



(19) **UA** (11) **73 149** (13) **C2**
 (51)МПК ⁷ **A 61K 9/30, 31/662**

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ
 УКРАИНЫ

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ДЕПАРТАМЕНТ
 ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ УКРАИНЫ

(21), (22) Заявка: 2002064506, 04.12.2000

(24) Дата начала действия патента: 15.06.2005

(30) Приоритет: 09.12.1999 SE 9904507-2

(46) Дата публикации: 15.06.2005

(86) Заявка PCT:
 PCT/SE00/02427, 20001204

(72) Изобретатель:

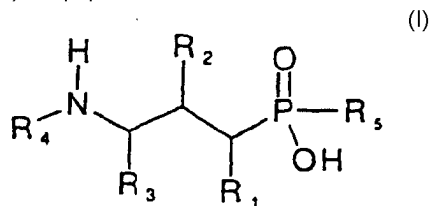
Газзо Питер, US,
 Свансон Марианне, SE,
 вон Унге Сверкер, SE

(73) Патентовладелец:

АСТРАЗЕНЕКА АБ, SE

(54) АМИНОПРОПИЛМЕТИЛФОСФИНОВЫЕ КИСЛОТЫ

(57) Реферат:



Предложены новые соединения формулы (I), за исключением

i) рацемата
 (3-амино-2-гидроксипропил)метилфосфиновой кислоты;

ii)
 5-(3-амино-2-гидроксипропил)метилфосфиновой кислоты;

iii)
 R-(3-амино-2-гидроксипропил)метилфосфиновой

кислоты;

iv)

(3-амино-2-гидроксипропил)диформетилфосфиновой кислоты и

v) (3-амино-2-оксипропил)метилфосфиновой кислоты, обладающие сродством к одному или нескольким ГАМК_B рецепторам, их фармацевтически приемлемые соли, сольваты и стереоизомеры. Предложены также способ их получения, фармацевтические композиции, содержащие указанные терапевтически активные соединения, и их терапевтическое применение.

Официальный бюллетень "Промышленная собственность". Книга 1 "Изобретения, полезные модели, топографии интегральных микросхем", 2005, N 6, 15.06.2005. Государственный департамент интеллектуальной собственности Министерства образования и науки Украины.



(19) **UA** (11) **73 149** (13) **C2**
(51) Int. Cl.⁷ **A 61K 9/30, 31/662**

MINISTRY OF EDUCATION AND SCIENCE OF
UKRAINE

STATE DEPARTMENT OF INTELLECTUAL
PROPERTY

(12) **DESCRIPTION OF PATENT OF UKRAINE FOR INVENTION**

(21), (22) Application: 2002064506, 04.12.2000

(24) Effective date for property rights: 15.06.2005

(30) Priority: 09.12.1999 SE 9904507-2

(46) Publication date: 15.06.2005

(86) PCT application:
PCT/SE00/02427, 20001204

(72) Inventor:

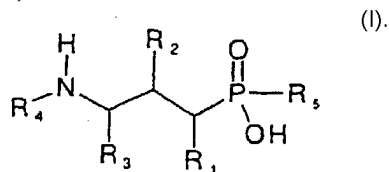
GUZZO PETER, US,
SWANSON MARIANNE, SE,
VON UNGE SVERKER, SE

(73) Proprietor:

ASTRAZENECA AB, SE

(54) **AMINOPROPYLMETHYLPHOSPHINIC ACIDS**

(57) Abstract:



Novel compounds of formula (I), with the exception of i) the racemate of (3-amino-2-hydroxypropyl)methylphosphinic acid; ii) S-(3-amino-2-hydroxypropyl)methylphosphinic acid; iii) R-(3-amino-2-hydroxypropyl)methylphosphinic acid; iv)

(3-amino-2-hydroxypropyl)difluoromethylphosphinic acid; and v) (3-amino-2-oxopropyl)methylphosphinic acid, having affinity to one or more GABA_A receptors, their pharmaceutically acceptable salts, solvates and stereoisomers, as well as a process for their preparation, pharmaceutical compositions containing said therapeutically active compounds and the use of said active compounds in therapy.

Official bulletin "Industrial property". Book 1 "Inventions, utility models, topographies of integrated circuits", 2005, N 6, 15.06.2005. State Department of Intellectual Property of the Ministry of Education and Science of Ukraine.



(19) **UA** (11) **73 149** (13) **C2**
(51)МПК ⁷ **A 61K 9/30, 31/662**

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ

(12) ОПИС ВІНАХОДУ ДО ПАТЕНТУ УКРАЇНИ

(21), (22) Дані стосовно заявки:
2002064506, 04.12.2000

(24) Дата набуття чинності: 15.06.2005

(30) Дані стосовно пріоритету відповідно до Паризької конвенції : 09.12.1999 SE 9904507-2

(46) Публікація відомостей про видачу патенту (деклараційного патенту): 15.06.2005

(86) Номер та дата подання міжнародної заявки відповідно до договору РСТ:
PCT/SE00/02427, 20001204

(72) Винахідник(и):

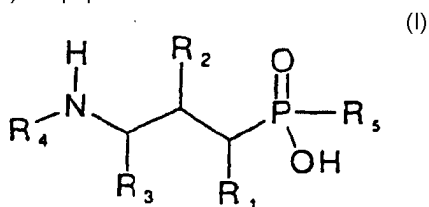
Газзо Пітер , US,
Свансон Маріанне , SE,
вон Унге Сверкер , SE

(73) Власник(и):

АСТРАЗЕНЕКА АБ, SE

(54) АМІНОПРОПІЛМЕТИЛФОСФІНОВІ КИСЛОТИ

(57) Реферат:



Сполуки формули (I), за винятком
i) рацемату

(3-аміно-2-гідроксипропіл)метилфосфінової
кислоти;

ii)

5-(3-аміно-2-гідроксипропіл)метилфосфінової

кислоти;

iii)

R-(3-аміно-2-гідроксипропіл)метилфосфінової
кислоти;

iv)

(3-аміно-2-гідроксипропіл)дифлуорметилфосфінової
кислоти та

v) (3-аміно-2-оксопропіл)метилфосфінової

кислоти, які мають спорідненість до одного або
більше ГАМК_B рецепторів, їх фармацевтично
прийнятні солі, сольвати та стереоізомери, а
також спосіб їх одержання, фармацевтичні
композиції, що містять зазначені терапевтично
активні сполуки, і використання зазначених
активних сполук у терапії.

Опис винаходу

Винахід стосується нових сполук, які мають спорідненість до одного або більше рецепторів ГАМ_A_B, а також їх фармацевтично прийнятних солей, сольватів та стереоізомерів. Винахід також стосується способів їх отримання, фармацевтичних композицій, які містять зазначені терапевтично активні сполуки, та використання зазначених активних сполук у терапії.

Рефлюкс

Захворювання шлунково-стравохідний рефлюкс (ШСР) є найпоширенішим захворюванням верхнього шлунково-кишкового тракту. Сучасна терапія направлена на зменшення секреції шлункової кислоти або на зменшення дії кислоти на стравохід, посиленням його очистки, тонуусу нижчого стравохідного сфінктера та розвантаженням шлунка. Раніше вважали, що механізм рефлюксу головним чином залежить від гіпотонічного нижчого стравохідного сфінктера. Однак, останні дослідження (наприклад, Holloway & Dent (1990) Gastroenterol.Clin. N. Amer. 19, 517-535) показали, що найчастіше випадки рефлюксу відбуваються при тимчасовій релаксації нижчого стравохідного сфінктера, яка далі позначена як ТРНСС, тобто релаксація, що не приводиться у дію ковтанням. Також показано, що у пацієнтів з ШСР секреція шлункової кислоти є звичайно нормальною.

Відповідно, існує необхідність у сполуках, які зменшують число випадків ТРНСС і тим самим попереджують рефлюкс.

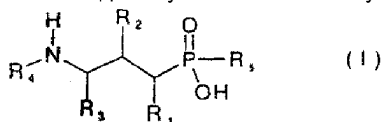
Фармацевтичні композиції, що містять локальний анестезуючий засіб, придатний для інгібування релаксації нижчого стравохідного сфінктера, розкрито у патентах WO 87/04077 та US 5036057. Сучасні агоністи рецептору ГАМ_A_B, що як показано інгібують ТРНСС, розкрито у WO 98/11885.

