



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

202066

(11) (B2)

/22/ Přihlášeno 20 05 77
/21/ /PV 3353-77/
/32//31//33/ Právo přednosti
od 21 05 76 /21000/76/
Velká Británie

(51) Int. Cl.³
C 07 F 9/38
A 61 K 31/66

(40) Zveřejněno 31 03 80

(45) Vydáno 15 03 83

(72) Autor vynálezu DINGWALL JOHN GREY dr., BROOKLANDS, BAYLIS ERIC KEITH dr., OFFERTON
a CAMPBELL COLIN DENNIS dr., BEITH /VELKÁ BRITÁNIE/

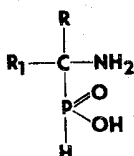
(73) Majitel patentu CIBA-GEIGY AG, BASILEJ /ŠVÝCARSKO/

(54) Způsob přípravy alfa-aminofosforových kyselin

1

Tento vynález se týká způsobu přípravy derivátů alfa-aminofosforových kyselin, které jsou vhodné pro farmaceutické účely.

Způsobem podle vynálezu se připravují alfa-aminofosforové kyseliny obecného vzorce I



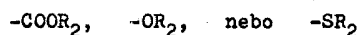
(I)

nebo odpovídající formy obojetného ionu, kde R a R₁ mají tentýž nebo odlišný význam a znamenají atom vodíku, atom deuteria nebo alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkenylovou skupinu s 2 až 6 atomy uhlíku, alkinylovou skupinu s 2 až 6 atomy uhlíku, cykloalkylovou skupinu s 3 až 7 atomy uhlíku, arylovou skupinu s 6 až 10 atomy uhlíku nebo tříčlenný až sedmičlenný heterocyklický kruh obsahující alespoň jeden atom kyslíku, dusíku nebo síry substituovaný popřípadě jednou až třemi hydroxyskupinami nebo alkoxyskupinami s 1 až 3 atomy uhlíku a který může být vázán na aromatické jádro, arylalkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části a s 6 až 10 atomy uhlíku v arylové části, alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku, substituovanou tříčlenným až sedmičlenným heterocyklickým kruhem shora definovaným nebo R a R₁ vytvářejí spolu polymethylenový řetězec se 2 až 7 atomy uhlíku, popří-

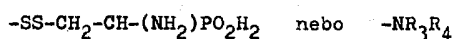
padě přerušeny atomem kyslíku, dusíku nebo síry, a jejich solí s farmaceuticky vhodnými kyseliny nebo báze a jejich všech optických isomerů, za podmínky, že R a R₁ neznamenají oba atom vodíku.

Výraz "nižší" uváděný popřípadě v souvislosti s organickými skupinami nebo sloučeninami znamená, že skupiny nebo sloučeniny mají 1 až 6 atomů uhlíku, s výhodou 1 až 3 atomy uhlíku.

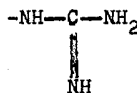
R a R₁, ve významu nižších alkylových skupin, mohou být popřípadě substituovány jednou nebo dvěma skupinami vzorce



kde R₂ znamená atom vodíku nebo nižší alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku, skupinami vzorce

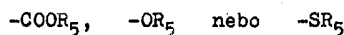


kde R₃ a R₄ jsou stejné nebo různé a znamenají atom vodíku, nižší alkylovou skupinu, nebo R₃ a R₄ tvoří spolu polymethylenový řetězec obsahující až 6 atomů uhlíku, který je popřípadě přerušen atomem kyslíku nebo dusíku. R a R₁ mohou být také popřípadě substituovány skupinami vzorce



nebo atomy halogenu.

Dále mohou být R a R₁ jakožto arylová skupina nebo jakožto heterocyklický kruh nebo arylové skupiny nebo heterocyklický kruh jako substituent nižšího alkylového zbytku substituovány jedním až třemi atomy halogenu skupinou, vzorce



kde R₅ znamená atom vodíku nebo nižší alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku, methylenoxy skupinami, skupinami vzorce



kde R₃ a R₄ mají tentýž nebo různý význam a znamenají atom vodíku, nižší alkylovou skupinu nebo R₃ a R₄ vytvářejí dohromady polymethylenový řetězec obsahující až 6 atomů uhlíku, který je popřípadě přerušen atomem kyslíku nebo dusíku nebo vytvářejí aryloxyskupinu popřípadě substituovanou hydroxylovou skupinou nebo atomem jodu.

V případě, kdy R nebo R₁ znamená nižší alkylovou skupinu, může to být skupina s 1 až 6 atomy uhlíku s přímým nebo rozvětveným řetězcem a může to být například skupina methylová, ethylová, n-propylová, isopropylová, n-butylová, isobutylová, sekundární butylová, terciární butylová, n-amylová, isoamylová nebo n-hexylová skupina. Jestliže R₂ znamená nižší alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku, může to být alkylová skupina s přímým nebo rozvětveným řetězcem a může to být například skupina methylová, ethylová, n-propylová nebo isopropylová skupina.

Jestliže R nebo R₁ znamená skupinu substituovanou atomem halogenu, může být halogenem atom bromu nebo jodu, avšak s výhodou atom fluoru nebo chloru.

Jestliže R nebo R₁ znamená nižší alkenylovou skupinu, může to být alkenylová skupina s 2 až 6 atomy uhlíku s přímým nebo rozvětveným řetězcem a může to být například skupina vinylová, allylová, krotylvá, methallylová, pentenylová nebo hexenylová skupina.

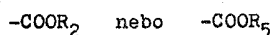
Jestliže R nebo R₁ znamená nižší alkinylovou skupinu, může to být alkinylová skupina s přímým nebo rozvětveným řetězcem s 2 až 6 atomy uhlíku, například skupiny ethinylová, propinylová, butinylová, pentinylová nebo hexinylová skupina.

Jestliže R a R₁ znamená cykloalkylovou skupinu, může to být cykloalkylová skupina se 3 až 7 atomy uhlíku, jako je například skupina cyklopropylová, cyklobutylová, cyklopentylová, cyklohexylová nebo cykloheptylová skupina.

Jestliže R nebo R₁ nebo substituent nižší alkylové skupiny značí arylovou skupinu s 6 až 10 atomy uhlíku, může to být například skupina fenylová, tolylová, xylylová, ethylfenylová, propylfenylová, isopropylfenylová, butylfenylová, isobutylfenylová, sekundární butylfenylová, terciární butylfenylová nebo naftylvá skupina.

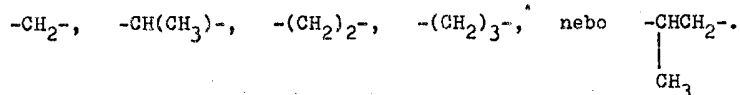
Jestliže R nebo R₁ nebo substituent nižší alkylové skupiny znamená heterocyklický kruh obsahující jeden nebo několik atomů kyslíku, dusíku nebo síry, může to být například kruh aziridinový, trimethylenoxidový, thiofenový, furanový, pyridinový, azepinový, isoxazolový, thiazolový, imidazolový, pyrimidinový, diazepinový, thiadiazolový, triazolový, triazinový, indolový nebo benzofuranový kruh.

Jestliže R nebo R₁ znamená skupinu substituovanou skupinou obecného vzorce

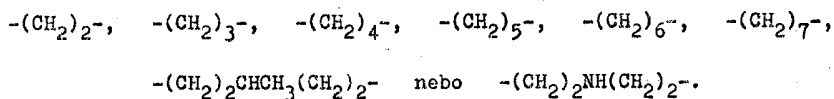


může být skupinou obecného vzorce -COOR₂ nebo -COOR₅ skupina hydroxykarbonylová, methoxykarbonylová, ethoxykarbonylová, propoxykarbonylová nebo isopropoxykarbonylová.

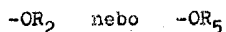
Jestliže R nebo R₁ znamená nižší alkylovou skupinu substituovanou arylovou skupinou s 6 až 10 atomy uhlíku nebo tříčlenným až sedmičlenným heterocyklickým kruhem, může být touto skupinou alkylénová skupina s 1 až 3 atomy uhlíku s přímým nebo rozvětveným řetězcem, jako je například skupina vzorce



Jestliže R a R₁ vytvářejí dohromady polymethylenový řetězec, může to být řetězec vzorce například

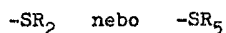


Jestliže R nebo R₁ znamená skupinu substituovanou skupinou obecného vzorce



může být skupinou obecného vzorce -OR₂ nebo -OR₅ hydroxyskupina, methoxyskupina, ethoxyskupina, propoxyskupina nebo isopropoxyskupina.

Jestliže R nebo R₁ znamená skupinu substituovanou skupinou obecného vzorce



může být skupinou obecného vzorce $-SR_2$ nebo $-SR_5$ skupina thiolová, methylthioskupina, ethylthioskupina, propylthioskupina nebo isopropylthioskupina.

Jestliže R nebo R_1 znamená skupinu substituovanou skupinou obecného vzorce



ve které znamená R_3 a R_4 nižší alkylovou skupinu, mohou mít tyto skupiny 1 až 3 atomy uhlíku a přímý nebo rozvětvený řetězec. Skupina obecného vzorce



zahrnuje různé shora uvedené významy a může to být například aminoskupina, methylaminoskupina, dimethylaminoskupina, ethylaminoskupina, diethylaminoskupina, propylaminoskupina, isopropylaminoskupina, dipropylaminoskupina, diisopropylaminoskupina, morfolinová skupina nebo piperidinokupina.

