

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

A61K 31/662

A61K 9/30

C07F 9/30



[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 00816906.3

[45] 授权公告日 2005 年 5 月 11 日

[11] 授权公告号 CN 1200713C

[22] 申请日 2000.12.4 [21] 申请号 00816906.3

[30] 优先权

[32] 1999.12.9 [33] SE [31] 9904507-2

[86] 国际申请 PCT/SE2000/002427 2000.12.4

[87] 国际公布 WO2001/041743 英 2001.6.14

[85] 进入国家阶段日期 2002.6.7

[71] 专利权人 阿斯特拉曾尼卡有限公司

地址 瑞典南泰利耶

[72] 发明人 K·阿敏 T·埃勒布林 P·古佐

T·奥尔松 M·斯万松

S·冯翁格

审查员 牛艳玲

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

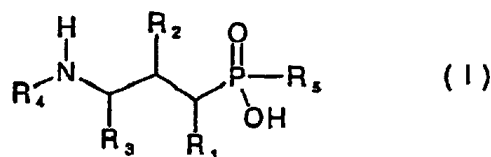
代理人 关立新 罗才希

权利要求书 2 页 说明书 22 页

[54] 发明名称 新的(氨基丙基)次磷酸

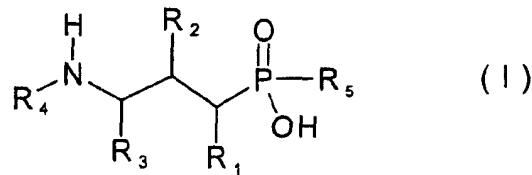
[57] 摘要

对一种或多种 GABA_B 受体具有亲和性的式(I)的新化合物, 其中不包括 i) (3-氨基-2-羟基丙基)甲基次磷酸的外消旋体; ii) S-(3-氨基-2-羟基丙基)甲基次磷酸; iii) R-(3-氨基-2-羟基丙基)甲基次磷酸; iv) (3-氨基-2-羟基丙基)二氟甲基次磷酸; 及 v) (3-氨基-2-氧代丙基)甲基次磷酸, 其药用盐、溶剂化物和立体异构体, 及其制备方法, 含有所述治疗活性化合物的药物组合物, 以及所述活性化合物在治疗中的用途。



ISSN 1008-4274

1. 式 I 的化合物及其药用盐、溶剂化物或立体异构体,



5 其中

R_1 表示氢原子或含有不超过 7 个碳原子的烷基;

R_2 表示氟;

R_3 表示氢原子;

R_4 表示氢原子;

10 R_5 表示甲基, 氟甲基, 二氟甲基或三氟甲基。

2. 权利要求 1 所述的化合物, 其是(3-氨基-2-氟丙基)(甲基)次磷酸。

3. 权利要求 2 所述的化合物, 其是(2R)-(3-氨基-2-氟丙基)(甲基)次磷酸。

15 4. 权利要求 2 所述的化合物, 其是(2S)-(3-氨基-2-氟丙基)(甲基)次磷酸。

5. 权利要求 1 所述的化合物, 其是(3-氨基-2-氟-1-甲基丙基)(甲基)次磷酸。

20 6. 权利要求 1-5 任一项的化合物在制备用于抑制瞬间食管下部括约肌松弛的药物中的用途。

7. 权利要求 1-5 任一项的化合物在制备用于治疗胃食管反流疾病的药物中的用途。

8. 权利要求 1-5 任一项的化合物在制备用于治疗婴儿反胃的药物中的用途。

25 9. 权利要求 1-5 任一项的化合物在制备用于治疗胃食管反流疾病-相关性或非-胃食管反流疾病相关性哮喘、嗝气、咳嗽、疼痛、可卡因成瘾、嗝逆、应激性肠综合征、消化不良、呕吐和感受伤害的药物中的用途。

10. 药物制剂，其中含有治疗可接受量的权利要求 1-5 任一项的化合物作为活性组分。

11. 权利要求 10 的制剂，其中所述活性组分与稀释剂、赋形剂或惰性载体混合。

5 12. 化合物，其选自：

(3-氨基-2-氟-3-氧代丙基)(甲基)次膦酸乙酯，

3-氨基-2-氟-1-甲基-3-氧代丙基(甲基)次膦酸乙酯，

(2R)-(3-氨基-2-氟丙基)次膦酸，和

(2S)-(3-氨基-2-氟丙基)次膦酸。

新的(氨基丙基)次磷酸

发明领域

5 本发明涉及对一种或多种 GABA_B 受体具有亲和性的新的化合物，并涉及其药用盐、溶剂化物和立体异构体。本发明还涉及它们的制备方法、含有所述治疗活性化合物的药物组合物并涉及所述活性化合物在治疗中的用途。

背景技术

10 反流

胃食管反流疾病(GORD)是最常见的上部胃肠道疾病。现行的治疗旨在降低胃酸分泌，或者通过提高食管的清除率、食管下部括约肌紧张性和胃排空来降低食管与酸的接触。较早时认为反流的主要机理依赖于低张的食管下部括约肌。但是，最近的研究(例如 Holloway & 15 Dent (1990), Gastroenterol. Clin. N. Amer. 19, 517-535)业已表明大多数反流发作发生于瞬间食管下部括约肌松弛期间，下文中称为 TLOS_R，即非吞咽引起的松弛。还已表明 GORD 患者中的胃酸分泌通常是正常的。

所以，需要降低 TLOS_R 发生率并由此预防反流的化合物。

20 适于抑制食管下部括约肌松弛的含有局麻药的药物组合物公开于 WO 87/04077 和 US 5, 036, 057。

最近，已表明 GABA_B-受体激动剂抑制 TLOS_R，其公开于 WO 98/11885。

GABA_B 受体激动剂

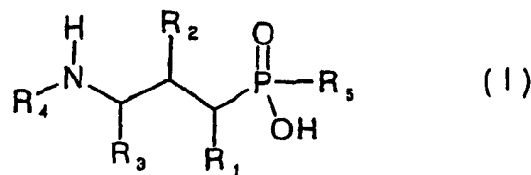
25 GABA(4-氨基丁酸)是中枢和外周神经系统中的内源性神经递质。按照惯例将 GABA 受体分为 GABA_A 和 GABA_B 受体亚型。GABA_B 受体属于 G 蛋白偶联受体的总类。GABA_B 受体激动剂被描述用于治疗 CNS 紊乱，如脊柱强直、心血管疾病、哮喘、肠动力性疾病如应激性肠综合征(IRS)中的肌肉松弛并用作促运动剂(prokinetic)和止咳剂。还 30 已公开了 GABA_B 受体激动剂用于治疗呕吐(WO 96/11680)，且在最近如上所述用于抑制 TLOS_R(WO 98/11885)。

研究得最深入的 GABA_B 受体激动剂是巴氯芬(4-氨基-3-(氯苯基)

