



(12) Ausschließungspatent

(11) DD 294 265 A5

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1
Patentgesetz der DDR
vom 27. 10. 1983
in Übereinstimmung mit den entsprechenden
Festlegungen im Einigungsvertrag

5(51) C 07 F 9/30

DEUTSCHES PATENTAMT

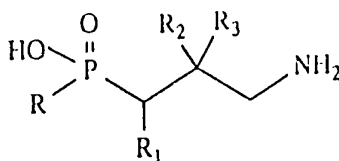
In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21)	DD C 07 F / 340 576 0	(22)	11.05.90	(44)	26.09.91
(31)	8911017.5	(32)	13.05.89	(33)	GB

(71) siehe (73)
(72) Graham Hall, Roger, Dr., GB; Maier, Ludwig, Dr., DE; Fröstl, Wolfgang, Dr., CH
(73) CIBA-GEIGY AG, 4002 Basel, CH
(74) Patentanwälte Hübner, Neumann, Radwer, Frankfurter Allee 286, O - 1113 Berlin, DE

(54) Substituierte Aminoalkylphosphinsäuren und Verfahren zu deren Herstellung

(55) substituierte Aminoalkylphosphinsäure; Verfahren;
Herstellung; GABA_B-Agonist; Behandlung; spinale
Spastizität; multiple Sklerose; zerebrale Paralyse;
Trigeminusneuralgie; Drogenentzugssymptome
(57) P-substituierte Aminoalkylphosphinsäuren der
Formel (I), worin R eine gegebenenfalls fluorierte
Methylgruppe bedeutet, R₁ ist Wasserstoff, Niederalkyl,
Niederalkoxy, Hydroxy, Halogen oder eine fluorierte
Methylgruppe und R₂ und R₃ sind Wasserstoff, oder R₂ ist
Hydroxy, Niederalkoxy oder Halogen und R₃ ist
Wasserstoff, oder R₂ und R₃ bilden zusammen eine
Oxogruppe, sowie deren pharmazeutisch annehmbare
Salze sind wirksam als GABA_B-Agonisten und können bei
der Behandlung von spinaler Spastizität, multipler Sklerose
und zerebraler Paralyse, bei Trigeminusneuralgie,
Drogenentzugssymptomen und/oder Schmerzzuständen
eingesetzt werden. Sie können nach an sich bekannten
Verfahren hergestellt werden, und derartige geeignete
Verfahren sind hier beschrieben. Formel (I)



(I),

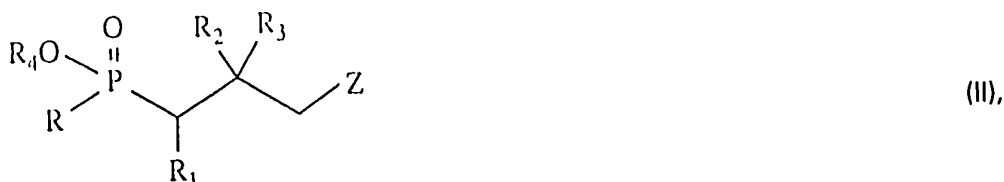
Patentansprüche:

1. Verfahren zur Herstellung P-substituierter Aminoalkylphosphinsäuren der Formel (I)



worin R eine gegebenenfalls fluorierte Methylgruppe bedeutet, R₁ ist Wasserstoff, Niederalkyl, Niederalkoxy, Hydroxy, Halogen oder eine fluorierte Methylgruppe und R₂ und R₃ sind Wasserstoff, oder R₂ ist Hydroxy, Niederalkoxy oder Halogen und R₃ ist Wasserstoff, oder R₂ und R₃ bilden zusammen eine Oxo-Gruppe, mit Ausnahme von P-(3-Amino-2-oxopropyl)-P-methylphosphinsäure und racemischer P-(3-Amino-2-hydroxypropyl)-P-methylphosphinsäure, oder ein Salz davon mit Ausnahme der Alkalimetallsalze und des Ammoniumsalzes von P-(3-Aminopropyl)-P-methylphosphinsäure, und von deren Salzen, **dadurch gekennzeichnet**, daß man

a) in einer Verbindung der Formel (II)



worin R, R₁, R₂ und R₃ die oben genannte Bedeutung aufweisen, Z ist -NH₂ und R₄ ist eine Hydroxy-Schutzgruppe R₅, oder wenn R Methyl ist und R₁, R₂ und R₃ sind Wasserstoff, ist R₄ ein Alkalimetall- oder Ammoniumion R₆, oder Z ist eine geschützte oder latente Aminogruppe Z₀ und R₄ ist Wasserstoff oder eine Hydroxy-Schutzgruppe R₅, und worin eine durch R₂ und R₃ zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, gebildete Carbonylgruppe ebenfalls in einer temporär geschützten Form vorhanden ist, eine der Gruppen R₅ oder R₆ durch Wasserstoff ersetzt wird und/oder eine beliebige Gruppe Z₀ in -NH₂ umgewandelt wird und/oder, wenn R₂ und R₃ zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, eine geschützte Carbonylgruppe bilden, eine solche Schutzgruppe entfernt wird; oder

b) in einer Verbindung der Formel (III)

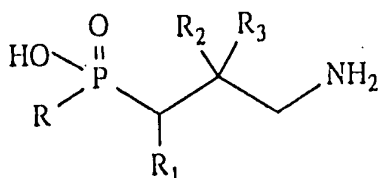


worin R, R₁, R₂ und R₃ ihre vorher genannte Bedeutung haben und X eine Gruppe ist, die in eine Gruppe der Formel -CH₂-NH₂ (Ia) umgewandelt werden kann, die Gruppe X in diese Gruppe umgewandelt wird; oder

c) eine Verbindung der Formel (I'), die mit der entsprechenden Verbindung der Formel (I) identisch ist, abgesehen davon, daß sie eine oder mehrere Kohlenstoff-Kohlenstoff-Mehrfachbindungen hat, reduziert wird, um zu einer Verbindung der Formel (I) zu gelangen, worin R die oben genannte Bedeutung hat, R₁ Wasserstoff, Niederalkyl oder fluoriertes Methyl darstellen und R₂ und R₃ Wasserstoff sind, und gewünschtenfalls eine erhaltene Verbindung in eine andere Verbindung der Formel (I) umgewandelt wird, ein erhaltenes Gemisch von Isomeren in die einzelnen Isomeren aufgetrennt wird und/oder ein in diesem Verfahren erhaltenes Salz in die freie Verbindung der Formel (I) oder in ein anderes Salz umgewandelt wird und/oder gewünschtenfalls eine erhaltene Verbindung der Formel (I) in freier Form in ein Salz, das der obigen Definition entspricht, umgewandelt wird.

2. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß man eine Verbindung der Formel (I) herstellt, worin R Methyl, Fluormethyl, Difluormethyl oder Trifluormethyl darstellt, R₁ ist Wasserstoff, Niederalkyl, Niederalkoxy, Hydroxy, Halogen, Fluormethyl, Difluormethyl oder

- Trifluormethyl und R_2 und R_3 sind Wasserstoff, oder R_2 ist Hydroxy, Niederalkoxy oder Halogen und R_3 ist Wasserstoff, oder R_2 und R_3 stellen zusammen Oxo dar, mit Ausnahme von P-(3-Amino-2-oxopropyl)-P-methylphosphinsäure und racemischer P-(3-Amino-2-hydroxypropyl)-P-methylphosphinsäure, oder ein Salz davon mit Ausnahme der Alkalimetallsalze und des Ammoniumsalzes von P-(3-Aminopropyl)-P-methylphosphinsäure.
3. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß man eine Verbindung der Formel (I) herstellt, worin R Methyl, Fluormethyl, Difluormethyl oder Trifluormethyl darstellt, R_1 ist Wasserstoff oder C_1 - C_4 -Alkyl, R_2 ist Wasserstoff oder Hydroxy und R_3 ist Wasserstoff, oder R_2 und R_3 stellen zusammen Oxo dar, mit Ausnahme von P-(3-Amino-2-oxopropyl)-P-methylphosphinsäure und racemischer P-(3-Amino-2-hydroxypropyl)-P-methylphosphinsäure, oder ein Salz davon mit Ausnahme der Alkalimetallsalze und des Ammoniumsalzes der P-(3-Aminopropyl)-P-methylphosphinsäure.
 4. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß man eine Verbindung der Formel (I) herstellt, worin R Methyl ist, R_1 bedeutet Wasserstoff und worin R_2 Wasserstoff oder Hydroxy ist und R_3 Wasserstoff bedeutet, oder R_2 und R_3 stellen zusammen Oxo dar, mit Ausnahme von P-(3-Amino-2-oxopropyl)-P-methylphosphinsäure, mit der Maßgabe, daß, wenn R_2 Hydroxy ist, das C-Atom, an das es gebunden ist, S-Konfiguration hat, in freier Form oder in Form eines Säureadditionssalzes.
 5. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß man eine Verbindung der Formel (I) herstellt, worin R Methyl ist, Fluormethyl, Difluormethyl oder Trifluormethyl, R_1 ist Hydroxy und R_2 und R_3 sind Wasserstoff, oder ein Salz davon.
 6. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß man P-(3-Aminopropyl)-P-methylphosphinsäure in freier Form herstellt.
 7. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß man P-[3-Amino-2(R)-hydroxypropyl]-P-methylphosphinsäure oder ein Säureadditions- oder Basensalz davon herstellt.
 8. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß man P-[3-Amino-2(S)-hydroxypropyl]-P-methylphosphinsäure oder ein Säureadditions- oder Basensalz davon herstellt.
 9. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß man P-(1-Aminopent-3-yl)-P-methylphosphinsäure oder ein säureadditions- oder Basensalz davon herstellt.
 10. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß man P-(4-Amino-1,1,1-trifluorbut-2-yl)-P-methylphosphinsäure oder ein Säureadditions- oder Basensalz davon herstellt.
 11. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß man P-(3-Aminopropyl)-P-fluormethylphosphinsäure oder ein Säureadditions- oder Basensalz davon herstellt.
 12. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß man P-(3-Aminopropyl)-P-difluormethylphosphinsäure oder ein Säureadditions- oder Basensalz davon herstellt.
 13. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß man P-(3-Aminopropyl)-P-trifluormethylphosphinsäure oder ein Säureadditions- oder Basensalz davon herstellt.
 14. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß man ein Säureadditions- oder Basensalz von P-(3-Amino-2-oxopropyl)-P-methylphosphinsäure herstellt.
 15. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß man P-(4-Aminobut-2-yl)-P-methylphosphinsäure oder ein Säureadditions- oder Basensalz davon herstellt.
 16. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß man P-(3-Amino-1-hydroxypropyl)-P-methylphosphinsäure oder ein Säureadditions- oder Basensalz davon herstellt.
 17. Verfahren zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung, **dadurch gekennzeichnet**, daß man eine P-substituierte Aminoalkylphosphinsäure der Formel (I)



worin R eine gegebenenfalls fluorierte Methylgruppe darstellt, R_1 ist Wasserstoff, Niederalkyl, Niederalkoxy, Hydroxy, Halogen oder eine fluorierte Methylgruppe und R_2 und R_3 sind Wasserstoff, oder R_2 bedeutet Hydroxy, Niederalkoxy oder Halogen und R_3 ist Wasserstoff, oder R_2 und R_3 zusammen stellen eine Oxogruppe dar, oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon mit üblichen pharmazeutischen Trägerstoffen vermischt.

18. Verfahren nach Anspruch 17, **dadurch gekennzeichnet**, daß P-(3-Aminopropyl)-P-

methylphosphinsäure in freier Form oder in Form eines pharmazeutisch annehmbaren Alkalimetall- oder Ammoniumsalzes mit üblichen pharmazeutischen Trägerstoffen vermischt wird.