Агоністи рецептору ГАМ_A_B

ГАМА (4-амінобутанова кислота) є ендogenousним нейротрансмітером у центральній та периферійній нервових системах. Рецептори ГАМА традиційно поділяють на такі підтипи рецепторів, як ГАМА_A та ГАМА_B. Рецептори ГАМА_B належать до надродини сполучених з G-білком рецепторів. Описано використання агоністів рецептору ГАМА_B при лікуванні розладів ЦНС, як-то релаксація м'язів при спазмах спини, серцево-судинні розлади, астма, розлади рухомості кишківнику як-то синдром подразненого кишківнику (СПК), та як прокінетичні та засоби проти кашлю. Агоністи рецептору ГАМА_B розкриті також як корисні при лікуванні блювоти (WO 96/11680), а зараз, як вищезазначено, при інгібування ТРНСС (WO 98/11885).

Найдослідженим агоністом рецептору ГАМА_B є баклофен (4-аміно-3-(хлорфеніл)бутанова кислота), яку розкрито в швейцарському патенті №CH449046. Баклофен вже використовують кілька років як антиспазматичний засіб. EP 0356128 описує використання певної сполуки, (3-амінопропіл)метилфосфінової кислоти, як потужного агоністу рецептору ГАМА_B у терапії. В EP0181833 розкрито заміщені 3-амінопропілфосфінові кислоти, які, як виявлено, мають дуже високі спорідненості стосовно ділянок рецептору ГАМА_B. За аналогією з баклофеном сполуки можна використовувати, наприклад, як м'язові релаксанти. В EP 0399949 розкрито похідні (3-амінопропіл)метилфосфінової кислоти, які описано як потужні агоністи рецептору ГАМА_B. Ці сполуки, як встановлено, корисні як релаксанти м'язів. EP0463969 та FR2722192 стосуються похідних 4-амінобутанової кислоти, що мають відмінні гетероциклічні замісники на атомі 3 карбону бутилового ланцюга. Співвідношення структура-активність кількох аналогів фосфінових кислот з огляду на їх спорідненості до рецептору ГАМА_B, а також їх дію як релаксантів м'язів обговорено в J. Med. Chem. (1995), 38, 3297-3312. Висновок цієї статті полягає в тому, що можна досягти значно більшої релаксації м'язів (S)-енантіомером 3-аміно-2-гідроксипропілметилфосфінової кислоти, ніж за допомогою баклофену, і без небажаної дії на ЦНС.

Винахід стосується нових сполук формули I



де

R₁ - гідроген, гідроксил, нижчий алкіл, нижчий алкоксил або галоген;

R₂ - гідроксил, меркаптогрупа, галоген або оксогрупа;

R₃ - гідроген або нижчий алкіл (як варіант заміщений гідроксилом, меркаптогрупою, нижчим алкоксилом, арилом або нижчим тіоалкоксилом);

R₄ - гідроген, нижчий алкіл (як варіант заміщений арилом) або арил;

R₅ - метил, флуорметил, дифлуорметил або трифлуорметил;

та їх фармацевтично прийнятних солей, сольватів та стереоізомерів, за винятком:

i) рацемату (3-аміно-2-гідроксипропіл)метилфосфінової кислоти,

ii) S-(3-аміно-2-гідроксипропіл)метилфосфінової кислоти;

iii) R-(3-аміно-2-гідроксипропіл)метилфосфінової кислоти,

iv) (3-аміно-2-гідроксипропіл)дифлуорметилфосфінової кислоти, та

v) (3-аміно-2-оксопропіл)метилфосфінової кислоти.

Краще, якщо сполукою є:

(3-аміно-2-флуорпропіл)(метил)фосфінова кислота,

(2R)-(3-аміно-2-флуорпропіл)(метил)фосфінова кислота,

(2S)-(3-аміно-2-флуорпропіл)(метил)фосфінова кислота,

(3-аміно-2-флуор-1-метилпропіл)(метил)фосфінова кислота
або її фармацевтично прийнятні солі, сольвати або стереоізомери.

В рамках винаходу має бути зрозумілим, що, коли R_2 є оксогрупою, зв'язок між R_2 і карбоном є подвійним зв'язком.

Крім того, в рамках винаходу має бути зрозумілим, що "нижчі" радикали і сполуки -це, наприклад, ті, що мають 7 і більше, зокрема, 4 і більше атомів карбону. Також, загальні терміни мають такі значення:

Нижчий алкіл - це, наприклад, C_1 - C_4 алкіл, як-то метил, етил, n-пропіл або n-бутил, також, ізопропіл, ізобутил, вторинний бутил або третинний бутил, але також може бути C_5 - C_7 алкіл, як-то пентил, гексил або гептил.

Нижчий алкоксил - це, наприклад, C_1 - C_4 алкоксил, як-то метоксил, етоксил, n-пропоксил або n-бутоксил, також ізопропоксил, ізобутоксил, вторинний бутоксил або третинний бутоксил, але також може бути C_5 - C_7 алкоксил, як-то пентоксил, гексоксил або гептоксил.

Нижчий тіоалкоксил - це, наприклад, C_1 - C_4 тіоалкоксил, як-то тіометоксил, тіоетоксил, n-тіопропоксил або n-тіобутоксил, також тіоізопропоксил, тіоізобутоксил, вторинний тіобутоксил або третинний тіобутоксил, але також може бути C_5 - C_7 тіоалкоксил, як-то тіопентоксил, тіогексоксил або тіогептоксил.

Галоген - це галоген, число атомів якого складає 35 і більше, як-то фтор або хлор, і менш бажаний бром.

Сполуки формули I згідно з винаходом мають амфотерну природу і можуть бути присутні у формі внутрішніх солей. Вони також можуть утворювати кислотно-адитивні солі і солі з основами. Такі солі - це, зокрема, фармацевтично прийнятні кислотно-адитивні солі, а також фармацевтично прийнятні солі з основами. Придатні кислоти для утворення таких солей включають, наприклад, мінеральні кислоти, як-то гідрохлоридна, гідробромідна, сірчана або фосфорна кислота, або органічні кислоти, як-то сульфонові і карбонові кислоти. Солі з основами - це, наприклад, солі лужних металів, наприклад, солі натрію або калію, або солі лужноземельних металів, наприклад, солі кальцію або магнію, а також солі амонію, наприклад, з аміаком або органічними амінами. Солі можна отримати звичайними способами.

Якщо в молекулі присутній один або більше стереоцентр, сполуки формули I можуть бути у формі суміші стереоізомерів, тобто суміші діастереомерів та/або рацематів, або у формі одиничних стереоізомерів, тобто одиничного енантіомера та/або діастереомеру. Дані сполуки також можуть бути у формі сольватів, наприклад, гідратів.

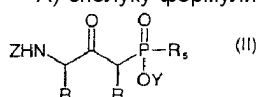
Усі сполуки формули I можна використовувати для інгібування ТРНСС, отже, для лікування захворювання шлунково-стравохідний рефлюкс. Вказане інгібування ТРНСС також означає, що вказані сполуки формули I можна використовувати для лікування відригування у дітей. Ефективне регулювання відригування у дітей могло б попереджати нестачу росту внаслідок надлишкових втрат живильних речовин. Крім того, нові сполуки можна використовувати для лікування споріднених з ШСР або неспоріднених з ШСР астми, відригу, кашлю, болю, звички до кокаїну, гикавки, синдрому подразненого кишківнику (СПК), диспепсії, блювоти або сприйняття болю.

Згідно з винаходом представлено сполуки, що мають надзвичайно високу потенційну дію та/або терапевтичний показник.

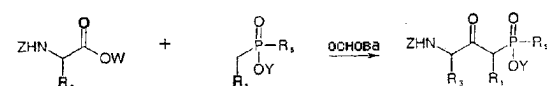
Отримання

Сполуки формули I згідно з винаходом можна отримати одним з наступних способів.