丁酸), 其公开于瑞典专利 No. CH 449, 046 中。几年来, 巴氯芬已被用作镇痉剂。EP 0356128 描述了特定的化合物(3-氨基丙基)甲基次磷酸作为强 GABA_B 受体激动剂在治疗中的用途。EP 0181833 公开了被取代的 3-氨基丙基次磷酸, 发现其对 GABA_B 受体位点具有非常高的亲和性。类似于巴氯芬, 例如, 该化合物可以用作肌松药。EP 0399949 公开了(3-氨基丙基)甲基次磷酸的衍生物, 其被描述为强的 GABA_B 受体激动剂。据称这些化合物用作肌松药。EP 0463969 和 FR 2722192 都是有关 4-氨基丁酸衍生物的两个申请, 它们在丁基链上的 3 位碳上具有不同的杂环取代基。就有关对 GABA_B 受体的亲和性及其肌肉松弛作用方面, J. Med. Chem. (1995), 38, 3297-3312 中讨论了几种次磷酸类似物的构效关系。在该文章中结论是, 较巴氯芬而言, 用 3-氨基-2-羟基丙基甲基次磷酸的(S)-对映体获得了较强的肌肉松弛作用, 且没有出现不需要的 CNS 作用。

发明概述

本发明提供了式 I 的新化合物及其药用盐、溶剂化物和立体异构体,



其中 R₁ 表示氢原子, 羟基, 低级烷基, 低级烷氧基或卤素;
 R₂ 表示羟基, 巯基, 卤素或氧代基团;
 R₃ 表示氢原子或低级烷基(任选地被羟基、巯基、低级烷氧基、芳基或低级硫代烷氧基取代);

R₄ 表示氢原子, 低级烷基(任选地被芳基取代)或芳基;

R₅ 表示甲基, 氟甲基, 二氟甲基或三氟甲基;

不包括:

- i) (3-氨基-2-羟基丙基)甲基次磷酸的外消旋体,
- ii) (S)-(3-氨基-2-羟基丙基)甲基次磷酸,
- iii) (R)-(3-氨基-2-羟基丙基)甲基次磷酸,
- iv) (3-氨基-2-羟基丙基)二氟甲基次磷酸, 及

v) (3-氨基-2-氧代丙基)甲基次膦酸。

优选的化合物是(3-氨基-2-氟丙基)(甲基)次膦酸、(2R)-(3-氨基-2-氟丙基)(甲基)次膦酸、(2S)-(3-氨基-2-氟丙基)(甲基)次膦酸、(3-氨基-2-氟-1-甲基丙基)(甲基)次膦酸中的一个，或其药用盐、溶剂化物或立体异构体。

在本发明的范围内，应理解当 R_2 是氧代基团时， R_2 和该碳原子之间的键是双键。

此外，在本发明的范围内，应理解“低级”基团和化合物，例如，具有不超过 7，特别是不超过 4 个碳原子。另外，一般性术语含义如下：

低级烷基是，例如， C_1 - C_4 烷基，如甲基、乙基、正丙基或正丁基，又如异丙基、异丁基、仲丁基或叔丁基，但也可以是 C_5 - C_7 烷基基团如戊基、己基或庚基基团。

低级烷氧基是，例如， C_1 - C_4 烷氧基，如甲氧基、乙氧基、正丙氧基或正丁氧基，又如异丙氧基、异丁氧基、仲丁氧基或叔丁氧基，但也可以是 C_5 - C_7 烷氧基基团，如戊氧基、己氧基或庚氧基基团。

低级硫代烷氧基是，例如， C_1 - C_4 硫代烷氧基，如硫代甲氧基、硫代乙氧基、正硫代丙氧基或正硫代丁氧基，又如硫代异丙氧基、硫代异丁氧基、仲硫代丁氧基或叔硫代丁氧基，但也可以是 C_5 - C_7 硫代烷氧基基团，如硫代戊氧基、硫代己氧基或硫代庚氧基基团。

卤素原子序数不超过 35 的卤素，如氟或氯，及不太优选的溴。

本发明式 I 的化合物具有两性特性并可以以内盐的形式存在。它们还可以形成酸加成盐和碱加成盐。这些盐特别是药用酸加成盐，以及与碱形成的药用盐。形成这些盐的适宜的酸包括，例如，无机酸如氢氟酸、氢溴酸、硫酸或磷酸，或者有机酸如磺酸和羧酸。碱加成盐为，例如，碱金属盐，如钠或钾盐，或者碱土金属盐，如钙或镁盐，以及铵盐，如与氨气或有机胺形成的盐。这些盐可以通过常规方法制备。

当在该分子中存在一个或多个立体中心时，式 I 的化合物可以是立体异构体混合物的形式，即非对映异构体和/或外消旋体的混合物，或者是单一的立体异构体的形式，即单一的对映异构体和/或非对映异构体。该化合物也可以是溶剂化物的形式，例如，水合物。

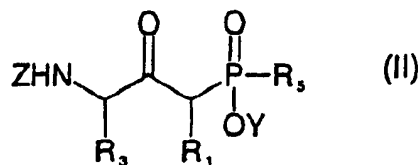
式 I 的所有化合物可以用于抑制 TLOS R, 并因此用于治疗胃食管反流疾病。所述的抑制 TLOS R 还意味着式 I 的所述化合物可以用于治疗婴儿反胃。婴儿反胃的有效处置将是改善由于摄入营养物的过度损失带来的生长能力不足的重要手段。此外, 这些新化合物可以用于治疗 GORD-相关性或非-GORD 相关性哮喘, 嗝气, 咳嗽, 疼痛, 可卡因成瘾, 嗝逆, IBS, 消化不良, 呕吐和感受伤害。

本发明提供了具有高得惊人的效力和/或治疗指数的化合物。

制备

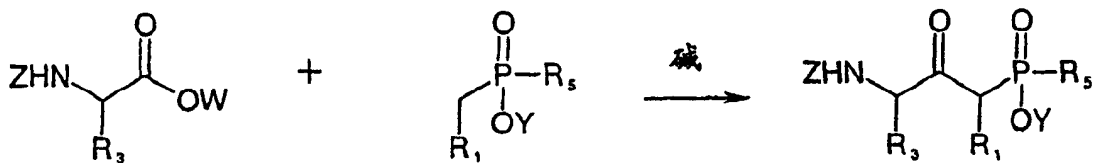
10 本发明式 I 的化合物可以通过下列方法之一进行制备。

A) 式 II 的化合物



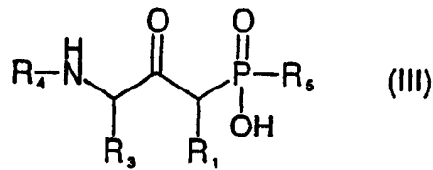
15 其中 R_1 、 R_3 和 R_5 如上述式 I 所定义, Z 是保护基如叔丁氧羰基, 而 Y 是氢原子或保护基如低级烷基, 其中该式 II 的化合物可以按照方案 1 用进行了适当 N-保护的氨基酸酯(其中 R_3 如上述式 I 所定义, W 是保护基如低级烷基, 而 Z 如式 II 中所定义)与适当保护的次膦酸衍生物(其中 R_1 和 R_5 如上述式 I 所定义, Y 如式 II 所定义), 及碱如二异丙基氨基化锂通过缩合反应来合成,

20



方案 1

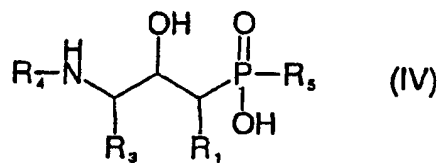
25 a) 如果需要 R_4 不是氢原子, 则为了引入 R_4 , 通过 N-烷基化反应任选地转化, 并随后通过水解反应得到式 III 的化合物