19. Verfahren nach Anspruch 17, **dadurch gekennzeichnet**, daß P-(3-Amino-2-hydroxypropyl)-P-methylphosphinsäure in freier Form oder in Form eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes mit üblichen pharmazeutischen Trägerstoffen vermischt wird.
20. Verfahren nach Anspruch 17, **dadurch gekennzeichnet**, daß P-(3-Amino-2-oxopropyl)-P-methylphosphinsäure in freier Form oder in Form eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes mit üblichen pharmazeutischen Trägerstoffen vermischt wird.
21. Verfahren nach Anspruch 1, im wesentlichen wie in einem der Beispiele 1 bis 12 beschrieben.
22. Neue verwendete Ausgangsprodukte, neue gebildete Zwischenprodukte und neue Endprodukte, erhalten nach dem im Anspruch 1 oder 21 beschriebenen Verfahren.
23. P-substituierte Aminoalkylphosphinsäuren der Formel (I)



worin R eine gegebenenfalls fluorierte Methylgruppe bedeutet, R₁ ist Wasserstoff, Niederalkyl, Niederalkoxy, Hydroxy, Halogen oder eine fluorierte Methylgruppe und R₂ und R₃ sind Wasserstoff, oder R₂ ist Hydroxy, Niederalkoxy oder Halogen und R₃ ist Wasserstoff, oder R₂ und R₃ bilden zusammen eine Oxo-Gruppe, mit Ausnahme von P-(3-Amino-2-oxopropyl)-P-methylphosphinsäure und racemischer P-(3-Amino-2-hydroxypropyl)-P-methylphosphinsäure, oder ein Salz davon mit Ausnahme der Alkalimetallsalze und des Ammoniumsalzes von P-(3-Aminopropyl)-P-methylphosphinsäure, und deren Salze.

24. Eine Verbindung nach Anspruch 23, der Formel (I), worin R Methyl, Fluormethyl, Difluormethyl oder Trifluormethyl darstellt, R₁ ist Wasserstoff, Niederalkyl, Niederalkoxy, Hydroxy, Halogen, Fluormethyl, Difluormethyl oder Trifluormethyl und R₂ und R₃ sind Wasserstoff, oder R₂ ist Hydroxy, Niederalkoxy oder Halogen und R₃ ist Wasserstoff, oder R₂ und R₃ stellen zusammen Oxo dar, mit Ausnahme von P-(3-Amino-2-oxopropyl)-P-methylphosphinsäure und racemischer P-(3-Amino-2-hydroxypropyl)-P-methylphosphinsäure, oder ein Salz davon mit Ausnahme der Alkalimetallsalze und des Ammoniumsalzes von P-(3-Aminopropyl)-P-methylphosphinsäure.
25. Eine Verbindung nach Anspruch 23, der Formel (I), worin R Methyl, Fluormethyl, Difluormethyl oder Trifluormethyl darstellt, R₁ ist Wasserstoff oder C₁-C₄-Alkyl, R₂ ist Wasserstoff oder Hydroxy und R₃ ist Wasserstoff, oder R₂ und R₃ stellen zusammen Oxo dar, mit Ausnahme von P-(3-Amino-2-oxopropyl)-P-methylphosphinsäure und racemischer P-(3-Amino-2-hydroxypropyl)-P-methylphosphinsäure, oder ein Salz davon mit Ausnahme der Alkalimetallsalze und des Ammoniumsalzes der P-(3-Aminopropyl)-P-methylphosphinsäure.
26. Eine Verbindung nach Anspruch 23, der Formel (I), worin R Methyl ist, R₁ bedeutet Wasserstoff und worin R₂ Wasserstoff oder Hydroxy ist und R₃ Wasserstoff bedeutet, oder R₂ und R₃ stellen zusammen Oxo dar, mit Ausnahme von P-(3-Amino-2-oxopropyl)-P-methylphosphinsäure, mit der Maßgabe, daß, wenn R₂ Hydroxy ist, das C-Atom, an das es gebunden ist, S-Konfiguration hat, in freier Form oder in Form eines Säureadditionssalzes.
27. Eine Verbindung nach Anspruch 23, der Formel (I) herstellt, worin R Methyl ist, Fluormethyl, Difluormethyl oder Trifluormethyl, R₁ ist Hydroxy und R₂ und R₃ sind Wasserstoff, oder ein Salz davon.
28. P-(3-Aminopropyl)-P-methylphosphinsäure in freier Form
29. P-[3-Amino-2(R)-hydroxypropyl]-P-methylphosphinsäure oder ein Säureadditions- oder Basensalz davon.
30. P-[3-Amino-2(S)-hydroxypropyl]-P-methylphosphinsäure oder ein Säureadditions- oder Basensalz davon.
31. P-(1-Aminopent-3-yl)-P-methylphosphinsäure oder ein Säureadditions- oder Basensalz davon.
32. P-(4-Amino-1,1,1-trifluorbut-2-yl)-P-methylphosphinsäure oder ein Säureadditions- oder Basensalz davon.
33. P-(3-Aminopropyl)-P-fluormethylphosphinsäure oder ein Säureadditions- oder Basensalz davon.
34. P-(3-Aminopropyl)-P-difluormethylphosphinsäure oder ein Säureadditions- oder Basensalz davon.

35. P-(3-Aminopropyl)-P-trifluormethylphosphinsäure oder ein Säureadditions- oder Basensalz davon.
 36. Ein Säureadditions- oder Basensalz von P-(3-Amino-2-oxopropyl)-P-(3-Amino-2-oxopropyl)-P-methylphosphinsäure.
 37. P-(4-Aminobut-2-yl)-P-methylphosphinsäure oder ein Säureadditions- oder Basensalz davon.
 38. P-(3-Amino-1-hydroxypropyl)-P-methylphosphinsäure oder ein Säureadditions- oder Basensalz davon.
 39. Eine pharmazeutische Zusammensetzung, enthaltend eine P-substituierte Aminoalkylphosphinsäure der Formel (I)



worin R eine gegebenenfalls fluorierte Methylgruppe darstellt, R₁ ist Wasserstoff, Niederalkyl, Niederalkoxy, Hydroxy, Halogen oder eine fluorierte Methylgruppe und R₂ und R₃ sind Wasserstoff, oder R₂ bedeutet Hydroxy, Niederalkoxy oder Halogen und R₃ ist Wasserstoff, oder R₂ und R₃ zusammen eine Oxogruppe darstellen, oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon neben üblichen pharmazeutischen Trägerstoffen.

40. Eine pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 39, enthaltend P-(3-Aminopropyl)-P-methylphosphinsäure in freier Form oder in Form eines pharmazeutisch annehmbaren Alkalimetall- oder Ammoniumsalzes neben üblichen pharmazeutischen Trägerstoffen.
 41. Eine pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 39, enthaltend P-(3-Amino-2-hydroxypropyl)-P-methylphosphinsäure in freier Form oder in Form eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes neben üblichen pharmazeutischen Trägerstoffen.
 42. Eine pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 39, enthaltend P-(3-Amino-2-oxopropyl)-P-methylphosphinsäure in freier Form oder in Form eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes neben üblichen pharmazeutischen Trägerstoffen.

Die Erfindung betrifft P-substituierte Aminoalkylphosphinsäuren der Formel (I)



worin R eine gegebenenfalls fluorierte Methylgruppe darstellt, R₁ bedeutet Wasserstoff, Niederalkyl, Niederalkoxy, Hydroxy, Halogen oder eine fluorierte Methylgruppe, und R₂ und R₃ bedeuten Wasserstoff, oder R₂ ist Hydroxy, Niederalkoxy oder Halogen und R₃ ist Hydroxy, oder R₂ und R₃ bilden zusammen eine Oxo-Gruppe, mit Ausnahme von P-(3-Amino-2-oxopropyl)-P-methylphosphinsäure und racemischer P-(3-Amino-2-hydroxypropyl)-P-methylphosphinsäure, sowie deren Salze mit Ausnahme der Alkalimetallsalze und des Ammoniumsalzes von P-(3-Aminopropyl)-P-methylphosphinsäure und ein Verfahren zu deren Herstellung.

Fluoriertes Methyl bedeutet Fluor-, Difluor- oder Trifluormethyl.

Im Rahmen der Erfindung sind unter „Nieder“-Substituenten und Verbindungen zum Beispiel solche zu verstehen, die bis zu 7 Kohlenstoffatome aufweisen, insbesondere bis zu 4 Kohlenstoffatome. Die allgemeinen Begriffe haben auch die folgenden Bedeutungen:

Niederalkyl ist beispielsweise C₁-C₄-Alkyl wie Methyl, Ethyl, n-Propyl oder n-Butyl, aber auch Isopropyl, Isobutyl, Sekundärbutyl oder Tertiärbutyl, kann aber auch eine C₅-C₇-Alkylgruppe sein wie Pentyl, Hexyl oder Heptyl.

Niederalkoxy bedeutet beispielsweise C₁-C₄-Alkoxy wie Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy oder n-Butoxy, aber auch Isopropoxy, Isobutoxy, Sekundärbutoxy oder Tertiärbutoxy, kann aber auch eine C₅-C₇-Alkoxygruppe sein wie Pentoxy, Hexoxy oder Heptoxy.

Halogen ist beispielsweise ein Halogen der Atomnummer bis zu 35 wie Fluor, Chlor oder – weniger bevorzugt – Brom.

Die Verbindungen der Formel (I) sind amphoter und können in Form der inneren Salze vorliegen. Sie können auch Säuresalze bilden sowie Salze mit Basen. Derartige Salze sind insbesondere pharmazeutisch annehmbare Säureadditionssalze sowie pharmazeutisch annehmbare, mit Basen gebildete Salze. Geeignete Säuren für die Bildung von Säureadditionssalzen sind zum Beispiel Mineralsäuren wie Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure oder Phosphorsäure, oder organische Säuren, z. B. Benzensulfonsäure, p-Toluensulfonsäure oder Methansulfonsäure, oder Carbonsäuren, z. B. Essig-, Milch-, Palmitin-, Stearin-, Äpfel-, Malein-, Fumar-, Wein-, Ascorbin-, oder Citronensäure. Salze von Verbindungen der Formel (I) mit Basen sind

zum Beispiel Alkalimetallsalze, z. B. Natrium- oder Kaliumsalze oder Erdalkalimetallsalze, z. B. Calcium- oder Magnesiumsalze, sowie Ammoniumsalze, wie solche mit Ammoniak oder organischen Aminen, z. B. Diethylamin, Di-(2-hydroxyethyl)amin oder Tri-(2-hydroxyethyl)amin.

In Abhängigkeit vom Vorhandensein asymmetrischer Kohlenstoffatome können die Verbindungen der Formel (I) in Form von Isomerenmischungen auftreten, insbesondere als Racemate, oder in Form der reinen Isomeren, insbesondere als optische Antipoden.

Die hier vom Anspruch ausgeschlossenen Verbindungen sind an sich bekannt. Als pharmazeutische Mittel sind sie allerdings neu. Genauer ausgedrückt ist das Natriumsalz der P-(3-Aminopropyl)-P-methylphosphinsäure in der DE-OS 2032712 (Chem. Abstr. 76, 72656k, 1972) beschrieben worden, während die Säure selbst neu ist. In der eben genannten Literaturstelle wird allerdings den Natrium- und Ammoniumsalzen der P-(3-Aminopropyl)-P-methylphosphinsäure die Verwendbarkeit als Zwischenprodukt für die Herstellung von Flammenschutzmitteln oder oberflächenaktive Mittel zugeschrieben. In der DE-OS 203712 existiert kein Hinweis darüber, daß P-(3-Aminopropyl)-P-methylphosphinsäure oder deren Salze irgendeine pharmazeutische Wirksamkeit haben könnten. P-(3-Amino-2-hydroxypropyl)-P-methylphosphinsäure wurde in ihrer racemischen Form in einem Artikel beschrieben (J. G. Dingwall „Phosphor und Schwefel, Bd. 18, S. 353–356 [1983]). In diesem Dingwall-Artikel wurde dieser Verbindung keine direkte Verwendbarkeit zugeschrieben. P-(3-Amino-2-oxopropyl)-P-methylphosphinsäure wurde in einem Artikel von Natchev beschrieben (Tetrahedron, Bd. 44/20, S. 6455–6463 [1983]). Zu der P-(3-Amino-2-oxo-propyl)-P-methylphosphinsäure wurde von Natchev ausgesagt, daß sie herbizide Wirksamkeit aufweisen würde.

P-(3-Aminopropyl)-P-methylphosphinsäure in ihrer freien Form sowie die Enantiomeren der P-(3-Amino-2-hydroxypropyl)-P-methylphosphinsäure sind neu und bilden somit einen Teil der vorliegenden Erfindung.

