

Ця заявка є частковим продовженням американської патентної заявки №08/665775, поданої 17 червня 1996 року під назвою "Способи лікування раку з застосуванням інгібіторів НААЛАДози".

Винахід стосується нових способів лікування раку, запобігання зростанню ракової клітини, і пригнічення активності ензиму НААЛАДози, шляхом призначення ефективної дози інгібітора НААЛАДози.

Рак простати

Рак простати є однією з поширеніших форм раку і другою за поширеністю причиною смерті чоловіків в Сполучених Штатах. За оцінкою Американського ракового товариства лише в 1996 році було зареєстровано 317100 нових випадків раку простати і 41400 смертних випадків було викликано раком простати. Захворюваність на рак простати зросла від 1980 до 1990 року на 65% і продовжуватиме зростати по мірі вдосконалення діагностичних досліджень і триваліших вікових очікувань. Якщо раніше більшість чоловіків вмирили від інших хвороб до того як в них встигав розвинути раку простати, то зараз, коли чоловіки живуть довше і хвороба має для розвитку більше часу, очікується підвищення захворюваності на рак простати.

В 1993 році повідомлялось про молекулярне клонування Специфічного Мембранного Антигену Простати (ПСМА) як про потенційного маркера карциноми простати, і була висловлена думка, що воно могло допомогти скласти уяву і віднайти деталі стосовно цитотоксичної терапії раку простати. Були описані і клінічно випробувані для діагностування і лікування раку простати ПСМА-антитіла, зокрема ПСМА-антитіла, мічені індієм 111 і трітійем. ПСМА виділяється в епітелії протоків простати, і він є присутнім в сім'яній плазмі, простатичній рідині і сечі. В 1996 році було відкрито, що виділення комплементарної ДНК (к-ДНК) ПСМА є показником активності НААЛАДози.

Інгібітори НААЛАДози

НААГ і НААЛАДоза причетні до певних людських і тваринних патологічних станів, пов'язаних з глутаматними аномаліями і нейротоксикозом. Наприклад, було показано, що інтра-гіпокаммальні ін'єкції НААГ викликали тривалі приступи. Пізніше повідомлялось, що щури, генетично схильні до епілептичних приступів, характерні стійким зростанням базового рівня НААЛАДозної активності. Ці спостереження дають підставу для припущення, що збільшення наявності синаптичного глутамату підвищує схильність до приступів і наводить на думку, що інгібітори НААЛАДози можуть надавати проти-епілептичної активності.

НААГ і НААЛАДоза були також причетні до патогенезу АЛС і до патологічно подібного тваринного захворювання під назвою Успадкована Собака Атрофія М'язів Спини (УСАМС). Було показано, що концентрації НААГ і його метаболітів (НАА, глутамату і аспартату) вдвічі-втричі вищі в спинномозковій рідині хворих на АЛС і собак, уражених на УСАМС. Окрім цього, НААЛАДозна активність значно (вдвічі-втричі) зростає в тканинах спинного мозку померлих хворих на АЛС і собак, уражених на УСАМС. В такому разі інгібітори НААЛАДози можуть стати корисними в клініках для стримування розвитку АЛС в разі, якщо підвищений метаболізм НААГ є відповідальним за зміни в рівнях ЦСФ цих амінокислот і пептидів.

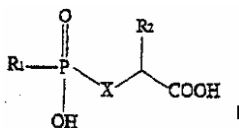
Аномалії в рівнях НААГ і активності НААЛАДози були також зафіксовані в мозку померлих хворих на шизофренію, головним чином в передлобній і лімбічній ділянках.

Описані вище відкриття підказують, що інгібітори НААЛАДози могли б стати корисними при лікуванні глутаматних аномалій. Однак, цей винахід є направлений на вражаюче і неочікуване відкриття, що нові сполуки цього винаходу є не лише ефективними інгібіторами НААЛАДози а й ефективними в лікуванні хвороб простати, зокрема раку простати. Хоча онкологічні данні стосуються клітин раку простати, очікується, що інгібітори НААЛАДози можуть бути однаково ефективними при лікуванні раку інших тканин, де знаходиться ензим НААЛАДози, таких як мозок, нирки і яєчка.

Оскільки було ідентифіковано небагато інгібіторів НААЛАДози, вони застосовувались лише в неклінічних дослідженнях. Приклади таких інгібіторів включають загальні металопротеїдазні інгібітори, такі як о-фенатролін, металічні комшіексони, такі як ЕЖТА і ЕДТА, і пептидні аналоги, такі як кіскалічна кислота і β -НААГ. Зрозуміло, що існує потреба в ідентифікації більшого числа інгібіторів НААЛАДози, зокрема для лікування захворювань простати, таких як рак простати.

Цей винахід стосується нових способів лікування раку, запобігання росту ракової клітини, пригнічення росту клітини раку простати і пригнічення активності ензиму НААЛАДози, в тварині, шляхом призначення ефективної дози інгібітора НААЛАДози.

Кращі інгібітори НААЛАДози містять сполуки формули I



де

R₁ є водень, алкіл з прямим або розгалуженим ланцюгом C₁-C₉, алкенільна група з прямим або розгалуженим ланцюгом C₂-C₉, циклоалкіл C₃-C₉, циклоалкеніл C₅-C₇, або Ar₁;

X є CH₂, O, або N; і

R₂ є алкіл з прямим або розгалуженим ланцюгом C₁-C₉, алкенільна група з прямим або розгалуженим ланцюгом C₂-C₉, циклоалкіл C₃-C₉, циклоалкеніл C₅-C₇, або Ar₁; де зазначені алкілова, алкенілова, циклоалкілова або алілова групи можуть бути при бажанні замінені на карбонову кислоту.

Краще, коли сполука формули I є присутньою в кількості, ефективній для пригнічення активності ензиму НААЛАДози або лікування захворювання простати у тварини.

Цей винахід стосується, крім того, способу пригнічення активності НААЛАДозного ензиму в тварині, включаючи призначення зазначеній тварині ефективної дози сполуки за формулою 1.

Фіг.1 є стовбчастим графіком, що репрезентує зростання клітинної лінії раку простати (ЛНЦАП) в залежності від різних концентрацій кіскалічної кислоти, інгібітору НААЛАДози. Фіг.1 показує вплив 7-денного

лікування кіскалатом на зростання клітин ЛНЦАП. При концентраціях кіскалату від 10nM до 1μM є видимим різке дозозалежне зменшення проліферації клітин ЛНЦАП, на що вказує значне зменшення інкорпорації [3H]тимідину.

Фіг.2 є стовбчастим графіком, що репрезентує зростання клітинної лінії раку простати (ЛНЦАП) в залежності від різних концентрацій 2-(фосфонометил)пентанедіонної кислоти, інгібітора НААЛАДаз. Фіг.2 показує вплив 7-денного лікування 2-(фосфонометил)пентанедіонною кислотою, на зростання клітин ЛНЦАП. При концентраціях 2-(фосфонометил)пентанедіонної кислоти від 100pM до 10nM є видимим різке дозозалежне зменшення проліферації клітин ЛНЦАП, на що вказує значне зменшення інкорпорації [3H]тимідину.

Фіг.3 є лінійним графіком залежності пухлин ЛНЦАП простати людини від щоденного лікування 2-(фосфонометил)пентанедіонною кислотою. Усереднений об'єм індивідуальних пухлин зображений як функція часу від початку лікування. Стовпці погрешностей репрезентують середні статистичні помилки. Лікування протягом шести тижнів 2-(фосфонометил)пентанедіонною кислотою мало як результат значну статистичну відмінність як між контрольною групою і тваринами, котрим щоденно вводили препарат (p=0,04), так і між контрольною групою і тваринами, імплантованими полімером (p=0,02).

Фіг.4 є лінійним графіком залежності відсотку виживання тварин, лікованих ін'єкціями, в залежності від кількості днів. На фіг.4 показано вищий відсоток середнього виживання тварин, ін'єктованих 2-(фосфонометил)пентанедіонною кислотою в суміші з полімером в порівнянні з тваринами, котрі одержували лише внутрішньопухлинні ін'єкції 2-(фосфонометил)пентанедіонної кислоти або контрольний розчин. Графік показує, що 88% тварин, лікованих полімером, лишались живими після 72 днів, і ці тварини мали невеликі пухлини.

Фіг.5 є лінійним графіком залежності росту пухлини від кількості днів, наступних за часто повторюваними клітинними ін'єкціями щурів. Клітини ін'єктувались протягом 84-денного періоду різними дозами 2-(фосфонометил)пентанедіонної кислоти і контрольним розчином. Фіг.5 показує, що зростання пухлини сповільнювалось як функція дози 2-(фосфонометил)пентанедіонної кислоти.

Фіг.6 є лінійним графіком реакції пухлин простати щурів R3327 на щоденне лікування 2-[[[(фенилметил)гідроксифосфініл]метил]пентанедіоною кислотою. Усереднене відношення об'єму індивідуальних пухлин до об'єму на початку лікування (V/V₀) зображене як функція часу. Лікування 2-[[[(фенилметил)гідроксифосфініл]метил]пентанедіоною кислотою протягом 2,5 тижнів мало як результат значну статистичну відмінність між контрольною групою і тваринами, котрим щоденно ін'єктували по 1μг препарату (p=0,02).

Визначення

"Сполука 3" стосується 2-(фосфонометил)пентанедіонної кислоти, інгібітора НААЛАДаз.

"Інгібіція" або "пригнічення" в контексті з ензимами стосується зворотної ензимної інгібіції, такої як компетитивна, безкомпетитивна і некомпетитивна інгібіція. Компетитивну, безкомпетитивну і некомпетитивну інгібіції можна відрізнити за ефектами інгібітору на реакційні кінетики ензиму. Компетитивна інгібіція має місце тоді, коли інгібітор зворотно сполучається з ензимом в такий спосіб, за якого він змагається з нормальною субстанцією за можливість закріпитися на активній позиції.

Спорідненість між інгібітором і ензимом може бути виміряною константою інгібітору K_i, визначену як:

$$K_i = \frac{[E][I]}{[EI]}$$

де [E] є концентрація ензиму, [I] є концентрація інгібітору, а [EI] є концентрація ензимно-інгібіторного комплексу, утвореного реакцією ензиму з інгібітором. За відсутності спеціальних уточнень вживане в цьому описі K_i стосується спорідненості між винайденими сполуками і НААЛАДазою. "IC₅₀" є спорідненим терміном, вживаним для визначення концентрації або кількості сполуки, потрібної для спричинення 50% інгібіції мішеневого ензиму.

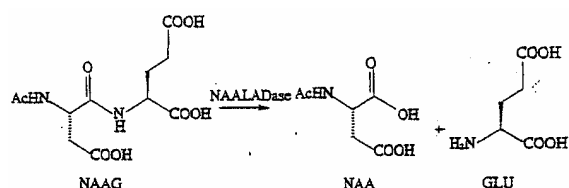
Термін "інгібіція" в контексті росту пухлини або росту пухлинної клітини можна визначити як затриману появу первинних або вторинних пухлин, уповільнений розвиток первинних або вторинних пухлин, зменшення числа випадків появи первинних або вторинних пухлин, уповільнена або зменшена суворість вторинних ефектів захворювання, зупинка росту і регресія пухлин і т.д.

Нарешті, під повною інгібіцією розуміється профілактика.

"НААГ" означає N-ацетил-аспартил-глутамат, важливий пептидний компонент мозку, з рівнями, гідними порівняння з головним інгібуючим нейротрансмітером-гамма-амінобутирічною кислотою (ГАБА). НААГ є специфічний щодо нейронів, присутній в синаптичних пухирцях і вивільнюється в результаті нейрональної стимуляції в певні системи, котрі вважають за глутаматергічні. Дослідження підказують, що НААГ може діяти як нейротрансмітер і/або нейромодулятор в центральній нервовій системі, або як попередник нейротрансмітерного глутамату.

"НААЛАДаз" означає N-ацетильовану α-пов'язану кислотну діпептидазу, мембраннозв'язану металопепсидазу, котра катаболізує НААГ до N-ацетиласпартату (НАА) і глутамату:

Катаболізм НААГ НААЛАДазою



НААЛАДаз виявляє високу спорідненість до НААГ з K_m 540nM. Якщо НААГ є біологічно активним

пептидом, тоді НААПАДаза може слугувати інактиватором синаптичної дії НААГ. Навпаки, якщо НААГ діє як попередник глутамату, основною функцією НААПАДози може бути регуляція наявності синаптичного глутамату.

Термін "фармацевтично прийнятна сіль" стосується солі винайденої сполуки, котра має бажану фармакологічну активність і котра не є небажаною в біологічному, чи в якомусь іншому аспекті. Сіль може бути утвореною з неорганічних кислот, таких як ацетатна, адіпатна, альгінатна, аспартатна, бензоатна, бензеносульфонатна, бісульфат бутіратна, цитратна, камфоратна, камфорсульфонатна, циклопентанепропіонатна, діглюконатна, додецилсульфатна, етаносульфонатна, фумаратна, глюкогоптанонатна, глюцерофосфатна, гемісульфат гептаноатна, гексаноатна, гідрохлорид гідробромідна, гідройодидна, 2-гідроксипетаносульфоноватна, дактатна, малеатна, метаносульфонатна, 2-нафталеносульфонатна, нікотінатна, оксалатна, тіоціанатна, тосилатна і ундеканоатта. Приклади основної солі, включають солі амонію, солі лужних металів, такі як солі натрію і калію, солі лужноземельних металів, такі як солі кальцію і магнію, солі з органічними основами, такі як солі діциклогексиламіну, N-метил-D-глюкаміну, і солі з амінокислотами, такі як аргінін і лізін. Основні азотомісткі групи можуть бути поділені на чотири частини агентами, що включають нижні алкілгаліди, такі як метил, етил, пропіл і бутил хлориди, броміди і йодіди; діалкіл сульфати, такі як діметил, діетил, дібутил і діаміл сульфати; довголанцюгові галіди, такі як денил, лаурил, мірістил і стеарил хлориди, броміди і йодіди; а також аралкіл галіди, такі як бензил і фенетил броміди.

Термін "запобігання" по відношенню до росту пухлини або росту пухлинної клітини означає відсутність росту пухлини або пухлинної клітини, якщо його не було раніше, або ніякого подальшого росту пухлини або росту пухлинної клітини, якщо ріст уже був.

Термін "захворювання простати" стосується раку простати, такого як аденокарцинома або метастатичні раки, станів, характерних аномальним ростом епітеліальних клітин простати, таких як доброякісна гіперплазія простати, і інші стани, що потребують лікування сполуками по цьому винаходу.

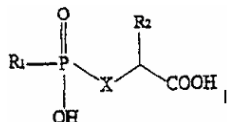
"ПСА" означає Специфічний Антиген Простати, добре відомий маркер раку простати. Це протеїн, продукований клітинами простати і часто присутній в підвищених рівнях в крові чоловіків з раком простати. ПСА співвідноситься з обтяжливістю пухлини, слугує показником ураження метастазами, і надає параметр для відслідковування реакції хворого на рак простати на хірургічне втручання, опромінювання і андрогенозаміщувальну терапію.

"ПСМА" означає Специфічний Антиген Мембрани Простати, потенційний маркер карциноми простати, котрий, як гадають, може слугувати мішенню для виявлення і застосування цитотоксичної терапії для раку простати. ПСМА виділяється в епітелії протоків простати, і він є присутнім в сім'яній плазмі, простатичній рідині і сечі. Було відкрито, що виділення комплементарної ДНК (к-ДНК) ПСМА є показником активності НААПАДози.

Термін "лікування" поширюється на будь-який процес, дію, застосування, терапію і т.п., при яких тварина, включно з людською істотою, є предметом медичної допомоги з метою покращання стану тварини, прямо або опосередковано.

Кращі інгібітори НААПАДози цього винаходу

Винахід стосується сполуки формули I:



або фармацевтично прийнятної солі, гідрату, або їх суміші, де:

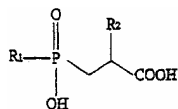
R₁ є водень, C₁-C₉алкіл з прямим або розгалуженим ланцюгом, C₂-C₉ алкенільна група з прямим або розгалуженим ланцюгом, C₃-C₈циклоалкіл, C₅-C₇ циклоалкеніл або Ar₁;

X є CH₂, O, або NR₁, де R₁ визначено вище; і

R₂ є C₁-C₉алкіл з прямим або розгалуженим ланцюгом, C₂-C₉ алкенільна група з прямим або розгалуженим ланцюгом, C₃-C₈циклоалкіл, C₅-C₇циклоадкеніл або Ar₁; де зазначені алкілова, алкенілова, циклоалкілова, циклоалкенілова або арілова групи можуть бути при бажанні замінені на карбонову кислоту.

Відповідно до цього винаходу зазначені алкілові, алкенілові, циклоалкілові або арілові групи можуть бути при бажанні замінені на C₃-C₈циклоалкіл, C₃ або C₅ циклоалкіл, C₅-C₇циклоалкеніл, C₁-C₄алкіл, C₁-C₄алкеніл, гало, гідрокси, карбокси, нітро, трифлюорометил, C₁-C₆алкіл або алкеніл з прямим або розгалуженим ланцюгом, C₁-C₄ алкокси, C₁-C₄ алкенілокси, фенокси, бензилокси, аміно або Ar₁, і де Ar₁ вибрано з групи, що складається з 1-нафтилу, 2-нафтилу, 2-індолилу, 3-індолилу, 4-індолилу, 2-фурилу, 3-фурилу, тетрагідрофурилу, 2-тієнілу, 3-тієнілу, 4-тієнілу, 2-, 3-, або 4-піридилу, або феніл, що має від одного до п'яти замісників, незалежно вибраних з групи, що складається з водню, гало, гідрокси, карбокси, нітро, тріфлюорометилу, C₁-C₆алкілу або алкенілу з прямим або розгалуженим ланцюгом, C₁-C₄алкокси, C₁-C₄ алкенілокси, фенокси, бензилокси, і аміно; або фармацевтично прийнятних солей, гідратів, або їх сумішів.

В кращому втіленні сполуку вибирають з групи формули II:



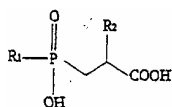
де

R₁ є водень, C₁-C₉алкіл з прямим або розгалуженим ланцюгом, C₂-C₉алкенільна група з прямим або розгалуженим ланцюгом, C₃-C₈ циклоалкіл, C₅-C₇ циклоалкеніл або Ar₁; і

R₂ є C₁-C₉алкіл з прямим або розгалуженим ланцюгом, C₂-C₉алкенільна група з прямим або розгалуженим ланцюгом, C₃-C₈ циклоалкіл, C₅-C₇ циклоалкеніл

або Ar₁; де зазначені алкілова, алкенілова, циклоалкілова, циклоалкенілова або арілова групи можуть бути при бажанні замінені на карбонову кислоту.

В іншому кращому втіленні групи R є або прямими чи розгалуженими аліфатичними замісниками або карбоциклічними замісниками, наприклад сполуками вибраними з групи формули II:



II,

де

R₁ є водень, C₁-C₉алкіл з прямим або розгалуженим ланцюгом, C₂-C₉ алкенільна група з прямим або розгалуженим ланцюгом, C₃-C₈циклоалкіл, C₅-C₇ циклоалкеніл, 1-нафтил, 2-нафтил або феніл; і

R₂ є C₁-C₉алкіл з прямим або розгалуженим ланцюгом, C₂-C₉ алкенільна група з прямим або розгалуженим ланцюгом, C₃-C₈ циклоалкіл, C₅-C₇ циклоалкеніл,

1-нафтил, 2-нафтил або феніл, де зазначені алкілова, алкенілова, циклоалкілова, циклоалкенілова, 1-нафталова, 2-нафтилова або фенілова групи можуть бути при бажанні замінені на карбонову кислоту.

Найкращі для використання сполуки, в котрих R₁ є або прямою чи розгалуженою аліфатичною групою, або карбоциклічною групою, R₂ є етил, заміснений на карбоксилічну кислоту, і X є CH₂, вибирають з групи, котра складається з:

- 2-[[металгідроксифосфініл]метил]пентанедіонової кислоти,
- 2-[[етилгідроксифосфініл]метил]пентанедіонової кислоти,
- 2-[[пропилгідроксифосфініл]метил]пентанедіонової кислоти,
- 2-[[бутилгідроксифосфініл]метил]пентанедіонової кислоти,
- 2-[[циклогексилгідроксифосфініл]метил]пентанедіонової кислоти,
- 2-[[циклогексил]метилгідроксифосфініл]метил]пентанедіонової кислоти,
- 2-[[фенілгідроксифосфініл]метил]пентанедіонової кислоти,
- 2-[[бензилгідроксифосфініл]метил]пентанедіонової кислоти,
- 2-[[фенилетилгідроксифосфініл]метил]пентанедіонової кислоти,
- 2-[[фенилпропидгідроксифосфініл]метил]пентанедіонової кислоти,
- 2-[[фенилбутилгідроксифосфініл]метил]пентанедіонової кислоти,
- 2-[[4-метилбензил]гідроксифосфініл]метил]пентанедіонової кислоти,
- 2-[[4-флюоробензил]гідроксифосфініл]метил]пентанедіонової кислоти,
- 2-[[2-флюоробензил]гідроксифосфініл]метил]пентанедіонової кислоти,
- 2-[[пентафлюоробензил]гідроксифосфініл]метил]пентанедіонової кислоти,
- 2-[[метоксибензил]гідроксифосфініл]метил]пентанедіонової кислоти,
- 2-[[4-флюорофеніл]гідроксифосфініл]метил]пентанедіонової кислоти,
- 2-[[((гідрокси)фенілметил)гідроксифосфініл]метил]пентанедіонової кислоти,
- 2-[[3-метилбензил]гідроксифосфініл]метил]пентанедіонової кислоти,
- 2-(фосфометил)пентанедіонової кислоти,
- 2-[[3-трифлюорометилбензил]гідроксифосфініл]метил]пентанедіонової кислоти,
- 2-[[2,3,4-триметоксифеніл]гідроксифосфініл]метил]пентанедіонової кислоти,
- 2-[[3-метилбензил]гідроксифосфініл]метил]пентанедіонової кислоти,
- 2-[[1-нафтил]гідроксифосфініл]метил]пентанедіонової кислоти,
- 2-[[2-нафтил]гідроксифосфініл]метил]пентанедіонової кислоти,
- 2-[[1-нафтил]етилгідроксифосфініл]метил]пентанедіонової кислоти,
- 2-[[2-нафтил]етилгідроксифосфініл]метил]пентанедіонової кислоти,
- 2-[[1-нафтил]пропилгідроксифосфініл]метил]пентанедіонової кислоти,
- 2-[[2-нафтил]пропилгідроксифосфініл]метил]пентанедіонової кислоти,
- 2-[[1-нафтил]бутилгідроксифосфініл]метил]пентанедіонової кислоти,
- 2-[[2-нафтил]бутилгідроксифосфініл]метил]пентанедіонової кислоти, і
- 2-[[фенилпроп-2-еніл]гідроксифосфініл]метил]пентанедіонової кислоти.