其中 R_1 、 R_3 、 R_4 和 R_5 如式 I 所定义，并任选地将上述所得化合物 III 转变为式 III 的另一种化合物，和/或将所得异构体的混合物分离为单一的异构体，和/或将所得盐转变为式 III 的游离化合物，和/或转变为另一种盐，和/或将所得游离的式 III 化合物转变为相应于上述定义的盐，或

b) 通过还原反应转化，如果需要 R_4 不是氢原子，则任选地进行 N-烷基化反应，并最后通过水解反应得到式 IV 的化合物

10

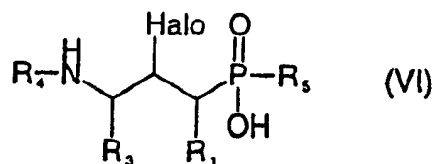


其中 R_1 、 R_3 、 R_4 和 R_5 如上述式 I 所定义，并任选地将上述所得化合物 IV 转变为式 IV 的另一种化合物，和/或将所得异构体的混合物分离为单一的异构体，和/或将所得盐转变为式 IV 的游离化合物，和/或转变为另一种盐，和/或将所得游离的式 IV 化合物转变为相应于上述定义的盐，或

15

c) 通过还原反应转化，接着进行脱氧卤代反应，如果需要 R_4 不是氢原子，则为了引入 R_4 任选地进行 N-烷基化反应，并最后通过水解反应得到式 VI 的化合物

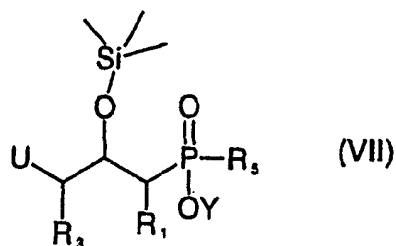
20



其中 R_1 、 R_3 和 R_4 如上述式 I 所定义，而 Halo 是卤原子，并任选

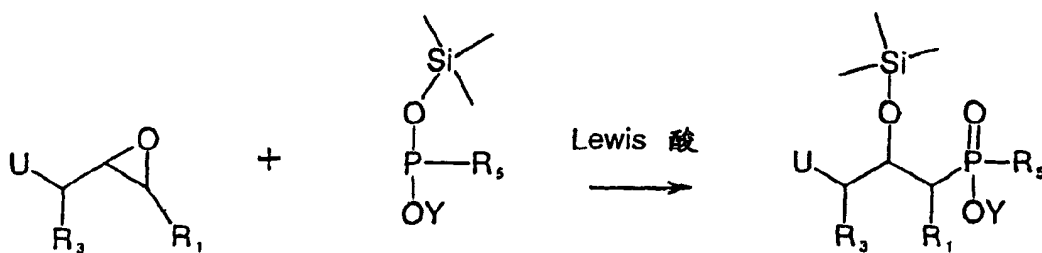
地将上述所得化合物 VI 转变为式 VI 的另一种化合物, 和/或将所得异构体的混合物分离为单一的异构体, 和/或将所得盐转变为式 VI 的游离化合物, 和/或转变为另一种盐, 和/或将所得游离的式 VI 化合物转变为相应于上述定义的盐; 或者

5 B) 式 VII 的化合物



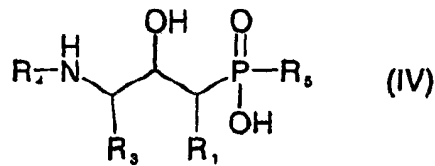
其中 R_1 、 R_3 和 R_5 如上述式 I 所定义, U 是可以转变为 $-NH_2$ 基团的基团, 而 Y 是氢原子或保护基如低级烷基, 其中该式 VII 的化合物
10 可以按照方案 2, 用 2, 3-环氧丙基衍生物, 如适当的 N-被保护的 2, 3-环氧丙基胺衍生物或环氧氯丙烷衍生物(其中 R_1 和 R_3 如上述式 I 所定义)与通过 O-甲硅烷基化活化的适当保护的次膦酸衍生物(其中 R_5 和 Y 如式 VII 中所定义), 及 Lewis 酸如无水 $ZnCl_2$ 通过缩合反应来合成,

15



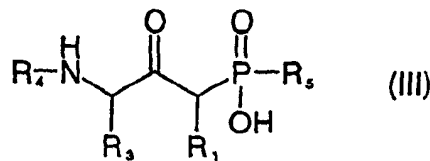
方案 2

a) 进行其中三甲基甲硅烷基被氢原子代替的反应, 定义如式 VII
20 中所述的 U 基团转变为 $-NHR_4$ 的反应, 其中 R_4 如上述式 I 所定义, 并最后通过水解反应得到式 IV 的化合物



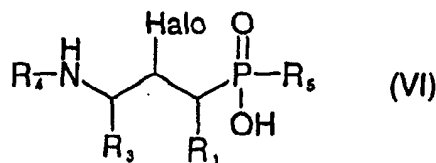
其中 R_1 、 R_3 、 R_4 和 R_5 如上述式 I 所定义，并任选地将上述所得化合物 IV 转变为式 IV 的另一种化合物，和/或将所得异构体的混合物分离为单一的异构体，和/或将所得盐转变为式 IV 的游离化合物，和/或转变为另一种盐，和/或将所得游离的式 IV 化合物转变为相应于上述定义的盐，或

b) 进行其中三甲基甲硅烷基被氢原子代替的反应，氧化反应，定义如式 VII 中所述的 U 基团转变为 $-\text{NHR}_4$ 的反应，其中 R_4 如上述式 I 所定义，并最后通过水解反应得到式 III 的化合物



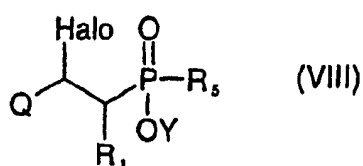
其中 R_1 、 R_3 、 R_4 和 R_5 如上述式 I 所定义，并任选地将上述所得化合物 III 转变为式 III 的另一种化合物，和/或将所得异构体的混合物分离为单一的异构体，和/或将所得盐转变为式 III 的游离化合物，和/或转变为另一种盐，和/或将所得游离的式 III 化合物转变为相应于上述定义的盐，或

c) 进行其中三甲基甲硅烷基被氢原子代替的反应，脱氧卤代反应，定义如式 VII 中所述的 U 基团转变为 $-\text{NHR}_4$ 的反应，其中 R_4 如上述式 I 所定义，并最后通过水解反应得到式 VI 的化合物



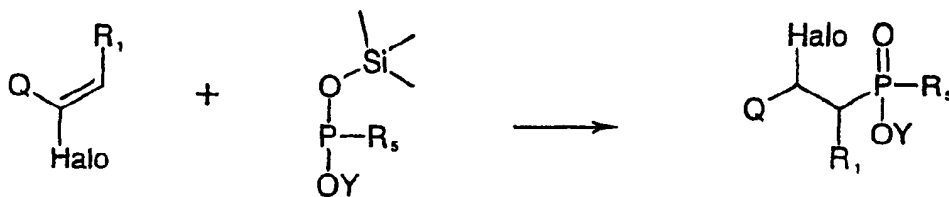
其中 R_1 、 R_3 、 R_4 和 R_5 如上述式 I 所定义，而 Halo 是卤原子，并
 任选地将上述所得化合物 VI 转变为式 VI 的另一种化合物，和/或将
 所得异构体的混合物分离为单一的异构体，和/或将所得盐转变为式 VI
 的游离化合物，和/或转变为另一种盐，和/或将所得式 VI 的游离化合
 5 物转变为相应于上述定义的盐；或者