Es wurde gefunden, daß die erfindungsgemäßen Verbindungen sehr starke Affinitäten hinsichtlich der GABA_B-Rezeptorstellen bei Inhibitorkonzentrationen im niedrigen Nanomolarbereich aufweisen. Insbesondere stellen sie GABA_B-Antagonisten hoher Leistungsfähigkeit dar, wie das beispielsweise in vitro demonstriert werden kann durch ihre Potenzierung im Nanomolarbereich der Stimulierung von Adenylatcyclase durch Noradrenalin bei Scheiben der cerebralen Rattencortex. In vivo zeigen die erfindungsgemäßen Verbindungen analog zu dem bekannten GABA_B-Agonisten β-(Aminomethyl)-p-chlorhydrozimsäure (Baclofen) Wirksamkeit als Muskelrelaxantien, wie das an der Maus und an der Ratte beispielsweise mittels der Rotarod-Testratten gezeigt werden kann. Sie zeigen auch analgetische Wirksamkeiten, wie das beim Phenyl-p-benzochinon-Krümmungssyndrom der Maus gezeigt werden kann.

Es wurde gefunden, daß die erfindungsgemäßen Verbindungen leistungsfähiger als Baclofen bei Rotarod-Test sind und ihre Wirkung wesentlich länger anhält. Die Inhibitorosis ID₅₀ von P-(3-Aminopropyl)-P-methylphosphinsäure bei Ratten lag um mehr als das 20fache niedriger bei oraler Applikation und um mehr als das 30fache niedriger bei intraperitonealer Applikation als die ID₅₀ von Baclofen. Auch bei der Maus war die ID₅₀ von P-(3-Aminopropyl)-P-methylphosphinsäure um mehr als das 9fache niedriger bei oraler Applikation und um mehr als das 50fache niedriger bei intraperitonealer Applikation als die ID₅₀ von Baclofen. Die Wirkungsdauer, so wurde gefunden, war etwa dreimal länger bei beiden Verbindungen als die von Baclofen. Andererseits war der bekannte GABA_B-Agonist 3-Aminopropylphosphinsäure bis zu sehr hohen Dosen bei beiden Spezies inaktiv. Repräsentative erfindungsgemäße Verbindungen, so wurde gefunden, sind auch wesentlich aktiver als Baclofen beim Phenyl-p-benzochinon-Krümmungssyndrom der Maus. Beispielsweise zeigte P-(3-Aminopropyl)-P-methylphosphinsäure eine ID₅₀ von 0,02 mg/kg s. c., was etwa 100mal niedriger ist als die ID₅₀ von Baclofen (1,86 mg/kg s. c.).

Die eben genannten vorteilhaften Eigenschaften machen die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen zu wertvollen speziellen therapeutischen Mitteln für Säuger einschließlich des Menschen.

Die Erfindung betrifft in erster Linie Verbindungen der Formel (I), worin R Methyl, Fluormethyl, Difluormethyl oder Trifluormethyl darstellt, R₁ ist Wasserstoff, Niederalkyl, Niederalkoxy, Hydroxy, Halogen, Fluormethyl, Difluormethyl oder Trifluormethyl und R₂ und R₃ sind Wasserstoff, oder R₂ ist Hydroxy, Niederalkoxy oder Halogen und R₃ ist Wasserstoff, oder R₂ und R₃ stellen zusammen Oxo dar, sowie deren pharmazeutisch annehmbare Salze für den Einsatz in einer Behandlungsmethode des menschlichen oder tierischen Körpers. Die Erfindung betrifft auch pharmazeutische Zusammensetzungen, die diese Verbindungen enthalten sowie Verbindungen der Formel (I) per se mit Ausnahme von P-(3-Amino-2-oxopropyl)-P-methylphosphinsäure und racemische P-(3-Amino-2-hydroxypropyl)-P-methylphosphinsäure und deren Salze mit Ausnahme der Alkalimetallsalze und des Ammoniumsalzes von P-(3-Aminopropyl)-P-methylphosphinsäure. Die Erfindung betrifft auch Verfahren zur Herstellung dieser Verbindungen, Zusammensetzungen und Salze.

Die Erfindung betrifft auch Verbindungen der Formel I, worin R Methyl, Fluormethyl, Difluormethyl oder Trifluormethyl bedeutet, R₁ ist Hydroxy und R₂ und R₃ sind Wasserstoff, oder R₂ und R₃ stellen zusammen Oxo dar, mit Ausnahme von P-(3-Amino-2-oxopropyl)-P-methylphosphinsäure, mit der Maßgabe, daß, wenn R₂ Hydroxy ist, das C-Atom, an das dieses gebunden ist, eine S-Konfiguration hat, in der freien Form; sie betrifft auch pharmazeutische Zusammensetzungen, die sie enthalten und Verfahren zur Herstellung dieser Verbindungen und Zusammensetzungen.

Die Erfindung betrifft speziell die Verbindungen der Formel (I), die in den Beispielen beschrieben sind, sowie deren Herstellung und/oder Verwendung.

Die Erfindung betrifft sehr speziell P-(3-Aminopropyl)-P-methylphosphinsäure und P-(3-Amino-2-(S)-hydroxypropyl)-P-methylphosphinsäure in der freien Form und diese enthaltende pharmazeutische Zusammensetzungen oder P-(3-Amino-2-oxopropyl)-P-methylphosphinsäure in freier Form.

Erfindungsgemäß bereitgestellt wird ebenso ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel (I), dadurch gekennzeichnet, daß

a) in einer Verbindung der Formel (II)



worin R, R₁, R₂ und R₃ die oben genannte Bedeutung haben, Z NH₂ darstellt und R₄ eine Hydroxy-Schutzgruppe R₅ ist, oder wenn R Methyl ist und R₁, R₂ und R₃ Wasserstoff darstellen, R₄ ein Alkalimetall- oder Ammoniumion R₆ ist, oder Z ist eine geschützte oder latente Aminogruppe Z₀ und R₄ ist Wasserstoff oder eine Hydroxyschutzgruppe R₅, und worin eine durch R₂ und R₃ zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, gebildete Carbonylgruppe auch in einer vorübergehend geschützten Form vorhanden ist, eine Gruppe R₅ oder R₆ durch Wasserstoff ersetzt wird und/oder eine Gruppe Z₀ umgewandelt wird in -NH₂ und/oder wenn R₂ und R₃ zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, eine geschützte Carbonylgruppe bilden, eine solche Schutzgruppe entfernt wird; oder

b) in einer Verbindung der Formel (III)



worin R, R₁, R₂ und R₃ die oben genannte Bedeutung haben und X eine Gruppe ist, die in die Gruppe der Formel -CH₂-NH₂ (IIa) umgewandelt werden kann, die Gruppe X in diese Gruppe umgewandelt wird; oder

c) eine Verbindung der Formel (I'), die mit der entsprechenden Verbindung der Formel (II) identisch ist, abgesehen davon, daß sie eine oder mehrere Kohlenstoff-Kohlenstoff-Mehrfachbindungen hat, reduziert wird, um zu einer Verbindung der Formel (II) zu gelangen, worin R die oben genannte Bedeutung hat, R₁ Wasserstoff, Niederalkyl oder fluoriertes Methyl darstellt und R₂ und R₃ Wasserstoff sind, und gewünschtenfalls eine erhaltene Verbindung in eine andere Verbindung der Formel (II) umgewandelt wird, ein erhaltenes Gemisch von Isomeren in die einzelnen Isomeren aufgetrennt wird und/oder ein in diesem Verfahren erhaltenes Salz in die freie Verbindung der Formel (II) oder in ein anderes Salz umgewandelt wird und/oder gewünschtenfalls eine erhaltene Verbindung der Formel (II) in freier Form in ein Salz, das der obigen Definition entspricht, umgewandelt wird.

Geschützte Hydroxygruppen wie die Gruppe -OR₅ in den Ausgangsmaterialien der Formel (II) sind beispielsweise veretherte Hydroxygruppen wie Hydroxygruppen, die mit einem aliphatischen, cycloaliphatischen oder araliphatischen Alkohol verethert sind, z. B. mit einem C₁-C₇-Alkanol, einem C₁-C₇-Alkanoyloxy-C₁-C₇-alkanol, einem Cycloalkanol oder einem C₁-C₇-Alkanol substituiert durch eine oder zwei gegebenenfalls substituierte Phenylgruppen, oder Hydroxygruppen verethert mit einem aliphatischen Silanol, z. B. mit einem Tri-C₁-C₇-alkylsilanol. Als Gruppe sind besonders bevorzugt R₅O-, C₁-C₇-Alkoxy, z. B. C₁-C₄-Alkoxy, Mono- oder Diphenyl-C₁-C₇-alkoxy, z. B. 1-Phenyl- oder 1,1-Diphenyl-C₁-C₄-alkoxy und Triniederalkylsilyloxy, z. B. Tri-C₁-C₄-alkyl, wie Trimethylsilyloxy.

Geschützte Aminogruppen wie Z₀ in Ausgangsmaterialien der Formel (II) sind beispielsweise Acylaminogruppen wie C₁-C₇-Alkanoylamino, z. B. Acetylamino, oder Phthalimido, C₁-C₇-Alkoxy-carbonylaminogruppen unsubstituiert oder substituiert durch Phenyl, z. B. Benzoyloxycarbonylamino oder tert.-Butoxycarbonylamino oder 1-Aryl-C₁-C₇-alkylaminogruppen, z. B. Benzylamino, oder silylierte Aminogruppen wie Tri-C₁-C₇-alkylsilylamino oder insbesondere bis(Tri-C₁-C₇-alkylsilyl)amino, z. B. bis(trimethylsilyl)amino. Eine latente Aminogruppe Z₀ kann z. B. Nitro oder Azido sein.

Bevorzugte Verbindungen der Formel (III) sind solche der Formel (IIa)



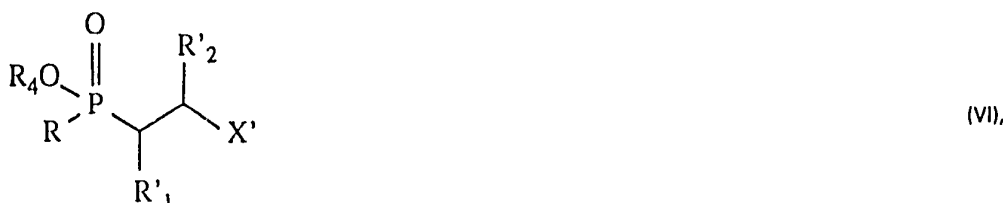
worin R'₅ eine Hydroxyschutzgruppe ist, zum Beispiel C₁-C₄-Alkyl oder C₁-C₄-Alkyl substituiert durch C₁-C₇-Alkanoyloxy oder durch eine oder zwei gegebenenfalls substituierte Phenylgruppen wie 1-(C₂-C₇-Alkanoyloxy)-C₁-C₄-alkyl, z. B. Pivaloyloxymethyl oder 1-Phenyl- oder 1,1-Diphenyl-C₁-C₄-alkyl, z. B. Benzyl, oder solche der Formel (IIb)



worin R und R₄ die obengenannte Bedeutung haben, mit einer Verbindung der Formel (V)



worin R₁ Wasserstoff, Niederalkyl oder fluoriertes Methyl ist, R₂ ist Wasserstoff oder Niederalkoxy und X' ist eine Gruppe X, die in die Gruppe (Ia) umgewandelt werden kann, oder ist eine Gruppe -CH₂-Z₀ (IVa), worin Z₀ die vorgenannte Bedeutung hat, um zu einer Verbindung der Formel (VI) zu gelangen



worin R, R₁, R₂, R₄ und X' die bereits genannte Bedeutung aufweisen, wobei die Verbindung (VI), wenn X' eine Gruppe (VIIIa) ist, mit einer Verbindung der Formel (II) identisch ist, worin R₁ gleich R₁ ist, R₂ ist R₂, R₃ ist Wasserstoff und Z ist Z₀; und wenn schließlich eine Verbindung (II) herzustellen ist, worin Z Amino ist, R₁ ist R₁, R₂ ist R₂ und R₃ ist Wasserstoff, durch Umwandlung der Gruppe X', die eine Gruppe X ist, in die Gruppe der Formel (Ia).

Eine Gruppe ist in erster Linie Cyan, kann aber auch Carbamoyl sein oder eine Gruppe der Formel -CH=Y, worin Y eine freie oder funktionell modifizierte Oxogruppe ist wie eine entsprechende Acetal- oder Thioacetalgruppe einschließlich einer cyclischen Gruppe.

