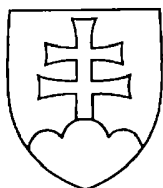


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) **SK**



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

**ZVEREJNENÁ
PATENTOVÁ PRIHLÁŠKA**

- (22) Dátum podania prihlášky: **4. 12. 2000**
(31) Číslo prioritnej prihlášky: **9904507-2**
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: **9. 12. 1999**
(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: **SE**
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: **4. 3. 2003**
Vestník ÚPV SR č.: **3/2003**
(62) Číslo pôvodnej prihlášky v prípade vylúčenej prihlášky:
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **PCT/SE00/02427**
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **WO01/41743**

(11), (21) Číslo dokumentu:

763-2002

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁷ :

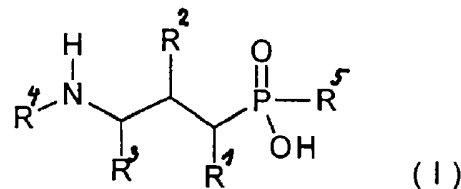
**A61K 9/30,
A61K 31/662**

- (71) Prihlasovateľ: **AstraZeneca AB, Södertälje, SE;**
(72) Pôvodca: **Guzzo Peter, Albany, NY, US;
Swanson Marianne, Mölndal, SE;
Von Unge Sverker, Mölndal, SE;**
(74) Zástupca: **Žovicová Viera, Mgr., Bratislava, SK;**

(54) Názov **Nové (aminopropyl) metylfosfínové kyseliny**

(57) Anotácia:

Sú opísané nové zlúčeniny vzorca (I), s výnimkou i) racemátu (3-amino-2-hydroxypropyl)metylfosfínovej kyseliny, ii) (S)-(3-amino-2-hydroxypropyl)metylfosfínovej kyseliny, iii) (R)-(3-amino-2-hydroxypropyl)metylfosfínovej kyseliny, iv) (3-amino-2-hydroxypropyl)di fluórmetyl-fosfínovej kyseliny, a v) (3-amino-2-oxopropyl)-metylfosfínovej kyseliny, ktoré majú afinitu ku jednému alebo viacerým GABA_B receptorom, ich farmaceuticky prijateľné soli, solváty a stereoisoméry, ako aj spôsob ich prípravy, farmaceutické kompozície, ktoré obsahujú uvedené terapeuticky účinné zlúčeniny a použitie uvedených zlúčenín pri liečení.



Nové (aminopropyl)metylfosfínové kyseliny

Oblasť techniky

Predložený vynález sa týka nových zlúčenín, ktoré majú afinitu k jednému alebo viacerým GABA_B receptorom, ako aj ich farmaceuticky prijateľných solí, solvátov a stereoizomérov. Vynález sa taktiež týka spôsobov ich prípravy, farmaceutických kompozícií, ktoré obsahujú uvedené terapeuticky účinné zlúčeniny a použitia uvedených účinných zlúčenín pri liečení.

Doterajší stav techniky

Reflux

Gastro-ezofagové refluxné ochorenie (gastro-oesophageal reflux disease, GORD) je najrozšírenejším ochorením horného gastrointestinálneho traktu. Súčasná liečba je zameraná na zníženie sekrécie žalúdočnej kyseliny alebo na zníženie expozície ezofagovej kyseliny pomocou zlepšenia ezofagového klirens, nižšieho tonusu ezofagového sfinktera a gastrického vyprázdnovania. Prv sa predpokladalo, že hlavný mechanizmus pri refluxe závisí od hypotonického dolného ezofagového sfinktera. Avšak pred nedávnym uskutočnené výskumy (napríklad Holloway a Dent (1990) Gastroenterol. Clin. N. Amer. 19, 517 – 535) ukázali, že najviac prípadov refluxu sa vyskytuje počas prechodných relaxácií dolného ezofagového sfinktera, tu v ďalšom označovaného ako TLOSR (transient lower oesophageal sphincter relaxation), t.j. relaxácií, ktoré nie sú vyvolané prehĺtaním. Taktiež sa ukázalo, že sekrécia žalúdočnej kyseliny je u pacientov s GORD zvyčajne normálna.

V dôsledku uvedeného, jestvuje tu potreba zlúčenín, ktoré znižujú výskyt TLOSR a tým zabraňujú refluxu.

Farmaceutické kompozície obsahujúce lokálne anestetikum, prispôbené na inhibíciu relaxácie dolného ezofagového sfinktera sú opísané v medzinárodnom patentovom dokumente WO 87/04077 a v americkom patente US 5,036,057. Pred nedávnym sa ukázalo, že agonisty GABA_B-receptorov inhibujú TLOSR, ako je opísané v medzinárodnom patentovom dokumente WO 98/11885.

Agonisty GABA_B receptora

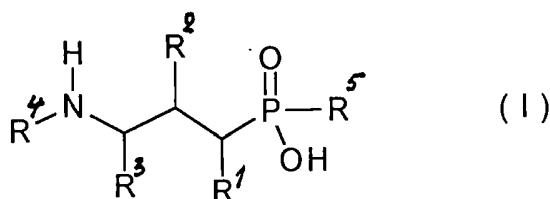
GABA (kyselina 4-aminobutánová) je endogénnym neurotransmitterom v centrálnom a periférnom nervovom systéme. Receptory pre GABA sa tradične rozdeľujú na podtypy receptorov GABA_A a GABA_B. Receptory GABA_B patria do nadčeľade G-proteínových kopulovaných receptorov. Agonisty GABA_B receptora sú opísané na použitie pri liečení ochorení CNS, ako je svalová relaxácia pri spinálnej spasticite, kardiovaskulárnych ochorení, astme, ochorení motility čriev, ako je syndróm dráždivého čreva (irritable bowel syndrome, IBS) a ako prokinetické a anti-tusické činidlá. Agonisty GABA_B receptora boli taktiež opísané ako využiteľné pri liečení emézy (medzinárodný patentový dokument WO 96/11680) a pred nedávnom, ako je uvedené vyššie, využiteľné pri inhibícii TLOSR (medzinárodný patentový dokument WO 98/11885).

Najviac skúmaným agonistom GABA_B receptora je baclofen (kyselina 4-amino-3-(chlórphenyl)butánová), opísaný vo švajčiarskom patentovom spise č. CH 449,046. Baclofen sa počas niekoľkých rokov používal ako antispastické činidlo. Európsky patentový dokument EP 0356128 opisuje použitie špecifickej zlúčeniny (kyseliny 3-aminopropyl)metylfosfínovej, ako účinného agonistu GABA_B receptora v terapii. Európsky patentový dokument EP 0181833 opisuje substituované kyseliny 3-aminopropylfosfínové, o ktorých sa zistilo, že vykazujú veľmi vysoké afinity voči polohám GABA_B receptora. Ako analógia ku baclofenu, zlúčeniny sa môžu použiť ako napríklad svalové relaxancium. Európsky patentový dokument EP 0399949 opisuje deriváty kyseliny (3-aminopropyl)metylfosfínovej, ktoré sú uvedené ako účinné agonisty GABA_B receptora. Uvádza sa, že tieto zlúčeniny sú využiteľné ako svalové relaxancium. Európsky patentový dokument EP 0463969 a francúzsky patentový dokument FR 2722192 obidva sa týkajú použitia derivátov kyseliny 4-aminobutánovej, ktoré majú rozličné heterocyklické substituenty na 3-uhlíku butylového reťazca. Vzájomný vzťah štruktúra – aktivita pre niektoré analógy kyseliny fosfínovej vzhľadom na ich afinity ku GABA_B receptoru ako aj ich účinok ako svalového relaxancia sú rozdiskutované v J. Med Chem. (1995), 38, 3297 – 3312. Záver v tomto separáte je, že by sa dala dosiahnuť výrazne silnejšia svalová relaxácia s (S)-enantiomérom kyseliny 3-

amino-2-hydroxypropylmetylfosfínovej než s baclofenom a bez výskytu nežiaducich CNS účinkov.

Podstata vynálezu

Predložený vynález sa týka nových zlúčenín všeobecného vzorca I



v ktorom

- R^1 predstavuje vodík, hydroxyskupinu, nižšiu alkylovú skupinu, nižšiu alkoxyskupinu alebo halogén;
- R^2 znamená hydroxyskupinu, merkaptoskupinu, halogén alebo oxoskupinu;
- R^3 predstavuje vodík alebo nižšiu alkylovú skupinu (prípadne substituovanú hydroxyskupinou, merkaptoskupinou, nižšou alkoxyskupinou, arylovou skupinou alebo nižšou tioalkoxyskupinou);
- R^4 znamená vodík, nižšiu alkylovú skupinu (prípadne substituovanú arylovou skupinou) alebo arylovú skupinu;
- R^5 predstavuje metylovú skupinu, fluórmetylovú skupinu, difluórmetylovú skupinu alebo trifluórmetylovú skupinu;

a ich farmaceuticky prijateľných solí, solvátov a stereoizomérov,

s výnimkou:

- i) racemátu (3-amino-2-hydroxypropyl)metylfosfínovej kyseliny,
- ii) (S)-(3-amino-2-hydroxypropyl)metylfosfínovej kyseliny,
- iii) (R)-(3-amino-2-hydroxypropyl)metylfosfínovej kyseliny,

iv) (3-amino-2-hydroxypropyl)difluórmetylfosfínovej kyseliny, a

v) (3-amino-2-oxopropyl)metylfosfínovej kyseliny.

Výhodne zlúčeninou je zo zlúčenín jedna zvolená zo skupiny zahrňujúcej (3-amino-2-fluórpropyl)(metyl)fosfínovú kyselinu, (2*R*)-(3-amino-2-fluórpropyl)(metyl)fosfínovú kyselinu, (2*S*)-(3-amino-2-fluórpropyl)(metyl)fosfínovú kyselinu, (3-amino-2-fluór-1-metylpropyl)(metyl)fosfínovú kyselinu alebo ich farmaceuticky prijateľné soli, solváty alebo stereoizoméry.

V rámci rozsahu predloženého vynálezu je potrebné si uvedomiť, že ak R^2 znamená oxoskupinu, väzba medzi R^2 a uhlíkom je dvojitou väzbou.