C) 式 VIII 的化合物



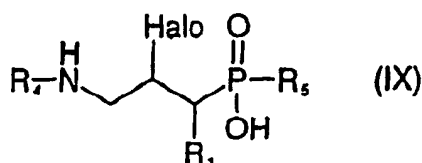
其中 R_1 和 R_5 如上述式 I 所定义，Q 是吸电子基团，如-CN 或-
 10 CO_2Et ，其可以转变为- CH_2NH_2 基团，而 Y 是氢原子或保护基如低级
 烷基，而 Halo 是卤原子，其中该式 VIII 的化合物可以按照方案 3 通
 过用不饱和的化合物(其中 R_1 如上述式 I 所定义，Q 和 Halo 如式 VIII
 中所定义)与通过 O-甲硅烷基化反应活化的适当保护的次磷酸衍生物
 (其中 R_5 和 Y 如式 VIII 中所定义)进行加成反应来合成，

15



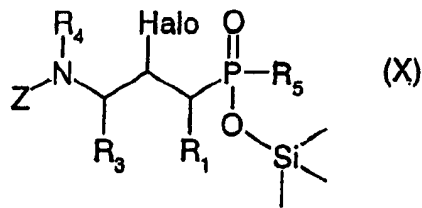
方案 3

进行其中 Q 基团转变为- NHR_4 的反应，其中 R_4 如上述式 I 所定
 20 义，并进行水解反应得到式 IX 的化合物

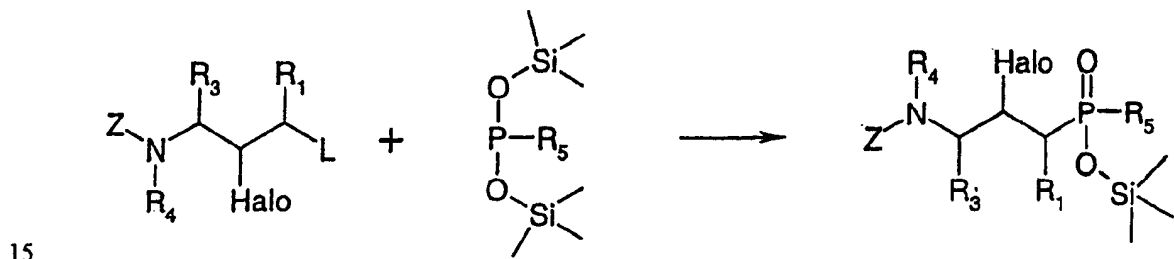


- 其中 R_1 和 R_4 如上述式 I 所定义, 而 Halo 是卤原子, 并任选地将上述所得化合物 IX 转变为式 IX 的另一种化合物, 和/或将所得异构体的混合物分离为单一的异构体, 和/或将所得盐转变为式 IX 的游离化合物, 和/或转变为另一种盐, 和/或将所得式 IX 的游离化合物转变为相应于上述定义的盐; 或者

D) 式 X 的化合物, 任选地为单一的立体异构体



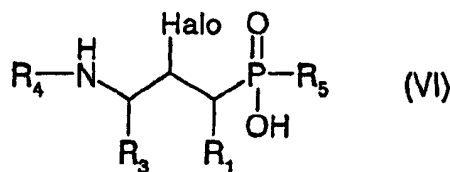
- 其中 R_1 、 R_3 、 R_4 和 R_5 如上述式 I 所定义, Z 是保护基如叔丁氧羰基而 Halo 是卤原子, 其中该式 X 的化合物可以按照方案 4 通过用亲电性的化合物(其中 R_1 、 R_3 和 R_4 定义如上, L 是离去基团如碘, Z 和 Halo 定义如上)与通过 O-甲硅烷基化反应活化的次膦酸衍生物进行取代反应来合成其中 R_5 如上定义,



15

方案 4

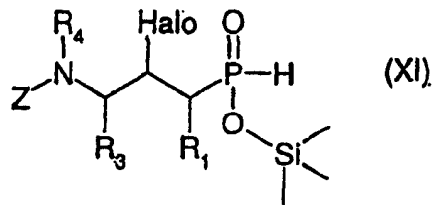
通过水解反应转变为式 VI 的化合物



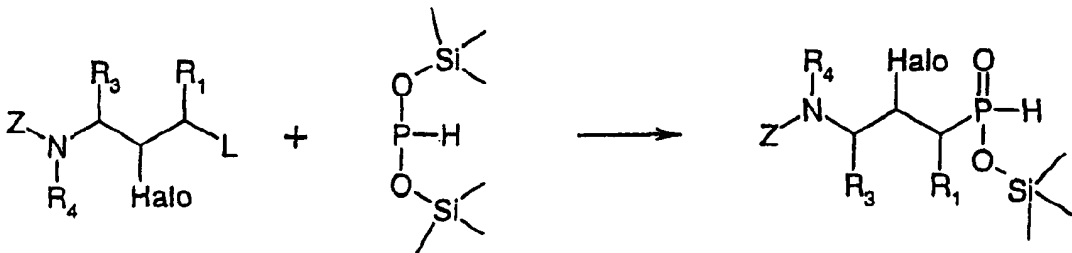
20

其中 R_1 、 R_3 、 R_4 和 R_5 如上述式 I 所定义，并任选地将上述所得化合物 VI 转变为式 VI 的另一种化合物，和/或将所得异构体的混合物分离为单一的异构体，和/或将所得盐转变为式 VI 的游离化合物，和/或转变为另一种盐，和/或将所得游离的式 VI 化合物转变为相应于上述定义的盐；或者

E) 式 XI 的化合物，任选地为单一的立体异构体，



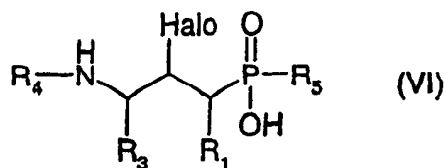
其中 R_1 、 R_3 和 R_4 如上述式 I 所定义，Z 是保护基如叔丁氧羰基而 Halo 是卤原子，其中式 XI 的化合物可以通过按照方案 5 用亲电性化合物(其中 R_1 、 R_3 和 R_4 定义如上，L 是离去基团如碘，Z 和 Halo 定义如上)与通过 O-甲硅烷基化反应活化的次膦酸进行取代反应来合成，



15

方案 5

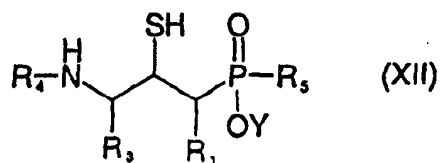
通过水解反应，并再通过 P-烷基化反应转变为式 VI 的化合物



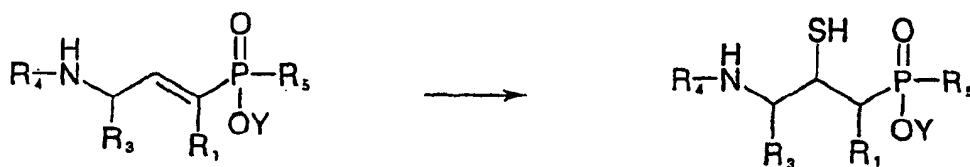
20

其中 R_1 、 R_3 、 R_4 和 R_5 如上述式 I 所定义，并任选地将上述所得化合物 VI 转变为式 VI 的另一种化合物，和/或将所得异构体的混合物分离为单一的异构体，和/或将所得盐转变为式 VI 的游离化合物，和/或转变为另一种盐，和/或将所得游离的式 VI 化合物转变为相应于

