

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

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

(10) **FI 893262 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **893262**

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

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **04.07.1989**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **04.07.1989**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **06.01.1990**

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date **12.06.2019**

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

05.07.1988 DE 3822650

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 •Boehringer Mannheim GmbH, Sandhofer Strasse 112-132, 68305 Mannheim, SAKSA, (DE)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 •Bosies, Elmar, BRD, SAKSA, (DE)

2 •Zilch, Harald, Mannheim, SAKSA, (DE)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Berggren Oy Ab, Antinkatu 3 C, 00100 Helsinki

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

Uudet difosfoonihiappojohdannaiset, menetelmä niiden valmistamiseksi ja näitä yhdisteitä sisältäviä lääkeaineita

Nya disfosfonsyraderivat, förfarande för deras framställning och läkemedel innehållande dessa föreningar

Uusia difosfonohappojohdannaisia, menetelmä niiden valmistamiseksi ja näitä yhdisteitä sisältävät lääkeaineet - Nya difosfonsyraderivat, förfaranden för dess framställning samt läkemedel innehållande dessa föreningar

5

Keksintö koskee uusia difosfonihappojohdannaisia, menetelmää niiden valmistamiseksi kuten myös lääkeaineita, jotka sisältävät näitä aineita.

10

Patenttijulkaisussa DE-18 13 659 on kuvailtu difosfonohappojohdannaisia, joista 1-hydroksietaani-1,1-difosfonohappo on saanut merkitystä lääkeaineena Pagetin taudin hoidossa.

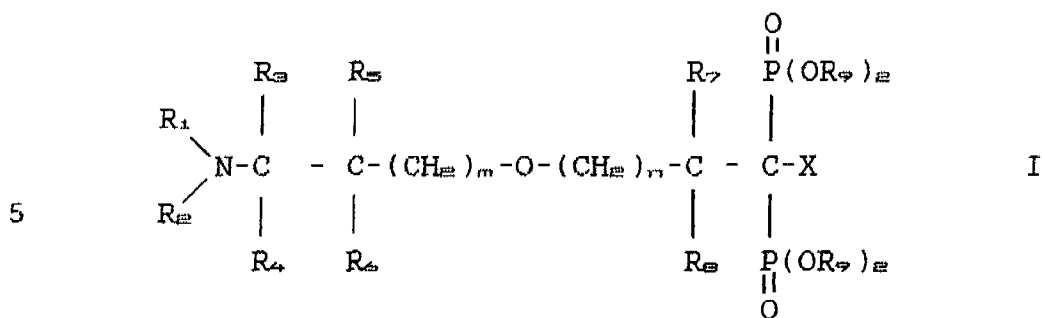
15 Patenttijulkaisussa DE-25- 34 391 on kuvailtu aminoalkaani-1,1-difosfonihapot, jotka saattavat olla substituoituja typiatomiin C_1 - C_3 -alkyyliryhmällä, ja joilla on vaikutusta kalsiumaineenvaihduntaan.

20 Nyt keksittiin yllättäen, että aminoalkaani-1,1-difosfonihapoilla, joissa alkyyliketju on keskeytetty happiatomilla, on selvästi merkittävämpi vaikutus kalsiumaineenvaihduntaan, kuin tähän asti tunnetuilla yhdisteillä. Nämä aineet soveltuvat siten erityisesti kalsiumaineenvaihdintahäiriöiden

25 laajaan hoitoon. Ne ovat käytettävissä ennen kaikkea silloin, kun luun muodostuminen ja hajoaminen on häiriintynyt, se on, ne soveltuvat luurangon sairauksien, kuten esimerkiksi osteoporoosin, Pagetin taudin, Bechterewin taudin ynnä muiden hoitoon. Mutta näiden ominaisuuksien perusteella niillä on
30 käyttöä myös luukasvainetäispesäkkeiden ja virtsakivitaudin hoidossa, ja luukudossiirtymien estossa. Kalsiumaineenvaihduntavaikutuksensa vuoksi ne muodostavat edelleen perustan niveltulehduksen, luu-niveltulehduksen ja degeneratiivisen niveltaudin hoidolle.

35

Tämän keksinnön kohde ovat sen mukaisesti yleisen kaavan I mukaiset difosfonaatit



jossa

- 10 R_1 ja R^2 ovat kulloinkin toisistaan riippumattomasti vety, suoraketjuinen tai haaroittunut, tyydyttynyt tai tyydyttymätön alkyyliketju, jossa on 1 - 9 hiiliatomia, ja jossa saattaa mahdollisesti olla hydroksi-, C_1 - C_3 -alkoksi- tai C_1 - C_3 -alkyyylitio-, fenyyli- tai C_5 - C_7 -sykloalkyylirengassubstituentti, jolloin fenyylirengaassa saattaa mahdollisesti olla C_1 - C_3 -alkyyli, C_1 - C_3 -alkoksi, hydroksi- tai halogeenisubstituentti, C_5 - C_7 -sykloalkyyli- tai fenyyli-ryhmä,

