

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS
PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN
FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 942910 A7**

(12) **JULKISEKSI TULLUT PATENTTIHAKEMUS
PATENTANSÖKAN SOM BLIVIT OFFENTLIG
PATENT APPLICATION MADE AVAILABLE TO THE
PUBLIC**

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **942910**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
C07F 9/38
C07F 9/547

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **14.12.1992**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **17.06.1994**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **17.06.1994**

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date **13.06.2019**

(86) Kansainvälinen hakemus - **14.12.1992** **PCT/EP1992/002890**
Internationell ansökan - International
application

(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet - Priority

19.12.1991 DE 4141928

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • Roche Diagnostics GmbH, Sandhoferstrasse 112-132, 68305 Mannheim, SAKSA, (DE)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Tsaklakis, Christos, Germany, SAKSA, (DE)

2 • Bosies, Elamr, BRD, SAKSA, (DE)

3 • Esswein, Angelika, Germany, SAKSA, (DE)

4 • Bauss, Frieder, Lambsheim, SAKSA, (DE)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Berggren Oy Ab, Antinkatu 3 C, 00100 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

Uusia fosfonimeripihkahappojohdannaisia, menetelmä niiden valmistamiseksi ja näitä yhdisteitä sisältäviä lääkkeitä

Nya fosfonbärnstensyraderivater, förfarande för deras framställning och läkemedel innehållande av dessa föreningar

Uusia fosfonimeripihkahappojohdannaisia, menetelmä niiden valmistamiseksi ja näitä yhdisteitä sisältäviä lääkkeitä - Nya fosfonbärnstensyraderivater, förfarande för deras framställning och läkemedel innehållande av dessa föreningar

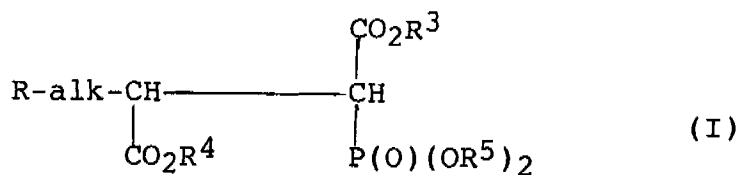
Esillä oleva keksintö kohdistuu uusiin fosfonimeripihkahappojohdannaisiin, menetelmään niiden valmistamiseksi sekä lääkkeisiin, jotka sisältävät näitä substansseja.

Phosphorus and Sulfur 13:ssa, 85 (1982) on kuvattu 3-dimetyyliamino-2-dimetyylifosfonimeripihkahappodimetyyliesterin synteesi, mutta tämän yhdisteen farmakologinen vaikutus ei ole kuitenkaan tunnettu.

Nyt havaittiin, että analogisilla fosfonimeripihkahappojohdannaisilla on erinomainen vaikutus kalsiumaineenvaihduntaan ja siten ne sopivat kalsiumaineenvaihdintahäiriöiden laajaan hoitoon. Niitä voidaan käyttää eniten luiden rakenteen ja hajoamisen häiriöissä, so. ne sopivat luustojärjestelmän sairauksien, kuten osteoporoosin, Pagetin taudin, Bechterewin taudin jne. hoitoon.

Näiden ominaisuuksien perusteella niillä on myös käyttöä virtsakivien hoidossa ja heterotooppisten luutumisten estossa. Vaikutuksestaan kalsiumaineenvaihduntaan ne muodostavat edelleen perustan nivelreuman, luu-niveltulehduksen ja rappeuttavan nivelrikon hoidossa.

Esillä olevan keksinnön kohteena ovat yhdisteet, joilla on yleinen kaava:



jossa

R on mahdollisesti yleisen kaavan $-NR_1R_2$ mukainen substitu-
oituu aminoryhmä, jolloin R_1 ja R_2 ovat toisistaan riippu-
matta vety, alempi alkyyli, alempi alkenyyli tai alempi
alkinyyli tai R on tyydyttynyt, tyydyttämätön tai aromaati-
5 tinen heterosyklinen rengas, joka voi olla mahdollisesti
mono- tai disubstituoitu alemmalla alkyyllillä tai halogee-
nillä,

alk on valenssiviiva, metyleeni- tai tyydyttynyt tai tyy-
10 dyttämätön, suoraketjuinen tai haaroittunut alkyleeniketju,
jossa on 2-6 hiiliatomia, ja

R^3 , R^4 , R^5 ovat kulloinkin toisistaan riippumatta vety,
alempi alkyyli tai bentsyyli,

15 sekä niiden farmakologisesti hyväksyttävät suolat,

jolloin tapauksessa, että $R^3=R^4=R^5=CH_3$ ja alk on valenssi-
viiva, R ei saa olla dimetyyliaminoryhmä.

20

Alemman alkyylin tulee olla kaikissa tapauksissa suoraket-
juinen tai haaroittunut C_1 - C_6 -alkyyli-ryhmä, kuten metyyli,
etyyli, propyyli, isopropyyli, butyyli, isobutyyli, pentyy-
li tai heksyyli, erityisesti metyyli, etyyli, propyyli,
25 isobutyyli ja pentyyli.

Alempi alkyyli tarkoittaa tyydyttämättömiä tähteitä, joissa
on 3-6-hiiliatomia, kuten allyyliä, but-2-enyyliä, heksa-
2,4-dienyyliä, ennen kaikkea allyyliä.

30

Alemman alkinyylin tulee olla tyydyttämätön tähde, jossa
on 3-6 hiiliatomia, kuten esim. propargyyli, but-3-inyyli,
heks-5-inyyli, erityisesti propargyyli.

35 Jos tähde R tarkoittaa tyydytettyä heterosyklistä rengas-
ta, ovat kyseessä 3-8-jäseniset renkaat, jotka voivat si-
sältää vielä muita heteroatomeja, kuten atsiridiini-, at-
setidiini-, pyrrolidiini-, piperidiini-, atsepiini-, mor-

foliini- tai tiomorfoliinirenkaan, erityisesti pyrrolidii-
ni-, atsepiini- ja morfoliinirenkaan.

Jos R tarkoittaa tyydyttämätöntä heterosyklistä rengasta,
5 on kyseessä tavallisesti imidatsoliinirengas.

Jos R on hetero-aromaattinen rengas, ovat kyseessä viisi-
tai kuusijäseniset renkaat, kuten pyridiini-, pyrimidiini-,
pyratsiini-, imidatsoli-, erityisesti pyridiini- ja imidat-
10 solirengas.

Heterosykliset renkaat voivat olla mono- tai disubstituoi-
tuja mahdollisesti C₁-C₆-alkyyli-ryhmillä, kuten kloorilla
tai bromilla.

15 alk on tyydyttyneen tai tyydyttämättömän, suoraketjuisen
tai haaroittuneen alkyleeniketjun tapauksessa tähde, kuten
metyleeni, etyleeni, propyleeni, butyleeni, 2-metyyli-propy-
leeni, pentyleeni, 1,1-dimetyyli-propyleeni, 2,3-dimetylee-
20 ni-propyleeni, 2,2-dimetyyli-propyleeni, 2-metyyli-butylee-
ni, heksyleeni, 2,3-dimetyyli-butyleeni, 2-metyyli-penty-
leeni, 2-butenyleeni, 2-butyneeni, erityisesti metyleeni,
etyleeni, propyleeni, butyleeni, 2-metyyli-propyleeni, pen-
tyleeni, heksyleeni ja 2-butenyleeni.

25 Yleisen kaavan I mukaiset yhdisteet sisältävät vähintään
kaksi asymmetristä hiiliatomia, joten yleisen kaavan I mu-
kaiset optisesti aktiiviset yhdisteet ovat myös esillä ole-
van hakemuksen kohteena.

