

(19) Országkód:

HU



MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG
ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

198730 B

(51) Int C⁵

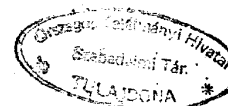
C 07 F 9/38
A 61 K 31/66

(22) Bejelentés napja: 1987.11.20. (21) 5162/87

(30) Bejelentés elsőbbsége: (4664/86-7) 86.11.21. CH:

(40) Közzététel napja: 1988.10.28.

(45) Megjelent: 1990. 03. 08.



(72) Feltaláló:

Dr. Jaeggi Knut A., Bazel, CH

(73) Szabadalmas:

Ciba-Geigy AG., Bazel, CH

(54) Eljárás aromásan szubsztituált aza-cikloalkil-alkán-difoszfonsavak és az ezeket tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására

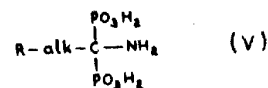
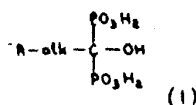
(57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás (I) általános képletű vegyületek, a képletben

R fenil-, alkoxi-fenil- vagy halogén-fenil-csoporttal szubsztituált, az alk-csoporttal egy nitrogénatomon keresztül kapcsolódó, 1 vagy 2 nitrogénatomot tartalmazó, 3-9 tagú cikloalifás-csoportot jelent;

alk alkilencsoportot jelent - előállítására.

A találmány szerinti eljárás során egy (IV) képletű vegyületet foszforosavval és foszfortrikloriddal reagáltatnak, a terméket hidrolizálják és a nyert (V) képletű közbenső termékben az aminocsoportot hidroxilcsoportra cserélik.



A leírás terjedelme: 10 oldal, 1 ábra

HU 198730 B

A találmány tárgya eljárás (I) általános képletű aromásan szubsztituált aza-cikloalkil-alkán-difoszonsavak – mely képletben

R jelentése fenilcsoporttal, (1–4 szénatomos alkoxi)-fenil-csoporttal vagy halogén-fenil-csoporttal szubsztituált, az alk csoporttal egy nitrogénatomon keresztül kapcsolódó, 1 vagy 2 nitrogénatomot tartalmazó, 3–9 tagú cikloalifás-csoport, és

alk 1–7 szénatomos alkilencsoport – előállítására.

A találmány tárgya továbbá eljárás az (I) képletű vegyületeket hatóanyagként tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására.

A fent említett fenil-szubsztituensek előnyösen egy C-atomon keresztül kapcsolódnak a cikloalifás-csoporthoz, de adott esetben N-atomon keresztül is kapcsolódhatnak.

A szóbanforgó cikloalifás-csoport az alkilencsoporttal áthidalt is lehet.

R csoportokként főként adott esetben szubsztituált monociklusos, illetve rövidszénláncú alkilencsoporttal áthidalt, azaz biciklusos, 4-8-, főként 5-8-tagú mono- vagy diaza-cikloalkil-csoportok, például pirrolidino-, piperidino-, azaz 3-aza-biciklo[3.1^{1,5} · 1^{1,5}]hept-3-il-, 1,2,5,6-tetrahidro-piridino-, piperazino-, hexahidro-azepino-, 3-aza-biciklo[3.1^{1,5} · 1^{1,5}]hept-3-il- és oktahidro-azocino-csoportok említendők. R csoportok például a következők: 3-fenil- illetve 3-(p-klór-fenil)-pirrolidino-csoportok, 4-fenil-, 4-(p-metoxi-fenil)-, 4-(p-metil-fenil)-, illetve 4-(p-fluor-fenil)- vagy 4-(m-fluor-fenil)-piperidino-csoportok, 3-fenil-3,5-metilén-piperidino-, azaz 2-fenil-3-aza-biciklo[3.1^{1,5} · 1^{1,5}]hept-3-il-csoportok, 4-(p-klór-fenil)-3,5-metilén-piperidino-, azaz 6-(p-klór-fenil)-3-aza-biciklo[3.1^{1,5} · 1^{1,5}]hept-3-il-csoportok, például az exo- vagy mindenekelőtt az endo-4-(p-klór-fenil)-3,5-metilén-piperidino-csoport, azaz az exo- vagy mindenekelőtt az endo-6-fenil-3-aza-biciklo[3.1^{1,5} · 1^{1,5}]hept-3-il-csoport, továbbá az 1-fenil- illetve 1-(p-klór-fenil)-3-aza-biciklo[3.1^{1,5} · 1^{1,5}]hept-3-il-csoport, 4-fenil-piperazino-csoport, 1-fenil- illetve 1-(p-klór-fenil)-3-aza-biciklo[3.2.0^{1,5}]hept-3-il-csoport és a 4-fenil-oktahidro-azocino-csoport.

Az ezután következőkben rövidszénláncú csoportok és vegyületek alatt olyanok értendők, amelyek legfeljebb 4 szénatomot tartalmaznak. Továbbá az általános elnevezések a következő jelentésekkel rendelkeznek:

Az 1–4 szénatomos alkoxi-csoport például a metoxi-, etoxi-, propiloxi-, izopropiloxi- vagy a butiloxi-csoport, továbbá az izo-, szekunder- vagy terciér-butiloxi-csoport.

Halogénatom például egy, legfeljebb 35-ös rendszámú halogénatom, például a klóratom, továbbá a fluor-, vagy a brómatom.

Az alk 1–7 szénatomos alkilencsoport előnyösen egyenesláncú 2–5 szénatomos alkilencsoport, például az etilén-, az 1,3-propilén-, az 1,4-butilén- vagy az 1,5-pentilén-csoport, továbbá a metilén-, 1,2-propilén-, 1,2- vagy 1,3-butilén- vagy 1,4-pentilén-csoport, de lehet egy hexil-

én- vagy heptilén-csoport is. Az alk csoport, mint az R csoport hídtagja például metilencsoportot vagy másodsorban etilencsoportot jelent.

Az (I) általános képletű vegyületek értékes gyógyászati tulajdonságokkal rendelkeznek. Így e vegyületek elsősorban kifejezett kalcium-anyagcserét szabályozó hatással rendelkeznek melegvérűek esetén. Patkányokon a csont-rezorpcióra kifejezett gátló hatást mutatnak, mely az Acta Endocrinol. 78, 613–624 (1975) szerinti kísérleti elrendezésben 0,01–1,0 mg/kg szubkután adagolás során a szérum-kalcium-koncentráció PTH-indukált emelkedésével vagy a TPTX (Thyroparathyroidectomised) patkánykísérletben 0,001–1,0 mg szubkután adagolás után fellépő D₃ vitamin által kiváltott kísérleti hiperkalcaemiával mutatható ki. Ezen kívül a Walker-256-tumorok által indukált tumorhiperkalcaemia gátlását figyelhettük meg 1,0–100 mg/kg dózisban történő orális adagolás esetén. A találmány szerinti vegyületek ezen kívül patkányokon Newbould, Brit. J. Pharmacology 21, 127 (1963), valamint Kaibara és munkatársai, J. Exp. Med. 159, 1388–96 (1984) által leírt kísérleti elrendezésben végrehajtott adjuváns-arthritisz vizsgálóban 0,01–1,0 mg/kg szubkután dózisban kifejezetten gátló hatást mutattak a krónikus-arthritikus folyamatokra. Ezért a találmány szerint előállított vegyületek kiválóan alkalmasak gyógyszerek hatóanyagaként a kalcium-anyagcsere zavaraiival kapcsolatba hozható betegségek kezelésére, például az ízületek gyulladásozó folyamatainak, ízületi porcok degeneratív elváltozásainak, osteoporosis, periodontitis, hiperparathyreodizmus kezelésére, valamint bérérdények vagy beültetett protézisek kalcium-felhalmozódásainak kezelésére. A találmány szerinti vegyületek előnyösen befolyásolják az olyan betegségeket, melyek során a nehezen oldható kalciumsók rendellenes felhalmozódása figyelhető meg, például az arthritis körébe tartozó betegségek, például Morbus bechterew, neuritis, bursitis, periodontitis, tendinitis, fibrodysplasia, osteoarthrosis és arteriosclerosis, valamint az olyan betegségek, melyeknél a kemény testszövetek rendellenes feloldódása kerül előtérbe, például a hereditális hypophosphatasia, ízületi porcok elváltozásai, különböző eredetű osteoporosisok, Morbus paget és osteodystrophia fibrosa, valamint a tumorek által kiváltott osteolitikus folyamatok.

