ismert hidrogénezési eljárásokkal végezhetjük. Így P-(3-amino-propil)-P-metil-foszinsavat kapunk, amely azonos az 1. példa szerint kapott termékkel.

A kiindulási anyagot pl. a következőképpen állíthatjuk elő:

2,7 g P,P-dimetil-metilén-biszfoszfinsav-diizobutil-észtert 25 ml száraz tetrahidrofuranban oldunk és az oldatot közömbös gáz atmoszférában hozzáadjuk egy szuszpenzióhoz, amely 0,23 g nátrium-hidridet tartalmaz 10 ml száraz tetrahidrofuranban. A keveréket közömbös gáz atmoszférában hozzáadjuk egy oldathoz – 0°-on –, amely 1,8 g N-(formil-metil)-ftálimidet tartalmaz 25 ml száraz tetrahidrofuranban.

A reakcióelegyet hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni, majd 1 órán át kevertetjük. Ezután hozzáadjuk 5 ml telített ammónium-klorid oldatot. A keveréket kétszer extraháljuk 25-25 ml dietil-éterrel. Az egyesített szerves kivonatot magnézium-szulfát fölött szárítjuk. Az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk és a kapott maradékot szilikagél-kromatográfiával tisztítjuk, eluálószerként 5 : 1 etil-acetát : etanol elegyet használva. A terméket tartalmazó frakciókat egyesítjük és csökkentett nyomáson betöményítjük. Viszkózus olaj alakjában P-(ftálimido-propen-1-il)-P-metil-foszfinsav-izobutil-észtert kapunk.

³¹P-NMR spektrum: delta = +34,1 ppm (CDCl₃).

0,72 g P-(3-ftálimido-propen-1-il)-P-metil-foszfinsav-izobutil-észtert 25 ml 36%-os vizes sósavban oldunk és az oldatot 15 órán át visszafolyató hűtő alatt forraljuk. A reakcióelegyet ezután hagyjuk szobahőmérsékletre hűlni. A kevés visszamaradó oldhatatlan anyagot szűréssel eltávolítjuk és a szűrletet csökkentett nyomáson betöményítjük. A kapott nyers anyagot 4x25 ml vízzel bepároljuk, és a maradékot 25 ml etanolban oldjuk, majd 1-2 ml propilén-oxiddal kezeljük. A kicsapódó szilárd anyagot szűréssel eltávolítjuk és Dowex 50W X2 gyantán kromatografálva vízzel mint eluálószerrel tisztítjuk. A keresett terméket tartalmazó frakciókat egyesítjük és bepároljuk. A kapott szilárd anyagot szárítjuk; így P-(3-amino-propen-1-il)-P-metil-foszfinsavat kapunk; op.: 209–213°.

³¹P-NMR spektrum: delta = +30,4 ppm (D₂O).

12. példa

Az 1–11. példában leírtakhoz hasonlóan a következő vegyületek is előállíthatók:

P-(3-amino-propil)-P-fluór-metil-foszfinsav és P-(3-amino-propil)-P-trifluór-metil-foszfinsav.

13. példa

75 mg aktív komponenst, pl. P-(3-amino-2-oxo-propil)-P-metil-foszfinsavat tartalmazó tablettákat állíthatunk elő a következő módon:

Komponensek (1000 tablettára)

aktív komponens	75,0 g
laktóz	268,5 g
kukoricakeményítő	22,5 g
polietilén-glikol 6000	5,0 g
talkum	15,0
magnézium-sztearát	4,0 g
ionmentesített víz	q.s.

Előállítás:

A szilárd komponenseket először egy 0,6 mm lyuk-

méretű szitán engedjük át. Ezután az aktív komponenseket, a laktózt, talkumot, magnézium-sztearátot és a keményítő felét homogénean összekeverjük. A keményítő másik felét 65 ml vízben szuszpendáljuk, és ezt a szuszpenziót hozzáadjuk a polietilén-glikol 260 ml vízzel elkészített, forrásban levő oldatához. A kapott pépet hozzáadjuk a por halmazállapotú anyaghoz és az egészet összekeverjük és granuláljuk, szükség esetén víz hozzáadásával.