F) 式 XII 的化合物



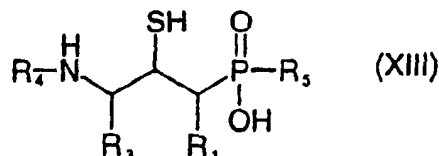
其中 R_1 、 R_3 、 R_4 和 R_5 如上述式 I 所定义，而 Y 是氢原子或保护基如低级烷基，其中该式 XII 的化合物可以按照方案 6 将不饱和的次磷酸衍生物(其中 R_1 、 R_3 、 R_4 和 R_5 如上述式 I 所定义)用 H_2S 、硫醇离子(HS^-)或被保护的巯基化合物如苄基硫醇处理，从而通过加成反应进行合成，其中保护基随后除去，



15

方案 6

通过水解反应转变得得到式 XII 的化合物，



20

其中 R_1 、 R_3 、 R_4 和 R_5 如上述式 I 所定义，并任选地将上述所得化合物 XIII 转变为式 XIII 的另一种化合物，和/或将所得异构体的混合物分离为单一的异构体，和/或将所得盐转变为式 XIII 的游离化合

物, 和/或转变为另一种盐, 和/或将所得式 XIII 的游离化合物转变为相应于上述定义的盐。

本发明通过下列非限制性实施例进行详述。

5 实施例

实施例 1. (3-氨基-2-氟丙基)(甲基)次膦酸

向 $\text{BH}_3\text{-THF}$ 溶液(1 M, 22.2 mL, 22.2 mmol)中在 0°C 下加入(3-氨基-2-氟-3-氧代丙基)(甲基)次膦酸乙酯(2.00 g, 10.1 mmol)的 THF(15 mL)溶液。将所得溶液加热回流 2 小时。将此溶液冷却至室温并缓慢加入 6 N HCl(60 mL)。将 THF 真空蒸发除去并再加入 6 N HCl(20 mL)。将此溶液加热回流 2.5 小时, 冷却至室温并蒸发。此残余物通过离子交换色谱纯化(DOWEX[®] 50WX 8-200, H^+ 型, 3.5 x 4.0 cm)。将此树脂用 1: 1 甲醇/水(200 mL)预洗。将此粗品溶解于 1: 1 甲醇/水中并加样到柱上。将此柱用 1: 1 甲醇/水(400 mL)洗脱。洗脱液变为 2: 1: 1 甲醇/水/浓氢氧化铵。合并两个馏份(150 mL)并蒸发得到 1.28g 的粘稠油状物。此残余物通过柱色谱在湿填充的硅胶柱(4 x 28 cm)上纯化, 用 50: 50: 1 甲醇/二氯甲烷/氢氧化铵洗脱。合并适当的馏份并蒸发得到 730 mg(46%)的(3-氨基-2-氟丙基)(甲基)次膦酸, 为白色固体。数据: mp $78\text{-}84^\circ\text{C}$; $R_f = 0.26$ (60: 40: 1 甲醇, 二氯甲烷, 浓氢氧化铵); $^1\text{H NMR}$ (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); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, $\text{DO} + \text{二噁烷}$) 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: $m/z = 156(\text{M} + \text{H})^+$ 。

25

实施例 2. (3-氨基-2-氟-1-甲基丙基)(甲基)次膦酸

在氩气氛下, 向冰浴冷却的 3-氨基-2-氟-1-甲基-3-氧代丙基(甲基)次膦酸乙酯(2.1 g, 10 mmol)的 THF(25 ml)溶液中, 加入 1M $\text{BH}_3\text{-THF}$ (23 mL, 23 mmol)。10 分钟后, 将此溶液加热回流 2 小时。将此溶液冷却至室温并滴加 6 N HCl(30 mL)。通过旋转蒸发除去 THF 并再加入 6 N HCl(30 mL)。将此混合物回流 2 小时, 并再在室温下搅拌过夜。将此溶液冷却, 蒸发, 与水、然后与乙醇共蒸发。将此残余物

30

溶解于甲醇(25 mL)并再滴加 1, 2-环氧丙烷(4 mL)。室温下 3 小时后浓缩此溶液并将该产物通过色谱在湿填充的硅胶柱上纯化, 用水/甲醇(2%-4% 水)洗脱。合并适当的馏份并蒸发得到油状物, 当加入乙醚时出现沉淀。通过过滤分离该产物并获得 580 mg(35%)的(3-氨基-2-氟-1-甲基丙基)(甲基)次膦酸的非对映异构体混合物, 为白色固体。¹H NMR(400 MHz, D₂O) 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(M+H)⁺.

实施例 3. (2R)-(3-氨基-2-氟丙基)(甲基)次膦酸

将化合物(2R)-(3-氨基-2-氟丙基)次膦酸(1.0 g, 7.1 mmol)的 HMDS(7.47 mL, 35.4 mmol)悬浮液加热回流 16 小时。将此反应冷却至室温, 用二甘醇二甲醚(8.0 mL)处理并加热回流 6 小时。将此混合物冷却至室温后, 加入 Hunig's 碱(1.23 mL, 7.1 mmol), 接着滴加甲基碘(1.32 mL, 21.2 mmol)。此反应搅拌 23.5 小时然后将其用二氯甲烷稀释并用 2N HCl 溶液萃取。水层用二氯甲烷和乙醚洗涤, 然后减压蒸发。此粗品通过 Dowex 50WX8-200 目 H⁺型柱, 用 1: 1 甲醇/水洗脱, 直到经 TLC 分析再检测不到物质。将该产物再用 1: 3 浓氢氧化铵溶液/甲醇洗脱。进一步通过柱色谱在硅胶上纯化, 用二氯甲烷、甲醇、浓氢氧化铵溶液(6: 3: 1)洗脱得到(2R)-(3-氨基-2-氟丙基)(甲基)次膦酸, 为白色固体(720 mg, 65%)。¹H NMR(300 MHz, D₂O) 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).

实施例 4. (2S)-(3-氨基-2-氟丙基)(甲基)次膦酸

将化合物(2S)-(3-氨基-2-氟丙基)次膦酸(1.2 g, 8.5 mmol)的 HMDS(8.96 mL, 42.4 mmol)悬浮液加热回流 15 小时。将此反应冷却至室温, 用二甘醇二甲醚(9.6 mL)处理并加热回流 7 小时。将此混合物冷却至室温后, 加入 Hunig's 碱(1.47 mL, 8.4 mmol), 接着滴加甲基碘(1.58 mL, 25.4 mmol)。将此反应搅拌过夜, 然后将其用二氯甲烷稀释并用 2N HCl 溶液萃取。水层用二氯甲烷和乙醚洗涤, 然后减压蒸发。此粗品通过 Dowex 50WX8-200 目 H⁺型柱, 用 1: 1 甲醇/水洗脱, 直到经 TLC 分析再检测不到物质。将该产物在用 1: 3 浓

氢氧化铵溶液/甲醇洗脱。进一步通过柱色谱在硅胶上纯化,用二氯甲烷、甲醇、浓氢氧化铵溶液(6:3:1)洗脱得到(2S)-(3-氨基-2-氟丙基)(甲基)次磷酸,为白色固体(504 mg, 38%)。 $^1\text{H NMR}$ (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),
5 1.30(d, J=14.0 Hz, 3H).

