P-117833

發明專利分割說明書 200401779

（本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫）

※ 申請案號： P-117833

※ 申請日期： 89.11.29 **※IPC 分類：** C07F 9/30 ; A61K 31/662

原申請案號：089125135 **專利證書號數：**

壹、發明名稱：（中文/英文）

新穎胺基丙基亞膦酸化物

NEW AMINOPROPYLPHOSPHINIC ACIDS

貳、申 請 人：（共 1 人）

姓名或名稱：（中文/英文）

瑞典商阿斯特捷利康公司／ASTRAZENECA AB

代表人：（中文/英文）

桑亞　賽勒拜歐葛路／SONYA CELEBIOGLU

住居所或營業所地址：（中文/英文）

瑞典賽得特來 S-15185 克瓦伯蓋格街 16 號

國　籍：（中文/英文）

瑞典／SWEDEN

參、發明人：（共 6 人）

姓　名：（中文/英文）

1.安德斯　后曼／ANDERS HOLMEN
2.湯馬士　艾爾伯林／THOMAS ELEBRING
3.湯馬士　歐森／THOMAS OLSSON
4.瑪利安　史汪森／MARIANNE SWANSON
5.斯佛克　方　恩吉／SVERKER VON UNGE
6.彼得　古蘇／PETER GUZZO

住居所地址：（中文/英文）

1.瑞典蒙德爾市 S-43183 阿斯特捷利康蒙德爾公司
2.瑞典蒙德爾市 S-43183 阿斯特捷利康蒙德爾公司
3.瑞典蒙德爾市 S-43183 阿斯特捷利康蒙德爾公司

4.瑞典蒙德爾市 S-43183 阿斯特捷利康蒙德爾公司
5.瑞典蒙德爾市 S-43183 阿斯特捷利康蒙德爾公司
6.美國紐約州歐巴尼市團結圓環 21 號

國　籍：（中文/英文）
1-5 均瑞典　6 美國

肆、聲明事項：

☐ 本案係符合專利法第二十條第一項☐第一款但書或☐第二款但書規定之期間，其日期為： 年 月 日。

☑**本案申請前已向下列國家（地區）申請專利：**

1.

2.

3.

4.

5.

☐**主張國際優先權(專利法第二十四條)：**

【格式請依：受理國家（地區）；申請日；申請案號數 順序註記】

1.

2.

3.

4.

5.

☐ **主張國內優先權(專利法第二十五條之一)：**

【格式請依：申請日；申請案號數 順序註記】

1.

2.

☐ **主張專利法第二十六條微生物：**

☐ 國內微生物 【格式請依：寄存機構；日期；號碼 順序註記】

☐ 國外微生物 【格式請依：寄存國名；機構；日期；號碼 順序註記】

☐ 熟習該項技術者易於獲得，不須寄存。

玖、發明說明：

發明所屬之技術領域

本發明係關對一或多種$GABA_B$受體具親和力之新穎化合物及其藥劑合格鹽類、溶劑化物與立體異構物。本發明亦關其製法，含該等治療活性化合物的藥劑組合物及該等活性化合物在治療上之用途。

先前技術

回流

胃腸食管回流病(Gastro-oesophageal reflux disease GORD)為最流行的上胃腸道疾病。現時治療對準減少胃酸分泌或藉加強食管清除、降低食管括約肌緊張度及胃出空以減少食管酸顯露。回流背後之主要機轉早經考慮須視張力過低的低食管括約肌。但近來研究(如Holloway & Dent (1990) Gastroenterol. Clin. N. Amer. 19, 517-535)已證明多數回流偶發事件發生於短暫的下食管鬆弛，後文稱作TLOSR (transient lower oesophageal sphincter relaxations)，即非由吞嚥引起之弛緩。亦經證明胃酸分泌在GORD患者一般係正常。

因此，需要有化合物能降低TLOSR的發病率，藉以防止回流。

含有局部麻醉劑配合抑制下食管括約肌的藥劑組合物在WO 87/04077及US 5,036,057中發表。近來$GABA_B$-受體激動劑已證明能抑制TLOSR，其在WO 98/11885內發表。

$GABA_B$受體激動劑

GABA(4-胺基丁酸)係中央與周邊神經系統中一內生的神經傳導體。GABA之受體慣例分為$GABA_A$與$GABA_B$亞型。$GABA_B$受體屬G-蛋白質偶合受體之超科。$GABA_B$受體激動劑經說明能用以治療CNS病症，諸如脊柱痙攣性內肌肉弛緩劑，心臟血管障礙、氣喘、腸能動性疾病諸如過敏性腸徵候群(IBS)及作運動前與止咳用劑等。$GABA_B$受體激動劑亦經發表能有效治療嘔吐(WO 96/11680)及最近如前提述抑制TLOSR(WO 98/11885)。

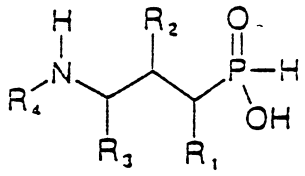
最多經研究之$GABA_B$受體激動劑為巴氯酚(baclofen)(4-胺基-3-(氯苯基)丁酸在瑞士專利CH 449,046號中發表者。巴氯酚用作鎮痙劑已歷數年。EP 0356128說明第三定化合物(3-胺丙基)甲基亞膦酸治療上作一有效$GABA_B$受體激動劑用。EP 0181833發表經取代的3-胺丙基亞膦酸等經發現對$GABA_B$受體位置具極強親和性。類似巴氯酚，此化合物能用作肌肉弛緩劑等。EP 0399949發表(3-胺丙基)甲基亞膦酸說明為有效$GABA_B$受體激動劑。此等化合物據述適用作肌肉弛緩劑。EP 0463969及FR 2722192二者皆申請有關4-胺基丁酸衍生物在丁基鏈之3-碳上處有各種雜環取代基。幾種亞膦酸同系物的結構-活性關係有關其對$GABA_B$受體親和性及其作肌肉弛緩劑效應在J. Med. CHem.(1995) 38, 3297-3312中研討。該文結論為以甲基亞膦酸的(S)-對映體比用巴氯酚能獲致相當更強肌肉弛緩作用而無不合要求之CNS影響出現。

文獻內亞膦酸(phosphinic acids)亦稱亞膦酸

(phosphonous acids)。此等乃相同化合物的二種名稱，二者皆可用。不過，吾人已選用phosphinic acids作根據本發明之化合物。

發明內容

本發明提供式I的新穎化合物及其藥劑合格鹽、溶劑化物及立體異構物：



(I)

式內

R_1代表氫，羥基，低烷基，低烷氧基或鹵素；

R_2代表羥基，巯基、鹵素、或氧基；

R_3代表氫或低烷基(隨意以羥基、巯基、低烷氧基、低硫烷氧基或芳基取代)；

R_4代表氫、低烷基(隨意以芳基取代)或芳基；

及其醫藥上可接受之鹽、溶劑化物及立體異構物，

但以下除外：

i)(3-胺基-2-羥丙基)亞膦酸之外消旋物，與

ii)(2R/S,3R)-(3-胺基-2-羥丁基)亞膦酸。

一較佳具體例內

R_1代表氫、低氧基或鹵素；

R_2代表鹵素，羥基或氧基；

R_3代表氫；及

R_4代表氫；

惟(3-胺基-2-羥丙基)亞膦酸除外，

甚至更佳化合物係(3-胺基-2-氟丙基)亞膦酸，(2R)-(3-胺基-2-氟丙基)亞膦酸，(2S)-(3-胺基-2-氟丙基)亞膦酸，(3-胺基-2-氟-1-甲基丙基)亞膦酸，(3-胺基-2-氧丙基)亞膦酸，(S)-(3-胺基-2-羥丙基)亞膦酸，(R)-(3-胺基-2-羥丙基)亞膦酸及(3-胺基-1-氟-2-羥丙基)亞膦酸。

在本發明範圍內需知當R_2為一氧基時R_2與碳間之鍵係一雙鍵。

本發明範圍內需知所謂"低"基團與化合物係例如其中有最多(包括)7個，特別是最多(包括)4個碳原子。又通用辭具有以下意義:

低烷基係例如C_1-C_4烷基，如甲、乙、正丙或正丁，及異丙、異丁、第二丁或第三丁，但亦可係一C_5-C_7烷基諸如戊、己或庚基。

低烷氧基係例如C_1-C_4烷氧基，諸如甲氧、乙氧、正丙氧或正丁氧，及異丙氧、異丁氧，第二丁氧或第三丁氧，但亦可係一C_5-C_7烷氧基諸如戊氧、己氧或庚氧基。

低硫烷氧基係例如C_1-C_4硫烷氧基，諸如硫甲氧、硫乙氧、正硫丙氧或正硫丁氧，及硫異丙氧、硫異丁氧、第二硫丁氧或第三硫丁氧，但亦可係一C_5-C_7硫烷氧基諸如硫戊氧、硫己氧或硫庚氧基。