A találmány tárgya eljárás mindenekelőtt olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, mely képletben

R fenilcsoporttal vagy (1–4 szénatomos alkoxi)-fenil-csoporttal és/vagy halogén-fenil-csoporttal vagy dihalogén-fenil-csoporttal – ahol a halogénatom legfeljebb 35-ös rendszámú – szubsztituált pirrolidino-, piperidino-, piperazino-, 3,5-metilén-piperidino-, azaz 3-aza-biciklo[3.1^{1,5} · 1^{1,5}]hept-3-il vagy oktahidro-azocino-csoport, és

alk egyenesláncú 2–5 szénatomos alkilencsoportot jelent.

A találmány tárgya előnyösen eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, mely képletben

R egy 4-R'-pirrolidino-, illetve 4-R'-piperidino-csoportot vagy 4-R'-3,5-metilén-piperidino-, azaz 6-R'-3-aza-biciklo[3.1^{1,5} · 1^{1,5}]hept-3-il-csoport, például 4-endo R'-3,5-metilén-piperidino-, azaz 6-R'-3-aza-biciklo[3.1^{1,5} · 1^{1,5}]hept-3-il-csoportot jelent, ahol

R' szubsztituátlan vagy 1-4 szénatomos alkoxicsoporttal vagy legfeljebb 35-ös rendszámú halogénatommal szubsztituált fenilcsoport, és alk egyenesláncú, -(CH₂)_n- általános képletű 2-5 szénatomos alkilénecsoport, ahol n egész szám és értéke 2-5.

A találmány tárgya mindenképp eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, mely képletben

R egy 3-R'-pirrolidino- vagy 3- vagy 4-R'-piperidino-csoportot jelent, ahol

R' szubsztituátlan vagy 1-4 szénatomos alkilcsoporttal, 1-4 szénatomos alkoxicsoporttal vagy legfeljebb 35-ös rendszámú halogénatommal szubsztituált fenilcsoport és

alk egyenesláncú -(CH₂)_n- általános képletű alkilénecsoport, ahol

n egész szám és értéke 2-től 5-ig terjed.

A találmány tárgya nevezetesen eljárás a példákban említett (I) általános képletű vegyületek előállítására.

Az (I) általános képletű vegyületeket úgy állítjuk elő, hogy egy (IV) általános képletű vegyületet, ahol X₃ karboxil-, karbamoil- vagy cianocsoportot, előnyösen karboxil- vagy cianocsoportot jelent, foszforossavval és foszfortrikloriddal reagáltatunk, a primer terméket hidrolizáljuk és egy X₃ csoportként ciano- vagy karbamilcsoportot tartalmazó (IV) általános képletű vegyületből kiindulva nyert (V) általános képletű közbenső termékben, illetve valamely sójában az aminocsoportot salétromossavval kezelve hidroxilcsoportra cseréljük ki.

A (IV) általános képletű vegyületek foszforossavval és foszfortrikloriddal történő reakcióját a szokásos módon végezzük. A foszforossav-komponenst előnyösen feleslegben alkalmazott foszfortriklorid és víztartalmú – például a kereskedelemben szokásos körülbelül 75-95%-os, előnyösen 85%-os – foszforsav reakciójával *in situ* képezzük. A reakciót előnyösen melegítés közben, például körülbelül 70 °C és körülbelül 120 °C közötti hőmérsékleti tartományban, megfelelő oldószerben, például tetraklórétánban vagy paraffinolajban végezzük, a feldolgozás hidrolitikus úton történik.

Az (V) általános képletű vegyületeket salétromossavval a szokásos módon kezeljük, mégpedig úgy, hogy a salétromossavat vizes oldatban, valamely sójából, például nátriumnitritből szabadítjuk fel, savas kezeléssel, például sósavval, amikor átmenetileg egy megfelelő instabil diazóniumsó, például -klorid képződik, mely az alfa-hidroxilcsoport bevezetése közben nitrogént ad le.

A (IV) általános képletű kiindulási anyagokat – amennyiben nem ismertek – például úgy áll-

líthatjuk elő, hogy egy megfelelő (IIh) általános képletű vegyületet egy (IIi) általános képletű vegyülettel – ahol Y halogénatom, például brómatom – vagy olyan (IV) általános képletű vegyületek előállítására céljából, melyekben alk 2-7 szénatomos alkilénecsoport, melynek szabad vegyértékei szomszédos szénatomokról indulnak ki, például etilén-csoport, egy (IIf) általános képletű vegyülettel – ahol alk' 2-7 szénatomos alkilénecsoportot jelent – reagáltatjuk, és kívánt esetben a keletkezett primer terméket savvá hidrolizáljuk.

Az új vegyületeket a kiindulási anyagok és a munkamódszer megválasztásától független a lehetséges izomerek egyike vagy ezek keveréke alakjában, például az aszimmetrikus szénatomok száma szerint tiszta optikai izomerek, például anti-pódok vagy izomerelegyek, például racemátok, diasztereomerelegyek vagy racemátelegyek alakjában nyerhetjük.

A keletkezett diasztereomer elegyeket és racemátelegyeket az alkotórészek fizikai-kémiai tulajdonságainak különbözősége alapján, az önmagában ismert módon a tiszta izomerekre, diasztereomerekre vagy racemátokra bonthatjuk szét, például kromatográfiával vagy frakcionált kristályosítással.

A találmány oltalmi körébe tartoznak az eljárás azon kiviteli módjai is, melyek során az eljárás egy tetszőleges lépésében nyert közbenső termékből indulunk ki és a hiányzó eljárási lépéseket hajtjuk végre, vagy egy kiindulási anyagot só alakban alkalmazunk és főként a reakció körülményei között képzünk.

A találmány szerinti eljárás során előnyösen olyan kiindulási anyagokat alkalmazunk, melyek a bevezetőben különösen értékesnek említett vegyületekhez vezetnek.

A találmány szerinti gyógyászati készítmények enterális, például orális vagy rektális adagolásra alkalmasak és a gyógyászati hatóanyagot egymagában vagy egy gyógyászatiilag elfogadható hordozóanyaggal együtt tartalmazzák.