中间体

实施例 II. 3-[乙氧基(甲基)磷酰基]-2-氟丙酸乙酯(实施例 1 化合物的中间体)

10 在氩气氛下,将甲基次磷酸乙酯(12.8 g, 118 mmol)与 1, 1, 1, 3, 3, 3-六甲基二硅氧烷(HMDS)(24.9 mL, 118 mmol)加热回流 2 小时。将此溶液冷却至室温,再将氟丙烯酸酯(13.3 g, 113 mmol)加入到此溶液中。在氩气氛下室温下搅拌 60 小时后,该混合物用二氯甲烷(200 mL)稀释并用 1 N HCl(200 mL)洗涤。水层用二氯甲烷(200 mL)萃取。
15 合并的有机层用盐水(150 mL)洗涤,用硫酸钠干燥,过滤,并蒸发得到 20.0g 的油状物。此残余物在湿填充的硅胶柱(7.5 x 40 cm)上进行色谱,用 95: 5 二氯甲烷/甲醇洗脱。合并适当的馏份并蒸发得到 12.6 g(50%)的 3-[乙氧基(甲基)磷酰基]-2-氟丙酸乙酯,为黄色油状物。数据: $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 5.11-5.43(m, 1H), 4.23-4.34(m, 2H),
20 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).

实施例 I2. (3-氨基-2-氟-3-氧代丙基)(甲基)次磷酸乙酯(实施例 1 化合物的中间体)

25 将 3-[乙氧基(甲基)磷酰基]-2-氟丙酸乙酯(12.6 g, 55.6 mmol)、乙醇(15 mL)和浓氢氧化铵(14.8 N, 5.6 mL, 83 mmol)的溶液室温下搅拌 16 小时。蒸发溶剂并将此残余物在湿填充的硅胶柱(5.5 x 31 cm)上进行色谱,用 90: 10 二氯甲烷/甲醇洗脱。合并适当的馏份并蒸发得到 9.5 g(86%)的 (3-氨基-2-氟-3-氧代丙基)(甲基)次磷酸乙酯,为清澈
30 的油状物。数据: $^1\text{H NMR}$ (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).

实施例 I3. 3-[乙氧基(甲基)磷酰基]-2-氟丁酸乙酯(实施例 2 化合物的中间体)

将(甲基)次膦酸乙酯(3.2 g, 30 mmol)和 1, 1, 1, 3, 3, 3-六甲基二硅氧烷(4.8 g, 30 mmol)在氩气氛下加热回流 2 小时。将此混合物冷却至室温并加入 2-氟丁-2-烯酸乙酯(4.0 g, 30 mmol)的非对映异构体混合物。在氩气氛下, 将这些试剂加热至 70℃, 保持 3 天, 然后在室温下保持 4 天。将该混合物用二氯甲烷(200 mL)稀释。该溶液用 1 N HCl(200 mL)洗涤并将此水溶液用二氯甲烷(200 mL)萃取。合并的有机溶液用饱和氯化钠洗涤, 用硫酸镁干燥, 过滤并蒸发。此残余物通过柱色谱在湿填充的硅胶柱上纯化, 用二氯甲烷/甲醇(99: 1-97: 3)洗脱。合并适当的馏份并蒸发得到 2.9 g(40%)的 3-[乙氧基(甲基)磷酰基]-2-氟丁酸乙酯, 为清澈的油状物。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) 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)。

实施例 I4. 3-氨基-2-氟-1-甲基-3-氧代丙基(甲基)次膦酸乙酯(实施例 2 化合物的中间体)

向 3-[乙氧基(甲基)磷酰基]-2-氟丁酸乙酯(3.0 g, 12.4 mmol)的乙醇(15 mL)溶液中加入浓氢氧化铵(14.8 M, 1.3 mL, 19 mmol)。将此溶液室温下搅拌 24 小时, 然后在 50℃下搅拌 2 小时。加入另部分的浓氢氧化铵(14.8 M, 0.5 mL, 7 mmol)并将此混合物室温下搅拌 3 天, 然后蒸发得到 2.4 g(91 %)的 3-氨基-2-氟-1-甲基-3-氧代丙基(甲基)次膦酸乙酯的非对映异构体混合物, 为清澈的油状物。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) 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)。

实施例 I5. (2R)-(3-氨基-2-氟丙基)次膦酸(实施例 3 化合物的中间体)

将次膦酸铵(73.8 g, 0.89 mol)加入到装备有机械搅拌器、温度计、加液漏斗和氩气扩散器的三颈 2L 烧瓶中。将此烧瓶置于室温水浴中并加入 N, O-双-(三甲基甲硅烷基)乙酰胺(215 mL, 0.87 mol-BSA),

用冰冷却保证加入速度使内部温度维持低于 38℃(约 30 分钟)。加毕 BSA, 将此反应混合物加热至 45-48℃并在此温度下维持 1 小时。将此反应冷却至室温 并将(2R)-2-氟-3-碘丙基氨基甲酸叔丁基酯(27.3 g, 0.09 mol)的二氯甲烷(300 mL)溶液加入到此反应混合物。再将此反
5 应室温下搅拌 18 小时。并将此反应混合物冷却至 0℃并小心地用甲醇(275 mL)再用水(32 mL)停止反应。将此反应混合物搅拌 30 分钟, 之后过滤此反应并用甲醇洗涤此固体。浓缩滤液并将此残余物置于高真空下(0.1 mm Hg)过夜。粗品残余物用二氯甲烷、甲醇、浓氢氧化铵溶液(80: 20: 1)研磨并过滤。将此滤液减压浓缩并再次研磨。粗浓缩物
10 转移至 2-L 烧瓶中, 溶解于甲醇(375 mL)并置于室温水浴中。加入氯化氢气体在乙酸乙酯(500 mL)中的饱和溶液并将此混合物搅拌 3 小时。将此反应混合物过滤并将固体用甲醇和乙酸乙酯(90: 10)的混合物洗涤。减压浓缩滤液并将此粗品通过 Dowex[®] 50WX8-200 目 H⁺型(500 g, 8x 15 cm)柱, 用 1: 1 甲醇/水洗脱, 直到经 TLC 分析再检测
15 不到物质。所需粗品再用 1: 3 浓氢氧化铵溶液/甲醇洗脱。该产物进一步通过柱色谱纯化, 用氯仿、甲醇、浓氢氧化铵溶液(6: 3: 1)洗脱得到(2R)-(3-氨基-2-氟丙基)次磷酸, 为白色固体(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,
20 2H)。

实施例 I6. (2R)-3-(二苄基氨基)-2-氟-1-丙醇(实施例 3 化合物的中间体)

在氮气氛下将硼氢化锂(5.3 g, 0.24 mol)悬浮于 THF(200 mL)并在搅拌下冷却至 -15℃。将(2R)-3-(二苄基氨基)-2-氟丙酸甲酯(56.6 g, 0.19 mol)悬浮于 THF(250 mL)中并在 1 小时内滴加到该混合物中; 在加入期间内部温度维持低于 -10℃。加毕, 将此反应混合物升温至室温并在此温度下搅拌 17 小时。并将此反应混合物冷却至 0℃, 并小心地用饱和氯化铵水溶液(300 mL)停止反应。此反应混合物用乙酸乙酯(2 x
25 200 mL)萃取并将此有机相减压浓缩。粗品残余物溶解于 2 N 盐酸(200 mL, pH=约 2)并将此水相用乙醚(2 x 200 mL)洗涤。用在盐水中的 80% 氢氧化铵将水相碱化(pH=约 10), 用乙酸乙酯(3 x 200 mL)萃取, 用无
30

水硫酸钠(10 g)干燥, 过滤并减压浓缩得到(2R)-3-(二苄基氨基)-2-氟-1-丙醇(48 g, 93%), 为黄色油状物。

$^1\text{H NMR}$ (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).