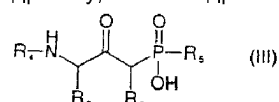
A) сполуку формули II



у якій R_1 , R_3 та R_5 визначені вище у формулі I, Z - протектувальна група, наприклад, t-бутоксикарбоніл, а Y - гідроген або протектувальна група, наприклад, нижчий алкіл, причому цю сполуку формули II можна синтезувати реакцією конденсації згідно зі схемою 1, застосовуючи прийнятний N-протектований естер амінокислоти, в якому R_3 визначено вище у формулі I, W - протектувальна група, як-то нижчий алкіл, а Z визначено у формулі II, та придатне протектоване похідне фосфінової кислоти, в якому R_1 і R_5 визначені вище у формулі I, Y визначено у формулі II, та основу як-то діізопропіламід літію,

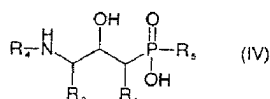


а) перетворюють, як варіант, реакцією N-алкілювання для введення R_4 , якщо бажано, щоб R_4 не був рівним гідрогену, а потім гідролітичною реакцією для отримання сполуки формули III



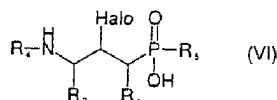
де R_1 , R_3 , R_4 та R_5 визначені вище у формулі I, або, як варіант, перетворюють вище отриману сполуку III у іншу хімічну сполуку формули III та/або розділяють отриману суміш ізомерів на окремі ізомери та/або перетворюють отриману сіль у вільну сполуку формули III та/або у іншу сіль та/або перетворюють отриману вільну сполуку формули III у сіль, відповідно вищевказаному опису, або

б) перетворюють реакцією відновлення, як варіант, реакцією N-алкілювання, якщо бажано, щоб R_4 не був рівним гідрогену, і нарешті гідролітичною реакцією у сполуку формули IV



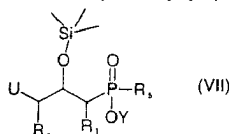
де R_1 , R_3 , R_4 та R_5 визначені вище у формулі I, або як варіант, перетворюють вище отриману сполуку IV у іншу хімічну сполуку формули IV та/або розділяють отриману суміш ізомерів на окремі ізомери та/або перетворюють утворену сіль у вільну сполуку формули IV та/або у іншу сіль та/або перетворюють отриману вільну сполуку формули IV у сіль, відповідно вищенаведеному опису, або

с) перетворюють реакцією відновлення, тоді реакцією дезоксогалогенування, як варіант, реакцією N-алкілювання для уведення R_4 , якщо бажано, щоб R_4 не був рівним гідрогену, і нарешті гідролітичною реакцією для отримання сполуки формули VI



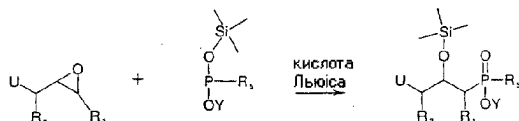
де R_1 , R_3 та R_4 визначені вище у формулі I, а Halo є атом галогену, і, як варіант, перетворюють вище отриману сполуку VI у іншу хімічну сполуку формули VI i/або розділяють отриману суміш ізомерів на окремі ізомери i/або перетворюють отриману сіль у вільну сполуку формули VI i/або у іншу сіль i/або перетворюють отриману вільну сполуку формули VI у сіль, відповідно вищенаведеному опису;

або B) сполуку формули VII

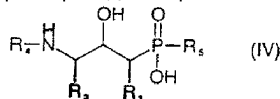


у якій R_1 , R_3 та R_5 визначені вище у формулі I, U є група, яку можна перетворити у $-\text{NH}_2$ групу, а Y є гідроген або протектувальна група, наприклад, нижчий алкіл, причому цю сполуку формули VII можна синтезувати реакцією конденсації згідно зі схемою 2, застосовуючи похідне 2,3-епоксипропілу, як-то прийнятне N-протектоване похідне 2,3-епоксипропіламіну або похідне епіхлоргідрину, в якому R_1 та R_3 визначено вище у формулі I, та придатне протектоване похідне фосфінової кислоти, активоване O-силілуванням, в якому R_5 та Y визначено у формулі VII, та кислоту Льюїса, як-то безводний ZnCl_2

Схема 2



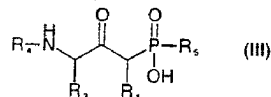
а) перетворюють реакцією, де групу триметилсилілу заміщено атомом гідрогену, реакцією, де U групу, як визначено у формулі VII, перетворюють у $-\text{NHR}_4$, де R_4 визначено вище у формулі I, і нарешті гідролітичною реакцією для отримання сполуки формули IV



де R_1 , R_3 , R_4 та R_5 визначені вище у формулі I, і, як варіант, перетворюють вище отриману сполуку IV у іншу хімічну сполуку формули IV та/або розділяють отриману суміш ізомерів на окремі ізомери та/або перетворюють утворену сіль у вільну сполуку формули IV та/або у іншу сіль та/або перетворюють отриману вільну сполуку формули IV у сіль, відповідно вищенаведеному опису, або

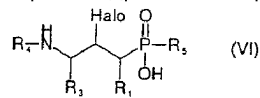
б) перетворюють реакцією, де групу триметилсилілу заміщено гідрогеном, реакцією окиснення, реакцією, де U групу, як визначено вище у формулі VII, перетворюють у NHR_4 ,

де R_4 визначено вище у формулі I, і нарешті гідролітичною реакцією для отримання сполуки формули III



де R_1 , R_3 , R_4 та R_5 визначені вище у формулі I, і, як варіант, перетворюють вище отриману сполуку III у іншу хімічну сполуку формули III та/або розділяють отриману суміш ізомерів на окремі ізомери та/або перетворюють утворену сіль у вільну сполуку формули III та/або у іншу сіль та/або перетворюють отриману вільну сполуку формули III у сіль, відповідно вищенаведеному опису, або

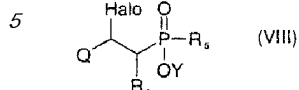
с) перетворюють реакцією, де групу триметилсилілу заміщено гідрогеном, реакцією дезоксогалогенування, реакцією, де U групу, як визначено у формулі VII, перетворюють у $-\text{NHR}_4$, де R_4 визначено вище у формулі I, і нарешті гідролітичною реакцією для отримання сполуки формули VI



де R_1 , R_3 , R_4 та R_5 визначені вище у формулі I, а Halo є атомом галогену, і, як варіант, перетворюють вище отриману сполуку VI у іншу хімічну сполуку формули VI i/або розділяють отриману суміш ізомерів на окремі

ізомери та/або перетворюють отриману сіль у вільну сполуку формули VI та/або у іншу сіль та/або перетворюють отриману вільну сполуку формули VI у сіль, відповідно вищенаведеному опису;

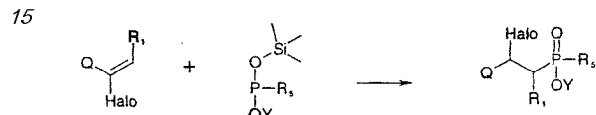
або С) сполуку формули VIII



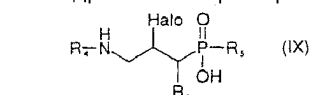
у якій R₁ та R₅ визначені вище у формулі I, Q є групою, що відтягує електрони, як-то, наприклад, -CN або -CO₂Et, яку можна перетворити у -CH₂NH₂ групу, і Y є гідроген або протектувальна група, наприклад, нижчий алкіл, і Halo є атом галогену,

причому сполуку формули VIII можна синтезувати додатковою реакцією згідно зі схемою 3, застосовуючи ненасичену сполуку, в якій R₁ визначено вище у формулі I, Q та Halo визначено у формулі VIII, та додатне протектоване похідне фосфінової кислоти, активоване О-силілуванням, в якому R₅ та Y визначено у формулі VIII

Схема 3

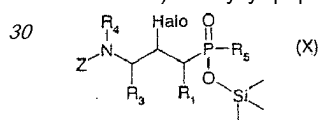


перетворюють реакцією, де Q групу перетворено у -NHR₄, де R₄ визначено вище у формулі I, і гідролітичною реакцією для отримання сполуку формули IX



де R₁ та R₄ визначені вище у формулі I, а Halo є атом галогену, і, як варіант, перетворюють вище отриману сполуку IX у іншу хімічну сполуку формули IX та/або розділяють отриману суміш ізомерів на окремі ізомери та/або перетворюють отриману сіль у вільну сполуку формули IX та/або у іншу сіль та/або перетворюють отриману вільну сполуку формули IX у сіль, відповідно вищенаведеному опису;