Okrem toho, v rámci rozsahu predloženého vynálezu je potrebné si uvedomiť, že pod pojem "nižšie" zvyšky a zlúčeniny, patria napríklad tie, ktoré majú až do a vrátane 7 atómov, predovšetkým až do a vrátane 4 atómy uhlíka. Tiež všeobecné termíny majú nasledujúce významy:

Nižšou alkylovou skupinou je napríklad C_1 - C_4 -alkylová skupina, ako je metylová, etylová, *n*-propylová alebo *n*-butylová, tiež izopropylová, izobutylová, sekundárna butylová alebo terciárna butylová skupina, ale môže ňou byť tiež C_5 - C_7 -alkylová skupina, ako je pentylová, hexylová alebo heptylová skupina.

Nižšou alkoxykupinou je napríklad C_1 - C_4 -alkoxykupina, ako je metoxykupina, etoxykupina; *n*-propoxykupina alebo *n*-butoxykupina, tiež izopropoxykupina, izobutoxykupina, sekundárna butoxykupina alebo terciárna butoxykupina, ale môže byť ňou tiež C_5 - C_7 -alkoxykupina, ako je pentoxykupina, hexoxykupina alebo heptoxykupina.

Nižšou tioalkoxykupinou je napríklad, C_1 - C_4 -tioalkoxykupina, ako je tiometoxykupina, tioetoxyskupina, *n*-tiopropoxykupina alebo *n*-tiobutoxykupina, tiež tioizopropoxykupina, tioizobutoxykupina, sekundárna tiobutoxykupina alebo terciárna tiobutoxykupina, ale môže ňou byť tiež C_5 - C_7 -tioalkoxykupina, ako je tiopentoxyskupina, tiohexoxyskupina alebo tioheptoxyskupina.

Halogénom je halogén s atómovým číslom až do a vrátane 35, ako je flór alebo chlór; a menej výhodne bróm.

Zlúčeniny vzorca I podľa vynálezu majú amfotérnu povahu a môžu byť prítomné vo forme vnútorných solí. Môžu tiež tvoriť kyslé adičné soli a soli so zásadami. Takýmito soľami sú predovšetkým farmaceuticky prijateľné kyslé adičné soli, ako aj farmaceuticky prijateľné soli tvorené so zásadami. Vhodné kyseliny na prípravu takýchto solí zahŕňujú napríklad minerálne kyseliny, ako je kyselina chlorovodíková, kyselina bromovodíková, kyselina sírová alebo kyselina fosforečná alebo organické kyseliny, ako sú kyseliny sulfónové a kyseliny karboxylové. Soli so zásadami sú napríklad alkalické soli, napr. sodné alebo draselné soli, alebo soli alkalických zemín, napr. vápenaté alebo horečnaté soli, ako aj amónne soli, ako sú soli s amoniakom alebo organickými amínmi. Soli sa môžu pripraviť s použitím konvenčných postupov.

Ak je v molekule prítomných jedno alebo viac stereocentier, zlúčeniny vzorca I môžu byť vo forme stereoizomérskej zmesi, t.j. zmesi diastereoizomérov a/alebo racemátov, alebo vo forme jednoduchých stereoizomérov, t.j. jednoduchého enantioméru a/alebo diastereoizoméru. Zlúčeniny môžu byť tiež vo forme solvátov, napr. hydrátov.

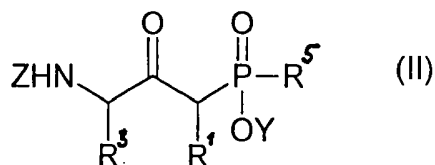
Všetky zlúčeniny vzorca I sa môžu použiť na inhibíciu TLOSR a teda na liečenie gastro-ezofagového refluxného ochorenia. Uvedená inhibícia TLOSR tiež zahŕňa, že uvedené zlúčeniny vzorca I sa môžu použiť na liečenie regurgitácie u dojčiat. Účinná liečba regurgitácie u dojčiat by mohla byť významnou cestou manažovania poruchy prospievania, vplyvom nadmernej straty prijatých živín. Okrem toho sa nové zlúčeniny môžu použiť na liečenie s GORD súvisiacej alebo s GORD nesúvisiacej astmy, grgania, kašľania, bolesti, závislosti na kokaíne, čkania, IBS, dyspepsie, vracania a nocicepcie.

Predložený vynález poskytuje zlúčeniny, ktoré majú prekvapujúco vysokú účinnosť a/alebo terapeutický index.

Príprava

Zlúčeniny vzorca I podľa predloženého vynálezu sa môžu pripraviť s použitím jedného z nasledujúcich spôsobov.

A) Zlúčenina vzorca II



v ktorom R^1 , R^3 a R^5 majú významy definované vyššie vo vzorci I, Z znamená chrániacu skupinu, ako je *tert*-butyloxykarbonyl a Y predstavuje vodík alebo chrániacu skupinu, ako je nižšia alkylová skupina, pričom táto zlúčenina vzorca II sa môže zosyntetizovať pomocou kondenzačnou reakciou podľa schémy 1 s použitím vhodného N-chráneného esteru aminokyseliny, kde R^3 má význam definovaný vyššie vo vzorci I, W znamená chrániacu skupinu, ako je nižšia alkylová skupina, a Z má význam definovaný vo vzorci II, a vhodne chráneného derivátu kyseliny fosfinovej, v ktorom R^1 a R^5 majú významy definované vyššie vo vzorci I, Y má význam definovaný vo vzorci II, a zásady, ako je diizopropylamid lítny,

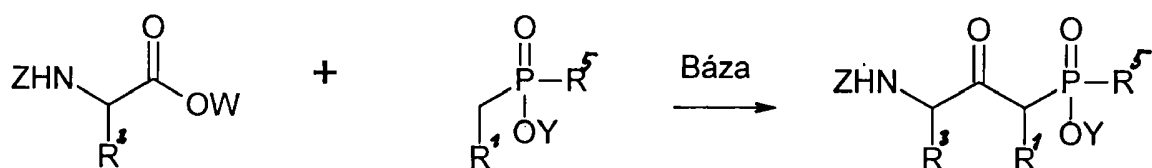
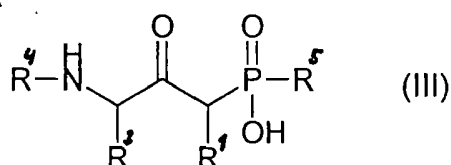


Schéma 1

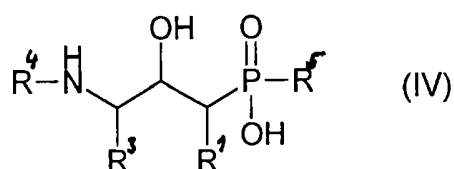
sa

a) konvertuje prípadne pomocou N-alkylačnej reakcie, aby sa zaviedol substituent R^4 , ak sa požaduje aby R^4 neznamenal vodík, a potom pomocou hydrolytickej reakcie za získania zlúčeniny vzorca III



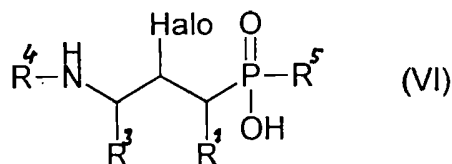
kde R^1 , R^3 , R^4 a R^5 majú významy definované vyššie vo vzorci I, a vyššie uvedená výsledná zlúčenina vzorca III sa prípadne konvertuje na inú chemickú zlúčeninu vzorca III a/alebo sa výsledná zmes izomérov rozdelí na jednotlivé izoméry a/alebo sa výsledná soľ konvertuje na voľnú zlúčeninu vzorca III a/alebo na inú soľ a/alebo sa výsledná voľná zlúčenina vzorca III konvertuje na soľ, ktorá zodpovedá vyššie uvedenej definícii, alebo

b) sa konvertuje pomocou redukčnej reakcie, prípadne N-alkylačnej reakcie, ak sa požaduje aby R^4 neznamenal vodík, a napokon pomocou hydrolytickej reakcie na zlúčeninu vzorca IV



kde R^1 , R^3 , R^4 a R^5 majú významy definované vyššie vo vzorci I, a prípadne sa výsledná zlúčenina vzorca IV konvertuje na inú chemickú zlúčeninu vzorca IV a/alebo sa výsledná zmes izomérov rozdelí na jednotlivé izoméry a/alebo sa výsledná soľ konvertuje na voľnú zlúčeninu vzorca IV a/alebo na inú soľ a/alebo sa výsledná voľná zlúčenina vzorca IV konvertuje na soľ, ktorá zodpovedá vyššie uvedenej definícii, alebo

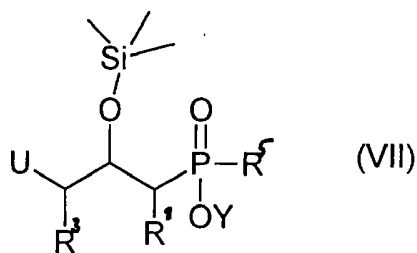
c) konvertuje sa s použitím redukčnej reakcie a následne s použitím deoxo-halogenáčnej reakcie, prípadne N-alkylačnej reakcie, aby sa zaviedol substituent R^4 , ak sa požaduje, aby R^4 neznamenal vodík, a napokon s použitím hydrolytickej reakcie za získania zlúčeniny vzorca VI



kde R^1 , R^3 a R^4 majú významy definované vyššie vo vzorci I a Halo znamená atóm halogénu, a prípadne konvertovaním vyššie uvedenej výslednej zlúčeniny VI na inú chemickú zlúčeninu vzorca VI a/alebo rozdelením výslednej zmesi izomérov na jednotlivé izoméry a/alebo konvertovaním výslednej soli na voľnú zlúčeninu vzorca VI a/alebo na inú soľ a/alebo konvertovaním výslednej voľnej zlúčeniny vzorca VI na soľ, ktorá zodpovedá vyššie uvedenej definícii;

alebo

B) zlúčenina vzorca VII



kde R^1 , R^3 a R^5 majú významy definované vyššie vo vzorci I, U znamená skupinu, ktorá sa môže konvertovať na skupinu $-NH_2$ a Y znamená vodík alebo chrániacu skupinu, ako je nižší alkyl, pričom zlúčenina vzorca VII sa môže zosyntetizovať s použitím kondenzačnej reakcie podľa Schémy 2, pričom sa použije 2,3-epoxypropyllový derivát, ako vhodne N-chránený 2,3-epoxypropylamínový derivát alebo epichlórhydrínový derivát, v ktorom R^1 a R^3 majú významy definované vyššie vo vzorci I, a vhodne chránený derivát kyseliny fosfinovej aktivovaný pomocou O-silylácie, kde R^5 ad Y majú významy definované vo vzorci VII, a Lewisova kyselina, ako je bezvodý $ZnCl_2$,