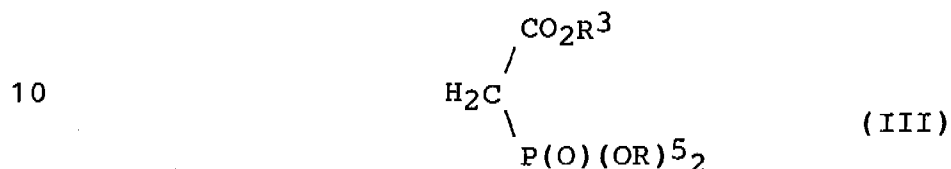
30 Yleisen kaavan I mukaiset yhdisteet valmistetaan itsessään
tunnetulla tavalla, edullisesti siten, että

a) yleisen kaavan II mukaiset karbonihappojohdannaiset

35

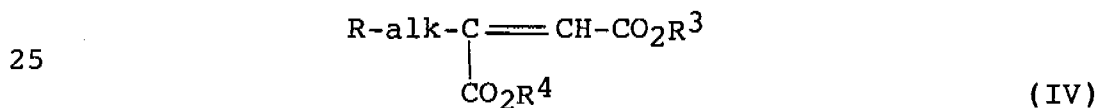


jossa R:n, alk:n ja R⁴:n merkitykset ovat edellä annetut ja Y on poistuva ryhmä, kuten esim. Hal tai O-SO₂-Z, jolloin Hal:n on oltava kloridi, bromidi tai jodidi ja Z:n metyyli, fenyyli, p-metyylifenyyli tai p-nitrofenyyli, reagoitetaan yleisen kaavan III mukaisen fosfonietikkahappoesterin kanssa



jossa R³:n ja R⁵:n merkitykset ovat edellä annetut, jolloin tapauksessa, että R on primäärinen tai sekundäärinen aminoryhmä, niiden täytyy olla suojatussa muodossa suunnitteen asyyliamino- tai ftaloyyli-imidoryhmänä ja kyseisessä tapauksessa syntyneet esterit saippuoidaan osittain tai kokonaan vastaaviksi yleisen kaavan I mukaisiksi hapoiksi tai

b) yleisen kaavan IV mukaiset yhdisteet



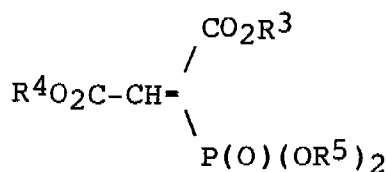
jossa R:n, alk:n, R³:n ja R⁴:n merkitykset ovat edellä annetut, reagoitetaan yleisen kaavan V mukaisen dialkyylifosfiitin kanssa



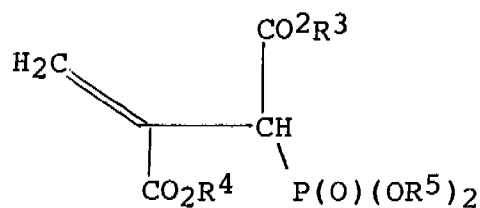
jossa R⁵:n merkitykset ovat edellä annetut ja kyseisessä tapauksessa syntyneet esterit saippuoidaan osittain tai kokonaan vastaaviksi yleisen kaavan I mukaisiksi hapoiksi, tai

c) yleisen kaavan VI tai VII mukainen yhdiste

5



VI



VII

jossa R³:n, R⁴:n ja R⁵:n merkitykset ovat edellä annetut, reagoitetaan itsessään tunnetulla tavalla yleisen kaavan VIII mukaisen yhdisteen kanssa

15

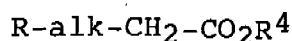
R-alk-M

(VIII)

jossa R:n merkitykset ovat edellä annetut ja M on vety tai alkali- vast. maa-alkalimetalli ja kyseisessä tapauksessa syntyneet esterit saippuoidaan osittain tai kokonaan vastaaviksi yleisen kaavan I mukaisiksi hapoiksi ja muutetaan haluttaessa farmakologisesti siedettäviksi suoloiksi.

25

Yleisen kaavan II mukaiset yhdisteet valmistetaan siten, että tapauksessa, jossa Y = Hal, yleisen kaavan IX mukainen yhdiste

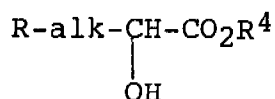


(IX)

30

jossa R:n, alk:n ja R⁴:n merkitykset ovat edellä annetut, halogenoidaan kirjallisuudesta tunnetuilla menetelmillä, tai tapauksessa, että Y tarkoittaa kaavassa II O-SO₂-Z-ryhmää, yleisen kaavan (X) mukainen yhdiste

35



(X)

jossa R:n, alk:n ja R⁴:n merkitykset ovat edellä annetut, muutetaan vastaaviksi sulfonihappoestereiksi.

40

Yleisen kaavan III mukaiset yhdisteet ovat osittain kaupallisesti saatavissa (Aldrich-Chemie GmbH u. Co.KG) ja ne valmistetaan erityistapauksissa tunnetuilla menetelmillä reagoittamalla yleisen kaavan XI mukainen halogeenietikka-

5 happojohdannainen



jossa Hal:n ja R³:n merkitykset ovat edellä annetut, yleisen kaavan XII mukaisen trifosfiitin kanssa

10



jossa R⁵:n merkitykset ovat edellä annetut.

15

Yleisen kaavan IV mukaiset yhdisteet valmistetaan siten, että

1. Yleisen kaavan XIII mukainen yhdiste

20



jossa R:n merkitykset ovat edellä annetut, alkyloidaan yleisen kaavan XIV mukaisella yhdisteellä

25

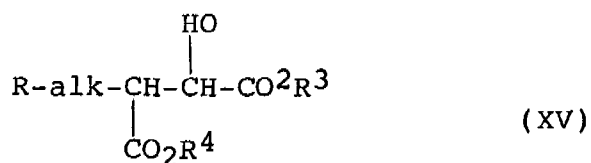


jossa Hal:n, alk:n, R³:n ja R⁴:n merkitykset ovat edellä annetut, tai

30

2. Yleisen kaavan XV mukainen yhdiste

35



jossa R:n, alk:n, R³:n ja R⁴:n merkitykset ovat edellä annetut, dehydratoidaan tunnetuilla menetelmillä.

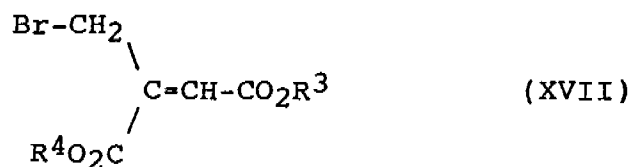
Yleisen kaavan V mukaiset yhdisteet ovat kaupallisesti saatavissa (Aldrich Co).

Yleisen kaavan VI mukaiset yhdisteet valmistetaan siten, että yleisen kaavan V mukainen yhdiste reagoitetaan yleisen kaavan XVI mukaisen asetyleenidikarbonihappoesterin kanssa



jossa R³:n ja R⁴:n merkitykset ovat edellä annetut.

Yleisen kaavan VII mukaiset yhdisteet valmistetaan itsessään tunnetulla tavalla siten, että yleisen kaavan XVII mukainen yhdiste



jossa R³:n ja R⁴:n merkitykset ovat edellä annetut, reagoitetaan yleisen kaavan XII mukaisen yhdisteen kanssa.

Yleisen kaavan VIII mukaiset yhdisteet metalloidaan kirjallisuusmenetelmän mukaisesti siinä tapauksessa, että M ei ole vety.

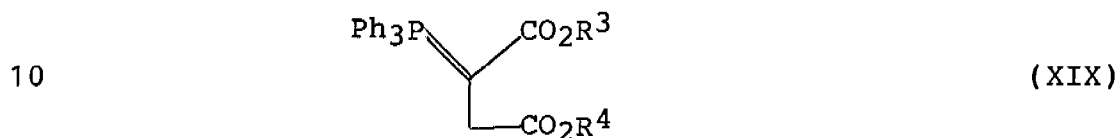
Yleisen kaavan IX mukaiset yhdisteet saadaan tunnettujen menetelmien mukaisesti alkyloimalla yleisen kaavan XIII mukainen yhdiste yleisen kaavan XVIII mukaisella yhdisteellä



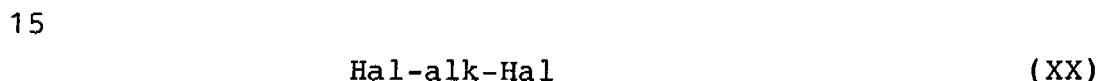
jossa Hal:n, alk:n ja R⁴:n merkitykset ovat edellä annetut.