Найкращі для застосування сполуки, в котрих R₁ є або прямою чи розгалуженою аліфатичною групою, або карбоциклічною групою, R₂ є етил, заміснений на карбонову кислоту, і X є CH₂, вибирають з групи, котра складається з:

- 2-[[бензилгідроксифосфініл]метил]пентанедіонової кислоти,
- 2-[[фенілгідроксифосфініл]метил]пентанедіонової кислоти,
- 2-[[((гідрокси)фенілметил)гідроксифосфініл]метил]пентанедіонової кислоти,
- 2-[[бутилгідроксифосфініл]метил]пентанедіонової кислоти,
- 2-[[3-метилбензил]гідроксифосфініл]метил]пентанедіонової кислоти,

2-[(3-фенилпропилгідроксифосфініл)метил]пентанедіонової кислоти,
 2-[(4-флюорофенил)гідроксифосфініл]метил]пентанедіонової кислоти,
 2-[(метилгідроксифосфініл)метил]пентанедіонової кислоти,
 2-[(фенилетилгідроксифосфініл)метил]пентанедіонової кислоти,
 2-[(4-метилбензил)гідроксифосфініл]метил]пентанедіонової кислоти,
 2-[(4-флюоробензил)гідроксифосфініл]метил]пентанедіонової кислоти,
 2-[(4-метоксибензил)гідроксифосфініл]метил]пентанедіонової кислоти,
 2-[(2-флюоробензил)гідроксифосфініл]метил]пентанедіонової кислоти,
 2-[(пентафлюоробензил)гідроксифосфініл]метил]пентанедіонової кислоти,
 2-(фосфометил)пентанедіонової кислоти, і

2-[(3-трифлюорометилбензил)гідроксифосфініл]метил]пентанедіонової кислоти.

Найкращі для застосування сполуки, в котрих R_1 є або прямою чи розгалуженою аліфатичною групою, або карбодакличною групою, R_2 є фенил, і X є CH_2 , вибирають з групи, котра складається з:

3-(метилгідроксифосфініл)-2-фенилпропанової кислоти,
 3-(етилгідроксифосфініл)-2-фенилпропанової кислоти,
 3-(пропилгідроксифосфініл)-2-фенилпропанової кислоти,
 3-(бутилгідроксифосфініл)-2-фенилпропанової кислоти,
 3-(циклогексилгідроксифосфініл)-2-фенилпропанової кислоти,
 3-((циклогексил)метилгідроксифосфініл)-2-фенилпропанової кислоти,
 3-(фенилгідроксифосфініл)-2-фенилпропанової кислоти,
 3-(бензилгідроксифосфініл)-2-фенилпропанової кислоти,
 3-(фенилетилгідроксифосфініл)-2-фенилпропанової кислоти,
 3-(фенилпропилгідроксифосфініл)-2-фенилпропанової кислоти,
 3-(фенилбутилгідроксифосфініл)-фенилпропанової кислоти,
 3-[(2,3,4-триметоксифенил)-3-гідроксифосфініл]-2-фенилпропанової кислоти,
 3-[(1-нафтил)гідроксифосфініл]-2-фенилпропанової кислоти,
 3-[(2-нафтил)гідроксифосфініл]-2-фенилпропанової кислоти,
 3-[(1-нафтил)метилгідроксифосфініл]-2-фенилпропанової кислоти,
 3-[(2-нафтил)металгідроксифосфініл]-2-фенилпропанової кислоти,
 3-[(1-нафтил)еталгідроксифосфініл]-2-фенилпропанової кислоти,
 3-[(2-нафтил)еталгідроксифосфініл]-2-фенилпропанової кислоти,
 3-[(1-нафтил)пропилгідроксифосфініл]-2-фенилпропанової кислоти,
 3-[(2-нафтил)пропилгідроксифосфініл]-2-фенилпропанової кислоти,
 3-[(1-нафтил)бутилгідроксифосфініл]-2-фенилпропанової кислоти,
 3-[(2-нафтил)бутилгідроксифосфініл]-2-фенилпропанової кислоти,
 3-[фенилпроп-2-енілгідроксифосфініл]-2-фенилпропанової кислоти.

Хоч це не накладає якихось обмежень на будь-який з різновидів, найкращим з них є: 2-[[бензилгідроксифосфініл]метил]пентанедіонова кислота, в котрій R_1 є або прямою чи розгалуженою аліфатичною групою, або карбоцикличною групою, R_2 є етил, замінний на карбонову кислоту, і X є CH_2 .

Інші кращі сполуки цього винаходу вибираються з групи, що складається з: гідроксифосфінільних похідних, в котрих X є CH_2 , R_1 є або прямою чи розгалуженою аліфатичною групою, або карбоцикличною групою, R_2 є C_2 - C_8 алкіловий або алкеніловий ланцюг, заміщений на карбонову кислоту. Приклади цих різновидів включають:

2-((метилгідроксифосфініл)метил]гексанедіонову кислоту,
 2-[(бензилгідроксифосфініл)метил]гексанедіонову кислоту,
 2-[(метилгідроксифосфініл)метил]гептанедіонову кислоту,
 2-[(бензилгідроксифосфініл)метил]гептанедіонову кислоту,
 2-[(метилгідроксифосфініл)метил]октанедіонову кислоту,
 2-[(бензилгідроксифосфініл)метил]октанедіонову кислоту,
 2-[(метилгідроксифосфініл)метил]нонанедіонову кислоту,
 2-[(бензилгідроксифосфініл)метал]нонанедіонову кислоту,
 2-[(метилгідроксифосфініл)метил]деканедіонову кислоту,
 2-[(бензилгідроксифосфініл)метил]деканедіонову кислоту.

Інші кращі сполуки вибираються з групи, що складається з: гідроксифосфінільних похідних, в котрих X є CH_2 , R_1 є бензил, а R_2 є або прямою чи розгалуженою аліфатичною групою, або карбоцикличною групою. Приклади цих різновидів включають:

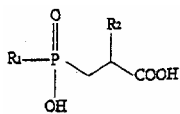
3-(бензилгідроксифосфініл)-2-метилпропанову кислоту,
 3-(бензилгідроксифосфініл)-2-етилпропанову кислоту,
 3-(бензилгідроксифосфініл)-2-пропилпропанову кислоту,
 3-(бензилгідроксифосфініл)-2-бутилпропанову кислоту,
 3-(бензилгідроксифосфініл)-2-циклогексилпропанову кислоту,
 3-(бензилгідроксифосфініл)-2-(циклогексил)метилпропанову кислоту,
 3-(бензилгідроксифосфініл)-2-фенилпропанову кислоту,
 3-(бензилгідроксифосфініл)-2-бензилпропанову кислоту,
 3-(бензилгідроксифосфініл)-2-фенилетилпропанову кислоту,
 3-(бензилгідроксифосфініл)-2-фенилпропилпропанову кислоту,
 3-(бензилгідроксифосфініл)-2-фенилбутилпропанову кислоту,
 3-(бензилгідроксифосфініл)-2-(2,3,4-триметоксифенил)пропанову кислоту,
 3-(бензилгідроксифосфініл)-2-(1-нафтил)пропанову кислоту,
 3-(бензилгідроксифосфініл)-2-(2-нафтил)пропанову кислоту,

Найкращі для використання сполуки, в яких R_1 є зазначеною алкіловою, алкеніловою, циклоаліловою або ароматичною групою, заміщеною на гетероциклічну групу, R_2 є етил, заміщений на карбонову кислоту, і X є галоген, вибирають з групи, що складається з:

Найкращі для використання сполуки, в яких R_1 є зазначеною алкідовою, алкеніловою, циклоалкідовою або ариловою групою, заміщеною на гетероциклічну групу; R_2 є феніл і X є CH_2 , вибирають з групи, що складається з:

Найкращі для використання сполуки, в яких R_1 є бензил, R_2 є зазначеною алкіловою, алкеншовою, циклоалкіловою або аріловою групою, заміщувана на гетероциклічну групу, і X є CH_2 , вибирають з групи, що складається з:

3-(бензилгідроксифосфініл)-2-(3-тієніл)етилпропанової кислоти,
 3-(бензилгідроксифосфініл)-2-(3-тієніл)пропилпропанової кислоти,
 В іншому кращому втіленні R-групи є гетероциклічними замінниками, показаними на прикладі сполук, вибраних з групи, що має формулу II:



II.

де

R₁ є Ar₁; i

R₂ є C₁-C₉ з алкіл з прямим або розгалуженим ланцюгом, C₂-C₉ алкенідьна група з прямим або розгалуженим ланцюгом, C₃-C₈циклоалкіл, C₅-C₇циклоалкеніл або Ar₁; де зазначені аякілова, алкенілова, циклоалкілова, циклоалкеншова або арілова групи можуть бути при бажанні замінені на карбонову кислоту.

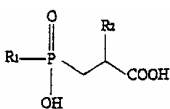
Найкращі для використання сполуки, в яких R₁ є гетероциклічною групою, R₂ є етилом, заміщуваним на карбонову кислоту, і X є CH₂, вибирають з групи, що складається з:

- 2-[[[(2-піридил)гідроксифосфініл]метил]пентанедіонової кислоти,
- 2-[[[(3-піридил)гідроксифосфініл]метил]пентанедіонової кислоти,
- 2-[[[(4-піридил)гідроксифосфініл]метил]пентанедіонової кислоти,
- 2-[[[(тетрагідрофураніл)гідроксифосфініл]метил]пентанедіонової кислоти,
- 2-[[[(2-індолил)гідроксифосфініл]метил]пентанедіонової кислоти,
- 2-[[[(3-індолил)гідроксифосфініл]метил]пентанедіонової кислоти,
- 2-[[[(4-індолил)гідроксифосфініл]метил]пентанедіонової кислоти,
- 2-[[[(2-тієніл)гідроксифосфініл]метил]пентанедіонової кислоти,
- 2-[[[(3-тієніл)гідроксифосфініл]метил]пентанедіонової кислоти, і
- 2-[[[(4-тієніл)гідроксифосфініл]метил]пентанедіонової кислоти

Сполуки відповідно до цього винаходу, в яких R₁ є гетероциклічною групою, R₂ є фенилом, заміщуваним на карбонову кислоту, і X є CH₂, вибирають з групи, що складається з:

- 3-[[[(2-піридил)гідроксифосфініл]-2-фенилпропанової кислоти,
- 3-[[[(3-піридил)гідроксифосфініл]-2-фенилпропанової кислоти,
- 3-[[[(4-піридил)гідроксифосфініл]-2-фенилпропанової кислоти,
- 3-[[[(тетрагідрофураніл)гідроксифосфініл]-2-фенилпропанової кислоти,
- 3-[[[(2-індолил)гідроксифосфініл]-2-фенилпропанової кислоти,
- 3-[[[(3-індолил)гідроксифосфініл]-2-фенилпропанової кислоти,
- 3-[[[(4-індолил)гідроксифосфініл]-2-фенилпропанової кислоти,
- 3-[[[(2-тієніл)гідроксифосфініл]-2-фенилпропанової кислоти,
- 3-[[[(3-тієніл)гідроксифосфініл]-2-фенилпропанової кислоти, і
- 3-[[[(4-тієніл)гідроксифосфініл]-2-фенилпропанової кислоти.

Краще також вибирати сполуки з групи формули II:



II.

де

R₁ є водень, C₁-C₉алкіл з прямим або розгалуженим ланцюгом, C₂-C₉ алкенільна група з прямим або розгалуженим ланцюгом, C₃-C₈циклоалкіл, C₅-C₇ циклоалкеніл або Ar₁; i

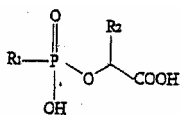
R₂ є Ar₁; де зазначена арілова група може бути при бажанні заміщена на карбонову кислоту.

Окремі різновиди, в яких R₂ є гетероциклічним, можуть бути легко виготовленими і застосованими особами з звичайною професійною підготовкою відповідно до настанов, викладених в цьому описі і відомих спеціалістам.

Сполуки, в яких R₁ є бензилом, R₂ є гетероциклічним і X є CH₂, вибирають з групи, що складається з:

- 3-(бензилгідроксифосфініл)-2-(2-піридил)пропанової кислоти,
- 3-(бензилгідроксифосфініл)-2-(3-піридил)пропанової кислоти,
- 3-(бензилгідроксифосфініл)-2-(4-піридил)пропанової кислоти,
- 3-(бензилгідроксифосфініл)-2-(тетрагідрофураніл)пропанової кислоти,
- 3-(бензилгідроксифосфініл)-2-(2-індолил)пропанової кислоти,
- 3-(бензилгідроксифосфініл)-2-(3-індолил)пропанової кислоти,
- 3-(бензилгідроксифосфініл)-2-(4-індолил)пропанової кислоти,
- 3-(бензилгідроксифосфініл)-2-(2-тієніл)пропанової кислоти,
- 3-(бензилгідроксифосфініл)-2-(3-тієніл)пропанової кислоти, і
- 3-(бензилгідроксифосфініл)-2-(4-тієніл)пропанової кислоти.

Кращі сполуки вибирають також з формули III:



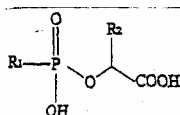
III,

де

R_1 є водень, C_1 - C_9 алкіл з прямим або розгалуженим ланцюгом, C_2 - C_9 алкенільна група з прямим або розгалуженим ланцюгом, C_3 - C_8 циклоалкіл, C_5 - C_7 циклоалкеніл, або Ar_1 ; і

R_2 є C_1 - C_9 алкіл з прямим або розгалуженим ланцюгом, C_2 - C_9 алкенільна група з прямим або розгалуженим ланцюгом, C_3 - C_8 циклоалкіл, C_5 - C_7 циклоалкеніл, або Ar_1 , де зазначені алкідова, алкенілова, циклоалкідова, циклоалкенілова, або арілова групи можуть бути при бажанні заміщені на карбонову кислоту.

В іншому кращому втіленні R-групи є прямими, розгалуженими або карбоциклічними замісниками, показаними на прикладі сполук, вибраних з групи формули III:



III,

де

R_1 є водень, C_1 - C_9 алкіл з прямим або розгалуженим ланцюгом, C_2 - C_9 алкенільна група з прямим або розгалуженим ланцюгом, C_3 - C_8 циклоалкіл, C_5 - C_7 циклоалкеніл, 1-нафтил, 2-нафтил, або феніл; і

R_2 є C_1 - C_9 алкіл з прямим або розгалуженим ланцюгом, C_2 - C_9 алкенільна група з прямим або розгалуженим ланцюгом, C_3 - C_8 циклоалкіл, C_5 - C_7 циклоалкеніл, 1-нафтил, 2-нафтил, або феніл; де зазначені алкідова, алкенілова, циклоалкідова, циклоалкенілова, 1-нафтилова, 2-нафтилова, або фенілова групи можуть бути при бажанні заміщені на карбонову кислоту.

Найкращі сполуки формули III цього винаходу, де R_1 є прямою або розгалуженою аліфатичною групою, або карбоциклічною групою, а R_2 є етилом, заміщеним на карбонову кислоту, вибираються з групи, що складається з:

- 2-[[метилгідроксифосфініл]окси]пентанедіонової кислоти,
- 2-[[етилгідроксифосфініл]окси]пентанедіонової кислоти,
- 2-[[пропилгідроксифосфініл]окси]пентанедіонової кислоти,
- 2-[[бутилгідроксифосфініл]окси]пентанедіонової кислоти,
- 2-[[циклогексилгідроксифосфініл]окси]пентанедіонової кислоти,
- 2-[[циклогексил]метилгідроксифосфініл]окси]пентанедіонової кислоти,
- 2-[[фенілгідроксифосфініл]окси]пентанедіонової кислоти,
- 2-[[бензилгідроксифосфініл]окси]пентанедіонової кислоти,
- 2-[[фенилетилгідроксифосфініл]окси]пентанедіонової кислоти,
- 2-[[фенилпропилгідроксифосфініл]окси]пентанедіонової кислоти,
- 2-[[фенилбутилгідроксифосфініл]окси]пентанедіонової кислоти,
- 2-[[4-метилбензил]гідроксифосфініл]окси]пентанедіонової кислоти,
- 2-[[4-флюоробензил]гідроксифосфініл]окси]пентанедіонової кислоти,
- 2-[[2-флюоробензил]гідроксифосфініл]окси]пентанедіонової кислоти,
- 2-[[пентафлюоробензил]гідроксифосфініл]окси]пентанедіонової кислоти,
- 2-[[метоксибензил]гідроксифосфініл]окси]пентанедіонової кислоти,
- 2-[[4-флюорофеніл]гідроксифосфініл]окси]пентанедіонової кислоти,
- 2-[[((гідрокс)фенілметил)гідроксифосфініл]окси]пентанедіонової кислоти,
- 2-[[3-метилбензил]гідроксифосфініл]окси]пентанедіонової кислоти,
- 2-[(фосфоно)окси]пентанедіонової кислоти,
- 2-[[3-трифлюорометилбензил]гідроксифосфініл]окси]пентанедіонової кислоти,
- 2-[[2,3,4-триметоксифеніл]гідроксифосфініл]окси]пентанедіонової кислоти,
- 2-[[1-нафтил]гідроксифосфініл]окси]пентанедіонової кислоти,
- 2-[[2-нафтил]гідроксифосфініл]окси]пентанедіонової кислоти,
- 2-[[1-нафтил]метилгідроксифосфініл]окси]пентанедіонової кислоти,
- 2-[[2-нафтил]метилгідроксифосфініл]окси]пентанедіонової кислоти,
- 2-[[1-нафтил]етилгідроксифосфініл]окси]пентанедіонової кислоти,
- 2-[[2-нафтил]етилгідроксифосфініл]окси]пентанедіонової кислоти,
- 2-[[1-нафтил]пропилгідроксифосфініл]окси]пентанедіонової кислоти,
- 2-[[2-нафтил]пропилгідроксифосфініл]окси]пентанедіонової кислоти,
- 2-[[1-нафтил]бутилгідроксифосфініл]окси]пентанедіонової кислоти,
- 2-[[2-нафтил]бутилгідроксифосфініл]окси]пентанедіонової кислоти, і
- 2-[[фенілпроп-2-еніл]гідроксифосфініл]окси]пентанедіонової кислоти.

Найкращі сполуки формули III цього винаходу, де R_1 є прямою або розгалуженою аліфатичною групою, або карбоциклічною групою, а R_2 є етилом, заміщеним на карбонову кислоту, вибираються з групи, що

складається з:

- 2-[(бензилгідроксифосфініл)окси]пентанедіонової кислоти,
- 2-[(фенилгідроксифосфініл)окси]пентанедіонової кислоти,
- 2-[[[(гідрокси)фенилметил]гідроксифосфініл]окси]пентанедіонової кислоти,
- 2-[(бутилгідроксифосфініл)окси]пентанедіонової кислоти,
- 2-[[3-метилбензил]гідроксифосфініл]окси]пентанедіонової кислоти,
- 2-[[3-фенилпропилгідроксифосфініл]окси]пентанедіонової кислоти,
- 2-[[4-флюорофенил]гідроксифосфініл]окси]пентанедіонової кислоти,
- 2-[(метилгідроксифосфініл)окси]пентанедіонової кислоти,
- 2-[(фенилгідроксифосфініл)окси]пентанедіонової кислоти,
- 2-[[4-метилбензил]гідроксифосфініл]окси]пентанедіонової кислоти,
- 2-[[4-флюоробензил]гідроксифосфініл]окси]пентанедіонової кислоти,
- 2-[[4-метоксибензил]гідроксифосфініл]окси]пентанедіонової кислоти,
- 2-[[2-флюоробензил]гідроксифосфініл]окси]пентанедіонової кислоти,
- 2-[[пентафлюоробензил]гідроксифосфініл]окси]пентанедіонової кислоти,
- 2-[(фосфоно)окси]пентанедіонової кислоти, і
- 2-[[3-трифлюорометилбензил]гідроксифосфініл]окси]пентанедіонової кислоти,

Сполуки цього винаходу, де R_1 є прямою або розгалуженою аліфатичною групою, або карбоциклічною групою, а R_2 є фенилом, а X є киснем, вибираються з групи, що складається з:

- 2-[[метилгідроксифосфініл]окси]-2-фенилетанової кислоти,
- 2-[[етилгідроксифосфініл]окси]-2-фенилетанової кислоти,
- 2-[[пропилгідроксифосфініл]окси]-2-фенилетанової кислоти,
- 2-[[бутилгідроксифосфініл]окси]-2-фенилетанової кислоти,
- 2-[[циклогексилгідроксифосфініл]окси]-2-фенилетанової кислоти,
- 2-[[циклогексил]метилгідроксифосфініл]окси]-2-фенилетанової кислоти,
- 2-[[фенилгідроксифосфініл]окси]-2-фенилетанової кислоти,
- 2-[[бензилгідроксифосфініл]окси]-2-фенилетанової кислоти,
- 2-[[фенилетилгідроксифосфініл]окси]-2-фенилетанової кислоти,
- 2-[[фенилпропилгідроксифосфініл]окси]-2-фенилетанової кислоти,
- 2-[[фенилбутилгідроксифосфініл]окси]-2-фенилетанової кислоти,
- 2-[[2,3,4-триметоксифенил]-3-гідроксифосфініл]окси]-2-фенилетанової кислоти,
- 2-[[1-нафтил]гідроксифосфініл]окси]-2-фенилетанової кислоти,
- 2-[[2-нафтил]гідроксифосфініл]окси]-2-фенилетанової кислоти,
- 2-[[1-нафтил]метилгідроксифосфініл]окси]-2-фенилетанової кислоти,
- 2-[[2-нафтил]метилгідроксифосфініл]окси]-2-фенилетанової кислоти,
- 2-[[1-нафтил]етилгідроксифосфініл]окси]-2-фенилетанової кислоти,
- 2-[[2-нафтил]етилгідроксифосфініл]окси]-2-фенилетанової кислоти,
- 2-[[1-нафтил]пропилгідроксифосфініл]окси]-2-фенилетанової кислоти,
- 2-[[2-нафтил]пропилгідроксифосфініл]окси]-2-фенилетанової кислоти,
- 2-[[1-нафтил]бутилгідроксифосфініл]окси]-2-фенилетанової кислоти,
- 2-[[2-нафтил]бутилгідроксифосфініл]окси]-2-фенилетанової кислоти, і
- 2-[[фенилпроп-2-енілгідроксифосфініл]окси]-2-фенилетанової кислоти.