R_3 on vety, alempi suoraketjuinen tai haaroittunut C_1 - C_3 -alkyyli, jossa on mahdollisesti hydroksi-, C_1 - C_3 -alkoksi, C_1 - C_3 -alkyyylitio, merkapto-, fenyyli-, 3-indolyyli- tai 4-imidatsolyylisubstituentti, tai mahdollisesti hydroksilla tai C_1 - C_3 -alkoksilla substituoitu fenyyli,

- 25 R_4 , R_6 , R_8 ja R_9 ovat kulloinkin toisistaan riippumatta vety tai C_1 - C_3 -alkyyli,

R_5 ja R_7 ovat kulloinkin toisistaan riippumatta vety, C_1 - C_3 -alkyyli tai mahdollisesti hydroksilla tai C_1 - C_3 -alkyyllillä
30 substituoitu fenyyli,

X on vety, OH tai ryhmä $-\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$, jolloin R_{10} ja R_{11} ovat kulloinkin toisistaan riippumatta vety tai C_1 - C_3 -alkyyli,

- 35 m tai n on 0 tai 1,

jolloin

R_1 ja R_2 voivat muodostaa yhdessä typpi-atomin kanssa, johon

ne ovat kiinnittyneet, mono- tai disyklisen rengasjärjestelmän, jossa on 4 - 9 hiiliatomia, joka on osittain tai kokonaan hydrattu ja jossa on mahdollisesti hydroksi-, C_1-C_6 -alkyyli- tai C_1-C_6 -alkoksisubstituentti ja/tai monosyklin ta-
 5 pauksessa saattaa olla keskeyttävä happi-, typpi- tai rikki-atomi,

R_1 ja R_2 saattavat muodostaa yhdessä hiili- tai typpi-atomin kanssa, johon ne ovat kiinnittyneet, viisi- tai kuusirenkaan,
 10 joka saattaa olla edelleen kondensoitunut kuusirenkaan kanssa,

R_1 ja R_3 saattavat muodostaa yhdessä hiili- tai typpi-atomin, johon ne ovat kiinnittyneet, kuten myös niiden välissä si-
 15 jaitsevan hiili-atomin kanssa viisi- tai kuusirenkaan,

R_3 ja R_4 saattavat muodostaa yhdessä hiili-atomin kanssa, johon ne ovat kiinnittyneet, viisi- tai kuusirenkaan,

20 R_4 ja R_5 saattavat muodostaa yhdessä hiili-atomin kanssa, johon ne ovat kiinnittyneet, viisi- tai kuusirenkaan,

R_5 ja R_6 saattavat muodostaa yhdessä hiilen kanssa, johon ne ovat kiinnittyneet, viisi- tai kuusirenkaan, ja
 25

R_7 ja R_8 saattavat muodostaa yhdessä hiili-atomin kanssa, johon ne ovat kiinnittyneet, viisi- tai kuusirenkaan,

kuten myös niiden farmakologisesti hyväksyttävät suolat.
 30

C_1-C_6 -alkyyli on edullisesti metyyli-, etyyli-, isopropyyli- tai isobutyyliryhmä.

C_1-C_6 -alkoksi- tai alkyyli- on edullisesti metoksi- tai metyylitioryhmä.

35

C_6-C_7 -sykloalkyyli on edullisesti sykloheksyyli.

Halogeeni on erityisesti kloori tai bromi.

R_1 :n ja R_2 :n kohdalla esitetyt alkyyliketjut, joissa on 1 - 9 hiiliatomia, ovat edullisesti metyyli-, etyyli-, isopropyyli-, isobutylyli-, sek-butylyli-, n-pentylyli-, n-nonyyli-, allyyli- ja metallilyliryhmiä.

5

Mahdollisesti substitutoidulla fenyyliarenkaalla substituoitu alkyyliryhmä on erityisesti bentsyyliryhmä.

Ryhmä $-NR_{10}R_{11}$ on edullisesti amino-, dimetyyliamino- tai
10 dietyyliaminoryhmä.

Mikäli R_1 ja R_2 muodostavat renkaan yhdessä typpiätomin kanssa, johon ne ovat kiinnittyneet, on rengas tällöin edullisesti pyrrolidiini- piperidiini, di- tai oktahydroisindoliini-
15 tai dekahydrokinoliinirengas. Heteroatomilla keskeytetty rengas on erityisesti piperatsiini- morfoliini- tai tiamorfoliini-
nirengas.

Mikäli R_1 ja R_2 muodostavat renkaan yhdessä hiili- tai typ-
20 piätomin kanssa, johon ne ovat kiinnittyneet, on rengas tällöin 2-asemaan substituoitu pyrrolidiini-, piperidiini- tai oktahydroindolirengas.