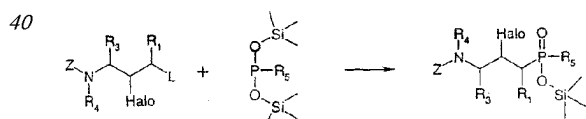
або D) сполуку формули X, як варіант, як окремий стереоізомер,



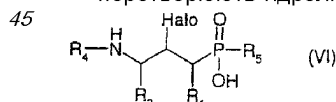
у якій R₁, R₃, R₄ та R₅ визначені вище у формулі I, Z є протектувальна група, наприклад, t-бутоксикарбоніл і Halo є атом галогену,

причому сполуку формули X можна синтезувати реакцією заміщення згідно зі схемою 4, застосовуючи електрофільну сполуку, в якій R₁, R₃ та R₄ визначено вище, L -відщеплювана група, як-то йод, а Z та Halo визначено вище, та похідне метилфосфінової кислоти, активованої О-силілуванням,

Схема 4

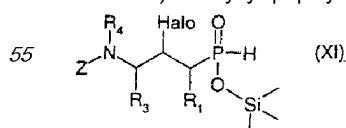


перетворюють гідролітичною реакцією у сполуку формули VI



де R₁, R₃, R₄ та R₅ визначені вище у формулі I, і, як варіант, перетворюють вище отриману сполуку VI у іншу хімічну сполуку формули VI та/або розділяють отриману суміш ізомерів на окремі ізомери та/або перетворюють отриману сіль у вільну сполуку формули VI та/або у іншу сіль та/або перетворюють отриману вільну сполуку формули VI у сіль, відповідно вищенаведеному опису;

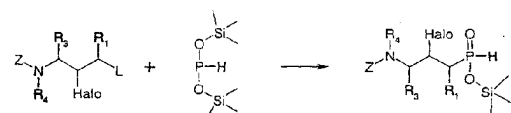
або E) сполуку формули XI, як варіант, окремий стереоізомер,



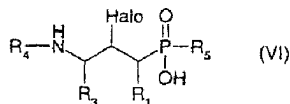
у якій R₁, R₃ та R₄ визначені вище у формулі I, Z є протектувальна група, наприклад, t-бутоксикарбоніл і Halo є атом галогену,

причому сполуку формули XI можна синтезувати реакцією заміщення згідно зі схемою 5, застосовуючи електрофільну сполуку, в якій R₁, R₃ та R₄ визначено вище, L -відщеплювана група, як-то йод, а Z та Halo визначено вище, та фосфінову кислоту, активовану О-силілуванням,

Схема 5

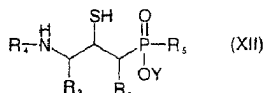


перетворюють гідролітичною реакцією, а тоді реакцією Р-алкілювання у сполуку формула VI



де R_1 , R_3 , R_4 та R_5 визначені вище у формулі I, і, як варіант, перетворюють вище отриману сполуку VI у іншу хімічну сполуку формули VI та/або розділяють отриману суміш ізомерів на окремі ізомери та/або перетворюють отриману сіль у вільну сполуку формули VI та/або у іншу сіль та/або перетворюють отриману сполуку формули VI у сіль, відповідно вищенаведеному опису;

або F) сполуку формули XII



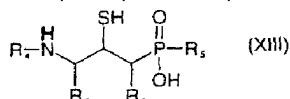
у якій R_1 , R_3 , R_4 та R_5 визначені вище у формулі I, а Y є гідроген або протектувальна група, наприклад, нижчий алкіл,

причому сполуку формули XII можна синтезувати додатковою реакцією згідно зі схемою 6, обробляючи ненасичене похідне фосфінової кислоти, в якому R_1 , R_3 , R_4 та R_5 визначені вище у формулі I, H_2S , іоном меркаптіду (HS^-) або протектованою меркаптосполукою як-то бензилтіол, в цьому випадку протектувальну групу після цього видаляють

Схема 6



перетворюють гідролітичною реакцією у сполуку формули XIII,



у якій R_1 , R_3 , R_4 та R_5 визначені вище у формулі I, і, як варіант, перетворюють вище отриману сполуку XIII у іншу хімічну сполуку формули XIII та/або розділяють отриману суміш ізомерів на окремі ізомери та/або перетворюють отриману сіль у вільну сполуку формули XIII та/або у іншу сіль та /або перетворюють отриману вільну сполуку формули XIII у сіль, відповідно вищенаведеному опису;

Тепер винахід буде описано детальніше з посиланнями на приклади, які не повинні виходити за рамки винаходу.

Приклади

Приклад 1. (3-Аміно-2-флуорпропіл)(метил)фосфінова кислота

До розчину BH_3 -Тетрагідрофуран (ТГФ) (1М, 22,2мл, 22,2ммоль) при темп. $0^\circ C$ додали етил (3-аміно-2-флуор-3-оксопропіл)(метил)фосфін ату (2,00г., 10,1ммоль) у ТГФ (15мл). Отриманий розчин нагрівали під зворотним холодильником протягом 2 годин. Розчин охолоджували до кімнатної температури і повільно додавали 6N HCl (60мл). ТГФ видаляли випарюванням у вакуумі і додавали іншу частину 6N HCl (20мл). Розчин нагрівали під зворотним холодильником протягом 2,5 годин, охолоджували до кімнатної температури і випарювали. Залишок очищали іонообмінною хроматографією (DOWEX® 50WX 8-200, H^+ форма, 3.5x4.0см).смоли попередньо промивали сумішшю 1:1 метанол/вода (200мл). Сирий продукт розчиняли у суміші 1:1 метанол/вода і переносили на колонку. Колонку промивали сумішшю 1:1 метанол/вода (400мл). Елюент змінювали на суміш 2:1:1 метанол/вода/концентрований гідроксид амонію. Дві фракції (150мл) поєднували і випарювали для отримання 1.28г липкого масла. Залишок очищали хроматографією на волого-упакованій колонці з силікагелем (4x28см), елюючи розчином 50:50:1 метанол/метиленхлорид/гідроксид амонію. Відповідні фракції поєднували і випарювали для отримання 730мг (46%) (3-аміно-2-флуорпропіл)(метил)фосфінової кислоти у вигляді твердої речовини білого кольору.

Дані: темп, плавл. $78-84^\circ C$; $R_f=0.26$ (60:40:1 метанол, метиленхлорид, концентрований гідроксид амонію);

1H ЯМР (300МГц, D_2O) δ 5.01 (dm, J=49.5Гц, 1H), 3.09-3.32 (m, 2H), 1.76-2.18 (m, 2H), 1.28 (d, J=14Гц);

^{13}C ЯМР (75МГц, D_2O +Діоксан) δ 91.3 (d, J=169Гц), 47.1 (d, V=12Гц), 37.2 (dd, J=20.9, 89Гц), 19.8 (d, J=95Гц);

API MS: $m/z=156(M+H)^+$

Приклад 2. (3-Аміно-2-флуор-1-метилпропіл)(метил)фосфінова кислота

До охолодженого на льодяній бані розчину етилу (3-аміно-2-флуор-3-оксопропіл)(метил)фосфін ату (2,2г, 10ммоль) у ТГФ (25мл) додали 1М BH_3 -ТГФ(23мл, 23ммоль) в атмосфері аргону. Через 10 хвилин розчин нагрівали під зворотним холодильником протягом 2 годин. Розчин охолоджували до кімнатної температури та додавали краплями 6N HCl (30мл). ТГФ видаляли на роторному випарнику і додавали іншу частину 6N HCl (30мл). Суміш нагрівали під зворотним холодильником протягом 2 годин, а тоді перемішували при кімнатній

температурі усю ніч. Розчин охолоджували, спів-випарювали з водою, а тоді з етанолом. Залишок розчиняли в метанолі (25мл), а тоді краплями додавали пропіленоксид (4мл). Через 3 години розчин концентрували при кімнатній температурі і продукт очищали хроматографією на волого-упакованій колонці з силікагелем, елюючи сумішшю вода/метанол (2%-4%вода). Відповідні фракції поєднували і випарювали для отримання масла, яке осаджувалося, коли додавали діетиловий етер. Продукт видаляли фільтрацією і отримували 580мг (35%) діастереомерної суміші (3-аміно-2-флуор-1-метилпропіл)(метил)фосфінової кислоти у вигляді твердої речовини білого кольору.