Хоч це не накладає якихось обмежень на будь-який з різновидів, найкращим з них є: 2-[[бензилгідроксифосфініл]окси]пентанедіонова кислота, в котрій R_1 є або прямою чи розгалуженою аліфатичною групою, або карбоциклічною групою, R_2 є етил, замінний на карбонову кислоту, і X є кисень. Інші найкращі сполуки цього винаходу вибирають з групи, що складається з: фосфонатних похідних, в яких X є киснем, R_1 є або прямою чи розгалуженою аліфатичною групою, або карбоциклічною групою, R_2 є C_2 - C_8 алкіловий або алкеніловий ланцюг, замінний на карбонову кислоту. Приклади таких різновидів включають:

- 2-[(метилгідроксифосфініл)окси]гексанедіонову кислоту,
- 2-[(бензилгідроксифосфініл)окси]гексанедіонову кислоту,
- 2-[(метилгідроксифосфініл)окси]гептанедіонову кислоту,
- 2-[(бензилгідроксифосфініл)окси]гептанедіонову кислоту,
- 2-[(метилгідроксифосфініл)окси]октанедіонову кислоту,
- 2-[(бензилгідроксифосфініл)окси]октанедіонову кислоту,
- 2-[(метилгідроксифосфініл)окси]нонанедіонову кислоту,
- 2-[(бензилгідроксифосфініл)окси]нонанедіонову кислоту,
- 2-[(метилгідроксифосфініл)окси]деканедіонову кислоту, і
- 2-[(бензилгідроксифосфініл)окси]деканедіонову кислоту,

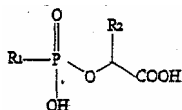
Інші найкращі сполуки цього винаходу вибирають з групи, що складається з: фосфонатних похідних, в яких X є киснем, R_1 є бензилом, а R_2 є або прямою чи розгалуженою аліфатичною групою, або карбоциклічною групою. Приклади таких різновидів включають:

- 2-[(бензилгідроксифосфініл)окси]-2-метилетанову кислоту,
- 2-[(бензилгідроксифосфініл)окси]-2-етилетанову кислоту,
- 2-[(бензилгідроксифосфініл)окси]-2-пропилетанову кислоту,
- 2-[(бензилгідроксифосфініл)окси]-2-бутилетанову кислоту,
- 2-[(бензилгідроксифосфініл)окси]-2-циклогексилетанову кислоту,
- 2-[(бензилгідроксифосфініл)окси]-2-(циклогексил)метилетанову кислоту,
- 2-[(бензилгідроксифосфініл)окси]-2-фенилетанову кислоту,
- 2-[(бензилгідроксифосфініл)окси]-2-бензилетаноїдну кислоту,
- 2-[(бензилгідроксифосфініл)окси]-2-фенилетилетанову кислоту,

2-[(бензилгідроксифосфініл)окси]-2-(2-піридил)метилетанову кислоту,
2-[(бензилгідроксифосфініл)окси]-2-(3-піридил)метилетанову кислоту,
2-[(бензилгідроксифосфініл)окси]-2-(4-піридил)метилетанову кислоту,
2-[(бензилгідроксифосфініл)окси]-2-(3-піридил)етилетанову кислоту,
2-[(бензилгідроксифосфініл)окси]-2-(3-піридил)пропилетанову кислоту,
2-[(бензилгідроксифосфініл)окси]-2-(тетрагідрофуранил)метилетанову кислоту,
2-[(бензилгідроксифосфініл)окси]-2-(тетрагідрофуранил)етилетанову кислоту,
2-[(бензилгідроксифосфініл)окси]-2-(тетрагідрофуранил)пропилетанову кислоту,
2-[(бензилгідроксифосфініл)окси]-2-(2-індолил)метилетанову кислоту,
2-[(бензилгідроксифосфініл)окси]-2-(3-індолил)метилетанову кислоту,
2-[(бензилгідроксифосфініл)окси]-2-(4-індолил)метилетанову кислоту,

2-[(бензилгідроксифосфініл)окси]-2-(3-індолил)етилетанову кислоту,
 2-[(бензилгідроксифосфініл)окси]-2-(3-індолил)пропилетанову кислоту,
 2-[(бензилгідроксифосфініл)окси]-2-(2-тієніл)метилетанову кислоту,
 2-[(бензилгідроксифосфініл)окси]-2-(3-тієніл)метилетанову кислоту,
 2-[(бензилгідроксифосфініл)окси]-2-(4-тієніл)метилетанову кислоту,
 2-[(бензилгідроксифосфініл)окси]-2-(3-тієніл)етилетанову кислоту, і
 2-[(бензилгідроксифосфініл)окси]-2-(3-тієніл)пропилетанову кислоту.

В іншому кращому втіленні R_1 є гетероциклічним замісником, як наприклад сполуками, вибраними з групи формули III:



III,

де

R_1 є Ar_1 , а

R_2 є C_1 - C_9 алкіл з прямим або розгалуженим ланцюгом, C_2 - C_9 алкенільна група з прямим або розгалуженим ланцюгом, C_3 - C_8 циклоалкіл, C_5 - C_7 циклоалкеніл, або Ar_1 ; де зазначені алкілова, алкенілова, циклоалкілова, циклоалкенілова, або арілова групи можуть бути при бажанні заміщені на карбонову кислоту.

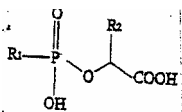
Найкращі сполуки, в яких R_1 є гетероциклічною групою, R_2 є етилом, заміщуваним карбоною кислотою, а X є киснем, вибирають з групи, що складається з:

2-[(2-піридил)гідроксифосфініл]окси]пентанедіонової кислоти,
 2-[(3-піридил)гідроксифосфініл]окси]пентанедіонової кислоти,
 2-[(4-піридил)гідроксифосфініл]окси]пентанедіонової кислоти,
 2-[(тетрагідрофураніл)гідроксифосфініл]окси]пентанедіонової кислоти,
 2-[(2-індолил)гідроксифосфініл]окси]пентанедіонової кислоти,
 2-[(3-індолил)гідроксифосфініл]окси]пентанедіонової кислоти,
 2-[(4-індолил)гідроксифосфініл]окси]пентанедіонової кислоти,
 2-[(2-тієніл)гідроксифосфініл]окси]пентанедіонової кислоти,
 2-[(3-тієніл)гідроксифосфініл]окси]пентанедіонової кислоти, і
 2-[(4-тієніл)гідроксифосфініл]окси]пентанедіонової кислоти.

Сполуки цього винаходу, в яких R_1 є гетероциклічною групою, R_2 є фенилом, а X є киснем, вибирають з групи, що складається з:

2-[(2-піридил)гідроксифосфініл]окси]-2-фенилетанової кислоти,
 2-[(3-піридил)гідроксифосфініл]окси]-2-фенилетанової кислоти,
 2-[(4-піридил)гідроксифосфініл]окси]-2-фенилетанової кислоти,
 2-[(тетрагідрофураніл)гідроксифосфініл]окси]-2-фенилетанової кислоти,
 2-[(2-індолил)гідроксифосфініл]окси]-2-фенилетанової кислоти,
 2-[(3-індолил)гідроксифосфініл]окси]-2-фенилетанової кислоти,
 2-[(4-індолил)гідроксифосфініл]окси]-2-фенилетанової кислоти,
 2-[(2-тієніл)гідроксифосфініл]окси]-2-фенилетанової кислоти,
 2-[(3-тієніл)гідроксифосфініл]окси]-2-фенилетанової кислоти, і
 2-[(4-тієніл)гідроксифосфініл]окси]-2-фенилетанової кислоти.

Краще також вибрати сполуки з групи формули III:



III,

де

R_1 є водень, C_1 - C_9 алкіл з прямим або розгалуженим ланцюгом, C_2 - C_9 алкенільна група з прямим або розгалуженим ланцюгом, C_3 - C_8 циклоалкіл, C_5 - C_7 циклоалкеніл, або Ar_1 а

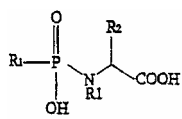
R_2 є Ar_1 , де зазначена арілова група може бути при бажанні заміщена на карбонову кислоту.

Окремі різновиди, де R_2 є гетероциклічним, можуть бути без труднощів виготовленими і застосованими особами звичайної професійної кваліфікації відповідно до настанов, професійно відомих і викладених в цьому онні.

Сполуки цього винаходу, в котрих R_1 є бензилом, R_2 гетероциклічною групою, а X киснем, вибираються з групи, що складається з:

2-[(бензилгідроксифосфініл)окси]-2-(2-піридил)етанової кислоти,
 2-[(бензилгідроксифосфініл)окси]-2-(3-піридил)етанової кислоти,
 2-[(бензилгідроксифосфініл)окси]-2-(4-піридил)етанової кислоти,
 2-[(бензилгідроксифосфініл)окси]-2-(тетрагідрофураніл)етанової кислоти,

2-[(бензилгідроксифосфініл)окси]-2-(2-індолил)етанової кислоти,
 2-[(бензилгідроксифосфініл)окси]-2-(3-індолил)етанової кислоти,
 2-[(бензилгідроксифосфініл)окси]-2-(4-індолил)етанової кислоти,
 2-[(бензилгідроксифосфініл)окси]-2-(2-тієніл)етанової кислоти,
 2-[(бензилгідроксифосфініл)окси]-2-(3-тієніл)етанової кислоти, і
 2-[(бензилгідроксифосфініл)окси]-2-(4-тієніл)етанової кислоти.
 Кращі фосфорамідатні сполуки вибирають з формули IV:



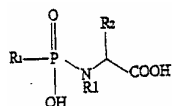
IV,

де

R₁ є водень, C₁-C₉алкіл з прямим або розгалуженим ланцюгом, C₂-C₉ алкенільна група з прямим або розгалуженим ланцюгом, C₃-C₈циклоалкіл, C₅-C₇циклоалкеніл, або Ar₁ а

R₂ є C₁-C₉алкіл з прямим або розгалуженим ланцюгом, C₂-C₉ алкенільна група з прямим або розгалуженим ланцюгом, C₃-C₈циклоалкіл, C₅-C₇циклоалкеніл, або Ar₁, де зазначена алкілова, алкенілова, циклоалкілова, циклоалкенілова або арілова група може бути при бажанні заміщені на карбонову кислоту.

В кращому втіленні R-групи є прямими або розгалуженими аліфатичними або карбоциклічними замісниками, наприклад сполуками, вибраними з групи формули IV:



IV,

де

R₁ є водень, C₁-C₉алкіл з прямим або розгалуженим ланцюгом, C₂-C₉ алкенільна група з прямим або розгалуженим ланцюгом, C₃-C₈циклоалкіл, C₅-C₇ циклоалкеніл, 1-нафтил, 2-нафтил, або феніл, а

R₂ є C₁-C₉алкіл з прямим або розгалуженим ланцюгом, C₂-C₉ алкенільна група з прямим або розгалуженим ланцюгом, C₃-C₈циклоалкіл, C₅-C₇циклоалкеніл, 1-нафтил, 2-нафтил, або феніл, де зазначена алкілова, алкенілова, циклоалкілова, 1-нафтилова, 2-нафтилова, або фенілова група, може бути при бажанні заміщена на карбонову кислоту.

Найкращі сполуки формули IV цього винаходу, в котрих R₁ є прямою або розгалуженою аліфатичною або карбоциклічною групою, R₂ є етил, заміщуваний на карбонову кислоту, а NR₁ є аміно, вибираються з групи, що складається з:

2-[[метилгідроксифосфініл]аміно]пентанедіонової кислоти,
 2-[[етилгідроксифосфініл]аміно]пентанедіонової кислоти,
 2-[[пропилгідроксифосфініл]аміно]пентанедіонової кислоти,
 2-[[бутилгідроксифосфініл]аміно]пентанедіонової кислоти,
 2-[[циклогексилгідроксифосфініл]аміно]пентанедіонової кислоти,
 2-[[циклогексан]метилгідроксифосфініл]аміно]пентанедіонової кислоти,
 2-[[фенілгідроксифосфініл]аміно]пентанедіонової кислоти,
 2-[[бензилгідроксифосфініл]аміно]пентанедіонової кислоти,
 2-[[фенилетилгідроксифосфініл]аміно]пентанедіонової кислоти,
 2-[[фенилпропилгідроксифосфініл]аміно]пентанедіонової кислоти,
 2-[[фенилбутилгідроксифосфініл]аміно]пентанедіонової кислоти,
 2-[[4-метилбензил]гідроксифосфініл]аміно]пентанедіонової кислоти,
 2-[[4-флюоробензил]гідроксифосфініл]аміно]пентанедіонової кислоти,
 2-[[2-флюоробензил]гідроксифосфініл]аміно]пентанедіонової кислоти,
 2-[[пентафлюоробензил]гідроксифосфініл]аміно]пентанедіонової кислоти,
 2-[[метоксибензил]гідроксифосфініл]аміно]пентанедіонової кислоти,
 2-[[4-флюорофеніл]гідроксифосфініл]аміно]пентанедіонової кислоти,
 2-[[4-флюорофеніл]метил]гідроксифосфініл]аміно]пентанедіонової кислоти,
 2-[[3-метилбензил]гідроксифосфініл]аміно]пентанедіонової кислоти,
 2-[[фосфоно]аміно]пентанедіонової кислоти,
 2-[[3-трифлюорометилбензил]гідроксифосфініл]аміно]пентанедіонової кислоти,
 2-[[2,3,4-триметоксифеніл]гідроксифосфініл]аміно]пентанедіонової кислоти,
 2-[[1-нафтил]гідроксифосфініл]аміно]пентанедіонової кислоти,
 2-[[2-нафтил]гідроксифосфініл]аміно]пентанедіонової кислоти,
 2-[[1-нафтил]метилгідроксифосфініл]аміно]пентанедіонової кислоти,
 2-[[2-нафтил]метилгідроксифосфініл]аміно]пентанедіонової кислоти,
 2-[[1-нафтил]етилгідроксифосфініл]аміно]пентанедіонової кислоти,
 2-[[2-нафтил]етилгідроксифосфініл]аміно]пентанедіонової кислоти,
 2-[[1-нафтил]пропилгідроксифосфініл]аміно]пентанедіонової кислоти,
 2-[[2-нафтил]пропилгідроксифосфініл]аміно]пентанедіонової кислоти,
 2-[[1-нафтил]бутилгідроксифосфініл]аміно]пентанедіонової кислоти,
 2-[[2-нафтил]бутилгідроксифосфініл]аміно]пентанедіонової кислоти, і

2-[[фенилпроп-2-енил]гідроксифосфініл]аміно]пентанедіонової кислоти.

Найкращі сполуки формули IV цього винаходу, в котрих R₁ є прямою або розгалуженою аліфатичною або карбоциклічною групою, R₂ є етил, заміщений на карбонову кислоту, а NR₁ є аміно, вибираються з групи, що складається з:

- 2-[[бензилгідроксифосфініл]аміно]пентанедіонової кислоти,
- 2-[[фенилгідроксифосфініл]аміно]пентанедіонової кислоти,
- 2-[[[(гідрокси)фенилметил]гідроксифосфініл]аміно]пентанедіонової кислоти,
- 2-[[бутилгідроксифосфініл]аміно]пентанедіонової кислоти,
- 2-[[3-метилбензил]гідроксифосфініл]аміно]пентанедіонової кислоти,
- 2-[[3-фенилпропилгідроксифосфініл]аміно]пентанедіонової кислоти,
- 2-[[4-флюорофенил]гідроксифосфініл]аміно]пентанедіонової кислоти,
- 2-[[метилгідроксифосфініл]аміно]пентанедіонової кислоти,
- 2-[[фенилетилгідроксифосфініл]аміно]пентанедіонової кислоти,
- 2-[[4-метилбензил]гідроксифосфініл]аміно]пентанедіонової кислоти,
- 2-[[4-флюоробензил]гідроксифосфініл]аміно]пентанедіонової кислоти,
- 2-[[4-метоксибензил]гідроксифосфініл]аміно]пентанедіонової кислоти,
- 2-[[2-флюоробензил]гідроксифосфініл]аміно]пентанедіонової кислоти,
- 2-[[пентафлюоробензил]гідроксифосфініл]аміно]пентанедіонової кислоти,
- 2-[[фосфоно]аміно]пентанедіонової кислоти, і
- 2-[[3-трифлюорометилбензил]гідроксифосфініл]аміно]пентанедіонової кислоти.

Сполуки цього винаходу, в котрих R₁ є прямою або розгалуженою аліфатичною або карбоциклічною групою, R₂ є фенил, а X є аміно, вибираються з групи, що складається з:

- 2-[[метилгідроксифосфініл]аміно]-2-фенилетанової кислоти,
- 2-[[етилгідроксифосфініл]аміно]-2-фенилетанової кислоти,
- 2-[[пропилгідроксифосфініл]аміно]-2-фенилетанової кислоти,
- 2-[[бутилгідроксифосфініл]аміно]-2-фенилетанової кислоти,
- 2-[[циклогексилгідроксифосфініл]аміно]-2-фенилетанової кислоти,
- 2-[[[циклогексил]метилгідроксифосфініл]аміно]-2-фенилетанової кислоти,
- 2-[[фенилгідроксифосфініл]аміно]-2-фенилетанової кислота,
- 2-[[бензилгідроксифосфініл]аміно]-2-фенилетанової кислоти,
- 2-[[фенилетилгідроксифосфініл]аміно]-2-фенилетанової кислоти,
- 2-[[фенилпропилгідроксифосфініл]аміно]-2-фенилетанової кислоти,
- 2-[[фенилбутилгідроксифосфініл]аміно]-2-фенилетанової кислоти,
- 2-[[2,3,4-триметоксифенил]-3-гідроксифосфініл]аміно]-2-фенилетанової кислоти,
- 2-[[1-нафтил]гідроксифосфініл]аміно]-2-фенилетанової кислоти,
- 2-[[2-нафтил]гідроксифосфініл]аміно]-2-фенилетанової кислоти,
- 2-[[1-нафтил]метилгідроксифосфініл]аміно]-2-фенилетанової кислоти,
- 2-[[2-нафтил]метилгідроксифосфініл]аміно]-2-фенилетанової кислоти,
- 2-[[1-нафтил]етилгідроксифосфініл]аміно]-2-фенилетанової кислоти,
- 2-[[2-нафтил]етилгідроксифосфініл]аміно]-2-фенилетанової кислоти,
- 2-[[1-нафтил]пропилгідроксифосфініл]аміно]-2-фенилетанової кислоти,
- 2-[[2-нафтил]пропилгідроксифосфініл]аміно]-2-фенилетанової кислоти,
- 2-[[1-нафтил]бутилгідроксифосфініл]аміно]-2-фенилетанової кислоти,
- 2-[[2-нафтил]бутилгідроксифосфініл]аміно]-2-фенилетанової кислоти, і
- 2-[[фенилпроп-2-енилгідроксифосфініл]аміно]-2-фенилетанової кислоти.

Хоч це не накладає якихось обмежень на будь-які з різновидів, найкращим з фосфорамідатних різновидів, в котрих R₁ є або аліфатичним або карбоциклічним, R₂ є етилом, заміним на карбонову кислоту, і X є аміно, є 2-[[бензилгідроксифосфініл]аміно]пентанедіонова кислота.