鹵素係例如原子序最高並包括35的鹵素，諸如氟或氯，

較次為溴。

根據本發明式I之化合物具兩性本性，可呈現分子內鹽式。亦能形成酸加成鹽及帶鹼鹽。此等鹽類特別為藥劑合格之酸加成鹽及與鹼形成的藥劑合格鹽。生成此項鹽類之適當酸類包括例如無機酸如鹽酸、氫溴酸、硫酸或磷酸，或有機酸如磺酸與羧酸類。帶鹼的鹽類係例如為鹼金屬鹽如鈉或鉀鹽，或鹼土金屬鹽如鈣或鎂鹽，以及銨鹽諸如帶氨或有機胺者。

當分子內存在一或多個立體中心時，根據式I之化合物能呈立體異構混合物即非對映立體異構物與/或外消旋物的混合物，或呈單獨立體異構體式，即單獨對映體及/或非對映異構式。此等化合物亦能呈溶劑化物式例如水合物。

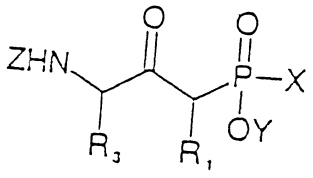
根據式I的化合物皆能用以抑制TLOSR，因而供治療胃與食管之回流症。該TLOSR的抑制作用亦意謂該等式I化合物能用以治療嬰兒之反胃。嬰兒反胃的有效處理係控制因攝取營養的過度損失以致衰竭蔓延之重要方法。而且新穎化合物能用以治療GORD-相關的或非GORD相關之氣喘、噯氣、咳嗽、疼痛、古柯鹼癮、呃逆、IBS、消化不良、嘔吐及傷害感。

與以往技術(J. Med. CHem. (1995) 3297-3312及The GABA Receptors, 第二版, S.J. Enna & Norman Bowery編，Humana Press (1997)特別281-282頁)相反者，根據本發明的化合物雖含一P-H鍵但有意外高代謝安定性。此等化合物亦具有驚人高治療指數。

製備

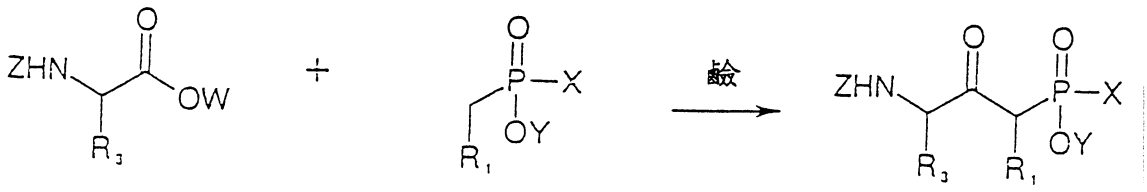
根據本發明式I之化合物可用下列方法之一製備。

a)式II化合物



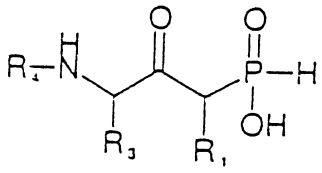
(II)

式內R_1與R_3同以上式I中釋義，X係氫或一保護基如$-CCH_3(OCH_2CH_3)_2$，Z為保護基如第三-丁氧羰基，Y係氫或保護基如低烷基，此式II化合物由根據流程圖1縮合反應合成，其係採用其中R_3如前定義適當N-保護的胺基酸酯，W為保護基如低烷基，Z如式II說明者，及一適當經保護之亞膦酸衍生物其中R_1如式I內說明，X與Y同式II中解釋，與鹼如鋰二異丙醯胺，



流程圖 1

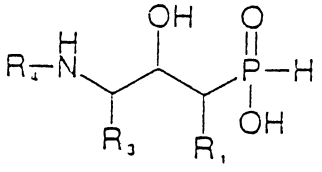
若R_4要求不等於氫時，則隨意經一N-烷化反應轉化以引進R_4，然後由水解得式III化合物



(III)

其中R_1、R_3及R_4如式I定義，如有需要，轉化所得化合物成另一式III化合物，所得異構體混合物經分離成個別異構體及/或本法中所獲一鹽經轉化為式III的游離化合物或成另一鹽，與/或若需要時，將所得式III的游離化合物轉化為相當以上定義之鹽；

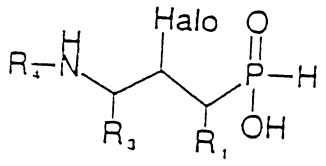
或者式II化合物經還原反應轉化，若R_4須非氫，則隨意經N-烷化反應，及最後水解反應以得式IV化合物



(IV)

式內R_1、R_3及R_4定義同上式I，需要時轉化所得化合物為另一式IV的化合物，分離所得異構體混合物成個別異構體與/或將此法所得鹽轉化為式IV之游離化合物或成另一鹽及/或若需要，則將所得式IV游離化合物轉化為相當於以上定義的鹽；

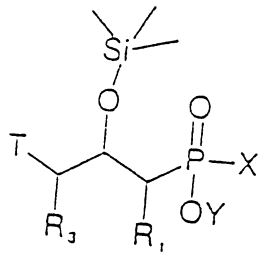
或者式II化合物用經還原反應及隨後之脫氧鹵化反應轉化，假若需要R_4不等於氫，則隨意經N-烷化反應以便引進R_4，最後經水解反應得式V化合物



(V)

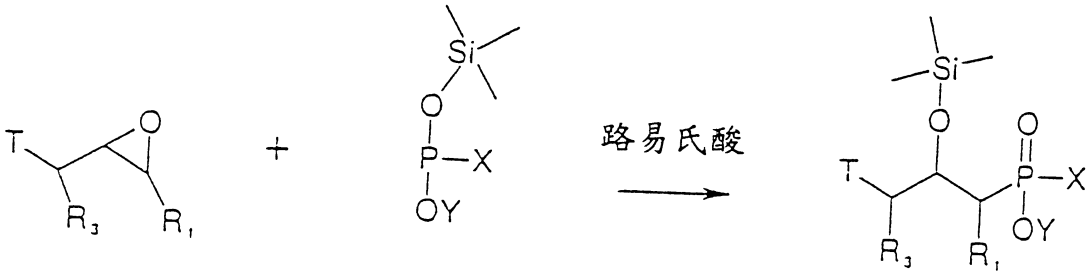
其中R_1、R_3及R_4同上式I內說明，Halo係鹵素原子，需要時轉化所得化合物成另一式V化合物，分離所得異構體混合物為個別異構體，及/或轉化此法所得之鹽為式V化合物或成另一鹽與/或若需要時將所得式V游離化合物轉化為相當以上定義的鹽；

或者b)式VI化合物



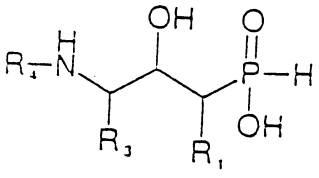
(VI)

式內R_1、R_3及R_4同上式I中釋義，X為氫或保護基如$-CCH_3(OCH_2CH_3)_2$，T係能轉化成$-NH_2$基的基，Y為氫或保護基如低烷基，此式VI化合物可根據流程圖2縮合反應合成，其是用2,3-環氧丙基衍生物諸如適當N-保護之2,3-環氧丙基胺衍生物或表氯醇衍生物，其中R_1及R_3同前式I說明者，及適當經保護由O-矽烷化作用活化的亞膦酸衍生物，其中X及Y如式VI內解釋者，及路易氏酸如無水$ZnCl_2$，



流程圖 2

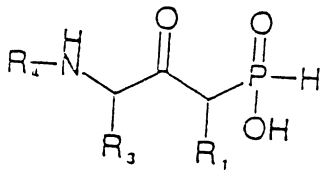
經其中三甲基矽基由氫原子置換之反應，其中T基如式VI所述者轉化為其R_4釋義同上式I中之-NHR_4的反應，最後水解反應轉化產生式IV化合物



(IV)

式中R_1、R_3及R_4如前式I內說明，需要時轉化所得化合物為第二一式IV化合物，分離所得異構體混合物成個別異構體與/或此法所得鹽轉化為式IV化合物或另一鹽，及/或若需要時轉化所得式IV游離化合物為相當於上述定義之鹽；

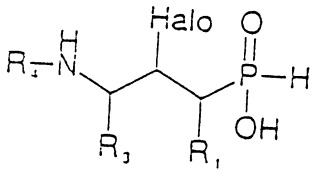
或者式VI化合物經使其三甲基矽基由氫置換之轉化反應、氧化反應、將T基如式VI轉化為其中R_4同上式I所述之-NHR_4之反應、最後由水解反應獲得式III化合物：



(III)

其中R_1、R_3及R_4如前式I內釋義，如有需要，轉化所得化合物為另一式III化合物，分離所得異構體混合物為個別異構物及/或轉化此法所得鹽成式III一游離化合物或另一鹽，與/或如有需要，轉化所得式III游離化合物為相當於以上定義之鹽；

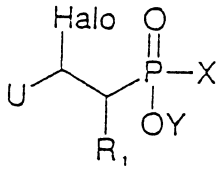
或者式VI化合物經由氫置換其三甲基矽基之轉化反應、脫氧鹵化反應、將T基如式VI內說明者轉化成其中R_4同前式I所定義之-NHR_4的反應，最後水解反應得式V化合物