5

实施例 I7. (2R)-3-氨基-2-氟-1-丙醇(实施例 3 化合物的中间体)

将(2R)-3-(二苄基氨基)-2-氟-1-丙醇(29.2 g, 0.11 mol)溶解于乙醇(300 mL)。加入 10 wt. % 氢氧化钡(II)碳(5.0 g)并将该混合物置于 Parr[®] 混合器中并在氢气氛下(55 psi)摇动 6 小时。当再观察不到氢气吸收时, 将该混合物通过硅藻土垫(20 g)过滤。将新的一批氢氧化钡(II)(5 g)加入到此乙醇混合物中并在上述氢化条件下再反应 17 小时。粗反应混合物通过硅藻土过滤并减压浓缩得到(2R)-3-氨基-2-氟-1-丙醇, 为淡黄色油状物(9.6 g, 96%)。

$^1\text{H NMR}$ (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).

15

实施例 I8. (2R)-2-氟-3-羟基丙基氨基甲酸叔丁基酯(实施例 3 化合物的中间体)

将(2R)-3-氨基-2-氟-1-丙醇(4.6 g, 49 mmol)溶解于 25%二噁烷水溶液(160 mL), 加入碳酸钾(7.1 g, 51 mmol)并将该混合物冷却至 0 $^{\circ}\text{C}$ 。分两批加入二碳酸二叔丁基酯(11.6 g, 53 mmol)。然后将此混合物升温至室温过夜。将粗反应混合物浓缩至干, 加入水(150 mL)接着加入饱和硫酸氢钾水溶液(直到 pH=约 3)。有机物用二氯甲烷(2 x 150 mL)萃取, 用硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩得到(2R)-2-氟-3-羟基丙基氨基甲酸叔丁基酯(9.5 g, 100%), 为无色油状物。

25

$^1\text{H NMR}$ (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).

30

实施例 I9. (2R)-2-氟-3-碘丙基氨基甲酸叔丁基酯(实施例 3 化合物的中间体)

室温下将咪唑(26.6 g, 0.39 mol)溶解于二氯甲烷(400 mL)。加入

碘(102.5 g, 0.39 mol)并将此反应混合物室温下搅拌 10 分钟, 然后冷却至 0℃。在 10 分钟内分批加入三苯基膦(102.5 g, 0.39 mol), 使内部温度维持低于 10℃。滴加(2R)-2-氟-3-羟基丙基氨基甲酸叔丁基酯(60.4 g, 0.31 mol)的二氯甲烷(100 mL)溶液。加毕(2R)-2-氟-3-羟基丙基氨基甲酸叔丁基酯, 再加入二氯甲烷(200 mL)。将此反应混合物升温至室温并继续搅拌 17 小时。将此反应混合物通过硅藻土(50 g)过滤并再用二氯甲烷洗涤。减压浓缩滤液并通过硅胶柱色谱纯化, 用二氯甲烷洗脱。此方法得到(2R)-2-氟-3-碘丙基氨基甲酸叔丁基酯, 为白色固体(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)。

实施例 I10. (2S)-(3-氨基-2-氟丙基)次膦酸(实施例 4 化合物的中间体)

将次磷酸铵(58.1 g, 0.70 mol)加入到装备有机械搅拌器、温度计、加液漏斗和氨气扩散器的三颈 2L 烧瓶中。N, O-双(三甲基甲硅烷基)乙酰胺(175.9 mL, 0.71 mol-BSA), 加入速度使内部温度维持 35-40℃。加毕 BSA, 将此反应混合物在 35-40℃下维持 45 分钟。加入二氯甲烷(150 mL)并将此混合物在 35-40℃下再搅拌 45 分钟。将此反应冷却至室温并将(2S)-2-氟-3-碘丙基氨基甲酸叔丁基酯(42.5 g, 0.14 mol)的二氯甲烷(300 mL)溶液加入到此反应混合物。此反应再在室温下搅拌过夜。并将此反应混合物冷却至 0℃并小心地用甲醇(150 mL)再用水(60 mL)停止反应。浓缩此反应并将此残余物置于高真空下(0.1 mm Hg)。通过加入浓氢氧化铵(50 mL)将此残余物调节至约 pH 8, 再加入二氯甲烷(400 mL)和甲醇(250 mL)。将所得固体过滤并浓缩滤液。将此残余物用二氯甲烷、甲醇、浓氢氧化铵溶液(80: 20: 1; 400 mL)研磨并过滤。减压浓缩滤液并将此粗浓缩物溶解于甲醇(400 mL)。加入氯化氢气体的乙酸乙酯饱和溶液(600 mL)并将此混合物搅拌 3 小时。将此反应混合物过滤并减压浓缩滤液。此粗品通过 Dowex[®] 50WX8-200 目 H⁺型(450 g)柱, 用 1: 1 甲醇/水洗脱, 直到经 TLC 分析再检测不到物质。所需粗品再用 1: 3 浓氢氧化铵溶液/甲醇洗脱。该产物进一

步通过柱色谱纯化, 用二氯甲烷、甲醇、浓氢氧化铵溶液(6: 3: 1)洗脱得到(2S)-(3-氨基-2-氟丙基)次膦酸, 为白色固体(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.

5

实施例 I11. (2S)-3-(二苄基氨基)-2-氟丙酸甲酯(实施例 4 化合物的中间体)

将(2R)-2-(二苄基氨基)-3-羟基丙酸甲酯(231.7 g, 0.77 mol)溶解于 THF(850 mL), 并缓慢滴加 DAST(196 g, 1.2 mol)的 THF(400 mL)溶液。一旦加毕, 将此反应再搅拌 1.5 小时。TLC 分析表明了起始物的消耗。将此反应再冷却至 0℃ 并通过缓慢加入水(1.5 l)停止反应, 接着通过加入固体碳酸氢钠进行中和。一旦中和, 就加入浓氢氧化铵/饱和氯化钠溶液 1: 1 的化合物并将此反应用乙酸乙酯萃取并减压浓缩。粗品混合物通过硅胶柱色谱纯化, 用乙酸乙酯-己烷(1: 4)洗脱得到所需

15

的化合物(188.3 g, 62%), 为油状物。¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) 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)。

20 实施例 I12. (2S)-3-(二苄基氨基)-2-氟-1-丙醇(实施例 4 化合物的中间体)

在氮气氛围下将硼氢化锂(17.7 g, 0.81 mol)悬浮于 THF(400 mL)并在搅拌下冷却至 -15℃。将(2S)-3-(二苄基氨基)-2-氟丙酸甲酯(188.3 g, 0.62 mol)悬浮于 THF(400 mL)并将其滴加到该混合物中。加毕, 将此反应混合物升温至室温并在此温度下搅拌 3 小时。TLC 分析表明起始物完全反应。将此反应混合物冷却至 0℃, 并小心地用饱和氯化铵水溶液(300 mL)停止反应。在加入水(400 mL), 然后将此反应混合物用乙酸乙酯萃取, 并将此有机相减压浓缩。粗品残余物溶解于 2 N 盐酸, 并将此水相用乙醚洗涤两次。用在盐水中的 80% 氢氧化铵将此水相碱

25

30 化(pH=约 10), 用乙酸乙酯萃取, 用无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩得到(2S)-3-(二苄基氨基)-2-氟-1-丙醇(156.6 g, 92%), 为黄色油状物。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).