Jestliže R nebo R_1 znamená skupinu substituovanou aryloxyskupinou s 6 až 8 atomy uhlíku, může být aryloxyskupinou fenoxyskupina, tolyloxyskupina, xylyloxyskupina nebo dihydroxyfenoxyskupina.

Solemi sloučenin obecného vzorce I jsou s výhodou adiční soli s terapeuticky vhodnými anorganickými a organickými kyselinami a bázemi.

Sloučeniny, připravené způsobem podle vynálezu, mají hodnotné farmakologické vlastnosti, například jsou antimikrobiálními prostředky, které jsou účinné v nízkých koncentracích (0,8 až 50 $\mu\text{g/ml}$) při inhibici růstu in vitro patogenních bakterií, jako je například *Escherichia coli*, *Enterobacter cloacae* a jiná *Enterobacteria*, *Pseudomonas aeruginosa* a kvasinek, jako je například *Candida albicans* a *tropicalis*. Inhibují prokazatelně růst jak gram-negativních tak kvasinkových bakterií.

Nové sloučeniny jsou účinné také in vivo. Při dávce 15 až 100 mg/kg podané subkutánně nebo orálně například myši chrání 50 % živočichů (ED_{50}) před smrtí způsobenou infekcí letální dávkou patogenních bakterií, například *Klebsiella pneumoniae* nebo *Pseudomonas aeruginosa*.

Nové sloučeniny se mohou podávat chemoterapeuticky buď samotné, nebo v kombinaci s jinými antimikrobiálními látkami. Jinou hodnotnou vlastností sloučenin, připravených způsobem podle vynálezu, je jejich synergická antibakteriální aktivita s jinými antimikrobiálními prostředky, jako je například rifampicin, trimethoprim, D-cykloserin, fluor-D-alanin a amfotericin B.

Nové sloučeniny, připravené způsobem podle vynálezu, mají nízkou toxicitu pro savce a může se jich použít pro ošetřování nemocných zvířat, zvláště savců, jakožto antiseptických látek a pro ochranu materiálů před mikrobiálním napadením.

Vynález se týká především způsobu přípravy sloučenin obecného vzorce I, ve kterých R a R_1 znamená atom vodíku, deuteria, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkenylovou skupinu s 2 až 6 atomy uhlíku, alkinylovou skupinu s 2 až 6 atomy uhlíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku, substituovanou arylovou skupinou s 6 až 10 atomy uhlíku nebo heterocyklickou skupinou již definovanou nebo jejich soli s farmaceuticky vhodnými kyselinami nebo bázemi a jejich všech optických isomerů, s výhradou, že R a R_1 mohou znamenat oba atom vodíku.

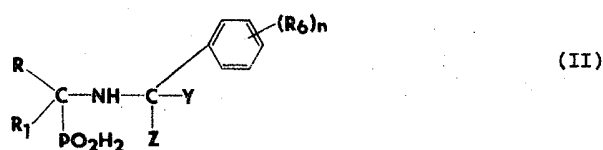
Obzvláště se vynález týká způsobu přípravy sloučenin obecného vzorce I, ve kterých R a R_1 znamená atom vodíku, deuteria, skupinu methylovou, ethylovou, n-propylovou nebo isopropylovou, n-butylovou, isobutylovou, sekundární butylovou, terciární butylovou nebo benzylovou

skupinu, popřípadě substituovanou jednou nebo třemi hydroxyskupinami nebo nižšími alkoxy-
skupinami s 1 až 3 atomy uhlíku, nebo jejich solí s farmaceuticky vhodnými kyselinami nebo
bázemi a jejich všech optických isomerů, s výhradou, že R a R₁ nemohou oba znamenat atom
vodíku.

Zcela zvláště se vynález týká způsobu přípravy sloučenin obecného vzorce I, ve kterých
R znamená methylovou, isopropylovou nebo p-hydroxyfenylovou skupinu a R₁ atom vodíku nebo
methylovou skupinu nebo solí těchto sloučenin s farmaceuticky vhodnými kyselinami nebo bá-
zemi a jejich všech optických isomerů.

Dále zcela zvláště se vynález týká způsobu přípravy sloučenin obecného vzorce I, ve
kterých R znamená methylovou nebo isopropylovou skupinu a R₁ atom vodíku, nebo jejich solí
s farmaceuticky vhodnými kyselinami nebo bázemi a jejich všech optických isomerů.

Sloučeniny obecného vzorce I se připravují tak, že se alfa-aminofosforová kyselina obec-
ného vzorce II



kde

R a R₁ mají shora uvedený význam,

Y znamená atom vodíku nebo skupinu obecného vzorce III



a Z znamená atom vodíku, methylovou skupinu nebo skupinu obecného vzorce IV



kde R₆, R₇ a R₈ mají tentýž nebo různý význam a znamenají atom halogenu jako například
chloru, nebo bromu, alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku nebo alkoxykupinu s 1 až
3 atomy uhlíku a n znamená 0, 1 nebo 2
převede štěpením kyselinou na sůl sloučeniny obecného vzorce I.

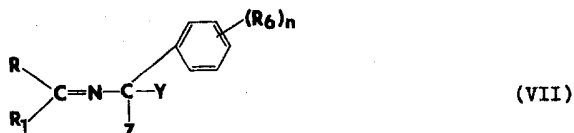
Pak se přítomná silná kyselina odstraní. Štěpení kyselinou se popřípadě může provádět
v přítomnosti sloučeniny, která ochotně reaguje s karboniovými ionty.

Jakékoliv chránicí skupiny R a R₁ se mohou odstranit ve kterémkoliv vhodném stupni
před reakcí, v průběhu reakce nebo po reakci se silnou kyselinou.

S výhodou znamená n nulu, jestliže však představuje n 1 nebo 2, znamená R_6 , R_7 a R_8 s výhodou tutéž skupinu.

Jakožto příklady vhodných silných kyselin se uvádějí například halogenvodíkové kyseliny jako například kyselina bromovodíková, nebo karboxylové kyseliny jako například trifluoroctová a mravenčí. Získané sloučeniny mohou být připraveny ve volné formě, jestliže se použije způsobů běžných u aminokyselin, jako například způsobu používajícího ionexy nebo propylenoxidu.

Sloučeniny obecného vzorce II s výjimkou sloučenin, ve kterých znamená Z atom vodíku jsou nové a připraví se tak, že se nechají reagovat Schiffovy báze obecného vzorce VII

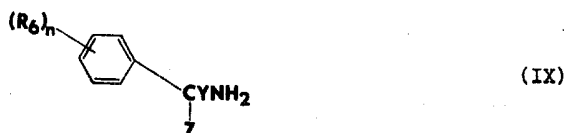


kde R a R_1 , Y, Z, R_6 a n mají shora uvedený význam, s fosforovou kyselinou.

Schiffovy báze obecného vzorce VII se mohou připravit kondensací vhodného aldehydu nebo ketonu obecného vzorce VIII

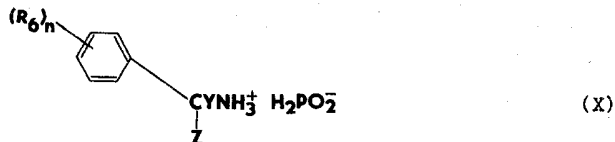


kde R a R_1 mají shora uvedený význam, s aminem obecného vzorce IX



kde Y, Z, R_6 a n mají shora uvedený význam.

Sloučeniny obecného vzorce II se mohou připravovat také tak, že se nechá reagovat vhodný aldehyd nebo keton obecného vzorce VIII s amoniou solí kyseliny fosforné obecného vzorce X



kde Y, Z, R_6 a n mají shora uvedený význam.

Sloučeniny obecného vzorce X jsou nové a dosud nebyly popsány.

Podle podmínek přípravy a podle výchozích látek se získají konečné látky ve volné formě nebo ve formě solí s kyselinami nebo bázemi, které vynález rovněž zahrnuje. Tak se mohou například získat zásadité, neutrální nebo směsné soli, popřípadě také jejich hemihydráty, monohydráty, seskvihydráty nebo polyhydráty. Adiční soli s kyselinami nových sloučenin obecného vzorce I se mohou o sobě známými způsoby převádět na volné sloučeniny, například působením zásaditých prostředků, jako jsou alkálie nebo ionexy. Na druhé straně mohou získané volné báze s organickými nebo anorganickými kyselinami vytvářet soli. Pro přípravu adičních solí s kyselinami se používá zvláště kyselin, při jejichž použití se připraví farmaceuticky použitelné soli. Jako takové kyseliny se například uvádějí kyseliny halogenovodíkové, kyselina sírová, fosforečná, dusičná, alifatické, alicyklické, aromatické nebo heterocyklické karboxylové nebo sulfonové kyseliny, jako je například kyselina mravenčí, octová, propionová, jantarová, glykolová, mléčná, jablečná, vinná, citronová, askorbová, maleinová, hydroxymaleinová nebo pyrohroznová; kyselina fenylactová, benzoová, p-aminobenzoová, anthranilová, p-hydroxybenzoová, salicylová nebo p-aminosalicylová, embonová, methansulfonová, ethansulfonová, hydroxyethansulfonová, ethylensulfonová kyselina; halogénbenzensulfonová, toluensulfonová, naftalensulfonová nebo sulfanilová kyselina; methionin, tryptofan, lysin nebo arginin. Obzvláště vhodnými, opticky aktivními solemi jsou D-forma a L-forma kyseliny vinné, di-o-toluylovinné, mléčné, mandlové nebo kafr-10-sulfonové kyseliny.