(V)

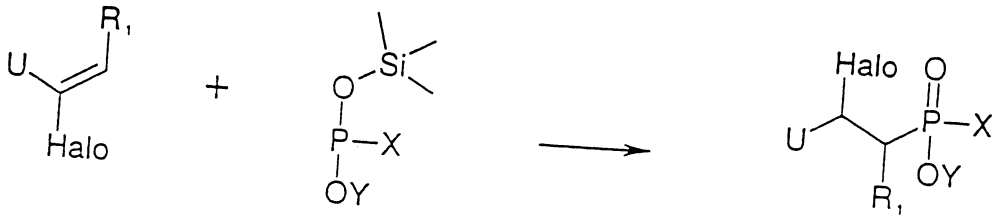
式內R_1、R_3及R_4意義同前式I，Halo係鹵原子，又如需要時轉變所得化合物成另一式V化合物，分離所得異構體混合物為個別異構體，及/或此法所得之鹽經轉化成式V游離化合物或成另一鹽及/或，如有需要，轉化所得式V游離化合物為相當於前定義之鹽；

或c)式VII化合物



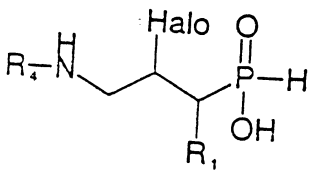
(VII)

式內R_1同上式I中說明，X係氫或保護基如$-CCH_3(OCH_2CH_3)_2$，U為吸電子基例如-CN或$-CO_2Et$其能轉化為$-CH_2NH_2$基，又Y係氫或一保護基如低烷基，Halo為鹵原子，此式VII化合物可根據流程圖3經加成反應合成，其是使用不飽和化合物，其中R_1同上式I內說明，U與Halo如式VII中解釋，與經O-矽烷化作用活化之適當經保護亞膦酸衍生物，其中X與Y如式VII內說明，



流程圖 3

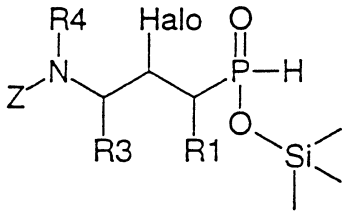
其經反應使U基轉化為$-NHR_4$，其中R_4同前式I中所述，並由水解反應而得式VIII化合物



(VIII)

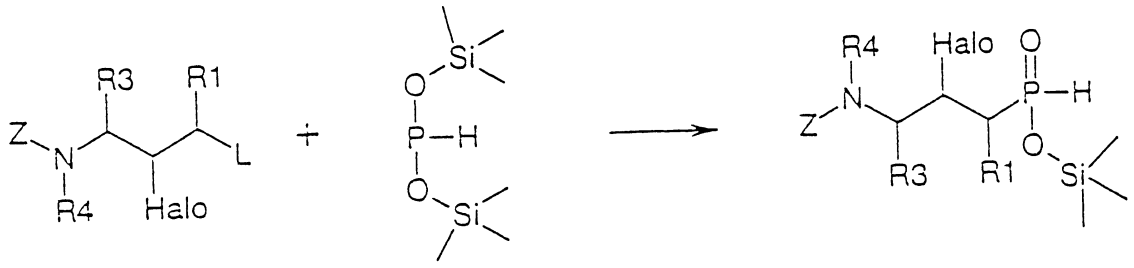
式內R_1與R_4同前式I中意義，Halo為鹵素原子，又若需要，可將所得化合物轉化為另一式VIII化合物，分離所得異構體混合物成個別異構體及/或將此法所得之鹽轉化為式VIII的游離化合物或成另一鹽，與/或如有需要，將所得式VIII的游離化合物轉化為相當以上定義之鹽；

或者d)式IX化合物隨意如個別立體異構式



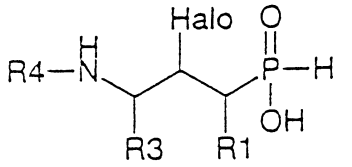
(IX)

其中R_1、R_3及R_4如式I內說明，Z係保護基如第三丁氧羰基及Halo為鹵原子，此式IX化合物可經根據流程圖4的取代反應合成，其是使用親電子化合物其中R_1、R_3及R_4如上說明，L係一脫離基如碘，Z及Halo釋義同前，與經O-矽烷化作用活化之亞膦酸，



流程圖 4

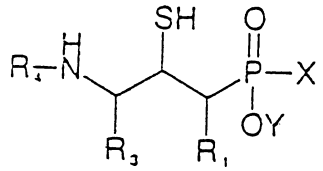
其經水解反應轉化為式(V)化合物



(V)

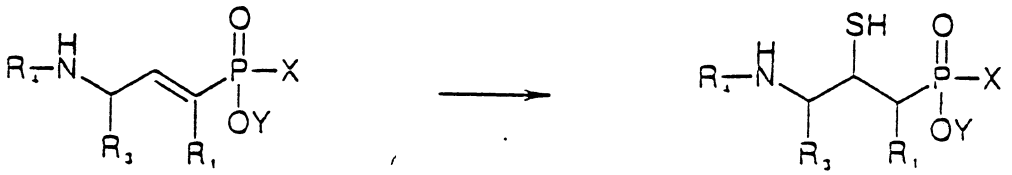
式內R_1、R_3及R_4如前式I中說明，如有需要，將所得化合物轉化為另一式(V)化合物，若需要時，分離所得異構體混合物為個別異構體，及/或將本法所得鹽轉化成式V之游離化合物或另一鹽與/或需要時將所得式V游離化合物轉化為相當於上述定義之鹽；

或e)式XI化合物



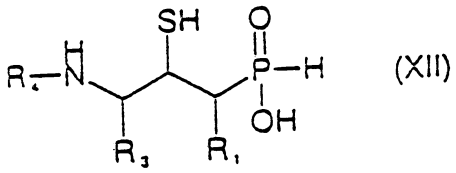
(XI)

其中R_1、R_3及R_4如前式I中說明，X為氫或保護基如$-CCH_3(OCH_2CH_3)_2$，又Y係氫或保護基如低烷基，此式XI化合物可根據流程圖5經加成反應合成，其是以H_2S、巯離子(HS^-)或保護的巯基化合物如苄硫醇(在此情況中，保護基隨後被移除)處理不飽和亞膦酸衍生物，其中R_1、R_3及R_4如前式I內說明者，



流程圖 5

其經水解反應轉化得式XII化合物，



(XII)

式內R_1、R_3及R_4同前式I中解釋，需要時轉化所得化合物為另一式XII化合物，分離所得異構體混合物成個別異構體及/或將此法獲得的鹽轉化為式XII之游離化合物或成另一鹽，及/或若需要時轉化所得式XII游離化合物為相當於以上定義的鹽。

實施方式

茲藉以下非限制性實例較詳細說明本發明

實例1 (3-胺基-2-氟丙基)亞膦酸

於氬氣下，在含於THF(四氫呋喃)中之(3-胺基-2-氟-3-氧丙基)(二乙氧甲基)亞膦酸乙酯冰浴冷溶液中加1MBH_3-THF。10分鐘後溶液加熱回流歷2.5小時。將溶液冷卻至室溫，加6 N HCl (200毫升)。旋轉蒸發除去THF，使水層再回流2.5小時。溶液經冷卻並蒸發。餘留物用離子交換

管柱色層分離術(DOWEX 50WX-8-200，H+式，3.5×4.0公分)純化。離子交換樹脂以2:1甲醇/水(400毫升)預洗。粗產物溶於1:1甲醇/水內，裝填管柱上，以1:1甲醇/水(400毫升)洗。洗提液換成3:1甲醇/濃氫氧化銨。合併二液份(總計150毫升)，蒸發得645毫克(34%)的(3-胺基-2-氟丙基)亞膦酸，其為白色固體。數據:熔點203-207℃；Rf=0.35(60:40:1甲醇，二氯甲烷，濃氫氧化銨)；^{1}H NMR (300 MHz, D_2O) δ 7.11(d, J=528 Hz, 1H), 5.18(dm, J=54 Hz, 1H), 3.28-3.45(m, 2H), 1.65-2.23 (m, 2H);^{13}C NMR(125 MHz, D_2O+二噁烷) δ 87.8(d, J=170 Hz), 44.3(dd, J=12.6, 21.6 Hz), 35.6(dd, J=20.2, 86.5 Hz); APIMS:m/z=142($M+H^+$)。

實例2 (S)-(3-胺基-2-羥丙基)亞膦酸

將(S)-(3-胺基-2-羥丙基)(1,1-二乙氧乙基)亞膦酸乙酯(1.0克，3.5毫莫耳)與濃HCl(50毫升)混合物加熱回流2小時。溶液冷至室溫後蒸發。溶解餘留物於甲醇(100 毫升)，以環氧丙烷(2毫升)在室溫處理。混合物攪5小時後傾析溶劑收集沈澱固體。以氫流乾燥固體得220毫克(45%)(S)-(3-胺基-2-羥丙基)亞膦酸，其為白色固體。數據:^{1}H NMR(300 MHz, D_2O) δ 7.1 (d, J=540 Hz, 1H), 4.2 (m, 1H), 2.9-3.2 (m, 2H), 1.7-2.0 (m, 2H); ^{31}P NMR (121 MHz, D_2O) δ 24.2 (d, J=522 Hz);FABMS:m/z=140($M+H^+$);[α]$_D$ 在 0.5% 在 0.1M HCl內)。