实施例 I13. (2S)-3-氨基-2-氟-1-丙醇(实施例 4 化合物的中间体)

将(2S)-3-(二苄基氨基)-2-氟-1-丙醇(39.1 g, 0.14 mol)溶解于乙醇
5 (300 mL). 加入 10 wt. % 氢氧化钡(II)碳(5.0 g)并将该混合物加入到
Parr[®]混合器中并在氢气氛下(55 psi)摇动过夜。当再观察不到氢气吸
收时, 该混合物通过硅藻土垫过滤。将新的一批氢氧化钡(II)(5 g)加
入到此乙醇混合物中并在上述氢化条件下再反应 12 小时。再一次,
当再观察不到氢气吸收时, 该混合物通过硅藻土垫过滤。将新的一批
10 氢氧化钡(II)(5 g)加入到此乙醇混合物中并在上述氢化条件下再反应
12 小时。将粗反应混合物通过硅藻土过滤并减压浓缩得到(2S)-3-氨基
-2-氟-1-丙醇, 为淡黄色油状物(13.3 g, 100%)。¹H NMR(300 MHz,
CD₃OD) 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).

15

实施例 I14. (2S)-2-氟-3-羟基丙基氨基甲酸叔丁基酯(实施例 4 化
合物的中间体)

将(2S)-3-氨基-2-氟-1-丙醇(38.6 g, 0.41 mol)溶解于 25%二噁烷水
溶液(1.4 L), 加入碳酸钾(60.1 g, 0.43 mol), 接着加入二叔丁基二碳
20 酸酯(99.5 g, 0.46 mol)。将该混合物搅拌过夜。TLC 分析表明起始物
完全反应。将粗反应混合物浓缩至干, 加入水(300 mL)接着加入饱和
硫酸氢钾水溶液(直到 pH=约 3)。有机物用二氯甲烷萃取两次, 用硫
酸钠干燥, 过滤并减压浓缩得到(2S)-2-氟-3-羟基丙基氨基甲酸叔丁基
酯(79.5 g, 99%), 为淡黄色油状物。¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ
25 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).

实施例 I15. (2S)-2-氟-3-碘丙基氨基甲酸酯(实施例 4 化合物的中
间体)

30 室温下将咪唑(19.8 g, 0.29 mol)溶解于二氯甲烷(900 mL)。加入
碘(73.9 g, 0.29 mol)并将此反应混合物室温下搅拌 10 分钟, 然后冷却
至 0℃。在 10 分钟内分批加入三苯基膦(76.3 g, 0.29 mol), 使内部温

度维持低于 10℃。滴加(2S)-2-氟-3-羟基丙基氨基甲酸叔丁基酯(45.0 g, 0.23 mol)的二氯甲烷(300 mL)溶液。将此反应混合物升温至室温并继续搅拌 12 小时。将此反应混合物通过硅藻土垫过滤并再用二氯甲烷洗涤。减压浓缩滤液并通过硅胶柱色谱纯化, 用二氯甲烷洗脱。此方法得到(2S)-2-氟-3-碘丙基氨基甲酸叔丁基酯, 为无色油状物(42.5 g, 62%)。¹H NMR(300MHz, 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)。

10 药物制剂

在药物制剂中本发明的式 I 的化合物可以用作活性组分, 该药物制剂可以口服、直肠、硬膜外、静脉内、肌肉内、皮下、鼻内给药及通过输液或任何其它适宜的给药途径给药。优选的给药方式是口服或通过注射/输液。

15 这些药物制剂含有本发明的化合物及与之混合的一种或多种药用组分。在本发明的药物制剂中, 所述活性组分可与稀释剂、赋形剂或惰性载体混合。通过已知的制药方法制备完美的剂型。通常活性化合物的量占该制剂重量的 0.1-95%, 对于非肠道使用制剂中优选 0.2-20%(重量), 而对于口服给药制剂优选 1-50%(重量)。

20 在制备含有本发明化合物的口服给药的固体单位剂型形式的药物制剂中, 所选化合物可以与固体、粉状药用组分(其中例如崩解剂和润滑剂)。然后将该混合物加工为颗粒剂、片剂、胶囊或小药囊。

25 直肠给药用单位剂型可以制成栓剂形式; 明胶直肠胶囊形式; 即配的小灌肠剂形式; 或在给药前当时在适宜的溶剂中重新溶解的干燥的小灌肠剂形式。

口服给药用液体制剂可以制备为糖浆或混悬剂形式, 或者使用前在适宜的溶剂中重新溶解的干燥的混合物形式。

30 非肠道给药用溶液剂可以制备为本发明化合物在药用溶剂中的溶液剂并分装在安瓿或小瓶中。也可以将它们制备为干粉制剂, 在使用前临时在适宜的溶剂中重新配制。

活性化合物的典型日剂量依赖于多种因素如每个患者的各别需要、给药途径和疾病。一般来说, 剂量应为 1μg 至 100mg 每天每千克体重, 优选 10μg 至 20mg 每天每千克体重。

生物学研究

[³H]GABA 放射配体结合试验

由 Sprague Dawley 雄性大鼠的全脑基本上按照以前所述的方法
5 (Zukin 等, (1974), Proc. Natl. Acad. USA 71, 4802-4807)制备大鼠突
触膜。由 Olpe 等改进的 [³H]GABA 竞争试验((1990)Eur. J. Pharmacol.
187, 27-38), 在 200 μ l TCI(Tris 异四氢烟酸钙)缓冲液(50 mM Tris(三
(羟基甲基)氨基甲烷), pH 7.4, 2.5 mM CaCl₂ 和 40 μ M 异四氢烟酸)中
10 用 96 孔板进行, 其中含有 20 nM [³H] GABA(特异活性: 3 兆兆贝可
(TBq)/mmol), 被测化合物或溶剂以及 80 μ g 突触膜蛋白。室温下孵育
12-20 分钟后, 通过玻璃纤维过滤器(Printed filtermat B 过滤器, Wallac)
快速过滤来终止孵育, 该过滤器用 0.3% 聚乙烯亚胺预处理, 使用 96
孔板细胞收集器(Skatron 或 Tomtec)。过滤器用含 50 mM Tris(三(羟
基甲基)氨基甲烷)和 2.5 mM CaCl₂, pH 7.4 的缓冲液在 4 $^{\circ}$ C 下洗涤,
15 然后在 55 $^{\circ}$ C 下干燥。将 MeltiLex B/HS 闪烁器剂薄片(Wallac)熔融在
该过滤器上, 并在 Microbeta 闪烁计数器(Wallac)中检测放射性。

结果和讨论

发现本发明化合物对 GABA_B 受体具有高的亲和性和效力, 这在
20 结合和回肠试验中分别由低 IC₅₀ 和 EC₅₀ 显示。有关抑制 TLOSR 的效
力与其对 GABA_B 受体的亲和性及活性有关。CNS 副作用(通过在小鼠
中体温的降低来检测)只在剂量高于狗模型中抑制 TLOSR 治疗剂量时
才观察到。因此, 治疗剂量(抑制 TLOSR)和剂量引起的副作用(在小
鼠模型中)之间的差异意想不到地高。