A gyógyászati készítmények például körülbelül 10-80%, előnyösen körülbelül 20-60% hatóanyagot tartalmaznak. Az enterális, illetve parenterális adagolásra alkalmas találmány szerinti gyógyászati készítmények például draszté, tabletták, kapszula vagy kúp, továbbá ampulla dózisalakúak. Ezeket az önmagában ismert módon, például a szokásos keverő, granuláló, drasztó, oldó- vagy liofilizáló eljárásokkal állítjuk elő. Így például orális felhasználásra alkalmas gyógyászati készítményt úgy állíthatunk elő, hogy a hatóanyagot a szilárd hordozóanyagokkal kombináljuk, egy keletkezett keveréket adott esetben granulálunk és a keveréket, illetve granulátumot kívánt esetben vagy szükség esetén megfelelő segédanyagok hozzáadása után tabletták vagy drasztémag alakra dolgozzuk fel.

Megfelelő hordozóanyagok főként a töltőanyagok, például a cukrok, például a laktóz, szacharóz, mannit vagy a szorbit, cellulóz készítmények és/vagy kalciumfoszfátok, például a trikálciumfoszfát, vagy a kalciumhidrogénfoszfát, to-

vább a kötőanyagok, például a keményítő csiriz-
 zek, például a kukorica-, búza-, rizs- vagy burgo-
 nyakeményítőből készült csirizetek, zselatin, tra-
 gant, metilcellulóz és/vagy polivinilpirrolidon
 és/vagy kívánt esetben a szétesést elősegítő sze-
 rek, például nátriumalginát. Segédanyagok első-
 sorban a folyást szabályozó és csúsztató anyagok,
 például a kovasav, talkum, sztearinsav vagy vala-
 mely sója, például magnézium- vagy kalcium-
 sztearát és/vagy polietilénlikol. A drázsémagok
 megfelelő, adott esetben gyomornedv-rezisztens
 bevonattal lehetnek ellátva, ezek többek között
 tömény cukoroldatok, melyek adott esetben gu-
 miarábikumot, talkumot, polivinilpirrolidont,
 polietilénlikolt és/vagy titánoxidot tartalmaz-
 nak, megfelelő színezőanyagokkal vagy oldó-
 szerelegyekkel készült lakkoldatok, vagy gyo-
 mornedv-rezisztens bevonatok készítéséhez
 megfelelő cellulóz készítmények, például acetil-
 cellulózftalát hidroxipropilmetilcellulóz-ftalát
 oldatait használjuk. A tabletták, illetve drázsé-
 mag-bevonatok színezőanyagokat vagy pigmen-
 tet tartalmazhatnak a különböző mennyiségű
 hatóanyagot tartalmazó készítmények könnyebb
 felismerése vagy azonosítása céljából.

További, orális adagolásra alkalmas gyógyá-
 szati készítmények a nyitható kapszulák, melyek
 zselatinból, valamint a lágy, zárt kapszulák, me-
 lyek zselatinból és egy lágyító anyagból, például
 gliceriből vagy szorbitból készülnek. A nyitható
 kapszulák a hatóanyagot granulátum alakjában,
 például töltőanyagokkal, például laktózzal, kötő-
 anyagokkal, például keményítővel és/vagy
 csúsztatóanyagokkal, például talkummal vagy
 magnéziumsztearáttal keverékben tartalmazzák
 és adott esetben tartalmazhatnak stabilizátoro-
 kat is. A lágy kapszulákban a hatóanyag előnyö-
 sen egy megfelelő folyadékban, például zsíros
 olajokban, paraffinolajban vagy folyékony poli-
 etilénlikolban oldott vagy szuszpendált, és szin-
 tén tartalmazhat stabilizátorokat.

Rektális adagolásra alkalmas gyógyászati ké-
 szítményekként például a kúpok jönnek számít-
 ásba, melyek a hatóanyag és egy kúpalapanyag
 kombinációjából állnak. Kúpalapanyagként pél-
 dául a természetes vagy szintetikus trigliceridek,
 paraffin-szénhidrogének, polietilénlikolok vagy
 a nagyobb szénatomszámú alkanolok megfelelők.
 Alkalmazhatunk továbbá zselatinból készült
 rektál-kapszulákat is, melyek a hatóanyag és egy
 alapanyag kombinációjából állnak; alapanyag-
 ként például folyékony trigliceridek, polietilén-
 glikok vagy paraffin-szénhidrogének jönnek
 számításba.

Parenterális adagolásra elsősorban egy ható-
 anyag vízoldható alakjának, például vízoldható
 sójának vizes oldatait alkalmasak, továbbá a ható-
 anyag szuszpenziói, például megfelelő olajos in-
 jekció-suszpenziók, melyek megfelelő lipofil oldó-
 szerezrel vagy anyaggal, például szeszamolajjal
 vagy szintetikus zsírsavészterekkel, például etil-
 oleáttal, vagy trigliceridekkel készülnek, vagy a
 vizes injekció-suszpenziók, melyek viszkozitást
 növelő anyagokat, például nátrium-karboxi-me-

til-cellulózt, szorbitot és/vagy dextransot és adott
 esetben stabilizátorokat is tartalmaznak.

A találmány szerinti gyógyszerkészítmények
 előnyösen a kalcium-anyagcsere zavarra visszave-
 zethető megbetegedések, például reumás meg-
 betegedések és különösen osteoporozis kezelésé-
 re alkalmazhatók.

0,01 mg/kg testtömeg alatti dózisok a patoló-
 giás meszesedést, illetve a kemény szövetek felol-
 dódását csak jelentéktelen mértékben befolyá-
 solják. 100 mg/kg testsúlynál nagyobb dózisoknál
 hosszantartó toxikus mellékhatások léphetnek
 fel. Az (I) általános képletű vegyületek és sóik
 mind orálisan, mind hipertonikus oldat alakjá-
 ban szubkután, intramuszkulárisan vagy intravé-
 násan adagolhatók. Az ilyen felhasználásoknál
 az előnyös napi dózisok, orális adagolás esetén,
 körülbelül 0,1–5 mg/kg, szubkután és intra-
 muszkuláris adagolás esetén körülbelül 0,1–1
 mg/kg és intravénás adagolás esetén körülbelül
 0,01–2 mg/kg, például 0,013–0,67 mg/kg érté-
 kek között mozognak.

Az alkalmazott vegyületek dózisa változó és a
 mindenkori feltételektől, így a betegség jellegé-
 től és súlyosságától, a kezelés időtartamától és az
 alkalmazott vegyülettől függ. Az egyszeri dózi-
 sok például 0,01–10 mg hatóanyagtartalmú pa-
 renterális, például intravénás adagolásra alkal-
 mas dóziszalagok, például 0,01–0,1 mg, előnyö-
 sen 0,02–0,08 mg, orális adagolásra alkalmas
 dóziszalagok például 0,2–2,5 mg, előnyösen
 0,3–1,5 mg hatóanyagot tartalmaznak 1 kg test-
 tömegre számítva. Egy-egy dózis hatóanyagtar-
 talmá orális adagolás esetén előnyösen 10–100
 mg, és intravénásan adagolva 0,5–5 mg és na-
 ponta legfeljebb négyszer adható. Orális adago-
 lásnál a nagyobb dózis a korlátozott reszorpció
 következtében szükséges. Hosszantartó kezelés
 esetén a kezdeti nagyobb dózisokról általában
 kisebb dózisokra térhetünk át úgy, hogy a kívánt
 hatást fenntartsuk.

A következő példák közelebről mutatják be a
 találmányt. A hőmérsékleti értékeket Celsius fo-
 kokban adtuk meg.