Інші найкращі сполуки вибирають з групи, що складається з фосфорамідатних похідних, в котрих X є аміно, R₁ є пряма або розгалужена аліфатична група, або карбоциклічна група, а R₂ є C₂-C₈ алкіловим або алкеніловим ланцюгом, заміним на карбонову кислоту. Приклади таких різновидів включають:

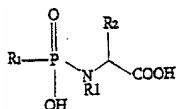
- 2-[[метилгідроксифосфініл]аміно]гексанедіонову кислоту,
- 2-[[бензилгідроксифосфініл]аміно]гексанедіонову кислоту,
- 2-[[метилгідроксифосфініл]аміно]гептанедіонову кислоту,
- 2-[[бензилгідроксифосфініл]аміно]гептанедіонову кислоту,
- 2-[[метилгідроксифосфініл]аміно]октанедіонову кислоту,
- 2-[[бензилгідроксифосфініл]аміно]октанедіонову кислоту,
- 2-[[метилгідроксифосфініл]аміно]нонанедіонову кислоту,
- 2-[[бензилгідроксифосфініл]аміно]нонанедіонову кислоту,
- 2-[[метилгідроксифосфініл]аміно]деканедіонову кислоту,
- 2-[[бензилгідроксифосфініл]аміно]деканедіонову кислоту,

Інші найкращі сполуки вибирають з групи, що складається з фосфорамідатних похідних, в котрих X є аміно, R₁ є бензил, а R₂ є пряма або розгалужена аліфатична група, або карбоциклічна група. Приклади таких різновидів включають:

- 2-[[бензилгідроксифосфініл]аміно]-2-метилетанову кислоту,
- 2-[[бензилгідроксифосфініл]аміно]-2-етилетанову кислоту,
- 2-[[бензилгідроксифосфініл]аміно]-2-пропилетанову кислоту,
- 2-[[бензилгідроксифосфініл]аміно]-2-бутилетанову кислоту,
- 2-[[бензилгідроксифосфініл]аміно]-2-циклогексилетанову кислоту,
- 2-[[бензилгідроксифосфініл]аміно]-2-(циклогексил)метилетанову кислоту,

2-[(бензилгідроксифосфініл)аміно]-2-(2-індолил)метилетанової кислоти,
 2-[(бензилгідроксифосфініл)аміно]-2-(3-індолил)метилетанової кислоти,
 2-[(бензилгідроксифосфініл)аміно]-2-(4-індолил)метилетанової кислоти,
 2-[(бензилгідроксифосфініл)аміно]-2-(3-індолил)етилетанової кислоти,
 2-[(бензилгідроксифосфініл)аміно]-2-(3-індолил)пропилетанової кислоти,
 2-[(бензилгідроксифосфініл)аміно]-2-(2-тієніл)метилетанової кислоти,
 2-[(бензилгідроксифосфініл)аміно]-2-(3-тієніл)метилетанової кислоти,
 2-[(бензилгідроксифосфініл)аміно]-2-(4-тієніл)метилетанової кислоти,
 2-[(бензилгідроксифосфініл)аміно]-2-(3-тієніл)етилетанової кислоти, і
 2-[(бензилгідроксифосфініл)аміно]-2-(3-тієніл)пропилетанової кислоти.

В іншому кращому втіленні R₁ є гетероциклічним замісником, що проілюстровано на прикладі сполук, вибраних з групи формули IV:



IV,

де

R₁ є Ar₁ а

R₂ є C₁-C₉алкіл з прямим або розгалуженим ланцюгом, C₂-C₉ алкенільна група з прямим або розгалуженим ланцюгом, C₃-C₈циклоалкіл, C₅-C₇ циклоалкеніл, або Ar₁, де зазначена алкілова, алкенілова, циклоалкілова, або арілова група, може бути при бажанні заміщена на карбонову кислоту.

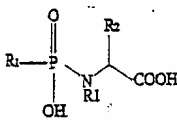
Найкращі сполуки, в яких R₁ є гетероциклічною групою, R₂ є етилом, заміщуваним на карбонову кислоту, а X є аміно, вибираються з групи, що складається з:

2-[(2-піридил)гідроксифосфініл]аміно]пентанедіонової кислоти,
 2-[(3-піридил)гідроксифосфініл]аміно]пентанедіонової кислоти,
 2-[(4-піридил)гідроксифосфініл]аміно]пентанедіонової кислоти,
 2-[(тетрагідрофуранил)гідроксифосфініл]аміно]пентанедіонової кислоти,
 2-[(2-індолил)гідроксифосфініл]аміно]пентанедіонової кислоти,
 2-[(3-індолил)гідроксифосфініл]аміно]пентанедіонової кислоти,
 2-[(4-індолил)гідроксифосфініл]аміно]пентанедіонової кислоти,
 2-[(2-тієніл)гідроксифосфініл]аміно]пентанедіонової кислоти,
 2-[(3-тієніл)гідроксифосфініл]аміно]пентанедіонової кислоти, і
 2-[(4-тієніл)гідроксифосфініл]аміно]пентанедіонової кислоти.

Сполуки цього винаходу, в яких R₁ є гетероциклічною групою, R₂ є фенилом, а X є аміно, вибираються з групи, що складається з:

2-[(2-піридил)гідроксифосфініл]аміно]-2-фенилетанової кислоти,
 2-[(3-піридил)гідроксифосфініл]аміно]-2-фенилетанової кислоти,
 2-[(4-піридил)гідроксифосфініл]аміно]-2-фенилетанової кислоти,
 2-[(тетрагідрофуранил)гідроксифосфініл]аміно]-2-фенилетанової кислоти,
 2-[(2-індолил)гідроксифосфініл]аміно]-2-фенилетанової кислоти,
 2-[(3-індолил)гідроксифосфініл]аміно]-2-фенилетанової кислоти,
 2-[(4-індолил)гідроксифосфініл]аміно]-2-фенилетанової кислоти,
 2-[(2-тієніл)гідроксифосфініл]аміно]-2-фенилетанової кислоти,
 2-[(3-тієніл)гідроксифосфініл]аміно]-2-фенилетанової кислоти, і
 2-[(4-тієніл)гідроксифосфініл]аміно]-2-фенилетанової кислоти.

Рекомендується також вибирати сполуки з групи формули IV,



IV,

де

R₁ є воднем, C₁-C₉алкілом з прямим або розгалуженим ланцюгом, C₂-C₉алкенільною групою з прямим або розгалуженим ланцюгом, C₃-C₈циклоалкілом, C₅-C₇циклоалкеншом, або Ar₁, а

R₂ є Ar₁, де зазначена арілова група, може бути при бажанні заміщена на карбонову кислоту.

Окремі сполуки з гетероциклічним R₂ можуть бути легко виготовленими і застосованими особами звичайної професійної кваліфікації відповідно до настанов, що містяться в цьому описі і є професійно відомими.

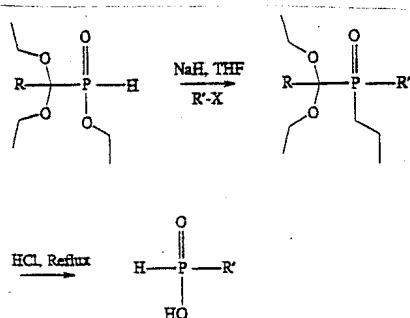
Сполуки цього винаходу, в яких R₁ є бензилом, R₂ є гетероциклічним, а X є аміно, вибираються з групи, що складається з:

2-[(бензилгідроксифосфініл)аміно]-2-(2-піридил)етанової кислоти,
 2-[(бензилгідроксифосфініл)аміно]-2-(3-піридил)етанової кислоти,
 2-[(бензилгідроксифосфініл)аміно]-2-(4-піридил)етанової кислоти,
 2-[(бензилгідроксифосфініл)аміно]-2-(тетрагідрофуранил)етанової кислоти,
 2-[(бензилгідроксифосфініл)аміно]-2-(2-індолил)етанової кислоти,
 2-[(бензилгідроксифосфініл)аміно]-2-(3-індолил)етанової кислоти,

2-[(бензилгідроксифосфініл)аміно]-2-(4-індолил)етанової кислоти,
 2-[(бензилгідроксифосфініл)аміно]-2-(2-тієнил)етанової кислоти,
 2-[(бензилгідроксифосфініл)аміно]-2-(3-тієнил)етанової кислоти, і
 2-[(бензилгідроксифосфініл)аміно]-2-(4-тієнил)етанової кислоти,

Сполуки цього винаходу можуть бути приготовленими за допомогою стандартних прийомів органічної хімії, при застосуванні описаних нижче загальних маршрутів синтезування (див. Схеми I-IX). Вихідні сполуки можуть бути виготовлені відомими способами, такими як описані в Jackson et al. [J. Med. Chem. 39(2), 619-622, Design, Synthesis, and Biological Activity of a Potent Inhibitor of the Neuropeptidase N-Acetylated α -Linked Acidic Dipeptidase], чи, наприклад, в Froestl et al. [J. Med. Chem., 1995, 38, 3313-3331, Phosphinic Acid Analogues of GAB A].

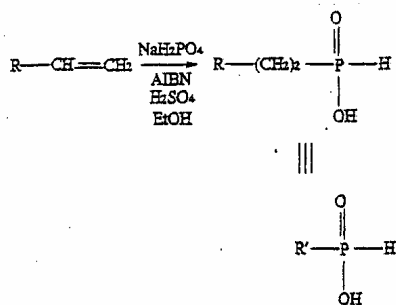
СХЕМА I



Сполуки, що містять замісники групи R, можуть бути легко приготовленими при застосуванні відомих способів. Подальші способи синтезу ефірів фосфінових кислот також описані в J. Med. Chem., 1988, 31, 204-212, і можуть бути знайденими нижче в Схемі II.

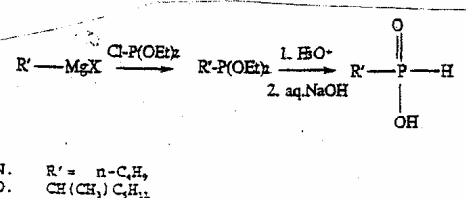
СХЕМА II

Спосіб А



- | | | | |
|----|--|----|---|
| A. | R' = (CH ₂) ₃ Ph | H. | n-C ₆ H ₁₃ |
| B. | (CH ₂) ₃ Ph | I. | n-C ₈ H ₁₇ |
| C. | (CH ₂) ₃ Ph | J. | n-C ₉ H ₁₉ |
| D. | (CH ₂) ₃ (P-F-Ph) | K. | n-C ₁₀ H ₂₁ |
| E. | (CH ₂) ₃ -(3-pyridyl) | L. | CH ₃ (CH ₂) ₃ (CH ₂) ₂ C ₆ H ₅ |
| F. | n-C ₆ H ₁₃ | M. | CH ₃ (CH ₂) ₃ CH(CH ₃) ₂ |
| G. | n-C ₈ H ₁₇ | | |

Спосіб В



- | | |
|----|--|
| N. | R' = n-C ₆ H ₁₃ |
| O. | CH(CH ₃)C ₆ H ₁₃ |

Починаючи з зазначених вище ефірів фосфінових кислот, існує значний вибір маршрутів, котрими можна скористатися для приготування сполук цього винаходу. Наприклад, загальний маршрут було недавно описано в J. Med. Chem., 1996, 39, 619-622 і викладено нижче в схемі III.

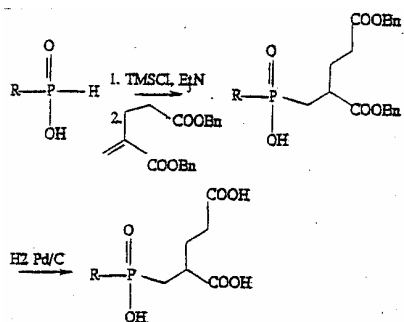


СХЕМА III

Інший маршрут для виготовлення сполук цього винаходу зображено в Схемі IV і Схемі V. Схеми IV і V показують також похідну фосфінової кислоти як стартовий матеріал для виготовлення сполук цього винаходу, а R-група розглядається як будь-який розумний хімічний замісник і включає без обмежень R-групи, наведені в Схемі II і в описі.

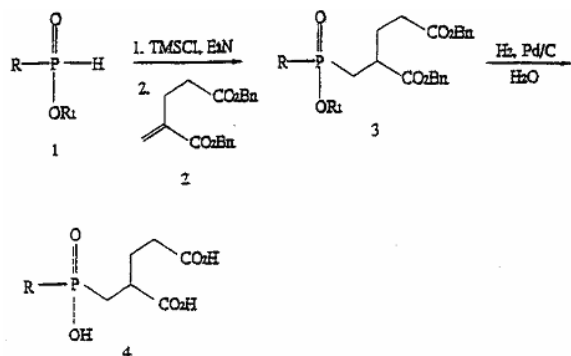


СХЕМА IV

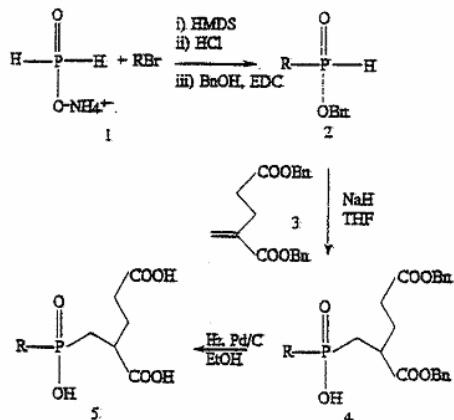


СХЕМА V

Інший маршрут виготовлення сполук цього винаходу сприяє ароматичному заміщенню R₁ і є зображеним в Схемі VI.

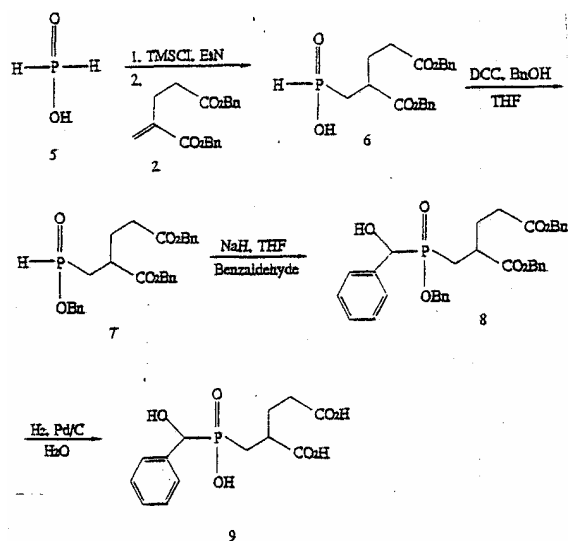


СХЕМА VI

Інший маршрут приготування сполук цього винаходу дозволяє одержати ароматичне заміщення на позиції R_2 і є зображеним в Схемі VII.

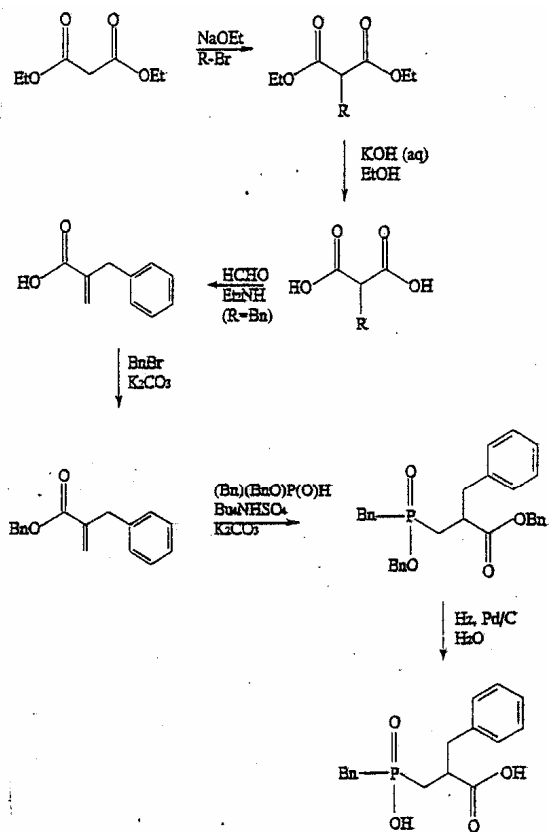


СХЕМА VII

Приготування сполук цього винаходу, в котрих X є NR_1 , показано нижче в Схемі VIII.

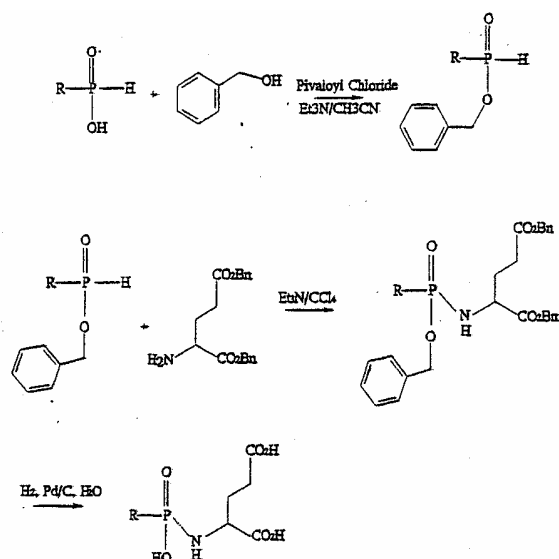


СХЕМА VIII

Приготування сполук цього винаходу, в котрих X є киснем, показане нижче в Схемі IX.

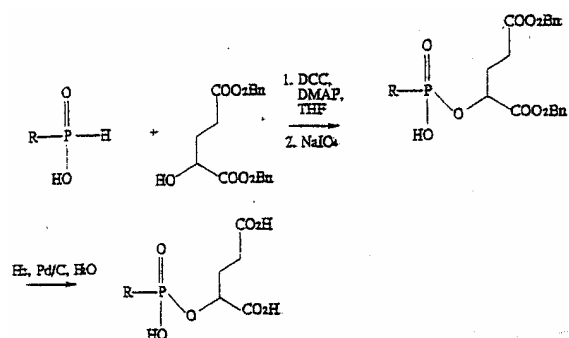


СХЕМА IX

Винахід стосується також фармацевтичних композицій, що містять:

- 1) терапевтично ефективну кількість сполуки формул I, II, III або IV і
- 2) фармацевтично прийнятний переносник.

В іншому кращому втіленні фармацевтична композиція додатково містить терапевтичний агент, вибраний з групи, що складається з терапевтичних гормонів, хемотерапевтичних агентів, моноклональних антитіл, антагоністів генезисних агентів, радіомічених сполук, антагоністів генезисних агентів і їх сумішей. Приклади кращих терапевтичних гормонів включають діетилstilбестрол (ДЕС), лейпролід, флютамід, сипротерон ацетат, кетоконазол і аміноглутатемід. Приклади антинеопластичних агентів включають 5-флюороурацил, вінбластин сульфат, естрамустин фосфат, сурамін і стронцій-89. Приклади хемотерапевтичних агентів включають бузерелін, хлоротранісен, хромовий фосфат, цісплатин, циклофосфамід, дексаметасон, дексорубісін, естрадіол, валерат, кон'юговані і естерифіковані естрогени, етинил естрадіол, флоксурідин, госсерелін, гідроксиуреа, мелфалан, метотрексат, мітомисін і преднізон.

В іншому кращому втіленні присутня сполука формул I, II, III або IV в кількості, ефективній для пригнічення активності НААЛАДози в тварині, або лікування в тварині захворювання простати.

Процес приготування фармацевтичної композиції

В ще іншому втіленні цього винаходу розглядається також процес приготування фармацевтичної композиції або медикаменту, що містить винайдену сполуку для лікування захворювання.

Способи застосування цього винаходу

1) Спосіб пригнічення активності ензиму НААЛАДози

Цей винахід стосується також способу пригнічення активності ензиму НААЛАДози в тварині, що включає введення зазначеній тварині ефективної кількості сполуки формул I, II, III або IV.

2) Спосіб лікування захворювання простати

Цей винахід стосується також способу лікування захворювання простати тварини, що включає введення зазначеній тварині ефективної кількості сполуки формул I, II, III або IV.

В кращому втіленні зазначене захворювання простати є раком простати, таким як аденокарцинома простати, доброякісна гіперплазія простати, або стани простати, що потребують введення сполук по цьому винаходу, таких як простатична інтраепітеліальна неоплазія (ПІН).

3) Спосіб лікування раку

На додаток до раку простати, сполуками цього винаходу можна лікувати інші форми раку, що включають без обмеження: пухлини, продукуючі адренкортикотропні гормони придатку мозку, гострі лімфоцитичні

лейкемії, гострі нелімфоцитичні лейкемії, рак кори надниркової залози, рак сечового міхура, рак мозку, рак молочної залози, рак шийки матки, хронічну лімфоцитичну лейкемію, хронічну мієлоцитичну лейкемію, рак прямої кишки, лімфому Т-клітин шкіри, рак слизової оболонки матки, рак стравоходу, саркому Евінга, рак жовчного міхура, лейкемію волосяних клітин, рак голови і шиї, лімфому Годкінса, саркому Капосі, рак нирок, рак печінки, рак легень (малих і/або немалих клітин), злоякісні очеревинні ефузії, злоякісні плевральні ефузії, меланому, мезотеліому, різні миеломи, невробластому, не-Годкінсову лімфому, остеосаркому, рак яєчників, рак яєчників (гамет), рак підшлункової залози, рак пеніса, рак простати, ретинобластому, рак шкіри, саркому м'якої тканини, карциному лускатих клітин, рак шлунку, рак яєчок, рак щитовидної залози, трофобластичні неоплазми, рак матки, рак піхви, рак вульви і рак Більма.

Сполуки цього винаходу особливо корисні при лікуванні раку тканин, що містять ензими НААЛАДаз. Такі тканини включають простату, а також мозок, нирки і яєчка.

Для пацієнтів, що не знаходяться на пізніх або метастазних стадіях раку, ліки на основі інгібіторів НААЛАДаз використовуються як негайна початкова терапія, попереджуюча хірургічне втручання або радіотерапію, і як постійна пост-лікувальна терапія для пацієнтів з ризиком рецидивів або метастазів (на основі високого ПСА, високе число Глісона, місцеві розширення захворювання, і/або патологічні ознаки започаткування хвороби в хірургічній пробі). Лікування цих пацієнтів проводиться з метою пригнічення зростання потенційно метастазних клітин від початкової пухлини під час хірургічного втручання або радіотерапії і пригнічення росту клітин пухлини від залишеної непоміченою початкової пухлини.

Для пацієнтів, що знаходяться на пізніх або метастазних стадіях раку, ліки на основі інгібіторів НААЛАДаз використовуються як постійний додаток до, або можливий заміник гормонального видалення. Лікування цих пацієнтів проводиться з метою уповільнення зростання як нелікованої початкової пухлини, так і існуючих метастазних уражень. На додаток, винахід може бути особливо ефективним під час пост-хірургічного видужування, коли пропонувані композиції і способи можуть стати виключно ефективними в обмеженій ймовірності рецидивів пухлини, що могли б бути спричинені відокремленими клітинами, котрі не могли бути видаленими хірургічним втручанням.

4) Діагностичний набір

Винахід стосується також діагностичного набору для реалізації способів цього винаходу, котрий може містити сполуки і/або композиції, що містять сполуки відповідні цьому винаходові. Для одержання діагностичної інформації можна використовувати радіомічені сполуки і моноклональні антитіла. Приклади діагностичної інформації і застосувань включають визначення типу захворювання, розвиток певного захворювання, розташування клітин, на котрі націлено інгібітор НААЛАДаз, радіомічена сполука, або моноклональне антитіло, а також відомі спеціалістові аналогічні діагностичні застосування.