Získané volné sloučeniny obecného vzorce I mohou také vytvářet soli s bázemi, jako jsou hydroxidy, uhličitany, hydrogenuhličitany alkalických kovy, jako je například hydroxid lithný, sodný, draselný, uhličitán lithný, sodný, draselný nebo hydrogenuhličitán lithný, sodný, draselný nebo s hydroxidy, uhličitany a hydrogenuhličitany kovů alkalických zemin, jako je hydroxid, uhličitán nebo hydrogenuhličitán vápenatý, hořečnatý nebo také s popřípadě odpovídajícím způsobem substituovanými amoniiovými nebo heterocyklickými bázemi. Obzvláště používanými opticky aktivními bázemi jsou D-forma a L-forma alfa-methylbenzylaminu, brucin, efedrinu a cinchoninu.

Shora uvedených a dalších solí sloučenin obecného vzorce I, jako například pikrátů, se může také používat k čištění získaných volných zásad, přičemž se volné báze převádějí na sůl, která se oddělí a ze solí se pak izoluje volná báze.

V důsledku úzkého vztahu sloučenin obecného vzorce I ve volné formě a ve formě jejich solí, se vždy při uvádění volné sloučeniny také podle významu zároveň myslí odpovídající sůl.

Podle významu R a R_1 mají sloučeniny připravené způsobem podle vynálezu alespoň jedno optické centrum.

Podle počtu asymetrických atomů uhlíku a volby výchozích látek a podmínek přípravy, získají se nové sloučeniny obecného vzorce I ve formě racemátových směsí, ve formě racemátů nebo ve formě optických antipodů.

Směsi racemátů se mohou na základě svých fyzikálně chemických rozdílů svých složek dělit o sobě známým způsobem na čisté racemáty například chromatografií a/nebo frakcionovanou krystalizací.

Čisté racemáty se mohou dělit na diastereomery o sobě známými způsoby, například překrystalováním z opticky aktivního rozpouštědla, pomocí mikroorganismů nebo reakcí s opticky aktivní kyselinou nebo bází, která vytváří soli s racemickou sloučeninou a oddělením solí připravených tímto způsobem, například na základě jejich rozdílné rozpustnosti, a z diastereomerů se mohou antipody uvolnit působením vhodných činidel. Obzvláště obvyklými opticky aktivními kyselinami jsou například D-forma a L-forma kyseliny vinné, di-o-toluylovinné, měselné, mandlové, kafr-10-sulfonové nebo chinové kyseliny. S výhodou se izoluje účinnější z obou antipodů.

Způsobem podle vynálezu je však možno také připravit konečné produkty ve formě čistých racemátů, popřípadě optických antipodů, jestliže se použije výchozí látky, obsahující jeden nebo několik asymetrických atomů uhlíku ve formě čistého racemátu, popřípadě čistého optického antipodu.

Nových účinných látek nebo jejich farmaceuticky vhodných solí je možno používat enterálně, jako orálně nebo rektálně, jakož také parenterálně.

Způsobem podle vynálezu se také mohou připravovat terapeutické přípravky obsahující antimikrobiálně aktivní množství sloučeniny obecného vzorce I nebo její adiční sůl s kyselinou a farmaceuticky vhodný pevný nosič nebo kapalné ředidlo.

Farmaceutické přípravky obsahují alespoň jednu sloučeninu obecného vzorce I jakožto aktivní látku spolu s běžnými farmaceuticky vhodnými nosiči. Typ použitého nosiče závisí ve velké míře na způsobu použití; pro vnější použití, například při desinfekci zdravé pokožky, desinfekci ran a při ošetření dermatos a onemocnění sliznic způsobených bakteriemi se používá zvláště mastí, prášků a tinktur. Masťový základ může být bezvodý, například sestává ze směsi vlnového tuku a měkkého parafinu, nebo může sestávat z vodných emulzí, ve kterých je aktivní složka suspendována. Vhodnými nosiči pro prášky jsou například rýžový škrob a jiné škroby; objemová hmotnost nosiče se může snížit popřípadě například přidáním vysoce disperzní křemičité kyseliny, nebo se může zvýšit přidáním mastku. Tinktura může obsahovat alespoň jednu aktivní složku obecného vzorce I ve vodném ethanolu, zvláště ve 45% a 75% ethanolu, do kterého se popřípadě může přidat 10 až 20 % glycerinu. Roztoků připravených z polyethylenglykolu a jiných běžných zprostředkovačů rozpouštění a také popřípadě z emulgátorů se může použít s obzvláštní výhodou při desinfekci zdravé pokožky. Obsah aktivní látky ve farmaceutických přípravcích pro vnější použití je s výhodou 0,1 až 5 %.

Kloktadla nebo koncentráty pro jejich přípravu a tablety pro pomalé rozpouštění v ústech jsou vhodné pro desinfekci úst a hrtanu. Kloktadla se s výhodou připravují z alkoholických roztoků obsahujících 1 až 5 % aktivní látky, do které se může přidávat glycerin nebo chuťové přísady. Pevné dávkovací jednotky mají s výhodou poměrně vysoký obsah cukru nebo podobných látek a poměrně nízký obsah aktivních látek, například 0,2 až 20 % hmotnostních, jakož také běžné přísady, jako jsou pojidla a chuťové látky.

K desinfekci střev a k orálnímu ošetřování infekcí močového traktu přicházejí v úvahu zvláště pevné dávkovací jednotky, jako jsou tablety, dražé a kapsle, které obsahují s výhodou 10 až 90 % hmotnostních účinné látky obecného vzorce I, umožňující podat denní dávku 0,1 až 2,5 g pro dospělého a vhodnou sníženou dávku pro děti. Tablety a jádra dražé se připravují kombinováním sloučenin obecného vzorce I s pevnými, práškovitými nosiči, jako je laktosa, sacharosa, sorbit, kukuřičný škrob nebo amylopektin, deriváty celulózy nebo želatina, s výhodou za přísady kluzných látek, jako je stearát hořečnatý nebo vápenatý nebo polyethylenglykol vhodné molekulární hmotnosti. Jádra dražé se pak mohou povlékat, například koncentrovaným cukerným roztokem, který také může obsahovat arabskou gumu, mastek a/nebo

kysličník titaničitý, nebo se mohou povlékat laky rozpuštěnými v těkavých rozpouštědlech nebo ve směsích rozpouštědel. Do těchto povlaků se mohou přidávat barviva, například pro rozlišení dávek. Měkké želatinové kapsle a jiné uzavřené kapsle sestávají například ze směsi želatiny a glycerinu a mohou obsahovat například směsi sloučenin obecného vzorce I s polyethylenglykolem. Tvrdé želatinové kapsle obsahují například granuláty aktivní látky s pevným práškovým nosičem, jako je například laktosa, sacharosa, sorbitol, mannit, škroby (například bramborový, kukuřičný nebo amylopektin), deriváty celulózy, želatinu, stearát hořečnatý nebo kyselinu stearovou.

Ve všech formách podání mohou být sloučeniny obecného vzorce I obsaženy jakožto jediná účinná složka nebo mohou být kombinovány s jinými farmakologicky známými aktivními a zvláště antibakteriální a/nebo antimykoticky nebo jinak antimikrobiálně aktivními látkami, například k rozšíření oboru použití. Mohou být například kombinovány s 5,7-dichlor-2-methyl-8-chinolinem nebo s jinými deriváty 8-chinolinu, se sulfamerazinem nebo se sulfafurazolem nebo s jinými deriváty sulfanilamidu, s chloramfenikolem nebo s tetracyklinem nebo s jinými antibiotiky, se 3,4',5-tribromsalicylanilidem nebo s jinými halogenovanými salicylanilidy, s halogenovanými karbanilidy, s halogenovanými benzoxazolony nebo benzoxazolony, s polychlorhydroxydifenylmethany, s halogendihydroxydifenylsulfidy, s 4,4'-dichlor-2-hydroxydifenyletherem nebo s 2,4,4'-trichlor-2-hydroxydifenyletherem nebo s jinými polyhalogenhydroxydifenylethery nebo s baktericidními kvarterními sloučeninami nebo s určitými deriváty dithiokarbamové kyseliny, jako tetramethylthiuramdisulfid nebo s nitrofurany. Může se také používat nosičů, které mají samy příznivé farmakologické působení, například síry jakožto práškového základu nebo stearátu zinečnatého jakožto složky masťového základu.

Sloučeniny obecného vzorce I se také mohou použít k ochraně organických materiálů citlivých k bakteriálnímu nebo jinému mikrobiálnímu napadání. Organickým materiálem může být přírodní nebo syntetický polymerní materiál, proteinové nebo glycidové látky nebo přírodní nebo syntetická vlákna nebo textilní materiály z nich vyrobené.

Následující příklady způsobů přípravy sloučenin obecného vzorce I podle vynálezu objasňují, nijak jej však neomezují. Teploty se uvádějí ve °C.

P ř í k l a d 1

(A) 14,4 g isobutyraldehydu se přidá do 36,6 g benzhydylaminu ve 100 g suchého benzenu při teplotě místnosti za míchání. Zakalená směs se udržuje na teplotě zpětného toku za odlučování vody po dobu čtyř hodin. Po vychladnutí se roztok filtruje k odstranění malého množství pevného podílu a odpaří se, čímž se získá isobutylidenbenzhydylamin.