Yleisen kaavan X mukaiset yhdisteet saadaan kirjallisuusmenetelmän mukaisesti hapettamalla vastaavat yleisen kaavan IX yhdisteet.

- 5 Yleisen kaavan XIV mukaiset yhdisteet voidaan valmistaa itsessään tunnetulla tavalla siten, että yleisen kaavan XIX mukainen yhdiste

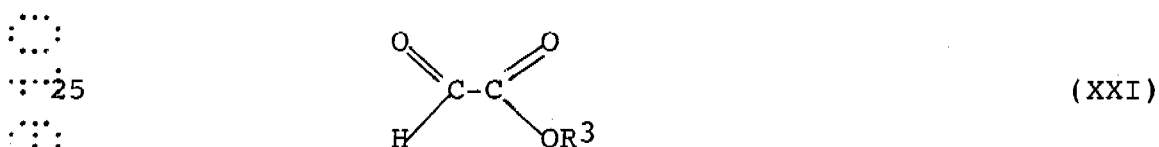


jossa R³:n ja R⁴:n merkitykset ovat edellä annetut, reagoitetaan yleisen kaavan XX mukaisen yhdisteen kanssa



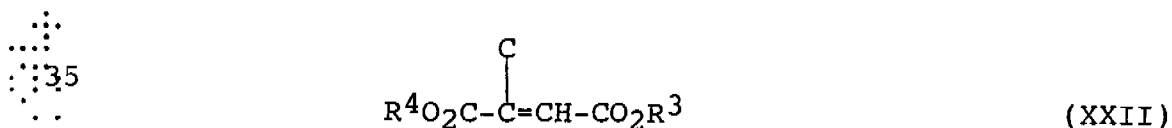
jossa Hal:n ja alk:n merkitykset ovat edellä annetut.

- 20 Yleisen kaavan XV mukaiset yhdisteet valmistetaan itsessään tunnetulla tavalla reagoittamalla yleisen kaavan IX mukainen yhdiste yleisen kaavan XXI mukaisen yhdisteen kanssa



jossa R³:n merkitykset ovat edellä annetut.

- 30 Yleisen kaavan XVII mukaiset yhdisteet saadaan tunnetuilla menetelmillä bromaamalla allyylisesti yleisen kaavan XXII mukainen yhdiste



jossa R³:n ja R⁴:n merkitykset ovat edellä annetut.

- Yleisen kaavan IX mukaisen yhdisteen halogenoiminen tapahtuu reagoittamalla se molekyylisen halogeenin kanssa (kloori, bromi, jodi), edullisesti jodin, kanssa ilman liuotinta tai inertissä liuottimessa, kuten metyleenikloridissa, kloroformissa tai hiilitetrakloridissa, edullisesti hiilitetrakloridissa, ja lisäämällä punaista fosforia, fosforitrikloridia tai fosforitribromidia ja lämpötilassa huoneenlämpötilasta 100 °C:een, edullisesti 90 °C:ssa (K. Stoh, Chem. Pharm. Bull. 34, 2078 (1986), H. J. Ziegler, Synthesis 1969, 39)). Edelleen voidaan yleisen kaavan IX mukaiset yhdisteet halogenoida siten, että ne metalloidaan aproottisessa liuottimessa, kuten tetrahydrofuraanissa, ja alhaisessa lämpötilassa, edullisesti -78 °C:ssa, litiumamidilla, kuten litiumdi-isopropyyliamidilla, ja seuraavaksi reagoitetaan -asemassa metalloidut yleisen kaavan IX yhdisteet bromin, jodin, hiilitetrakloridin tai hiilitetrabromidin kanssa (M. Hesse, Helv. Chim. Acta 72, 847 (1989), R.T. Arnold, J. Org. Chem. 43, 3687 (1978) vast. N-kloori- tai N-bromisukkinimidin kanssa (W. Oppolzer, Tetrahedron Lett. 26, 5037 (1985))).

- Yleisen kaavan X mukaisen yhdisteen hydroksyyli-ryhmän muuttaminen sulfonihappoesteriksi tapahtuu tavanomaisilla menetelmillä, kuten esim. kondensoimalla sulfonihappokloridilla, kuten metaani-, bentseeni-, p-tolueeni- tai p-nitro-bentseenisulfonihappokloridilla, edullisesti metaani- tai p-tolueenisulfonihappokloridilla, inertissä liuottimessa, kuten metyleenikloridissa, tetrahydrofuraanissa tai dietyylieetterissä, edullisesti metyleenikloridissa, käyttäen apuainetta, kuten trimetyyli- tai trietyyliamiinia tai pyridiiniä, edullisesti trietyyliamiinia, ja lämpötilassa 0 °C:sta huoneenlämpötilaan.

- Yleisen kaavan XIX mukaisten yhdisteiden esityksen osalta katso E. Eyjolfsson, Acta, Chem. Scand., 3075 (1970).

Yleisen kaavan II mukaisen yhdisteen reagoittaminen yleisen kaavan III mukaisen yhdisteen kanssa tapahtuu yleensä aproottisessa liuottimessa, kuten tolueenissa, tet-

rahydrofuraanissa, dietyylieetterissä tai dimetyyliformamidissa, edullisesti dimetyyliformamidissa, tai tetrahydrofuraanissa käyttäen vahvaa emästä, kuten kaliumhydridiä, natriumhydridiä, litiumdi-isopropyyliamidia tai litiumheksaanietyyliidisilyyliamidia, edullisesti natriumhydridiä tai litiumdi-isopropyyliamidia ja lämpötiloissa -78°C - 90°C , edullisesti kuitenkin -10°C :sta huoneenlämpötilaan.

Yleisen kaavan IV mukaisen yhdisteen reagoittaminen yleisen kaavan V mukaisen yhdisteen kanssa tapahtuu Michael-additio-olosuhteissa liuottimessa, kuten metanolissa, etanolissa, tolueenissa, tetrahydrofuraanissa, dietylieetterissä tai dimetyyliformamidissa, edullisesti metanolissa, tetrahydrofuraanissa tai dimetyyliformamidissa lisäämättä tai käyttäen emästä, kuten natrium- tai kaliummetylaattia tai -etylaattia, natriumhydridiä, kaliumhydridiä tai litiumdi-isopropyyliamidia, edullisesti natriummetylaattia, natriumhydridiä tai litiumdi-isopropyyliamidia ja lämpötiloissa -78°C - 90°C , edullisesti kuitenkin -10°C :sta huoneenlämpötilaan.

Yleisen kaavan VI vast. VII mukaisen yhdisteen reagoittaminen yleisen kaavan VIII mukaisen yhdisteen kanssa suoritetaan yleensä Michael-additio-olosuhteissa liuottimessa, kuten metanolissa, etanolissa, tolueenissa, tetrahydrofuraanissa, dietylieetterissä tai dimetyyliformamidissa, edullisesti metanolissa, tetrahydrofuraanissa tai dimetyyliformamidissa, lisäämättä tai käyttäen emästä, kuten natriumhydridiä, kaliumhydridiä, litiumdi-isopropyyliamidia, butyyllilitiumia, etyyylimagnesiumbromidia ja mahdollisesti kuparisuolaa, kuten kuparikloridia tai -bromidia yleisen kaavan VIII mukaisen yhdisteen vastaavan kupraatin muodostamiseksi (vrt. G.H. Posner, Tetrahedron Letters 37, 3215 (1977)) ja lämpötiloissa -78°C - 90°C , edullisesti lämpötilassa -78°C :sta huoneenlämpötilaan.