Спосіб лікування

В способах цього винаходу сполуки можна застосовувати орально, парентерально, інгаляціями, топікально (місцево), ректально, назально, букально (через ротову порожнину), вагінально, або через інтраспінтальний резервуар з медикаментом, що містить приписані дози звичайного нетоксичного фармацевтично прийняттого переносника, допоміжних лікарських засобів і розчинників. Застосований тут термін парентерально включає підшкірні, внутрішньовенні, внутрішньом'язові, внутрішньоочеревинні, інтрастернальні (всередину оболонок спинного мозку), інтравентрікулярні (всередину шлуночка), інтрастернальні (внутрішньогрудинні), або інтракраніальні (внутрішньочерепні) ін'єкції або вливання. Кращими є активні прийоми; зокрема пряме втручання до пошкодженої неврональної тканини.

Аби бути терапевтично ефективними в якості мішеней центральної нервової системи, сполуки цього винаходу, в разі периферійного впровадження, повинні без труднощів просочуватись через бар'єр між кров'ю та мозком. Сполуки, котрі не можуть просочитись через бар'єр між кров'ю та мозком, можуть бути ефективно впровадженими по інтравентрікулярному маршруту.

Сполуки можна також впровадити в формі стерильних здатних до ін'єкцій препаратів, наприклад, стерильних ін'єктоздатних водних або олійних суспензій. Ці суспензії можна приготувати відповідно до відомих професійних прийомів з застосуванням підходящих диспергуючих або зволожуючих агентів і суспендуєчих агентів. Стерильні ін'єктоздатні препарати можуть також бути стерильними ін'єктоздатними розчинами або суспензіями в нетоксичних парентерально прийнятних розріджувачах або розчинниках, наприклад як розчини в 1,3-бутанедіолі. Серед можливих для застосування прийнятних носіїв і розчинників є вода, розчин Рінгера та ізотонічний розчин хлористого натрію. Крім того, як розчинники або суспендуєчі середовища звичайно застосовуються стерильні зв'язані олії. Для цієї потреби можна використати будь-яку слабку зв'язану олію, таку як синтетичний мою-або ді-гліцерид. Жирні кислоти, такі як олеїнова кислота і її олеїдні похідні, включно з оливковою олією та касторовою олією, особливо в їх поліоксиетилатних формах є корисними для приготування ін'єктоздатних препаратів. Ці олійні розчини або суспензії можуть також містити довголанцюгові алкольні розріджувачі або дисперсанти.

Крім того, сполуки можна впроваджувати через рот в формі капсул, таблеток, водних суспензій або розчинів. Таблетки можуть містити переносники, такі як лактозу і кукурудзяний крохмаль, і/або змашувальні агенти, такі як стеарат магнію. Капсули можуть містити розріджувачі, в тому числі лактозу і висушений кукурудзяний крохмаль. Водні суспензії можуть містити емульгуючі і суспендуєчі агенти в сполученні з активним інгредієнтом. Дози для орального приймання можуть також містити усолоджуючі, запашні і/або забарвлювальні агенти.

Сполуки можуть бути також впровадженими ректально в формі супозиторіїв. Ці композиції можна приготувати змішуванням ліків з підходящими не подразнюючими середовищами, твердими при кімнатній температурі але рідкими при ректальній температурі, завдяки чому вони будуть плавитись в прямій кишці, вивільнюючи ліки. Такі середовища включають кокосове масло, бджолиний віск і поліетиленгліколі.

Крім того, сполуки можуть бути впровадженими топікально, особливо тоді, коли умови для впровадження ліків стосуються місць або органів, легко доступних для топікального впровадження, включаючи неврологічні розлади ока, шкіри, або нижніх ділянок травного тракту.

Для топікального вживання по відношенню до ока, або офтальмологічного застосування сполуки можна впровадити в формі дуже подрібнених суспензій в ізотонічному стерильному фізіологічному розчині з відрегульованим рН, або краще в формі розчину в ізотонічному стерильному фізіологічному розчині з відрегульованим рН, з або без консерванта, такого як бензилалконіум хлорід. В іншому випадку, сполуки можна впровадити як мазі, такі як петролат.

Для топікального прикладання до шкіри сполуки можна впровадити в підходящі мазі, що містять сполуки, суспендовані або розчинені, наприклад, в сумішах одного або більше з таких компонентів: мінеральної олії, рідкого петролату, білого петролату, пропіленгліколю, поліоксиетилен поліоксипропиленової суміші, емульсійного воску і води. З іншого боку, сполуки можна впровадити в підходящі лосьйони або креми, що містять активну сполуку, суспендовану або розчинену, наприклад, в сумішах одного або більше з таких компонентів: мінеральної олії, сорбітан моностеарату, полісорбату 60, цетил ефірного воску, цетеарілового спирту, 2-октилдодеканолу, бензилового спирту і води.

Топікальні прикладання до нижньої частини травного тракту можна виконати в формі ректальних супозиторіїв (див. вище) або в формі підходящих засобів для клізм.

Сполуки цього винаходу можна застосовувати єдиною дозою, кількома окремими дозами, або безперервним вливанням. Оскільки сполуки застосовуються в малих дозах, легко розріджувані і відносно стабільні, вони добре пристосовані для безперервного вливання. Для безперервного вливання краще застосовувати насоси, особливо підшкірні насоси.

Винайдені композиції і способи можуть також вживатись з використанням технології контрольованого вивільнення. Так наприклад, інгібітори НААЛАДози можна втілити в полімерну матрицю для контрольованого вивільнення протягом певного числа днів. Такі плівки для контрольованого вивільнення добре відомі професіоналам. Приклади полімерів загально вживаних з цією метою і придатних для використання в цьому винаході включають нерозщеплюваний співполімер етилен-вініл ацетату і розщеплюваний співполімер молочної і гліколевої кислот. Деякі гідрогелі, такі як полі(гідроксиетилметакрилат) або полі(вінілалкоголь) також можуть бути придатними.

Дозування

Для лікування вищезазначених станів застосовуються дози порядку від близько 0,1мг до близько 10,000мг сполуки активного інгредієнту, причому кращими є дози від близько 0,1мг до близько 1,000мг. Специфічні дози для будь-якого окремого пацієнта. будуть змінюватись в залежності від різних факторів, включно з активністю специфічної застосовуваної сполуки; віку, ваги тіла, загального стану здоров'я, статі і дієти пацієнта; тривалості застосування; швидкості екскреції; комбінації медикаментів; суворості лікованого захворювання і форми введення. Зазвичай результати ефективності дозування in vitro дають корисну інформацію щодо потрібних доз для введення пацієнтам. Дослідження на тваринах є також корисними, особливо для визначення ефективних доз для лікування раку. Критерії для визначення потрібних дозових рівней є добре відомими спеціалістам.

В кращому втіленні цього винаходу винайдеш сполуки вводяться в ліофілізованій формі. В цьому випадку від 1 до 100мг винайденої сполуки можуть бути ліофілізовані в окремі ампули разом з переносником і буфером, таким як маннітол і фосфат натрію. Перед введенням сполуку можна відновити в ампулах за допомогою бактеріостатичної води.

Як вже зазначалося, сполуки цього винаходу можна вводити в комбінації з одним або більше терапевтичних агентів, включно з хемотерапевтичними агентами. В Таблиці I наведено відомі середні дози вибраних хемотерапевтичних агентів. Специфічні дозові рівні для цих агентів залежатимуть від підстав, визначених вище для сполук цього винаходу.

ТАБЛИЦЯ I

ХЕМОТЕРАПЕВТИЧНИЙ АГЕНТ	СЕРЕДНЯ ДОЗА
Аспарагіназа	10000 одиниць
Блеомицин Сульфат	15 одиниць
Карбоплатин	50-450мг
Кармустин	100мг
Цісплатин	10-50мг
Кладрібин	10мг
Циклофосфамід (ліофілізований)	100мг-2г
Циклофосфамід (неліофілізований)	100мг-2г
Дакарбазин	100мг-200мг
Дактиномицин	0,5г
Даунорубіцин	20мг
Діетилстілбестрол	250мг
Доксорубіцин	10-150мг
Етідронат	300мг
Етопосид	100мг
Флоксурідин	500мг
Флюдарабин Фосфат	50мг
Флюороурацил	500мг-5г

Госерелін	3,6мг
Гранісетрон Гідрохлорід	1мг
Ідарубіцин	5-10мг
Іфосфамід	1-3мг
Левковорін Кальцій	50-350мг
Левпролід	3,75-7,5мг
Мехлоретамін	10мг
Медроксипрогестерон	1г
Мелфалан	50г
Метотрексат	20мг-1г
Мітомицин	5-40мг
Мітоксантрон	20-30мг
Ондансетрон Гідрохлорід	40мг
Паклітаксел	30мг
Памідронат Дісодіум	30-90мг
Пегаспаргас	750 одиниць
Плікамицин	2500 одиниць
Стрептозоцин	1г
Тіотеп	15мг
Теніпосид	50мг
Вінбластин	10мг
Вінкрістин	1-5мг
Алдеслейкин	22 мільйони одиниць
Епоетин Альфа	2000-10000 одиниць
Філграстим	300-480мкг
Імун Глобулін	500мг-100 г
Інтерферон Альфа-2а	3-36 мільйонів одиниць
Інтерферон Альфа-2б	3-50 мільйонів одиниць
Левамисоль	50мг
Октреотид	1000-5000мкг
Сарграмостим	250-500мкг

Режим введення

Для ефективного лікування можна застосувати і, якщо треба, повторити будь-який режим введення, що буде регулювати розклад і послідовність дачі ліків. Такий режим може включити попереднє лікування і/або паралельне лікування додатковими терапевтичними агентами.

Пацієнтам з непізнім і метастазним раком простати сполуки цього винаходу можна вводити: 1) до хірургічного втручання або радіотерапії для зниження ризику метастазів; 2) під час хірургічного втручання або в поєднанні радіотерапії; і/або 3) після хірургічного втручання або радіотерапії для зниження ризику рецидивів і пригнічення росту будь-яких залишкових клітин. Пацієнтам з пізнім або метастазним раком простати сполуки цього винаходу можна вводити як постійний додаток, або заміник гормонального видалення для уповільнення росту ракових клітин як в нелікованій початковій пухлині, так і в існуючих метастазних ураженнях.

Способи цього винаходу особливо корисні в разі, коли окремі клітини не можуть бути видаленими хірургічним втручанням. Після пост-хірургічного видужання способи цього винаходу будуть ефективними в зниженні шансів рецидивів пухлини, породжуваних такими окремими клітинами.

Поєднання з іншими видами лікування

1) Хірургія і радіотерапія

Звичайно хірургія і радіотерапія застосовуються як потенційно цілющі види лікування для пацієнтів з локалізованим раком простати віком до 70 років, котрі сподіваються прожити принаймні ще 10 років.

Близько 70% пацієнтів з щойно діагнованим раком простати припадають на цю категорію. Близько 90% цих пацієнтів (65% всіх пацієнтів) зазнають хірургічного втручання, тоді як 10% цих пацієнтів (7% всіх пацієнтів) проходять радіотерапію.

Гістопатологічні дослідження хірургічних зразків показують, що близько 63% пацієнтів, що зазнають хірургічного втручання (40% всіх пацієнтів), мають локально поширені пухлини або місцеві (лімфатичних вузлів) метастази, непомічені при початковому діагностуванні. Ці пацієнти мають значно більший ризик рецидиву. Близько 40% цих пацієнтів дійсно матимуть рецидиви протягом п'яти років після операції. Результати після радіотерапії є ще менш оптимістичними. Близько 80% пацієнтів, що проходили радіотерапію, як своє перше лікування, стикались з стійкою невиліковністю і мали рецидиви або метастази протягом п'яти років після лікування.

Зараз більшість хворих на рак простати, що зазнають хірургічного втручання і радіотерапії, не одержують ніякої негайної супроводжувальної терапії. Замість цього їх часто досліджують на Специфічний Антиген Простати (ПСА), що є головним індикатором рецидиву або метастазів.

Виходячи з наведених статистичних даних, існує потреба в застосуванні винаходу в поєднанні з хірургією і/або радіотерапією.

2) Гормональна терапія

Гормональне вилучення є найбільш ефективним паліативним лікуванням для 10% хворих з метастазним раком простати. Гормональне медикаментозне і/або орхідектомічне (через вилучення яєчка) вилучення застосовується для блокування гормонів, сприятливих для подальшого росту і утворення метастазів раку простати. З часом як початкові, так і метастазні пухлини майже всіх, цих хворих стають гормоно-незалежними і резистентними до терапії. Близько 50% хворих з метастазним раком вмирають протягом трьох років після початкового діагнозу, а 75% таких хворих вмирають протягом п'яти років після діагнозу. Для попередження і зміни на протилежне цього метастазно-загрозливого стану можна використати поступове заміщення гормонів сполуками цього винаходу.

3) Хіміотерапія

Хоч хіміотерапія мала успіх в лікуванні деяких форм раку, вона не виявила значної цінності при лікуванні раку простати, де для неї звичайно резервувалась роль останнього засобу. Тому можливість лікування раку простати поєднанням хіміотерапії з способами цього винаходу буде обмеженою. Однак, при поєднанні такі застосування мають стати значно ефективнішими самої лише хіміотерапії для лікування раку простати.

4) Імунотерапія

Сполуки цього винаходу можна також використовувати для лікування раку простати в поєднанні з моноклональними антитілами. Таке комбіноване лікування є особливо ефективним для пацієнтів з поширенням на тазові лімфатичні вузли, з котрих лише 34% переживають 5 років. Прикладом таких моноклональних антитіл є специфічне до клітинної мембрани протипростатне антитіло.

Винахід можна також застосовувати разом з імунотерапіями, що базуються на реагентах, що походять від поліклональних або моноклональних антитіл. Реагенти, похідні від моноклональних антитіл, є кращими. ГЦ реагенти є добре відомими спеціалістам і включають радіомічені моноклональні антитіла, такі як моноклональні антитіла, зв'язані з стронцієм-89.

5) Кріотерапія

Способи цього винаходу можна також використовувати для лікування раку простати в поєднанні з кріотерапією.

Експериментальні дослідження

Наступні експериментальні дослідження сполук цього винаходу і структурально близьких сполук дають надійні докази того, що сполуки цього винаходу є нетоксичними, ефективними в пригніченні активності НААЛАДАЗИ і лікувальними щодо глютаматних аномалій і захворювань простати.

Токсичність in vivo інгібіторів НААЛАДАЗИ

Для вивчення in vivo токсикологічної дії пригнічення НААЛАДАЗИ груп мишей ін'єктували 2-(фосфометил)пентанедіонову кислоту, високоактивний інгібітор НААЛАДАЗИ в дозах 1, 5, 10, 30, 100, 300 і 500 мг/кг ваги тіла. Після цього миші оглядалися два рази на день протягом 5 послідовних днів. Рівень виживання для кожного лозового рівня наведено нижче в Таблиці II. Результати показують, що інгібітор НААЛАДАЗИ є нетоксичним для мишей, що підказує, що сполуки цього винаходу будуть також нетоксичними і для людини, якщо їх вводити в терапевтично ефективних кількостях.

ТАБЛИЦЯ II

ТОКСИКОЛОГІЧНИЙ ВПЛИВ ІНГІБІТОРІВ НААЛАДАЗИ

Доза (мг/кг)	1	5	10	30	100	300	500
Рівень виживання після 5 днів (%)	100	100	100	100	100	100	66,7

Дослідження активності інгібіторів НААЛАДАЗИ in vitro

Випробовувались на пригнічення in vitro активності НААЛАДАЗИ наступні сполуки. Результати наведені нижче в Таблицях III(a), III(b) і III(c).

ТАБЛИЦЯ III (a)

АКТИВНІСТЬ IN VITRO ІНГІБІТОРІВ НААЛАДАЗИ

Сполука	K ₁ (nM)
2-(фосфометил)пентанедіонова кислота	0,275±0,08
2-(фосфометил)сукцинілова кислота	700,00±67,3
2-[[2-карбоксіетил]гідроксифосфініл]-метил]пентанедіонова кислота	1,89±0,19

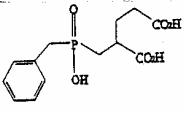
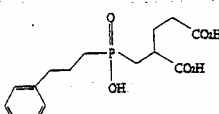
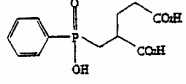
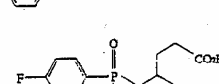
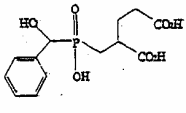
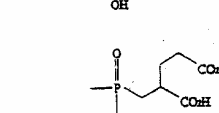
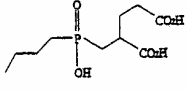
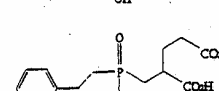
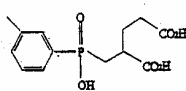
2-(фосфометил)пентанедіонова кислота показала високий рівень активності пригнічення НААЛАДАЗИ з K₁ рівним 0,27nM (Табл.III (a)). Активність цієї сполуки є більш ніж в 1000 раз сильнішою за активність раніше описаних інгібіторів. Оскільки 2-(фосфометил)пентанедіонова кислота є схожою за будовою до сполук цього винаходу, результати підказують, що сполуки цього винаходу також будуть сильними інгібіторами. Для порівняння, 2-(фосфометил)сукцинічна кислота виявляє значно нижчу активність пригнічення НААЛАДАЗИ,

що підказує, що аналог глютамату, прив'язаний до фосфонової кислоти, сприяє її активності по пригніченню НААЛАДаз. Результати також показують, що 2-[[[(2-карбоксиетил)гідроксифосфініл]-метил]пентанедіонова кислота, яка має додатковий боковий ланцюг з карбонової кислоти, схожий на аспартатний залишок, помітний в НААГ, виявляє щодо НААЛАДазі слабку інгібіційну активність, ніж 2-(фосфометил)пентанедіонова кислота.

Інші сполуки, що демонструють активність пригнічення НААЛАДазі, наведені нижче в Таблиці III (b). Результати дев'яти сполук Таблиці III (b) вказують на помітну K_i активність численних сполук цього винаходу. Ці сполуки, в котрих R_1 включає аліфатичну групу, заміщену аліфатичну групу, ароматичну групу і заміщену ароматичну групу, демонструють спроможність пригнічувати НААЛАДазу.

ТАБЛИЦЯ III (b)

АКТИВНІСТЬ *IN VITRO* ІНГІБІТОРІВ НААЛАДАЗИ

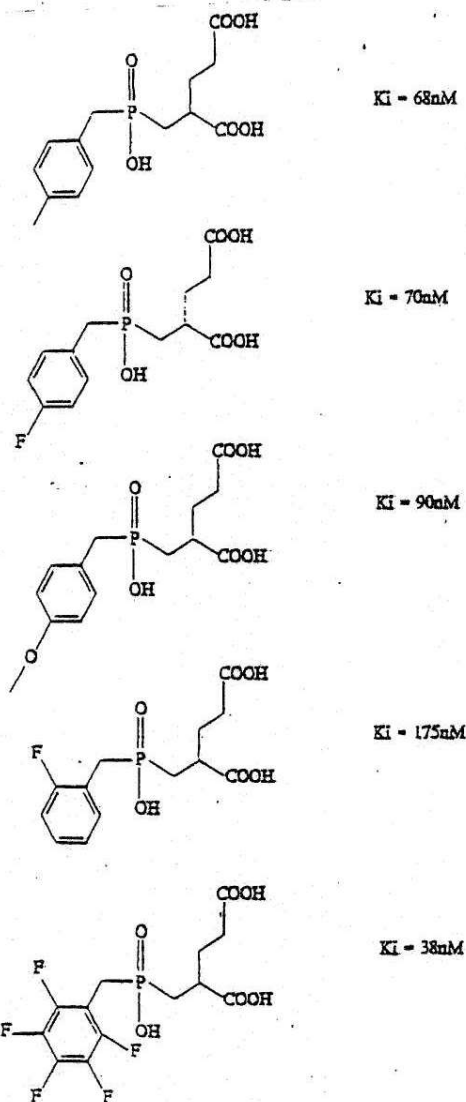
Сполука	K_i (nM)	Сполука	K_i (nM)
	34		231
	36		532
	54		1100
	148		148
	190		

Подальші результати, викладені в Таблиці III (c), демонструють помітну K_i активність сполук цього винаходу. Пригнічення НААЛАДазі спостерігається в цих сполуках, де R_1 містить заміщену аліфатичну групу (бензил), котра також може бути заміщеною.

ТАБЛИЦЯ III (с)

АКТИВНІСТЬ *IN VITRO* ІНГІБІТОРІВ НААЛАДАЗИ

Сполука Ki (nM)



Протокол досліджень *in vitro* активності НААЛАДози

Протягом 15 хвилин при 37°C вимірювалась кількість [³H]Glu, вивільненого з [³H]NAAG в 50mM Tris-Cl буфер при застосуванні 30-50μг синапсомального протеїну. Субстрат і продукт розділювались аніонообмінною рідинною хроматографією. Проводились ідентичні дослідження, завдяки чому було перетравлено не більше 20% НААГ, що репрезентувало лінійний діапазон пептидазної активності. В паралельні дослідні труби було вміщено 100μM кіскалату для підтвердження специфічності вимірів.

Дослідження *in vitro* впливу інгібіторів НААЛАДози на рак

Вивчався вплив інгібіторів НААЛАДози на лінію ракової клітини, що проілюстровано Фіг.1 і 2. Клітини ЛНЦАП (клітинна лінія раку простати) оброблялись кіскалатною кислотою (в концентраціях від 10nM до 1μM) і 2-(фосфометил)пентанедіоною кислотою (в концентраціях від 100pM до 10nM). Виміри 3H-тимідину для кожної концентрації кіскалатної кислоти і 2-(фосфометил) пентанедіонової кислоти також наводяться нижче в Таблиці IV. Фіг.1 і 2 наводять цю інформацію в графічній формі і зокрема ілюструють зниження проліферації і поглинання тимідшом клітин, оброблених інгібіторами НААЛАДози.