A granulátumot egy éjjelen át 35°-on szárítjuk, átengedjük egy 1,2 mm lyukméretű szitán és kb. 10 mm átmérőjű, mindkét oldalon konkáv tablettákká préseljük, amelyek felső részén osztóvonalat képezünk.

14. példa

10 mg aktív komponenst, pl. P-(3-amino-2-oxo-propil)-P-metil-foszfinsavat tartalmazó tablettákat állíthatunk elő a következők szerint:

Komponensek (1000 tablettára)

aktív komponens	10,0 g
laktóz	25,0 g
kukoricakeményítő	308,5 g
polietilén-glikol 6000	32,5 g
talkum	10,0 g
magnézium-sztearát	15,0 g
ionmentesített víz	q.s.

Előállítás:

A szilárd komponenseket először egy 0,6 mm lyukméretű szitán engedjük át. Ezután homogénean összekeverjük az aktív komponenst, a laktózt, talkumot, magnézium-sztearátot és a keményítő felét. A keményítő másik felét 65 ml vízben szuszpendáljuk és a szuszpenziót hozzáadjuk a polietilén-glikol 260 ml vízzel elkészített forró oldatához. A kapott pépet hozzáadjuk a por halmazállapotú anyagokhoz, az egészet összekeverjük és szükség esetén víz hozzáadásával granuláljuk.

A granulátumot egy éjjelen át 35°-on szárítjuk, egy 1,2 mm lyukméretű szitán engedjük át és kb. 10 mm átmérőjű, mindkét oldalon konkáv és a felső oldalon osztóvonallal rendelkező tablettákká komprimáljuk.

14. példa

10 mg aktív komponenst, pl. P-(3-amino-2-oxo-propil)-P-metil-foszfinsavat tartalmazó tablettákat állíthatunk elő a következők szerint:

Komponensek (1000 tablettára)

aktív komponens	10,0 g
laktóz	25,0 g
kukoricakeményítő	308,5 g
polietilén-glikol 6000	32,5 g
talkum	10,0 g
magnézium-sztearát	15,0 g
ionmentesített víz	q.s.

Előállítás:

A szilárd komponenseket először egy 0,6 mm lyukméretű szitán engedjük át. Ezután az aktív komponenst, a laktózt, talkumot, magnézium-sztearátot és a keményítő felét homogénean összekeverjük. A keményítő másik felét 65 ml vízben szuszpendáljuk és ezt a szuszpenziót hozzáadjuk a polietilén-glikol 260 ml

vízzel elkészített oldatához. A kapott pépet hozzáadjuk a por halmazállapotú anyaghoz, az egészet összekeverjük és szükség esetén víz hozzáadásával granuláljuk.

A granulátumot egy éjjelen át 35°-on szárítjuk, átengedjük egy 1,2 mm lyukméretű szitán és kb. 10 mm átmérőjű, mindkét oldalon konkáv, a felső részen osztóvonalal rendelkező tablettákká komprimáljuk.

15. példa

Száraz töltetű, 150 ml aktív komponens, pl. P-(3-amino-2-oxo-propil)-P-metil-foszfinsavat tartalmazó zselatin kapszulákat állíthatunk elő a következők szerint:

Komponensek (1000 kapszulára):

aktív komponens	150,0 g
mikrokristályos cellulóz	30,0 g
nátrium-lauril-szulfát	2,0 g
magnézium-sztearát	8,0 g

A nátrium-lauril-szulfátot 0,2 mm lyukméretű szitán átengedve hozzáadjuk a (liofilizált) aktív komponenshez és ezt a két komponenset erőteljesen kevertetjük 10 percen át. Ezután hozzáadjuk a mikrokristályos cellulózt, egy 0,9 mm lyukméretű szitán átengedve azt és az elegyet ismét intenzíven kevertetjük 10 percen át. Végül a magnézium-sztearátot adjuk hozzá egy 0,8 mm lyukméretű szitán és további 3 percen át való kevertetés után a keverékből 390-390 g-ot 0 alakú (nyújtott) száraz töltetű zselatin kapszulákba mérünk be.