Yleisen kaavan XI mukaisen yhdisteen reagoittaminen yleisen kaavan XII mukaisen yhdisteen kanssa tapahtuu yleensä ilman liuotinta lämpötiloissa huoneenlämpötilasta

150 °C:een edullisesti 130 °C:ssa reaktioaikana 30 minuuttista 30 tuntiin, edullisesti 18 tunnissa.

Yleisen kaavan XIII mukaisen yhdisteen alkylointi yleisen
 5 kaavan XIV mukaisella yhdisteellä tai yleisen kaavan XVIII mukaisella yhdisteellä suoritetaan yleensä liuottimessa, kuten metanolissa, etanolissa, propanolissa, tetrahydrofuraanissa, dietyylieetterissä tai dimetyyliformamidissa, edullisesti metanolissa, tetrahydrofuraanissa tai dimetyyli-
 10 liformamidissa, lisäämättä apuemästä tai lisäten emästä, kuten kaliumkarbonaattia, natriummetylaattia, natrium- tai kaliumhydridiä, litiumdi-isopropyyliamidia, butyyllilitiumia tai fenyyllilitiumia, edullisesti natriumhydridiä, kaliumkarbonaattia, butyyllilitiumia tai fenyyllilitiumia ja lämpö-
 15 tiloissa -78 °C:sta käytetyn liuottimen refluksointilämpötilaan, edullisesti -78 °C - 50 °C. Yleisen kaavan XV mukaisen yhdisteen dehydratoiminen tapahtuu tavallisesti liuottimessa, kuten bentseenissä, tolueenissa, ksyleenissä, kloroformissa tai metyleenikloridissa, edullisesti toluee-
 20 nissa tai metyleenikloridissa lisäten dehydratointiainetta, kuten rikkihappoa, fosforihappoa, p-tolueenisulfonihappoa, edullisesti p-tolueenisulfonihappoa ja lämpötilassa huoneenlämpötilasta käytetyn liuottimen refluksointilämpötilaan, edullisesti 100 °C:ssa. Yhdisteen V reagoittamiseksi
 25 yhdisteen XVI kanssa katso R. Burgada, Phosphorus and Sulfur 13, 85 (1982).

Yhdisteen XII reagoittaminen yhdisteen XVII kanssa tapahtuu yleensä ilman liuotinta lämpötiloissa 50-100 °C, edullisesti
 30 ti 150 °C:ssa.

Yhdisteen XIX reagoittaminen yhdisteen XX kanssa suoritetaan yleensä inertissä liuottimessa, kuten tetrahydrofuraanissa, käyttäen emästä, kuten litiumdi-isopropyyliamidia, ja lämpötilassa -78 °C (M.P. Cooke, Tetrahedron Lett. 22
 35 381 (1981)).

Yleisen kaavan IX mukaisen karbonihappoesterin kondensointi yleisen kaavan XXI mukaisella aldehydillä suoritetaan ta-

vallisesti liuottimessa, kuten metanolissa, etanolissa, tetrahydrofuraanissa, dietyylieetterissä tai dimetyyliformamidissa, edullisesti metanolissa tai tetrahydrofuraanissa, emäksisen kondensointiaineen, kuten natriummetylaatin tai
 5 -etylaatin, kalium-tert-butylaatin, natriumhydridin tai litiumdi-isopropyliamidin, edullisesti natriummetylaatin, kalium-tert-butylaatin tai litiumdi-isopropyliamidin, läsnäollessa, ja lämpötiloissa $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ - $60\text{ }^{\circ}\text{C}$, edullisesti $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$:sta huoneenlämpötilaan.

10

2-metyyli-fumaari- tai -maleiinihapon ja niiden johdannais-
 ten allyylisen bromauksen osalta katso J. Org. Chem. 34,
 1228 (1969). Yleisen kaavan IX mukaisen yhdisteen hapetta-
 minen yleisen kaavan X mukaiseksi yhdisteeksi suoritetaan
 15 yleensä liuottimessa, kuten tetrahydrofuraanissa, lisäämäl-
 lä emästä, kuten litiumdi-isopropyliamidia tai litium-N-
 isopropyli-N-sykloheksyliamidia käyttäen hapetusainetta,
 kuten oksatsiridiini johdannaista, molybdeeniperoksidia tai
 ilmakehän happea ja lämpötiloissa $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$:sta huoneenlämpö-
 20 tilaan, edullisesti $50\text{ }^{\circ}\text{C}$:ssa (C. Tamm. Tetrahedron Lett.
26, 203 (1985), F.A. Davis J. Org. Chem. 51, 2402 (1986),
 C. Winotai Synth. Commun. 18, 2141 (1988)).

Yleisen kaavan I mukaisten yhdisteiden vapaa fosfonihappo-
 25 ryhmä voidaan muuttaa kuumentamalla ortomuurahaishappotri-
 alkyyliesterien kanssa vastaavaksi dialkyyliesteriksi.
 Yleisen kaavan I mukaisten yhdisteiden fosfonihappoesteri-
 ryhmän hydrolysoiminen tapahtuu yleensä ilman liuotinta tai
 inertissä liuottimessa, kuten metyleenikloridissa, trime-
 30 tyylisilyylihalogenidilla, kuten trimetyylisilyylibromidil-
 la tai -jodidilla, ja lämpötiloissa $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$:sta huoneenläm-
 pötilaan, edullisesti $0\text{ }^{\circ}\text{C}$:ssa.

Yleisen kaavan I mukaisten yhdisteiden vapaiden karbonihap-
 35 poryhmien esteröiminen tapahtuu kirjallisuudesta tunne-
 tuilla menetelmillä kuumentamalla yleisen kaavan I mukainen
 yhdiste I, jossa R^3 ja/tai R^4 ovat vety, valmistettavaan
 karbonihappoesteriin sisältyvässä alkoholissa lisäämällä
 hapanta katalysaattoria, kuten suolahappoa, rikkihappoa tai

p-tolueenisulfonihappoa, edullisesti rikkihappoa. Yleisen kaavan I mukaisten yhdisteiden karbonihappoesteriryhmän saippuoiminen suoritetaan tavanomaisilla menetelmillä siten, että yleisen kaavan I mukainen karbonihappoesteri käsitellään vedessä tai veden, tetrahydrofuraanin, dioksa-

5 nin, metanolin tai etanolin seoksissa, edullisesti edullisesti vesi/tetrahydrofuraaniseoksessa, hydroksidilla, kuten natrium-, kalium- tai litiumhydroksidilla, edullisesti natrium- tai litiumhydroksidilla, ja lämpötiloissa huoneenlämpötilasta 80 °C:een, edullisesti huoneenlämpötilassa.

10

Yleisen kaavan I mukaisissa yhdisteissä oleva primäärinen tai sekundäärinen suojaryhmä voidaan poistaa siten, että yleisen kaavan I mukainen yhdiste, jossa R on asyyliamino-

15 tai ftaloyyli-imidoryhmä, käsitellään tavanomaisilla menetelmillä vesipitoisilla mineraalihapoilla vast. -emäksillä, kuten suolahapolla tai rikkihapolla, vast. natronlipeällä tai kalilipeällä, tai se reagoitetaan hydratsiinilla tai hydroksyyliamiinilla.

20

Yleisen kaavan I mukaisten yhdisteiden fosfoni- ja karbonihappoesteriryhmät voidaan saippuoida edelleen keittämällä kloori- tai bromivetyhapon kanssa. Jos yleisen kaavan I mukaisissa yhdisteissä on bentsyyliestereitä, ne voidaan

25 muuttaa hydrolyyttisesti vastaaviksi vapaiksi fosfoni- vast. karbonihapoiksi.

Farmakologisesti hyväksyttävinä suoloina käytetään ennen kaikkea mono- vast. dialkali- tai ammoniumsuoloja, jotka valmistetaan tavanomaisella tavalla titraamalla yhdisteet ei-orgaanisten tai orgaanisten emästen, kuten natrium- tai kaliumvetykarbonaatin, natronlipeän, kalilipeän, ammoniakin vesiliuoksen tai amiinien, kuten esim. trimetyyli- tai trietyyliamiinin, kanssa.