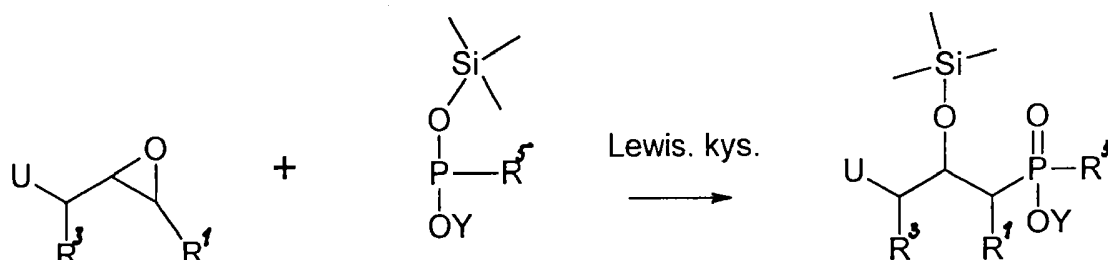
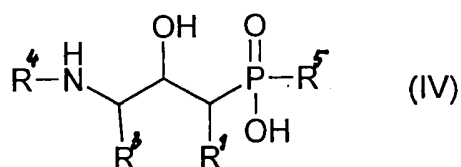


Schéma 2

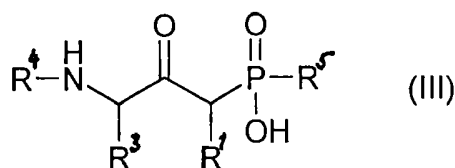
sa

a) konvertuje s použitím reakcie, pri ktorej sa trimetylsilylová skupina nahradí s atómom vodíka, reakciou, kde skupina U, ktorá má význam definovaný vo vzorci VII, sa konvertuje na skupinu -NHR^4 , kde R^4 má význam definovaný vyššie vo vzorci I, a napokon s použitím hydrolytickej reakcie, za získania zlúčeniny vzorca IV



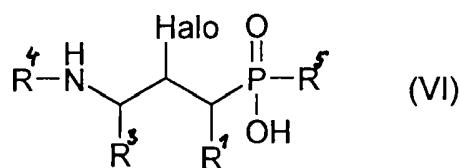
kde R^1 , R^3 , R^4 a R^5 majú významy definované vyššie vo vzorci I, a prípadne sa vyššie uvedená výsledná zlúčenina vzorca IV konvertuje na inú chemickú zlúčeninu vzorca IV a/alebo sa výsledná zmes izomérov rozdelí na jednotlivé izoméry a/alebo sa výsledná a soľ konvertuje na voľnú zlúčeninu vzorca IV a/alebo na inú soľ a/alebo sa výsledná voľná zlúčenina vzorca IV konvertuje na soľ, ktorá zodpovedá vyššie uvedenej definícii, alebo

b) konvertuje s použitím reakcie, pri ktorej sa trimetylsilylová skupina nahradí s vodíkom, s použitím oxidačnej reakcie, reakciou, kde skupina U, ktorá má význam definovaný vo vzorci VII, konvertuje sa na skupinu -NHR^4 , kde R^4 má význam definovaný vyššie vo vzorci I, a napokon s použitím hydrolytickej reakcie, za získania zlúčeniny vzorca III



kde R^1 , R^3 , R^4 a R^5 majú významy definované vyššie vo vzorci I, a prípadne sa vyššie uvedená výsledná zlúčenina vzorca III konvertuje na inú chemickú zlúčeninu vzorca III a/alebo sa výsledná zmes izomérov rozdelí na jednotlivé izoméry a/alebo sa výsledná soľ konvertuje na voľnú zlúčeninu vzorca III a/alebo na inú soľ a/alebo sa výsledná voľná zlúčenina vzorca III konvertuje na soľ, ktorá zodpovedá vyššie uvedenej definícii, alebo

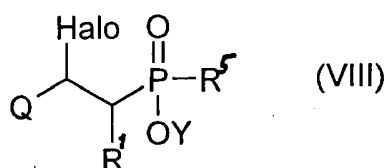
c) konvertuje s použitím reakcie, pri ktorej sa trimetylsilylová skupina nahradí s vodíkom, s použitím deoxohalogenáčnej reakcie, reakciou, kde skupina U, ktorá má význam definovaný vo vzorci VII vyššie, sa konvertuje na skupinu -NHR^4 , kde R^4 má význam definovaný vyššie vo vzorci I, a napokon s použitím hydrolytickej reakcie, za získania zlúčeniny vzorca VI



kde R^1 , R^3 , R^4 a R^5 majú významy definované vyššie vo vzorci I, a Halo znamená atóm halogénu, a prípadne sa vyššie uvedená výsledná zlúčenina vzorca VI konvertuje na inú chemickú zlúčeninu vzorca VI a/alebo sa výsledná zmes izomérov rozdelí na jednotlivé izoméry a/alebo sa výsledná soľ konvertuje na voľnú zlúčeninu vzorca VI a/alebo na inú soľ a/alebo sa výsledná voľná zlúčenina vzorca VI konvertuje na soľ, ktorá zodpovedá vyššie uvedenej definícii;

alebo

C) zlúčenina vzorca VIII



v ktorom R^1 a R^5 majú významy definované vyššie vo vzorci I, Q znamená elektróny priťahujúcu skupinu, ako je napríklad $-\text{CN}$ alebo $-\text{CO}_2\text{Et}$, ktorá sa môže konvertovať na skupinu $-\text{CH}_2\text{NH}_2$, a Y znamená vodík alebo chrániacu skupinu, ako je nižší alkyl, a Halo znamená atóm halogénu, kde zlúčenina vzorca VIII sa môže zosyntetizovať s pomocou adičnej reakcie podľa Schémy 3, s použitím nenasýtenej zlúčeniny, v ktorej R^1 má význam definovaný vyššie vo vzorci I, Q a Halo majú významy definované vo vzorci VIII, a vhodne chráneného derivátu kyseliny fosfínovej aktivovaného O-silyláciou, pričom R^5 a Y majú významy definované vo vzorci VIII,

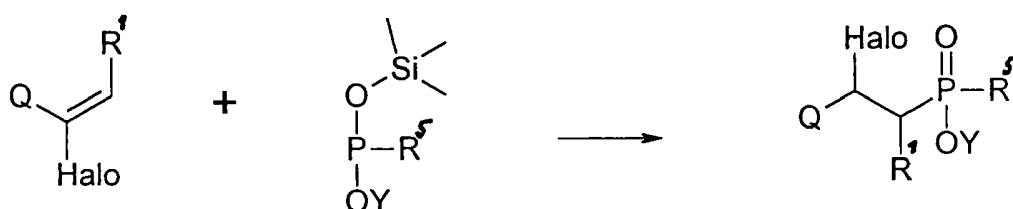
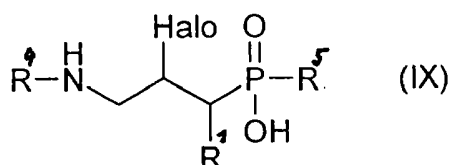


Schéma 3

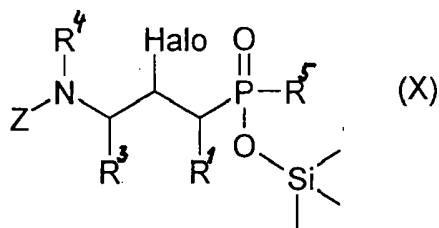
sa konvertuje s použitím reakcie, pri ktorej sa skupina Q sa konvertuje na skupinu $-\text{NHR}^4$, kde R^4 má význam definovaný vyššie vo vzorci I, a hydrolytickou reakciou, za získania zlúčeniny vzorca IX



kde R^1 a R^4 majú významy definované vyššie vo vzorci I a Halo znamená atóm halogénu, a prípadne konvertovaním vyššie uvedenej výslednej zlúčeniny vzorca IX na inú chemickú zlúčeninu vzorca IX a/alebo rozdelením výslednej zmesi izomérov na jednotlivé izoméry a/alebo konvertovaním výslednej soli na voľnú zlúčeninu vzorca IX a/alebo na inú soľ a/alebo konvertovaním výslednej voľnej zlúčeniny vzorca IX na soľ, ktorá zodpovedá vyššie uvedenej definícii;

alebo

D) zlúčenina vzorca X, prípadne ako jednotlivý stereoizomér,



v ktorom R^1 , R^3 , R^4 a R^5 majú významy definované vo vzorci I, Z znamená chrániacu skupinu, ako je *tert*-butyloxykarbonyl a Halo znamená atóm halogénu, pričom zlúčenina vzorca X sa môže zosyntetizovať s použitím substitučnej reakcie podľa Schémy 4, s použitím elektrofilnej zlúčeniny, v ktorej R^1 , R^3 a R^4 majú významy definované vyššie, L znamená odstupujúcu skupinu, ako je jód, Z a Halo majú vyššie definované významy, a O-silyláciou aktivovaného derivátu kyseliny metylfosfínovej, v ktorom R^5 má vyššie definovaný význam,

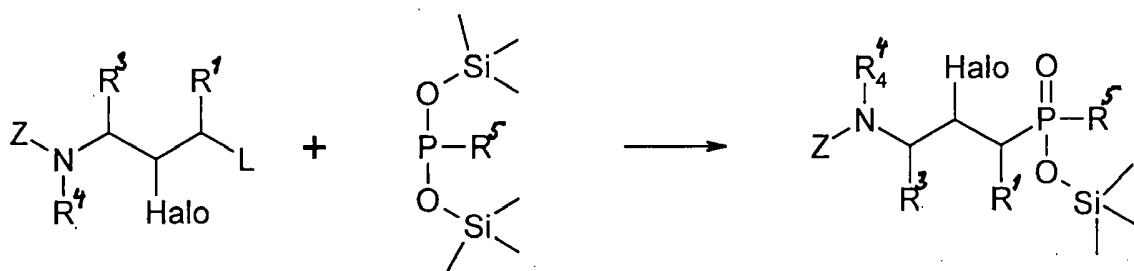
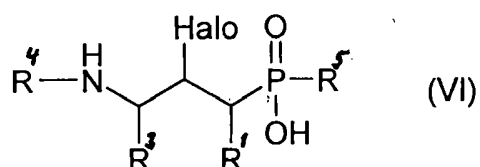