16. példa

Az aktív komponens, pl. P-(3-amino-2-oxo-propil)-P-metil-foszfinsavat 0,2%-ban tartalmazó injekciót vagy infúziós oldatot állíthatunk elő a következők szerint:

Komponensek (2500 ml-re):

aktív komponens	5,0 g
nátrium-klorid	22,5 g
pH 7,4 foszfát-puffer	300,0 g
ionmentesített víz	2500 ml-re

Az aktív komponens és a nátrium-kloridot 1000 ml vízben oldjuk és mikrofilteren szűrjük át. Hozzáadjuk a puffer-oldatot és 2500 ml térfogat eléréséig a vizet. Egység-adagolási alakok előállítására 1,0 vagy 2,5 ml térfogatú mennyiségeket mérünk be üvegampullákba (ezek 2,0 ill. 5,0 mg aktív komponens tartalmaznak).

17. példa

10 g 2-ciano-etil-metil-foszfonsav 100 ml vízmentes etanolban készített oldatát 10 g vízmentes ammóniával és 2 g Raney-nikkel katalizátorral kezeljük és a szuszpenziót 60°-on, 10×10^5 Pa nyomáson, 24 óra hosszat hidrogénezzük. A szuszpenziót ezután Celite-szűrőn leszűrjük és az oldószert vákuumban lepároljuk, így világoszöld olajat kapunk. Ezt az olajat újraoldjuk 2,0 mólos sósavoldatban, és vákuumban újra bepároljuk. Vízmentes etanollal való együttes bepárlás eredményként fehér, szilárd anyagot kapunk. Ezt a szilárd anyagot minimális mennyiségű vízmentes metanolban oldjuk és lassan 3 ml propilén-oxidot adunk

hozzá. A szuszpenziót szobahőmérsékleten 24 órán át keverjük. A szilárd anyagot összegyűjtjük, leszűrjük, nagyvákuumban 20 óra hosszat szárítjuk, így 3-amino-propil-metil-foszfonsavat kapunk, melynek olvadáspontja 272–274°.

A kiindulóanyag előállítása az alábbiak szerint történik.

15 g O-izobutil-2-ciano-etil-metil-foszfinitot (előállítás az 1. példa szerint) 25 ml etanolban oldunk, és az oldatot 3,8 g lítium-hidroxid 50 ml vízben készített oldatával kezeljük. A tiszta oldatot 60°-ra melegítjük, és 24 óra hosszat ezen a hőfokon tartjuk. Ezen időtartam eltelte után a reakcióelegyet lehűtjük szobahőmérsékletre, és az oldószert eltávolítjuk. A kapott fehér szilárd anyagot újraoldjuk vízben és vizes foszforsavval kezeljük, míg a fehér szuszpenzió pH-ja 7,0-re beáll. A szilárd anyagot szűrővel eltávolítjuk és a szűrletet szárazra pároljuk, így 2-ciano-etil-metil-foszfonsavat kapunk, viszkózus, higroszkópos olajként, mely további tisztítás nélkül felhasználható.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