實例3 (R)-(3-胺基-2-羥丙基)亞膦酸

將(R)-(3-胺基-2-羥丙基)(1,1-二乙氧乙基)亞膦酸乙酯

(0.9克，3.2毫莫耳)與濃HCl (50毫升)混合物加熱回流2小時。溶液冷卻至室溫並蒸發。溶解餘留物於甲醇(50毫升)，以環氧丙烷(3毫升)在室溫處理。混合物攪拌5小時，傾出溶劑收集沉澱固體。固體經氬流乾燥得260毫克(59%)(R)-(3-胺基-2-羥丙基)亞膦酸，其為白色固體。數據:^{1}H NMR(300 MHz, D_2O) δ 7.1(d, J=540 Hz, 1H), 4.2 (m, 1H), 2.9-3.2(m, 2H), 1.7-2.0(m, 2H); ^{31}P NMR (121 MHz, D_2O) δ 23.9(d, J=525 Hz);FABMS:m/z=140 $(M+H)^+$;[α]$_D$ 在 20 ℃ =-8 ° (0.5%在0.1M HCl內)。

實例4 (3-胺基-2-氧丙基)亞膦酸

將[3-[N-第三丁氧羰基]胺基]-2-氧丙基](1,1-二乙氧乙基)亞膦酸乙酯(8.11克，21.0毫莫耳)樣品溶於3 N HCl(400毫升)內，溶液中先通入N_2氣泡以脫氧。混合物在室溫攪拌14小時後濃縮。餘留物與甲醇共同蒸發。隨後溶解餘留物於甲醇(10毫升)，加環氧丙烷(10毫升)。攪拌混合物6小時，過濾離析所得沈澱。固體以冷甲醇洗過，真空下於50℃乾燥得2.1克(73%)(3-胺基-2-氧丙基)亞膦酸，其為灰白色固體。數據:熔點126-127℃；R_f=0.64(85:15甲醇:水)；^{1}H NMR(300 MHz, D_2O) δ 7.13(d, J=551 Hz, 1H), 4.14(s, 2H), 3.14(d, J=18 Hz, 2H); ^{13}C NMR(75 MHz, D_2O+二噁烷) δ 199.5, 49.2, 47.3(d, J=69 Hz); FABMS:m/z=138$(M+H)^+$。

實例5 (2R)-(3-胺基-2-氟丙基)亞膦酸

在裝備機械攪拌器、溫度計、加料漏斗及氬冒泡器的三頸2升燒瓶中加次磷酸銨(73.8克，0.89莫耳)。置瓶於室溫

水浴內，加N,O-雙-(三甲矽基)乙醯胺(215毫升，0.87莫耳-BSA)其速度在使內部溫度用冰冷卻保持38℃以下(約30分鐘)。BSA加畢後加熱反應混合物至45-48℃，在此溫度維持1小時。將反應冷至室溫，加含於二氯甲烷(300毫升)中之(2R)-2-氟-3-碘丙基胺基甲酸第三丁酯(27.3克，0.09莫耳)溶液於反應混合物中。再於室溫中攪拌反應物18小時。冷卻反應混合物至0℃，謹慎以甲醇(275毫升)再以水(32毫升)中止反應。攪拌反應混合物30分鐘後過濾，以甲醇清洗固體。濃縮濾液，餘留物置高真空(0.1 mm Hg)下過夜。以二氯甲烷、甲醇、濃氫氧化銨液(80:20:1)溶液碾製粗餘留物後濾過。減壓下濃縮濾液並重複碾製。轉移粗濃縮物於2升燒瓶，溶於甲醇(375毫升)放在室溫水浴中。加含於醋酸乙酯(500毫升)的氯化氫氣飽和溶液，混合物攪3小時。濾過反應混合物，以甲醇-醋酸乙酯(90:10)混合物清洗固體。減壓濃縮濾液，將粗產物通入一Dowex® 50WX8-200目H^+式(500克，8×15公分)柱以1:1甲醇/水洗提直至TLC分析測無其他物質。必要之粗產物隨後以1:3濃氫氧化銨液/甲醇洗提。產物進一步經管柱色層術提純用氯仿、甲醇、濃氫氧化銨(6:3:1)溶液洗提產生白色固體(2R)-(3-胺基-2-氟丙基)亞膦酸(3.12克，24%)。

^{1}H NMR(300 MHz, D_2O) δ 7.90(s, 0.5 H), 6.15(s, 0.5 H), 5.12-5.29(m, 0.5 H), 4.92-5.10(m, 0.5H), 3.12-3.42(m, 2H), 1.74-2.26(m, 2H)。

實例6 (2S)-(3-胺基-2-氟丙基)亞膦酸

在裝備機械攪拌器、溫度計、加料漏斗及氬冒泡器的三頸2升燒瓶中加次磷酸銨(58.1克，0.70莫耳)。加N,O-雙(三甲矽基)乙醯胺(175.9毫升，0.71莫耳-BSA)其速度在使內部溫度維持35-40℃。BSA添加完全後反應混合物於35-40℃保持45分鐘。加二氯甲烷(150毫升)，混合物在35-40℃再攪45分鐘。冷卻反應至室溫，反應混合物內加含於二氯甲烷(300毫升)中之(2S)-2-氟-3-碘丙基胺基酸第三丁酯(42.5克，0.14莫耳)溶液。使反應於室溫攪過夜。冷卻反應混合物至0℃，小心以甲醇(150毫升)及再用水(60毫升)中止反應。濃縮反應物，放置餘留物於高真空(0.1 mm HG)下。加濃氫氧化銨(50毫升)調整餘留物至約pH 8後加二氯甲烷(400毫升)與甲醇(250毫升)。濾出所得固體，濃縮濾液。以二氯甲烷、甲醇、濃氫氧化銨(80:20:1；400毫升)溶液碾製餘留物並過濾。減壓濃縮濾液，溶解粗製濃縮物於甲醇(400毫升)。加含在醋酸乙酯(600毫升)中之氯化氫氣飽和溶液，攪拌混合物3小時。濾過反應混合物，減壓濃縮濾液。將粗製品通入Dowex® 50WX8-200目H^+式(450克)柱以1:1甲醇/水洗提至TLC分析不再測出其它物質。接著以1:3濃氫氧化銨液/甲醇洗提必要之粗產物。產物又經柱體層析純化，以二氯甲烷、甲醇、濃氫氧化銨(6:3:1)液洗提得(2S)-(3-胺基-2-氟丙基)亞膦酸其為白色固體(3.46克，17%)。^{1}H NMR(300 MHz, D_2O) δ 7.90 (s, 0.5 H), 6.15(s, 0.5H), 5.12- 5.29(m, 0.5H), 4.92-5.10 (m, 0.5 H), 3.12-3.42(m, 2H), 1.74-2。

實例7 (3-胺基-1-氟-2-羥丙基)亞膦酸

將(3-(N-(第三丁氧羰)胺基)-1-氟-2-羥丙基)(1,1-二乙氧乙基)亞膦酸乙酯(180毫克，4.5毫莫耳)溶於甲醇(2毫升)，以3 N鹽酸(20毫升，60.0毫莫耳，以氬噴霧後立即使用)處理。混合物於室溫，氬氣下攪6小時。減壓下濃縮反應混合物，將粗產物溶於甲醇(5毫升)內；減壓下與甲醇共同蒸發脫除餘留水。粗產物(70毫克)經管柱層析術(1×10公分柱)純化，以二氯甲烷、甲醇、濃氫氧化銨(6:3:1)洗提。含產品的液份經減壓濃縮，與乙腈(2×10毫升)隨後與甲醇(1×10毫升)共同蒸發，於高真空(0.1 mm Hg)下乾燥過夜。此步驟產生(3-胺基-1-氟-2-羥丙基)亞膦酸，其為白色固體(40毫克，56%)。^{1}H NMR(300 MHz, D_2O) δ 7.93(s, 0.5H), 6.11(s, 0.5H), 4.60-4.20(m, 2H), 3.42-3.08(m, 2H)。

實例8 (3-胺基-2-氟-1-甲基丙基)亞膦酸

在氬氣下，將含在THF(15毫升)中之3-胺基-2-氟-1-甲基-3-氧丙基(二乙氧甲基)亞膦酸乙脂(1.6克，5.3毫莫耳)冰浴冷卻溶液內加1 M BH_3-THF(12.3毫升，12.3 毫莫耳)。10分鐘後加熱溶液回流3小時。冷卻溶液至室溫，逐滴加6 N HCl(100毫升)。混合物回流3小時。將溶液冷卻，蒸發，與水同蒸發後再與乙醇共蒸。餘留物用離子交換層析術(DOWEX® 50WX-8-200, H^+式，3.5×4.0公分)純化。離子交換樹脂以2:1甲醇/水預洗。粗產物溶於1:1甲醇/水充裝於管柱上，以1:1甲醇/水洗。更換洗提劑為3:1甲醇/濃氫氧化銨。合併適宜液份，蒸發得150毫克(15%)油狀(3-胺基-2-氟-1-甲基丙基)亞膦酸的非對映異構物混合物。數據：^{1}H