¹H ЯМР (400МГц, 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);

Мас-спектрометрія (МС): m/z=170 (M+H)⁺.

Приклад 3. (2R)-(3-Аміно-2-флуорпропіл)(метил)фосфінова кислота

Суспензію сполуки (2R)-(3-аміно-2-флуорпропіл)фосфінової кислоти (1.0г, 7.1ммоль) в ГМДС (7.47мл, 35.4ммоль) нагрівали під зворотним холодильником протягом 16годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, обробляли диглімом (8.0мл) і нагрівали під зворотним холодильником протягом 6 годин.

Після того, як суміш охолодили до кімнатної температури додали основу Hünig's (1.23мл, 7.1ммоль) з наступним додаванням краплями метилйодиду (1.32мл, 21.2ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 23,5 годин, тоді її розводили метиленхлоридом і видаляли 2N HCl розчином. Водний шар промивали метиленхлоридом і діетиловим етером, а тоді випарювали під зниженим тиском. Сирий продукт пропускали крізь колонку Dowex® 50WX8-200 меш H⁺-форма, елюючи сумішшю 1:1 метанол/вода, доки ТШХ-аналізом не перестав визначатися наступний матеріал. Тоді продукт елювали сумішшю 1:3 концентрований гідроксид амонію/метанол. Подальше очищення хроматографією на колонці з силікагелем, елюючи сумішшю метиленхлорид, метанол, концентрований розчин гідроксиду амонію (6:3:1) дало (2R)-(3-аміно-2-флуорпропіл)(метил)фосфінову кислоту як тверду речовину білого кольору (720мг, 65%).

¹H ЯМР (300МГц, 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=14.0Гц, 3H).

Приклад 4. (2R)-(3-Аміно-2-флуорпропіл)(метил)фосфінова кислота

Суспензію сполуки (2S)-(3-аміно-2-флуорпропіл)фосфінової кислоти (1.2г, 8.5ммоль) в ГМДС (8.96мл, 42.4ммоль) нагрівали під зворотним холодильником протягом 15годин.

Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, обробляли диглімом (9.6мл) і нагрівали під зворотним холодильником протягом 7годин. Після того, як суміш охолодили до кімнатної температури додали основу Hünig's (1.47мл, 8.4ммоль) з наступним додаванням краплями метилйодиду (1.58мл, 25.4ммоль). Реакційну суміш перемішували усю ніч, тоді її розводили метиленхлоридом і екстрагували 2N HCl розчином. Водний шар промивали метиленхлоридом і діетиловим етером, а тоді випарювали під зниженим тиском. Сирий продукт пропускали крізь колонку Dowex® 50WX8-200 меш H⁺-форма, елюючи сумішшю 1:1 метанол/вода, доки ТШХ-аналізом не перестав визначатися наступний матеріал. Тоді продукт елювали сумішшю 1:3 концентрований розчин гідроксиду амонію/метанол. Подальше очищення хроматографією на колонці з силікагелем, елюючи сумішшю метиленхлорид, метанол, концентрований розчин гідроксиду амонію (6:3:1) дало (2S)-(3-аміно-2-флуорпропіл)(метил)фосфінову кислоту як тверду речовину білого кольору (504 мг, 38%).

¹H ЯМР (300МГц, 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=14.0Гц, 3H).

Інтермедіати

Приклад II. Етил 3-[етокси(метил)фосфорил]-2-флуорпропаноат (інтермедіат для сполуки з прикладу 1)

Етилметилфосфінат (12,8г, 118ммоль) нагрівали під зворотним холодильником разом з 1,1,1,3,3,3-гексаметилдисилазаном (ГМДС) (24,9мл, 118ммоль) протягом 2 годин в атмосфері аргону. Розчин охолоджували до кімнатної температури, тоді до розчину додавали флуоракрилат (13,3г, 113ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 60 годин в атмосфері аргону, суміш розводили метиленхлоридом (200мл) і промивали 1N HCl (200мл). Водний шар екстрагували метиленхлоридом (200мл). Поєднані органічні шари промивали розсолем (150мл), сушили над Na₂SO₄, фільтрували, і випарювали для отримання 20,0г масла. Залишок очищали хроматографією на волого-упакованій колонці з силікагелем (7.5x40см), елюючи сумішшю 95:5 метиленхлорид/метанол. Відповідні фракції поєднували і випарювали для отримання 12.6г (50%) етил 3-[етокси(метил)фосфорил]-2-флуорпропаноату як масла жовтого кольору.

Дані: ¹H ЯМР (300МГц, 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=14Гц, 3H), 1.28-1.39 (m, 3H).

Приклад 12. Етил (3-аміно-2-флуор-3-оксопропіл)(метил)фосфінат (інтермедіат для сполуки з прикладу 1)

Розчин етил 3-[етокси(метил)фосфорил]-2-флуорпропаноату (12,6г, 55,6ммоль), етанолу (15мл), концентрованого гідроксиду амонію (14,8N, 5-6мл, 83ммоль) перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин. Розчинник випарювали і залишок очищали хроматографією на волого-упакованій колонці з силікагелем (5.5x31см), елюючи сумішшю 90:10 метиленхлорид/метанол. Відповідні фракції поєднували і випарювали для отримання 9,5г (86%) етил (3-аміно-2-флуор-3-оксопропіл)(метил)фосфінату як чистого масла.

Дані: ¹H ЯМР (300МГц, CDCl₃) 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=14Гц, 3H), 1.34 (m, 3H).

Приклад 13. Етил 3-[етокси(метил)фосфорил]-2-флуорбутаноат (інтермедіат to the сполука згідно з the Приклад 2)

Суміш етил (метил)фосфінату (3,2г, 30ммоль) і 1,1,1,3,3,3-гексаметилдисилазану (4,8г, 30ммоль) нагрівали під зворотним холодильником протягом 2 годин в атмосфері аргону. Суміш охолоджували до кімнатної

температури і додавали діастереомерну суміш етил 2-флуорбут-2-еноату (4,0г, 30ммоль). Реагенти нагрівали до 70°C протягом трьох днів і тоді при кімнатній температурі протягом 4 днів в атмосфері аргону. Суміш розводили метиленхлоридом (200мл). Розчин промивали 1N HCl (200мл) і водний розчин екстрагували метиленхлоридом (200мл). Поєднані органічні розчини промивали насиченим хлоридом натрію, висушували над MgSO₄, фільтрували і випарювали. Залишок очищали хроматографією волого-упакованій колонці з силікагелем, елюючи сумішшю метиленхлорид/метанол (99:1-97:3). Відповідні фракції поєднували і випарювали для отримання 2,9г (40%) етил 3-[етокси(метил)фосфорил]-2-флуорбутаноату як чистого масла.

¹H ЯМР (400МГц, 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).

Приклад 14. Етил 3-аміно-2-флуор-1-метил-3-оксопропіл(метил)фосфінат (інтермедіат для сполуки з прикладу 2)

До розчину етил 3-[етокси(метил)фосфорил]-2-флуорбутаноату (3,0г, 12,4ммоль) в етанолі (15мл) додали концентрований гідроксид амонію (14,8М, 1,3мл, 19ммоль). Розчин перемішували протягом 24 годин при кімнатній температурі, тоді при 50°C протягом 2 годин. Іншу частину концентрованого гідроксиду амонію (14,8М, 0,5мл, 7ммоль) додали і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом трьох днів, тоді випарювали для отримання 2,4г (91%) діастереомерної суміші етил 3-аміно-2-флуор-1-метил-3-оксопропіл(метил)фосфінату як чистого масла.

¹H ЯМР (400МГц, 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).