30

35 Suolat puhdistetaan yleensä saostamalla vesi/asetonista.

Kaavan I mukaisia keksinnön mukaisia uusia substansseja ja niiden suoloja voidaan antaa nestemäisessä tai kiinteässä

muodossa enteraalisesti tai parenteraalisesti. Tällöin tulevat kysymykseen kaikki tavanmukaiset antomuodot, kuten tabletit, kapselit, rakeet, siirapit, liuokset, suspensiot jne. Injektointiväliaineena käytetään edullisesti vettä, joka sisältää injektointiliuoksissa tavanomaisia lisäaineita, kuten stabilointiainetta, liuoksen välityksaineita ja puskuria.

Tämänkaltaisia lisäaineita ovat esim. tartraatti- ja sitraattipuskurit, etanoli, kompleksinmuodostajat (kuten etyleenidiamiinitetraetikkahappo ja niiden ei-toksiset suolat), suurimolekyylliset polymeerit (kuten nestemäinen polyetyleenioksidi), jotka on tarkoitettu viskositeetinsäätöön. Injektioliuoksiin tarkoitettujen nestemäisten kantoaineiden tulee olla steriilejä ja ne täytetään edullisesti ampulleihin. Kiinteitä kantoaineita ovat esim. tärkkelys, laktoosi, manniitti, metyyliiselluloosa, talkki, erittäin dispergoituvat piihapot, suurimolekyylliset rasvahapot (kuten steariinihappo), gelatiini, agar-agar, kaliumfosfaatti, magnesiumstearaatti, eläin- ja kasvirasvat, kiinteät suurimolekyylliset polymeerit (kuten polyetyleeniglykoli), oraaliseen antamiseen tarkoitettut sopivat valmisteet voivat sisältää haluttaessa maku- ja makeutusaineita.

Annostus voi riippua erilaisista tekijöistä, kuten antovasta, lajista, iästä ja/tai yksilöllisestä tilasta. Päivittäiset annettavat annokset ovat noin 10-1000 mg/henkilö, edullisesti 100-500 mg/henkilö, ja ne voidaan antaa kerta-annoksena tai useammalla kerralla.

30

Edullisia esillä olevassa keksinnössä ovat esimerkeissä mainittujen yhdisteiden ja kaikkien yhdistelmänä vaatimuksissa mainittujen substituentteista johdettavien yhdisteiden merkitysten ohella seuraavat meripihkahappojohdannaiset, kuten niiden natrium- ja kaliumsuolat, metyyli-, etyyli-, tai bentsyyliesterit.

35

- a) 3-amino-2-fosfono-meripihkahappo, sp. 220 °C (hajooa)
- b) 3-dimetyyliamino-2-fosfono-meripihkahappo

- c) 3-(N-metyyli-N-propyyliamino)-2-fosfono-meripihkahappo
d) 3-(1-pyrrolidino)-2-fosfono-meripihkahappo
e) 3-(imidatsol-1-yyli)-2-fosfono-meripihkahappo
f) 3-aminometyyli-2-fosfono-meripihkahappo, sp. 103 °C
5 (hajoaa)
g) 3-dimetyyliaminometyyli-2-fosfono-meripihkahappo, sp. 112 °C (hajoaa)
h) 3-(N-metyyli-N-pentyyliamino)metyyli-2-fosfono-meripihkahappo, sp. 110 °C
10 i) 3-(2-dimetyyliamino-etyyli)-2-fosfono-meripihkahappo
j) 3-[2-(N-metyyli-N-propyyliamino)etyyli]-2-fosfono-meripihkahappo
k) 2-fosfono-3-[2-(pyrrolidin-1-yyli)etyyli]meripihkahappo
l) 3-[2-imidatsol-1-yyli)etyyli]-2-fosfono-meripihkahappo
15 m) 3-(3-aminopropyyli)-2-fosfono-meripihkahappo, sp. 121 °C (hajoaa)
n) 2-fosfono-3-[3-(pyrrolidin-1-yyli)propyyli]meripihkahappo
o) 3-(4-aminobutyyli)-2-fosfono-meripihkahappo, sp. 135 °C
20 (hajoaa)
p) 2-fosfono-3-[4-(pyrrolidin-1-yyli)butyyli]-meripihkahappo
q) 3-(5-aminopentyyli)-2-fosfono-meripihkahappo
r) 2-fosfono-3-[5-(pyrrolidin-1-yyli)pentyyli]meripihkahappo
25 po
s) 3-[5-(imidatsol-1-yyli)pentyyli]-2-fosfono-meripihkahappo
po
t) 3-(6-aminoheksyyli)-2-fosfono-meripihkahappo
u) 2-fosfono-3-[6-(pyrrolidin-1-yyli)heksyyli]meripihkahappo
30 po
v) 3-[6-(imidatsol-1-yyli)heksyyli]-2-fosfono-meripihkahappo
po
w) 2-fosfono-3-(pyrid-2-yyli)-meripihkahappo
x) 2-fosfono-3-(pyrid-3-yyli)-meripihkahappo
35 y) 2-fosfono-3-(pyrid-4-yyli)-meripihkahappo
z) 3-(imidatsol-2-yyli)-2-fosfono-meripihkahappo
aa) 3-(imidatsol-4-yyli)-2-fosfono-meripihkahappo
ab) 2-fosfono-3-(pyrrolidin-2-yyli)meripihkahappo
ac) 2-fosfono-3-(pyrrolidin-3-yyli)meripihkahappo

- ad) 2-fosfono-3-(pyrid-2-yyli-metyyli)meripihkahappo
 ae) 2-fosfono-3-(pyrid-3-yyli-metyyli)meripihkahappo
 af) 2-fosfono-3-(pyrid-4-yyli-metyyli)meripihkahappo
 ag) 3-(imidatsol-2-yyli-metyyli)-2-fosfono-meripihkahappo
 5 ah) 3-(imidatsol-4-yyli-metyyli)-2-fosfono-meripihkahappo
 ai) 2-fosfono-3-(pyrrolidin-2-yyli-metyyli)meripihkahappo
 aj) 2-fosfono-3-(pyrrolidin-3-yyli-metyyli)meripihkahappo
 ak) 2-fosfono-3-[2-(pyrid-2-yyli)etyyli]meripihkahappo
 al) 2-fosfono-3-[2-(pyrid-3-yyli)etyyli]meripihkahappo
 10 am) 2-fosfono-3-[2-(pyrid-4-yyli)etyyli]meripihkahappo
 an) 3-[2-(imidatsol-2-yyli)etyyli]-2-fosfono-meripihkahap-
 po
 ao) 3-[2-(imidatsol-4-yyli)etyyli]-2-fosfono-meripihkahap-
 po
 15 ap) 2-fosfono-3-[2-(pyrrolidin-2-yyli)etyyli]meripihkahap-
 po
 aq) 2-fosfono-3-[2-(pyrrolidin-3-yyli)etyyli]meripihkahap-
 po
 ar) 3-[3-(imidatsol-4-yyli)propyyli]-2-fosfono-meripihka-
 20 happo
 as) 2-fosfono-3-[4-(pyrrolidin-2-yyli)butyyli]meripihkahap-
 po
 at) 3-(N-allyyli-N-metyyliamino)-2-fosfono-meripihkahappo
 au) 3-(N-metyyli-N-propargyyliamino)-2-fosfono-meripihka-
 25 happo
 av) 3-[4-(N-allyyli-N-metyyliamino)butyyli]-2-fosfono-me-
 ripihkahappo
 aw) 3-[4-(N-metyyli-N-propargyyliamino)butyyli]-2-fosfono-
 meripihkahappo
 30 ax) 3-[4-(N-etyyli-N-isobutyliamino)butyyli]-2-fosfono-me-
 ripihkahappo
 ay) 3-(atsepin-1-yyli-metyyli)-2-fosfono-meripihkahappo
 az) 2-fosfono-3-[1-(pyrrolidin-1-yyli)etyyli]meripihkahap-
 po
 35 ba) 2-fosfono-3-[2-(pyrid-2-yyli)propyyli]meripihkahappo
 bb) 2-fosfono-3-[1-metyyli-1-(pyrid-3-yyli)etyyli]meripih-
 kahappo
 bc) 3-[3-(imidatsol-1-yyli)-2-metyyli-propyyli]-2-fosfono-
 meripihkahappo

