



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

202067

(11) (B2)

(51) Int. Cl.³
C 07 F 9/38
A 61 K 31/66

/22/ Přihlášeno 20 05 77
/21/ /PV 1917-78/
/32//31//33/ Právo přednosti
od 21 05 76 /21000/76/
Velká Británie

(40) Zveřejněno 31 03 80

(45) Vydáno 15 03 83

(72) Autor vynálezu

DINGWALL JOHN GREY dr., BROOKLANDS, BAYLIS ERIC KEITH dr., OFFERTON
a CAMPBELL COLIN DENNIS dr., BEITH /VELKÁ BRITÁNIE/

(73) Majitel patentu

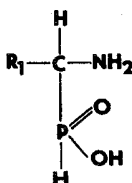
CIBA-GEIGY AG, BASILEJ /ŠVÝCARSKO/

(54) Způsob přípravy alfa-aminofosfinových kyselin

1

Vynález se týká způsobu přípravy derivátů alfa-aminofosfinových kyselin, které jsou vhodné pro farmaceutické účely.

Způsobem podle vynálezu se připravují alfa-aminofosfinové kyseliny obecného vzorce I



/I/,

kde R₁ znamená fenylovou nebo naftylovou skupinu popřípadě alespoň jednou substituovanou alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, atomem halogenu, hydroxyskupinou, methyldioxy skupinou, aminoskupinou, monoalkylaminoskupinou, nebo dialkylaminoskupinou vždy s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části nebo acetamidoskupinou, a jejich farmaceuticky vhodných solí a optických isomerů. Sloučeniny obecného vzorce I mohou být také ve formě odpovídajícího obojetného iontu.

Jakožto příklady zbytku R₁ se uvádí skupina fenylová, tolylová, xylylová, ethylfenylová, propylfenylová, isopropylfenylová, butylfenylová, isobutylfenylová, sek. butylfenylová, terc. butylfenylová nebo také naftylová. S výhodou však R₁ znamená substituovanou fenylovou skupinou.

Jakožto vhodné substituenty skupiny R_1 se uvádějí jeden až tři atomy halogenové, skupina obecného vzorce



nebo



kde znamená

R_2 atom vodíku nebo nižší alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku, metylendioxy skupinu, skupinu obecného vzorce



kde R_3 a R_4 jsou stejné nebo různé a znamenají atom vodíku a nižší alkylovou skupinu nebo R_3 a R_4 vytvářejí spolu polymethylenový řetězec s nejvýše 6 atomy uhlíku, který je popřípadě přerušen atomem kyslíku nebo dusíku,

nebo znamená aryloxy skupinu s 6 až 8 atomy uhlíku substituovanou popřípadě hydroxy skupinou nebo atomem jodu.

Solemi sloučenin obecného vzorce I jsou s výhodou adiční soli s terapeuticky vhodnými anorganickými a organickými kyselinami.

Jakožto příklady kyselin se uvádějí kyselina chlorovodíková, bromovodíková, sírová, fosforečná, methansulfonová, ethansulfonová, octová, trichloroctová, šťavelová, jantarová, maleinová, fumarová, mandlová, mléčná, vinná a citrónová.

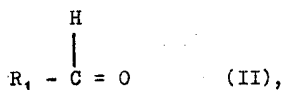
Sloučeniny, připravené způsobem podle vynálezu, mají hodnotné farmakologické vlastnosti, například jsou antimikrobiálními prostředky, které jsou účinné v nízkých koncentracích (0,8 až 50 $\mu\text{g/ml}$) při inhibici růstu in vitro patogenních bakterií, jako je například *Escherichia coli*, *Enterobacter cloacae* a jiná *Enterobacteria*, *Pseudomonas aeruginosa* a kvasinek, jako je například *Candida albicans* a *tropicalis*. Inhibují růst jak gram-negativních bakterií, tak kvasinek prokazatelným způsobem.

Nové sloučeniny jsou účinné také in vivo. Při dávce 15 až 100 mg/kg podané subkutánně nebo orálně myším například chrání 50 % zvířat (ED_{50}) před smrtí způsobenou infekcí letální dávkou patogenních bakterií, například *Klebsiella pneumoniae* nebo *Pseudomonas aeruginosa*.

Nové sloučeniny se mohou podávat chemoterapeuticky buď samotné nebo v kombinaci s jinými antimikrobiálními látkami. Jinou hodnotnou vlastností sloučenin, připravených způsobem podle vynálezu, je jejich synergická antibakteriální aktivita s jinými antimikrobiálními prostředky, jako je například rifampicin, trimethoprim, D-cykloserin, fluor-D-alanin a amphotericin B.