(B) Fosforená kyselina (100%, 15,8 g) rozpuštěná v absolutním ethanolu se přidá do míchaného roztoku 41,3 g isobutylidenbenzhydylaminu v absolutním ethanolu. Dojde k exothermické reakci. Po jednodinovém stání se reakční směs filtruje a bílá pevná látka se vysuší ve vakuu. Tak se získá DL-1-benzhydylamino-2-methylpropanfosforená kyselina o t. t. 191 °C (za rozkladu).

(C) 25 dílů DL-1-benzhydylamino-2-methylpropanfosforené kyseliny se rychle míchá ve 100 g 60% roztoku bromovodíkové kyseliny po dobu 30 minut a pak se zahřívá na parní lázni po dobu 45 minut. Po ochlazení se olejovitý benzhydylbromid pečlivě extrahuje etherem a vodná kyselá vrstva se odpaří do sucha. Polopevný zbytek se rozpustí ve 40 g ethanolu a přidá se do 10 g propylenoxidu. Filtrací se získá DL-1-amino-2-methylpropanfosforená kyselina o t. t. 198 až 198,5 °C (za rozkladu).

P ř í k l a d 2

(A) 19,8 g isobutyraldehydu a 62,2 g benzhydylamoniumfosforenanu se rozpustí v 75 g ethanolu a směs se zahřívá pod zpětným chladičem po dobu tří hodin. Po ochlazení se směs filtruje, čímž se získá DL-1-benzhydylamino-2-methylpropanfosforená kyselina o t. t. 189 až 192 °C.

(B) 25 g DL-1-benzhydrylamino-2-methylpropanfosfornej kyseliny se míchá ve 100 g 60% bromovodíkové kyseliny po dobu 30 minut a pak se zahřívá na parní lázni po dobu 45 minut. Po ochlazení se olejovitý benzhydrylbromid pečlivě extrahuje etherem a vodná kyselá vrstva se odpaří do sucha. Polopevný zbytek se rozpustí ve 40 g ethanolu a přidá se 10 g propylenoxidu. Filtrací se získá DL-1-amino-2-methylpropanfosforaná kyselina o t. t. 201 až 201,5 °C (za rozkladu).

P ř í k l a d 3

(A) Opakuje se způsob popsaný v příkladu 1A za použití 2-methylbutyraldehydu jakožto výchozí látky místo isobutyraldehydu, čímž se získá v kvantitativním výtěžku 2-methyl-butylidenbenzhydrylamin.

(B) Opakuje se způsob popsaný v příkladu 1B za použití 2-methyl-butylidenbenzhydrylaminu jakožto výchozí látky místo isobutylidenbenzhydrylaminu, čímž se získá benzhydrylamino-2-methylbutanfosforaná kyselina o t. t. 174 až 176 °C.

(C) Opakuje se způsob popsaný v příkladu 1C za použití DL-1-benzhydrylamino-2-methylbutanfosfornej kyseliny jakožto výchozí látky místo DL-1-benzhydrylamino-2-methylpropanfosfornej kyseliny, čímž se získá DL-1-amino-2-methylbutanfosforaná kyselina o t. t. 203 °C (za rozkladu).

P ř í k l a d 4

(A) Opakuje se způsob popsaný v příkladu 1A za použití 3-methylbutyraldehydu jakožto výchozí látky místo isobutyraldehydu, čímž se získá 3-methylbutylidenbenzhydrylamin.

(B) Opakuje se způsob popsaný v příkladu 1B za použití 3-methylbutylidenbenzhydrylaminu jakožto výchozí látky místo isobutylidenbenzhydrylaminu, čímž se získá DL-1-benzhydrylamino-3-methylbutanfosforaná kyselina o t. t. 220 °C.

(C) Opakuje se způsob popsaný v příkladu 1C za použití DL-1-benzhydrylamino-3-methylbutanfosfornej kyseliny jako výchozí látky místo DL-1-benzhydrylamino-2-methylpropanfosfornej kyseliny, čímž se získá DL-1-amino-3-methylbutanfosforaná kyselina o t. t. 222 °C (za rozkladu).

P ř í k l a d 5

(A) Opakuje se způsob popsaný v příkladu 1A za použití n-heptaldehydu jakožto výchozí látky místo isobutyraldehydu, čímž se získá heptylidenbenzhydrylamin.

(B) Opakuje se způsob popsaný v příkladu 1B za použití heptylidenbenzhydrylaminu jako výchozí látky místo isobutylidenbenzhydrylaminu, čímž se získá DL-1-benzhydrylaminoheptanfosforaná kyselina o t. t. 201 až 203 °C.

(C) Opakuje se způsob popsaný v příkladu 1C za použití DL-1-benzhydrylaminoheptanfosfornej kyseliny jako výchozí látky místo DL-1-benzhydrylamino-2-methylpropanfosfornej kyseliny, čímž se získá DL-1-amino-n-heptanfosforaná kyselina o t. t. 208 až 210 °C (za rozkladu).

P ř í k l a d 6

(A) Opakuje se způsob popsaný v příkladu 1A za použití benzaldehydu jakožto výchozí látky místo isobutyraldehydu, čímž se získá benzylidenbenzhydrylamin o t. t. 99 až 101 °C.

(B) Opakuje se způsob popsaný v příkladu 1B za použití benzylidenbenzhydrylaminu jako výchozí látky místo isobutylidenbenzhydrylaminu, čímž se získá DL-1-benzhydrylaminofenylmethanfosforaná kyselina o t. t. 202 až 204 °C.

(C) Opakuje se způsob popsaný v příkladu 1C za použití DL-1-benzhydrylamino-benzylfosfornej kyseliny jako výchozí látky místo DL-1-benzhydrylamino-2-methylpropanfosfornej kyseliny, čímž se získá DL-1-aminofenylmethanfosforaná kyselina o t. t. 239 až 240 °C (za rozkladu).

P ř í k l a d 7

(A) Opakuje se způsob popsáný v příkladu 1A za použití p-chlorbenzaldehydu jakožto výchozí látky místo isobutyraldehydu, čímž se získá p-chlorbenzylidenbenzhydrylamin o t. t. 83 až 84 °C.

(B) Opakuje se způsob popsáný v příkladu 1B za použití p-chlorbenzylidenbenzhydrylaminu jakožto výchozí látky místo isobutylidenbenzhydrylaminu, čímž se získá DL-1-benzhydrylamino-p-chlorfenylmethanfosforová kyselina o t. t. 221 až 222 °C.

(C) Opakuje se způsob popsáný v příkladu 1C za použití DL-1-benzhydrylamino-p-chlorbenzylfosforové kyseliny jakožto výchozí látky místo DL-1-benzhydrylamino-2-methylpropanfosforové kyseliny, čímž se získá DL-1-amino-p-chlorfenylmethanfosforová kyselina o t. t. 228 až 230 °C (za rozkladu).

P ř í k l a d 8

(A) Opakuje se způsob popsáný v příkladu 1A za použití acetonu jakožto výchozí látky místo isobutyraldehydu, čímž se získá methylethylidenbenzhydrylamin.

(B) Opakuje se způsob popsáný v příkladu 1B za použití methylethylidenbenzhydrylaminu jakožto výchozí látky místo isobutylidenbenzhydrylaminu, čímž se získá 1-benzhydrylamino-1-methylethanfosforová kyselina o t. t. 207 až 210 °C.

(C) Opakuje se způsob popsáný v příkladu 1C za použití 1-benzhydrylamino-1-methylethanfosforové kyseliny jako výchozí látky místo DL-1-benzhydrylamino-2-methylpropanfosforové kyseliny, čímž se získá 1-amino-1-methylethanfosforová kyselina o t. t. 242 °C (za rozkladu).

P ř í k l a d 9

(A) Opakuje se způsob popsáný v příkladu 1A za použití cyklopentanonu jakožto výchozí látky místo isobutyraldehydu, čímž se získá cyklopentylidenbenzhydrylamin o t. t. 96 až 100 °C.

(B) Opakuje se způsob popsáný v příkladu 1B za použití cyklopentylidenbenzhydrylaminu jakožto výchozí látky místo isobutylidenbenzhydrylaminu, čímž se získá 1-benzhydrylamino-cyklopentanfosforová kyselina o t. t. 204 až 205 °C.

(C) Opakuje se způsob popsáný v příkladu 1C za použití 1-benzhydrylamino-cyklopentanfosforové kyseliny jakožto výchozí látky místo DL-1-benzhydrylamino-2-methylpropanfosforové kyseliny, čímž se získá 1-aminocyklopentanfosforová kyselina o t. t. 223 až 225 °C.

P ř í k l a d 10

(A) Opakuje se způsob popsáný v příkladu 1A za použití cyklohexanonu jakožto výchozí látky místo isobutyraldehydu, čímž se získá cyklohexylidenbenzhydrylamin o t. t. 71 až 72 °C.

(B) Opakuje se způsob popsáný v příkladu 1B za použití cyklohexylidenbenzhydrylaminu jakožto výchozí látky místo isobutylidenbenzhydrylaminu, čímž se získá 1-benzhydrylamino-cyklohexanfosforová kyselina o t. t. 194 až 196 °C.

(C) Opakuje se způsob popsáný v příkladu 1C za použití 1-benzhydrylamino-cyklohexanfosforové kyseliny jakožto výchozí látky místo DL-1-benzhydrylamino-2-methylpropanfosforové kyseliny, čímž se získá 1-aminocyklohexanfosforová kyselina o t. t. 228 až 229 °C (za rozkladu).

P ř í k l a d 11

(A) Opakuje se způsob popsáný v příkladu 2A za použití n-butyraldehydu jakožto výchozí látky místo isobutyraldehydu, čímž se získá DL-1-benzhydrylamino-butanfosforová kyselina o t. t. 215 až 216 °C.