- 25 1. Eljárás (I) általános képletű P-helyettesített amino-alkil-foszfinsavak – a P-(3-amino-2-oxo-propil)-P-metil-foszfinsav és a racém P-(3-amino-2-hidroxi-propil)-P-metil-foszfinsav kivételével – és sóik – a P-(3-amino-propil)-P-metil-foszfinsav alkálifém-sói és ammónium-sója kivételével – és e vegyületek optikai izomerjei előállítására; e képletben
- 30 R jelentése adott esetben fluorral helyettesített metilcsoport,
- 35 R₁ jelentése hidrogénatom, 1–6 szénatomos alkil-, hidroxi- vagy fluorral helyettesített metilcsoport vagy halogénatom és
- 40 R₂ és R₃ jelentése hidrogénatom vagy R₂ és R₃ jelentése együtt oxocsoport, azzal jellemezve, hogy
- 45 a) egy (II) általános képletű vegyületben – e képletben R, R₁, R₂ és R₃ jelentése az előbbi,
- 50 Z jelentése –NH₂ csoport és R₄ jelentése R₅ hidroxilvédőcsoport, vagy ha R jelentése metilcsoport és R₁, R₂ és R₃ jelentése hidrogénatom,
- 55 R₄ jelentése egy R₆ alkálifém- vagy ammónium-ion, vagy Z jelentése védett aminocsoport vagy ftálimido csoport és ekkor R₄ jelentése hidrogénatom vagy egy R₅ hidroxilvédőcsoport, és R₂ és R₃ a kapcsolódó szénatommal együtt karbonilcsoportot képez, ez ugyancsak átmenetileg védett alakban lehet jelen, egy R₅ vagy R₆ csoportot hidrogénatommal helyettesítünk és/vagy egy Z csoportot –NH₂ csoporttá alakítunk vagy
- 60 b) egy (III) általános képletű vegyületben, ahol

R, R₁, R₂ és R₃ jelentése az előbbi és

X jelentése –CN-csoport

ezt a csoportot –CHJ₂–NH₂ csoporttá alakítjuk át, vagy

c) egy (I') általános képletű vegyületet, amely azonos a megfelelő (I) általános képletű vegyülettel, de egy vagy több C–C többszörös kötést tartalmaz, redukálunk, olyan (I) általános képletű vegyület előállítására, amelyben

R jelentése az előbbi,

R₁ jelentése hidrogénatom, rövidszénláncú alkil- vagy fluorozott metilcsoport és

R₂ és R₃ jelentése hidrogénatom és kívánt esetben egy olyan (I) általános képletű vegyület előállítására, ahol

R jelentése metilcsoport, a megfelelő foszfonossavszármazékot metilezzük, és kívánt esetben egy, az előbbi eljárással kapott sót átalakítunk egy (I) általános képletű szabad vegyületté vagy másik sóvá és/vagy, kívánt esetben egy kapott (I) általános képletű szabad vegyületet átalakítunk egy, az előbbi meghatározásnak megfelelő sóvá.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek – a P-(3-amino-2-oxo-propil)-P-metil-foszfinosav- és a racém P-(3-amino-2-hidroxi-propil)-P-metil-foszfinosav kivételével – vagy sóik – a P-(3-amino-propil)-P-metil-foszfinosav alkálifém-sói és ammónium-sója kivételével – előállítására, amelyekben

R jelentése metil-, fluor-metil-, difluor-metil- vagy trifluor-metil-csoport,

R₁ jelentése hidrogénatom vagy 1–4 szénatomos alkil-csoport,

R₂ jelentése hidrogénatom vagy hidroxics csoport és

R₃ jelentése hidrogénatom vagy

R₂ és R₃ jelentése együtt oxocsoport, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelően helyettesített kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

3. Az 1. igénypont szerinti eljárás (I) általános képletű vegyületek – a P-(3-amino-2-oxo-propil)-P-metil-foszfinosav kivételével – szabad alakban vagy savaddíciós só alakjában való előállítására – e képletben

R jelentése metilcsoport,

R₁ jelentése hidrogénatom és

ha R₂ jelentése hidrogénatom vagy hidroxics csoport és

R₃ jelentése hidrogénatom vagy

R₂ és R₃ jelentése együtt oxocsoport,

mi mellett, ha R₂ jelentése hidroxics csoport, a szénatom, amelyhez kapcsolódik, S-konfigurációjú,

azzal jellemezve, hogy a megfelelően helyettesített kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

4. Az 1. igénypont szerinti eljárás (I) általános képletű vegyületek vagy sóik előállítására – e képletben

R jelentése metil-, fluor-metil-, difluor-metil- vagy trifluor-metil-csoport,

R₁ jelentése hidroxics csoport és

R₂ és R₃ jelentése hidrogénatom –,

azzal jellemezve, hogy a megfelelően helyettesített kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