Nové sloučeniny, připravené způsobem podle vynálezu, mají nízkou toxicitu pro savce a může se jich použít pro ošetřování nemocí zvířat, zvláště savců, jakožto antiseptických látek a pro ochranu hydrofobních a jiných organických látek před rozkladem bakteriemi a jinými mikroby. Obzvláště vhodnými jsou sloučeniny obecného vzorce I, jejichž způsob přípravy je popsán v příkladech.

Sloučeniny obecného vzorce I se připravují tak, že se nechá reagovat aromatický aldehyd obecného vzorce II



kde R_1 má shora uvedený význam, s fosforitem amonným v inertním rozpouštědle, jako je například toluen nebo xylen a popřípadě se získaná směs racematů dělí na čisté racemáty a/nebo se získané racemáty dělí na optické antipody a/nebo se získané soli převádějí na volné sloučeniny nebo se převádějí na jiné soli nebo se získané volné sloučeniny převádějí na své soli.

Získané sloučeniny jsou ve volné formě v případě, že se použije způsobů běžných u aminokyselin, jako například způsobu za použití ionexů nebo propylenoxidu.

Jak již bylo uvedeno, získají se tedy sloučeniny obecného vzorce I ve volné formě nebo popřípadě ve formě solí s kyselinami nebo bázemi. Tak se mohou například získat zásadité, neutrální nebo směsní soli, popřípadě také jejich hemihydráty, monohydráty, seskvihydráty nebo polyhydráty. Adiční soli s kyselinami nových sloučenin obecného vzorce I se mohou o sobě známými způsoby převádět na volné sloučeniny, například působením bázeických prostředků, jako jsou alkálie nebo ionexy. Na druhé straně mohou získané volné báze s organickými nebo anorganickými kyselinami vytvářet soli. Pro přípravu adičních solí s kyselinami se používá zvláště kyselin, pro jejichž použití se připraví farmaceuticky použitelné soli. Jako takové kyseliny se například uvádějí kyseliny halogenovodíkové, kyselina sírová, fosforečná, dusičná, alifatické, alicyklické, aromatické nebo heterocyklické karboxylové nebo sulfonové kyseliny, jako je například kyselina mravenčí, octová, propionová, jantarová, glykolová, mléčná, jablečná, vinná, citrónová, askorbová, maleinová, hydroxymaleinová nebo pyrohroznová; kyselina fenylactová, benzoová, p-aminobenzoová, anthranilová, p-hydroxybenzoová, salicylová nebo p-aminosalicylová, embonová, methansulfonová, ethansulfonová, hydroxyethansulfonová, ethylensulfonová kyselina; halogenbenzensulfonová, toluensulfonová, naftalensulfonová nebo sulfanilová kyselina; methionin, tryptofan, lysin nebo arginin. Obzvláště vhodnými, opticky aktivními solemi jsou D-forma a L-forma kyseliny vinné-di-o-toluylovinné, mléčné, mandlové nebo kafr-10-sulfonové kyseliny.

Získané volné sloučeniny obecného vzorce I mohou také vytvářet soli s bázemi, jako jsou hydroxidy, uhličitany, hydrogenuhličitany, alkalických kovů, jako je například hydroxid lithný, sodný, draselný, uhličitany lithný, sodný, draselný nebo hydrogenuhličitany lithný, sodný, draselný nebo s hydroxidy, uhličitany a hydrogenuhličitany kovů alkalických zemin, jako je hydroxid, uhličitany nebo hydrogenuhličitany vápenatý, hořečnatý nebo také s popřípadě odpovídajícím způsobem substituovanými amoniiovými nebo heterocyklickými bázemi. Obzvláště používanými opticky aktivními zásadami jsou D-forma a L-forma alfa-methylbenzylaminu, brucinu, efedrinu a cinchoninu.

Shora uvedených a dalších solí sloučenin obecného vzorce I, jako například pikrátů, se může také používat k čištění získaných volných bází, přičemž se volné báze převádějí na sůl, která se oddělí a ze soli se pak izoluje volná báze.

V důsledku úzkého vztahu sloučenin obecného vzorce I ve volné formě a ve formě jejich solí, se vždy při uvádění volné sloučeniny také podle významu zároveň také myslí odpovídající sůl.