(B) Opakuje se způsob popsáný v příkladu 2B za použití DL-1-benzhydrylamino-2-methylfosfor-
né kyseliny jakožto výchozí látky místo DL-1-benzhydrylamino-2-methylfosfor-
né kyseliny, čímž se získá DL-1-amino-n-butanfosfor-
ná kyselina o t. t. 236 až 236,5 °C (za rozkladu).

P ř í k l a d 1 2

(A) Opakuje se způsob popsáný v příkladu 2A za použití valeraldehydu jakožto výchozí látky
místo isobutyraldehydu, čímž se získá DL-1-benzhydrylamino-2-methylfosfor-
ná kyselina o t. t. 209 až 210 °C.

(B) Opakuje se způsob popsáný v příkladu 2B za použití DL-1-benzhydrylamino-2-methylfosfor-
né kyseliny jakožto výchozí látky místo DL-1-benzhydrylamino-2-methylfosfor-
né kyseliny, čímž se získá DL-1-amino-n-pentanfosfor-
ná kyselina o t. t. 230 až 232 °C (za rozkladu).

P ř í k l a d 1 3

(A) Opakuje se způsob popsáný v příkladu 2A za použití 2-methylbutyraldehydu jakožto výcho-
zí látky místo isobutyraldehydu, čímž se získá DL-1-benzhydrylamino-2-methylbutanfosfor-
ná kyselina o t. t. 172 až 172,5 °C.

(B) Opakuje se způsob popsáný v příkladu 2B za použití DL-1-benzhydrylamino-2-methylbutan-
fosfor-
né kyseliny jakožto výchozí látky místo DL-1-benzhydrylamino-2-methylfosfor-
né kyseliny, čímž se získá DL-1-amino-2-methylbutanfosfor-
ná kyselina o t. t. 203 až 205 °C (za roz-
kladu).

P ř í k l a d 1 4

(A) Opakuje se způsob popsáný v příkladu 2A za použití 3-methylbutyraldehydu jakožto výcho-
zí látky místo isobutyraldehydu, čímž se získá DL-1-benzhydrylamino-3-methylbutanfosfor-
ná kyselina o t. t. 242 až 245 °C.

(B) Opakuje se způsob popsáný v příkladu 2B za použití DL-1-benzhydrylamino-2-methylfosfor-
né kyseliny jakožto výchozí látky místo DL-1-benzhydrylamino-2-methylfosfor-
né kyseliny, čímž se získá DL-1-amino-3-methylbutanfosfor-
ná kyselina o t. t. 222 až 223 °C (za rozkladu).

P ř í k l a d 1 5

0,5 g čerstvě destilovaného acetaldehydu se přidá do suspenze 2,5 g benzhydrylamoniu-
fosfor-
nanu v 10 g dioxanu při teplotě místnosti a směs se míchá po dobu 15 minut. Směs se
pak pomalu zahřívá na teplotu 50 °C, přičemž dochází k rozpouštění a bezprostředně se vytvo-
ří vločková sraženina. Směs se nechá ochladit na teplotu místnosti za intenzivního míchání,
oranžově žlutý pevný podíl se odfiltruje, promyje se dioxanem a etherem a nakonec malým
množstvím studeného ethanolu, čímž se získá DL-1-benzhydrylaminoethanfosfor-
ná kyselina o t. t. 220 až 221 °C.

7,2 g 1-benzhydrylaminoethanfosfor-
né kyseliny se rychle míchá v 70 g 60% bromovodíkové
kyseliny po dobu 30 minut a pak se zahřívá na parní lázni po dobu 45 minut. Po ochlazení se
olejovitý benzhydrylbromid pečlivě extrahuje etherem a vodná kyselá vrstva se odpaří do su-
cha. Polopevný zbytek se rozpustí v 70 g ethanolu a přidá se 5 g propylenoxidu. Filtraci se
získá DL-1-aminoethanfosfor-
ná kyselina o t. t. 223 až 224 °C.

P ř í k l a d 1 6

(A) 5,8 g čerstvě destilovaného 3-karbomethoxypropionaldehydu v 10 g dioxanu vysušeného so-
díkem se přidává do suspenze 12,4 g benzhydrylamoniu-
fosfor-
nanu v 60 g dioxanu vysušeného
sodíkem při teplotě 100 °C v atmosféře dusíku v průběhu 15 minut. 40 g směsi vody a dioxanu
se odstraní destilací v průběhu přidávání tak, aby teplota zůstávala 100 °C nebo aby byla
vyšší. Vzniklý čirý roztok se ochladí a zředí se stejným objemem alkoholu, čímž se získá
DL-1-benzhydrylamino-3-karbomethoxypropanfosfor-
ná kyselina o t. t. 162 až 164 °C.

(B) 5 g D,L-1-benzhydrylamino-3-karbomethoxypropanfosfornej kyseliny se rychle míchá v 50 g 60% bromovodíkové kyseliny při teplotě 80 °C po dobu čtyř hodin. Po ochlazení se olejovitý benzhydrylbromid extrahuje etherem a vodný podíl se odpaří k suchu. Pevný zbytek se rozpustí v 10 g leďové chladného methanolu a přidá se 5 dílů propylenoxidu, čímž se získá D,L-1-amino-3-karboxypropanfosfornej kyselina o t. t. 162 °C.

Vzorek pevného zbytku podle odstavce (A) se zahřívá na teplotu zpětného toku s isopropanolem po dobu čtyř hodin. Po ochlazení se směs zpracovává propylenoxidem až do ukončení srážení, čímž se získá DL-1-amino-3-karboisopropoxypropanfosfornej kyselina o t. t. 156 °C.

P ř í k l a d 1 7

(A) 12 g čerstvě destilovaného fenylacetaldehydu v 20 g dioxanu vysušeného sodíkem se přidává do suspenze 25 g benzhydrylamoniumfosforanu ve 100 g dioxanu vysušeného sodíkem pod zpětným chladičem a v atmosféře dusíku, jak je popsáno v příkladu 16; odstraní se 60 g směsi dioxanu a vody. Přidá se 50 g alkoholu, čímž se získá D,L-1-benzhydrylamino-2-fenylethanfosfornej kyselina o t. t. 208 °C.

(B) 5 g D,L-1-benzhydrylamino-2-fenylethanfosfornej kyseliny se rozpustí v 50 g bromovodíkové kyseliny a zahřívá se po dobu 1 1/2 hodiny na teplotu 70 °C. Olejovitý benzhydrylbromid se extrahuje etherem a vodný zbytek se odpaří k suchu. Pevný zbytek se rozpustí v 45 dílech ethanolu a přidá se 1,5 dílů propylenoxidu, čímž se získá D,L-1-amino-2-fenylethanfosfornej kyselina o t. t. 227 až 228 °C.

P ř í k l a d 1 8

(A) 10 g čerstvě destilovaného p-methoxyfenylacetaldehydu v 20 g dioxanu vysušeného sodíkem se přidá do suspenze 17 g benzhydrylamoniumfosforanu ve 100 g dioxanu vysušeného sodíkem pod zpětným chladičem v atmosféře dusíku, jak je popsáno v příkladu 16; odstraní se 70 gramů směsi dioxanu a vody. Přidá se 125 g alkoholu, čímž se získá DL-1-benzhydrylamino-2-(4-methoxyfenyl)ethanfosfornej kyselina o t. t. 199 až 200 °C.

(B) 6 g DL-1-benzhydrylamino-2-(4-methoxyfenyl)ethanfosfornej kyseliny se rozpustí ve 40 g bromovodíkové kyseliny a zahřívá se po dobu dvou hodin na teplotu 90 °C. Olejovitý benzhydrylbromid se extrahuje etherem a vodný zbytek se odpaří k suchu. Pevný zbytek (3 g) se rozpustí v 15 g ethanolu a přidají se 3 g propylenoxidu. Při stání se získá DL-1-amino-2-(4-hydroxyfenyl)ethanfosfornej kyselina o t. t. 235 °C.

P ř í k l a d 1 9

Opakuje se způsob popsáný v příkladu 18 za použití čerstvě destilovaného 3,4-dimethoxyfenylacetaldehydu místo p-methoxyfenylacetaldehydu, čímž se získá kyselina DL-1-benzhydrylamino-2-(3,4-dimethoxyfenyl)ethanfosfornej o t. t. 205 °C. Zpracuje se bromovodíkovou kyselinou a propylenoxidem, čímž se získá kyselina DL-1-amino-2-(3,4-dihydroxyfenyl)ethanfosfornej o t. t. 237 až 238 °C.

P ř í k l a d 2 0

Opakuje se způsob popsáný v příkladu 18 za použití 3-methylthiopropionaldehydu místo p-methoxyfenylacetaldehydu, čímž se získá kyselina DL-1-benzhydrylamino-3-methylthiopropionfosfornej o t. t. 207 až 208 °C. Zpracuje se bromovodíkovou kyselinou a propylenoxidem, čímž se získá kyselina DL-1-amino-3-methylthiopropionfosfornej o t. t. 231 °C.

P ř í k l a d 2 1

Opakuje se způsob popsáný v příkladu 18 za použití 3-methylbutan-2-onu místo p-methoxyfenylacetaldehydu, čímž se získá kyselina DL-1-benzhydrylamino-1,2-dimethylpropanfosfornej o t. t. 177 °C. Zpracuje se bromovodíkovou kyselinou a propylenoxidem, čímž se získá kyselina DL-1-amino-1,2-dimethylpropanfosfornej o t. t. 211 °C.