NMR(400 MHZ, D_2O) δ 6.2-7.8(m, 1H), 4.8-5.2(m, 1H), 3.2-3.5(m, 2H), 1.8-2.2(m, 1H), 1.0-1.2(m, 3H);MS:m/z=156 $(M+H)^+$。

以下中間物用以製備本發明之化合物。

中間物

實例I1 3-[(二乙氧甲基)(乙氧基)磷醯基]-2-氟丙酸乙酯

(根據實例1化合物的中間物)

(二乙氧甲基)亞膦酸乙酯(26.0克，133毫莫耳)與1,1,1,3,3,3-六甲基乙矽胺烷(28毫升，133毫莫耳)混合物於氬氣下加熱回流2小時。冷卻混合物至室溫，加氟丙烯酸酯(10.5克，89.0毫莫耳)。試劑等在氬氣下加熱至60℃歷三日。冷卻混合物至室溫，加醋酸乙酯(300毫升)稀釋，以1 N HCl (2×150毫升)及飽和氯化鈉(100毫升)清洗。有機層在$MgSO_4$上乾燥，過濾，蒸發得32.0克的黃油。餘留物由管柱層析術於濕填矽膠柱(6×30公分)上純化，以97:3二氯甲烷/甲醇洗提。合併適當液份，蒸發得16.0克(57%)的透明油狀3-[(二乙氧甲)(乙氧基)磷醯基]-2-氟丙酸乙酯。數據:^1H NMR(300 MHz, $CDCl_3$) δ 5.32(dm, 1H), 4.67-4.77(m, 1H), 4.18-4.32(m, 2H), 3.58-3.91(m, 4H), 2.30-2.62(m, 2H), 1.20-1.41(m, 9H)。

實例I2 3-胺基-2-氟-3-氧丙基)(二乙氧甲基)亞膦酸乙酯

(根據實例1化合物的中間物)

在3-[(二乙氧甲)(乙氧)膦醯基]-2-氟丙酸乙酯(16.0毫克，51.1毫莫耳)在乙醇(22毫升)的溶液內加濃氫氧化銨

(14.8 N，3.5毫升，51.1毫莫耳)。溶液攪16小時後蒸發。餘留物在濕填矽膠柱(7×37公分)上用層析術以96.5:3.5二氯甲烷/甲醇洗提純化。合併適宜液份，蒸發得3.43克(27%)之(3-胺基-2-氟-3-氧丙基)(二乙氧甲基)亞膦酸乙酯，其呈透明油狀。數據^{1}H NMR(300 MHz, $CDCl_3$) δ 6.43(s, 1H), 5.70(s, 1H), 5.21-5.49(dm, 1H), 4.7(dd, 1H), 4.18-4.31(m, 2H), 3.65-3.91(m, 4H), 2.21-2.81(m, 2H), 1.30-1.40 (m, 3H), 1.20-1.28(m, 6H)。

實例I3 (R)-(3-氯-2-羥丙基)(1,1-二乙氧乙基)亞膦酸乙酯(根據實例2化合物的中間物)

(二乙氧乙基)亞膦酸乙酯(15.0克，71毫莫耳)與甲苯混合物蒸乾後餘留物與1,1,1,3,3,3-六甲基乙矽胺烷(13.2克，82毫莫耳)於氬氣下加熱回流3小時。冷卻混合物至室溫及蒸發。加(R)-表氯醇(6.6克，71毫莫耳)與無水氯化鋅(2.5克，18毫莫耳)，該試劑在氬氣下加熱至60℃過夜。冷卻混合物至室溫，以二氯甲烷及水稀釋。有機層用水清洗，在毫GSO_4上乾燥，過濾，蒸發得20.7克之黃油。溶解餘留物於含1%醋酸的甲醇(150毫升)內，溶液攪過夜。脫除溶劑得17.7克(82%)之透明油狀(R)-(3-氯-2-羥丙基)(1,1-二乙氧乙基)亞膦酸乙酯。數據:^{1}H NMR(500 MHz, $CDCl_3$) δ 4.3-4.4 (m, 1H), 4.1-4.3(m, 2H), 3.5-3.8(m, 4H), 1.9-2.4 (m, 2H), 1.5(dd, J=2.3, 11.4 Hz, 3H), 1.32-1.37(m, 3H), 1.18-1.24(m, 6H)。

實例I4 (S)-(3-胺基-2-羥丙基)(1,1-二乙氧乙基)亞膦酸乙酯(根據實例2化合物的中間物)

在含9%氨之乙醇中之(R)-(3-氯-2-羥丙基)(1,1-二乙氧乙基)亞膦酸酯(5.0克，17毫莫耳)溶液在壓熱鍋內於室溫攪4日，並於60℃再攪1天。蒸發溶液，餘留物在濕填矽膠管柱上層析純化，其以含5%三乙胺的二氯甲烷(5-8%MeOH)洗提。合併適宜液份蒸發，加二氯甲烷與水稀釋。加數毫升10% Na_2CO_3水溶液調整水層pH，以二氯甲烷重複萃取。合併有機層在Na_2SO_4上乾燥得1.2克(26%)澄清油狀(S)-(3-胺基-2-羥丙基)(1,1-二乙氧乙基亞膦酸乙酯)。數據:^{1}H NMR(300 MHz, $CDCl_3$) δ 4.40-4.55(b, 1H), 4.10-4.30(m, 2H), 3.55-3.80(m, 4H), 3.20-3.30(m, 1H), 3.00-3.10(m, 1H), 2.00-2.40(m, 2H), 1.45-1.53 (dd, J=3.4, 11.7 Hz, 3H), 1.30-1.40(m, 3H), 1.15-1.25(m, 6H)。

實例I5 (S)-(3-氯-2-羥丙基)(1,1-二乙氧乙基)亞膦酸乙酯(根據實例3化合物的中間物)

(二乙氧乙基)亞膦酸乙酯(15.0克，71毫莫耳)與甲苯之混合物蒸乾後，餘留物與1,1,1,3,3,3-六甲基乙矽胺烷(13.2克，82毫莫耳)在氬氣下加熱回流3小時。冷卻混合物至室溫並蒸發。加(S)-表氯醇(6.6克，71毫莫耳)及無水氯化鋅(2.5克，18毫莫耳)，試劑於氬氣下加熱至60℃過夜。冷卻混合物至室溫，以二氯甲烷及水稀釋。以水洗有機層，在毫GSO_4上乾燥，過濾後蒸發得20.7克黃色油。將餘留物溶於含1%醋酸的甲醇(150毫升)，徹夜攪拌溶液。除去溶劑得澄清油狀16.8克(79%)的(S)-(3-氯-2-羥丙基)(1,1-二乙氧乙基亞膦酸乙酯。數據:^{1}H NMR(500 MHz, $CDCl_3$) δ 4.4(m,

1H), 4.2-4.3(m, 2H), 3.6-3.8 (m, 4H), 1.9-2.4(m, 2H), 1.5(dd, J=2.3, 11.4 Hz, 3H), 1.32-1.37(m, 3H), 1.18- 1.24(m, 6H)。

實例I6 (R)-(3-胺基-2-羥丙基)(1,1-二乙氧乙基)亞膦酸乙酯(根據實例3化合物的中間物)

將溶於含9%氨之乙醇溶液中之(S)-(3-氯-2-羥丙基) (1,1-二乙氧乙基)亞膦酸酯(5.0克，17毫莫耳)於室溫在壓熱鍋中攪6日，在55℃再攪拌1天。蒸發溶液，餘留物在濕填矽膠管柱上經層析術純化，以含5%三乙胺之二氯甲烷/甲醇(5-8%MeOH)洗提。合併適宜液份，蒸發並以二氯甲烷及水稀釋。水層中加數毫升10% $NaCO_3$水溶液調整pH並以二氯甲烷重複萃提。合併有機層在Na_2SO_4上乾燥，蒸發得0.9克(19%)之澄清油狀(R)-(3-胺基-2-羥丙基)(1,1-二乙氧乙基)亞膦酸乙酯。數據:^{1}H NMR(500 MHz, $CDCl_3$) δ 4.1-4.3(m, 2H), 4.05(b, 1H), 3.60-3.80(m, 4H), 2.4-2.9(m, 2H), 1.7-2.1(m, 2H), 1.4-1.5 (dd, 3H), 1.3-1.4(m, 3H), 1.2(m, 6H)。

實例I7 [3-[N-(第三丁氧羰基)胺基]-2-氧丙基](1,1-二乙氧乙基)亞膦酸乙酯

(根據實例4化合物的中間物)