Podle způsobu přípravy se nové sloučeniny obecného vzorce I získají ve formě racemátových směsí, ve formě racematů nebo ve formě optických antipodů.

Směsi racematů se mohou na základě svých fyzikálně chemických rozdílů svých složek dělit o sobě známým způsobem na čisté racemáty, např. chromatografií a/nebo frakcionovanou krystalizací.

Čisté racemáty se mohou dělit na diastereomery o sobě známými způsoby, například překrystalováním z opticky aktivního rozpouštědla, pomocí mikroorganismů nebo reakcí s opticky aktivní kyselinou nebo bází, která vytváří soli s racemickou sloučeninou a oddělením solí připravených tímto způsobem, například na základě jejich rozdílné rozpustnosti, a z diastereomerů se mohou antipody uvolnit působením vhodných činidel. Obzvláště obvyklými opticky aktivními kyselinami jsou například D-forma a L-forma kyseliny vinné, di-o-toluylovinné, máselné, mandlové, kafr-10-sulfonové nebo chininové kyseliny. S výhodou se izoluje účinnější z obou antipodů.

Způsobem podle vynálezu je však možno také připravit konečné produkty ve formě čistých racemátů popřípadě optických antipodů, jestliže se použije výchozí látky, obsahující jeden nebo několik asymetrických atomů uhlíku ve formě čistého racemátu popřípadě čistého optického antipodu. Nových účinných látek nebo jejich farmaceuticky vhodných solí je možno používat enterálně, jako orálně nebo rektálně, jakož také parenterálně.

Způsobem podle vynálezu se také mohou připravovat terapeutické přípravky obsahující antimikrobiálně aktivní množství sloučeniny obecného vzorce I nebo její adiční sůl s kyselinou a farmaceuticky vhodný pevný nosič nebo kapalné ředidlo.

Farmaceutické přípravky obsahují alespoň jednu sloučeninu obecného vzorce I jakožto aktivní látku spolu s běžnými farmaceuticky vhodnými nosiči. Typ použitého nosiče závisí ve velké míře na způsobu použití; pro vnější použití, například při desinfekci zdravé pokožky, desinfekci ran a při ošetření dermatos a onemocnění sliznic působených bakteriemi se používá zvláště mastí, prášků a tinktur. Masťový základ může být bezvodý, například sestává ze směsi vlnového tuku a měkkého parafinu, nebo může sestávat z vodných emulzí, ve kterých je aktivní složka suspendována. Vhodnými nosiči pro prášky jsou například rýžový škrob, a jiné škroby; objemová hmotnost nosiče se může snížit popřípadě například přidáním vysoce disperzní křemičité kyseliny, nebo se může zvýšit přidáním mastku.

Tinktura může obsahovat alespoň jednu aktivní složku obecného vzorce I ve vodném ethanolu, zvláště ve 45 až 75 % ethanolu, do kterého se popřípadě může přidat 10 až 20 % glycerinu. Roztoků připravených z polyethylenglykolu a jiných běžných zprostředkovačů rozpouštění a také popřípadě z emulgátorů se může použít s obzvláštní výhodou při desinfekci zdravé pokožky. Obsah aktivní látky ve farmaceutických přípravcích pro vnější použití je s výhodou 0,1 až 5 %.

Kloktadla nebo koncentráty pro jejich přípravu a tablety pro pomalé rozpouštění v ústech jsou vhodné pro desinfekci úst a hrtanu. Kloktadla se s výhodou připravují z alkoholických roztoků obsahujících 1 až 5 % aktivní látky, do které se může přidávat glycerin nebo chuťové přísady. Pevné dávkovací jednotky mají s výhodou poměrně vysoký obsah cukru nebo podobných látek a poměrně nízký obsah aktivních látek, například 0,2 až 20 % hmotnostních, jakož také běžné přísady, jako jsou pojidla a chuťové látky.

K desinfekci střev a k orálnímu ošetřování infekcí močového traktu přicházejí v úvahu zvláště pevné dávkovací jednotky, jako jsou tablety, dražé a kapsle, které obsahují s výhodou 10 až 90 % hmotnostních účinné látky obecného vzorce I, umožňující podat denní dávku 0,1 až 2,5 g pro dospělého a vhodnou sníženou dávku pro děti. Tablety a jádra dražé se připravují kombinováním sloučenin obecného vzorce I s pevnými, práškovitými nosiči, jako je laktosa, sacharosa, sorbitol, kukuřičný škrob, bramborový škrob nebo amylopektin, deriváty celulózy nebo želatina, s výhodou za přísady kluzných látek, jako je stearat hořečnatý nebo vápenatý nebo polyethylenglykol vhodné molekulární hmotnosti. Jádra dražé se pak mohou povlékat, například koncentrovaným cukerným roztokem, který také může obsahovat arabskou gumu, mastek a/nebo kysličník titaničitý, nebo se mohou povlékat laky rozpouštěnými v těkavých rozpouštědlech nebo ve směsích rozpouštědel.