P ř í k l a d 2 2

Opakuje se způsob popsaný v příkladu 18 za použití 2,4-dichlorbenzaldehydu místo p-methoxyfenylacetaldehydu, čímž se získá kyselina DL-1-benzhydrylamino-1-(2,4-dichlorfenyl)methanfosforná o t. t. 204 až 205 °C. Zpracuje se bromovodíkovou kyselinou a propylenoxidem, čímž se získá kyselina DL-1-amino-1-(2,4-dichlorfenyl)methanfosforná o t. t. 244 °C.

P ř í k l a d 2 3

Opakuje se způsob popsaný v příkladu 18 za použití hexahydrobenzaldehydu místo p-methoxyfenylacetaldehydu, čímž se získá kyselina DL-1-benzhydrylamino-1-cyklohexylmethanfosforná o t. t. 199 °C. Zpracuje se bromovodíkovou kyselinou a propylenoxidem, čímž se získá kyselina DL-1-amino-1-cyklohexylmethanfosforná o t. t. 225 °C.

P ř í k l a d 2 4

Opakuje se způsob popsaný v příkladu 18 za použití 2-naftaldehydu místo p-methoxyfenylacetaldehydu, čímž se získá kyselina DL-1-benzhydrylamino-1-(2-naftyl)methanfosforná o t. t. 205 až 207 °C. Zpracuje se bromovodíkovou kyselinou a propylenoxidem, čímž se získá kyselina DL-1-amino-1-(2-naftyl)methanfosforná o t. t. 237 až 239 °C.

P ř í k l a d 2 5

Opakuje se způsob popsaný v příkladu 18 za použití p-methylbenzaldehydu místo p-methoxyfenylacetaldehydu, čímž se získá kyselina DL-1-benzhydrylamino-1-(4-methylfenyl)methanfosforná o t. t. 208 až 209 °C. Zpracuje se bromovodíkovou kyselinou a propylenoxidem, čímž se získá kyselina DL-1-amino-1-(4-methylfenyl)methanfosforná o t. t. 235 °C.

P ř í k l a d 2 6

1 g DL-1-amino-2-methylpropanfosforné kyseliny se míchá s 1 g hydroxidu sodného v 15 g destilované vody až do rozpuštění. Směs se odpaří k suchu a zbytek se míchá s absolutním alkoholem. Pevná látka se odfiltruje a představuje sodnou sůl kyseliny DL-1-amino-2-methylpropanfosforné o t. t. 231 až 233 °C.

P ř í k l a d 2 7

DL-1-amino-2-methylpropanfosforná kyselina se míchá s nadbytkem bromovodíkové kyseliny po dobu 15 minut. Směs se odpaří k suchu a zbytek se promyje acetonem. Pevnou odfiltrovanou látkou je hydrobromid DL-1-amino-2-methylpropanfosforné kyseliny o t. t. 134 až 136 °C (za rozkladu).

P ř í k l a d 2 8

(A) 27,5 g DL-1-amino-2-methylpropanfosforné kyseliny ve 100 g vody se míchá až do rozpuštění. Hodnota pH roztoku se nastaví na 9,5 4-N roztokem hydroxidu sodného a směs se ochladí na teplotu 0 °C. Přidává se 34 g benzylchlorformátu po dobu jedné hodiny a směs se míchá po dobu 6 hodin za udržování hodnoty pH 9,0 až 9,5 periodickým přidáváním 4 N roztoku hydroxidu sodného. Směs se nechá ohřát na teplotu místnosti a pak se promyje etherem. Vodný podíl se pomalu přidá do směsi 120 g vody a 80 g koncentrované chlorovodíkové kyseliny a 400 g ledu. Získaná pevná látka se vysuší a překrystaluje ze systému ethylacetát-petrolether, čímž se získá kyselina DL-1-karbobenzylxyamino-2-methylpropanfosforná o t. t. 108 až 111 °C.

(B) Do 34 g DL-1-karbobenzylxyamino-2-methylpropanfosforné kyseliny v 500 g absolutního ethanolu se při teplotě zpětného toku přidá 15 g (+)-alfa-methylbenzylaminu v 75 g absolutního ethanolu. 22 g (+)-alfa-methylbenzylaminové soli 1-karbobenzylxyamino-2-methylpropanfosforné kyseliny o specifické otáčivosti $[\alpha]_D^{25} -9,5^\circ$ a o t. t. 163 až 168 °C vykristaluje. Tento produkt se překrystalovává z absolutního ethanolu (1 g pevné látky na 15 g alkoholu) až do konstantní t. t. 169 °C a konstantní specifické otáčivosti $[\alpha]_D^{25} -16,4^\circ$ (systém dimethylformamid-voda), 9:1.

(C) Alfa-methylbenzylaminová sůl (-)-1-karbobenzylxyamino-2-methylpropanfosforné kyseliny o $[\alpha]_D^{25} -16,4^\circ$ se míchá s nadbytkem 45 % bromovodíku v kyselině octové při teplotě 0 °C

po dobu jedné hodiny. Přidává se polypropylenoxid až do začátku srážení. K dokonalému vysrážení se přidá ether. Získá se kyselina (-)-1-amino-2-methylpropanfosforová o t. t. 209 °C a specifické otáčivosti $[\alpha]_D^{25} - 3,6^\circ$ (1,5 % ve vodě).

P ř í k l a d 29

(A) Způsob popsáný v příkladu 28 A se opakuje a získá se DL-1-karbobenzylamino-2-methylpropanfosforová kyselina.

(B) Opakuje se způsob popsáný v příkladu 28 B. Matečný loup, získaný po filtraci alfa-methylbenzylaminové soli 1-karbobenzylamino-1-methylpropanfosforové kyseliny o specifické otáčivosti $[\alpha]_D^{25} - 9,5^\circ$ se odpaří do sucha, čímž se získá alfa-methylbenzylaminová sůl 1-karbobenzylamino-2-methylpropanfosforové kyseliny o specifické otáčivosti $[\alpha]_D^{25} + 8^\circ$ a o t. t. 144 až 155 °C. Tento produkt se míchá s nadbytkem zředěné chlorovodíkové kyseliny, čímž se získá 1-karbobenzylamino-2-methylpropanfosforová kyselina o specifické otáčivosti $[\alpha]_D^{25} + 19^\circ$. Zpracuje se (-)-alfa-methylbenzylaminem ve stejném poměru jako podle příkladu 28 B, čímž se získá alfa-methylbenzylaminová sůl 1-karbobenzylamino-2-methylpropanfosforové kyseliny o specifické otáčivosti $[\alpha]_D^{25} + 13,8^\circ$ a t. t. 164 až 167 °C. Tento produkt se překrystalovává z absolutního ethanolu (1 g pevné látky na 15 g alkoholu) až do konstantní t. t. a konstantní specifické otáčivosti, a to do t. t. 169 °C a otáčivosti $[\alpha]_D^{25} + 16,2^\circ$ (systém dimethylformamid-voda 9:1).

(C) Opakuje se způsob popsáný v příkladu 28 C za použití alfa-methylbenzylaminové soli (+)-1-karbobenzylamino-2-methylpropanfosforové kyseliny o specifické otáčivosti $[\alpha]_D^{25} + 16,2^\circ$ místo (-)-isomeru, čímž se získá (+)-1-amino-2-methylpropanfosforová kyselina o specifické otáčivosti $[\alpha]_D^{25} + 3,5^\circ$ (1,5 % ve vodě) a o t. t. 209 °C.

P ř í k l a d 30

Opakuje se způsob popsáný v příkladu 28 (odstavec A, B a C) za použití DL-1-aminoethanfosforové kyseliny místo DL-1-amino-2-methylpropanfosforové kyseliny, čímž se získá (-)-1-aminoethanfosforová kyselina o t. t. 236,5 až 237 °C (za rozkladu).

P ř í k l a d 31

Opakuje se způsob popsáný v příkladu 29 (odstavec A, B a C) za použití DL-1-aminoethanfosforové kyseliny místo DL-1-amino-2-methylpropanfosforové kyseliny, čímž se získá (+)-1-aminoethanfosforová kyselina o t. t. 233,0 až 233,5 °C (za rozkladu).

P ř í k l a d 32

(A) Opakuje se způsob popsáný v příkladu 1A za použití benzylaminu (32 g) místo benzhydrylaminu a isobutyraldehydu (22 g), čímž se získá isobutylidenbenzylamin.

(B) Opakuje se způsob popsáný v příkladu 1B za použití isobutyrylidenbenzylaminu (49 g) místo isobutylidenbenzhydrylaminu, čímž se získá DL-1-benzylamino-2-methylfosforová kyselina o t. t. 220 °C.

(C) Opakuje se způsob popsáný v příkladu 1C za použití DL-1-benzylamino-2-methylpropanfosforové kyseliny místo DL-1-benzhydrylamino-2-methylpropanfosforové kyseliny, čímž se získá DL-1-amino-2-methylpropanfosforová kyselina, stejná jako podle příkladu 1C.

P ř í k l a d 33

Opakuje se způsob popsáný v příkladu 1A, 1B a 1C za použití p,p'-dimethoxybenzhydrylaminu místo benzhydrylaminu, čímž se získá isobutyryliden-p,p'-dimethoxybenzhydrylamin (viz 1A), DL-1-(p,p'-dimethoxybenzhydrylamino)-2-methylpropanfosforová kyselina (viz 1B) a DL-1-amino-2-methylpropanfosforová kyselina stejná jako podle příkladu 1C.