Schéma 4

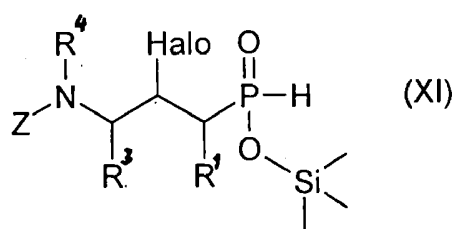
sa konvertuje pomocou hydrolytickej reakcie na zlúčeninu vzorca VI



kde R¹, R³, R⁴ a R⁵ majú významy definované vyššie vo vzorci I, a prípadne konvertovaním vyššie uvedenej výslednej zlúčeniny vzorca VI na inú chemickú zlúčeninu vzorca VI a/alebo rozdelením výslednej zmesi izomérov na jednotlivé izoméry a/alebo konvertovaním výslednej soli na voľnú zlúčeninu vzorca VI a/alebo na inú soľ a/alebo konvertovaním výslednej voľnej zlúčeniny vzorca VI na soľ, ktorá zodpovedá vyššie uvedenej definícii;

alebo

E) zlúčenina vzorca XI, prípadne ako jednotlivý stereoizomér,



v ktorom R^1 , R^3 a R^4 majú významy definované vyššie vo vzorci I, Z znamená chrániacu skupinu, ako je *tert*-butyloxykarbonyl a Halo znamená atóm halogénu, pričom zlúčenina vzorca XI sa môže zosyntetizovať substitučnou reakciou podľa Schémy 5, s použitím elektrofilnej zlúčeniny, kde R^1 , R^3 a R^4 majú vyššie definované významy, L znamená odstupujúcu skupinu, ako je jód, Z a Halo majú vyššie definované významy, a kyseliny fosfínovej aktivovanej pomocou O-silylácie,

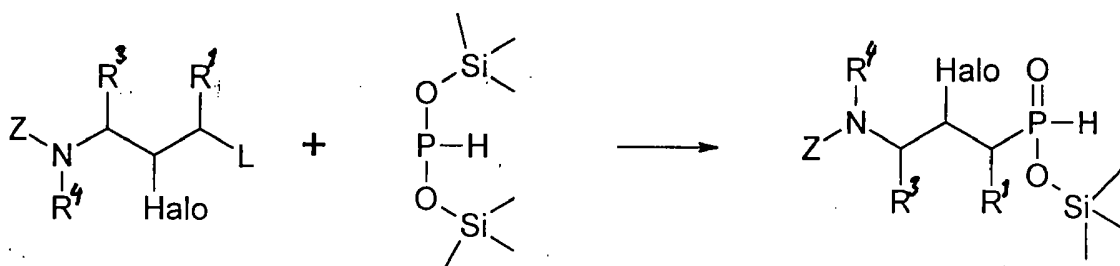
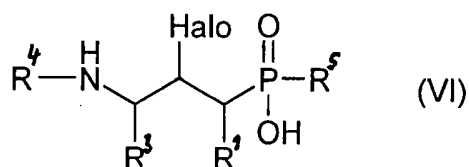


Schéma 5

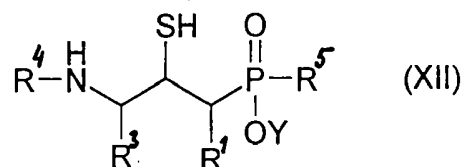
sa konvertuje s použitím hydrolytickej reakcie a potom P-alkylačnou reakciou na zlúčeninu vzorca VI



kde R^1 , R^3 , R^4 a R^5 majú významy definované vyššie vo vzorci I, a prípadne konvertovaním vyššie uvedenej výslednej zlúčeniny vzorca VI na inú chemickú zlúčeninu vzorca VI a/alebo rozdelením výslednej zmesi izomérov na jednotlivé izoméry a/alebo konvertovaním výslednej soli na voľnú zlúčeninu vzorca VI a/alebo na inú soľ a/alebo konvertovaním výslednej voľnej zlúčeniny vzorca VI na soľ, ktorá zodpovedá vyššie uvedenej definícii;

alebo

F) zlúčenina vzorca XII



kde R^1 , R^3 , R^4 a R^5 majú významy definované vyššie vo vzorci I, a Y znamená vodík alebo chrániacu skupinu, ako je nižší alkyl, pričom zlúčenina vzorca XII sa môže zosyntetizovať s použitím adičnej reakcie podľa Schémy 6, reakciou nenasýteného derivátu kyseliny fosfínovej, v ktorom R^1 , R^3 , R^4 a R^5 majú významy definované vyššie vo vzorci I, s H_2S , merkaptidovým iónom (HS^-) alebo chránenou merkaptozlúčeninou, ako je benzyltiol, pričom v takomto prípade sa chrániaca skupina potom odstráni,

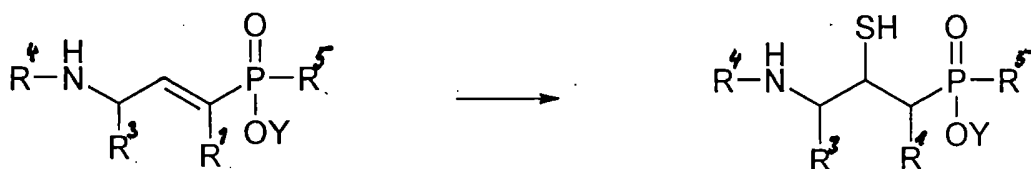
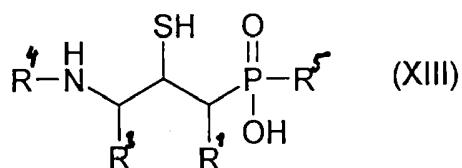


Schéma 6

sa konvertuje s pomocou hydrolytickej reakcie na zlúčeninu vzorca XIII,



kde R^1 , R^3 , R^4 a R^5 majú významy definované vyššie vo vzorci I, a prípadne konvertovaním vyššie uvedenej výslednej zlúčeniny vzorca XIII na inú chemickú zlúčeninu vzorca XIII a/alebo rozdelením výslednej zmesi izomérov na jednotlivé izoméry a/alebo konvertovaním výslednej soli na voľnú zlúčeninu vzorca XIII

a/alebo na inú soľ a/alebo konvertovaním výslednej voľnej zlúčeniny vzorca XIII na soľ, ktorá zodpovedá vyššie uvedenej definícii.

Predložený vynález bude v ďalšom opísaný podrobnejšie pomocou nasledujúcich príkladov, ktoré nie sú mienené ako obmedzenie vynálezu.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Príklad 1

(3-Amino-2-fluórpropyl)(metyl)fosfínová kyselina

K roztoku $\text{BH}_3\text{-THF}$ (1 M, 22,2 ml, 22,2 mmol) sa pri teplote 0 °C pridal roztok etylesteru kyseliny (3-amino-2-fluór-3-oxopropyl)(metyl)fosfínovej (2,00 g, 10,1 mmol) v THF (15 ml). Výsledný roztok sa zahrieval na reflux počas 2 hodín. Roztok sa ochladil na laboratórnu teplotu a pomaly sa pridala 6 N HCl (60 ml). THF sa odstránil odparením vo vákuu a pridal sa ďalší podiel 6 N HCl (20 ml). Roztok sa zahrieval pod refluxom počas 2,5 hodín, ochladil sa na laboratórnu teplotu a odparil sa. Zvyšok sa prečistil s použitím iónomeničovej chromatografie (DOWEX® 50WX 8-200, H^+ forma, 3,5 x 4,0 cm). Živica sa vopred premyla so zmesou metanol/voda v pomere 1 : 1 (200 ml). Surový produkt sa rozpustil v zmesi metanol/voda v pomere 1 : 1 a naniesol sa na kolónu. Kolóna sa premyla so zmesou metanol/voda v pomere 1 : 1 (400 ml). Elučné činidlo sa zmenilo za zmes metanol/voda/koncentrovaný hydroxid amónny v pomere 2 : 1 : 1. Dve frakcie (150 ml) sa spojili a odparili sa, pričom sa získalo 1,28 g lepkavého oleja. Zvyšok sa prečistil pomocou chromatografie na silikagélovej kolóne s vlhkou náplňou (4 x 28 cm), eluovaním so zmesou metanol/metylénchlorid/hydroxid amónny v pomere 50 : 50 : 1. Vhodné frakcie sa spojili a odparili sa, pričom sa získalo 730 mg (46 %) kyseliny (3-amino-2-fluórpropyl)(metyl)fosfínovej vo forme bielej pevnej látky.

Údaje: t.t. 78 až 84 °C; $R_f = 0,26$ (60 : 40 : 1 metanol, metylénchlorid, koncentrovaný hydroxid amónny); ^1H NMR (300 MHz, D_2O) δ 5,01 (dm, $J = 49,5$ Hz, 1H), 3,09 – 3,32 (m, 2H), 1,76 – 2,18 (m, 2H), 1,28 (d, $J = 14$ Hz); ^{13}C NMR (75 MHz, D_2O + dioxán) δ 91,3 (d, $J = 169$ Hz), 47,1 (d, $J = 12$ Hz), 37,2 (dd, $J = 20,9$, 89 Hz), 19,8 (d, $J = 95$ Hz); APIMS: $m/z = 156$ (M+H) $^+$.

Príklad 2

(3-Amino-2-fluór-1-metylpropyl)(metyl)fosfínová kyselina

K roztoku etylesteru kyseliny 3-amino-2-fluór-1-metyl-3-oxopropyl(metyl)-fosfínovej (2,1 g, 10 mmol) v THF (25 ml), ochladenému na ľadovom kúpeli, sa pod argónovou atmosférou pridal 1 M BH_3 -THF (23 ml, 23 mmol). Po 10 minútach sa roztok zahrial a zahrievaný sa pod refluxom počas 2 hodín. Roztok sa ochladil na laboratórnu teplotu a po kvapkách sa pridala 6 N HCl (30 ml). THF sa odstránil pomocou rotačnej odparky a pridal sa ďalší podiel 6 N HCl (30 ml). Zmes sa refluxovala počas 2 hodín a potom sa miešala pri laboratórnej teplote cez noc. Roztok sa ochladil, odparil, odparil sa spolu s vodou a potom s etanolom. Zvyšok sa rozpustil v metanole (25 ml) a potom sa po kvapkách pridal propylénoxid (4 ml). Po 3 hodinách pri laboratórnej teplote sa roztok zahustil a produkt sa prečistil pomocou chromatografie na silikagélovej kolóne s vlhkou náplňou, eluovaním so zmesou voda/metanol (2 % - 4 % vody). Vhodné frakcie sa spojili a odparili sa, pričom sa získal olej, ktorý sa vyzrážal po pridaní dietyléru. Produkt sa izoloval filtráciou a takto sa získalo 580 mg (35 %) diastereoizomérnej zmesi kyseliny (3-amino-2-fluór-1-metylpropyl)(metyl)fosfínovej, vo forme bielej pevnej látky.