5. Az 1. igénypont szerinti eljárás P-(3-amino-pro-

pil)-P-metil-foszfinosav szabad alakban való előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelően helyettesített kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

6. Az 1. igénypont szerinti eljárás P-[3-amino-2(R)-hidroxi-propil]-P-metil-foszfinosav vagy savaddíciós vagy bázissal képezett sója előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelően helyettesített kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

7. Az 1. igénypont szerinti eljárás P-[3-amino-2(S)-hidroxi-propil]-P-metil-foszfinosav vagy savaddíciós sója vagy bázissal képezett sója előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelően helyettesített kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

8. Az 1. igénypont szerinti eljárás P-(1-amino-pont-3-il)-P-metil-foszfinosav vagy savaddíciós vagy bázissal képezett sói előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelően helyettesített kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

9. Az 1. igénypont szerinti eljárás P-(4-amino-1,1,1-trifluor-but-2-il)-P-metil-foszfinosav vagy savaddíciós vagy bázissal képezett sói előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelően helyettesített kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

10. Az 1. igénypont szerinti eljárás P-(3-amino-propil)-P-fluor-metil-foszfinosav vagy savaddíciós vagy bázissal képezett sója előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelően helyettesített kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

11. Az 1. igénypont szerinti eljárás P-(3-amino-propil)-P-difluor-metil-foszfinosav vagy savaddíciós vagy bázissal képezett sója előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelően helyettesített kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

12. Az 1. igénypont szerinti eljárás P-(3-amino-propil)-P-trifluor-metil-foszfinosav vagy savaddíciós vagy bázissal képezett sója előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelően helyettesített kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

13. Az 1. igénypont szerinti eljárás P-(3-amino-2-oxo-propil)-P-metil-foszfinosav előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelően helyettesített kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

14. Az 1. igénypont szerinti eljárás P-(4-amino-but-2-il)-P-metil-foszfinosav vagy savaddíciós vagy bázissal képezett sója előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelően helyettesített kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

15. Az 1. igénypont szerinti eljárás P-(3-amino-1-hidroxi-propil)-P-metil-foszfinosav vagy savaddíciós vagy bázissal képezett sója előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelően helyettesített kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

16. Eljárás gyógyszerkészítmények előállítására, *azzal jellemezve*, hogy egy P-helyettesített (I) általános képletű amino-alkil-foszfinosavat – e képletben

R jelentése adott esetben fluorozott metilcsoport,

R₁ jelentése hidrogénatom, 1–6 szénatomos alkil-, hidroxi- vagy egy vagy három fluoratómmal fluorozott metilcsoport vagy halogénatom és

R₂ és R₃ jelentése hidrogénatom vagy

R₂ jelentése hidroxicsoport és

R₃ jelentése hidrogénatom vagy

R₂ és R₃ jelentése együtt oxocsoport –

vagy gyógyászati szempontból elfogadható sóját a szokásos gyógyászati segédanyagokkal összekeverjük.

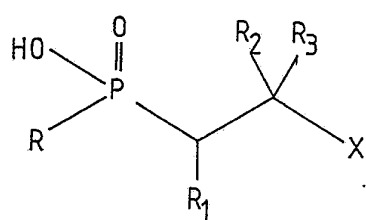
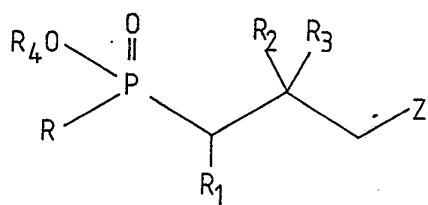
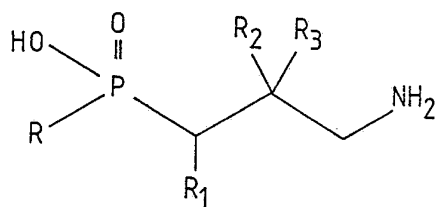
17. A 16. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a P-(3-amino-propil)-P-metil-foszfinsavat szabad alakban vagy gyógyászati szempontból alkalmazható alkálifém- vagy ammónium-sója alakjában a szokásos, gyógyászatban alkalmazható segédanyagokkal összekeverjük.