- bd) 3-(3-aminobutyyli)-2-fosfono-meripihkahappo
 be) 3-[1,1-dimetyyli-3-(N-metyyli-N-pentyyliamino)propyyli]-2-fosfono-meripihkahappo
 bf) 3-[3-(imidatsol-4-yyli)-2,3-dimetyyli-propyyli]-2-fos-
 5 fono-meripihkahappo
 bg) 3-(2,2-dimetyyli-3-dimetyyliamino-propyyli)-2-fosfono-meripihkahappo
 bh) 3-[2-metyyli-4-(pyrrolidin-2-yyli)butyyli]-2-fosfono-meripihkahappo
 10 bi) 3-[2,3-dimetyyli-4-(pyrrolidin-2-yyli)butyyli]-2-fosfono-meripihkahappo
 bj) 3-(5-amino-2-metyyli-pentyyli)-2-fosfono-meripihkahappo
 bk) 2-fosfono-3-[4-(pyrid-2-yyli)-but-2-enyyli]-meripihkahappo
 15 bl) 2-fosfono-3-[4-(pyrid-4-yyli)-but-2-inyyli]-meripihkahappo

Seuraavat esimerkit esittävät joitakin menetelmävariantteja, joita voidaan käyttää keksinnön mukaisten yhdisteiden
 20 synteesiin. Ne eivät rajoita kuitenkaan keksinnön kohdetta. Yhdisteiden rakenne varmistettiin ^1H - ^{31}P - ja mahdollisesti ^{13}C -NMR-spektroskopiolla. Substanssien puhtaus määritettiin C-, H-, N-, P-, mahdollisesti Na-analyysillä sekä ohutkerroskromatografisesti vast. ohutkerroselektroforeesilla
 25 (Selluloosa, oksalaatti-puskuri, pH = 4,0).

Esimerkki 1

2-dietyylifosfono-3-metoksi-karbonyyli-5-ftaloyyli-imido-valeriaanahappoetyyliesteri

- 30 240 mg:aan (10 mmoolia) natriumhydridiä 10 ml:ssa absoluuttista tolueenia tiputetaan jäähdyttäen 2,24 g (10 mmoolia) fosfonietikkahappotrietyyliesteriä. Vedyn kehittymisen päättymisen jälkeen tiputetaan liuosta, jossa on 3,26 g (10 mmoolia) 2-bromi-4-ftaloyyli-imido-voihappometyyliesteriä
 35 (Hoppe Seyler Z. Physiol. Chem. 1967, 1600) 70 ml:ssa absoluuttista tolueenia ja annetaan sekoittua 24 tuntia huoneenlämpötilassa. Liuos neutraloidaan noin 1 ml:lla eetteristä suolahappoa, haihdutetaan kiertohaihduttimessa ja jäänyt öljy puhdistetaan 200 g:lla piidioksidigeeliä (elu-

entti: asetoni/tolueeni i.V. 1/1). Saadaan 2,8 g = 60 % väritöntä öljyä, jonka rakenne vahvistetaan NMR-spektroskopialla.

5 Esimerkki 2

3-(2-amino-etyyli)-2-fosfono-meripihkahappo

- 1,5 g (3,2 mmoolia) esimerkissä 1 kuvattua tetraesteriä kuumennetaan refluksoiden 40 ml:ssa 6 N suolahappoa 8 tuntia. Liuos haihdutetaan noin 10 ml:ksi, syntynyt sakka ime-
- 10 tään pois, suodos haihdutetaan täydellisesti, jäännökseen sekoitetaan 3 ml vettä, imetään pois ja suodos haihdutetaan uudelleen. Saadaan rusehtava öljy, joka liuotetaan 2 ml:aan vettä ja viedään 25 g ioninvaihtimeen (Amberlite IR; H⁺-muoto). Pylväs eluoidaan vedellä ja fraktiot, joissa on
- 15 toivottu substanssi, haihdutetaan. Saadaan 0,34 g = 40 % valkoista, amorfista jauhetta, jonka sulamispiste on 127-130 °C:ssa hajotessa.

Esimerkki 3

20 2-dietyylifosfono-3-etoksikarbonyyli-7-(imidatsol-1-yyli)-heptaanikarbonihappoetyyliesteri

- 48 mg:aan (2 mmoolia) natriumhydridiä 2 ml:ssa absoluuttista tolueenia tiputetaan 552 mg (4 mmoolia) dietyylifosfiittia ja edelleen 5 minuutin kuluttua liuosta, jossa on 558
- 25 mg (2 mmoolia) 4-(imidatsol-1-yyli)butyylifumaarihappodietyyliesteriä 4 ml:ssa absoluuttista tolueenia. 20 minuutin kuluttua neutraloidaan eetterisellä suolahapolla, liuotin poistetaan ja öljyinen jäännös puhdistetaan 200 g:lla pii-dioksidigeeliä (eluentti: asetoni/tolueeni i.V. 1/1). Saa-
- 30 daan 380 mg = 44 % kellertävää öljyä.

Lähtömateriaalina käytetty 4-(imidatsol-1-yyli)butyylifumaarihappodietyyliesteri saadaan seuraavalla tavalla:

- 35 72 mg:aan (3 mmoolia) natriumhydridiä 3 ml:ssa absoluuttista dimetyyliformamidia lisätään 204 mg (3 mmoolia) imidatsolia. 15 minuutin kuluttua lisätään kirkkaaseen kellertävään liuokseen 921 mg (3 mmoolia) (4-bromi-butyyli)fumaarihappodietyyliesteriä (Tetrahedron Letters 22, 381 (1981)).

Annetaan sekoittua yön ajan, neutraloidaan eetterisellä suolahapolla, haihdutetaan ja jäänyt öljy puhdistetaan 150 mg:lla piidioksidigeeliä (eluentti: asetoni/tolueeni i.v. 1/1). Saadaan 750 mg - 41 % toivottua substanssia öljynä.

5

Esimerkki 4

3-[4-(imidatsol-1-yyli)butyyli]-2-fosfono-meripihkahappo

432 mg (1 mmoolia) esimerkissä 3 kuvattua tetraesteriä kuumennetaan refluksoiden 15 ml:ssa 6 N suolahappoa 6 tuntia.

- 10 Sitten liuos haihdutetaan, sakka liuotetaan 2 ml:aan vettä ja viedään 20 g ioninvaihtimeen (Amberlite IR; H⁺-muoto). Pylväs eluoidaan vedellä ja fraktiot, joissa on toivottu substanssi, haihdutetaan. Saadaan 165 mg - 52 % valkoista, amorfista jauhetta, jonka sulamispiste on 161-164 °C:ssa
- 15 hajotessa.