^1H NMR (400 MHz, D_2O) δ 4,8 – 5,2 (m, 1H), 3,2 – 3,5 (m, 2H), 1,8 – 2,2 (m, 1H), 1,0 – 1,3 (m, 6H); MS: m/z = 170 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Príklad 3

(2R)-(3-Amino-2-fluórpropyl)(metyl)fosfínová kyselina

Suspenzia zlúčeniny (2R)-(3-amino-2-fluórpropyl)fosfínovej kyseliny (1,0 g, 7,1 mmol) v HMDS (7,47 ml, 35,4 mmol) sa zahrievala pod refluxom počas 16 hodín. Reakčná zmes sa ochladila na laboratórnu teplotu, nechala sa reagovať s diglymom (8,0 ml) a zahrievala sa pod refluxom počas 6 hodín. Potom sa zmes ochladila na laboratórnu teplotu, pridala sa Hünigova zásada (1,23 ml, 7,1 mmol) a potom sa po kvapkách pridal metyljodid (1,32 ml, 21,2 mmol). Reakčná zmes sa miešala počas 23,5 hodín, potom sa zriedila s metylénchloridom a extrahovala sa s roztokom 2 N HCl. Vodná vrstva sa premyla s metylénchloridom a dietyléterom a potom sa odparila pri zníženom tlaku. Surový produkt sa nechal prejsť cez kolónu

Dowex 50WX8-200 mesh, forma H^+ , eluoval sa so zmesou metanol/voda v pomere 1 : 1, až pokým sa už TLC analýzou nedetegoval žiaden ďalší materiál. Produkt sa potom eluoval so zmesou koncentrovaný roztok hydroxidu amónneho/metanol v pomere 1 : 3. Ďalším prečistením s použitím silikagélovej chromatografie na kolóne, eluovaním so zmesou metylénchlorid, metanol, koncentrovaný roztok hydroxidu amónneho (v pomere 6 : 3 : 1) sa získala kyselina (2*R*)-(3-amino-2-fluórpropyl)(metyl)fosfínová, vo forme bielej pevnej látky (720 mg, 65 %).

1H NMR (300 MHz, D_2O) δ 5,20 (m, 0,5H), 5,03 (m, 0,5H), 3,20 – 3,42 (m, 2H), 1,80 – 2,22 (m, 2H), 1,30 (d, $J=14,0$ Hz, 3H).

Príklad 4

(2*S*)-(3-Amino-2-fluórpropyl)(metyl)fosfínová kyselina

Suspenzia zlúčeniny (2*S*)-(3-amino-2-fluórpropyl)fosfínovej kyseliny (1,2 g, 8,5 mmol) v HMDS (8,96 ml, 42,4 mmol) sa zahrievala pod refluxom počas 15 hodín. Reakčná zmes sa ochladila na laboratórnu teplotu, nechala sa reagovať s diglymom (9,6 ml) a zahrievala sa pod refluxom počas 7 hodín. Po ochladení zmesi na laboratórnu teplotu sa pridala Hühigova zásada (1,47 ml, 8,4 mmol) a potom sa po kvapkách pridal metyljodid (1,58 ml, 25,4 mmol). Reakčná zmes sa miešala cez noc, potom sa zriedila s metylénchloridom a extrahovala sa s roztokom 2 N HCl. Vodná vrstva sa premyla s metylénchloridom a dietyléterom a potom sa odparila pri zníženom tlaku. Surový produkt sa nechal prejsť cez kolónu Dowex 50WX8-200 mesh, H^+ forma, eluoval sa so zmesou metanol/voda v pomere 1 : 1, až pokým sa už TLC analýzou nedetegoval žiaden ďalší materiál. Produkt sa potom eluoval so zmesou koncentrovaný roztok hydroxidu amónneho/metanol v pomere 1 : 3. Ďalším prečistením s použitím silikagélovej chromatografie na kolóne, eluovaním so zmesou metylénchlorid, metanol, koncentrovaný roztok hydroxidu amónneho (v pomere 6 : 3 : 1) sa získala kyselina (2*S*)-(3-amino-2-fluórpropyl)(metyl)fosfínová, vo forme bielej pevnej látky (504 mg, 38 %).

1H NMR (300 MHz, D_2O) δ 5,20 (m, 0,5H), 5,03 (m, 0,5H), 3,20 – 3,42 (m, 2H), 1,80 – 2,22 (m, 2H), 1,30 (d, $J=14,0$ Hz, 3H).

Medziprodukty

Príklad I1

Etylester kyseliny 3-[etoxy(metyl)fosforyl]-2-fluórpropánovej (medziprodukt ku zlúčenine podľa príkladu 1)

Etylester kyseliny metylfosfínovej (12,8 g, 118 mmol) sa refluxoval s 1,1,1,3,3,3-hexametyldisilazanom (HMDS) (24,9 ml, 118 mmol) počas 2 hodín pod argónovou atmosférou. Roztok sa ochladil na laboratórnu teplotu a potom sa k roztoku pridal fluórakrylát (13,3 g, 113 mmol). Po miešaní pri laboratórnej teplote počas 60 hodín pod argónovou atmosférou sa zmes zriedila s metylénchloridom (200 ml) a premyla sa s 1 N HCl (200 ml). Vodná vrstva sa extrahovala s metylénchloridom (200 ml). Spojené organické vrstvy sa premyli so soľankou (150 ml), vysušili sa nad Na₂SO₄, prefiltrovali sa a odparili, pričom sa získalo 20,0 g oleja. Zvyšok sa chromatografoval na silikagélovej kolóne s vlhkou náplňou (7,5 x 40 cm), eluovaním so zmesou metylénchlorid/metanol v pomere 95 : 5. Vhodné frakcie sa spojili a odparili sa, pričom sa získalo 12,6 g (50 %) etylesteru kyseliny 3-[etoxy(metyl)fosforyl]-2-fluórpropánovej, vo forme žltého oleja.

Údaje: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 5,11 – 5,43 (m, 1H), 4,23 – 4,34 (m, 2H), 4,03 – 4,19 (m, 2H), 2,26 – 2,53 (m, 2H), 1,58 (d, J = 14 Hz, 3H), 1,28 – 1,39 (m, 3H).

Príklad I2

Etylester kyseliny (3-amino-2-fluór-3-oxopropyl)(metyl)fosfínovej (medziprodukt ku zlúčenine podľa príkladu 1)

Roztok etylesteru kyseliny 3-[etoxy(metyl)fosforyl]-2-fluórpropánovej (12,6 g, 55,6 mmol), etanol (15 ml) a koncentrovaný hydroxid amónny (14,8 N, 5,6 ml, 83 mmol) sa miešali pri laboratórnej teplote počas 16 hodín. Rozpúšťadlo sa potom odparilo a zvyšok sa chromatografoval na silikagélovej kolóne s vlhkou náplňou (5,5 x 31 cm), eluovaním so zmesou metylénchlorid/metanol v pomere 90 : 10. Vhodné frakcie sa spojili a odparili sa, pričom sa získalo 9,5 g (86 %) etylesteru kyseliny (3-amino-2-fluór-3-oxopropyl)(metyl)fosfínovej, vo forme číreho oleja.

Údaje: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 6,62 (s, 1H), 6,33 (s, 1H), 5,10 – 5,42 (m, 1H), 4,02 – 4,18 (m, 2H), 2,19 – 2,70 (m, 2H), 1,60 (d, J = 14 Hz, 3H), 1,34 (m, 3H).

Príklad I3

Etylester kyseliny 3-[etoxy(metyl)fosforyl]-2-fluórbutánovej (medziprodukt ku zlúčenine podľa príkladu 2)

Zmes etylesteru kyseliny (metyl)fosfinovej (3,2 g, 30 mmol) a 1,1,1,3,3,3-hexametyldisilazan (4,8 g, 30 mmol) sa zahrievala na reflux počas 2 hodín pod argónovou atmosférou. Zmes sa ochladila na laboratórnu teplotu a pridala sa diastereoizomérna zmes etylesteru kyseliny 2-fluórbut-2-enoovej (4,0 g, 30 mmol). Reakčné činidlá sa zahrievali pri teplote 70 °C počas troch dní a potom pri laboratórnej teplote počas 4 dní pod argónovou atmosférou. Zmes sa zriedila s metylénchloridom (200 ml). Roztok sa premyl s 1 N HCl (200 ml) a vodný roztok sa extrahoval s metylénchloridom (200 ml). Spojené organické roztoky sa premyli s nasýteným chloridom sodným, vysušili sa nad MgSO_4 , prefiltrovali sa a odparili. Zvyšok sa prečistil pomocou chromatografie na silikagélovej kolóne s vlhkou náplňou, eluovaním so zmesou metylénchlorid/metanol (v pomere 99 : 1 až 97 : 3). Vhodné frakcie sa spojili a odparili, pričom sa získalo 2,9 g (40 %) etylesteru kyseliny 3-[etoxy(metyl)fosforyl]-2-fluórbutánovej, vo forme číreho oleja.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4,8 - 5,6 (m, 1H), 4,2 – 4,4 (m, 2H), 4,0 – 4,2 (m, 2H), 2,4 – 2,6 (m, 1H), 1,1 – 1,5 (m, 12H).