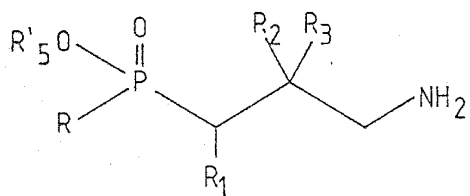
5

18. A 16. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a P-(3-amino-2-hidroxi-propil)-P-metil-foszfinsavat szabad alakban vagy egy gyógyászati szempontból elfogadható sója alakjában a szokásos, gyógyszerészetileg alkalmazható segédanyagokkal összekeverjük.

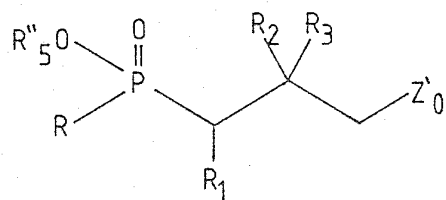
10

19. A 16. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a P-(3-amino-2-oxo-propil)-P-metil-foszfinsavat szabad alakban vagy egy gyógyászati szempontból elfogadható sója alakjában a szokásos, gyógyszerészetileg alkalmazható segédanyagokkal összekeverjük.

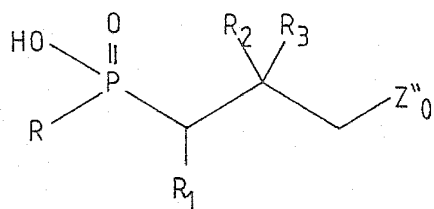




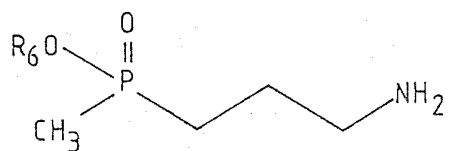
(IIa)



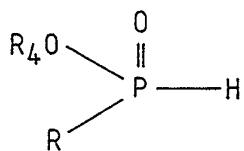
(IIb)



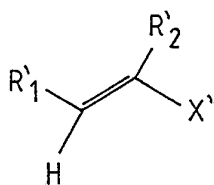
(IIc)



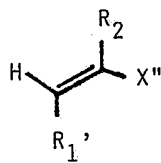
(II d)



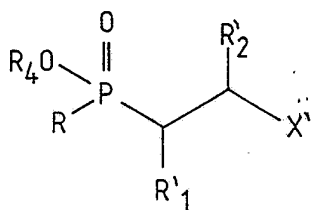
(IV)



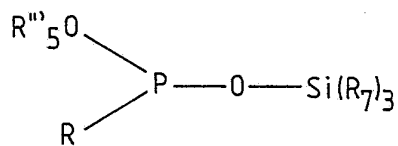
(V)



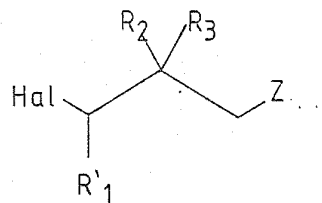
(V')



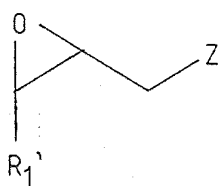
(VI)



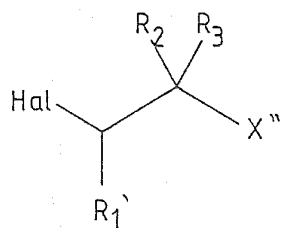
(VII)



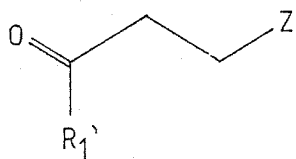
(VIII a)



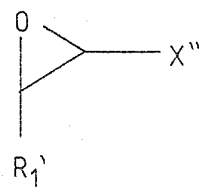
(VIII b)