Приклад 15. (2R)-(3-Аміно-2-флуорпропіл)фосфінова кислота (інтермедіат для сполуки з прикладу 3)

Гіпофосфіт амонію (73,8г, 0,89 моль) додавали у тригорлу колбу на 2л з механічною мішалкою, термометром, додатковою лійкою та джерелом аргону. Колбу поміщали на водяну баню при кімнатній температурі та додавали N,O-біс-(триметилсиліл)ацетамід (215мл, 0,87моль -BSA) при такій швидкості, щоб внутрішня температура не перевищувала 38°C (30 хвилин приблизно), використовуючи охолодження льодом. По завершенні додавання BSA, реакційну суміш нагрівали до 45-48°C та тримали при цій температурі протягом 1 години. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури та додавали до реакційної суміші розчин трет-бутилу (2R)-2-флуор-3-йодпропілкарбамату (27,3г, 0,09моль) у метиленхлориді (300мл). Реакційну суміш далі перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Реакційну суміш охолоджували до 0°C та обережно гасили метанолом (275мл), а тоді водою (32мл). Реакційну суміш перемішували протягом 30 хвилин, після чого реакційну суміш фільтрували та тверді речовини промивали метанолом. Фільтрат концентрували та залишок поміщали у високий вакуум (0,1мм Hg) на цілу ніч. Сирий залишок розтирали з метиленхлоридом, метанолом, концентрованим розчином гідроксиду амонію (80:20:1) та фільтрували. Фільтрат концентрували під зниженим тиском та розтирання повторювали. Сирий концентрат переносили у колбу на 2л, розчиняли в метанолі (375мл) та поміщали на водяну баню при кімнатній температурі. Насичений розчин газуватого гідрогенхлориду у етилацетаті (500мл) додавали та суміш перемішували протягом 3 годин. Реакційну суміш фільтрували та тверді речовини промивали сумішшю метанолу та етилацетату (90:10). Фільтрат концентрували під зниженим тиском та сирий продукт пропускали крізь колонку Dowex® 50WX8-200 меш H⁺-форма (500г, 8x15см), елюючи сумішшю 1:1 метанол/вода, доки ТШХ-аналізом не перестав визначатися наступний матеріал. Потрібний сирий продукт далі елювали сумішшю 1:3 розчин концентрованого гідроксиду амонію/метанол. Продукт далі очищали хроматографією на колонці, елюючи хлороформом, метанолом, концентрованим розчином гідроксиду амонію (6:3:1) для отримання (2R)-(3-аміно-2-флуорпропіл)фосфінової кислоти як твердої речовини білого кольору (3,12г, 24%).

¹H ЯМР (300МГц, 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).

Приклад 16. (2R)-3-(дибензиламіно)-2-флуор-1-пропанол (інтермедіат для сполуки з прикладу 3)

Боргідрид літію (5,3г, 0,24 моль) суспендували в ТГФ (200мл) в атмосфері нітрогену і охолоджували до -15°C перемішуванням. Метил (2R)-3-(дибензиламіно)-2-флуорпропаноат (56,6г, 0,19моль) суспендували в ТГФ (250мл) і додавали краплями до суміші більше години; внутрішню температуру тримали нижче -10°C під час додавання. По завершенні додавання, реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури і перемішували при цій температурі протягом 17 годин. Реакційну суміш охолоджували до 0°C і обережно гасили насиченим водним розчином хлориду амонію (300мл). Реакційну суміш екстрагували етилацетатом (2x200мл) і органічні фази концентрували під зниженим тиском. Сирий залишок розчиняли 2N гідрохлоридній кислоті (200мл, pH=2 прибл.) і водну фазу промивали етером (2x200мл). Водну фазу підлучували (pH=10 прибл.) 80% гідроксидом амонію в розсолі, екстрагували етилацетатом (3x200мл), висушували безводним сульфатом натрію (10г), фільтрували і концентрували під зниженим тиском для отримання (2R)-3-(дибензиламіно)-2-флуор-1-пропанолу (48г, 93%) як масла жовтого кольору.

¹H ЯМР (300МГц, 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).

Приклад 17. (2R)-3-Аміно-2-флуор-1-пропанол (інтермедіат для сполуки з прикладу 3)

(2R)-3-(дибензиламіно)-2-флуор-1-пропанол (29,2г, 0,11моль) розчиняли в етанолі (300мл). Додавали 10% (за масою) гідроксид паладію (II) на вугіллі (5,0г) та суміш поміщали на струшувач Parr® та струшували в атмосфері водню (55фунт/кв.дюйм) протягом 6 годин. Коли більше не спостерігали поглинання водню, суміш фільтрували крізь шар Celite® (20г). Нову порцію гідроксиду паладію (II) (5г) додавали до етанольної суміші та знов гідрували як описано вище протягом 17 годин. Сиру реакційну суміш фільтрували крізь Celite® та концентрували під зниженим тиском для отримання (2R)-3-аміно-2-флуор-1-пропанол як масла блідо-жовтого кольору (9,6г, 96%).

¹H ЯМР (300МГц, 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).

Приклад 18. Трет-бутил (2R)-2-флуор-3-гідроксипропілкарбамат (інтермедіат для сполуки з прикладу 3)
(2R)-3-аміно-2-флуор-1-пропанол (4,6г, 49ммоль) розчиняли у 25% водному діоксані (160мл), додавали карбонат калію (7,1г, 51ммоль) та суміш охолоджували до 0°C. Ди-трет-бутил дикарбонат (11,6г, 53ммоль) додавали двома порціями. Суміші далі давали нагрітисся до кімнатної температури протягом ночі. Сиру реакційну суміш концентрували насухо, додавали воду (150мл), а потім насичений водний гідросульфат калію (до pH=3, приблизно). Органічний матеріал екстрагували метиленхлоридом (2x150мл), сушили сульфатом натрію, фільтрували та концентрували під зниженим тиском для отримання трет-бутил (2K)-2-флуор-3-гідроксипропілкарбамату (9,5г, 100%) як безбарвне масло.

¹H ЯМР (300МГц, 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).

Приклад 19. Трет-бутил (2R)-2-флуор-3-йодпропілкарбамат (інтермедіат для сполуки з прикладу 3)
Імідазол (26,6г, 0,39ммоль) розчиняли у метиленхлориді (400мл) при кімнатній температурі. Додавали йод (102,5г, 0,39ммоль) та реакційну суміш перемішували протягом 10 хвилин при кімнатній температурі, а тоді охолоджували до 0°C. Трифенілфосфін (102,5г, 0,39ммоль) додавали порціями протягом 10 хвилин, щоб внутрішня температура трималася нижче 10 °C. Розчин трет-бутил (2R)-2-флуор-3-гідроксипропілкарбамату (60,4г, 0,31 ммоль) у метиленхлориді (100мл) додавали краплями. По закінченні додавання трет-бутил (2R)-2-флуор-3-гідроксипропілкарбамату додавали додатковий метиленхлорид (200мл). Реакційній суміші давали нагрітисся до кімнатної температури та перемішували протягом 17 годин. Реакційну суміш фільтрували крізь шар Celite® (50г) та промивали додатковим метиленхлоридом. Фільтрат концентрували під зниженим тиском та очищали хроматографією на колонці з силікагелем, елюючи метиленхлоридом. Це дало трет-бутил (2R)-2-флуор-3-йодпропілкарбамат як тверда речовина білого кольору (64,7г, 68%).

¹H ЯМР (300МГц, 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).

Приклад 110. (2S)-(3-аміно-2-флуорпропіл)Фосфінова кислота (інтермедіат для сполуки з прикладу 4)

Гіпофосфіт амонію (58,1г, 0,70ммоль) додавали у тригорлу колбу на 2л з механічною мішалкою, термометром, додатковою лійкою та джерелом аргону. N,O-біс-(триметилсиліл)ацетамід (175,9мл, 0,71ммоль -BSA) додавали при такій швидкості, щоб тримати внутрішню температуру між 35-40°C. По завершенні додавання BSA реакційну суміш тримали при 35-40°C протягом 45 хвилин. Метиленхлорид (150мл) додавали та суміш перемішували при 35-40°C протягом додаткових 45 хвилин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури та додавали до реакційної суміші розчин трет-бутил (2S)-2-флуор-3-йодпропілкарбамату (42,5г, 0,14ммоль) у метиленхлориді (300мл). Реакційну суміш далі перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш охолоджували до 0°C та обережно гасили метанолом (150мл), а тоді водою (60мл). Реакційну суміш концентрували та залишок поміщали у високий вакуум (0,1мм Hg). Величину pH залишку доводили до приблизно 8 додаванням концентрованого гідроксиду амонію (50мл), а потім додавали метиленхлорид (400мл) та метанол (250мл). Утворені тверді речовини фільтрували і фільтрат концентрували. Залишок розтирали з метиленхлоридом, метанолом, концентрованим розчином гідроксиду амонію (80:20:1; 400мл) та фільтрували. Фільтрат концентрували під зниженим тиском та сирий концентрат розчиняли у метанолі (400мл). Насичений розчин газуватого гідрогенхлориду у етилацетаті (600мл) додавали та суміш перемішували протягом 3 годин. Реакційну суміш фільтрували та фільтрат концентрували під зниженим тиском. Сирий продукт пропускати крізь колонку Dowex® 50WX8-200 меш НГ-форма (450 г), елюючи сумішшю 1:1 метанол/вода, доки ТШХ-аналізом не перестав визначатися наступний матеріал. Потрібний сирий продукт потім елювали 1:3 сумішшю концентрований розчин гідроксиду амонію/метанол. Продукт далі очищали хроматографією на колонці, елюючи метиленхлоридом, метанолом, концентрованим розчином гідроксиду амонію (6:3:1) для отримання (2S)-(3-аміно-2-флуорпропіл)фосфінової кислоти як твердої речовини білого кольору (3,46г, 17%).