1. példa

26,98 g (0,1 mól) 3-(4-fenil-piperidino)-prop-
 ionsav-hidrokloridot 13,4 ml 85%-os foszforsav-
 val és 50 ml klórbenzollal keverés és visszafolya-
 tás közben 100 °C-on melegítünk. Ezután 100
 °C-on 27 ml foszfortrikloridot csepegtetünk hoz-
 zá, eközben gáz fejlődik. A reakcióelegyből 30
 perc alatt sűrű anyag válik ki. Még három órán
 át melegítjük 100 °C-on, majd a felül levő klór-
 benzolt dekantáljuk. A visszamaradó sűrű anya-
 got 100 ml 9 n sósavval három órán át forraljuk
 keverés és visszafolytatás közben. Aktív szén hoz-
 záadás után forrón szűrjük és a szűrletet ace-
 tonnal hígítjuk. Eközben a 3-(4-fenil-piperidi-
 no)-1-hidroxi-propán-1,1-difoszfonsav válik ki
 kristályos anyag alakjában. A termék bomlás
 közben olvad 243–245 °C-on: (termelés: az el-
 méletileg számított 57%-a).

A kiindulási anyagként használt 3-(4-fenil-piperidino)-propionsav-hidrokloridot a következőképpen állíthatjuk elő:

25,0 g 4-fenil-piperidint (0,15 mól) teszünk 50 ml dietiléterbe és keverés közben lassanként 15,1 g akrilsav-etilésztert adunk hozzá. A hőmérséklet enyhe emelkedése közben oldat képződik. Ezt egy éjszakán át hagyjuk állni szobahőmérsékleten, majd az étert ledesztilláljuk. A visszamaradó olajos anyag a nyers 3-(4-fenil-piperidino)-propionsav-etilészter (termelés: körülbelül az elméletileg számítottak 95%-a).

39,4 g 3-(4-fenil-piperidino)-propionsav-etilésztert 600 ml 4 n sósavval 24 órán át forralunk visszafolyatás közben. Ezután csökkentett nyomáson teljesen bepároljuk és a kristályos maradékot acetonnal eldörzsöljük. A szűrés, mosás és szárítás után nyert kristályos anyag a 3-(4-fenil-piperidino)-propionsav-hidroklorid, mely 216–217 °C-on olvad. Termelés: az elméletileg számított 90%-a.

2. példa

Az 1. példában leírt módszerhez hasonlóan, mindig 0,1 mól

3-(3-fenilpirrolidino)-propionsav-hidrokloridból;

3-[4-(p-metoxi-fenil)-piperidino]-propionsav-hidrokloridból;

3-[4-(p-klór-fenil)-piperidino]-propionsav-hidrokloridból;

3-[4-(p-fluor-fenil)-piperidino]-propionsav-hidrokloridból;

4-(4-fenil-piperidino)-vajsav-hidrokloridból, illetve

6-(4-fenil-piperidino)-hexánsav-hidrokloridból állítjuk elő a 3-(3-fenil-pirrolidino)-1-hidroxi-propán-1,1-difoszonsavat, mely bomlás közben olvad 221 °C-on;

3-[4-(p-metoxi-fenil)-piperidino]-1-hidroxi-propán-1,1-difoszonsavat, mely bomlás közben olvad 243–245 °C-on;

3-[4-(p-klór-fenil)-piperidino]-1-hidroxi-propán-1,1-difoszonsavat;

3-[4-(p-fluor-fenil)-piperidino]-1-hidroxi-propán-1,1-difoszonsavat;

4-(4-fenil-piperidino)-1-hidroxi-bután-1,1-difoszonsavat, mely bomlás közben olvad 230 °C-on és a

6-(4-fenil-piperidino)-1-hidroxi-hexán-1,1-difoszonsavat, mely bomlás közben olvad 236–237 °C-on,

valamint e vegyületek sóit is, például dinátriumsóit.

A kiindulási anyagként alkalmazott 4-(4-fenil-piperidino)-vajsav-hidrokloridot és a 6-(4-fenil-piperidino)-hexán-karbonsav-hidrokloridot például a következőképpen állíthatjuk elő:

1,61 g (0,01 mól) 4-fenil-piperidint, 2,76 g kálium-karbonátot és 2,15 g 4-bróm-vajsav-etilésztert 20 ml 2-butanonban keverés és visszafolyatás közben 24 órán át forralunk. Ezután a szervesanyagot kiszűrjük és a szűrletet bepároljuk. A visszamaradó nyers 4-(4-fenil-piperidino)-vajsav-etilésztert 24 órán át forraljuk 40 ml 4 n sósav-

val, majd bepároljuk. A maradékot acetonnal eldörzsöljük és a kristályos 4-(4-fenil-piperidino)-vajsav-hidrokloridot szűrjük. A termék 217–220 °C-on olvad bomlás közben.

5 Hasonló módon nyerjük 6-bróm-hexán-karbonsav-etilészterből kiindulva a 6-(4-fenil-piperidino)-hexán-karbonsav-hidrokloridot, mely bomlás közben olvad 197–198 °C-on.

Hasonlóan állítjuk elő:

10 3-fenil-pirrolidinből;

4-(p-metoxi-fenil)-piperidinből;

4-(p-klór-fenil)-piperidinből, illetve

15 4-(p-fluor-fenil)-piperidinből kiindulva akrilsavészterrel reagáltatva, majd sósavval hidrolizálva a

3-(3-fenil-pirrolidino)-propionsav-hidrokloridot, olvadáspontja 139–140 °C;

3-[4-(p-metoxi-fenil)-piperidino]-propionsav-hidrokloridot, mely bomlás közben olvad 214 °C-on;

20 3-[4-(p-klór-fenil)-piperidino]-propionsav-hidrokloridot, és

3-[4-(p-fluor-fenil)-piperidino]-propionsav-hidrokloridot.

3. példa

Az 1. példában leírt eljárásához hasonlóan

4-(p-metil-fenil)-piperidinből;

30 4-(2-tienil)-piperidinből;

4-(3-tienil)-piperidinből;

4-(3-piridil)-piperidinből;

4-(4-piridil)-piperidinből;

35 4-(2-piridil)-piperidinből;

4-fenil-oktahidro-azocinból, illetve

4-endo-(p-klór-fenil)-3,5-metilén-piperidinből, azaz 6-endo-(p-klór-fenil)-3-aza-biciklo[3.1^{1,5}.1^{1,5}]heptánból kiindulva,

3-[4-(p-metil-fenil)-piperidino]-propionsav-hidrokloridon;

40 3-[4-(2-tienil)-piperidino]-propionsav-hidrokloridon;

3-[4-(3-tienil)-piperidino]-propionsav-hidrokloridon;

45 3-[4-(3-piridil)-piperidino]-propionsav-hidrokloridon;

3-[4-(4-piridil)-piperidino]-propionsav-hidrokloridon;

50 3-[4-(2-piridil)-piperidino]-propionsav-hidrokloridon;

3-(4-fenil-oktahidro-azocino)-propionsav-hidrokloridon, illetve

55 3-[4-endo-(p-klór-fenil)-3,5-metilén-piperidino]-propionsav-hidrokloridon, azaz 3-[6-endo-(p-klór-fenil)-3-aza-biciklo[3.1^{1,5}.1^{1,5}]hept-3-il]-propionsav-hidrokloridon (op.: 220 °C) keresztül a

3-[4-(p-metil-fenil)-piperidino]-1-hidroxi-propán-1,1-difoszonsavat;

60 3-[4-(2-tienil)-piperidino]-1-hidroxi-propán-1,1-difoszonsavat;

3-[4-(3-tienil)-piperidino]-1-hidroxi-propán-1,1-difoszonsavat;

65 3-[4-(3-piridil)-piperidino]-1-hidroxi-propán-1,1-difoszonsavat,

3-[4-(4-piridil)-piperidino]-1-hidroxi-propán-1,1-difoszfonsavat,

3-[4-(2-piridil)-piperidino]-1-hidroxi-propán-1,1-difoszfonsavat;

3-(4-fenil-oktahidro-azocino)-1-hidroxi-propán-1,1-difoszfonsavat és a

3-[4-endo-(p-klór-fenil)-3,5-metilén-piperidino]-1-hidroxi-propán-1,1-difoszfonsavat, azaz a 3-[6-endo-(p-klór-fenil)-3-aza-biciklo[3.1^{1,5} · 1^{1,5}]hept-3-il]-1-hidroxi-propán-1,1-difoszfonsavat (bomlás közben olvad 224 °C-on), valamint ezen vegyületek sóit, például nátriumsóit.