ТАБЛИЦЯ IV

Втілення 3H-Тимідину (dpm/well)

Доза	Кіскалічна	2-(фосфометил)-
------	------------	-----------------

	кислота	пентанедіонова кислота
Контроль	4813±572	4299±887
10pM		3078±1006
100pM		2062±595
1nM	3668±866	1001±52
10nM	2137±764	664±366
100nM	1543±312	--
1µM	1295±181	--

Результати показують, що проліферація клітин ЛНЦАП (вимірена як втілення 3H-тимідину) суттєво падала з зростанням концентрації інгібіторів НААЛАДази, що підказує, що сполуки цього винаходу могли б бути ефективними при лікуванні раку, зокрема раку простати.

Протокол досліджень раку in vitro

Клітини в середовищі RPMI 1640 з 10% вмістом ембріональної сироватки теляти (ФЦС) розміщувались в 24 ямчатих плитах і їм дозволялось злипатись протягом 24 годин перед додаванням кіскалатної кислоти (від 10^{-9} М до 10^{-6} М) або 2-(фосфонометил)пентанедіонової кислоти (від 10^{-11} М до 10^{-8} М) протягом 7 днів. На 7-й день клітини протрушували протягом 4 годин разом з 3H-тимідином, збирали і вимірювали їх радіоактивність. Величини репрезентують усереднені значення +/-середньостатистична помилка для шоста окремих клітинних ямок для кожного оброблення. Всі експерименти повторювались принаймні двічі.

Для контролю неспецифічних цитостатичних ефектів кіскалатної кислоти і 2-(фосфонометил)пентанедіонової кислоти одночасно оцінювались на лінії клітин простати DU145 (Carter et al, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, (93) 749-753; 1996), що не містила НААЛАДази. Якщо оброблення кіскалатною кислотою і 2-(фосфонометил)пентанедіоновою кислотою не має значного впливу на ріст клітин, активність агентів по пригнічуванню НААЛАДази можна пояснити лише цитостатичним впливом на містячі НААЛАДазу клітинні лінії карциноми простати.

Клітинні лінії і культура тканини

Клітини ЛНЦАП одержували від д-ра Вільяма Нельсона в Медичній школі Джона Гопкінса в Балтіморі, Меріленд. Клітини DU145 одержували з Американської колекції типових культур, Роквіл, Меріленд. Клітини вирощувались в середовищі RPMI-1640, до якого додавалось 10% інактивованої нагріванням ембріональної телячої сироватки, 2мм глютаміну, 100 одиниць/мл пеніциліну і 100мкг/мл стрептоміцину (Парагон), в зволожуваному інкубаторі при 37°C в атмосфері 5% CO₂/95% O₂.

Дослідження по втіленню [3H]Тимідину

Клітини були суспендовані в пропорції 1×10^3 клітин/мл в середовищі RPM-164G і посіяні в 24-ямчатих плитах по 500мкл на ямку. Після 24 годин в ямки в різних концентраціях додавали кіскалатну кислоту (Sigma) або сильний інгібітор НААЛАДази-, 2-(фосфонометил)пентанедіонову кислоту, синтезовану відповідно до способів Джексона та інш. [Jackson et al., J Med Chem 39 (2) 619-622], і штати повертались в інкубатор. На 3-й, 5-й і 7-й день середовище і ліки поповнювали, кожну ямку збивали з 1μ Ci ³H-тимідином (New England Nuclear) протягом 4 годин. Після цього середовище вилучалось, а ямки двічі промивались фізіологічним розчином з фосфатним буфером (pH=7,4). Потім вміст кожної ямки розчинявся в 250мкл 0,2N NaOH і поміщався в сцинтиляційні ампули. Додавалось 5мл UltimaGold (Packard) сцинтиляційного коктейлю, і радіоактивність обчислювалась з застосуванням сцинтиляційного лічильника Beckman LS6001.

Чистота і/або ідентичність всіх синтетичних сполук забезпечувалась тонкошаровою хроматографією, рідинною хроматографією під високим тиском (HPLC), мас-спектрометрією і елементним аналізом. Спектри Прогонового Ядерного Магнітного Резонансу (NMR) одержували на спектрометрі Брукера. Спостерігались хімічні зміщення в частках на мільйон по відношенню до тетраметилсілану як внутрішнього стандарту. Проводилась аналітична тонкошарова хроматографія (TLC) на плитах з попередньо нанесеним субстратом з сілікагелю GHLF (Analtech, Ньюарк, Делавер). Візуалізація цих тарілок проводилась з застосуванням ультрафіолетового світла, фосфомолібденового асід-етанолу і/або йодоплатінатного обвуглювання. Спалахова хроматографія проводилась на Kieselgel 60, 230-400 mesh (E. Merck, Дармштадт, Західна Німеччина). Розчинниками були або реагент, або ступені HPLC. Реакції проводились при кімнатній температурі в атмосфері азоту, якщо інше спеціально не зазначалось. Розчини випаровувались під зниженим тиском на роторному випаровувачі Buchi.

Ксенографічні дослідження in vivo пухлини ЛНЦАП і їх результати

Клітини ЛНЦАП раку простати людини вводились під шкіру в правий бік самцю голої миші (див. Фіг.3 і 4). 2-(фосфонометил)пентанедіонову кислоту, інгібітор НААЛАДази вводили щоденно внутрішньопухлинними ін'єкціями (0,25мкг/день), від часу, коли пухлини досягали об'єму близько 50-70мм³. Було включено додаткову групу з застосуванням сіліконового полімеру, утримуючого 2-(фосфонометил)пентанедіонову кислоту, котрий вивільнював близько 0,25мкг ліків за день місцево в пухлину. Полімер з 2-(фосфонометил)пентанедіоною кислотою міняли двічі на тиждень. Об'єми клітини контролювались 42 дні від початку оброблення.

ПРОВЕДЕННЯ ДОСЛІДЖЕНЬ

Клітинні лінії

ЛНЦАП є клітинна лінія раку простати людини, виділена 1973 року з плевральних ефузій пацієнта, котрого лікували 5-FU, доксорубіцином, метотрексатом і СТХ протягом 3 місяців до започаткування цієї клітинної лінії. Ця лінія є позитивною щодо андрогенного рецептора і застосовувалась для відбору протиракових ліків, спеціалізованих як антагоністи гормонів. ЛНЦАП вирощувалась в RPMI з 1,5г NaHCO₃/л, 10% ембріональної сироватки великої рогатої худоби і 2мм L-глютаміну і утримувалась при 37°C в зволожуваному інкубаторі з 5% CO₂/O₂. Антибіотики до середовища не додавались.

Модель пухлини тварини

Самці голих мишей NCr (nu/nu) віком 4-5 тижнів купувались у Taconic (Джермантаун, штат Нью-Йорк). Тварини розміщувались по чотири в клітці в стерильних фільтрованих клітках в провітрюваному відсіку для кліток. Після прибуття і до застосування вони проходили карантин протягом чотирьох робочих днів. Температура підтримувалась $72 \pm 5^\circ\text{F}$, відносна волога 35-70%, цикл день/ніч-12 годин. Миші годувались до сходу стерильним, з автоклаву харчем для гризунів Purina. Питна вода підкислювалась, проходила через автоклав, а початкова вода рециркулювалась, деіонізувалась, оброблялась ультрафіолетом і фільтрувалась 5-мкм фільтром.

Після виходу з карантину мишам підшкірно ін'єктувалось в правий бік 1×10^7 клітин ЛНЦАП в Matrigel™ (об'єм ін'єкції 0,1мл). Двічі на тиждень вимірювались розміри пухлини і вага тіла. Для вимірювання пухлини в трьох площинах використовували циркуль Верньє, і об'єм пухлини (V) розраховували по формулі: $V = \pi(xHyZ)/6$, де x, y і z були розмірами пухлини мінус товщина шкіри. В кінці досліду миші були умертвлені інгаляцією CO_2 , котра супроводжувалась зміщенням в шиї.

Фармацевтичні препарати

2-(фосфонометил)пентанедіонову кислоту було приготовлено в воді при концентрації 2,5мг/мл. Полімер, що містив 2-(фосфонометил)пентанедіонову кислоту; було приготовлено розмелюванням 140мг NaCl в тонкий порошок і змішуванням його з 5мг 2-(фосфонометил)пентанедіонової кислоти і 350мг сіліконового гелю. Суміш розмащували до тонкої плівки і давали підсохнути протягом 24 годин. Матеріал розрізали в шматки вагою 1-1,5мг для підшкірної імплантації.

Протокол застосування

Коли об'єми пухлини досягали встановленої величини (середній об'єм пухлини $50-75\text{мм}^3$), миші довільно розподілялись на групи по шість-вісім мишей. Всі речовини вводились щоденно протягом принаймні 4 тижнів. 2-(фосфонометил)пентанедіонову кислоту вводили в пухлину щоденно в об'ємі 0,05мл, що містив 0,025мг 2-(фосфонометил)пентанедіонової кислоти на ін'єкцію.

Полімер, що містив 2-(фосфонометил)пентанедіонову кислоту (10мкг ліків/мг полімеру), Імпантували під шкіру. Мишей анестезували метафаном, і біля місця розміщення пухлини було зроблено невеликий (<2мм) надріз. Слідом за імплантацією надріз було закрито ранним кліпом. Двічі на тиждень полімер замінювали.

Пухлину вимірювали двічі на тиждень протягом принаймні 8 тижнів після першого оброблення. Середній об'єм пухлини для кожної групи обчислювався для кожного моменту. В специфічні моменти проводились порівняння між групами з застосуванням непарного, двох-хвостового t-тесту, а результати аналізувались з застосуванням варіаційного аналізу (ANOVA).

Соматичну токсичність оцінювали за зниженням ваги тіла після оброблення. Миші умертвлювались наприкінці контрольного періоду, або раніше, якщо об'єми пухлини досягали 1600мм^3 , або коли пухлини вкривались виразками.

Статистичний аналіз

Вищезазначений статистичний аналіз виконували з застосуванням JMP (SAS Institute Inc., Карі, Північна Кароліна).

Моделювання Dunning R3327 in vivo на пацюках

Клітини раку простати Dunning R3327 ін'єктувались підшкірно в обидва боки сингенетичним самцям пацюків. В першому експерименті зростання антипухлинної активності 2-(фосфонометил)пентанедіонової кислоти досліджувалось після щоденних підшкірних ін'єкцій медикаменту (1,3; 10 і 30мг/кг). Ін'єкції 2-(фосфонометил)пентанедіонової кислоти і вимірювання пухлин продовжувались 12 тижнів. В другому експерименті досліджувалось зростання антипухлинної активності 2-[[[(фенилметил)гідроксифосфініл]метил]пентанедіонової кислоти після щоденних внутрішньопухлинних ін'єкцій медикаменту (0,1; 1; 10; 100мкг) після досягнення пухлиною початкового об'єму $80-290\text{мм}^3$. Після цього протягом 42 днів після початку застосування медикаментів проводився моніторинг об'єму пухлин.

Тижнів після ін'єкції пухлинних клітин. В кінці досліду пацюки були умертвлені інгаляцією CO_2 .

Фармацевтичні препарати

2-(фосфонометил)пентанедіонову кислоту готували в фізіологічному розчині щодня свіжою перед ін'єкцією. Резервний водний розчин 2-[[[(фенилметил)гідроксифосфініл]метил]пентанедіонової кислоти готували з концентрацією 2,5мг/мл; серійні десятикратні розведення робились для ін'єкцій на початку кожного тижня.

Протокол застосування

При дослідженнях з 2-(фосфонометил)пентанедіоновою кислотою пацюкам щоденно, починаючи від 14 дня після імплантації пухлинних клітин вводили під шкіру медикамент, що продовжувалось протягом 12 тижнів. При дослідженнях з 2-[[[(фенилметил)гідроксифосфініл]метил]пентанедіоновою кислотою медикамент [вводили лише після досягнення пухлиною об'єму заданої величини (середній об'єм пухлини $90-290\text{мм}^3$). В цей час пацюків розподілили на експериментальні груші, по 5 пацюків в кожну. Після цього щоденно протягом 6 тижнів проводили всі внутрішньопухлинні введення 2-[[[(фенилметил)гідроксифосфініл]метил]пентанедіонової кислоти.

Пухлини вимірювали двічі на тиждень. Середній об'єм пухлини для кожної групи обчислювався для кожного моменту. В специфічні моменти проводились порівняння між групами з застосуванням непарного, двох-хвостового t-тесту, а результати аналізувались з застосуванням варіаційного аналізу (ANOVA). При дослідженнях з 2-[[[(фенилметил)гідроксифосфініл]метил]пентанедіоновою кислотою об'єми окремих пухлин (V) подавались як частка об'єму пухлини на день 0, перший день оброблення. Для кожної з груп середнє значення відношення V/V0 подавалось на графіку як функція часу після оброблення.

Статистичний аналіз

Вищезазначений статистичний аналіз виконували з застосуванням JMP (SAS Institute Inc., Карі, Північна Кароліна).

ПРИКЛАДИ

Наведені далі приклади ілюструють кращі втілення способів застосування і приготування сполук цього

винаходу, і їх не слід розглядати як обмежувальними по відношенню до останнього. Якщо інше не зазначається, всі відсотки базуються на 100% кінцевої рецептури.

ПРИКЛАД 1

Приготування 2-[(фенилметил)гідроксифосфінил]метил]пентанедіонової кислоти.

Метил-О-бензилфосфонову кислоту (3,53г; 20,7ммоль) в 200мл дихлорметану охолоджували до -5°C в атмосфері азоту. За допомогою шприца додавали триетиламін (3,2г; 32ммоль), а потім - триметилсіліл хлорид (2,9г; 27ммоль). Реакційну суміш перемішували і протягом 1 години нагрівали до кімнатної температури. Додавали дибензил 2-метилепентанедіоат (2, 6,0г; 18,5ммоль) в 10мл дихлорметану і суміш перемішували цілу ніч при кімнатній температурі. Реакційну суміш охолоджували до 0°C і додавали триметилалюміній (9мл, 18ммоль; 2,0М в дихлорметані). Колбу нагрівали і збовтували 72 години. Прозорий світложовтий розчин охолоджували до 5°C і гасили повільним додаванням 5% розчину соляної кислоти. Гашену реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури і видаляли органічний шар. Органічний шар промивали 5% соляною кислотою і водою. Органічні компоненти висушувались (MgSO₄) і випаровувались під зниженим тиском, внаслідок чого було отримано 5г прозорої світложовтої олії. Олія очищувалась на сілікагелі і була елюйована гексан/етил ацетатом з градієнтом 1:1 до 100% етил ацетату. Бажані фракції збирались і випаровувались з одержанням 2, 4-ди (бензилоксикарбонил) бутил (метил)-О-бензилфосфонової кислоти (3, R=CH₃, R₁=CH₂Ph 0,8г, 8%) в формі прозорої безбарвної олії.

Rf 0,5 (етил ацетат).

¹HNMR(CDCl₃): 7,4 ppm (m, 15 H), 5,1 ppm (m, 6H), 3,0 ppm (m, 1H), 2,4 ppm (m, 3H), 2,1 ppm (m, 3H), 1,5 ppm (dd, 3H)

Розрахований елементний аналіз C₂₈H₃₁O₆P. 0,5H₂O: C 68,01; H 6,32

Знайдено: C 66,85; H 6,35

2-[(метилгідроксифосфінил)метил]пентанедіонова кислота

2,4-ди(бензилоксикарбонил)бутил(метил)-О-бензилфосфонову кислоту (0,8г, 1,6ммоль) гідрогенезували в 20мл води, що вміщувала 100мг 10% Pd/C, при 40фунтів/кв.дюйм протягом 4 годин. Суміш фільтрували над подушкою з целюліти і випаровували під високим вакуумом, одержуючи 2-[(метилгідроксифосфінил)метил]пентанедіонову кислоту (4, R=CH₃, 0,28г, 78%) у вигляді прозорої безбарвної в'язкої олії.

¹HNMR (D₂O): 2,5 ppm (m, 1H), 2,2 ppm (t, 2H), 2,0 ppm (t, 1H), 1,7 ppm (m, 3H), 1,3 ppm (d, 3H)

Розрахований елементний аналіз C₇H₁₃O₆P. 0,2H₂O: C 36,92; H 5,93

Знайдено: C 37,06; H 6,31

ПРИКЛАД 2

Приготування 2-[(бутилгідроксифосфінил)метил]пентанедіонової кислоти

Схема IV R=n-бутил, R₁=H

Бутилфосфонову кислоту

Диетил хлорофосфит (25г, 0,16ммоль) в 60мл сухого ефіру охолоджували до 0°C в атмосфері азоту. Бутилмагнійхлорид (80мл; 0,16ммоль; 2,0М розчин в ефірі) додавався по краплям протягом 2 годин, підтримуючи внутрішню температуру на рівні 0°C. По завершенні додавання густу білу пульпу нагрівали до 30°C протягом 1 години. Суспензію фільтрували в атмосфері азоту, а фільтрат випаровували при зниженому тиску. Прозору світло-жовту рідину вводили в 15мл води і перемішували при кімнатній температурі. Потім додавалась концентрована соляна кислота (0,5мл) і спостерігалась екзотермічна реакція. Суміш перемішували ще 15 хвилин і екстрагували двома порціями по 75мл етил ацетату. Органічні компоненти зв'язувались, висушувались (MgSO₄) і випаровувались, внаслідок чого було отримано прозору безбарвну рідину. Рідину обробляли NaOH (40мл, 20М) і перемішували протягом 1 години. Суміш промивали диетилефіром і підкислювали до pH 1,0. Бажаний матеріал екстрагували з підкисленого екстракту двома порціями по 100мл етилацетату. Органічні компоненти зв'язувались, висушувались (MgSO₄) і випаровувались під зниженим тиском з утворенням бутилфосфонової кислоти (1, R=n-бутил, R₁=H, 10г, 51%) у вигляді прозорої безбарвної рідини.

¹H NMR (d₆-DMSO): 6,9 ppm (d, 1H); 1,6 ppm (m, 2H), 1,4 ppm (m, 4H); 0,9 ppm (t, 3H)

Бутил [2,4-ди(бензилоксикарбонил)бутил]фосфонову кислоту

Бутилфосфонову кислоту (2,0г, 16ммоль) охолоджувалась в 80мл сухого дихлорметану до 0°C в атмосфері азоту. Додавався триетиламін (6,7г, 66ммоль) і слідом за ним триметилсіліл хлорид (58мл, 58ммоль, 1,0М в дихлорметані). Суміш перемішували 10 хвилин при 0°C і додавали дибензил 2-метилепентанедіоат (2) (6,4г, 20ммоль) в 20мл дихлорметану. Холодну ванну знімали і температуру реакції підвищували до кімнатної температури при перемішуванні всю ніч. Потім суміш охолоджували до 0°C і гасили повільним додаванням 5% соляної кислоти. Потім шар дихлорметану видалявся і промивався 5% соляною кислотою і соляним розчином. Органічний шар висушувався (MgSO₄) і випаровувався з утворенням прозорої світлозолтавої рідини. Рідину очищували флаш-хроматографією і елюйовали 3:1 гексан/етил ацетатом, що містив 5% оцтової кислоти. Бажані фракції зв'язувались і випаровувались з одержанням бутил [2,4-ди(бензилоксикарбонил)бутил]фосфонової кислоти (3, R=n-бутил, R₁=H) (2,9г, 40%), як прозорої і безбарвної олії.

Rf 0,12 (3:1, Hex./EtOAc 5% AcOH).

¹H NMR (d₆-DMSO): 7,3 ppm (m, 10), 5,0 ppm (s, 4H), 2,7 ppm (m, 1H), 2,3 ppm (y, 2H), 1,8 ppm (m, 2H), 1,3 ppm (m, 4H), 0,8 ppm (t, 3H)

2-[(Бутилгідроксифосфінил)метил]пентанедіонова кислота

Бутил [2,4-ди(бензилоксикарбонил)бутил]фосфонову кислоту (2,9г, 6,5ммоль) гідрогенезували протягом 4,5 годин при 40фунтах/кв. дюйм на гідрогенаторі Парра в 30мл води, що містила 0,32г 10% Pd/C. Суміш фільтрувалась через пелітовий фільтр і випаровувалась під глибоким вакуумом з одержанням 2-[(бутилгідроксифосфінил)метил]пентанедіонової кислоти (4, R=n-бутил) (0,75г, 43%) як прозорої безбарвної в'язкої олії і

$^1\text{H NMR}$ (D_2O): 2,4 ppm (m, 1H), 2,1 ppm (t, 2H), 1,9 ppm (m, 1H), 1,6 ppm (m, 3H), 1,4 ppm (m, 2H), 1,1 ppm (m, 4H), 0,6 ppm (t, 3H)

Розрахований елементний аналіз $\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{O}_6$ P. 0,5 H_2O : C 43,64; H 7,32

Знайдено: C 43,25; H 7,12

ПРИКЛАД 3

Приготування 2-[(бензилгідроксифосфініл)метил]пентанедіонової кислоти

Схема IV $\text{R}=\text{CH}_2\text{Ph}$, $\text{R}_1=\text{H}$

Бензилфосфонова кислота

Диетилхлорофосфит (25г, 0,16моль) охолоджували в 100мл сухого диетилефіру до 0°C в атмосфері азоту. Бензилмагнійхлорид (80мл; 0,16моль; 2,0М розчин в Et_2O) додавався по краплям протягом 2 годин, підтримуючи внутрішню температуру нижче 10°C . Після утворення густої білої пастки перемішування продовжували при кімнатній температурі протягом однієї години. Суміш фільтрували в атмосфері азоту, а фільтрат випаровували при пониженому тиску з одержанням прозорої безбарвної рідини. Після додавання 15мл води і наступного додавання 0,5мл концентрованої соляної кислоти рідину перемішували. Спостерігалась екзотермічна реакція і перемішування продовжувалось ще 30 хвилин, після чого проводилась екстракція етил ацетатом. Органічні компоненти зв'язувались, промивались соляною ропю, висушувались (MgSO_4) і випаровувались. Прозора світлозолотавої рідини додавалась до гідроксиду натрію (50мл, 2,0М NaOH), перемішувалась протягом години і промивалась диетилефіром. Водянистий шар підкислювався до pH 1,0 концентрованою соляною кислотою і екстрагувався етилацетатом. Органічні компоненти зв'язувались, висушувались (MgSO_4) і випаровувались з одержанням бензилфосфонової кислоти (1, $\text{R}=\text{CH}_2\text{Ph}$, $\text{R}_1=\text{H}$) (8г, 32%) у вигляді прозорої світлозолотавої олії. $^1\text{H NMR}$ ($\text{d}_6\text{-DMSO}$): 7,3 ppm (m, 5H), 6,9 ppm (d, 1H), 3,1 ppm (d, 2H)

Бензил [2,4-ди(бензилоксикарбонил)бутил]фосфонова кислота

Бензилфосфонова кислота (2,3г, 15ммоль) охолоджувалась в 150мл сухого дихлорметану до 0°C в атмосфері азоту. Додавався триетиламін (6,5г, 65ммоль) і слідом за ним триметилсіلیل хлорид (5,8г, 58ммоль) і температуру реакції підтримували при 0°C . Після 30 хвилин додавали протягом 5 хвилин дибензил 2-метилпентанедіот (2) в 20мл дихлорметану. Реакційній суміші дозволили нагрітись до кімнатної температури і перемішували протягом ночі. Чистий розчин охолоджували до 0°C , гасили 5% соляною кислотою і ропю, сушили (MgSO_4) і випаровували з утворенням прозорої світло-жовтої рідини. Очистка флаш-хроматографією і елюція 1:1 гексан/етил ацетатом, що містив 10% оцтової кислоти, дала змогу одержати 2,0г (28%) бензил[2,4-ді(бензилоксикарбонил)бутил]фосфонової кислоти (3, $\text{R}=\text{CH}_2\text{Ph}$, $\text{R}_1=\text{H}$) як прозорої світло-жовтої олії.