¹H ЯМР (300МГц, D₂O) δ 7.90 (s, 0.5H), 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.

Приклад 111. Метил (2S)-3-(дибензиламіно)-2-флуорпропаноат (інтермедіат для сполуки з прикладу 4)

Метил (2R)-2-(дибензиламіно)-3-гідроксипропаноат (231,7г, 0,77ммоль) розчиняли у ТГФ (850мл) та повільно краплями додавали розчин DAST (196г, 1,2ммоль) у ТГФ (400мл). Після закінчення додавання реакційну суміш перемішували протягом додаткових 1,5 годин. ТШХ-аналіз показав витрату вихідного матеріалу. Реакційну суміш далі охолоджували до 0°C та гасили повільним додаванням води (1,5l), з наступною нейтралізацією, додаванням твердого гідрокарбонату натрію. Після нейтралізації додавали 1:1 суміш концентрованого гідроксиду амонію/насиченого розчину хлориду натрію і реакційну суміш екстрагували етилацетатом та концентрували під зниженим тиском. Сиру суміш очищали хроматографією на колонці з силікагелем, елюючи етилацетатом, гексанами (1:4) для одержання потрібної сполуки (188,3г, 62%) як масла.

¹H ЯМР (300МГц, CDCl₃) δ 5 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).

Приклад 112. (2S)-3-(дибензиламіно)-2-флуор-1-пропанол (інтермедіат для сполуки з прикладу 4)

Боргідрид літію (17,7г, 0,81ммоль) суспендували у ТГФ (400мл) в атмосфері азоту та охолоджували при перемішуванні до -15°C. Метил (2S)-3-(дибензиламіно)-2-флуорпропаноат (188,3г, 0,62ммоль) суспендували у ТГФ (400мл) та додавали краплями до суміші. По закінченні додавання реакційній суміші давали нагрітисся до кімнатної температури та перемішували при цій температурі протягом 3 годин. ТШХ-аналіз показав повну

витрату вихідного матеріалу. Реакційну суміш охолоджували до 0°C та обережно гасили насиченим водним розчином хлориду амонію (300мл). Додаткову воду (400мл) додавали, далі реакційну суміш екстрагували етилацетатом та органічну фазу концентрували під зниженим тиском. Сирий залишок розчиняли у 2N гідрохлоридній кислоті та водну фазу двічі промивали етером. Водну фазу підлужували (pH=10, приблизно) 80% гідроксидом амонію у розсолі, екстрагували етилацетатом, сушили безводним сульфатом натрію, фільтрували та концентрували під зниженим тиском для отримання (2S)-3-(добензиламіно)-2-флуор-1-пропанолу (156,6г, 92%) як масла жовтого кольору.

¹H ЯМР (300МГц, CDCl₃) δ 5 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).

Приклад 113. (2S)-3-аміно-2-флуор-1-пропанол (інтермедіат для сполуки з прикладу 4)

(2S)-3-(добензиламіно)-2-флуор-1-пропанол (39,1г, 0,14моль) розчиняли в етанолі (300мл). Додавали 10% (за масою) гідроксид паладію (II) на вугіллі (5,0г) та суміш поміщали на струшувач Parr® та струшували в атмосфері водню (55фунт/кв.дюйм) протягом ночі. Коли більше не спостерігали поглинання водню, суміш фільтрували крізь шар Celite®. Нову порцію гідроксиду паладію (II) (5г) додавали до етанольної суміші та знов гідрували як описано вище протягом 12 годин. Знов, коли більше не спостерігали поглинання водню, суміш фільтрували крізь шар Celite®. Нову порцію гідроксиду паладію (II) (5г) додавали до етанольної суміші та знов гідрували як описано вище протягом 12 годин. Сиру реакційну суміш фільтрували крізь Celite® та концентрували під зниженим тиском для отримання (2S)-3-аміно-2-флуор-1-пропанолу як масла блідо-жовтого кольору (13,3г, 100%).

¹H ЯМР (300МГц, 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).

Приклад 114. Трет-бутил (2S)-2-флуор-3-гідроксипропілкарбамат (інтермедіат для сполуки з прикладу 4)

(2S)-3-аміно-2-флуор-1-пропанол (38,6г, 0,41моль) розчиняли у 25% водному діоксані (1,4л), додавали карбонат калію (60,1г, 0,43 моль), а потім ди-трет-бутил дикарбонат (99,5г, 0,46моль). Суміш перемішували протягом ночі. ТШХ-аналіз показав повну витрату вихідного матеріалу. Сиру реакційну суміш концентрували насухо, додавали воду (300мл), а потім насичений водний гідросульфат калію (до pH=3, приблизно). Органічний матеріал двічі екстрагували метиленхлоридом, сушили сульфатом натрію, фільтрували та концентрували під зниженим тиском для отримання трет-бутил (2S)-2-флуор-3-гідроксипропілкарбамату (79,5г, 99%) як масла блідо-жовтого кольору.

¹H ЯМР (300МГц, 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).

Приклад 115. Трет-бутил (2S)-2-флуор-3-йодпропілкарбамату (інтермедіат для сполуки з прикладу 4)

Імідазол (19,8г, 0,29моль) розчиняли в метиленхлориді (900мл) при кімнатній температурі. Йод (73,9г, 0,29моль) додавали та реакційну суміш перемішували протягом 10 хвилин при кімнатній температурі та далі охолоджували до 0°C. Трифенілфосфін (76,3г, 0,29моль) додавали порціями протягом 10 хвилин, щоб внутрішня температура була нижче 10°C. Розчин трет-бутил (2S)-2-флуор-3-гідроксипропілкарбамату (45,0г, 0,23моль) в метиленхлориді (300мл) додавали краплями. Реакційній суміші давали нагрітися до кімнатної температури та перемішували протягом 12 годин. Реакційну суміш фільтрували крізь шар Celite® та промивали додатковим метиленхлоридом. Фільтрат концентрували під зниженим тиском та очищали хроматографією на колонці з силікагелем, елюючи метиленхлоридом. Це дало трет-бутил (2S)-2-флуор-3-йодпропілкарбамат як безбарвне масло (42,5г, 62%).

¹H ЯМР (300МГц, 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).

Фармацевтичні препарати

Сполуку формули I представленого винаходу можна використовувати як активний інгредієнт у фармацевтичному препараті для перорального, ректального, епідурального, внутрішньовенного, внутрішньом'язового, підшкірного, назального введення та введенням вливанням або будь-якого іншого придатного шляху введення. Переважно, шляхом введення є пероральний або ін'єкційний/вливанням.

Фармацевтичні препарати містять сполуку представленого винаходу у комбінації з одним чи більше фармацевтично прийнятними інгредієнтами. Кінцеві дозовані форми виготовляють відомими фармацевтичними способами. Звичайно кількість активних сполук знаходиться в межах 0,1-95% від маси препарату, переважно в межах 0,2-20% від маси препарату для парентерального використання та переважно в межах 1-50% від маси препарату для перорального введення.

При виготовленні фармацевтичних препаратів, що містять сполуку представленого винаходу у формі твердих одиничних доз для перорального введення, вибрану сполуку можна змішувати з твердими фармацевтично прийнятними інгредієнтами (серед яких, наприклад, дезінтегрувальні засоби та змащувальні засоби). Суміш далі переробляють у гранули, таблетки, капсули та крохмальні облатки.

Одиничні дози для ректального введення можна виготовити у формі супозиторіїв; у формі желатинових ректальних капсул; у формі готових до введення мікроклізм; або у формі сухої композиції для мікроклізм для відтворення у придатному розчиннику безпосередньо перед введенням.