在-10℃，在含於THF(5毫升)中之時於二異丙基胺(3.0毫升，21毫莫耳)溶液中逐滴加正BuLi(2.5 M含於己烷中，8.6毫升，21毫莫耳)。10分鐘後冷卻反應物至-78℃，逐滴加含於THF(5毫升)中之(1,1-二乙氧乙基甲基)亞膦酸乙酯(4.80克，21.0毫莫耳)溶液。加後於-78℃攪拌溶液1小時。逐滴

加含於THF(15毫升)中之N-Boc-甘胺酸甲酯(810毫克，4.3毫莫耳)溶液。完全添加後，攪拌反應混合物45分鐘。加醋酸(1.2毫升，21毫莫耳)，加溫反應混合物至室溫。反應混合物在二氯甲烷與水間分配，分離二層。水層以二氯甲烷萃提一次。合併機萃出液在$MgSO_4$上乾燥，濾過，蒸發得4.89克之油。餘留物在100克矽膠上層析以醋酸乙酯洗提純化。收集適當液份得1.2克(74%)油狀(3-胺基-2-氧丙基)(1,1-二乙氧基)亞膦酸乙酯。數據:^{1}H NMR(300 MHz, $CDCl_3$) δ 5.48(s, 1H), 4.10-4.30(m, 2H), 4.17(d, 2H), 3.60-3.80(m, 4H), 3.01-3.30(m, 2H), 1.52(d, 3H), 1.43(s, 9H), 1.32(t, 3H), 1.19(t, 6H)。

實例I8 (2R)-3-(二苄基胺基)-2-氟-1-丙醇

(根據實例5化合物的中間物)

氮氣下懸浮氫硼化鋰(5.3克，0.24莫耳)於THF(200毫升)中，攪拌下冷卻至-15℃。懸浮(2R)-3-(二苄基胺基)-2-氟丙酸甲酯(56.6克，0.19莫耳)於THF(250毫升)內，以1小時逐滴加入混合物；添加期間保持-10℃以下。完全添加後，使反應混合物溫熱至室溫，在此溫度攪拌17小時。冷卻反應混合物至0℃並小心以氯化銨飽和水液(300毫升)中止反應。以醋酸乙酯(2×200毫升)萃取，在減壓下濃縮有機相。溶解粗餘留物於2N鹽酸(200毫升，pH約2)，以醚(2×200毫升)洗水相。水相以80%含於鹽水中之氫氧化銨鹼化(pH約10)，以醋酸乙酯(3×200毫升)萃取，經無水硫酸鈉(10克)乾燥，過濾後在減壓下濃縮得黃色油狀(2R)-3-(二苄基胺

基)-2-氟-1-丙醇(48克，93%)。^{1}H NMR(300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.15-7.38(m, 10H), 4.65-4.78 (m, 0.5H), 4.48-4.58(m, 0.5H), 3.50-3.82 (m, 6H), 2.70-2.88(m, 2H)。

實例I9 (2R)-3-胺基-2-氟-1-丙醇

(根據實例5化合物的中間物)

溶解(2R)-3-二苄基胺基)-2-氟-1-丙醇(29.2克，0.11莫耳)於乙醇(300毫升)。加10重量%披氫氧化鈀(II)碳(5.0克)，置混合物於帕爾®(Parr®)振盪機上，在氫氣(55 psi)下搖動6小時。觀察得知不復攝氫時將混合物經塞力特矽藻土®(Celite®)(20克)墊過濾。乙醇混合物中加一批新鮮氫氧化鈀(II)(5克)，再按上述氫化反應條件進行17小時。粗反應混合物經塞力特矽藻土®濾過，減壓濃縮得(2R)-3-胺基-2-氟-1-丙醇，其呈淡黃色油狀(9.6克，96%)。^{1}H NMR(300 MHz, CD_3OD) δ 4.78-5.00(br s, 3H), 4.49-4.62(m, 0.5H), 4.32-4.46 (m, 0.5H), 3.54-3.70 (m, 2H), 2.70-2.96(m, 2H)。

實例I10 (2R)-2-氟-3-羥丙基基胺基甲酸第三丁酯

(根據實例5化合物的中間物)

溶解(2R)-3-胺基-2-氟-1-丙醇(4.6克，49毫莫耳)於25%二噁烷水溶液中(160毫升)，將碳酸鉀(7.1克，51毫莫耳)加入，冷卻混合物至0℃。將二碳酸二第三丁酯(11.6克，53毫莫耳)分成兩份加入。使混合物加溫至室溫隔夜。濃縮粗反應混合物至乾燥，加水(150毫升)後繼加硫酸氫鉀飽和水溶液(直到pH=3)。用二氯甲烷萃取有機物 (2×150毫升)，在硫酸鈉上乾燥，過濾後，在減壓下濃縮，產生無色油狀(2R)-2-

氟-3-羥丙基基胺甲酸第三丁酯(9.5克，100%) ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 4.82-5.04(br s, 1H), 4.62-4.72(m, 0.5H), 4.48-4.58(m, 0.5H), 3.62-3.72(m, 2H), 3.32-3.62(m, 2H), 3.20-3.44(br s, 1H), 1.48(s, 9H)。

實例I11 (2R)-2-氟-3-碘丙基胺甲酸第三丁酯

(根據實例5化合物的中間物)

在室溫將咪唑(26.6克，0.39莫耳)溶於二氯甲烷(400毫升)。加碘(102.5克，0.39莫耳)，反應混合物在室溫攪拌10分鐘，然後冷至0℃。10分鐘內分加三苯基膦(102.5克，0.39莫耳)使內部溫度保持10℃以下。逐滴加在二氯甲烷(100毫升)中之(2R)-2-氟-3-羥丙基基胺甲酸第三丁酯(60.4克，0.31莫耳)溶液。完全添加(2R)-2-氟-3-羥丙基基胺甲酸丁酯後，另加二氯甲烷(200毫升)。使反應混合物回升至室溫，續攪17小時。反應混合物經塞力特矽藻土®墊濾過(50克)，以額外二氯甲烷清洗，在減壓下濃縮濾液，藉矽膠管柱層析術用二氯甲烷洗提純化。此過程產生白色固體(64.7克，68%)之(2R)-2-氟-3-碘丙基胺甲酸第三丁酯。

^{1}H NMR(300 MHz, $CDCl_3$) δ 4.80-5.10(br s, 1H), 4.58-4.72(m, 0.5H), 4.42-4.56(m, 0.5H), 3.48-3.70(m, 1H), 3.20-3.46(m, 3H), 1.48(s, 9H)。

實例I12 (2S)-3-(二苄胺基)-2-氟丙酸甲酯

(根據實例6化合物的中間物)

將(2R)-2-(二苄胺基)-3-羥丙基酸甲酯(231.7克，0.77莫耳)溶於THF(850毫升)中，緩慢滴加在THF(400毫升)中之

DAST(196克，1.2莫耳)溶液。添加完全後，再攪拌反應物1.5小時。至TLC分析指出原料消耗。接著冷卻反應物至0℃，緩慢加水(1.5升)停止反應，繼加固態碳酸氫鈉中和。中和後加濃氫氧化銨/飽和氯化鈉液之1:1混合物，以醋酸乙酯萃取反應物並在減壓下濃縮。粗混合物經矽膠管柱層析術以醋酸乙酯己烷等(1:4)洗提純化得油狀所期化合物(188.3克，62%)。^{1}H NMR(300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.18- 7.38(m, 10H), 5.12-5.17(m, 0.5H), 4.95-5.00(m, 0.5H), 3.81-3.87(m, 2H), 3.69(s, 3H), 3.49-3.55(m, 2H), 2.90-3.12(m, 2H)。

實例I13 (2S)-3-(二苄胺基)-2-氟-1-丙醇

(根據實例6化合物的中間物)

氮氣下懸浮氫硼化鋰(17.7克，0.81莫耳)於THF(400毫升)中，攪拌中冷卻至-15℃。懸浮(2S)-3-(二苄胺基)-2-氟丙酸甲酯(188.3克，0.62莫耳)於THF(400毫升)中，逐滴加入混合物。全部添進後，使反應混合物升回室溫，在此溫度攪拌3小時。TLC分析指出原料完全用盡。冷卻反應混合物至0℃，謹慎以氯化銨飽和溶液(300毫升)停止反應。第二加水400毫升後，以醋酸乙酯萃取反應混合物，在減壓下濃縮有機相。將粗餘留物溶於2 N鹽酸，以水洗水相二次。用80%氫氧化銨鹽水使水相鹼化(pH約10)，以醋酸乙酯萃取，在無水硫酸鈉上乾燥，過濾後在減壓下濃縮得黃油狀(2S)-3-(二苄胺基)-2-氟-1-丙醇(156.6克，92%)。^{1}H NMR(300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.15-7.38(m, 10H), 4.65-4.78(m, 0.5H), 4.48-4.58 (m, 0.5H), 3.50-3.82 (m, 6H), 2.70-2.88(m,

2H)。

實例I14 (2S)-3-胺基-2-氟-1-丙醇

(根據實例6)1化合物的中間物)