Príklad I4

Etylester kyseliny 3-amino-2-fluór-1-metyl-3-oxopropyl(metyl)fosfinovej (medziprodukt ku zlúčenine podľa príkladu 2)

K roztoku etylesteru kyseliny 3-[etoxy(metyl)fosforyl]-2-fluórbutánovej (3,0 g, 12,4 mmol) v etanole (15 ml) sa pridal koncentrovaný hydroxid amónny (14,8 M, 1,3 ml, 19 mmol). Roztok sa miešal počas 24 hodín pri laboratórnej teplote a potom pri teplote 50 °C počas 2 hodín. Pridal sa ďalší podiel koncentrovaného hydroxidu amónneho (14,8 M, 0,5 ml, 7 mmol) a zmes sa miešala pri laboratórnej

teplote počas troch dní a potom sa odparila, čím sa získalo 2,4 g (91 %) diastereoizomérnej zmesi etylesteru kyseliny 3-amino-2-fluór-1-metyl-3-oxopropyl(metyl)fosfínovej, vo forme číreho oleja.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5,9 – 6,7 (m, 2H), 4,9 – 5,6 (m, 1H), 4,0 – 4,2 (m, 2H), 2,5 – 2,8 (m, 1H), 1,2 – 1,6 (m, 9H).

Príklad I5

(2*R*)-(3-Amino-2-fluórpropyl)fosfínová kyselina (medziprodukt ku zlúčenine podľa príkladu 3)

Fosfórnan amónny (73,8 g, 0,89 mol) sa pridal do 3-hrdlej 2-litrovej baničky vybavenej s mechanickým miešadlom, teplomerom, prikvapávacím lievikom a prebublávačkou argónu. Banička sa umiestnila vo vodného kúpeľa pri laboratórnej teplote a pridal sa *N,O*-bis-(trimetylsilyl)acetamid (215 ml, 0,87 mol, BSA) takou rýchlosťou, aby sa vnútorná teplota udržiavala pod 38 °C (približne 30 minút) za chladenia ľadom. Po ukončení pridávania BSA sa reakčná zmes zahriala na teplotu 45 až 48 °C a pri tejto teplote sa udržiavala počas jednej hodiny. Reakčná zmes sa ochladila na laboratórnu teplotu a pridal sa roztok *tert*-butylesteru kyseliny (2*R*)-2-fluór-3-jóddopropylkarbámovej (27,3 g, 0,09 mol) v metylénchloride (300 ml). Reakčná zmes sa potom nechala miešať pri laboratórnej teplote počas 18 hodín. Reakčná zmes sa ochladila na teplotu 0 °C a opatrne sa zriedila s metanolom (275 ml) a potom s vodou (32 ml). Reakčná zmes sa miešala počas 30 minút a následne sa prefiltrovala a pevné podiely sa premyli s metanolom. Filtrát sa zahustil a zvyšok sa cez noc umiestnil pod vysoké vákuum (0,1 mm Hg). Surový zvyšok sa trituroval s metylénchloridom, metanolom, koncentrovaným roztokom hydroxidu amónneho (v pomere 80 : 20 : 1) a prefiltroval sa. Filtrát sa zahustil pri zníženom tlaku a triturovanie sa opakovalo. Surový koncentrát sa preniesol do 2-litrovej baničky, rozpustil sa v metanole (375 ml) a umiestnil sa pri laboratórnej teplote do vodného kúpeľa. Pridal sa nasýtený roztok plynného chlorovodíka v etylacetáte (500 ml) a zmes sa miešala počas 3 hodín. Reakčná zmes sa prefiltrovala a pevné podiely sa premyli so zmesou metanolu a etylacetátu (v pomere 90 : 10). Filtrát sa zahustil pri zníženom tlaku a surový produkt sa nechal prejsť cez kolónu Dowex® 50WX8-200 mesh, H^+ forma (500 g, 8 x 15 cm) a eluoval sa so zmesou metanol/voda v pomere

1 : 1, až pokým sa už TLC analýzou nedetegoval žiaden ďalší materiál. Získaný surový produkt sa potom eluoval so zmesou koncentrovaný roztok hydroxidu amónneho/metanol v pomere 1 : 3. Produkt sa ďalej prečistil pomocou chromatografie na kolóne eluovaním so zmesou chloroform, metanol, koncentrovaný roztok hydroxidu amónneho (v pomere 6 : 3 : 1), pričom sa získala kyselina (2*R*)-(3-amino-2-fluórpropyl)fosfinová, vo forme bielej pevnej látky (3,12 g, 24 %).

¹H NMR (300 MHz, D₂O) 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, 0,5 H), 3,12 – 3,42 (m, 2H), 1,74 – 2,26 (m, 2H).

Príklad I6

(2*R*)-3-(Dibenzylamino)-2-fluór-1-propanol (medziprodukt ku zlúčenine podľa príkladu 3)

Tetrahydroboritan lítny (5,3 g, 0,24 mol) sa suspendoval v THF (200 ml) pod dusíkovou atmosférou a za miešania sa ochladil na teplotu –15 °C. Metylester kyseliny (2*R*)-3-(dibenzylamino)-2-fluórpropánovej (56,6 g, 0,19 mol) sa suspendoval v THF (250 ml) a po kvapkách sa v priebehu jednej hodiny pridal k zmesi; vnútorná teplota sa počas pridávania udržiavala pod –10 °C. Po ukončení pridávania sa reakčná zmes nechala zahriať na laboratórnu teplotu a miešala sa pri tejto teplote počas 17 hodín. Reakčná zmes sa ochladila na teplotu 0 °C a opatrne sa zriedila s nasýteným vodným roztokom chloridu amónneho (300 ml). Reakčná zmes sa extrahovala s etylacetátom (2 x 200 ml) a organická fáza sa zahustila pri zníženom tlaku. Surový zvyšok sa rozpustil v 2 N kyseline chlorovodíkovej (200 ml, pH = približne 2) a vodná fáza sa premyla s éterom (2 x 200 ml). Vodná fáza sa zalkalizovala (pH = približne 10) s 80 %-ným hydroxidom amónnym v soľanke, extrahovala sa s etylacetátom (3 x 200 ml), vysušila sa nad bezvodým síranom sodným (10 g), prefiltrovala sa a zahustila pri zníženom tlaku, čím sa získal (2*R*)-3-(dibenzylamino)-2-fluór-1-propanol (48 g, 93 %), vo forme žltého oleja.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 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).

Príklad I7

(2*R*)-3-Amino-2-fluór-1-propanol (medziprodukt ku zlúčenine podľa príkladu 3)

(2*R*)-3-(dibenzylamino)-2-fluór-1-propanol (29,2 g, 0,11 mol) sa rozpustil v etanole (300 ml). Pridalo sa 10 % (hmot.) hydroxidu paladnatého na uhlíku (5,0 g) a zmes sa umiestnila na trepačku Parr® a pretrepávala sa pod vodíkovou atmosférou (55 psi) počas 6 hodín. Keď sa už nepozorovala žiadna ďalšia sorpcia vodíka, zmes sa prefiltrovala cez stĺpček Celitu® (20 g). K etanolovej zmesi sa pridal čerstvý podiel hydroxidu paladnatého (5 g) a zmes sa počas 17 hodín znova podrobila vyššie opísaným hydrogenačným podmienkam. Surová reakčná zmes sa prefiltrovala cez Celite® a zahustila sa pri zníženom tlaku, pričom sa získal (2*R*)-3-amino-2-fluór-1-propanol, vo forme bledožltého oleja (9,6 g, 96 %).

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 4,78 – 5,0 (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).

Príklad 18

Terc-butylester kyseliny (2*R*)-2-fluór-3-hydroxypropylkarbámovej (medziprodukt ku zlúčenine podľa príkladu 3)

(2*R*)-3-amino-2-fluór-1-propanol (4,6 g, 49 mmol) sa rozpustil v 25 %-nom vodnom dioxáne (160 ml), pridal sa uhličitan draselný (7,1 g, 51 mmol) a zmes sa ochladila na teplotu 0 °C. Pridal sa di-*terc*-butyldikarbonát (11,6 g, 53 mmol) v dvoch podieloch. Zmes sa cez noc nechala zahriať na laboratórnu teplotu. Surová reakčná zmes sa zahustila do sucha, pridala sa voda (150 ml) a následne sa pridal nasýtený vodný hydrogensíran draselný (až do hodnoty pH = približne 3). Organický materiál sa extrahoval s metylénchloridom (2 x 150 ml), vysušil sa nad síranom sodným, prefiltroval sa a zahustil pri zníženom tlaku, pričom sa získal *terc*-butylester kyseliny (2*R*)-2-fluór-3-hydroxypropylkarbámovej (9,5 g, 100 %), vo forme bezfarebného oleja.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 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).

Príklad 19

Terc-butylester kyseliny (2*R*)-2-fluór-3-jódpropylkarbámovej (medziprodukt ku zlúčenine podľa príkladu 3)

Imidazol (26,6 g, 0,39 mol) sa rozpustil v metylénchloride (400 ml) pri laboratórnej teplote. Pridal sa jód (102,5 g, 0,39 mol) a reakčná zmes sa miešala počas 10 minút pri laboratórnej teplote a potom sa ochladila na teplotu 0 °C. Po častiach sa v priebehu 10 minút pridával trifenyľfosfín (102,5 g, 0,39 mol), tak aby sa vnútorná teplota udržiavala pod 10 °C. Po kvapkách sa pridával roztok *terc*-butylesteru kyseliny (2*R*)-2-fluór-3-hydroxypropylkarbámovej (60,4 g, 0,31 mol) v metylénchloride (100 ml). Po ukončení pridávania *terc*-butylesteru kyseliny (2*R*)-2-fluór-3-hydroxypropylkarbámovej sa pridával ďalší metylénchlorid (200 ml). Reakčná zmes sa nechala zahriať na laboratórnu teplotu a v miešaní sa pokračovalo počas 17 hodín. Reakčná zmes sa prefiltrovala cez stĺpček Celitu® (50 g) a premyla sa s ďalším metylénchloridom. Filtrát sa zahustil pri zníženom tlaku a prečistil sa chromatografiou na silikagélovej kolóne, eluovaním s metylénchloridom. Týmto postupom sa získal *terc*-butylester kyseliny (2*R*)-2-fluór-3-jódpropylkarbámovej vo forme bielej pevnej látky (64,7 g, 68 %).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 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).