P ř í k l a d 34

Opakuje se způsob popsáný v příkladu 17 za použití p,p'-dimethoxybenzhydrylamoniumfos-

fornanu místo benzhydrylamoniumfosforanu, čímž se získá DL-1-amino-2-fenylethanfosforaná kyselina o t. t. 227 až 228 °C.

P ř í k l a d 3 5

(A) 7,2 g isobutyraldehydu v 15 g dioxanu vysušeného sodíkem se přidá do suspenze 25 g benzhydrylamoniumfosforanu ve 150 g dioxanu vysušeného sodíkem za zpětného toku. Odstraní se 80 g dioxanu a 150 g alkoholu se přidá. Po ochlazení se směs filtruje, čímž se získá DL-1-benzhydrylamino-2-methylpropanfosforaná kyselina o t. t. 189 až 192 °C stejná jako podle příkladu 2A.

(B) 5 g DL-1-benzhydrylamino-2-methylpropanfosforané kyseliny, 5 g anisolu a 50 g trifluor-octové kyseliny se míchá při teplotě místnosti a pak se zahřívá pod zpětným chladičem po dobu 30 minut. Směs se ochladí a nalije se do 100 g vody. Vytvořená olejovitá vrstva se extrahuje etherem a vodná vrstva se odpaří k suchu. Vzniklá bílá pevná látka se míchá s ethanolem a odstraní se filtrací, čímž se získá DL-1-amino-2-methylpropanfosforaná kyselina o t. t. 201 až 202 °C, stejná jako podle příkladu 2B.

P ř í k l a d 3 6

(A) Opakuje se způsob popsáný v příkladu 35 A za použití thiofen-2-aldehydu místo isobutyraldehydu, čímž se získá DL-1-benzhydrylamino-1-(thien-2-yl)methanfosforaná kyselina o t. t. 201 °C.

(B) Opakuje se způsob popsáný v příkladu 35 B za použití DL-1-benzhydrylamino-1-(2-thienyl)methanfosforané kyseliny místo DL-1-benzhydrylamino-2-methylpropanfosforané kyseliny, čímž se získá DL-1-amino-1-(thien-2-yl)methanfosforaná kyselina o t. t. 229 až 230 °C.

P ř í k l a d 3 7

(A) Opakuje se způsob popsáný v příkladu 35 A za použití piperonal(3,4-methylendioxybenzaldehydu) místo isobutyraldehydu, čímž se získá DL-1-benzhydrylamino-1-(3,4-methylendioxyfenyl)methanfosforaná kyselina o t. t. 194 až 195 °C.

(B) Opakuje se způsob popsáný v příkladu 35 B za použití DL-1-benzhydrylamino-1-(3,4-methylendioxyfenyl)methanfosforané kyseliny místo DL-1-benzhydrylamino-2-methylpropanfosforané kyseliny, čímž se získá DL-1-amino-1-(3,4-methylendioxyfenyl)methanfosforaná kyselina o t. t. 235 až 236 °C.

P ř í k l a d 3 8

(A) Opakuje se způsob popsáný v příkladu 35 A za použití 4-dimethylaminobenzaldehydu místo isobutyraldehydu, čímž se získá DL-1-benzhydrylamino-1-(4-dimethylaminofenyl)methanfosforaná kyselina o t. t. 205 °C.

(B) Opakuje se způsob popsáný v příkladu 35 B za použití DL-1-benzhydrylamino-1-(4-dimethylaminofenyl)methanfosforané kyseliny místo DL-1-benzhydrylamino-2-methylpropanfosforané kyseliny, čímž se získá DL-1-amino-1-(4-dimethylaminofenyl)methanfosforaná kyselina o t. t. 223 až 224 °C.

P ř í k l a d 3 9

Opakuje se způsob popsáný v příkladu 35 B za použití DL-1-benzhydrylamino-2-methylpropanfosforané kyseliny a trifluor-octové kyseliny, čímž se získá DL-1-amino-2-methylpropanfosforaná kyselina o t. t. 201 až 202 °C stejná jako podle příkladu 35 B.

P ř í k l a d 4 0

Opakuje se způsob popsáný v příkladu 35 B za použití kyseliny mravenčí (99-100%) místo trifluor-octové kyseliny, čímž se získá DL-1-amino-2-methylpropanfosforaná kyselina o t. t. 201 až 202 °C, stejná jako podle příkladu 35 B.

P ř í k l a d 4 1

(A) Opakuje se způsob popsáný v příkladu 35 A za použití 2,4-dihydroxybenzaldehydu místo isobutyraldehydu, čímž se získá DL-1-benzhydrylamino-1-(2,4-dihydroxyfenyl)methanfosforaná kyselina o t. t. 250 °C.

(B) Opakuje se způsob popsáný v příkladu 35 B za použití DL-1-benzhydrylamino-1-(2,4-dihydroxyfenyl)methanfosforané kyseliny místo DL-1-benzhydrylamino-2-methylpropanfosforané kyseliny, čímž se získá DL-1-amino-1-(2,4-dihydroxyfenyl)methanfosforaná kyselina o t. t. 260 °C (za rozkladu).

P ř í k l a d 4 2

(A) Opakuje se způsob popsáný v příkladu 35 A za použití p-acetamidobenzaldehydu místo isobutyraldehydu, čímž se získá DL-1-benzhydrylamino-1-(4-acetamidofenyl)methanfosforaná kyselina o t. t. 196 až 200 °C.

(B) Opakuje se způsob popsáný v příkladu 35 B za použití DL-1-benzhydrylamino-1-(4-acetamidofenyl)methanfosforané kyseliny místo DL-1-benzhydrylamino-2-methylpropanfosforané kyseliny, čímž se získá DL-1-amino-1-(4-acetamidofenyl)methanfosforaná kyselina. Zpracuje se zředěnou bromovodíkovou kyselinou při teplotě zpětného toku a pak propylenoxidem, čímž se získá DL-1-amino-1-(4-acetamidofenyl)methanfosforaná kyselina.

P ř í k l a d 4 3

(A) Opakuje se způsob popsáný v příkladu 35 A za použití pyridyl-3-aldehydu místo isobutyraldehydu, čímž se získá DL-1-benzhydrylamino-1-pyrid-3-ylmethanfosforaná kyselina o t. t. 129 až 132 °C.

(B) Opakuje se způsob popsáný v příkladu 35 B za použití DL-1-benzhydrylamino-1-pyrid-3-ylmethanfosforané kyseliny místo DL-1-benzhydrylamino-2-methylpropanfosforané kyseliny, čímž se získá acidmonotrifluoracetát DL-1-amino-1-(pyrid-3-yl)methanfosforané kyseliny o t. t. 213 °C.

P ř í k l a d 4 4

Opakuje se způsob popsáný v příkladu 35 B za použití DL-1-benzhydrylamino-2-(3,4-dimethoxyfenyl)ethanfosforané kyseliny (připravené způsobem podle příkladu 19), místo DL-1-benzhydrylamino-2-methylpropanfosforané kyseliny, čímž se získá DL-1-amino-2-(3,4-dimethoxyfenyl)ethanfosforaná kyselina. Zpracuje se 60% bromovodíkem při teplotě 80 °C a pak propylenoxidem, čímž se získá DL-1-amino-2-(3,4-dihydroxyfenyl)ethanfosforaná kyselina o t. t. 237 až 238 °C, stejná jako podle příkladu 19.

P ř í k l a d 4 5

Opakuje se způsob popsáný v příkladu 18 za použití hexen-2-onu (allylacetonu) místo p-methoxyfenylacetaldehydu, čímž se získá DL-1-benzhydrylamino-1-methylpent-4-enfosforaná kyselina o t. t. 180 °C. Zpracuje se bromovodíkovou kyselinou a pak propylenoxidem, čímž se získá DL-1-amino-1-methyl-4-brompentanfosforaná kyselina o t. t. 146 až 148 °C.

P ř í k l a d 4 6

(A) Opakuje se způsob popsáný v příkladu 35 A za použití acetaldehydu místo isobutyraldehydu, čímž se získá DL-1-benzhydrylaminoethanfosforaná kyselina, stejná jako podle příkladu 15.

(B) Opakuje se způsob popsáný v příkladu 35 B za použití DL-1-benzhydrylaminoethanfosforané kyseliny místo DL-1-benzhydrylamino-2-methylpropanfosforané kyseliny, čímž se získá DL-1-aminoethanfosforaná kyselina stejná jako podle příkladu 15.

P ř í k l a d 4 7

(A) Opakuje se způsob popsáný v příkladu 35 A za použití furfuraldehydu místo isobutyraldehydu, čímž se získá DL-1-benzhydrylamino-1-(fur-2-yl)methanfosforaná kyselina o t. t. 193 °C.

(B) Opakuje se způsob popsany v příkladu 35 B za použití DL-1-benzhydrylamino-1-(fur-2-yl)-methanfosfornej kyseliny místo DL-1-benzhydrylamino-2-methylpropanfosfornej kyseliny, čímž se získá DL-1-amino-1-(fur-2-yl)methanfosfornej kyselina o t. t. 221 °C.

P ř í k l a d 4 8

(A) Opakuje se způsob popsany v příkladu 35 A za použití benzyloxyacetaldehydu místo isobutyraldehydu, čímž se získá DL-1-benzhydrylamino-2-benzyloxyethanfosfornej kyselina o t. t. 208 až 211 °C.

(B) Opakuje se způsob popsany v příkladu 35 B za použití DL-1-benzhydrylamino-2-benzyloxyethanfosfornej kyseliny, čímž se získá DL-1-amino-2-hydroxyethanfosfornej kyselina, o t. t. 210 °C (za rozkladu).