Esimerkki 5

2-dietyylifosfono-3-metoksikarbonyyli-4-(pyrrolidin-1-yyli)voihappometyyliesteri

- 20 1,1 g:aan (3,74 moolia) 2-dietyylifosfono-3-metoksikarbonyyli-but-3-eenihappometyyliesteriä 10 ml:ssa absoluuttista tolueenia lisätään 265 mg (3,74 mmoolia) juuri tislattua pyrrolidiinia. Liuoksen annetaan seisoa huoneenlämpötilassa, se haihdutetaan ja jäännös puhdistetaan 100 g:lla piidioksidigeeliä (eluentti: asetoni/tolueeni i.v. 1/4). Saadaan 490 mg - 38 % haluttua substanssia öljynä. NMR-spektri vahvistaa rakenteen.
- 25

- Lähtömateriaalina käytetty 2-dietyylifosfono-3-metoksikarbonyyli-but-3-eenihappometyyliesteri valmistetaan seuraavalla tavalla:
- 30

- 7,19 g:aan (30 mmoolia) 2-bromimetyyli-fumaarihappodimetyyliesteriä (J. Org. Chem. 34, 1228 (1969)) tiputetaan hitaasti 5,2 ml (30 mmoolia) trietyylifosfiittia. Sisälämpötila nousee tällöin 90 °C:een. Sitten kuumennetaan 1 tunti 150 °C:ssa, annetaan jäähtyä ja öljy puhdistetaan piidioksidigeelillä (eluentti: asetoni/tolueeni i.v. 1/4). Saadaan
- 35

4,9 g = 54 % toivottua substanssia öljynä. Rakenne vahvistetaan NMR- ja massaspektroskopiolla.

Esimerkki 6

5 2-fosfono-3-(pyrrolidin-1-yyli-metyyli)meripihkahappo

3,65 g (10 mmoolia) esimerkissä 5 kuvattua tetraesteriä kuumennetaan refluksoiden 50 ml:ssa 6 N suolahappoa 6 tuntia. Sitten liuos haihdutetaan, sakka liuotetaan 20 ml:aan vettä ja puhdistetaan ioninvaihtimessa (Amberlite IR; H⁺-muoto). Fraktiot, joissa on toivottu substanssi, haihdutetaan ja puhdistetaan. Saadaan 2,14 g = 74 % valkoista jauhetta, jossa on 0,5 mol kidevettä. Sp. 122-124 hajotessa.

Esimerkki 7

15 2-dietyylifosfono-4-(imidatsol-1-yyli)-3-metoksikarbonyyli-voihappometyyliesteri

75 mg:aan (3 moolia) natriumhdridiä 10 ml:ssa absoluuttista tetrahydrofurania tiputetaan 205 mg (3 mmoolia) imidatsolia 10 ml:ssa absoluuttista tetrahydrofuraania. Vedyn kehittymisen päättymisen jälkeen lisätään 1,18 g (4 mmoolia) 2-dietyylifosfono-3-metoksikarbonylibut-3-eenihappometyyliesteriä (ks. esimerkki 5) 20 ml:ssa absoluuttista tetrahydrofuraania ja annetaan sekoittua 72 tuntia. Seos haihdutetaan, lisätään 20 ml vettä ja säädetään 2 N suolahapolla pH:hon 6 ja uutetaan useita kertoja metyleenikloridilla. Yhdistetyt orgaaniset faasit kuivataan ja haihdutetaan. Jäännös puhdistetaan 100 g:lla piidioksidigeeliä (eluentti: asetoni/tolueeni i.V. 3/1). Saadaan 610 mg = 61 % haluttua substanssia öljynä. NMR-spektri vahvistaa rakenteen.

Esimerkki 8

35 3-(imidatsol-1-yyli-metyyli)-2-fosfono-meripihkahappo

1,08 g (3 mmoolia) esimerkissä 7 kuvattua tetraesteriä kuumennetaan refluksoiden 30 ml:ssa 6 N suolahappoa 6 tuntia. Sitten liuos haihdutetaan, sakka otetaan vähään veteen, liuos saatetaan 2 N natronlipeällä pH:hon 5, siihen sekoitetaan kolminkertainen tilavuus metanolia ja annetaan seisoa jääkaapissa. Muodostunut sakka imetään pois, pestään

metanolilla ja kuivataan. Saadaan 478 mg = 47 % valkoista jauhetta, dinatriumsuolana, jossa on 2 mol kidevettä. Sp. 135-137 hajotessa.

5 Farmakologinen vertailukoe

Esimerkki 9

Luunsyöjäsolutesti

10 Materiaali ja menetelmä:

Kokeen suorittaminen tapahtui P. Collinin, H. Güntherin ja H. Fleischin menetelmällä (Endocrinoö 131, 1181-87, 1992) käyttäen juuri eristettyjä luunsyöjäsoluja.

15 Erityisyydet:

Väliaineeseen 199 (Gibco AG, Basel, Sveitsi) pH:ssa 7,36 suspendoitua luunsyöjäsoluvalmistetta käsitellään 5 minuuttia ennen Waldentiniin adherointia sekä 25 minuuttia adheroinnin aikana sekä 24 tunnin testausajan aikana (MEM Ear-

20 le's) 10^{-8} M substanssilla.

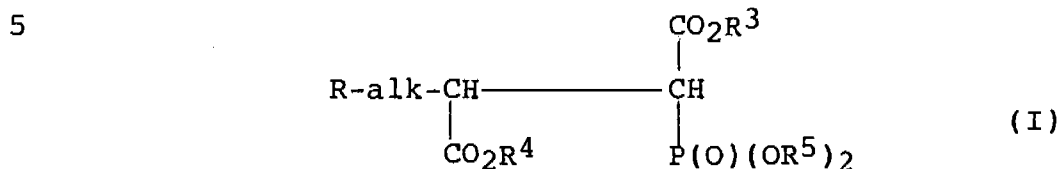
Vaikutuksen laskeminen (% resorptionesto) tapahtuu tässä testissä seuraavan kaavan mukaan:

$$\% \text{ resorption esto} = \frac{\text{käsiteltyjen "kuoppien" määrä}}{\text{käsittelemättömien "kuoppien" määrä}} \times 100$$

Esimerkki nro	Systemaattinen nimi	Resorption- esto
30		
2	3-(2-amino-etyyli)-2-fosfono-meri- pihkahappo	80 %
6	2-fosfono-3-(pyrrolidin-1-yyli-me- tyyli)meripihkahappo	71 %
35 8	3-(imidatsol-1-yyli-metyyli)-2-fos- fonimeripihkahappo	73 %
g)	3-dimetyyliamino-metyyli-2-fosfoni- meripihkahappo	60 %
a)	3-amino-2-fosfoni-meripihkahappo	59 %
40 h)	3-(N-metyyli-N-pentyyliamino)-me- tyyli-2-fosfoni-meripihkahappo	51 %

Patenttivaatimukset

1. Fosfonimeripihkahappojohdannaiset, joilla on yleinen kaava:



10

jossa

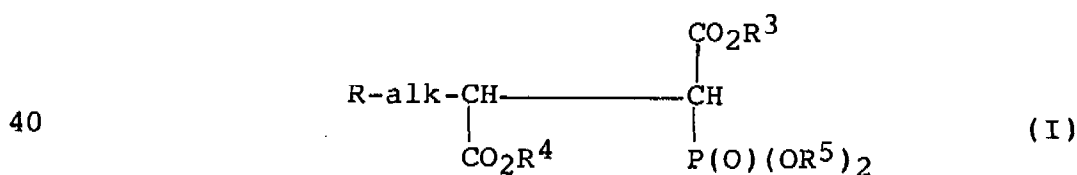
R on kyseisessä tapauksessa yleisen kaavan $\text{-NR}_1\text{R}_2$ mukainen substituoitu aminoryhmä, jolloin R_1 ja R_2 ovat toisistaan riippumatta vety, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-alkyyli}$, $\text{C}_3\text{-C}_6\text{-alkenyylit}$ tai $\text{C}_3\text{-C}_6\text{-alkinyylit}$, tai R on heterosyklinen rengas, joka on valittu ryhmästä, joka sisältää atsiridiini-, atsetidiini-, pyrrolidiini-, piperidiini-, atsepiini-, morfoliini-, tiomorfoliini-, imidatsoliini-, pyridiini-, pyrimidiini-, pyratsiini- ja imidatsolirenkaan, joka voi olla kyseisessä tapauksessa mono- tai disubstituoitu $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-alkyyllillä}$ tai halogeenillä,

alk on valenssiviiva, metyleeni- tai tyydyttynyt tai tyydyttämätön, suoraketjuinen tai haaroittunut alkyleeniketju, jossa on 2-6 hiiliatomia, ja

R^3 , R^4 , R^5 ovat kulloinkin toisistaan riippumatta vety, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-alkyyli}$ tai bentsyyli,

sekä niiden farmakologisesti hyväksyttävät suolat ja enantiomeerit, jolloin tapauksessa, että $\text{R}^3=\text{R}^4=\text{R}^5=\text{CH}_3$ ja alk on valenssiviiva, R ei saa olla dimetyyliaminoryhmä.