Do těchto povlaků se mohou přidávat barviva, například pro rozlišení dávek. Měkké žela-

tinové kapsle a jiné uzavřené kapsle sestávají například ze směsi želatiny a glycerinu a mohou obsahovat například směsi sloučenin obecného vzorce I s polyethylenglykolem. Tvrdé želatinové kapsle obsahují například granuláty aktivní látky s pevným práškovým mosičem, jako je například laktosa, sacharosa, sorbitol, mannitol, škroby (například bramborový, kukuřičný nebo amylopektin), deriváty celulózy, želatinu, stearat hořečnatý nebo kyselinu stearovou.

Ve všech formách podání mohou být sloučeniny obecného vzorce I obsaženy jakožto jediná účinná složka nebo mohou být kombinovány s jinými farmakologicky známými aktivními a zvláště antibakteriálně a/nebo antitumorigenními nebo jinak antimikrobiálně aktivními látkami, například k rozšíření oboru použití. Mohou být například kombinovány s 5,7-dichlor-2-methyl-8-chinolinem nebo s jinými deriváty 8-chinolinu, se sulfamerazinem nebo se sulfafurazolem nebo s jinými deriváty sulfanilamidu, s chloramfenikolem nebo s tetracyklinem nebo s jinými antibiotiky, se 3,4',5-tribromsalicylanilidem nebo s jinými halogenovanými salicylanilidy, s halogenovanými karbanilidy, s halogenovanými benzoxazoly nebo benzoxazolony, s polychlorhydroxydifenylnmethany, s halogendihydroxydifenylnsulfidy, s 4,4'-dichlor-2-hydroxydifenylnetherem nebo s 2',4,4'-trichlor-2-hydroxydifenylnetherem nebo s jinými polyhalogenhydroxydifenylnethery, nebo s baktericidními kvartérními sloučeninami nebo s určitými deriváty dithiokarbamové kyseliny jako tetramethylthiuramdisulfidem. Může se také používat nosičů, které mají semy příznivé farmakologické působení, například síry jakožto práškového základu nebo stearátu zinečnatého jakožto složky masťového základu.

Sloučeniny obecného vzorce I se také mohou použít k ochraně organických materiálů citlivých k bakteriálnímu nebo jinému mikrobiálnímu napadání. Organickým materiálem může být přírodní nebo syntetický polymerní materiál, proteinové nebo glycidové látky nebo přírodní nebo syntetické vlákna nebo textilní materiály z nich vyrobené.

Následující příklady způsob přípravy sloučenin obecného vzorce I podle vynálezu objasňují, nijak jej však neomezuji. Teploty se uvádějí ve °C.

P ř í k l a d 1

Směs 13,6 g anisaldehydu a 8,3 g fosforanu amonného ve 100,0 g xylenu se udržuje na teplotě zpětného toku za odlučování vody. Xylen se ochladí, dekantuje a zbytek se vyhřeje s ethanolem k varu za vzniku bílé pevné látky. Filtrací se získá DL-1-amino-p-methoxyfenylmethanfosforová kyselina o t. t. 239 až 241 °C (za rozkladu).

P ř í k l a d 2

Obdobným způsobem, jako je popsán v příkladu 1 se získá

a) za použití benzaldehydu jako výchozí látky D,L-1-aminofenylmethanfosforová kyselina o t. t. 239 až 240 °C (za rozkladu);

b) za použití p-chlorbenzaldehydu jako výchozí látky D,L-1-amino-p-chlorbenzylfosforová kyselina o t. t. 228 až 230 °C;

c) za použití 2,4-dichlorbenzaldehydu jako výchozí látky D,L-1-amino-1-(2,4-dichlorfenyl)methanfosforová kyselina o t. t. 244 °C;

d) za použití 2-naftaldehydu jako výchozí látky D,L-1-amino(2-naftyl)methanfosforová kyselina o t. t. 237 až 239 °C;

e) za použití piperonalu (3,4-methylenedioxybenzaldehydu) jako výchozí látky D,L-1-amino-1-(3,4-methylenedioxyfenyl)methanfosforová kyselina o t. t. 235 až 236 °C;