Wenn in der Verbindung der Formel (V) die Gruppe X' Cyan oder Carbamoyl ist, kann entweder ein basischer Katalysator oder ein Katalysator mit freien Radikalen eingesetzt werden. Wenn allerdings in den Verbindungen der Formel (V) die Gruppe X' z. B. ein Rest der Formel -CH₂-Z₀ oder -CH=Y ist, ist ein freiradikalischer Katalysator notwendig.

Ein in der ersten Stufe verwendeter basischer Katalysator kann z. B. ein Alkalimetall-C₁-C₄-alkoxid sein, zum Beispiel ein Natrium- oder Kalium-C₁-C₄-alkoxid, insbesondere Natriummethoxid, Natriumethoxid oder Kalium-tert.-butoxid, ein Alkalimetall- oder Erdalkalimetallfluorid wie Kaliumfluorid oder Cäsiumfluorid, oder ein Alkalimetallhydrid wie Natriumhydrid.

Die Reaktion kann erfolgen mit oder ohne Einsatz eines zugesetzten Lösungsmittels. Wenn ein Lösungsmittel hinzugesetzt wird, ist dies vorzugsweise ein Alkohol, insbesondere ein C₁-C₄-Alkanol entsprechend dem als basischen Katalysator eingesetzten Alkoxid. Die Reaktionstemperatur kann zwischen 0°C und dem Siedepunkt des hinzugesetzten Lösungsmittels liegen.

Freie Radikale bildende Mittel sind beispielsweise Verbindungen, die durch Ionisierung oder Ultraviolettbestrahlung in freie Radikale umwandelbar sind, vorzugsweise Peroxyverbindungen wie anorganische Peroxyverbindungen, z. B.

Wasserstoffperoxid oder Ammoniumpersulfat, oder organische Peroxide, z. B. Benzoylperoxid oder tert-Butylperoxid, oder organische Azo-Verbindungen, z. B. Azo-bis-isobutyronitril. Reaktionen mit freie Radikale bildenden Mitteln können

gegebenenfalls in Abwesenheit eines Lösungsmittels durchgeführt werden und erforderlichenfalls unter Kühlung oder Erhitzen in einem geschlossenen Behälter und/oder in einer Inertgasatmosphäre.

Die Umwandlung einer Gruppe X in die Gruppe (Ia) erfolgt nach bekannten Verfahren. Cyan und Carbamoyl werden in Aminomethyl durch Reaktion umgewandelt, Cyan beispielsweise durch Hydrierung in Abwesenheit eines geeigneten Katalysators, z. B. Raney-Nickel und eines Lösungsmittels wie Ethanol, das vorzugsweise Ammoniak enthalten kann, und Carbamoyl beispielsweise durch Behandlung mit einem geeigneten Hydrid-Reduktionsmittel wie Boran in Tetrahydrofuran. Die Umwandlung der Gruppe -CH=Y in eine Gruppe (Ia) erfolgt durch eine bekannte Schutzgruppenabspaltung gefolgt von reduktiven Aminisierungsverfahren, z. B. Behandlung mit Natriumcyanborhydrid in Abwesenheit von Ammoniumacetat in einem geeigneten Lösungsmittel wie Dioxan und unter Kühlung, z. B. bei etwa 0°C.

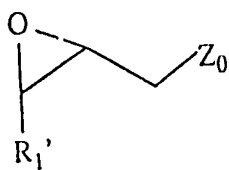
Die Verbindungen der Formel (IV) sind entweder bekannt oder können hergestellt werden z. B. durch Reaktion einer Verbindung der Formel R-P(Hal)₂ (IVa; Hal = Halogen) mit einem Alkohol R₄OH in Abwesenheit eines Tri-C₁-C₇-alkylamins. Zu speziellen Beispielen von Verbindungen der Formel (IV) gehören Isopropyl(methyl)phosphonit und Isobutyl(methyl)phosphonit. Ähnlich sind auch die Verbindungen der Formel (V) entweder bekannt oder können mit Hilfe gut bekannter Verfahren hergestellt werden.

Alternativ dazu, um eine Verbindung der Formel (II) herzustellen, worin R₄ C₁-C₄-Alkyl oder C₁-C₄-Alkyl substituiert durch eine oder zwei gegebenenfalls substituierte Phenylgruppen und R₁ gleich R₁ ist, kann eine Verbindung der Formel (VII)

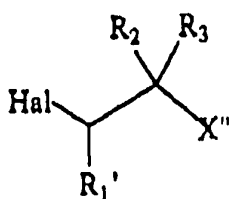


worin R die obengenannte Bedeutung hat, R₆' C₁-C₄-Alkyl ist, substituiert durch einen oder zwei gegebenenfalls substituierte Phenylreste, und jeder R₇-Rest unabhängig voneinander C₁-C₇-Alkyl, vorzugsweise C₁-C₄-Alkyl, insbesondere Methyl darstellt, wobei die Gruppen R₆' und R₇ gleich oder verschieden sein können, mit einer Verbindung der Formeln (VIIIa), (VIIIb), (VIIIc), (VIIId), (VIIIe) oder (V') umgesetzt werden

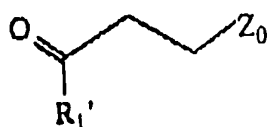




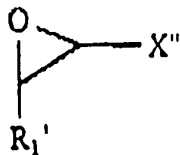
(VIIIb),



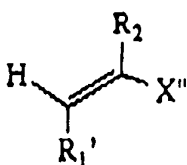
(VIIIc),



(VIIId),



(VIIIe)

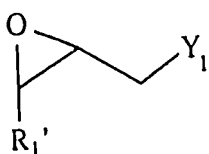


(V'),

worin R_2 , R_3 und Z_0 die obengenannte Bedeutung haben, Hydroxy- R_2 oder Oxo- $R_2 + R_3$ liegen im wesentlichen in geschützter Form vor, R_1 ist Wasserstoff, Niederalkyl oder eine fluorierte Methylgruppe, X'' ist in erster Linie Cyan oder eine Gruppe der Formel $-CH=Y$, worin Y die vorher genannte Bedeutung hat, wobei die Gruppen nachfolgend in die Gruppe (Ia) umgewandelt werden und wobei Hal für Halogen steht, wie Iod, Brom oder Chlor.

Die Reaktion mit einem Epoxid der Formel (VIIIb) oder (VIIIe) wird vorteilhaft in Gegenwart einer milden Lewis-Säure wie wasserfreies Zinkchlorid durchgeführt, während die Reaktion mit einem Halogenid der Formel (VIIIa) oder (VIIIc) vorzugsweise unter den Bedingungen der Arbusov-Methode durchgeführt wird, z. B. bei einer Reaktionstemperatur im Bereich von Raumtemperatur bis 200°C, z. B. bis 160°C, unter Entfernung des während der Reaktion gebildeten Trialkylsilylhalogenids.

Einer Modifikation der Reaktion zwischen einer Verbindung der Formel (VII) und einer Verbindung der Formel (VIIIb) kann eine Verbindung der Formel (III), worin R_1 gleich R_1' ist, R_2 ist Hydroxy, R_3 ist Wasserstoff, R_4 ist R'''_6 und Z ist Z_0 , durch Reaktion einer Verbindung der Formel VII mit einer Verbindung der Formel (VIIIf) hergestellt werden



(VIIIf),

worin R_1' Wasserstoff, Niederalkyl oder eine fluorierte Methylgruppe ist, Y ist eine Abgangsgruppe, beispielsweise eine reaktive veresterte Hydroxygruppe, z. B. eine Arylsulfonyloxygruppe wie eine Tosylgruppe, und worin die Verbindung der (VIIIf)-Formel

in racemischer Form oder in Form eines einzelnen optisch aktiven Isomeren vorliegt, um zu einer Verbindung der Formel (IX) zu gelangen



worin R, R', R''', R''''₅ und Y₁ die vorher genannte Bedeutung haben, und Umwandlung von Y₁ in eine Gruppe Z₀, z. B. Reaktion mit Natriumazid.

Verbindungen der Formel (III) können auch hergestellt werden, ausgehend von einer Verbindung der Formel (X)



und N-Schützen dieser Verbindung, worin R₁, R₂ und R₃ die obengenannte Bedeutung haben, um zu einer Verbindung der Formel (XI) zu gelangen



worin R₁, R₂ und R₃ die vorher genannte Bedeutung haben und Z''''₀ ist Z'₀ oder Z''₀, sowie nachfolgend ebenfalls Schützen der (sauren) Hydroxygruppen in der Verbindung der Formel (XI), wobei man zu einer Verbindung der Formel (XII) gelangt



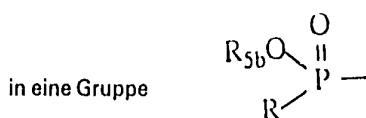
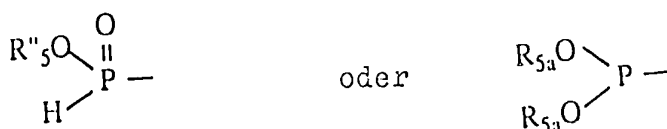
worin R₁, R₂, R₃, R''''₅ und Z''''₀ die obengenannten Bedeutungen aufweisen.

Alternativ dazu kann in einer bevorzugten Ausführungsform der **Verfahrensvariante a)** das Ausgangsmaterial der Formel (X) umgesetzt werden mit einem Silylierungsmittel wie Hexa-C₁-C₇-alkyl disilazan oder Trimethylchlorsilan, in Gegenwart von Triethylamin, um zu einer Verbindung der Formel (XII') zu gelangen



worin R₁, R₂ und R₃ die obengenannte Bedeutung haben, R_{5a} bedeutet Tri-C₁-C₇-alkylsilyl, z. B. Trimethylsilyl und Z_{0a} bedeutet Tri-C₁-C₇-alkylsilylamino wie Trimethylsilylamino.

Das Zwischenprodukt der Formel (XII) oder (XII') wird dann mit einer Verbindung umgesetzt, die in der Lage ist, die Gruppen



umzuwandeln, worin R die obengenannte Bedeutung hat und R_{5b} ist R''''₅ oder R_{5a}, wobei man die entsprechende Verbindung der Formel II erhält, worin R₄ gleich R_{5b} ist und Z ist Z_{0a} oder Z''₀. Dementsprechend können die Zwischenprodukte (XII) oder (XII') umgesetzt werden mit einer Verbindung der Formel R-Y₂ (XII''), worin Y₂ eine reaktionsfähige veresterte Hydroxygruppe ist, z. B.



worin R, R₂ und R₃ die obengenannte Bedeutung haben und R^{'''}, C₂-C₇-Alkenyl ist oder C₂-C₇-Alkynyl. Im letzteren Falle wird die Verbindung Formel (I') die Formel (I'') aufweisen



worin R die obengenannte Bedeutung hat und R['], Wasserstoff, Niederalkyl oder eine fluorierte Methylgruppe ist. Die Reduktion kann mit Hilfe eines geeigneten Reduktionsmittels erfolgen, wie Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators für die Reduktion aliphatischer Mehrfachbindungen, z. B. Palladium-auf-Holzkohle, in Gegenwart oder Abwesenheit eines Lösungsmittels und bei Zimmertemperatur oder erhöhter Temperatur.

Die ungesättigten Verbindungen der Formel (I') können nach irgendeinem der hier für die Herstellung von Verbindungen der Formel (I) beschriebenen Verfahren hergestellt werden, ausgehend von den entsprechenden ungesättigten Ausgangsmaterialien. Die obengenannten Reaktionen werden nach Standardverfahren durchgeführt, in Gegenwart oder Abwesenheit von Verdünnungsmitteln, vorzugsweise solcher, die zum Reagens inert sind und dafür Lösungsmittel darstellen, von Katalysatoren, Kondensations- oder anderen genannten Mitteln und/oder bei inerter Atmosphäre, bei niedrigen Temperaturen, Zimmertemperatur oder erhöhten Temperaturen, vorzugsweise nahe am Siedepunkt des eingesetzten Lösungsmittels und bei Normal- oder Überdruck.

Somit können Verbindungen der Formel (I), worin R₁ und/oder R₂ Hydroxy bedeutet, in die entsprechenden Hydroxy-freien Verbindungen umgewandelt werden, z. B. durch Umsetzung mit Thiocarbonyldiimidazol und Behandlung der erhaltenen Imidazolylthiourethane in Gegenwart eines Radikalinitiators wie Azobis-isobutyronitril mit einem Tri-C₁-C₇-alkylstannat, z. B. mit (C₄H₉)₃SnH beispielsweise in Benzen bei 60 bis 80°C.