將(2S)-3-(二苄胺基)-2-氟-1-丙醇(39.1克，0.14莫耳)溶於乙醇(300毫升)中。加10重量%披氫氧化鈀(II)碳(5.0克)，置混合物於帕爾®振盪機上，於氫氣(55 psi)下搖動過夜。觀察不復攝氫時，將混合物經塞力特矽藻土®墊濾過。加一批新鮮氫氧化鈀(II)(5克)於乙醇混合物，再按前述條件進行氫化12小時。再察見不復攝氫時，將混合物經塞力特矽藻土®墊過濾。乙醇混合物中加一批新氫氧化鈀(II)(5克)，按前述條件再進行氫化12小時。粗反應混合物經塞力特矽藻土®濾過，減壓下濃縮得淡黃色油狀(2S)-3-胺基-2-氟-1-丙醇(13.3克，100%)。^{1}H NMR(300 MHz, CD_3OD) δ 4.78-5.00(br s, 3H), 4.49- 4.62(m, 0.5H), 4.32-4.46(m, 0.5H), 3.54-3.70 (m, 2H), 2.70-2.96(m, 2H)。

實例I15 (2S)-2-氟-3-羥丙基胺甲酸第三丁酯

(根據實例6化合物的中間物)

將(2S)-3-胺基-2-氟-1-丙醇(38.6克，0.41莫耳)溶於25%二噁烷水溶液(1.4升)，加碳酸鉀(60.1克，0.43莫耳)，繼而添加二碳酸二第三丁酯(99.5克，0.46莫耳)。混合物攪拌過夜。TLC分析指出原料完全用盡。濃縮粗反應混合物至乾燥，加水(300毫升)，繼加飽和硫酸氫鉀水溶液(直至pH=約3)。以二氯甲烷萃取有機物二次，經硫酸鈉乾燥，濾後在減壓下濃縮得淡黃油狀(2S)-2-氟-3-羥丙基基胺甲酸第三丁

酯(79.5克，99%)。^{1}H NMR(300 MHz, $CDCl_3$) δ 4.82-5.04(br s, 1H), 4.62-4.72(m, 0.5H), 4.48-4.58(m, 0.5H), 3.62-3.72 (m, 2H), 3.32-3.62 (m, 2H), 3.20-3.44(br s, 1H), 1.48(s, 9H)。

實例I16 (2S)-2-氟-3-碘丙基胺甲酸第三丁酯

(根據實例6化合物的中間物)

室溫中，將咪唑(19.8克，0.29莫耳)溶於二氯甲烷(900毫升)。加碘(73.9克，0.29莫耳)，室溫中攪拌反應混合物10分鐘，然後冷卻至0℃。10分鐘間滴加三苯基膦(76.3克，0.29莫耳)，使內部維持10℃以下溫度。逐滴加在二氯甲烷(300毫升)中之(2S)-2-氟-3-羥丙基基胺甲酸第三丁酯(45.0克，0.23莫耳)溶液。使反應混合物升回室溫，續攪拌12小時。反應混合物經塞力特矽藻土®墊過濾，第二以二氯甲烷洗清。在減壓下濃縮濾液，用矽膠管柱層析純化以二氯甲烷洗提。此過程產生無色油狀(2S)-2-氟-3-碘丙基胺甲酸第三丁酯(42.5克，62%)。^{1}H NMR(300 MHz, $CDCl_3$) δ 4.80-5.10(br s, 1H), 4.58- 4.72(m, 0.5H), 4.42-4.56(m, 0.5H), 3.48-3.70(m, 1H), 3.20-3.46(m, 3H), 1.48(s, 9H)。

實例I17 (氟甲基)(1,1-二乙氧乙基)亞膦酸乙酯

(根據實例7化合物的中間物)

在壓力瓶內氮氣下懸浮氫化鈉(1.4克，57.1毫莫耳)於THF(50毫升)中，攪拌中冷卻至-10℃。10分鐘間在混合物中滴加在THF(20毫升)中之(1,1-二乙氧乙基)亞膦酸乙酯(10.0克，47.6毫莫耳)溶液；添加期間保持內部溫度低於0

℃。添加完全後任反應混合物在此溫度攪拌90分鐘。將燒瓶冷卻至-78℃，氟氯甲烷氣(9.7克，142.8毫莫耳)冷凝入反應混合物。除去隔膜，以螺旋線塞封瓶。隨後使燒瓶升回室溫並於50℃加熱24小時。冷卻反應混合物至0℃，小心以水(25毫升)停止反應。加二氯甲烷(50毫升)於反應混合物，乳濁液經塞力特矽藻土®(20克)濾過。以二氯甲烷(2×100毫升)萃提水相，在無水硫酸鎂上乾燥，減壓濃縮有機相，得淡黃色油狀粗製產物(6.93克)。粗餘留物經矽膠管柱層析術(6×25公分管柱)以20%丙酮-己烷洗提純化。此過程產生(42%)(氟甲基)(1,1-二乙氧乙基)亞膦酸乙酯，其為澄清無色油(4.4克。^{1}H NMR(300 MHz, $CDCl_3$) δ 4.94-4.54(m, 2H), 4.32-4.20(m, 2H), 3.82-3.54(m, 4H), 1.60-1.44(m, 3H), 1.40-1.28(m, 3H), 1.26-1.08(m, 6H)。

實例I18 (3-(N-(第三丁氧羰)胺基)-1-氟-2-氧丙基) (1,1-二乙氧乙基)亞膦酸乙酯

(根據實例7化合物的中間物)

在-10℃在含於THF(30毫升)中之二異丙基胺(2.5毫升，14.5毫莫耳，3.5 eq)溶液內滴加(約10分鐘)正BuLi(1.4 M在己烷中，9.0毫升，14.5毫莫耳)。10分鐘後冷卻反應物至-78℃，10分鐘間滴加THF(10毫升)中之(氟甲基)(1,1-二乙氧乙基)亞膦酸乙酯(2.0克，8.26毫莫耳，2 eq)溶液。添加後，反應混合物於-78℃攪拌1小時。10分鐘間逐滴加在THF(10毫升)中之N-Boc-甘胺酸甲酯(0.8克，4.1毫莫耳)溶液使內部溫度保持-70℃以下。完全添加後反應於-78℃攪拌1小時。

以醋酸(1毫升，14.5毫莫耳)中止反應後升回室溫。加飽和氯化鈉水溶液(75毫升)於反應液，分離有機相。水相以醋酸乙酯(2×75毫升)萃取。合併有機相在無水硫酸鈉上乾燥，在減壓下濃縮得淡黃油狀粗產物(2.69克)。粗產物經管柱層析術(2×35公分管柱)純化，用40%醋酸乙酯-己烷洗提。此法產生(3-(N-第三丁氧羰基)胺基)-1-氟-2-氧丙基)(1,1-二乙氧乙基)亞膦酸乙酯(0.73克，44%)其為澄清無色油狀。^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 5.78-5.24(m, 2H), 4.52-4.08 (m, 4H), 3.94-3.50(m, 4H), 1.62-1.51 (m, 3H), 1.50-1.32(m, 3H), 1.42(s, 9H), 1.30-1.12 (m, 6H)。

實例I19 (3-(N-(第三丁氧羰基)胺基)-1-氟-2-羥丙基)(1,1-二乙氧乙基)亞膦酸乙酯

(根據實例7化合物的中間物)

在含於甲醇(30毫升)中之(3-(N-(第三丁氧羰基)胺基)-1-氟-2-氧丙基)(1,1-二乙氧乙基)亞膦酸乙酯(0.7克，1.8毫莫耳)溶液在-5℃氮氣下一次加氫硼化鈉(76毫克，2.0毫莫耳)。發生輕微放熱；但內部溫度保持低於-2℃。反應混合物於0℃攪拌1小時。反應混合物以飽和碳酸氫鈉水溶液(5毫升)停止反應。在減壓下濃縮粗混合物。粗餘留物以醋酸乙酯(30毫升)萃取，經飽和氯化鈉水溶液(5毫升)洗清，在無水硫酸鎂上乾燥。在減壓下脫除溶劑產生淡黃油狀粗產物(580毫克)。管柱層析純化得2份，表現符合(3-(N-第三丁氧羰基)胺基)-1-氟-2-羥丙基)(1,1-二乙氧乙基)亞膦酸乙酯之不同非對映立體異構物。較低極性份顯現係二非對映異

構體的1:1混合物(210毫克，29%)。而較高極性份經^{1}H NMR分析判斷顯著為一非對映立體異構物(190毫克，26%)。較強極性化合物之1H NMR(300 MHz, $CDCl_3$) δ 5.32-5.04(br s, 1H), 4.88-4.82(m, 0.5H), 4.72-4.68 (m, 0.5H), 4.40-4.08(m, 4H), 3.90-3.26 (m, 6H), 1.66-1.52(m, 3H), 1.50-1.32(m, 3H), 1.44(s, 9H), 1.30-1.12(m, 6H)。

實例I20 3-[(二乙氧甲基)(乙氧基)膦醯基]-2-氟丁酸乙酯(根據實例8化合物的中間物)