f) za použití 4-dimethylaminobenzaldehydu jako výchozí látky D,L-1-amino-1-(4-dimethylaminofenyl)methanfosforová kyselina o t. t. 223 až 224 °C;

g) za použití 2,4-dihydroxybenzaldehydu jako výchozí látky D,L-1-amino-1-(2,4-dihydroxyfenyl)methanfosforová kyselina o t. t. 260 °C (za rozkladu);

h) za použití p-acetamidobenzaldehydu jako výchozí látky D,L-1-amino-1-(4-acetamidofenyl)methanfosforová kyselina.

P ř í k l a d 3

250,0 g účinné látky se smísí s 550,0 g laktózy a 292,0 g bramborového škrobu, směs se zvlhčí alkoholickým roztokem 8 g želatiny a granuluje se sítem. Po usušení se smísí s 60,0 gramy bramborového škrobu, 60,0 g mastku, 10 g steáratu hořečnatého a 20,0 g koloidního kysličníku křemičitého, směs se lisuje na 10 000 tablet o hmotnosti vždy 125 mg a s obsahem účinné látky 25 mg, které mají popřípadě dělicí rysku k jemnějšímu přizpůsobení dávkování.

P ř í k l a d 4

Ze 100 g účinné látky, 379,0 g laktózy a z alkoholického roztoku 6,0 g želatiny se připraví granulát, který se smísí po usušení s 10,0 g koloidního kysličníku křemičitého s 40,0 gramy mastku, s 60,0 g bramborového škrobu a s 5,0 g steáratu hořečnatého a lisuje se na 10 000 jader dražé. Tato jádra se pak povléknou koncentrovaným sirupem 533,5 g krystalické sacharózy, 20,0 g šelaku, 75,0 g arabské gumy, 250,0 g mastku, 20,0 g koloidního kysličníku křemičitého a z 1,5 g barviva a usuší se. Získané dražé obsahuje 10 mg účinné látky a má hmotnost 150 mg.

P ř í k l a d 5

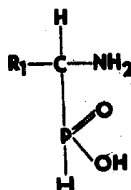
25,0 g účinné látky a 1975 g jemně třešené hmoty pro čípky (např. kakaového másla) se důkladně promísí a pak se roztaví. Míchá se do vzniku homogenní taveniny a z této homogenní taveniny se odlévá 1 000 čípků o hmotnosti 2,0 g. Každý obsahuje 25 mg účinné látky.

P ř í k l a d 6

Pro přípravu sirupu s 0,25 % účinné látky se rozpustí ve 3 litrech destilované vody 1,5 litrů glycerinu, 42 g methylesteru p-hydroxybenzoové kyseliny, 18 g n-propylesteru p-hydroxybenzoové kyseliny a za mírného zahřívání 25,0 g účinné látky, přidají se 4 litry 70% sorbitového roztoku, 1 000 g krystalické sacharózy, 350 g glukózy a aromatická látka, například 250 g kapalně esence pomerančové kůry, nebo vždy 5 g přírodního citrónového aroma a 5 g směsi obou esencí; zfiltruje se získaný roztok a filtrát se doplní na 10 litrů destilovanou vodou.

P Ř E D M Ě T V Y N Á L E Z U

1. Způsob přípravy alfa-aminofosfinových kyselin obecného vzorce I



(I),

kde R_1 znamená fenylovou nebo naftylovou skupinu popřípadě alespoň jednou substituovanou alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, atomem halogenu, hydroxyskupinou, methylenskupinou, aminoskupinou, monoalkylaminoskupinou nebo dialkylaminoskupinou vždy s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části nebo acetamidoskupinou, a jejich farmaceuticky vhodných solí a optických isomerů, vyznačený tím, že se aldehyd obecného vzorce II



kde R_1 má shora uvedený význam, nechá reagovat s fosforitanem amonným v inertním rozpouštědle, jako je například toluen nebo xylén, a popřípadě se získaná směs racematů dělí na čisté racemáty a/nebo se získané racemáty dělí na optické antipody a/nebo se získané soli převádějí na volné sloučeniny nebo se převádějí na jiné soli nebo se získané volné sloučeniny převádějí na své soli.

2. Způsob podle bodu 1 pro přípravu D,L-1-amino-p-methoxyfenylmethanfosfinové kyseliny vyznačený tím, že se nechá reagovat anisaldehyd s fosforitanem amonným.