Verbindungen der Formel (I), die nach dem erfindungsgemäßen Verfahren erhältlich sind, können ineinander umgewandelt werden.

Verbindungen der Formel (I), worin R₂ und R₃ zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das sie beide gebunden sind, eine Carbonylgruppe bilden, können in Verbindungen umgewandelt werden, worin R₂ Hydroxy ist und R₃ Wasserstoff ist, und zwar mittels bekannter Reaktionsverfahren. Umgekehrt können Verbindungen der Formel (I), worin R₂ Hydroxy und R₃ Wasserstoff ist, mittels bekannter Oxidationsverfahren in die entsprechenden Verbindungen der Formel (I), worin R₂ + R₃ Oxo ist, umgewandelt werden.

Die Erfindung betrifft ferner beliebige Varianten des vorliegenden Verfahrens, bei denen ein Zwischenprodukt, das in irgendeiner Stufe des Verfahrens als Ausgangsmaterial eingesetzt ist und die verschiedenen Schritte durchgeführt werden, oder bei denen die Ausgangsmaterialien unter den Reaktionsbedingungen gebildet werden, oder bei denen die Reaktionskomponenten in Form ihrer Salze und/oder Racemate oder optisch aktiven reinen Antipoden verwendet werden.

Gewünschtenfalls werden die obigen Verfahren durchgeführt nachdem zuerst potentiell störende funktionelle Gruppen in geeigneter Weise geschützt wurden, beispielsweise wie hier beschrieben. Vorteilhaft sollten solche Ausgangsmaterialien in den hier beschriebenen Verfahren eingesetzt werden, die zur Bildung solcher oben als bevorzugt genannter Verbindungen führen. Die Erfindung betrifft auch neue Ausgangsmaterialien sowie Verfahren zu ihrer Herstellung.

Abhängig von der Auswahl von Ausgangsmaterialien und Methoden können die neuen Verbindungen in Form eines der möglichen Isomeren vorliegen, beispielsweise als Diastereoisomere, als optische Isomere (Antipoden), als Racemate oder als Gemische davon. Wenn man diastereoisomere Gemische der oben genannten Verbindungen oder Zwischenprodukte erhält, können diese in die einzelnen racemischen oder optisch aktiven Isomeren durch bekannte Verfahren aufgetrennt werden, z. B. durch fraktionierte Destillation, Kristallisation oder Chromatografie. Die racemischen Produkte der Formel (I) oder basische Zwischenprodukte können in die optischen Antipoden zerlegt werden z. B. durch fraktionierte Kristallisation ihrer (D)- oder (L)-(Tartrat-, Dibenzoyltartrat-, Mandelat- oder Kampfersulfonat-) Salze. Vorteilhaft werden die aktiveren der Antipoden der erfindungsgemäßen Verbindungen isoliert.

Darüber hinaus erhält man die erfindungsgemäßen Verbindungen entweder in freier Form, d. h. in Form eines inneren Salzes („Zwitterion“form) oder als Säureadditionssalze oder Salze mit Basen. Beispielsweise kann eine beliebige erhaltene freie Verbindung in ein entsprechendes Säureadditionssalz umgewandelt werden, vorzugsweise mit Hilfe einer pharmazeutisch annehmbaren Säure- oder Anionenaustauschpräparation, oder in ein Salz mit Basen durch Behandlung der freien Verbindungen mit Basen oder geeigneten Kation-Austauschertechniken, oder erhaltene Salze können in die entsprechende freie Verbindungen umgewandelt werden, zum Beispiel die Säureadditionssalze, mit Hilfe einer stärkeren Base, wie ein Metall- oder Ammoniumhydroxid, oder eines basischen Salzes, z. B. eines Alkalimetallhydroxids oder -carbonates, oder einer Kationenaustauschpräparation, und die Salze mit Basen durch Behandlung mit geeigneten sauren Reagenzien.

Diese oder andere Salze, zum Beispiel die Pikrate, können auch zur Reinigung der erhaltenen Verbindungen eingesetzt werden, wobei die Verbindungen dann erst in Salze umgewandelt werden. Im Hinblick auf die enge Verwandtschaft zwischen den freien Verbindungen und den Verbindungen in Form ihrer Salze ist immer dann auch ein Salz gemeint, wenn von einer Verbindung in diesem Kontext gesprochen wird, mit der Maßgabe, daß es unter den betreffenden Umständen möglich oder sinnvoll ist, und der Begriff „Salz“ erfaßt gewünschtenfalls auch die freien Verbindungen, wo es nach Bedeutung und Ziel angemessen ist. Die Verbindungen einschließlich ihrer Salze können auch in Form ihrer Hydrate erhalten werden oder andere bei der Kristallisation eingesetzte Lösungsmittel einschließen.

Die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen, die die Verbindungen der Formel (I) oder pharmazeutische annehmbare Salze davon enthalten, können für die enterale, z. B. orale oder rektale, sowie für die parenterale Verabreichung vorgesehen sein und enthalten das pharmakologisch aktive Ingredienz allein oder in Mischung mit üblichen pharmazeutisch annehmbaren Trägerstoffen.

Die pharmazeutischen Zusammensetzungen der Erfindung enthalten zum Beispiel annähernd 10% bis 80%, vorzugsweise annähernd 20% bis 60% des aktiven Bestandteiles. Erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzungen für die enterale oder parenterale Verabreichung sind beispielsweise pharmazeutische Zusammensetzungen mit einheitlicher Dosierung, wie Dragees, Tabletten, Kapseln oder Zäpfchen sowie auch Injektionsampullen. Sie werden in an sich bekannter Weise hergestellt mittels konventioneller Vermischung, Granulierung, Konfektionierung, Lösen oder Lyophilisieren. Beispielsweise können pharmazeutische Zusammensetzungen für die orale Verabreichung durch Kombination von aktivem Bestandteil mit festen Trägerstoffen erhalten werden, gewünschtenfalls Granulieren des erhaltenen Gemisches und Verarbeitung des erhaltenen Gemisches oder Granulates gewünschtenfalls oder notwendigerweise nach Zusatz geeigneter Begleitstoffe in Tabletten, Tablettenkerne, Dragees oder Kapseln.

Die vorliegende Erfindung betrifft auch die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Herstellung pharmazeutischer Zusammensetzungen, insbesondere pharmazeutischer Zusammensetzungen mit selektiver GABA_B-agonistischer Aktivität, die bei der Behandlung von spinaler Spastizität, multipler Sklerosis, zerebraler Paralyse, Trigeminusneuralgie, Drogenentzugssymptomen und/oder Schmerzzuständen eingesetzt werden können.

Diese Zusammensetzungen können insbesondere für die obengenannten Indikationen eingesetzt werden, wenn sie oral oder parenteral verabreicht werden wie intravenös, intramuskulär oder subkutan. Die notwendige Dosis hängt von der zu behandelnden Krankheit ab, ihrer Schwere und der Dauer der Therapie. Die Menge und die Häufigkeit der individuellen Dosis und auch das Verabreichungsschema wird am besten auf Basis einer individuellen Prüfung des betroffenen Patienten bestimmt. Für den Fachmann handelt es sich dabei um bekannte Verfahren. Als Regel gilt, daß eine therapeutisch aktive Menge einer erfindungsgemäßen Verbindung im Dosisbereich von etwa 0,1 bis 10 mg/kg Körpermasse pro Tag liegt. Die pharmazeutischen Zusammensetzungen werden nach bekannten Verfahren hergestellt unter Verwendung von Standard-Zusatzsubstanzen.

Ausführungsbeispiele

Die folgenden Beispiele erläutern die Erfindung weiter. Temperaturen sind in Grad Celsius angegeben, Drücke in mbar.

Beispiel 1

Eine Lösung von 10,0 g Isobutyl-P-(3-aminopropyl)-P-methylphosphinat in 60 ml 36%iger Salzsäure wurde am Rückfluß 15 Stunden erhitzt. Das Reaktionsgemisch ließ man anschließend auf Zimmertemperatur abkühlen, konzentrierte unter vermindertem Druck auf und co-verdampfte zweimal mit 50 ml Wasser. Das Rohmaterial wurde in Wasser gelöst, mit Ether gewaschen und die wäßrige Schicht bis zur Trockne eingeeengt. Das Rohprodukt wurde in 50 ml Methanol gelöst. Dann wurden 1–2 ml Propylenoxid hinzugegeben und das Gemisch gerührt, bis der ausgefällte Feststoff frei von Halogen war. Der Feststoff wurde abfiltriert, wobei man P-(3-Aminopropyl)-P-methylphosphinsäure erhielt; Schmelzpunkt 270–278°C; ³¹P-NMR-Spektrum: delta = +42,1 ppm (D₂O).

Das Ausgangsmaterial kann wie folgt hergestellt werden:

Eine Lösung von 15,0 g Isobutyl-P-methylphosphonit und 5,3 g Acrylnitril in 50 ml trockenem Ethanol wurde zu einem gerührten Gemisch von 0,5 g Natrium (50%ige Dispersion in Öl) in 25 ml Ethanol bei 0°C unter Stickstoffatmosphäre gegeben. Man ließ das Reaktionsgemisch sich auf Zimmertemperatur erwärmen und rührte für 4 Stunden. Dann wurde 1 ml Eisessig hinzugesetzt und das Gemisch unter vermindertem Druck aufkonzentriert. Das erhaltene Rohprodukt wurde in 50 ml Ethylacetat gelöst, zweimal mit 20 ml Wasser gewaschen, der organische Extrakt über Magnesiumsulfat getrocknet und dann unter vermindertem Druck aufkonzentriert. Das Rohprodukt wurde destilliert, wobei man Isobutyl-P-(2-cyanmethyl)-P-methylphosphinat erhielt; Siedepunkt 140°C/0,2 mbar; ³¹P-NMR-Spektrum: delta = +50,5 ppm (CDCl₃).

Eine Lösung aus 20,0 g Isobutyl-P-(2-cyanmethyl)-P-methylphosphinat in 200 ml Ethanol wurde zu 230,0 g einer 8%igen Lösung aus Ammoniak in Ethanol gegeben. Dazu wurden 15 ml Raney-Nickel-Aufschlammung gegeben und das erhaltene Gemisch bei 1 bar bis zur Beendigung der Wasserstoffaufnahme hydriert. Das Rohprodukt wurde unter vermindertem Druck destilliert, wobei man Isobutyl-P-(3-aminopropyl)-P-methylphosphinat erhielt; Siedepunkt 130°C/0,01 mbar; ³¹P-NMR-Spektrum: delta = +57,6 ppm (CDCl₃).

Beispiel 2

Eine Lösung von 21,5 g Isobutyl-P-(4-aminobut-2-yl)-P-methylphosphinat in 80 ml 36%iger wäßriger Salzsäure wurde am Rückfluß 10 Stunden erhitzt. Das Reaktionsgemisch ließ man anschließend auf Zimmertemperatur abkühlen, konzentrierte es unter vermindertem Druck auf und co-verdampfte es zweimal mit 100 ml Wasser. Das Rohmaterial wurde in Wasser gelöst, mit Chloroform gewaschen und die wäßrige Schicht mit Aktivkohle behandelt. Die wäßrige Lösung wurde heiß filtriert, bis zur Trockne verdampft, das Rohprodukt in 50 ml Methanol gelöst und mit 1–2 ml Propylenoxid behandelt. Der hygroskopische Feststoff wurde filtriert und mit Aceton behandelt. Nach dem Trocknen erhielt man P-(4-Aminobut-2-yl)-P-methylphosphinsäure als hygroskopischen Feststoff; Schmelzpunkt 68–75°C; ³¹P-NMR-Spektrum: delta = +46,5 ppm (D₂O).

Das Ausgangsmaterial konnte wie folgt hergestellt werden:

Eine Lösung von 50,0 g Isobutyl-P-methylphosphonit und 22,8 g Crotonnitril in 50 ml trockenem Ethanol wurde zu einem gerührten Gemisch von 0,8 g Natriumhydrid (50%ige Dispersion in Öl) in 25 ml Ethanol bei 0°C unter Stickstoffatmosphäre gegeben. Man ließ das Reaktionsgemisch sich auf Zimmertemperatur erwärmen und rührte 4 Stunden. 1 ml Eisessig wurde hinzugegeben und das Gemisch unter vermindertem Druck aufkonzentriert. Das erhaltene Produkt wurde in 50 ml Ethylacetat gelöst, zweimal mit 25 ml Wasser gewaschen, und der organische Extrakt wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und im Anschluß daran unter vermindertem Druck aufkonzentriert. Das Rohprodukt wurde destilliert, und man erhielt Isobutyl-P-(3-cyanprop-2-yl)-P-(methyl)-phosphinat; Siedepunkt 110°C/0,125 mbar; ^{31}P -NMR-Spektrum: $\delta = +55,9$ und $+55,5$ ppm (CDCl_3).