P ř í k l a d 4 9

250 g účinné látky se smísí s 550,0 g laktózy a 292,0 g bramborového škrobu, směs se zvlhčí alkoholickým roztokem 8 g želatiny a granuluje se sítem. Po usušení se smísí s 60,0 g bramborového škrobu, 60,0 g mastku, 10 g stearátu hořečnatého a 20,0 g koloidního kysličníku křemičitého, směs se lisuje na 10 000 tablet o hmotnosti vždy 125 mg a s obsahem účinné látky 25 mg, které mají popřípadě dělicí rysku k jemnějšímu přizpůsobení dávkování.

P ř í k l a d 5 0

Ze 100,0 g účinné látky, 379,0 g laktózy a z alkoholického roztoku 6,0 g želatiny se připraví granulát, který se smísí po usušení s 10,0 g koloidního kysličníku křemičitého, se 40,0 g mastku, se 60,0 g bramborového škrobu a s 5,0 g stearátu hořečnatého a lisuje se na 10 000 jader dražé. Tato jádra se pak povléknou koncentrovaným sirupem z 533,5 g krystalické sacharózy, 20,0 g šelaku, 75,0 g arabaké gumy, 250,0 g mastku, 20 g koloidního kysličníku křemičitého a z 1,5 g barviva a usuší se. Získané dražé obsahuje 10 mg účinné látky a má hmotnost 150 mg.

P ř í k l a d 5 1

25,0 g účinné látky a 1975 g jemně třené hmoty pro čípky (např. kakaového másla) se důkladně promísí a pak se roztaví. Míchá se do vzniku homogenní taveniny a z této homogenní taveniny se odlévá 1 000 čípků o hmotnosti 2,0 g. Každý obsahuje 25 mg účinné látky.

P ř í k l a d 5 2

Pro přípravu sirupu s 0,25 % účinné látky se rozpustí ve 3 litrech destilované vody 1,5 litru glycerinu, 42 g methylesteru p-hydroxybenzoové kyseliny, 18 g n-propylesteru p-hydroxybenzoové kyseliny a za mírného zahřívání 25,0 g účinné látky, přidají se 4 litry 70% sorbitového roztoku, 1 000 g krystalické sacharózy, 350 g glukózy a aromatická látka, například 250 g kapalně esence pomerančové kůry, nebo vždy 5 g přírodního citrónového aroma a 5 g směsi obou esencí; zfiltruje se získaný roztok a filtrát se doplní na 10 litrů destilovanou vodou.

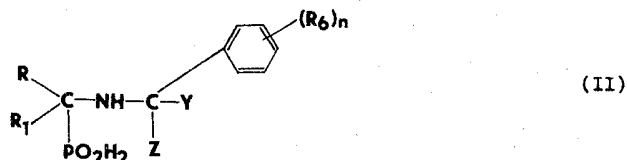
P Ř E D M Ě T V Y N Á L E Z U

1. Způsob přípravy alfa-aminofosfornej kyselin obecného vzorce I



nebo odpovídající formy obojetného ionu, kde R a R₁ mají tentýž nebo odlišný význam a zname-

nají atom vodíku, atom deuteria nebo alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkenylovou skupinu s 2 až 6 atomy uhlíku, alkinylovou skupinu s 2 až 6 atomy uhlíku, cykloalkylovou skupinu s 3 až 7 atomy uhlíku, arylovou skupinu s 6 až 10 atomy uhlíku nebo tříčlenný až sedmičlenný heterocyklický kruh obsahující alespoň jeden atom kyslíku, dusíku nebo síry substituovaný popřípadě jednou až třemi hydroxyskupinami nebo alkoxyskupinami s 1 až 3 atomy uhlíku a který může být vázán na aromatické jádro, arylalkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části a s 6 až 10 atomy uhlíku v arylové části, alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku, substituovanou tříčlenným až sedmičlenným heterocyklickým kruhem shora definovaným nebo R a R₁ vytvářejí spolu polymethylenový řetězec se 2 až 7 atomy uhlíku, popřípadě přerušeny atomem kyslíku, dusíku nebo síry, a jejich soli s farmaceuticky vhodnými kyselinami nebo bázemi a jejich všech optických isomerů, za podmínky, že R a R₁ neznamenají oba atom vodíku, vyznačený tím, že se alfa-aminofosforová kyselina obecného vzorce II



kde

R a R₁ mají shora uvedený význam,

Y znamená atom vodíku nebo skupinu obecného vzorce III



a Z znamená atom vodíku, methylovou skupinu nebo skupinu obecného vzorce IV



kde R₆, R₇ a R₈ mají tentýž nebo různý význam a znamenají atom halogenu jako například chloru nebo bromu, alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku nebo alkoxyskupinu s 1 až 3 atomy uhlíku a n znamená 0, 1 nebo 2

převede štěpením kyselinou na sloučeninu obecného vzorce I a popřípadě se získaná směs racemátů dělí na čisté racemáty a/nebo se získané racemáty dělí na optické antipody a/nebo se získané soli převádějí na volné sloučeniny nebo na jiné soli nebo se získané volné sloučeniny převádějí na své soli.

2. Způsob podle bodu 1 vyznačený tím, že se sloučeniny obecného vzorce II štěpí kyselinou halogenovodíkovou nebo karboxylovou kyselinou.

3. Způsob podle bodu 1 vyznačený tím, že se sloučeniny obecného vzorce II štěpí kyselinou bromovodíkovou.

4. Způsob podle bodu 1 až 3 pro přípravu alfa-aminofosforových kyselin obecného vzorce I, kde R a R₁ znamená atom vodíku, deuteria, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkenylovou skupinu s 2 až 6 atomy uhlíku, alkinylovou skupinu s 2 až 6 atomy uhlíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku substituovanou arylovou skupinou s 6 až 10 atomy uhlíku nebo heterocyklickou skupinou definovanou v bodě 1 nebo jejich soli s farmaceuticky vhodnými

kyselinami nebo bázemi a jejich všech optických isomerů, s výhradou, že R a R₁ nemohou oba znamenat atom vodíku, vyznačený tím, že se alfa-aminofosforová kyselina obecného vzorce II, kde R a R₁ má shora uvedený význam a Y, Z, R_G a n mají význam uvedený v bodu 1, převede štěpením kyselinou na sloučeninu obecného vzorce I a popřípadě se získaná směs racemátů dělí na čisté racemáty a/nebo se získané racemáty dělí na optické antipody a/nebo se získané soli převádějí na volné sloučeniny nebo na jiné soli nebo se získané volné sloučeniny převádějí na své soli.

5. Způsob podle bodu 1 až 3 pro přípravu alfa-aminofosforových kyselin obecného vzorce I, kde R a R₁ znamená atom vodíku, deuteria, skupinu methylovou, ethylovou, n-propylovou nebo isopropylovou, n-butylovou, isobutylovou, sekundární butylovou, terciární butylovou nebo benzylovou skupinu, popřípadě substituovanou jednou nebo třemi hydroxyskupinami nebo alkoxykupinami s 1 až 3 atomy uhlíku, nebo jejich solí s farmaceuticky vhodnými kyselinami nebo bázemi a jejich všech optických isomerů, s výhradou, že R a R₁ nemohou oba znamenat atom vodíku, vyznačený tím, že se alfa-aminofosforová kyselina obecného vzorce II, kde R a R₁ má shora uvedený význam a Y, Z, R_G a n mají význam uvedený v bodu 1 převede štěpením kyselinou na sloučeninu obecného vzorce I a popřípadě se získaná směs racemátů dělí na čisté racemáty a/nebo se získané racemáty dělí na optické antipody a/nebo se získané soli převádějí na volné sloučeniny nebo na jiné soli nebo se získané volné sloučeniny převádějí na své soli.

6. Způsob podle bodu 1 až 3 pro přípravu alfa-aminofosforových kyselin obecného vzorce I, kde R znamená methylovou skupinu nebo isopropylovou skupinu nebo p-hydroxyfenylovou skupinu a R₁ atom vodíku nebo methylovou skupinu nebo solí těchto sloučenin s farmaceuticky vhodnými kyselinami nebo bázemi a jejich všech optických isomerů, vyznačený tím, že se alfa-aminofosforová kyselina obecného vzorce II, kde R a R₁ má shora uvedený význam a Y, Z, R_G a n mají význam uvedený v bodu 1, převede štěpením kyselinou na sloučeninu obecného vzorce I a popřípadě se získaná směs racemátů dělí na čisté racemáty a/nebo se získané racemáty dělí na optické antipody a/nebo se získané soli převádějí na volné sloučeniny nebo na jiné soli nebo se získané volné sloučeniny převádějí na své soli.

7. Způsob podle bodu 1 až 3 pro přípravu alfa-aminofosforových kyselin obecného vzorce I, kde R znamená methylovou nebo isopropylovou skupinu a R₁ atom vodíku nebo jejich solí s farmaceuticky vhodnými kyselinami nebo bázemi a jejich všech optických isomerů, vyznačený tím, že se alfa-aminofosforová kyselina obecného vzorce II, kde R a R₁ má shora uvedený význam a Y, Z, R_G a n mají význam uvedený v bodu 1, převede štěpením kyselinou na sloučeninu obecného vzorce I a popřípadě se získaná směs racemátů dělí na čisté racemáty a/nebo se získané racemáty dělí na optické antipody a/nebo se získané soli převádějí na volné sloučeniny nebo na jiné soli nebo se získané volné sloučeniny převádějí na své soli.