A kiindulási anyagként alkalmazandó endo-6-(p-klór-fenil)-3-aza-biciklo[3.1^{1,5} · 1^{1,5}]heptán-hidrokloridot a következőképpen állíthatjuk elő:

a) 72 g endo-1-bróm-6-(p-klór-fenil)-3-(p-metoxi-benzil)-3-aza-biciklo[3.1^{1,5} · 1^{1,5}]heptán-2,4-dion és 1,65 g bisz-aza-izobutironitril 1,66 liter tetrahidrofuránnal készített oldathoz nitrogén atmoszférában 49 g tri-n-butil-ónhidridet adunk. A reakcióoldatot egy órán át forraljuk visszafolytatás közben, majd bepároljuk. Az így nyert kristályos anyagot a 4d1 példában leírtak szerint feldolgozzuk. Így fehér kristályos anyag alakjában nyerjük az endo-6-(p-klór-fenil)-3-(p-metoxi-benzil)-3-aza-biciklo[3.1^{1,5} · 1^{1,5}]heptán-2,4-diont, mely 156 – 158 °C-on olvad.

b) 47,7 g endo-6-(p-klór-fenil)-3-(p-metoxi-benzil)-3-aza-biciklo[3.1^{1,5} · 1^{1,5}]heptán-2,4-dion 0,9 liter acetonitrillel készített szuszpenziójához keverés közben szobahőmérsékleten cérium(IV)-ammónium-nitrát 390 ml vízzel készített oldatát csepegtetjük. A reakcióelegyet a hozzáadás befejezése után 4 órán át keverjük szobahőmérsékleten, majd 200 ml acetonitrilt ledesztillálunk belőle, ezután 800 ml vízzel hígítjuk. Egy órán át keverjük jégfürdőben, majd szűrjük. A keletkezett világos sárga kristályos anyagot vízzel és éterrel mossuk. A közbenső terméket 1 liter metilén-kloridban oldjuk, 6,8 g n-propil-amint adunk hozzá és egy éjszakán át állni hagyjuk. Ezután szűrjük és a világos barna oldatot 70 ml térfogatúra pároljuk be, majd 70 ml éterrel hígítjuk és szűrjük. Az így nyert szürkésbarna színű, kristályos endo-6-(p-klór-fenil)-3-aza-biciklo[3.1^{1,5} · 1^{1,5}]heptán-2,4-diont 50 ml 1:1 arányú metilénklorid – éter eleggyel mossuk. A termék 227 – 228 °C-on olvad.

c) 5,9 g endo-(p-klór-fenil)-3-aza-biciklo[3.1^{1,5} · 1^{1,5}]heptán-2,4-diont 130 ml toluolban 24 ml nátrium-dihidro-bisz-(2-metoxi-etoxi-aluminát)-toluol-oldattal (70%-os; FLUKA) reagáltatunk és 24 ml tömény nátrium-hidroxid oldattal a 4d2 példában leírtakhoz hasonlóan feldolgozzuk. Így az endo-6-(p-klór-fenil)-3-aza-biciklo[3.1^{1,5} · 1^{1,5}]heptán-hidrokloridot fehér, kristályos anyag alakjában nyerjük, mely 236 – 237 °C-on olvad.

4. példa

Az 1. és 2. példában leírtakhoz hasonlóan

4-(m-fluor-fenil)-piperidinből;

1-fenil-piperazinből;

3-(p-klór-fenil)-pirrolidinből;

3-fenil-pirrolidinből;

6-exo-(p-klór-fenil)-3-aza-biciklo[3.1^{1,5}

· 1^{1,5}]heptánból, illetve

5 1-fenil-3-aza-biciklo[3.1^{1,5} · 1^{1,5}]heptánból kiindulva

3-[4-(m-fluor-fenil)-piperidino]-propionsav-hidrokloridon (olvadáspontja 207 – 208 °C);

3-(4-fenil-piperazino)-propionsav-hidrokloridon (olvadáspontja 206 – 207 °C);

3-[3-(p-klór-fenil)-pirrolidino]-propionsav-hidrokloridon (olvadáspontja 201 °);

3-(3-fenil-pirrolidino)-propionsav-hidrokloridon (olvadáspontja 139 – 140 °C);

3-[6-exo-(p-klór-fenil)-3-aza-biciklo[3.1^{1,5} · 1^{1,5}]hept-3-il]-propionsav-hidrokloridon (olvadáspontja: 232 °C), illetve

3-(1-fenil-3-aza-biciklo[3.1^{1,5} · 1^{1,5}]hept-3-il)-propionsav-hidrokloridon (olvadáspontja 139 – 140 °C) keresztül állíthatjuk elő a

3-[4-(m-fluor-fenil)-piperidino]-1-hidroxi-propán-1,1-difoszfonsavat (bomlás közben olvad 239 – 240 °C-on);

3-(4-fenil-piperazinil)-1-hidroxi-propán-1,1-difoszfonsavat (bomlás közben olvad 234 °C-on), és a

3-[3-(p-klór-fenil)-pirrolidino]-1-hidroxi-propán-1,1-difoszfonsavat (bomlás közben olvad 219 °C-on); a

3-(3-fenil-pirrolidino)-1-hidroxi-propán-1,1-difoszfonsavat (bomlás közben olvad 221 °C-on);

3-[6-exo-6-(p-klór-fenil)-3-aza-biciklo[3.1^{1,5} · 1^{1,5}]hept-3-il]-1-hidroxi-propán-1,1-difoszfonsavat (236 °C-on olvad) és a

3-(1-fenil-3-aza-biciklo[3.1^{1,5} · 1^{1,5}]hept-3-il)-1-hidroxi-propán-1,1-difoszfonsavat (bomlás közben olvad 252 °C-on), valamint ezen vegyületek sóit, például dinátriumsóit is.

A kiindulási anyagként alkalmazandó exo-6-(p-klór-fenil)-3-aza-biciklo[3.1^{1,5} · 1^{1,5}]heptán-hidrokloridot a következőképpen állíthatjuk elő:

a1) 100 g foszforpentaklorid 2 liter benzollal készített szuszpenziójához keverés közben 131,6 g N-(4-metoxi-benzil)-4-klór-fabéjsavamidot adunk. A reakcióelegyet 30 percen át szobahőmérsékleten, majd további 30 percen át 5° °C-on keverjük. A bepárlás után nyert sötétbarna olajos anyagot 600 ml toluolban felvesszük és bepároljuk. A maradékot 1,2 liter széntetrakloridban oldjuk, diatomaföldet (HYFLO-Super-Cel®) adunk hozzá, szűrjük, bepároljuk és vákuumban szárítjuk.