Eine Lösung aus 29,8 g Isobutyl-P-(3-cyanprop-2-yl)-P-methylphosphinat in 200 ml Ethanol wurden zu 310,0 g einer 8%igen Lösung von Ammoniak in Ethanol gegeben. Dazu wurden 20 ml Raney-Nickel-Aufschlämmung gegeben und das erhaltene Gemisch bei 1 bar hydriert bis zur Beendigung der Wasserstoffaufnahme. Das Gemisch wurde anschließend filtriert und das Filtrat unter vermindertem Druck aufkonzentriert. Das Rohprodukt wurde unter vermindertem Druck destilliert, wobei man Isobutyl-P-(4-amino-2-yl)-P-methylphosphinat erhielt; Siedepunkt 100°C/0,1 mbar; ^{31}P -NMR-Spektrum: $\delta = +58,9$ und $+58,4$ ppm (CDCl_3).

Beispiel 3

Eine Lösung von 9,6 g Isobutyl-P-(2-hydroxy-3-phthalimidpropyl)-P-methylphosphinat in 100 ml 36%iger wäßriger Salzsäure wurde am Rückfluß 15 Stunden erhitzt. Dann ließ man das Gemisch auf Zimmertemperatur abkühlen, konzentrierte unter vermindertem Druck auf und co-verdampfte dreimal mit 25 ml Wasser. Das Rohmaterial wurde in 50 ml Wasser gelöst, mit 20 ml Ether gewaschen und die wäßrige Schicht mit Aktivkohle behandelt. Die wäßrige Lösung wurde heiß filtriert, das Filtrat bis zur Trockne eingengt und das Rohprodukt in 50 ml Ethanol gelöst. 1–2 ml Propylenoxid wurden zugesetzt und die Lösung solange gerührt, bis der ausgefällte Niederschlag halogenfrei war. Nach Filtration und Trocknung erhielt man P-(3-Amino-2-hydroxypropyl)-P-(methyl)phosphinsäure; Schmelzpunkt 207–280°C; ^{31}P -NMR-Spektrum: $\delta = 38,9$ ppm (D_2O).

Beispiel 4

Eine Lösung von 1,1 g Isobutyl-P-[3-Amino-2(S)-hydroxypropyl]-P-methylphosphinat in 20 ml 36%iger wäßriger Salzsäure wurde unter Rückfluß 12 Stunden erhitzt. Dann ließ man das Reaktionsgemisch auf Zimmertemperatur abkühlen, konzentrierte unter vermindertem Druck auf und co-verdampfte viermal mit 25 ml Wasser. Das Rohmaterial wurde in Wasser gelöst, mit Ether gewaschen und die wäßrige Schicht mit Aktivkohle behandelt. Die Lösung wurde heiß filtriert, das Filtrat unter vermindertem Druck aufkonzentriert, der Rückstand in 20 ml Ethanol gelöst und mit 1 ml Propylenoxid behandelt. Das Gemisch wurde solange gerührt, bis der ausgefällte Feststoff frei von Halogen war. Der Feststoff wurde dann filtriert und aus Methanol/Aceton umkristallisiert, wobei man P-[3-Amino-2(S)-hydroxypropyl]-P-methylphosphinsäure erhielt; Schmelzpunkt 221–222,5°C; ^{31}P -NMR-Spektrum: $\delta = +38,9$ ppm (D_2O); $[\alpha]_D^{25} = -6,0^\circ$ ($c = 0,887\%$ in H_2O).

Das Ausgangsmaterial wurde wie folgt hergestellt:

Zu einer Lösung von 4,55 g Isobutyl-O-trimethylsilyl-P-methylphosphonit in 100 ml trockenem Tetrahydrofuran wurden 5,0 g (2R)-Glycidyltosylat gegeben, gefolgt von 0,2 g trockenem Zinkchlorid. Das Gemisch wurde 3 Stunden unter Rückfluß und Inertgasatmosphäre gehalten. Dann ließ man das Gemisch auf Zimmertemperatur abkühlen. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck abgedampft, der Rückstand in 50 ml Chloroform gelöst, und das Ganze wurde stark gerührt mit 25 ml Wasser für einen Zeitraum von 0,5 Stunden. Die organische Schicht wurde abgetrennt, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde über Silicagel chromatografiert, wobei man als Eluierungsmittel 5 Teile Ethylacetat und 1 Teil Ethanol einsetzte. Man erhielt Isobutyl-P-[2(S)-hydroxy-3-tosyloxy-propyl]-P-methylphosphinat als viskoses Öl; ^{31}P -NMR-Spektrum: $\delta = +54,5$ und $+53,4$ ppm (CDCl_3); $[\alpha]_D^{25} = +6,5$ ($c = 0,54\%$ in Ethanol).

Eine Lösung von 3,32 g Isobutyl-P-[2(S)-hydroxy-3-tosyloxypropyl]-P-methylphosphinat und 1,19 g Natriumazid in 25 ml trockenem Dimethylformamid wurde auf eine Temperatur von 120°C für 3 Stunden bei Inertgasatmosphäre erhitzt. Man ließ das Reaktionsgemisch sich auf Zimmertemperatur abkühlen, goß es in 50 ml Wasser und extrahierte zweimal mit 100 ml Ethylacetat. Der organische Extrakt wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde über Silicagel chromatografiert unter Einsatz von 5 Teilen Ethylacetat zu 1 Teil Ethanol als Eluierungsmittel. Auf diese Weise erhielt man Isobutyl-P-[3-azido-2(S)-hydroxypropyl]-P-methylphosphinat als viskoses Öl; ^{31}P -NMR-Spektrum: $\delta = +54,8$ und $+53,7$ ppm (CDCl_3); $[\alpha]_D^{25} = +18,6$ (0,56% in Ethanol).

Zu einer Lösung von 1,2 g Isobutyl-P-[3-azido-2(S)-hydroxypropyl]-P-methylphosphinat in 25 ml Ethanol wurden 0,25 g 5%iges Palladium-auf-Aktivkohle gegeben. Das erhaltene Gemisch wurde bei 1 bar hydriert bis zur Beendigung der Wasserstoffaufnahme. Das Gemisch wurde dann filtriert und das Filtrat eingedampft, wobei man Isobutyl-P-[3-amino-2(S)-hydroxypropyl]-P-(methyl)phosphinat als viskoses Öl erhielt; ^{31}P -NMR-Spektrum: $\delta = +55,6$ und $+54,6$ ppm (CDCl_3); $[\alpha]_D^{25} = +10,9$ ($c = 0,50\%$ in Ethanol).

Beispiel 5

Eine Lösung von 1,6 g Isobutyl-P-[3-amino-2(R)-hydroxypropyl]-P-methylphosphinat in 20 ml wäßriger Salzsäure wurde 12 Stunden am Rückfluß erhitzt. Dann ließ man das Reaktionsgemisch sich auf Zimmertemperatur abkühlen, konzentrierte unter vermindertem Druck auf und co-verdampfte fünfmal mit 25 ml Wasser. Das Rohmaterial wurde in Wasser gelöst, mit Ether gewaschen und die wäßrige Schicht mit Aktivkohle behandelt. Die Lösung wurde heiß filtriert, das Filtrat unter vermindertem Druck aufkonzentriert, der Rückstand in 20 ml Ethanol gelöst und mit 1 ml Propylenoxid behandelt. Das Gemisch wurde solange gerührt, bis der ausgefällte Niederschlag frei von Halogen war. Anschließend wurde der Feststoff aus Methanol/Aceton umkristallisiert, wobei man P-[3-Amino-2(R)-hydroxypropyl]-P-methylphosphinsäure erhielt; Schmelzpunkt 222–225°C; ^{31}P -NMR-Spektrum: $\delta = +38,8$ ppm (D_2O); $[\alpha]_D^{25} = +5,9$ ($c = 0,918\%$ in H_2O).

Das Ausgangsmaterial wurde wie folgt hergestellt:

Zu einer Lösung von 4,55 g Isobutyl-O-trimethylsilyl-P-methylphosphonit in 100 ml trockenem Tetrahydrofuran wurden 5,0 g (2S)-Glycidyltosylat gegeben, gefolgt von 0,2 g trockenem Zinkchlorid. Das Gemisch wurde 3 Stunden am Rückfluß unter Inertgasatmosphäre erhitzt. Anschließend ließ man das Gemisch auf Zimmertemperatur abkühlen. Das Lösungsmittel wurde verdampft unter vermindertem Druck, der Rückstand in 50 ml Chloroform gelöst und das Ganze stark gerührt mit 25 ml Wasser für 0,5 Stunden. Der organische Extrakt (d. h. die Schicht) wurde abgetrennt, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde über Silicagel chromatographiert, wobei 5 Teile Ethylacetat und 1 Teil Ethanol als Eluierungsmittel eingesetzt wurden. Auf diese Weise erhielt man Isobutyl-P-[2(R)-hydroxy-3-tosyloxypropyl]-P-methylphosphinat als viskoses Öl; ^{31}P -NMR-Spektrum: $\delta = 54,5$ und $+53,4$ ppm (CDCl_3); $[\alpha]_D^{25} = -6,8$ ($c = 0,44\%$ in Ethanol).

Eine Lösung von 4,3 g Isobutyl-P[2(R)-hydroxy-3-tosyloxypropyl]-P-methylphosphinat und 1,5 g Natriumazid in 25 ml trockenem Dimethylformamid wurde auf eine Temperatur von 120°C für 3 Stunden unter Inertgasatmosphäre erhitzt. Das Reaktionsgemisch ließ man auf Zimmertemperatur abkühlen, in 50 ml heißes Wasser gießen und extrahierte es zweimal mit 100 ml Ethylacetat. Der organische Extrakt wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde über Silicagel chromatographiert unter Verwendung von 5 Teilen Ethylacetat zu 1 Teil Ethanol als Eluierungsmittel. Auf diese Weise erhielt man Isobutyl-P-[3-azido-2(R)-hydroxypropyl]-P-methylphosphinat als viskoses Öl; ^{31}P -NMR-Spektrum: $\delta = +54,8$ und $53,7$ ppm; $[\alpha]_D^{25} = -15,8$ (0,51 % in Ethanol).

Zu einer Lösung von 2,2 g Isobutyl-P-[3-azido-2(R)-hydroxypropyl]-P-methylphosphinat in 25 ml Ethanol wurden 0,25 g 5%iges Palladium-auf-Aktivkohle gegeben. Das erhaltene Gemisch wurde bei 1 bar hydriert bis zur Beendigung der Wasserstoffaufnahme. Das Gemisch wurde im Anschluß daran filtriert und das Filtrat eingedampft. Dabei erhielt man Isobutyl-P-[3-amino-2(R)-hydroxypropyl]-P-methylphosphinat als ein viskoses Öl; ^{31}P -NMR-Spektrum: $\delta = +55,6$ und $+54,6$ ppm (CDCl_3); $[\alpha]_D^{25} = -9,9$ (0,66% in Ethanol).

Beispiel 6

Eine Lösung aus 0,5 g Isobutyl-P[3-tert.-butoxycarbonyl-amino-2-oxopropyl]-P-methylphosphinat in 10 ml 36%iger wäßriger Salzsäure wurde 4 Stunden am Rückfluß erhitzt. Anschließend ließ man das Gemisch sich auf Zimmertemperatur abkühlen, konzentrierte unter vermindertem Druck auf und co-verdampfte zweimal mit 20 ml Wasser. Das Rohprodukt wurde in 20 ml Ethanol gelöst, 1 ml Propylenoxid hinzugesetzt und das Gemisch solange gerührt, bis der ausgefällte Feststoff frei von Halogen war. Der Feststoff wurde filtriert und getrocknet, wobei man P-(3-Amino-2-oxopropyl)-P-methylphosphinsäure erhielt; Schmelzpunkt $148\text{--}149^\circ\text{C}$; ^{31}P -NMR-Spektrum: $\delta = 32,8$ ppm (D_2O).