Príklad I10

(2*S*)-(3-Amino-2-fluórpropyl)fosfínová kyselina (medziprodukt ku zlúčenine podľa príkladu 4)

Fosfórnan amónny (58,1 g, 0,70 mol) sa pridával do 3-hrdlej 2-litrovej baničky vybavenej s mechanickým miešadlom, teplomerom, prikvapávacím lievikom a prebublávačkou argónu. N,O-Bis-(trimetylsilyl)acetamid (175,9 ml, 0,71 mol, BSA) sa pridával takou rýchlosťou, aby sa vnútorná teplota udržiavala medzi 35 a 40 °C. Po úplnom pridaní BSA sa reakčná zmes udržiavala pri teplote 35 až 40 °C počas 45 minút. Pridal sa metylénchlorid (150 ml) a zmes sa miešala pri teplote 35 až 40 °C počas ďalších 45 minút. Reakčná zmes sa ochladila na laboratórnu teplotu a pridával sa roztok *terc*-butylesteru kyseliny (2*S*)-2-fluór-3-jódpropylkarbámovej (42,5 g, 0,14 mol) v metylénchloride (300 ml). Reakčná zmes sa potom nechala miešať

pri laboratórnej teplote cez noc. Zmes sa ochladila na teplotu 0 °C a opatrne sa zriedila s metanolom (150 ml) a potom s vodou (60 ml). Reakčná zmes sa zahustila a zvyšok sa umiestnil do vysokého vákua (0,1 mm Hg). Zvyšok sa adjustoval na hodnotu pH približne 8, pridaním koncentrovaného hydroxidu amónneho (50 ml), potom sa pridal metylénchlorid (400 ml) a metanol (250 ml). Výsledné pevné podiely sa prefiltrovali a filtrát sa zahustil. Zvyšok sa trituroval so zmesou metylénchlorid, metanol, koncentrovaný roztok hydroxidu amónneho (v pomere 80 : 20 : 1; 400 ml) a prefiltroval sa. Filtrát sa zahustil pri zníženom tlaku a surový koncentrát sa rozpustil v metanole (400 ml). Pridal sa nasýtený roztok plynného chlorovodíka v etylacetáte (600 ml) a zmes sa miešala počas 3 hodín. Reakčná zmes sa prefiltrovala a filtrát sa zahustil pri zníženom tlaku. Surový produkt sa nechal prejsť cez kolónu Dowex® 50WX8-200 mesh, H⁺ forma (450 g), eluoval sa so zmesou metanol/voda v pomere 1 : 1 až pokým sa už TLC analýzou nedetegoval žiaden ďalší materiál. Požadovaný surový produkt sa potom eluoval so zmesou koncentrovaný roztok hydroxidu amónneho/metanol v pomere 1 : 3. Produkt sa ďalej prečistil s použitím stĺpcovej chromatografie, eluovaním so zmesou metylénchlorid, metanol, koncentrovaný roztok hydroxidu amónneho (v pomere 6 : 3 : 1), pričom sa získala kyselina (2S)-(3-amino-2-fluórpropyl)fosfínová, vo forme bielej pevnej látky (3,46 g, 17 %).

¹H NMR (300 MHz, D₂O) 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, 0,5 H), 3,12 – 3,42 (m, 2H), 1,74 - 2.

Príklad I11

Metylester kyseliny (2S)-3-(dibenzylamino)-2-fluórpropánovej (medziprodukt ku zlúčenine podľa príkladu 4)

Metylester kyseliny (2R)-2-(dibenzylamino)-3-hydroxypropánovej (231,7 g, 0,77 mol) sa rozpustil v THF (850 ml) a pomaly po kvapkách sa pridal roztok DAST (196 g, 1,2 mol) v THF (400 ml). Po ukončení pridávania sa reakčná zmes miešala počas ďalšej 1,5 hodiny. Analýza TLC indikovala spotrebu východiskového materiálu. Reakčná zmes sa potom ochladila na teplotu 0 °C a zriedila sa pomalým pridávaním vody (1,5 l) a následne sa neutralizovala pridaním pevného hydrogenuhličitanu sodného. Po zneutralizovaní sa pridala zmes koncentrovaného

hydroxidu amónneho/nasýteného roztoku chloridu sodného v pomere 1 : 1 a reakčná zmes sa extrahovala s etylacetátom a zahustila sa pri zníženom tlaku. Surová zmes sa prečistila s použitím stĺpcovej chromatografie na silikagéle, eluovaním so zmesou etylacetát, hexány (v pomere 1 : 4), čím sa získal požadovaná zlúčenina (188,3 g, 62 %), vo forme oleja.

^1H 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).

Príklad I12

(2S)-3-(Dibenzylamino)-2-fluór-1-propanol (medziprodukt ku zlúčenine podľa príkladu 4)

Tetrahydroboritan lítny (17,7 g, 0,81 mol) sa suspendoval v THF (400 ml) pod dusíkovou atmosférou a za miešania sa ochladil na teplotu $-15\text{ }^\circ\text{C}$. Metylester kyseliny (2S)-3-(dibenzylamino)-2-fluórpropánovej (188,3 g, 0,62 mol) sa suspendoval v THF (400 ml) a po kvapkách sa pridal k zmesi. Po ukončení pridávania sa reakčná zmes nechala zahriať na laboratórnu teplotu a pri tejto teplote sa miešala počas 3 hodín. Analýza TLC indikovala úplnú spotrebu východiskového materiálu. Reakčná zmes sa ochladila na teplotu $0\text{ }^\circ\text{C}$ a opatrne sa zriedila s nasýteným vodným roztokom chloridu amónneho (300 ml). Pridala sa ďalšia voda (400 ml) a reakčná zmes sa potom extrahovala s etylacetátom a organická fáza sa zahustila pri zníženom tlaku. Surový zvyšok sa rozpustil v 2 N kyseline chlorovodíkovej a vodná fáza sa premyla dvakrát s éterom. Vodná fáza sa zalkalizovala (pH = približne 10) s 80 %-ným hydroxidom amónnym v soľanke, extrahovala sa s etylacetátom, vysušila sa nad bezvodým síranom sodným, prefiltrovala sa a zahustila pri zníženom tlaku, pričom sa získal (2S)-3-(dibenzylamino)-2-fluór-1-propanol (156,6 g, 92 %), vo forme žltého oleja.

^1H 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).

Príklad I13

(2S)-3-Amino-2-fluór-1-propanol (medziprodukt ku zlúčenine podľa príkladu 4)

(2S)-3-(dibenzylamino)-2-fluór-1-propanol (39,1 g, 0,14 mol) sa rozpustil v etanole (300 ml). Pridalo sa 10 % (hmot.) hydroxidu paladnatého na uhlíku (5,0 g) a zmes sa umiestnila na trepačku Parr® a pretrepávala sa pod vodíkovou atmosférou (55 psi) cez noc. Keď sa už nepozorovala žiadna sorpcia vodíka, zmes sa prefiltrovala cez stĺpček Celitu®. K etanolovej zmesi sa pridal čerstvý podiel hydroxidu paladnatého (5 g) a zmes sa znova podrobila vyššie opísaným podmienkam hydrogenácie počas 12 hodín. Znova, keď sa už nepozorovala žiadna sorpcia vodíka, zmes sa prefiltrovala cez stĺpček Celitu®. K etanolovej zmesi sa pridal čerstvý podiel hydroxidu paladnatého (5 g) a zmes sa znova podrobila vyššie opísaným podmienkam hydrogenácie počas 12 hodín. Surová reakčná zmes sa prefiltrovala cez Celite® a zahustila sa pri zníženom tlaku, pričom sa získal (2S)-3-amino-2-fluór-1-propanol, vo forme bledožltého oleja (13,3 g, 100 %).

^1H 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).

Príklad I14

Terc-butylester kyseliny (2S)-2-fluór-3-hydroxypropylkarbámovej (medziprodukt ku zlúčenine podľa príkladu 4)

(2S)-3-amino-2-fluór-1-propanol (38,6 g, 0,41 mol) sa rozpustil v 25 %-nom vodnom dioxáne (1,4 l), pridal sa uhličitán draselný (60,1 g, 0,43 mol) a potom sa pridal di-*terc*-butyldikarbonát (99,5 g, 0,46 mol). Zmes sa miešala cez noc. Analýza TLC indikovala úplnú spotrebu východiskového materiálu. Surová reakčná zmes sa zahustila do sucha, pridala sa voda (300 ml) a potom sa pridal nasýtený vodný hydrogensíran sodný (až do hodnoty pH = približne 3). Organický materiál sa extrahoval dvakrát s metylénchloridom, vysušil sa nad síranom sodným, prefiltroval sa a zahustil pri zníženom tlaku, pričom sa získal *terc*-butylester kyseliny (2S)-2-fluór-3-hydroxypropylkarbámovej (79,5 g, 99 %), vo forme bledožltého oleja.

^1H 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).

Príklad I15

Terc-butylester kyseliny (2*S*)-2-fluór-3-jódpropylkarbámovej (medziprodukt ku zlúčenine podľa príkladu 4)

Imidazol (19,8 g, 0,29 mol) sa rozpustil v metylénchloride (900 ml) pri laboratórnej teplote. Pridal sa jód (73,9 g, 0,29 mol) a reakčná zmes sa miešala počas 10 minút pri laboratórnej teplote a potom sa ochladila na teplotu 0 °C. Po častiach sa v priebehu 10 minút pridal trifenyľfosfín (76,3 g, 0,29 mol), tak aby sa vnútorná teplota udržiavala pod 10 °C. Potom sa po kvapkách pridal roztok *terc*-butylesteru kyseliny (2*S*)-2-fluór-3-hydroxypropylkarbámovej (45,0 g, 0,23 mol) v metylénchloride (300 ml). Reakčná zmes sa nechala zahriať na laboratórnu teplotu a v miešaní sa pokračovalo počas 12 hodín. Reakčná zmes sa potom prefiltrovala cez stĺpček Celitu® a premyla sa s ďalším metylénchloridom. Filtrát sa zahustil pri zníženom tlaku a prečistil sa s použitím stĺpcovej chromatografie na silikagéle, eluovaním s metylénchloridom. Týmto postupom sa získal *terc*-butylester kyseliny (2*S*)-2-fluór-3-jódpropylkarbámovej, vo forme bezfarebného oleja (42,5 g, 62 %).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 4,80 – 5,10 (br s, 1H), 4,58 – 4,72 (m, 0,5H), 4,42 – 4,56 (m, 0,5 H), 3,48 – 3,70 (m, 1H), 3,20 – 3,46 (m, 3H), 1,48 (s, 9H).

Farmaceutické prípravky

Zlúčenina vzorca I podľa predloženého vynálezu sa môže použiť ako účinná zložka vo farmaceutickom prípravku na orálne, rektálne, epidurálne, intravenózne, intramuskulárne, subkutánne, nazálne podávanie a na podávanie infúziou alebo na akýkoľvek iný vhodný spôsob podávania. Výhodným spôsobom podávania je orálne podávanie alebo podávanie injekciou/infúziou.