Az így nyert narancsszínű, kristályos közbenső terméket 1,2 liter metilénkloridban oldjuk és 430 ml 1 n nátriumhidrogénkarbonát oldatból 6,2 g tetra-n-butil-ammóniumbromidból és 600 ml vízből álló oldathoz csepegtetjük. A hozzáadás befejezése után 100 ml 1 n nátriumhidrogénkarbonátot csepegtetünk a reakcióelegyhez és két órán át keverjük. A szerves fázist elválasztjuk és a vizes fázist kétszer extraháljuk metilén-kloriddal. Az egyesített szerves fázisokat magnézium-sulfát felett szárítjuk, bepároljuk és a nyerster-

méket nagyvákuumban szárítjuk. Így a 4-aza-2-bróm-7-(p-klór-fenil)-4-(4-metoxi-benzil)-1,6-heptadién-3,5-diont nyerjük, sötétbarna olajos anyag alakjában, melyet azonnal tovább reagáltatunk.

b1) 111,8 g 4-aza-2-bróm-7-(p-klór-fenil)-4-(p-metoxi-benzil)-1,6-heptadién-3,5-dion és 0,6 g 2,6-di-terc-butil-p-krezol 1,4 liter xilollal készített oldatát 2 órán át forraljuk visszafolyatás közben. Lehűlés után a sötétbarna csapadékot a fekete reakcióoldattól elválasztjuk, éterrel felkeverjük, szűrjük, majd éterrel mossuk. Acetonitrilből történő frakcionált kristályosítással először az exo-1-bróm-6-(4-p-klór-fenil)-3-(p-metoxi-benzil)-3-aza-biciklo[3.1^{1,5} · 1^{1,5}]heptán-2,4-dion válik ki, világossárga kristályos anyag alakjában. Olvadáspontja 177–180 °C. Második terméként pedig a diasztereomer endo-1-bróm-6-(p-klór-fenil)-3-(p-metoxi-benzil)-3-aza-biciklo[3.1^{1,5} · 1^{1,5}]heptán-2,4-diont nyerjük, mely 142,5–143,5 °C-on olvad.

c1) 52,1 g exo-1-bróm-6-(p-klór-fenil)-3-(p-metoxi-benzil)-3-aza-biciklo[3.1^{1,5} · 1^{1,5}]heptán-2,4-dion 2,1 liter acetonitrilrel készített szuszpenzióához keverés közben, szobahőmérsékleten 249 g cérium(IV)-ammóniumnitrát 330 ml vízzel készített oldatát csepegtetjük. A hozzáadás befejezése után egy órán át keverjük szobahőmérsékleten, ezután 40 °C-ra melegítjük, majd lassan ismét szobahőmérsékletre hűtjük és további 3 órán át keverjük. A reakcióelegyet térfogatának harmadrészére pároljuk be és 1,6 liter vízzel hígítjuk. A kiváló terméket szűrjük, vízzel, éterrel és etilacetáttal mossuk és vákuumban szárítjuk. Így az exo-1-bróm-6-(p-klór-fenil)-3-aza-biciklo[3.1^{1,5} · 1^{1,5}]heptán-2,4-diont nyerjük, sárga kristályos anyag alakjában. A termék 231–232 °C-on olvad.

d1) 58,5 g exo-1-bróm-6-(p-klór-fenil)-3-aza-biciklo[3.1^{1,5} · 1^{1,5}]heptán-2,4-dion és 1,9 g bisz-azo-izobutiro-nitril 1 liter tetrahidrofuránal készített oldatához nitrogénatmoszférában 60 g tri-n-butil-ónhidridet adunk. A reakcióoldatot 4 órán át forraljuk visszafolyatás közben. Végül vákuumban bepároljuk. A kristályos maradékot ciklohexánban felvesszük, szűrjük, és éterrel mossuk. Így az exo-6-(p-klór-fenil)-3-aza-biciklo[3.1^{1,5} · 1^{1,5}]heptán-2,4-diont nyerjük fehér kristályos anyag alakjában. Ez a termék 179–181 °C-on olvad.

e1) 3,5 g exo-6-(p-klór-fenil)-3-aza-biciklo[3.1^{1,5} · 1^{1,5}]heptán-2,4-diont 75 ml toluolban 24 ml nátrium-dihidro-bisz-(2-metoxi-etoxi)-aluminát-toluol oldattal (70%-os, FLUKA) reagáltatjuk és 24 ml tömény nátriumhidroxid oldattal a 4d2) példában leírtakhoz hasonlóan feldolgozzuk. Így az exo-6-(p-klór-fenil)-3-aza-biciklo[3.1^{1,5} · 1^{1,5}]heptán-hidrokloridot nyerjük, mely 201–203 °C-on olvad.

A kiindulási anyagként alkalmazandó 1-fenil-3-aza-biciklo[3.1^{1,5} · 1^{1,5}]heptán-hidrokloridot a következőképpen állíthatjuk elő:

a2) 88,8 g 2-fenil-akrilsav 7 ml dimetilformamid és 1,6 liter metilénklorid elegyével készített oldatához, keverés közben, két és fél óra alatt,

szobahőmérsékleten 103 ml oxalilklorid 400 ml metilénkloriddal készített oldatát csepegtetjük. Ezután 2 órán át keverjük, majd vákuumban bepároljuk. A barna, olajos terméket 600 ml éterben felvesszük és a ragacsos maradéktól elválasztjuk. Diatómaföldön (HYFLO-Super-Ce[®]) keresztül szűrjük és vákuumban bepároljuk. A barna olajos anyagot 0,8 liter metilénkloridban oldjuk és 95,6 g N-(p-metoxi-benzil)-akrilamid, 6,43 g 4-dimetil-amino-piridin és 63,1 g trietilamin 1 liter metilénkloriddal készített, 0–5 °C-ra hűtött oldatához csepegtetjük. A hozzáadás után három órán át keverjük szobahőmérsékleten. Ezután a reakcióelegyet 250 ml térfogatúra pároljuk be, és 1 liter étert adunk hozzá. A szerves fázist a ragacsos maradékról dekantáljuk. A maradékot háromszor 500–500 ml éterben felvesszük és a szerves fázist minden alkalommal dekantáljuk. Az egyesített szerves fázisokat 200 ml térfogatúra pároljuk be és HYFLO-Super-Cel[®]-en (s.o.) keresztül szűrjük. Szárazra párlás után a 4-aza-4-(p-metoxi-benzil)-2-fenil-1,6-heptadién-3,5-diont nyerjük, barna olajos anyagként, melyet azonnal feldolgozunk.

b2) 65,7 g 4-aza-4-(p-metoxi-benzil)-2-fenil-1,6-heptadién-3,5-dion és 0,5 g 2,6-di-terc-butil-p-krezol 1 liter 1,3-diklór-benzollal készített oldatát hat órán át keverjük 170 °C-on. A reakcióelegyet ezután bepároljuk, a maradékot toluol-éter (9:1) eleggyel 2,5 kg szilikagélen kromatografáljuk. Az így nyert barna olajos anyagot 550 ml di-izopropil-éterben 70 °C-on oldjuk és keverés közben, jégfürdőben lehűtjük. A csapadékot szűrjük és nagy vákuumban szárítjuk. Így a 3-(4-metoxi-benzil)-1-fenil-3-aza-biciklo[3.1^{1,5} · 1^{1,5}]heptán-2,4-diont fehér kristályos anyag alakjában nyerjük, mely 87–88 °C-on olvad.