Das Ausgangsmaterial wurde wie folgt hergestellt:

Zu einer Lösung von 6,1 g Diisopropylamin in 25 ml trockenem Tetrahydrofuran bei 0°C unter Stickstoffatmosphäre wurden 37,5 ml einer 1,6 M Lösung n-Butyllithium in Hexan gegeben. Diese Lösung wurde 10 Minuten gerührt und dann auf -78°C abgekühlt. Mittels einer Spritze wurde dem Ganzen eine Lösung aus 9,0 g Isobutyl-P,P-dimethylphosphinat in 50 ml trockenem Tetrahydrofuran gegeben und das Gemisch bei -78°C eine Stunde gerührt. Dazu wurde anschließend eine Lösung aus 1,9 g Methyl-N-tert.-butoxycarbonylaminoglycinat in 25 ml trockenem Tetrahydrofuran gegeben, und dann ließ man das Reaktionsgemisch sich auf Zimmertemperatur erwärmen und rührte es 1 Stunde. Im Anschluß daran wurden 3 ml Eisessig eingebracht, gefolgt von 50 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung. Die wäßrige Schicht wurde zweimal mit 100 ml Ether extrahiert. Der organische Extrakt wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck aufkonzentriert. Der Rückstand wurde über Silicagel chromatographiert unter Verwendung von Ethylacetat als Eluierungsmittel. Auf diese Weise erhielt man Isobutyl-P-(3-t-butoxycarbonylamino-2-oxopropyl)-P-(methyl)-phosphinat mit einem Schmelzpunkt von $65\text{--}68^\circ\text{C}$, ^{31}P -NMR-Spektrum: $\delta = +44,9$ ppm (CDCl_3).

Beispiel 7

Eine Lösung von 4,0 g Ethyl-P-(3-benzyloxycarbonylamino-1-hydroxypropyl)-P-methylphosphinat in 50 ml 5,0 M wäßriger Salzsäure wurde am Rückfluß unter Inertgasatmosphäre 20 Stunden erhitzt. Danach wurde das Reaktionsgemisch auf Zimmertemperatur abgekühlt und zweimal mit je 100 ml Dichlormethan und einmal mit Diethylether gewaschen. Die wäßrige Schicht wurde bis zur Trockne bei 50°C unter vermindertem Druck eingeeengt. Der ölige Rest wurde fünfmal mit je 50 ml Wasser absolutem Ethanol co-verdampft. Der verbliebene weiße Feststoff wurde unter vermindertem Druck bei 80°C getrocknet und dann umkristallisiert. Dabei erhielt man P-(3-Amino-1-hydroxypropyl)-P-methylphosphinsäure-Hydrochlorid mit einem Schmelzpunkt von $115\text{--}116,5^\circ\text{C}$. Dies konnte in die freie Verbindung durch Lösen in Ethanol und Behandeln mit Propylenoxid umgewandelt werden. Nach Filtration und Trocknung erhielt man P-(3-Amino-1-hydroxypropyl)-P-methylphosphinsäure; Schmelzpunkt $125\text{--}126,5^\circ\text{C}$.

Das Ausgangsmaterial konnte wie folgt hergestellt werden:

Ein Gemisch aus 5,18 g 3-(Benzyloxycarbonylamino)propionaldehyd, 2,7 g Ethyl-P-methylphosphinat und 2,53 g Triethylamin wurden auf 100°C unter Inertgasatmosphäre zwei Stunden erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Zimmertemperatur wurde das flüchtige Material unter vermindertem Druck entfernt, wobei ein viskoses Öl anfiel. Dessen Chromatographie über Silicagel führte zu P-(3-Benzoyloxycarbonylamino-1-hydroxypropyl)-P-methylphosphinat als farbloses viskoses Öl.

Beispiel 8

Ein Gemisch aus 520 mg (2,6 mMol) Ethyl-P-(3-Aminopropyl)-P-difluormethylphosphinat und 5 ml 12 M Salzsäure wurde 3 Stunden am Rückfluß gehalten und anschließend bis zur Trockne eingeeengt. Der Rückstand wurde in 5 ml Methanol gelöst. Zu der gerührten Lösung wurde tropfenweise 25 ml Epoxypropan gegeben, worauf eine spontane Kristallisation auftrat. Die Kristalle wurden gesammelt und getrocknet. Man erhielt P-(3-Aminopropyl)-P-difluormethylphosphinsäure; Schmelzpunkt 261°C .

Das Ausgangsmaterial konnte wie folgt hergestellt werden:

Zu einer Suspension von 15,8g Natriumhydrid in 500ml trockenem Tetrahydrofuran wurden 67g (300 mMol) Ethyl-(1,1-diethoxyethyl)phosphinat tropfenweise mit einer solchen Geschwindigkeit gegeben, daß die Reaktionstemperatur nicht über 25°C anstieg. Das Reaktionsgemisch wurde dann 1 Stunde bei Zimmertemperatur gerührt und auf -10°C abgekühlt. Danach wurden 77,8g (900mMol) Chloridfluormethan hinzugegeben. Das Rühren wurde weitere 2 Stunden fortgesetzt, wonach 100ml eiskaltes Wasser hinzugegeben wurden. Das Reaktionsgemisch wurde dreimal mit jeweils 500ml Dichlormethan extrahiert. Die Extrakte wurden vereinigt, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und bis zur Trockne eingedampft. Man erhielt Ethyl-P-(2,2-diethoxyethyl)-P-difluormethylphosphinat als viskoses Öl; $R_f = 0,44$ (Dichlormethan/Ethylacetat; 9:1).

Ein Gemisch aus 5ml trockenem Ethanol und 10,9ml (86,5mMol) Trimethylchlorsilan wurde zu einer Lösung von 15g (57,6 mMol) Ethyl-P-(2,2-diethoxyethyl)-P-difluormethylphosphinat in 95ml trockenem Dichlormethan gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 3 Stunden bei Zimmertemperatur gerührt und im Anschluß daran bis zur Trockne eingeeengt, wobei man Ethyl-P-difluormethylphosphinat erhielt; $R_f = 0,1$ (Ethylacetat).

660mg (28,8mMol) Natrium wurden in 40ml Ethanol gelöst. Die Lösung wurde auf -10°C abgekühlt und 8,6g (57,6mMol) Ethyl-P-difluormethylphosphinat und 38ml (57,6mMol) Acetonitril unter Rühren hinzugegeben. Dann ließ man das Reaktionsgemisch sich auf Zimmertemperatur erwärmen und rührte weitere 17 Stunden. Danach wurde durch Eisessigzugabe der pH-Wert auf 6 eingestellt. Die Lösungsmittel wurden abgedampft und der Rückstand in Dichlormethan gelöst, mit Wasser zweimal gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und bis zur Trockne eingeeengt. Das Rohprodukt wurde durch Chromatographie über Silicagel gereinigt mit Ethylacetat/Dichlormethan als Eluierungsmittel (7:3). Die das gewünschte Produkt enthaltenden Fraktionen wurden vereinigt und bis zur Trockne eingeeengt. Man erhielt Ethyl-P-(2-cyanethyl)-P-difluormethylphosphinat als Öl; $R_f = 0,54$ (obiges Eluierungsmittel).

Eine Lösung von 1,0g (5,1 mMol) Ethyl-P-(2-cyanethyl)-P-difluormethylphosphinat in 10ml trockenem Ethanol wurde mit 4g flüssigem Ammoniak und 0,3g Raney-Nickel behandelt. Das Reaktionsgemisch wurde bei 50°C für 9 Stunden bei 100mbar hydriert. Das Reaktionsgemisch wurde abgekühlt, filtriert und bis zur Trockne eingeeengt. Nach Reinigung durch Chromatographie erhielt man Ethyl-P-(3-aminopropyl)-P-difluormethylphosphinat als farbloses Öl; $R_f = 0,22$ (Dichlormethan/Methanol/wäßriger Ammoniak 80:19:1).

Beispiel 9

Ein Gemisch von 4,53g (30 mMol) P-(5-Aminopent-3-yl)phosphonigsäure und 24,21g (150 mMol) Hexamethyldisilazan wurde unter Argon 16 Stunden am Rückfluß gehalten. Zu der erhaltenen Lösung wurden 15ml Diethylen glycoldimethylether hinzugegeben und der Siedevorgang weitere zwei Stunden fortgesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde auf 100°C abgekühlt und 19,38g (150 mMol) N-Ethyl-N,N-diisopropylamin wurden über einen Zeitraum von 20 Minuten zugesetzt. Nach dem Abkühlen auf 25°C wurden 21,29g (15 mMol) Methyljodid über einen Zeitraum von 20 Minuten zugegeben und die Reaktionstemperatur bei 25°C unter äußerer Kühlung gehalten. Das Reaktionsgemisch wurde 4 Tage gerührt und dann auf 10°C abgekühlt. Der weiße Niederschlag wurde abfiltriert. Das Filtrat wurde unter vermindertem Druck eingedampft und der Rückstand mit 100ml kaltem Dichlormethan verdünnt und dreimal mit je 50ml 2N Salzsäure extrahiert. Die Extrakte wurden vereinigt, bis zur Trockne eingeeengt und zwei zusätzliche Male mit jeweils 50ml Wasser co-verdampft, wobei ein farbloses Öl anfiel. Dieses Öl wurde in 50ml Methanol gelöst, 300ml Propylenoxid wurden zugesetzt und das Gemisch bei 4°C über Nacht gehalten. Dann wurde es bei vermindertem Druck eingedampft. Das Rohprodukt wurde durch Chromatografie über 150g Opti-Up® C₁₂ mit Wasser als Eluierungsmittel gereinigt. Die erhaltenen Fraktionen des gewünschten Produktes wurden vereinigt und unter vermindertem Druck eingedampft. Der feste Rückstand wurde unter vermindertem Druck getrocknet, und man erhielt P-(5-Aminopent-3-yl)-P-methylphosphinsäure · 0,52H₂O (hygroskopisch).

Das Ausgangsmaterial konnte wie folgt hergestellt werden:

2,90g (0,126 Mol) Natrium wurden in 72ml Ethanol gelöst. Im Bereich von 0 bis +5°C wurden 58,6g (0,3 Mol) Ethyl-P-diethoxymethyl)phosphonit und 42,3ml (0,3 Mol) Pent-2-enitril, gelöst in 72ml Ethanol, unter Rühren während 6 Stunden hinzugegeben. Dann ließ man das Gemisch sich auf Zimmertemperatur erwärmen und rührte 16 Stunden weiter. Bei 10°C wurden 7ml Eisessig hinzugesetzt. Anschließend wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde in Ethylacetat gelöst, zweimal mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Eindampfen im Vakuum führte zu einem gelben Öl als Rohprodukt. Nach Destillation bei 100°C/0,01 Torr erhielt man Ethyl-P-(4-cyanbut-3-yl)-P-(diethoxymethyl)phosphinat als farbloses Öl.

73,4g (0,264 Mol) Ethyl-p-(4-cyanbut-3-yl)-P-(diethoxymethyl)-phosphinat in 770ml trockenem Ethanol wurden mit 126g einer 8%igen Lösung von Ammoniak in Ethanol behandelt. Anschließend wurden 15g Raney-Nickel zugesetzt und das erhaltene Gemisch bei 45°C bei Normaldruck hydriert. Danach wurde der Katalysator abfiltriert und das Filtrat unter vermindertem Druck aufkonzentriert. Das Rohprodukt wurde im Vakuum destilliert, und man erhielt Ethyl-P-(5-aminopent-3-yl)-P-(diethoxymethyl)-phosphinat (Siedepunkt 100°C/0,01 Torr).

Eine Lösung von 61,88g (0,22 Mol) Ethyl-P-(5-aminopent-3-yl)-P-(diethoxymethyl)phosphinat in 220ml 36%iger wäßriger Salzsäure wurde am Rückfluß 6 Stunden erhitzt. Dann ließ man das Reaktionsgemisch auf Zimmertemperatur abkühlen, konzentrierte unter vermindertem Druck auf und co-verdampfte dreimal mit 10ml-Portionen Wasser. Das rohe Material wurde in 100ml Methanol gelöst und mit 500ml Propylenoxid unter Rühren versetzt. Dann ließ man das Gemisch über Nacht bei 4°C stehen und filtrierte im Anschluß daran den weißen Niederschlag ab, der aus Methanol/Aceton umkristallisiert wurde. Man erhielt reine hygroskopische P-(5-Aminopent-3-yl)phosphorsäure (Schmelzpunkt 130-140°C - Zersetzung -).