Farmaceutické prípravky obsahujú zlúčeninu podľa predloženého vynálezu v kombinácii s jedným alebo viacerými farmaceuticky prijateľnými zložkami. Finálne dávkové formy sa vyrábajú s použitím známych farmaceutických postupov. Zvyčajne množstvo účinných zlúčenín predstavuje medzi 0,1 a 95 % hmotnostných prípravku, výhodne medzi 0,2 a 20 % hmotnostných v prípravkoch na parenterálne

použitie a výhodne medzi 1 a 50 % hmotnostných v prípravkoch na orálne podávanie.

Pri príprave farmaceutických prípravkov obsahujúcich zlúčeninu podľa predloženého vynálezu vo forme pevných dávkových jednotiek na orálne podávanie, sa zvolená zlúčenina môže zmiešať s pevnými, práškovými farmaceuticky prijateľnými zložkami (medzi ktoré patria napríklad dezintegračné činidlá a mastiace činidlá). Zmes sa potom spracuje na granule, tablety, kapsule alebo tobolky.

Dávkové jednotky na rektálne podávanie sa môžu pripraviť vo forme čípkov; vo forme želatínových rektálnych kapsúl; vo forme črevných mikronálevov na priame použitie alebo vo forme suchých prípravkov na črevné mikronálevy, ktoré je potrebné bezprostredne pred podávaním rekonštituovať vo vhodnom rozpúšťadle.

Kvapalné prípravky na orálne podávanie sa môžu pripraviť vo forme sirupov alebo suspenzií, alebo vo forme suchej zmesi, ktorú pred podávaním treba rekonštituovať s vhodným rozpúšťadlom.

Roztoky na parenterálne podávanie sa môžu pripraviť ako roztok zlúčeniny podľa vynálezu vo farmaceuticky prijateľnom rozpúšťadle a rozdelia sa na jednotkové dávky vo forme ampúl alebo liekoviek. Môžu sa tiež pripraviť ako suchý prípravok, ktorý je potrebné pred použitím podľa receptu rekonštituovať vo vhodnom rozpúšťadle.

Typická denná dávka účinnej zlúčeniny bude závisieť na rozličných faktoroch, ako sú napríklad individuálne požiadavky každého pacienta, spôsobu podávania a ochorenia. Vo všeobecnosti, dávky budú v rozsahu od 1 µg do 100 mg na deň a kg telesnej hmotnosti, výhodne od 10 µg do 20 mg na deň a kg telesnej hmotnosti.

Biologické štúdie

Skúšky väzby [³H]GABA rádioligandu

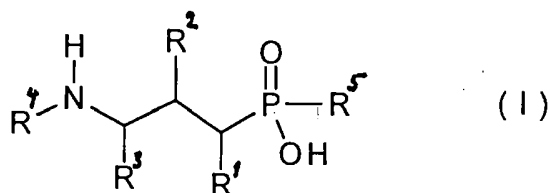
Synaptické membrány potkanov sa pripravili z celého mozgu samcov potkanov Sprague Dawley, v podstate tak, ako už bolo opísané (Zukin, a kol. (1974) Proc. Natl. Acad. USA 71, 4802 – 4807). [^3H]GABA kompetitívna skúšky, modifikovaná z Olpe a kol ((1990) Eur. J. Pharmacol. 187, 27-38), sa uskutočnila v 200 μl TCI (Tris-kalcium izoguvacín) tlmivom roztoku (50 mM Tris (tri(hydroxymetyl)aminometán), pH 7,4, 2,5 mM CaCl_2 a 40 μM izoguvacínu) obsahujúcim 20 nM [^3H]GABA (špecifická aktivita: 3 Tera Becquerel (TBq)/mmol), testovanú zlúčeninu alebo rozpúšťadlo a 80 μg synaptického membránového proteínu, s použitím 96-jamkových platničiek. Po inkubácii počas 12 až 20 minút pri laboratórnej teplote sa inkubovanie ukončilo rýchlou filtráciou cez filtre so skleneným vláknom (Printed filtermat B filter, Wallac), ktoré sa vopred upravili s 0,3 % polyetylénimínu, s použitím zberača buniek 96-jamkových platničiek (Skatron alebo Tomtec). Filtre sa premyli s tlmivým roztokom obsahujúcim 50 mM Tris (tris(hydroxymetyl)aminometánu) a 2,5 mM CaCl_2 , pH 7,4, pri teplote 4 °C a potom sa vysušili pri teplote 55 °C. Scintilačná platňa MeltiLex B/HS (Wallac) sa natavila na filter a rádioaktivita sa stanovila v scintilačnom čítači Microbeta (Wallac).

Výsledky a diskusia

Zistilo sa, že zlúčeniny podľa predloženého vynálezu vykazujú prekvapujúco vysoké afinity a účinnosť pre GABA_B receptor, ako sa zistilo pomocou nízkych IC_{50} a EC_{50} vo väzbových skúškach a v skúškach v ileu. Účinnosť vzhľadom na inhibíciu TLOSR bola úmerná afinite pre, a aktivite na, GABA_B receptor. CNS vedľajšie účinky (merané znížením telesnej teploty u myší) sa pozorovali len pri dávkach, ktoré boli vyššie ako terapeutické dávky inhibujúce TLOSR, v modele na psoch. Teda rozdiel medzi terapeutickou dávkou (inhibujúcou TLOSR) a dávkou spôsobujúcou vedľajšie účinky bol neočakávane vysoký.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Zlúčenina všeobecného vzorca I



v ktorom

R¹ predstavuje vodík, alebo nižšiu alkylovú skupinu;

R² znamená fluoroskupinu;

R³ predstavuje vodík;

R⁴ znamená vodík;

R⁵ predstavuje metylovú skupinu, fluórmetylovú skupinu, difluórmetylovú skupinu alebo trifluórmetylovú skupinu;

a jej farmaceuticky prijateľné soli, solváty a stereoizoméry,

2. Zlúčenina podľa nároku 1, ktorou je (3-amino-2-fluórpropyl)(metyl)fosfínová kyselina.
3. Zlúčenina podľa nároku 2, ktorou je (2*R*)-(3-amino-2-fluórpropyl)(metyl)fosfínová kyselina.
4. Zlúčenina podľa nároku 2, ktorou je (2*S*)-(3-amino-2-fluórpropyl)(metyl)fosfínová kyselina.
5. Zlúčenina podľa nároku 1, ktorou je (3-amino-2-fluór-1-metylpropyl)(metyl)fosfínová kyselina.
6. Zlúčenina podľa niektorého z nárokov 1 až 5, na použitie pri liečení.

7. Použitie zlúčeniny podľa niektorého z nárokov 1 až 5, na výrobu liečiva na inhibíciu prechodných relaxácií dolného ezofagového sfinktera.
8. Použitie zlúčeniny podľa niektorého z nárokov 1 až 5, na výrobu liečiva na liečenie gastro-ezofagového refluxného ochorenia.
9. Použitie zlúčeniny podľa niektorého z nárokov 1 až 5, na výrobu liečiva na liečenie regurgitácie u dojčiat.
10. Použitie zlúčeniny podľa niektorého z nárokov 1 až 5, na výrobu liečiva na liečenie s GORD súvisiacej alebo s GORD nesúvisiacej astmy, grgania, kašľania, bolesti, závislosti na kokaíne, čkania, IBS, dyspepsie, vracania a nocicepcie.
11. Spôsob inhibície prechodných relaxácií dolného ezofagového sfinktera, vyznačujúci sa tým, že tento spôsob zahŕňa podávanie subjektu, ktorý trpí uvedeným stavom, farmaceutického prípravku obsahujúceho zlúčeninu podľa niektorého z nárokov 1 až 5.
12. Spôsob liečenia gastro-ezofagového refluxného ochorenia, vyznačujúci sa tým, že tento spôsob zahŕňa podávanie subjektu, ktorý trpí uvedeným stavom, farmaceutického prípravku obsahujúceho zlúčeninu podľa niektorého z nárokov 1 až 5.
13. Spôsob liečenia regurgitácie u dojčiat, vyznačujúci sa tým, že tento spôsob zahŕňa podávanie subjektu, ktorý trpí uvedeným stavom, farmaceutického prípravku obsahujúceho zlúčeninu podľa niektorého z nárokov 1 až 5.
14. Spôsob liečenia s GORD súvisiacej alebo s GORD nesúvisiacej astmy, grgania, kašľania, bolesti, závislosti na kokaíne, čkania, IBS, dyspepsie, vracania alebo nocicepcie, vyznačujúci sa tým, že tento spôsob zahŕňa podávanie subjektu, ktorý trpí uvedeným stavom, farmaceutického prípravku obsahujúceho zlúčeninu podľa niektorého z nárokov 1 až 5.
15. Farmaceutický prípravok, vyznačujúci sa tým, že obsahuje ako účinnú zložku terapeuticky prijateľné množstvo zlúčeniny definovanej v niektorom z nárokov 1 až 5, prípadne spolu s riedidlami, pomocnými látkami alebo inertnými nosičmi.

16. Zlúčenina zvolená zo skupiny zahrňujúcej etylester kyseliny 3-[etoxy(metyl)fosforyl]-2-fluórpropánovej, etylester kyseliny (3-amino-2-fluór-3-oxopropyl)(metyl)fosfínovej, etylester kyseliny 3-[etoxy(metyl)fosforyl]-2-fluórbutánovej, etylester kyseliny 3-amino-2-fluór-1-metyl-3-oxopropyl(metyl)fosfínovej, kyselinu (2*R*)-(3-amino-2-fluórpropyl)fosfínovú, (2*R*)-3-(dibenzylamino)-2-fluór-1-propanol, (2*R*)-3-amino-2-fluór-1-propanol, *tert*-butylester kyseliny (2*R*)-2-fluór-3-hydroxypropylkarbámovej, *tert*-butylester kyseliny (2*R*)-2-fluór-3-jódpropylkarbámovej, kyselinu (2*S*)-(3-amino-2-fluórpropyl)fosfínovú, metylester kyseliny (2*S*)-3-(dibenzylamino)-2-fluórpropánovej, (2*S*)-3-(dibenzylamino)-2-fluór-1-propanol, (2*S*)-3-amino-2-fluór-1-propanol, *tert*-butylester kyseliny (2*S*)-2-fluór-3-hydroxypropylkarbámovej a *tert*-butylester kyseliny (2*S*)-2-fluór-3-jódpropylkarbámovej.