c2) 53 g 3-(4-metoxi-benzil)-1-fenil-3-aza-biciklo[3.1^{1,5} · 1^{1,5}]heptán-2,4-dion 560 ml acetonitrilrel készített oldatához szobahőmérsékleten 344 g cérium(IV)-ammóniumnitrát 1,1 liter acetonitrilrel készített oldatát csepegtetjük, keverés közben. Egy óra múlva 515 ml vizet adunk hozzá és 2 órán át keverjük. Az acetonitril ledesztillálásával fele térfogatúra szűkült reakcióelegyet egy liter vízzel hígítjuk. A kiváló terméket szűrjük, vízzel mossuk és vákuumban szárítjuk. A barnássárga kristályos anyagot 800 ml metilénkloridban felvesszük, 11 ml n-propil-amint adunk hozzá és egy éjszakán át állni hagyjuk. A fekete oldatot bepároljuk és a barna, kristályos anyaghoz 80 ml metilénklorid-éter (1:1) elegyet adunk, szűrjük és nagyvákuumban szárítjuk. Így az 1-fenil-3-aza-biciklo[3.1^{1,5} · 1^{1,5}]heptán-2,4-diont fehér kristályos anyag alakjában nyerjük, mely 217–218 °C-on olvad.

d2) 3 g 1-fenil-3-aza-biciklo[3.1^{1,5} · 1^{1,5}]heptán-2,4-dion 150 ml toluollal készített szuszpenzióához keverés közben, nitrogén atmoszférában 25,5 ml nátrium-dihidro-bisz-(2-metoxi-etoxi)-aluminát-toluol oldatot (70%-os; FLUKA) csepegtetünk. A hozzáadás alatt a hőmérséklet, külső hűtéssel, jégfürdőt alkalmazva 25–35 °C. A csepegtetés befejezése után a reakcióelegyet 15 percen át keverjük szobahőmérsékleten és vé-

gül egy órán át forraljuk visszafolyatás közben. Jégfürdőben 10–15 °C-ra hűtjük le és 25,5 ml tömény nátrium-hidroxid oldatot csepegtetünk hozzá. A szerves fázist dekantáljuk és a vizes fázist toluollal mossuk. Az egyesített szerves fázisokat kétszer 100 ml vízzel és egyszer 70 ml telt-tett konyhasóddal mossuk. Magnéziumszulfát hozzáadása után a szerves fázist szűrjük, és vízsugárszivattyús vákuumban besűkítjük. A barnás, olajos anyagot 50 ml éterben oldjuk. Az 1-fenil-3-aza-biciklo[3.1^{1,5}.1^{1,5}]heptán-hidrokloridot sósavgáz bevezetésével kristályos terméként nyerjük. Ezt szűrjük, éterrel még egyszer feliszapoljuk, ismét szűrjük és végül nagyvákuumban egy éjszakán át szárítjuk. Az így kapott fehér kristályos anyag 248–249 °C-on olvad.

5. példa

Egyenként 75 mg hatóanyagot, például 3-(4-fenil-piperidino)-1-hidroxi-propán-1,1-difoszfonsavat tartalmazó tablettákat a következőképpen állíthatunk elő:

Alkotórészek (1000 tablettára)

| | |
|------------------------|------------------|
| Hatóanyag | 75,0 g |
| Laktóz | 268,5 g |
| Kukoricakeményítő | 22,5 g |
| Polietilén-glikol 6000 | 5,0 g |
| Talkum | 15,0 g |
| Magnéziumsztearát | 4,0 g |
| Ionmentesített víz | szükség szerint. |

Előállítás

A szilárd alkotórészeket először egy 0,6 mm lyukméretű szitán áttörjük. Ezután a hatóanyagot, a laktózt, talkumot, magnéziumsztearátot és a keményítő felét alaposan összekeverjük. A keményítő másik felét 65 ml vízben szuszpendáljuk és ezt a szuszpenziót a polietilén-glikol 260 ml vízzel készített, forrásban lévő oldatához adjuk. A kapott csirizt a poralakú anyagokhoz öntjük, az egészet összekeverjük és szükség esetén víz hozzáadása közben granuláljuk. A granulátumot egy éjszakán át 35 °C-on szárítjuk, egy 1,2 mm lyukméretű szitán áttörjük és mindkét oldalán konkáv, körülbelül 10 mm átmérőjű, a felületén osztórovátkával ellátott tablettákká préseljük.

Hasonló módon állíthatunk elő olyan tablettákat, melyek minden esetben 75 mg más, az 1–4. példákban leírtak szerint előállított (I) általános képletű vegyületet tartalmaznak hatóanyagként.

6. példa

Egyenként 10 mg hatóanyagot, például 3-(4-fenil-piperidino)-1-hidroxi-propán-1,1-difoszfonsavat tartalmazó tablettákat a következőképpen állíthatunk elő:

Összetétel (1000 tablettára)

| | |
|------------------------|------------------|
| Hatóanyag | 10,0 g |
| Laktóz | 328,5 g |
| Kukoricakeményítő | 17,5 g |
| Polietilén-glikol 6000 | 5,0 g |
| Talkum | 25,0 g |
| Magnéziumsztearát | 4,0 g |
| Ionmentesített víz | szükség szerint. |

Előállítás

A szilárd alkotórészeket először egy 0,6 mm lyukméretű szitán áttörjük. Ezután a hatóanyagot, a laktózt, talkumot, magnéziumsztearátot és a keményítő felét alaposan összekeverjük. A keményítő másik felét 65 ml vízben szuszpendáljuk és ezt a szuszpenziót a polietilén-glikol 260 ml vízzel készített forrásban lévő oldatához adjuk. A keletkezett csirizt a poralakú anyagokhoz öntjük, az egészet összekeverjük és szükség esetén víz hozzáadása közben granuláljuk. A granulátumot egy éjszakán át szárítjuk 35 °C-on, majd egy 1,2 mm lyukméretű szitán törjük át és mindkét oldalán konkáv, körülbelül 10 mm átmérőjű, a felületén osztórovátkával ellátott tablettákká préseljük.

Hasonló módon állíthatunk elő olyan tablettákat, melyek 10 mg más, az 1–4. példában leírtak szerint előállított (I) általános képletű vegyületet tartalmaznak hatóanyagként.

7. példa

Egyenként 100 mg hatóanyagot, például 3-(4-fenil-piperidino)-1-hidroxi-propán-1,1-difoszfonsavat tartalmazó zselatin kapszulákat a következőképpen állíthatunk elő:

Összetétel (1000 kapszulára)

| | |
|--------------------------|---------|
| Hatóanyag | 350,0 g |
| Mikrokristályos cellulóz | 30,0 g |
| Nátriumlaurilszulfát | 2,0 g |
| Magnéziumsztearát | 8,0 g |

A nátriumlaurilszulfátot egy 0,2 mm lyukméretű szitán a hatóanyaghoz (liofilizált) szitáljuk és a két komponens tíz percen át alaposan összekeverjük. Ezután a mikrokristályos cellulózt egy 0,9 mm lyukméretű szitán hozzászitáljuk és tíz percen át ismét alaposan összekeverjük. Végül a magnéziumsztearátot szitáljuk hozzá egy 0,8 mm lyukméretű szitán és további 3 percen át tartó keverés után a keverék 390–390 mg-ját töltjük 0 nagyságú (nyújtott) zselatinkapszulákba.