Beispiel 10

Zu einem Gemisch aus 825mg Diisopropylaminomethylpolystyren in 5ml Acetonitril wurden 69,4mg (0,2mMol) Ethyl-P-(4-amino-1,1,1-trifluorbut-2-yl)-P-methylphosphinat-Trifluoracetat unter Rühren bei 25°C gegeben. Zu diesem Gemisch wurden 0,09ml (0,7mMol) Trimethylsilylbromid gegeben. Nach einstündigem Rühren bei 25°C wurde das Gemisch filtriert und 299,78mg (2mMol) Natriumiodid sowie 217,28mg (2mMol) Trimethylsilylchlorid zu dem Filtrat gegeben, das anschließend 16 Stunden bei 25°C gerührt wurde. Die Natriumchloridfällung wurde abfiltriert und das Filtrat unter vermindertem Druck bis zur Trockne eingedampft. Das Rohprodukt wurde in 2ml Acetonitril gelöst und die erhaltene Lösung mit 15mg (0,83mMol) Wasser

versetzt. Nach einstündigem Rühren bei 25°C wurde die Lösung unter vermindertem Druck bis zur Trockne eingedampft. Dann wurde über 50g Opti-Up C₁₂ chromatographiert. Um eine geringe Menge des Ausgangsmaterials zu entfernen, wurde Acetonitril als Eluierungsmittel eingesetzt. Nach der Re-Eluierung mit Wasser wurden die produkthaltigen Fraktionen vereinigt und unter vermindertem Druck eingedampft. Man erhielt P-(4-Amino-1,1,1-trifluorbut-2-yl)-P-methylphosphinsäure-Hydroiodid als ein Öl; ¹H-NMR-Spektrum: delta = 3,20 ppm (m, 2H), 2,67 ppm (m, 1H), 2,15 (m, 2H) 1,42 ppm (d, 3H).

Das Ausgangsmaterial konnte beispielsweise wie folgt hergestellt werden:

Eine Lösung von 2,16g (20mMol) O-Ethyl-P-methylphosphonigsäure und 4,05g (40mMol) Triethylamin in 100ml trockenem Tetrahydrofuran wurde unter Argonatmosphäre bei 25°C gerührt. Zu dieser Lösung wurden bei 25°C 4,35g (40mMol) Trimethylsilylchlorid über einen Zeitraum von 10 Minuten gegeben, wobei sich ein weißer Niederschlag bildete. Das Reaktionsgemisch wurde bei 25°C weitere 16 Stunden gerührt. Danach wurden 2,42g (20mMol) 4,4,4-Trifluorocrotonitril, gelöst in 10ml trockenem Tetrahydrofuran, bei 25°C über einen Zeitraum von 10 Minuten hinzugesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 40 Stunden am Rückfluß gehalten, auf 25°C abgekühlt, in Eiswasser gegossen und mit Dichlormethan extrahiert. Die Extrakte wurden vereinigt, mit Wasser gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck bis zur Trockne eingeeengt. Das Rohprodukt wurde über 200g Silicagel chromatographiert mit Trichlormethan als Eluierungsmittel. Die produkthaltigen Fraktionen wurden vereinigt und eingedampft. Man erhielt Ethyl-P-(3-cyan-1,1,1-trifluorprop-2-yl)-P-methylphosphinat als Öl.

250mg Platinoxid wurden zu einer Lösung von 458,28mg (2mMol) Ethyl-P-(3-cyan-1,1,1-trifluorprop-2-yl)-P-methylphosphinat, gelöst in 28ml Trifluoressigsäure, gegeben und das Gemisch bei 25°C und 4 bar hydriert. Der Katalysator wurde abfiltriert und das Filtrat bis zur Trockne eingeeengt unter vermindertem Druck. Das erhaltene Rohprodukt wurde über 70g Opti-Up C₁₂ chromatografiert mit Acetonitril als Eluierungsmittel. Die produkthaltigen Fraktionen wurden vereinigt und unter vermindertem Druck eingedampft, wobei man Ethyl-P-(4-amino-1,1,1-trifluorbut-2-yl)-P-methylphosphinat-Trifluoressigsäure als Öl erhielt.

Beispiel 11

Die Hydrierung von P-(3-Aminopropen-1-yl)-P-methylphosphinsäure erfolgte mittels üblicher bekannter Hydrierungsverfahren und führte zu P-(3-Aminopropyl)-P-methylphosphinsäure, die identisch war mit dem im Beispiel 1 erhaltenen Produkt.

Das Ausgangsmaterial konnte beispielsweise wie folgt hergestellt werden:

Eine Lösung von 2,7g Diisobutyl-P,P-(dimethyl)-methylbisphosphinat in 25ml trockenem Tetrahydrofuran wurde zu einer Suspension von 0,23g Natriumhydrid in 10ml trockenem Tetrahydrofuran unter Inertgasatmosphäre gegeben. Das Gemisch wurde bei Zimmertemperatur unter Inertgasatmosphäre gerührt, bis keine Gasbildung mehr erfolgte. Dann wurde das Gemisch zu einer Lösung von 1,8g N-(Formylmethyl)-phthalimid in 25ml trockenem Tetrahydrofuran bei 0°C unter Inertgasatmosphäre gegeben. Anschließend ließ man das Reaktionsgemisch sich auf Zimmertemperatur erwärmen und rührte für eine Stunde. 5ml gesättigte Ammoniumchloridlösung wurden hinzugegeben. Das Gemisch wurde zweimal mit 25ml-Portionen Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der verbliebene Rückstand durch Chromatographie über Silicagel gereinigt, wobei als Eluierungsmittel 5 Teile Ethylacetat zu 1 Teil Ethanol eingesetzt wurde.

Die produktenthaltenden Fraktionen wurden vereinigt und unter vermindertem Druck aufkonzentriert, wobei man Isobutyl-P-(3-phthalimidpropen-1-yl)-P-methylphosphinat als viskoses Öl erhielt; ³¹P-NMR-Spektrum: delta = +34,1 ppm (CDCl₃).

Eine Lösung von 0,72g Isobutyl-P-(3-phthalimidpropen-1-yl)-P-methylphosphinat in 25ml wäßriger Salzsäure (36%ig) wurde 15 Stunden am Rückfluß erhitzt. Dann wurde das Reaktionsgemisch auf Zimmertemperatur abgekühlt. Unlösliches Material wurde durch Filtration entfernt und das Filtrat unter vermindertem Druck aufkonzentriert. Das erhaltene Rohmaterial wurde viermal mit 25ml-Portionen Wasser co-verdampft, in 25ml Ethanol gelöst und mit 1–2ml Propylenoxid behandelt. Der ausgefällte Feststoff wurde durch Filtration abgetrennt und durch Chromatografie über Dowex 50W X2-Harz mit Wasser als Eluierungsmittel gereinigt. Die das gewünschte Produkt enthaltenden Fraktionen wurden vereinigt und eingedampft und der erhaltene Feststoff getrocknet. Dabei erhielt man P-(3-Aminopropen-1-yl)-P-methylphosphinsäure; Schmelzpunkt 209–213°C; ³¹P-NMR-Spektrum: delta = +30,4 ppm (D₂O).

Beispiel 12

In analoger Weise wie in den Beispielen 1 bis 11 beschrieben können auch die folgenden Verbindungen hergestellt werden P-(3-Aminopropyl)-P-fluormethylphosphinsäure und P-(3-Aminopropyl)-P-trifluormethylphosphinsäure.

Beispiel 13

Tabletten mit jeweils 75mg aktivem Bestandteil, beispielsweise P-(3-Amino-2-oxopropyl)-P-methylphosphinsäure können in folgender Weise hergestellt werden

Bestandteile (für 1000 Tabletten)

aktiver Bestandteil	75,0g
Lactose	268,5g
Maisstärke	22,5g
Polyethylenglycol 6000	5,0g
Talkum	15,0g
Magnesiumstearat	4,0g
entmineralisiertes Wasser	q. s.

Herstellung: Die festen Bestandteile wurden zuerst durch ein Sieb mit 0,6mm Maschenweite gegeben. Danach wurden der aktive Bestandteil, Lactose, Talkum, Magnesiumstearat und die Hälfte der Stärke homogen vermischt. Die andere Hälfte der Stärke wurde mit 65ml Wasser suspendiert und die Suspension zu einer siedenden Lösung von Polyethylenglycol in 260ml Wasser gegeben. Die erhaltene Paste wurde zu den pulverisierten Bestandteilen gegeben und das Ganze gemischt und

granuliert, erforderlichenfalls unter Wasserzusatz. Das Granulat wurde unter Wasserzusatz über Nacht bei 35°C getrocknet, durch ein Sieb von 1,2 mm Maschenweite gegeben und zu Tabletten von etwa 10 mm Durchmesser gepreßt, die von beiden Seiten konkav waren und an der Oberseite eine Bruchkerbe hatten.

Beispiel 14

Tabletten, die jeweils 10 mg des aktiven Bestandteiles enthielten, zum Beispiel P-(3-Amino-2-oxopropyl)-P-methylphosphinsäure, können wie folgt hergestellt werden

Bestandteile (für 1000 Tabletten)

aktiver Bestandteil	10,0g
Lactose	25,0g
Maisstärke	308,5g
Polyethylenglycol 6000	32,5g
Talkum	10,0g
Magnesiumstearat	15,0g
entmineralisiertes Wasser	q. s.

Herstellung: Die festen Bestandteile wurden zuerst durch ein Sieb mit 0,6 mm Maschenweite gegeben. Dann wurden der aktive Bestandteil, Lactose, Talkum, Magnesiumstearat und die Hälfte der Stärke homogen vermischt. Die andere Hälfte wurde in 65 ml Wasser suspendiert, und die Suspension wurde zu einer siedenden Lösung von Polyethylenglycol in 260 ml Wasser gegeben. Die erhaltene Paste wurde zu den pulverisierten Substanzen gegeben und das Ganze gemischt und granuliert, erforderlichenfalls unter Wasserzusatz. Das Granulat wurde über Nacht bei 35°C getrocknet, durch ein Sieb von 1,2 mm Maschenweite gegeben und zu Tabletten von etwa 10 mm Durchmesser verpreßt, die auf beiden Seiten konkav waren und eine Bruchkerbe an der Oberseite hatten.

Beispiel 15

Trockenfüll-Gelatinekapseln, die jeweils 150 mg aktiven Bestandteil aufwiesen, zum Beispiel P-(3-Amino-2-oxopropyl)-P-methylphosphinsäure, können wie folgt hergestellt werden

Bestandteile (für 1000 Kapseln)

aktiver Bestandteil	150,0g
mikrokristalline Cellulose	30,0g
Natriumlaurylsulfat	2,0g
Magnesiumstearat	8,0g

Das Natriumlaurylsulfat wurde zu dem (lyophilisierten) aktiven Bestandteil durch ein Sieb mit einer Maschenweite von 0,2 mm gegeben. Diese beiden Komponenten wurden 10 Minuten innig miteinander vermischt. Dann wurde die mikrokristalline Cellulose durch ein Sieb mit einer Maschenweite von 0,9 mm hinzugegeben und das Gemisch 10 Minuten nochmals innig miteinander vermischt. Schließlich wurde Magnesiumstearat durch ein Sieb mit einer Maschenweite von 0,8 mm hinzugegeben, und nach 3 Minuten zusätzlichen Vermischens wurde das Gemisch in längliche Trockenfüll-Gelatinekapseln der Größe 0 in Portionen von 390 mg eingefüllt.

Beispiel 16

Eine 0,2%ige Injektions- oder Infusionslösung des aktiven Bestandteiles, z. B. P-(3-Amino-2-oxopropyl)-P-methylphosphinsäure, kann in folgender Weise hergestellt werden

Bestandteile (für 2500 ml)

aktiver Bestandteil	5,0g
Natriumchlorid	22,5g
Phosphatpuffer pH = 4,7	300,0g
entmineralisiertes Wasser	bis 2500,0ml

Der aktive Bestandteil und Natriumchlorid wurden in 1000 ml Wasser gelöst und durch ein Mikrofilter filtriert. Die Pufferlösung wurde hinzugesetzt und anschließend Wasser, um zu dem Volumen von 2500 ml zu gelangen. Zur Herstellung von einheitlichen Dosierungsformen wurden Portionen von 1,0 oder 2,5 ml in Glasampullen eingefüllt, von denen jede entsprechend 2,0 oder 5,0 g des aktiven Bestandteiles enthielt.