Rf 0,37 (1:1, Hex./EtOAc, 10% AcOH).

$^1\text{H NMR}$ ($\text{d}_6\text{-DMSO}$): 7,2 ppm (m, 15H), 5,0 ppm (s, 4H), 3,0 ppm (d, 2H), 2,8 ppm (m, 1H), 2,3 ppm (t, 2H), 1,9 ppm (m, 2H), 1,7 ppm (t, 1H)

2-[(Бензилгідроксифосфініл)метил]пентанедіонова кислота

Бензил[2,4-ди(бензилоксикарбонил)бутил]фосфонову кислоту (0,5г, 1,0ммоль) гідрогенезували протягом 6 годин при 40фунтах/кв. дюйм на гідрогенаторі Парра в 20мл води, що містила 120мг 10% Pd/C . Суміш фільтрувалась через целітовий фільтр і випаровувалась під глибоким вакуумом з одержанням 0,17г (57%) 2-[(бензилгідроксифосфініл)метил]пентанедіонової кислоти (4, $\text{R}=\text{CH}_2\text{Ph}$) як білої твердої речовини.

$^1\text{H NMR}$ (D_2O): 7,1 ppm (m, 5H), 2,9 ppm (d, 2H), 2,4 ppm (m, 1H), 2,1 ppm (t, 2H), 1,8 ppm (m, 1H), 1,6 ppm (m, 3H)

Розрахований елементний аналіз $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{O}_6\text{P}$: C 52,00; H 5,71;

Знайдено: C 51,48; H 5,70

ПРИКЛАД 4

Приготування 2-[(фенилетилгідроксифосфініл)метил]пентанедіонової кислоти

Схема IV $\text{R}=\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$, $\text{R}_1=\text{H}$

Фенетилфосфонова кислота

Диетилхлорофосфит (15,6г, 0,1моль) охолоджували в 100мл сухого диетилефіру до 0°C в атмосфері азоту. Фенетилмагнійхлорид (100мл; 0,1моль; 1,0М розчин в THF (тетрагідрофурані)) додавався по краплям протягом 2 годин, підтримуючи температуру між 0 і 10°C . Утворювалась густа біла паста, котра перемішувалась протягом ночі при кімнатній температурі. Суміш фільтрували в атмосфері азоту, а фільтрат випаровували при пониженому тиску з одержанням прозорої безбарвної рідини. Після додавання 15мл води і наступного додавання 0,5мл концентрованої соляної кислоти рідину перемішували. Спостерігалась екзотермічна реакція і перемішування продовжувалось ще 15 хвилин, після чого проводилась екстракція етил ацетатом. Органічні компоненти зв'язувались, промивались соляною ропю, висушувались (MgSO_4) і випаровувались. Прозора рідини додавалась до гідроксиду натрію (40мл, 2,0М NaOH), перемішувалась протягом години і промивалась один раз диетилефіром. Водянистий шар підкислювався до pH 1,0 концентрованою соляною кислотою і екстрагувався етилацетатом. Органічні компоненти зв'язувались, висушувались (MgSO_4) і випаровувались з одержанням фенетилфосфонової кислоти (1, $\text{R}=\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$, $\text{R}_1=\text{H}$) (9,8г, 58%) у вигляді прозорої світло-жовтої олії.

$^1\text{H NMR}$ ($\text{d}_6\text{-DMSO}$): 7,2 ppm (m, 5H), 6,9 ppm (d, 1H), 2,8 ppm (m, 2H), 1,9 ppm (m, 2H)

2,4-Ди(бензилоксикарбонил)бутил(фенетил)фосфонова кислота

Фенетилфосфонова кислота (1,0г, 5,9ммоль) охолоджувалась в 50мл сухого дихлорметану до -5°C в атмосфері азоту. Додавався триетиламін (2,3г, 23ммоль) і слідом за ним триметилсіلیل хлорид (2,2г, 21ммоль), і температуру реакції підтримували при 0°C . Після 10 хвилин додавали більше 10 хвилин дибензил 2-метилпентанедіот (2) в 10мл дихлорметану. Реакційній суміші дозволили нагрітись до кімнатної температури і перемішували протягом ночі. Чистий розчин охолоджували до 0°C , гасили 5% соляною кислотою і видаляли органічний шар. Органічний шар відмивали ропю, сушили (MgSO_4) і випаровували з утворенням прозорої світлозолотавої рідини. Очистка флаш-хроматографією і Люція 1:1 гексан/етил

ацетатом, що містив 5% AcOH, дала змогу одержати 1,2г (41%) 2,4-ди(бензилоксикарбонил)бутил(фенетил)фосфонової кислоти (3, R=CH₂CH₂Ph, R₁=H) як прозорої і безбарвної олії.

¹H NMR (d₆-DMSO): 7,2 ppm (m, 15H), 5,0 ppm (s, 4H), 3,3 ppm (m, 1H), 2,8 ppm (m, 4H), 2,3 ppm (m, 2H), 1,8 ppm (m, 4H)

2,4-[(Фенетилгідроксифосфініл)метил]пентанедіонова кислота

2,4-Ди(бензилоксикарбонил)бутил(фенетил)фосфонову кислоту (1,1г, 2,2ммоль) гідрогенезували протягом всієї ночі при 40фунтах/кв. дюйм на гідрогенаторі Парра в 20мл води, що містила 120мг 10% Pd/C. Суміш фільтрувалась через целітовий фільтр і випаровувалась під глибоким вакуумом з одержанням 0,8г (114%) 2-[(фенетилгідроксифосфініл)метил]пентанедіонової кислоти (4, R=CH₂CH₂Ph) як білої твердої речовини.

¹H NMR (D₂O): 7,2 ppm (m, 5H), 2,7 ppm (m, 2H), 2,5 ppm (m, 1H), 2,3 ppm (t, 2H), 1,9 ppm (m, 6H), 1,5 ppm (t, 1H)

Розрахований елементний аналіз C₁₄H₁₉O₆P 0,75H₂O 0,5AcOH C 52,35; H 6,34

Знайдено: C 50,26; H 5,78

ПРИКЛАД 5

Приготування 2-[(3-фенилпропилгідроксифосфініл)метил]пентанедіонової кислоти

Схема IV R=CH₂CH₂CH₂Ph, R₁=H

3-Фенилпропилфосфонова кислота

До магнієвої стружки (2,44г, 0,10моль) в 20мл сухого диетилефіру в атмосфері азоту додавали кілька кристалів йоду. В крапельницю заливали фенилпропил бромід (20,0г, 0,10моль) в 80мл диетил ефіру. Близько 10мл розчину броміду додавали до магнієвої стружки і починали розмішування. Через кілька хвилин йод був ужитий, і додавався додатковий фенилпропил бромід, підтримуючи температуру 35°C Після завершення додавання (1,5 години) рідину щільно закривали і зберігали при 5°C.

Диетилхлорофосфит (15,7г, 0,1моль) охолоджували в 50мл сухого диетилефіру до 5°C в атмосфері азоту. Фенилпропилмагнійбромід (100мл; 0,1моль; 1,0M розчин в Et₂O) додавався по краплям протягом 2 годин, підтримуючи температуру між 0 і 10°C.

Утворювалась густа біла паста, котра перемішувалась ще 30 хвилин. Суміш фільтрували в атмосфері азоту, а фільтрат випаровували при пониженому тиску з одержанням прозорої безбарвної рідини. До рідини додавали 20мл води і 0,5мл концентрованої соляної кислоти. Спостерігалась екзотермічна реакція і перемішування продовжувалось ще 20 хвилин, після чого проводилась екстракція етил ацетатом. Органічні компоненти зв'язувались, промивались соляною ропю, висушувались (MgSO₄) і випаровувались. До прозорої рідини додавався гідроксид натрію (40мл, 2,0 M NaOH), одержаний розчин перемішувався протягом години і ; промивався диетилефіром. Водянистий шар підкислювався до pH 1,0 концентрованою соляною кислотою і двічі екстрагованим етилацетатом. Органічні компоненти зв'язувались, висушувались (MgSO₄) і випаровувались з одержанням 3-фенилпропилфосфонової кислоти (1, R=CH₂CH₂CH₂Ph, R₁=H) (9,8г, 53%) у вигляді прозорої безбарвної олії.

¹H NMR (d₆-DMSO): 7,2 ppm (m, 5H), 6,9 ppm (d, 1H), 2,6 ppm (t, 2H), 1,7 ppm (m, 2H), 1,6 ppm (m, 2H)

2,4-Ди(бензилоксикарбонил)бутил(3-фенилпропил)фосфонова кислота

3-Фенилпропилфосфонова кислота (1,0г, 5,4ммоль) охолоджувалась в 50мл сухого дихлорметану до -5°C в атмосфері азоту. Додавався триетиламін (2,2г, 22ммоль) і слідом за ним триметилсіلیل хлорид (2,1г, 19ммоль) і температуру реакції підтримували при 0°C. Після 10 хвилин додавали більше 10 хвилин дибензил 2-метилпентанедіоат (2) в 10мл дихлорметану. Реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури і перемішували протягом ночі. Чистий розчин охолоджували до 0°C, гасили 5% соляною кислотою і видаляли органічний шар. Органічний шар відмивали ропю, сушили (MgSO₄) і випаровували з утворенням прозорої жовтої рідини. Очистка флаш-хроматографією і елюція 4:1 гексан/етил ацетатом, що містив 5% оцтової кислоти, дала змогу одержати 1,5г (56%) 2,4-ди(бензилоксикарбонил)бутил(3-фенилпропил)фосфонової кислоти (3, R=CH₂CH₂Ph, R₁=H) як прозорої світложовтої олії.

Rf 0,58 (1:1 Hex./EtOAc, 5% AcOH)

¹H NMR (d₆-DMSO): 7,2 ppm (m, 15H), 5,0 ppm (s, 4H), 2,7 ppm (m, 1H), 2,5 ppm (m, 5H), 2,2 ppm (m, 2H), 1,8 ppm (m, 3H), 1,6 ppm (m, 2H)

Елементний аналіз:

Розрахований: C₂₉H₃₃O₆P. 1,3H₂O: C 65,48 H 6,75

Знайдений: C 65,24 H 6,39

2-[(3-Фенилпропилгідроксифосфініл)метил]пентанедіонова кислота

2,4-Ди(бензилоксикарбонил)бутил(3-фенилпропил)фосфонову кислоту (15) (1,4г, 2,8ммоль) гідрогенезували протягом всієї ночі при 40фунтах/кв. дюйм на гідрогенаторі Парра в 20мл води, що містила 150мг 10% Pd/C. Суміш фільтрувалась через целітовий фільтр і випаровувалась під глибоким вакуумом з одержанням 0,8г (89%) 2-[(3-фенилпропилгідроксифосфініл)метил]пентанедіонової кислоти (4, R=CH₂CH₂CH₂Ph) як світложовтої в'язкої олії.

¹H NMR (D₂O): 7,4 ppm (m, 5H), 2,7 ppm (m, 3H), 2,4 ppm (t, 3H), 1,8 ppm (m, 7H),

Елементний аналіз:

Розрахований: C₁₃H₂₁O₆P 0,75H₂O 0,75AcOH: C 51,23; H 6,64

Знайдено: C 50,85; H 6,02

ПРИКЛАД 6

Приготування 2-[(4-метилбензил)гідроксифосфініл]метил]пентанедіонової кислоти

Схема V, Сполука 5

Гексаметалдисілазан (21,1мл, 100ммоль) додавали до енергійно розмішуваного амоній фосфіна (8,30г, 100ммоль), і результуюча суспензія розмішувалась 2 години при 105°C. Потім до суспензії при 0°C додавали по краплям розчин 4-метилбензил броміду (5,00г, 27,0ммоль). Суміш перемішували обертанням протягом 19 годин. Потім реакційну суміш розбавили дихлорметаном (50мл) і промивали 1N HCl (50мл). Органічний шар

виділили, відсушили над Na_2SO_4 і сконцентрували, одержавши 4,72г білої твердої речовини. Останню розчинили в дихлорметані (50мл), і до розчину додали бензилового спирту (3,24г, 30ммоль). Далі до розчину при 0°C додали 1,3-дициклогексилкарбодііміду (DCC) (6,19г, 30ммоль), і суспензію перемішували обертанням протягом 14 годин. Розчинник було вилучено при пониженому тиску, а залишок суспендували в EtOAc. Результуючу суспензію профільтрували, а фільтрат концентрували. Залишок очистили сілікагельною хроматографією (гексани: EtOAc, від 4:1 до 1:1), що дало змогу одержати 2,40г 4-метилбензил-О-бензилфосфонової кислоти (2, R=4-метилбензил) як білої твердої речовини (вихід 34%): Rf 0,42 (EtOAc);

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) delta 2,30 (s, 3H), 3,29 (d, J=16,6Hz, 2H), 5,2 (m, 2H), 7,0 (d, J=543Hz, 1H), 7,1-7,2 (m, 4H), 7,3-7,4 (m, 5H)

До розчину 4-метилбензил-О-бензилфосфонової кислоти (2, R=4-метилбензил) (2,16г, 8,3ммоль) в тетрагідрофурані (15мл) додавали гідрат натрію (0,10г, 60% дисперсія в олії), і у слід за ним при 0°C дибензил 2-метилпентанедіонат, і суміш розмішували обертанням протягом 4 годин. Реакційну суміш розріджували EtOAc (50мл) і наливали в 1N HCl (50мл). Органічний шар відділяли, сушили над Na_2SO_4 і концентрували. Після очистки цього матеріалу сілікагельною хроматографією (гексани: EtOAc, від 4:1 до 1:1) було одержано 3,41г 2,4-ди(бензилоксикарбонил)бутил (4-метилбензил)-о-бензилфосфонової кислоти (4, R=4-метилбензил) у вигляді безбарвної олії (вихід 70%): Rf 0,61 (EtOAc);

^1H NMR (CDCl_3) delta 1,6-1,8 (m, 1H), 1,9-2,0 (m, 2H), 2,1-2,4 (m, 6H), 2,7-2,9 (m, 1H), 3,05 (dd, J=9,0, 16,8Hz, 2H), 4,8-5,1 (m, 6H), 7,0-7,1 (m, 4H), 7,2-7,4 (m, 15H)

До розчину 2,4-ди(бензилоксикарбонил)бутил(4-метилбензил)-о-бензилфосфонової кислоти (0,70г, 1,2ммоль) в етанолі (30мл) додавали Pd/C (5%, 0,10г) і одержану суспензію струшували в атмосфері водню під тиском 50фунтів/кв.дюйм протягом 18 годин. Суспензію фільтрували через пелітовий фільтр і концентрували під зниженим тиском. Одержаний залишок розріджували в дистильованій воді (5мл), пропускали через колонку з смолою AG50W-X8 в формі H^+ і ліофілізували з одержанням 0,21г 2-[[[4-метилбензил]гідроксифосфініл]метил]пентанедіонової кислоти (5, R=4-метилбензил) у вигляді твердої білої речовини (вихід 55%): Rf 0,62 (i-PrOH: H_2O , 7:3)

^1H NMR (D_2O) delta 1,7-1,9 (m, 3H), 2,0-2,2 (m, 1H), 2,33 (dt, J=1,7Hz, 7,4Hz, 2H), 2,55-2,70 (m, 1H), 3,12 (d, J=16,5Hz, 2H), 7,0-7,1 (m, 2H), 7,2-7,3 (m, 2H).

Аналіз:

Розрахований: $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{O}_6\text{P} \cdot 0,30\text{H}_2\text{O}$: C 52,60; H 6,18

Знайдений: C 52,60; H 6,28

ПРИКЛАД 7

Приготування 2-[[[4-флуоробензил]гідроксифосфініл]метил]пентанедіонової кислоти (R=флуоробензил)

Схема V, готувалось, як описано в наведеному вище прикладі, де R=метилбензил Rf 0,64 (i-PrOH: H_2O , 7:3)

^1H NMR (D_2O) delta 1,7-1,9 (m, 3H), 2,0-2,2 (m, 1H), 2,3-2,4 (m, 2H), 2,55-2,70 (m, 1H), 3,12 (d, J=16,5Hz, 2H), 7,0-7,1 (m, 2H), 7,2-7,3 (m, 2H). Аналіз:

Розрахований: $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{FO}_6\text{P} \cdot 0,25\text{H}_2\text{O}$: C 48,38; H 5,15

Знайдений: C 48,38; H 5,15

ПРИКЛАД 8

Приготування 2-[[[4-метоксибензил]гідроксифосфініл]метил]пентанедіонової кислоти (R=метоксибензил)

Схема V, готувалось, як описано в наведеному вище прикладі, де R=метилбензил Rf 0,56 (i-PrOH: H_2O , 7:3)

^1H NMR (D_2O) delta 1,8-1,9 (m, 3H), 2,0-2,2 (m, 1H), 2,3-2,4 (m, 2H), 2,55-2,70 (m, 1H), 3,16 (d, J=16,7Hz, 2H), 3,81 (s, 3H), 6,98 (d, J=8,7Hz, 2H), 7,25 (d, J=8,7Hz, 2H)

Аналіз:

Розрахований: $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{O}_7\text{P} \cdot 0,30\text{H}_2\text{O}$: C 50,09; H 5,89

Знайдений: C 49,98; H 5,80

ПРИКЛАД 9

Приготування 2-[[[2-флуоробензил]гідроксифосфініл]метил]пентанедіонової кислоти (R=2-флуоробензил)

Схема V, готувалось, як описано в наведеному вище прикладі, де R=метилбензил Rf 0,67 (i-PrOH: H_2O , 7:3)

^1H NMR (D_2O) delta 1,8-1,9 (m, 3H), 2,0-2,2 (m, 1H), 2,3-2,4 (m, 2H), 2,55-2,70 (m, 1H), 3,28 (d, J=16,6Hz, 2H), 7,1-7,5 (m, 4H)

Аналіз:

Розрахований: $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{FO}_6\text{P} \cdot 0,10\text{H}_2\text{O}$: C 48,79; H 5,10

Знайдений: C 48,84; H 5,14

ПРИКЛАД 10

Приготування 2-[[[пентафлуоробензил]гідроксифосфініл]метил]пентанедіонової кислоти (R=пентафлуоробензил)

Схема V, готувалось, як описано в наведеному вище прикладі, де R=метилбензил Rf 0,69 (i-PrOH: H_2O , 7:3))

^1H NMR (D_2O) delta 1,8-2,0 (m, 3H), 2,1-2,3 (m, 1H), 2,3-2,5 (m, 2H), 2,7-2,9 (m, 1H), 3,29 (d, J=15,4Hz, 2H),

Аналіз:

Розрахований: $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{O}_6\text{P} \cdot 0,45\text{H}_2\text{O}$: C 39,20; H 3,26

Знайдений: C 39,17; H 3,28.

ПРИКЛАД 11

Приготування 2-[(метилгідроксифосфініл)метил]пентанедіонової кислоти

Схема VI, Сполука 9

2,4-Ди(бензилоксикарбонил)бутилфосфонова кислота (6)

Сушу фосфонову кислоту (100г, 1,52ммоль) розчиняли в 100мл хлороформу і обробляли триетиламіном

(155г, 1,52моль). Суміш випаровували і перемішували в трьохлітрову колбу, що містила 750мл хлороформу. Розчин перемішували механічним перемішувачем, і колбу охолоджували до 0°C. Прозорий розчин обробляли триетиламіном (277г, 2,72моль) і після цього - триметилсіلیل хлоридом (281г, 2,58моль). Зразу після завершення додавання триметилсіلیل хлориду додавали по краплям протягом 20 хвилин дибензил 2-метилпентанедіоат (2) в 150мл хлороформу. Низькотемпературну ванну було знято, і суміш було нагріто до кімнатної температури. Через 6 годин густу пасту профільтрували, а фільтрат охолодили до 0°C. Потім фільтрат згасили 5% соляною кислотою і видалили органічний шар. Водяний шар екстрагували хлороформом, органічні компоненти зв'язували, сушили (MgSO₄) і випаровували під пониженим тиском з утворенням 55г 2,4-ди(бензилоксикарбонил)бутилфосфонові кислоти (6) у вигляді світло-жовтої рідини. Рідину було очищено флаш-хроматографією і елютовано з застосуванням 3:1 гексан/етил ацетату, що містив 5% трифлюороацетатної кислоти, що дало змогу одержати 40г (7%) бажаного продукту. Rf 0,28 (3:1 Hex./EtOAc, 5% TFA);

¹H NMR (CDCl₃): 7,3 ppm (m, 10H), 7,2 ppm (d, 1H), 5,12 ppm (s, 2H), 2,9 ppm (m, 1H), 2,4 ppm (t, 2H), 2,2 ppm (m, 1H), 2,0 ppm (m, 3H)

2,4-Ди(бензилоксикарбонил)бутилбензилфосфонові кислота (7)

До розчину 2,4-ди(бензилоксикарбонил)бутилфосфонові кислоти (6) (19,3г, 49,4ммоль) в тетрагідрофурані додавався бензиловий спирт (5,3г, 49,3ммоль) і диметиламіно піридин (0,5г). Після додавання дициклогексилкарбодііміду (DCC, 12г, 58ммоль) утворився білий осад. Через 30 хвилин білу суспензію відфільтрували, а фільтрат випарували під зниженим тиском. Прозору безбарвну олію очистили флаш-хроматографією і елютовали 1:1 Hex./EtOAc, що дало можливість одержати 2,4-ди(бензилоксикарбонил)бутилбензилфосфонові кислоту (7) (11,5г, 47%) як прозору безбарвну олію.