Hasonló módon állíthatunk elő olyan kapszulákat, melyek egyenként 100 mg más, az 1–4. példákban leírtak szerint előállított (I) általános képletű vegyületet tartalmaznak hatóanyagként.

8. példa

0,2%-os injekciós- vagy infúziós oldatot például a következőképpen állíthatunk elő:

| | |
|---|-------------------------|
| Hatóanyag például a 3-(4-fenil-piperidino)-1-hidroxi-propán-1,1-difoszfonsav vagy valamely sója | 5,0 g |
| Nátriumklorid | 22,5 g |
| Foszfát-puffer pH = 7,4 | 300,0 g |
| Ionmentesített víz | 2500,0 ml-ig feltöltve. |

A hatóanyagot 1000 ml vízben oldjuk és egy mikroszűrőn keresztül szűrjük. Hozzáadjuk a pufferoldatot és vízzel 2500 ml-re töltjük fel. Ezután 1,0 vagy 2,5 ml-enként üvegampullákba töltjük (ezek az ampullák 2,0, illetve 5,0 mg hatóanyagot tartalmaznak).

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

Eljárás (I) általános képletű aromásan szubsztituált aza-cikloalkil-alkán-difoszfonsavak – mely képletben

R fenilcsoporttal, (1–4 szénatomos alkoxi)-fenil-csoporttal vagy halogén-fenil-csoporttal szubsztituált, az alk-csoporttal egy nitrogénatomon keresztül kapcsolódó, 1 vagy 2 nitrogénatomot tartalmazó, 3–9-tagú cikloalifás-csoportot jelent;

alk egy 1–7 szénatomos alkilén-csoportot jelent – előállítására, *azzal jellemezve*, hogy egy (IV) általános képletű vegyületet – ahol R és alk jelentése a tárgyi körben megadott, X₃ karboxil-, karbamoil- vagy cianocsoportot jelent – foszforossavval és foszfortrikloriddal reagáltatunk, a primer terméket hidrolizáljuk és egy olyan (IV) általános képletű vegyületből, ahol X₃ ciano- vagy karbamoil-csoport, kiindulva a nyert (V) általános képletű közbenső termékben, illetve ennek valamely sójában, az aminos-csoportot salétromossavval kezelve hidroxilcsoportra cseréljük ki.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy kiindulási anyagként olyan (IV) általános képletű vegyületet alkalmazunk, melynél R és alk jelentése az 1. igénypontban megadott, és X₃ jelentése karboxilcsoport.

3. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, mely képletben

R jelentése szubsztituálatlan vagy 1–4 szénatomos alkoxicsoporttal és/vagy legfeljebb 35-ös rendszámú halogénatommal mono- vagy diszubsztituált fenilcsoporttal szubsztituált pirrolidino-, piperidino-, piperazino-, 3-aza-biciklo[3.1.1⁵.1⁵]hept-3-il- vagy oktahidro-azocinocsoport, és

alk egyenesláncú 2–5 szénatomos alkilén-csoport, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelően szubsztituált kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

4. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, mely képletben

R egy vagy 3-R'-pirrolidino- vagy 4-R'-piperidino-csoportot vagy 6-R'-3-aza-biciklo[3.1.1⁵.1⁵]hept-3-il-csoportot jelent, ahol R' szubsztituálatlan vagy 1–4 szénatomos alkoxicsoporttal vagy legfeljebb 35-ös rendszámú halogénatommal szubsztituált fenilcsoport, és alk egy -(CH₂)_n- általános képletű, egyenesláncú 2–5 szénatomos alkilén-csoport, mely képletben n egész szám, értéke 2-től 5-ig terjed, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelően szubsztituált kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

5. Az 1. vagy 2. igénypontok bármelyike szerinti eljárás 3-(4-fenil-piperidino)-1-hidroxi-propán-1,1-difoszfonsav előállítására *azzal jellemezve*, hogy a megfelelően szubsztituált kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

6. Az 1. vagy 2. igénypontok bármelyike szerinti eljárás 3-(3-fenil-pirrolidino)-1-hidroxi-propán-1,1-difoszfonsav előállítására, *azzal jelle-*

mezve, hogy a megfelelően szubsztituált kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

7. Az 1. igénypont szerinti eljárás 3-[4-(p-metoxi-fenil)-piperidino]-1-hidroxi-propán-1,1-difoszfonsav előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelően szubsztituált kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

8. Az 1. vagy 2. igénypontok bármelyike szerinti eljárás 3-[6-endo-(p-klór-fenil)-3-aza-biciklo[3.1.1⁵.1⁵]hept-3-il]-1-hidroxi-propán-1,1-difoszfonsav előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelően szubsztituált kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

9. Az 1. vagy 2. igénypontok bármelyike szerinti eljárás 4-(4-fenil-piperidino)-1-hidroxi-bután-1,1-difoszfonsav előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelően szubsztituált kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

10. Az 1. vagy 2. igénypontok bármelyike szerinti eljárás 6-(4-fenil-piperidino)-1-hidroxi-hexán-1,1-difoszfonsav előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelően szubsztituált kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

11. Az 1. igénypont szerinti eljárás 3-[4-(m-fluor-fenil)-piperidino]-1-hidroxi-propán-1,1-difoszfonsav előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelően szubsztituált kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

12. Az 1. igénypont szerinti eljárás 3-(4-fenil-piperazino)-1-hidroxi-propán-1,1-difoszfonsav előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelően szubsztituált kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

13. Az 1. igénypont szerinti eljárás 3-[3-(p-klór-fenil)-pirrolidino]-1-hidroxi-propán-1,1-difoszfonsav előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelően szubsztituált kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

14. Az 1. igénypont szerinti eljárás 3-[6-exo-(p-klór-fenil)-3-aza-biciklo[3.1.1⁵.1⁵]hept-3-il]-1-hidroxi-propán-1,1-difoszfonsav előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelően szubsztituált kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

15. Az 1. igénypont szerinti eljárás 3-(1-fenil-3-aza-biciklo[3.1.1⁵.1⁵]hept-3-il)-1-hidroxi-propán-1,1-difoszfonsav előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelően szubsztituált kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

16. Eljárás kalcium-anyagcserét szabályozó gyógyászati készítmények előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a 2. vagy 3–10. igénypontok bármelyike szerint előállított (I) általános képletű vegyületet – ahol R és alk a 2. igénypontban megadott – az önmagában ismert módon, önmagában vagy a gyógyászati készítmények előállításánál használatos hordozóanyagokkal, kötőanyagokkal, adott esetben más, hasonló hatású gyógyászati hatóanyaggal együtt tablettá, kapszula, pirula, kúp, emulzió, injekciós oldat, inhalációs oldat és más ismert dóziszalakra dolgozzuk fel.

17. Eljárás kalcium-anyagcserét szabályozó gyógyászati készítmények előállítására, *azzal jellemezve*, hogy az 1. vagy 3–15. igénypontok bármelyike szerint előállított (I) általános képletű

vegyületet – ahol R és alk az 1. igénypontban megadott jelentésű – az önmagában ismert módon, egymagában vagy a gyógyászati készítmények előállításánál használatos hordozó-, kötő-, csúsztató és más segédanyagokkal, adott esetben

más hasonló hatású gyógyászati hatóanyaggal együtt tablettá, kapszulá, pirulá, kúp, emulzió, injekciós oldat, inhalációs oldat és más ismert dóziszalakra dolgozzuk fel.

5