Рідкі препарати для перорального введення можна виготовити у формі сиропів або суспензій, або у формі сухої суміші для відтворення у придатному розчиннику безпосередньо перед застосуванням.

Розчини для парентерального введення можна виготовити як розчин сполуки винаходу у фармацевтично прийнятному розчиннику та їх розподіляють в ампули або склянки. Їх можна також виготовити як сухий препарат

для відтворення у придатному розчиннику безпосередньо перед застосуванням.

Типова добова доза активної сполуки залежатиме від різних факторів, як-то наприклад індивідуальних потреб кожного пацієнта, шляху введення та захворювання. Взагалі, дози знаходитимуться в межах від 1мкг до 100мг на добу та кг маси тіла, переважно в межах від 10мкг до 20мг на добу та кг маси тіла.

Біологічні дослідження

Дослідження зв'язування радіолігандів $[^3\text{H}]\text{ГАМА}$

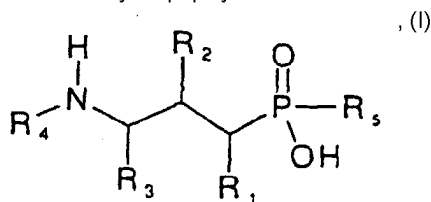
Синаптичні мембрани щурів виготовляли з суцільного мозку щурів Sprague Dawley як в основному описано у наведеному перед тим (Zukin, et al. (1974) Proc. Natl. Acad. USA 71, 4802-4807). Дослідження конкурентного зв'язування $[^3\text{H}]\text{ГАМА}$, що є модифікованим дослідженням Oire et al ((1990) Eur. J. Pharmacol. 187, 27-38), проводили у 200мкл буферу ТКІ (Трис кальцій-ізогувацін) (50мм Трис (три(гідроксиметил)амінометан), pH 7,4, 2,5мм CaCl_2 та 40мкМ ізогувацін), що містить 20нМ $[^3\text{H}]\text{ГАМА}$ (специфічна активність: 3 ТераБекерель (ТВк)/ммоль), тест-сполуку або розчинник та 80мкг білку синаптичних мембран, використовуючи 96-коміркові планшети. Після інкубації протягом 12-20 хвилин при кімнатній температурі, інкубації припиняли швидким фільтруванням крізь фільтр з скляних волокон (Printed filter-mat B filters, Wallac), який попередньо обробили 0,3% поліетиленіміном, використовуючи збирач клітин 96-коміркового планшету (Skatron або Tomtec). Фільтри промивали буфером, що містив 50мм Трис (трис(гідроксиметил)амінометан) та 2,5мм CaCl_2 , pH 7,4, при 4°C, та далі сушили при 55°C Сцинтиляційний лист MeltiLex B/HS (Wallac) розплавляли на фільтр та радіоактивність визначали сцинтиляційним лічильником Microbeta (Wallac).

Результати та обговорення

Сполуки представленого винаходу виявлені як такі, що мають високі спорідненості та потужності стосовно рецептору ГАМА_B , що видно з низьких величин IK_{50} та ЕК_{50} у дослідженнях зв'язування та здухвинної кишки, відповідно. Потужності стосовно інгібування TPHCC були пов'язані зі спорідненістю до, і активністю на, рецепторів ГАМА_B . Побічної дії стосовно ЦНС (як виміряно зменшенням температури тіла у мишей) спостерігали тільки при дуже високих дозах, на відміну від терапевтичних доз при інгібуванні TPHCC у моделях собак. Отже, різниця між терапевтичною дозою (інгібування TPHCC) та дозою, що викликає побічну дію була неочікувано високою.

Формула винаходу

1. Сполука формули I



де R_1 - гідроген або нижчий алкіл;

R_2 - флуоргрупа;

R_3 - гідроген;

R_4 - гідроген;

R_5 - метил, флуорметил, дифлуорметил або трифлуорметил; та її фармацевтично прийнятні солі, сольвати

та стереоізмери.

2. Сполука за п. 1, яка відрізняється тим, що вона є (3-аміно-2-флуорпропіл)(метил)фосфіною кислотою.

3. Сполука за п. 2, яка відрізняється тим, що вона є (2R)-(3-аміно-2-флуорпропіл)(метил)фосфіною кислотою.

4. Сполука за п. 2, яка відрізняється тим, що вона є (2S)-(3-аміно-2-флуорпропіл)(метил)фосфіною кислотою.

5. Сполука за п. 1, яка відрізняється тим, що вона є (3-аміно-2-флуор-1-метилпропіл)(метил)фосфіною кислотою.

6. Сполука за будь-яким з пп. 1-5, призначена для використання у терапії.

7. Сполука за будь-яким з пп. 1-5, яка відрізняється тим, що її використовують у виготовленні медикаменту для інгібування тимчасової релаксації нижнього стравохідного сфінктера.

8. Сполука за будь-яким з пп. 1-5, яка відрізняється тим, що її використовують у виготовленні медикаменту для лікування хвороби шлунково-стравохідний рефлюкс (ШСР).

9. Сполука за будь-яким з пп. 1-5, яка відрізняється тим, що її використовують у виготовленні медикаменту для лікування відривання у дітей.

10. Сполука за будь-яким з пп. 1-5, яка відрізняється тим, що її використовують у виготовленні медикаменту для лікування споріднених з ШСР або неспоріднених з ШСР астми, відрижки, кашлю, болю, звички до кокаїну, гикавки, синдрому подразненого кишечника (СПК), диспепсії, блювоти або сприйняття болю.

11. Спосіб інгібування тимчасової релаксації нижнього стравохідного сфінктера, який полягає в тому, що особі, яка страждає від зазначеного стану, призначають фармацевтичний препарат, який містить сполуку за будь-яким з пп. 1-5.

12. Спосіб лікування хвороби шлунково-стравохідний рефлюкс, який полягає в тому, що особі, яка страждає

від зазначеного стану, призначають фармацевтичний препарат, який містить сполуку за будь-яким з пп. 1-5.

13. Спосіб лікування відригивання у дітей, який полягає в тому, що особі, яка страждає від зазначеного стану, призначають фармацевтичний препарат, який містить сполуку за будь-яким з пп. 1-5.

14. Спосіб лікування споріднених з ШСР або неспоріднених з ШСР астми, відрижки, кашлю, болю, звички до кокаїну, гикавки, СГК, диспепсії, блювоти або сприйняття болю, який полягає в тому, що особі, яка страждає від зазначеного стану, призначають фармацевтичний препарат, який містить сполуку за будь-яким з пп. 1-5.

15. Фармацевтична композиція, яка містить як активний інгредієнт терапевтично прийнятну кількість сполуки за будь-яким з пп. 1-5, як варіант, у поєднанні з розріджувачами, ексципієнтами або інертними носіями.

16. Сполука, вибрана з групи, до складу якої входять:
етил 3-[етокси(метил)фосфорил]-2-флуорпропаноат,
етил (3-аміно-2-флуор-3-оксопропіл)(метил)фосфінат,
етил 3-[етокси(метил)фосфорил]-2-флуорбутаноат,
етил 3-аміно-2-флуор-1-метил-3-оксопропіл(метил)фосфінат,
(2R)-(3-аміно-2-флуорпропіл)фосфінова кислота,
(2R)-3-(добензиламіно)-2-флуор-1-пропанол,
(2R)-3-аміно-2-флуор-1-пропанол,
трет-бутил(2R)-2-флуор-3-гідроксипропілкарбамат,
трет-бутил(2R)-2-флуор-3-іодопропілкарбамат,
(2S)-(3-аміно-2-флуорпропіл)фосфінова кислота,
метил(2S)-3-(добензиламіно)-2-флуорпропаноат,
(2S)-3-(добензиламіно)-2-флуор-1-пропанол,
(2S)-3-аміно-2-флуор-1-пропанол,
трет-бутил(2S)-2-флуор-3-гідроксипропілкарбамат та
трет-бутил(2S)-2-флуор-3-іодопропілкарбамат.

Офіційний бюлетень "Промислова власність". Книга 1 "Винаходи, корисні моделі, топографії інтегральних мікросхем", 2005, N 6, 15.06.2005. Державний департамент інтелектуальної власності Міністерства освіти і науки України.