(二乙氧甲基)亞膦酸乙酯(21.7.0克，110毫莫耳)與1,1,1,3,3,3-六甲基乙矽胺烷(23.3毫升，110毫莫耳)混合物在氬氣下加熱回流2小時。冷卻混合物至室溫，加2-氟丁-2-酸乙酯非對映立體異構混合物(14.6克，110毫莫耳)。試劑在氬氣下加熱至80℃歷1天及120℃經2小時。將混合物冷卻至室溫，加第二一份三甲矽烷基活化的(二乙氧甲基)亞膦酸乙酯(此乃自(二乙氧甲基)亞膦酸乙酯(21.7.0克，110毫莫耳)與1,1,1,3,3,3-六甲基乙矽胺烷(23.3 毫升，110毫莫耳)按以上同一方式製備)。混合物加熱至100℃歷3天，再加另一份三甲矽烷基活化之(二乙氧甲基)亞膦酸乙酯。混合物在氬氣下加熱至100℃歷3天，冷至室溫後以醋酸乙酯(300毫升)稀釋。溶液以1N HCl (2×200毫升)及飽和氯化鈉清洗。有機層在毫GSO_4上乾燥，過濾並蒸發得42.0克黃色油。餘留物在濕填矽膠管柱上層析純化，用二氯甲烷，再以98:2二氯甲烷/甲醇洗提。合併適宜液份，蒸發得3.6克(10%)澄清油狀3-[(二乙氧甲基)(乙氧基)膦醯]-2-氟丁酸乙酯。^{1}H

NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.9-5.6(m, 1H), 4.7- 4.8(m, 1H), 4.2-4.4 (m, 4H), 3.6-4.0(m, 4H), 2.6- 2.9(m, 1H), 1.2-1.4 (m, 12H)。

實例I21 3-胺基-2-氟-1-甲基-3-氧丙基(二乙氧甲基)亞膦酸乙酯

(根據實例8化合物的中間物)

加濃氫氧化銨(14.8 M，0.5毫升，7.4毫莫耳)於含在乙醇(3毫升)中之3-[(二乙氧甲基)(乙氧基)膦醯基]-2-氟丁酸乙酯(1.8克，5.5毫莫耳)溶液。溶液於40℃攪拌24小時後，蒸發得澄清油狀1.6克(97%)3-胺基-2-氟-1-甲基-3-氧丙基(二乙氧甲基)亞膦酸乙酯的非對映立體異構混合物。^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.7-6.7(m, 2H), 4.9-5.6(m, 1H), 4.7-4.8(m, 1H), 4.1-4.4(m, 2H), 3.8-4.0(m, 4H), 2.8-3.0(m, 1H), 1.2-1.4(m, 12H)。

藥物製劑

根據本發明之式I化合物能在口服、直腸的、硬膜上的、靜脈內的、肌內的、皮下的、鼻投藥及輸注投藥或任何其他適當投藥路線之藥物製劑中當作活性成份。投藥方式較佳為口服或經注射/輸注。

藥物製劑含本發明化合物與一或多種藥物合格組份的組合。完成之藥用形式係以已知藥物製法製造。通常活性化合物量在製劑0.1-95%重量比間，非經腸用法之製劑，較佳為0.2-20%重量比，口服製劑較佳是1-50%重量比。

在含本發明化合物之口服投藥固體劑量單位式藥物製劑

製法中所選化合物可與固體藥劑合格組份混合(其中例如分解劑及潤滑劑等)。混合物隨後加工成顆粒，片錠，膠囊或袋劑。

直腸投藥的劑量單位可製成栓劑式；明膠直腸囊式；現成的微灌腸式；或乾式微灌腸配方在適當溶劑內重組後立即投藥式。

口服投藥之液態製劑可製成糖漿或懸浮液式，或成乾混合物式於使用前以適當溶劑重組。

非經腸投藥溶液可製成本發明一化合物在藥物合格溶劑中的溶液，調劑入安瓿或小瓶。亦可製成乾劑於使用前臨時以適當溶劑重組。

活性化合物之典型日用劑量須視各種因素例如每患者的個別需要、投藥途徑及病症而定。一般劑量可在每公斤體重每天1微克至100毫克範圍內，較佳每公斤體重每天10微克至20毫克。

<u>生物學研究</u>

[^{3}H]GABA放射性配基結合檢定

大白鼠神經鍵膜基本上是如以往說明(Zukin，等(1974) Proc. Natl. Acad. USA 71, 4802-4807)之Sprague Dawley雄鼠全腦製備。由Olpe等[(1990) Eur. J. PHarmacol. 187, 27-38]修正之[^{3}H]GABA競爭檢定用96孔微量盤在200微升TCI(三鈣異四氫菸酸)緩衝劑(50 mM三個(三(羥甲基)胺基甲烷)，pH 7.4，2.5 mM $CaCl_2$與40 μ M異四氫菸酸)，其含20 nM[^{3}H]GABA (比活度:3 Tera Becquerel (TBq)/毫莫耳)，測

試化合或溶劑與80微克神經鍵膜蛋白質內完成。在室溫培養12-20分鐘後，用一96孔微量盤細胞收成器(Skatron或Tomtec)迅速經玻璃纖維濾器(印製的濾墊B濾器，Wallac)濾過停止培育，濾器已預先以0.3%聚乙撐亞胺處理。濾器於4℃以含50 mM三個(三(羥甲)胺基甲烷)及2.5 mM $CaCl_2$之pH 7.4緩衝劑清洗，然後在55℃乾燥。熔化MeltiLex B/HS閃爍劑片(Wallac)於濾器上，在一Microbeta閃爍計數器(Wallac)內測定放射性。

結果與研討

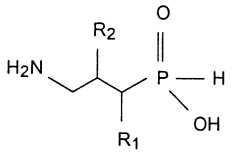
經發現本發明之化合物分別由低IC_{50}與EC_{50}在結腸及迴腸方面顯現具備$GABA_B$受體的高親合能與效力。化合物亦經發現當對動物模式作口服與靜脈投藥時減少TLOSR。與文獻內有P-H鍵的3-胺基丙基亞膦酸衍生物所主張者相反，吾人發現本發明之化合物對動物模式有高代謝安定性。而且，(對鼠作體溫降低測量)未能察見CNS副作用或在極高劑量時僅見。因此治療用劑(狗模式中抑制TLOSR)與引起(鼠模式)副作用劑間之差別意外地高。

伍、中文發明摘要：

式I中除

i) (3-胺基-2-羥丙基)亞膦酸外消旋物；與

ii) (2R/S,3R)-(3-胺基-2-羥丁基)亞膦酸以外之新穎化合物，



(1)

其對一或多個$GABA_B$受體有親和力，和其藥劑合格鹽類、溶劑化物與立體異構體及其製法，與含該等治療活性化合物的藥劑組合物以及該等活性化合物在治療上之用途。

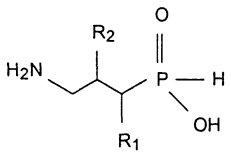
陸、英文發明摘要：

Novel compounds of formula I, with the exception of

i) the racemate of (3-amino-2-hydroxypropyl) phosphinic acid; and

ii) (2R/S,3R)-(3-amino-2-hydroxybutyl) phosphinic acid,

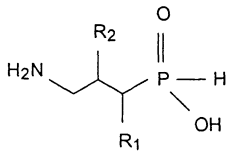
having affinity to one or more GABAB receptors, their pharmaceutically acceptable salts, solvates and stereoisomers, as well as processes for their preparation, pharmaceutical compositions containing said therapeutically active compounds and the use of said active compounds in therapy.



(1)

拾、申請專利範圍：

1. 一種根據式(I)之化合物



(1)

其中

R_1代表H、C_{1-4}烷基、鹵素、OH或C_{1-4}烷氧基；及

R_2代表OH、SH、鹵素、或氧基；

及其藥學上可接受之鹽類、溶劑化物及其立體異構物；

其限制條件為當R_1為H時，R_2不為OH，氟及氧基。

2. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其中

R_1代表C_{1-4}烷基或鹵素。

3. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其係(3-胺基-1-氟-2-羥丙基)亞膦酸。

4. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其係(3-胺基-2-氟-1-甲基丙基)亞膦酸。

5. 一種抑制短暫的下食管括約肌鬆弛之醫藥組合物，其包含治療可接受量之根據申請專利範圍第1-4中任一項之化合物，其視情形與稀釋劑、賦形劑或惰性載劑等聯合。

6. 一種治療胃與食管回流病症之醫藥組合物，其包含治療可接受量之根據申請專利範圍第1-4中任一項之化合物，其視情形與稀釋劑、賦形劑或惰性載劑等聯合。

7. 一種治療嬰兒反芻之醫藥組合物，其包含治療可接受量

之根據申請專利範圍第1-4中任一項之化合物，其視情形與稀釋劑、賦形劑或惰性載劑等聯合。

8. 根據申請專利範圍第5-7項中任一項之醫藥組合物，其中化合物量係界於0.1-95% 之組合物重量比。

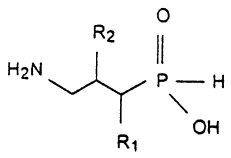
柒、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第（　　）圖。

(二)本代表圖之元件代表符號簡單說明:

（無）

捌、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



(1)