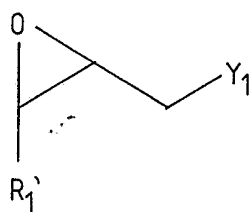
(VIII c)



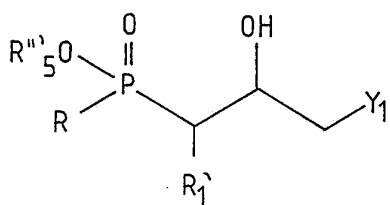
(VIII d)



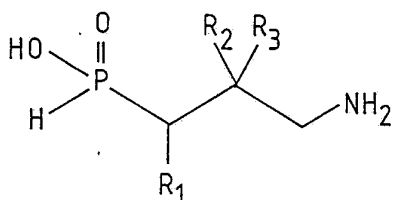
(VIII e)



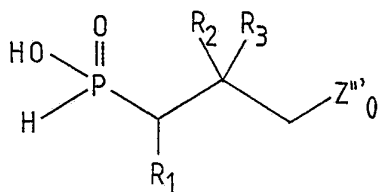
(VIII f)



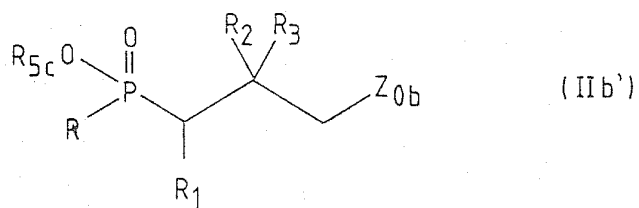
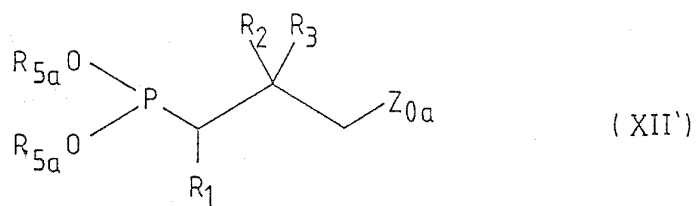
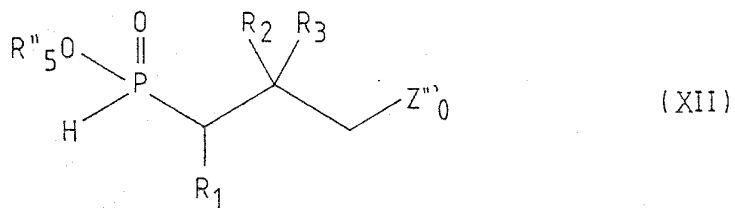
(IX)

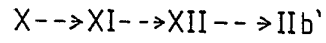


(X)



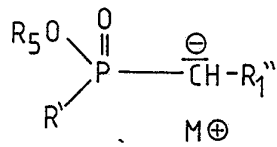
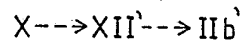
(XI)



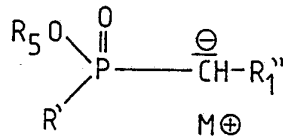


vagy

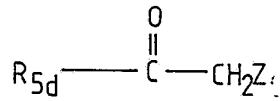
A reakcióvázlat



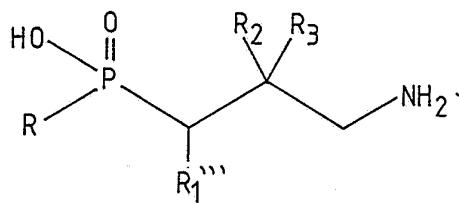
(XIII)



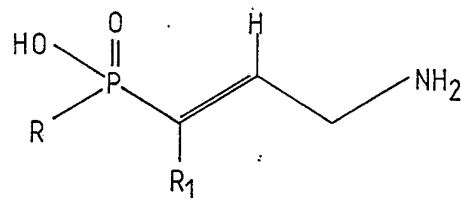
(XIII')



(XIV)



(I'')



(I''')