Rf 0,16 (1:1 Hex./EtOAc);

¹H NMR (CDCl₃): 7,3 ppm (m, 15H), 7,2 ppm (d, 1H), 5,0 ppm (m, 6H), 2,9 ppm (m, 1H), 2,2 ppm (m, 3H), 1,9 ppm (m, 3H)

2,4-Ди(бензилоксикарбонил)бутил[гідрокси(фенил)метил]бензилфосфонові кислота (8)

До розчину 2,4-ди(бензилоксикарбонил)бутилбензил фосфонові кислоти (7) в 5мл сухого тетрагідрофурану додавалась краплями при перемішуванні суміш гідриду натрію (0,09г, 2,3ммоль) в 15мл тетрагідрофурану. Через 15 хвилин при підтриманні температури 0°C додавали шприцом бензальдегід (0,23г, 2,2ммоль). Через 30 хвилин суміш гасили водою і екстрагували двома порціями дихлорметану. Органічні компоненти зв'язували і випаровували з отриманням прозорої безбарвної олії. Олію хроматографували на сілікагелі і розріджували системним розчинником 1:1 Hex./EtOAc. Бажані фракції збирали і випаровували з одержанням 0,4г (33%) 2,4-ди(бензилоксикарбонил)бутил[гідрокси(фенил)метил]бензилфосфонові кислоти (8) у вигляді прозорої безбарвної олії.

Rf 0,18 (1:1 Hex./EtOAc);

¹H NMR (CDCl₃): 7,3 ppm (m, 20H), 5,2 ppm (m, 1H), 4,9 ppm (m, 6H), 2,8 ppm (dm, 1H), 2,2 ppm (m, 3H), 1,9 ppm (m, 3H)

2-([гідрокси(фенил)метил]гідроксифосфінілметил)пентанедіонова кислота (9)

2,4-Ди(бензилоксикарбонил)бутил[гідрокси(фенил)метил]бензилфосфонові кислоту (8) (0,37г, 0,6ммоль) в 25мл води, що мстила 0,10г 10% Pd/C гідрогенезували при 40паскаль/кв.дюйм протягом 6 годин. Суміш фільтрували через целітовий фільтр і ліофілізували, в результаті чого одержували тверду білу 2-([гідрокси(фенил)метил]гідроксифосфінілметил)пентанедіонову кислоту (9) (0,14г, 70%).

¹H NMR (D₂O): 7,4 ppm (m, 5H), 5,0 ppm (d, 1H), 2,7 ppm (m, 1H), 2,4 ppm (m, 2H), 2,2 ppm (m, 1H), 1,9 ppm (m, 3H)

Аналіз:

Розрахований: C₁₃H₁₇O₇P*0,6H₂O: C 47,74; H 5,61

Знайдений: C 47,73 ; H 5,68.

ПРИКЛАД 12

Приготування Дибензил 2-метилпентанедіоату

Схема III

Бензил акрилат (500г, 3моль) нагрівали до 100°C в атмосфері азоту. Нагрівання припиняли і по краплям додавали НМРТ (гексаметилфосфортетрамін) (10г, 61ммоль), підтримуючи внутрішню температуру 135-145°C. По завершенні додавання суміш охолоджували до кімнатної температури і додавали пасту з кремнієвого ангідриду і 5:1 Hex./EtOAc. Пасту передавали потім на колону з пробкою з сухого кремнезему. Потім колону промивали 1:1 Hex./EtOAc, а розчинник збирали і випаровували. Прозору жовту рідину дистильовали під глибоким вакуумом (200μHg), що дало початкову фракцію (8г), котра дистильовалась при 45°C, і потім бажаний продукт при 180-185°C у вигляді прозорої безбарвної рідини.

¹H NMR (CDCl₃):

7,3 ppm (s, 10H), 6,2 ppm (s, 1H), 5,5 ppm (s, 1H), 5,2 ppm (s, 2H), 5,1 ppm (s, 2H), 2,6 ppm (m, 4H).

ПРИКЛАД 13

Приготування дибензил 2-[[біс(бензилокси)фосфоріл]метил]пентанедіонату

Схема III

Дибензил фосфит (9,5г, 36ммоль) охолоджували до 0°C в 350мл дихлорметану. При розмішуванні до цього розчину додавали триметил алюміній (18,2мл, 2,0М розчин в гексані 36,4ммоль). Через 30 хвилин додавали по краплям протягом 10 хвилин 1 (6,0г, 37ммоль) в 90мл дихлорметану. Прозорий і безбарвний розчин потім нагрівався до кімнатної температури і перемішувався протягом ночі. Суміш гасили повільним додаванням 5% соляної кислоти. Після перемішування ще 1,5 години нижній органічний шар видаляли, а водний шар екстрагували один раз 100мл дихлорметану. Органічні компоненти зв'язували, сушили (MgSO₄) і випаровували з утворенням прозорої світлозолотої рідини. Рідину хроматографували на сілікагелі (4см*30см) і розріджували ступінчатою (4:1-1:1) розчинною системою (Hexan/EtOAc). Фракції, що містили бажаний продукт, зв'язували і випаровували з одержанням 2 (7,1г, 42%) як прозорої безбарвної рідини. Потім

рідину дистилювали на апараті Куглерора під тиском 0,5мм рт.ст. і 195-200°C. Дистилат було злило, а залишок у вигляді світлозолотавої олії хроматографували на сілікагелі (1:1 Hex./EtOAc) з одержанням 2,9г 2 як прозорої безбарвної олії.

TLC R_f 0,5 (1:1 Hex./EtOAc)

¹H-NMR (CDCl₃)

7,1-7,4 (m, 20H), 5,05 (s, 2H), 4,8-5,03 (m, 6H), 2,8 (1H), 2,22-2,40 (m, 3H), 1,80-2,02 (m, 3H).

ПРИКЛАД 14

Приготування 2-(фосфонометил)пентанедіонової кислоти

Схема III

Бензил пентанедіоат (2,9г, 4,9ммоль) додавали до суміші з 20мл метанолу, що містила 0,29г (6ммоль%) 10% PdC. Цю суміш гідрогенували на гідрогенаторі Парра протягом 24 годин при 40фунтах/кв.дюйм, фільтрували і випаровували, одержавши 3 (1,0г, 90%) як прозору світлозолотаву в'язку олію.

¹H-NMR (D₂O)

2,6-2,78 (m, 1H), 2,25-2,40 (m, 2H), 1,75-2,15 (m, 4H)

ПРИКЛАД 15

Пацієнту поставлено діагноз аденокарциноми простати. В такому разі для лікування пацієнта можна застосувати інгібітор НААЛАДози, такий як розкрито в Прикладах 1-3, безпосереднім введенням в пухлину. Після цього початкового лікування пацієнт, на вибір, може одержати цей самий або інший інгібітор періодично або безперервно введенням за допомогою субдурального насосу. Можна очікувати на те, що ніякі подальші появи аденокарциноми не матимуть місця.

ПРИКЛАД 16

Пацієнту поставлено діагноз аденокарциноми простати. В такому разі для лікування пацієнта можна застосувати інгібітор НААЛАДози, такий як розкрито в Прикладах 1-3, безпосереднім введенням в пухлину. Після цього початкового лікування пацієнт, на вибір, може одержати цей самий або інший інгібітор періодично або безперервно імплантацією біосумісної полімерно-матричної постачальної системи. Можна очікувати на те, що ніякі подальші появи аденокарциноми не матимуть місця.

Приклад 17

Пацієнту поставлено діагноз доброякісної гіперплазії простати. В такому разі для лікування пацієнта можна застосувати інгібітор НААЛАДози, такий як розкрито в Прикладах 1-3, безпосереднім введенням в пухлину. Після цього початкового лікування пацієнт, на вибір, може одержати цей самий або інший інгібітор періодично або безперервно ін'єкціями, субдуральним насосом, або імплантацією полімерної матриці. Можна очікувати на те, що доброякісні гіперпластичні клітини простати не розвинуться в карциному.

ПРИКЛАД 18

Пацієнту поставлено діагноз аденокарциноми простати. Є ознаки того, що аденокарцинома не утворила метастазів. Аденокарциному слід вилучити хірургічною операцією. Після пост-операційного видужування пацієнту слід місцево вводити інгібітор НААЛАДози періодично або безперервно ін'єкціями, субдуральним насосом, або імплантацією полімерної матриці. Можна очікувати на те, що ніякі подальші появи аденокарциноми не матимуть місця.

ПРИКЛАД 19

Пацієнту поставлено діагноз метастазної аденокарциноми простати. Є ознаки того, що аденокарцинома утворила метастази, але існують показання на те, що хірургічне втручання ще може виявитись ефективним. Пухлинну тканину слід вилучити хірургічною операцією. Пацієнту слід локально вводити інгібітор НААЛАДози, так як тут описано, приблизно від часу початкового діагнозу, і продовжувати після операції. Після пост-операційного видужування пацієнта слід підтримувати на цьому ж рівні інгібітора НААЛАДози шляхом періодичного локального введення. Пацієнта слід ретельно обстежувати, виявляючи нестерпні шкідливі побічні ефекти введення інгібітора НААЛАДози. Слід чекати, що ніякі подальші пухлини не виникнуть. Якщо після операції буде виявлено кілька невеликих залишкових пухлинних мас, слід очікувати, що вони не будуть зростати.

ПРИКЛАД 20

У пацієнта виявлені пухлини, продукуючі аденокортикотропний гормон (АСТН). Пацієнту можна вводити інгібітор НААЛАДози, такий як описано в Прикладах 1-3, безпосередніми ін'єкціями в пухлину. Після цього початкового лікування пацієнту можна на вибір вводити той самий або інший інгібітор НААЛАДози безпосередніми ін'єкціями, субдуральним насосом, або імплантацією біологічно сумісної полімерно-матричної постачальної системи. Можна очікувати на попередження або пригнічення росту пухлини або росту пухлинних клітин і на те, що в подальшому ніякі появи пухлин, продукуючих АСТН, не матимуть місця.

ПРИКЛАД 21

Лікування, як описане в Прикладі 9, в котрому пацієнта діагностовано з гострою лімфатичною лейкемією.

ПРИКЛАД 22

Лікування, як описане в Прикладі 9, в котрому пацієнта діагностовано з гострою не-лімфатичною лейкемією.

ПРИКЛАД 23

Лікування, як описане в Прикладі 9, в котрому пацієнта діагностовано з метастазним або не-метастазним раком адренального кортексу.

ПРИКЛАД 24

Лікування, як описане в Прикладі 9, в котрому пацієнта діагностовано з метастазним або не-метастазним раком сечового міхура.

ПРИКЛАД 25

Лікування, як описане в Прикладі 9, в котрому пацієнта діагностовано з метастазним або не-метастазним раком мозку.

ПРИКЛАД 26

Лікування, як описане в Прикладі 9, в котрому пацієнта діагностовано з метастазним або не-метастазним раком грудної залози.

ПРИКЛАД 27

Лікування, як описане в Прикладі 9, в котрому пацієнта діагностовано з метастазним або не-метастазним раком шийки матки.

ПРИКЛАД 28

Лікування, як описане в Прикладі 9, в котрому пацієнта діагностовано з метастазною або не-метастазною хронічною лімфоцитарною лейкоїєю.

ПРИКЛАД 29

Лікування, як описане в Прикладі 9, в котрому пацієнта діагностовано з метастазною або не-метастазною хронічною мієлоцитарною лейкоїєю.

ПРИКЛАД 30

Лікування, як описане в Прикладі 9, в котрому пацієнта діагностовано з метастазним або не-метастазним раком прямої кишки.

ПРИКЛАД 31

Лікування, як описане в Прикладі 9, в котрому пацієнта діагностовано з метастазною або не-метастазною Т-клітинною лімфомою шкіри.

ПРИКЛАД 32

Лікування, як описане в Прикладі 9, в котрому пацієнта діагностовано з метастазним або не-метастазним раком слизової оболонки матки.

ПРИКЛАД 33

Лікування, як описане в Прикладі 9, в котрому пацієнта діагностовано з метастазним і або не-метастазним раком стравоходу.

ПРИКЛАД 34

Лікування, як описане в Прикладі 9, в котрому пацієнта діагностовано з метастазною або не-метастазною саркомою Евінга.

ПРИКЛАД 35

Лікування, як описане в Прикладі 9, в котрому пацієнта діагностовано з метастазним або не-метастазним раком жовчного міхура.

ПРИКЛАД 36

Лікування, як описане в Прикладі 9, в котрому пацієнта діагностовано з метастазною або не-метастазною лейкоїєю волосяних клітин.

ПРИКЛАД 37

Лікування, як описане в Прикладі 9, в котрому пацієнта діагностовано з метастазним або не-метастазним раком голови і шиї.

ПРИКЛАД 38

Лікування, як описане в Прикладі 9, в котрому пацієнта діагностовано з метастазною або не-метастазною лімфомою Годкіна.

ПРИКЛАД 39

Лікування, як описане в Прикладі 9, в котрому пацієнта діагностовано з метастазною або не-метастазною саркомою Капосі.

ПРИКЛАД 40

Лікування, як описане в Прикладі 9, в котрому пацієнта діагностовано з метастазним або не-метастазним раком нирки.

ПРИКЛАД 41

Лікування, як описане в Прикладі 9, в котрому пацієнта діагностовано з метастазним або не-метастазним раком печінки.

ПРИКЛАД 42

Лікування, як описане в Прикладі 9, в котрому пацієнта діагностовано з метастазним або не-метастазним раком легень (дрібноклітинного і/або не-дрібноклітинного).

ПРИКЛАД 43

Лікування, як описане в Прикладі 9, в котрому пацієнта діагностовано з метастазною або не-метастазною злоякісною перитонеальною ефузією.

ПРИКЛАД 44

Лікування, як описане в Прикладі 9, в котрому пацієнта діагностовано з метастазною або не-метастазною злоякісною плевральною ефузією.

ПРИКЛАД 45

Лікування, як описане в Прикладі 9, в котрому пацієнта діагностовано з метастазною або не-метастазною меланомою.

ПРИКЛАД 46

Лікування, як описане в Прикладі 9, в котрому пацієнта діагностовано з метастазною або не-метастазною мезотеліомою.

Лікування, як описане в Прикладі 9, в котрому пацієнта діагностовано з метастазною або не-метастазною множинною мієломою.

ПРИКЛАД 48

Лікування, як описане в Прикладі 9, в котрому пацієнта діагностовано з метастазною ' або не-метастазною невробластою.

ПРИКЛАД 49

Лікування, як описане в Прикладі 9, в котрому пацієнта діагностовано з метастазною або не-метастазною не-Годкіною лімфомою.

ПРИКЛАД 50

Лікування, як описане в Прикладі 9, в котрому пацієнта діагностовано з метастазною або не-метастазною остеосаркомою.

ПРИКЛАД 51

Лікування, як описане в Прикладі 9, в котрому пацієнта діагностовано з метастазним або не-метастазним раком яєчника (і/або раком статевих клітин яєчника).

ПРИКЛАД 52

Лікування, як описане в Прикладі 9, в котрому пацієнта діагностовано з метастазним або не-метастазним раком підшлункової залози.

ПРИКЛАД 53

Лікування, як описане в Прикладі 9, в котрому пацієнта діагностовано з метастазним або не-метастазним раком пеніса.

ПРИКЛАД 54

Лікування, як описане в Прикладі 9, в котрому пацієнта діагностовано з метастазною або не-метастазною ретінобластою.

ПРИКЛАД 55

Лікування, як описане в Прикладі 9, в котрому пацієнта діагностовано з метастазним або не-метастазним раком шкіри.

ПРИКЛАД 56

Лікування, як описане в Прикладі 9, в котрому пацієнта діагностовано з метастазною або не-метастазною саркомою м'яких тканин.

ПРИКЛАД 57

Лікування, як описане в Прикладі 9, в котрому пацієнта діагностовано з метастазною або не-метастазною карциномою клітин плоского епітелію.

ПРИКЛАД 58

Лікування, як описане в Прикладі 9, в котрому пацієнта діагностовано з метастазним або не-метастазним раком шлунку.

ПРИКЛАД 59

Лікування, як описане в Прикладі 9, в котрому пацієнта діагностовано з метастазним або не-метастазним раком яєчок.

ПРИКЛАД 60

Лікування, як описане в Прикладі 9, в котрому пацієнта діагностовано з метастазним або не-метастазним раком щитовидної залози.

ПРИКЛАД 61

Лікування, як описане в Прикладі 9, в котрому пацієнта діагностовано з метастазним або не-метастазним трофобластичним новоутворенням.

ПРИКЛАД 62

Лікування, як описане в Прикладі 9, в котрому пацієнта діагностовано з метастазним або не-метастазним раком матки.

ПРИКЛАД 63

Лікування, як описане в Прикладі 9, в котрому пацієнта діагностовано з метастазним або не-метастазним раком піхви. ПРИКЛАД 64

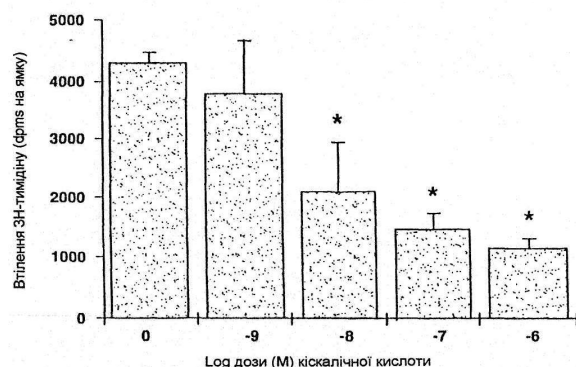
Лікування, як описане в Прикладі 9, в котрому пацієнта діагностовано з метастазним або не-метастазним раком вульви.

ПРИКЛАД 65

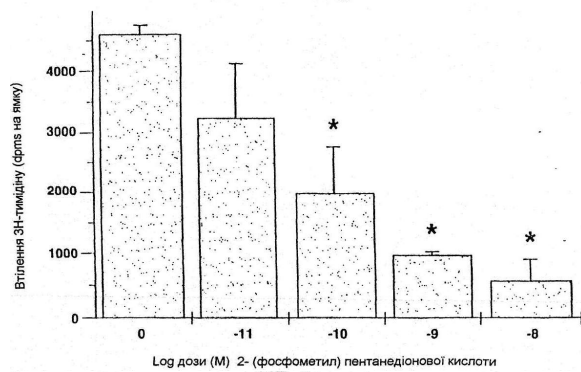
Лікування, як описане в Прикладі 9, в котрому пацієнта діагностовано з метастазним або не-метастазним раком Вільма.

З того, як описано винахід, очевидним є те, що його можна змінити у різні способи. Такі зміни не слід розглядати як відхід від духу і об'єму винаходу, і всі такого роду модифікації намічено включити в об'єм викладеної далі формули винаходу.

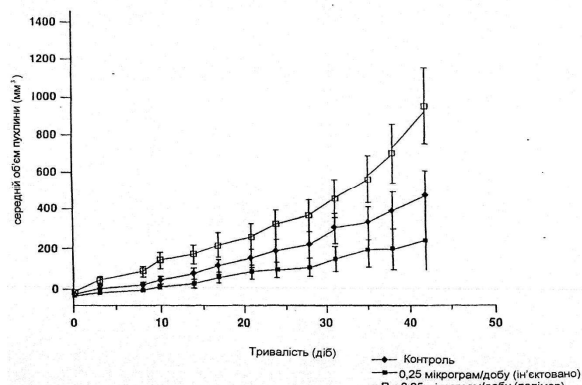
ФІГ. 1



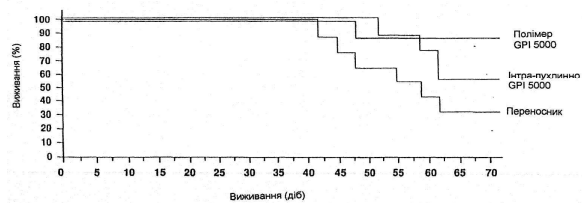
ФІГ. 2



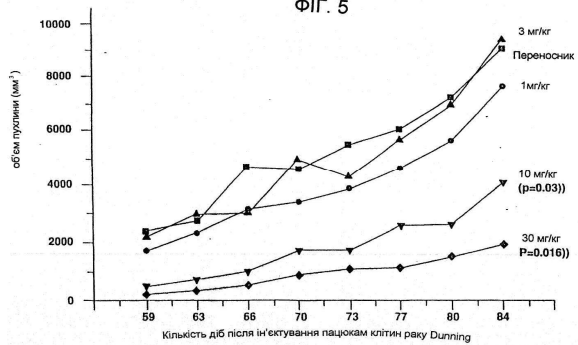
ФІГ. 3



ФІГ. 4



ФІГ. 5



ФІГ. 6