2. Menetelmä kaavan I mukaisten



jossa

R on kyseisessä tapauksessa yleisen kaavan $-NR_1R_2$ mukainen substituoitu aminoryhmä, jolloin R_1 ja R_2 ovat toisistaan riippumatta vety, C_1 - C_6 -alkyyli, C_3 - C_6 -alkenyylili tai C_3 - C_6 -alkinyyli, tai R on heterosyklinen rengas, joka on valittu ryhmästä, joka sisältää atsiridiini-, atsetidiini-, pyrrolidiini-, piperidiini-, atsepiini-, morfoliini-, tiomorfoliini-, imidatsoliini-, pyridiini-, pyrimidiini-, pyratsiini- ja imidatsolirenkaan, joka voi olla kyseisessä tapauksessa mono- tai disubstituoitu C_1 - C_6 -alkyyllillä tai halogeenillä,

alk on valenssiviiva, metyleeni- tai tyydyttynyt tai tyydyttämätön, suoraketjuinen tai haaroitunut alkyleeniketju, jossa on 2-6 hiiliatomia, ja

R^3 , R^4 , R^5 ovat kulloinkin toisistaan riippumatta vety, C_1 - C_6 -alkyyli tai bentsyyli,

20

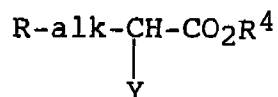
fosfonimeripihkahappojohdannaisten sekä niiden farmakologisesti hyväksyttävien suolojen ja enantiomeerien, jolloin tapauksessa, että $R^3=R^4=R^5=CH_3$ ja alk on valenssiviiva, R ei saa olla dimetyyliaminoryhmä, valmistamiseksi,

25

t u n n e t t u siitä, että itsessään tunnetulla tavalla

a) yleisen kaavan II mukaiset karbonihappojohdannaiset

30

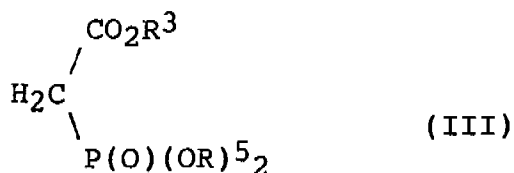


(II)

35

jossa R:n, alk:n ja R^4 :n merkitykset ovat edellä annetut ja Y on poistuva ryhmä, kuten esim. Hal tai $O-SO_2-Z$, jolloin Hal:n on oltava kloridi, bromidi tai jodidi ja Z:n metyyli, fenyyli, p-metyylifenyyli tai p-nitrofenyyli, reagoitetaan yleisen kaavan III mukaisen fosfonietikkahappoes-
terin kanssa

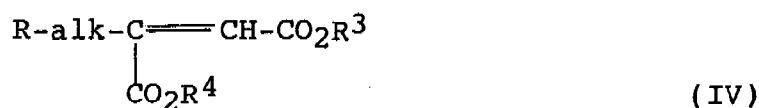
40



5

jossa R^3 :n ja R^5 :n merkitykset ovat edellä annetut, jol-
 loin tapauksessa, että R on primäärinen tai sekundäärinen
 aminoryhmä, niiden täytyy olla suojatussa muodossa suunnil-
 10 leen asyyliamino- tai ftaloyyli-imidoryhmänä ja kyseisessä
 tapauksessa syntyneet esterit saippuoidaan osittain tai
 kokonaan vastaaviksi yleisen kaavan I mukaisiksi hapoiksi
 tai

15 b) yleisen kaavan IV mukaiset yhdisteet



20

jossa R:n, alk:n, R^3 :n ja R^4 :n merkitykset ovat edellä an-
 netut, reagoitetaan yleisen kaavan V mukaisen dialkyyylifos-
 fiitin kanssa

25

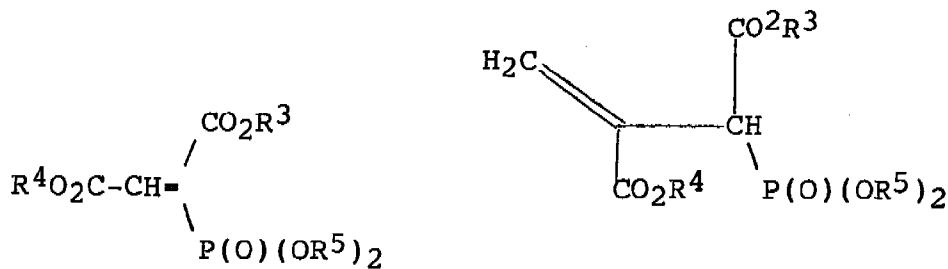


jossa R^5 :n merkitykset ovat edellä annetut ja kyseisessä
 tapauksessa syntyneet esterit saippuoidaan osittain tai
 kokonaan vastaaviksi yleisen kaavan I mukaisiksi hapoiksi,
 30 tai

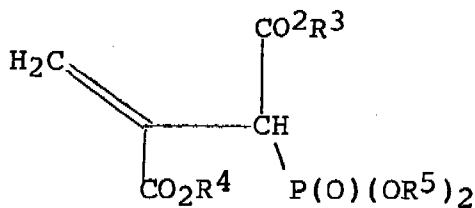
c) yleisen kaavan VI tai VII mukainen yhdiste

35

40



VI



VII

jossa $R^3:n$, $R^4:n$ ja $R^5:n$ merkitykset ovat edellä annetut, reagoitetaan itsessään tunnetulla tavalla yleisen kaavan VIII mukaisen yhdisteen kanssa

5

R-alk-M

(VIII)

jossa R:n merkitykset ovat edellä annetut ja M on vety tai alkali- vast. maa-alkalimetalli ja kyseisessä tapauksessa syntyneet esterit saippuoidaan osittain tai kokonaan vastaaviksi yleisen kaavan I mukaisiksi hapoiksi ja muutetaan
10 haluttaessa farmakologisesti siedettäviksi suoloiksi.

3. Lääke, t u n n e t t u siitä, että se sisältää vähintään yhtä patenttivaatimuksen 1 mukaista yhdistettä ta-
15 vanomaisten kanto- ja apuaineiden kanssa.

4. Patenttivaatimuksen 1 mukaisten yhdisteiden k ä y t-
t ö kalsiumaineenvaihdunnan häiriöihin tarkoitettujen lääkkeiden valmistukseen.

Patentti- ja innovaatiolinja

TUTKIMUSRAPORTTI

HAKEMUSNUMERO	LUOKITUS
942910	
	☐ jatkuu kääntöpuolella

TUTKITTU AINEISTO

Patenttivirastojen julkaisut
FI, SE, NO, DK, ~~DE, CH, EP, WO, GB, US~~

C07F 9/38, 9/40

☐ jatkuu kääntöpuolella

Muu aineisto

PCT (EPO) viitejulkaisut

☐ jatkuu kääntöpuolella

VIITEJULKAISUT		
Kategoria*)	Julkaisun tunnistetiedot	Koskee vaatimuksia
	GB 1495733 (A61K 31/66)	
☐ jatkuu kääntöpuolella		
*) X Patentoitavuuden kannalta merkittävä julkaisu yksinään tarkasteltuna Y Patentoitavuuden kannalta merkittävä julkaisu, kun otetaan huomioon tämä ja yksi tai useampi samaan kategoriaan kuuluva julkaisu A Yleistä tekniikan tasoa edustava julkaisu, ei kuitenkaan patentoitavuuden este		
Päiväys	Tutkija	
26.7.1999	N. S.	