Kun R_1 ja R_2 muodostavat renkaan yhdessä hiili- tai typpiäto-
25 min kanssa, johon ne ovat kiinnittyneet, kuten myös niiden välissä olevan hiiliätomin kanssa, on tämä rengas edullisesti 3-asemaan substituoitu pyrrolidiini- tai piperidiinirengas.

Siinä tapauksessa, että R_3 ja R_4 tai R_5 ja R_6 tai R_7 ja R_8
30 muodostavat yhdessä hiiliätomin kanssa johon ne ovat kiinnittyneet, on tämä rengas edullisesti spiro-syklopentyylirengas.

Jos R_4 ja R_6 muodostavat renkaan yhdessä C-atomin kanssa, johon ne ovat kiinnittyneet, niin rengas on sykloheksyyli- tai
35 syklopentyylirengas.

X on edullisesti vety tai hydroksyyli.

Edullisia kaavan I mukaisia yhdisteitä ovat yhdisteet, joissa

R_1 on vety tai metyyli, R_2 on vety tai metyyli, R_3 on vety tai C_1-C_3 -alkyyli, R_4 on vety tai metyyli, R_5 on vety tai metyyli, R_6 on vety, R_7 on vety, R_8 on vety, R_9 on vety, m on luku 0 tai 1, n on luku 0 ja X on hydroksyyli-ryhmä,

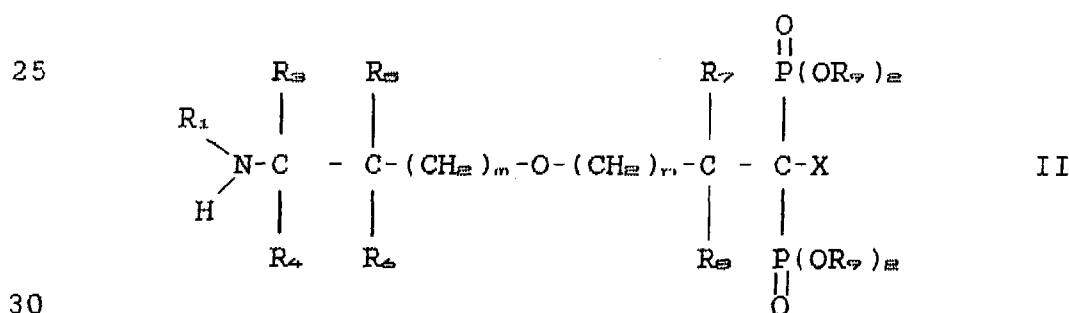
5

jolloin R_1 ja R_2 muodostavat yhdessä typpi-atomin kanssa, johon ne ovat kiinnittyneet, pyrrolidiini- tai piperidiinirenkaan, R_1 ja R_5 muodostavat yhdessä hiili-atomin ja typpi-atomin kanssa, johon ne ovat kiinnittyneet, piperidiinirenkaan, R_4 ja R_6 muodostavat yhdessä C-atomin kanssa, johon ne ovat kiinnittyneet, sykloheksyyli-arenkaan, ja R_3 ja R_8 muodostavat yhdessä C-atomin kanssa, johon ne ovat kiinnittyneet, spiro-syklopentaanirenkaan.

15 Asymmetrisillä hiiliatomeilla voi olla R- tai S-konfiguraatio ja yhdisteet voivat olla optisesti aktiivisessa muodossa tai raseemisena seoksena. Ne kuuluvat joka tapauksessa keksintöön.

20 Yleisen kaavan I mukaiset yhdisteet valmistetaan sinänsä tunnetulla tavalla, edullisesti, jolloin

I. yleisen kaavan II mukainen yhdiste



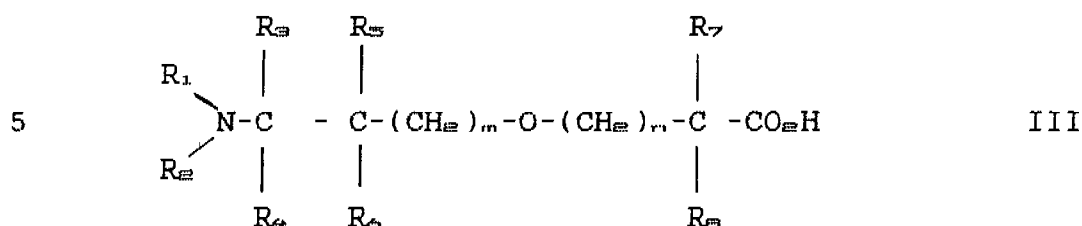
jossa R_1 , $R_3 - R_9$, X , m ja n ovat edellä esitetyt, mono- tai dialkyloidaan ja muodostuneet tetraesterit saippuoidaan mahdollisesti yleisen kaavan I mukaisiksi diestereiksi tai ha-

35 poiksi,

tai

II. tapauksessa, että X on OH yleisessä kaavassa I,

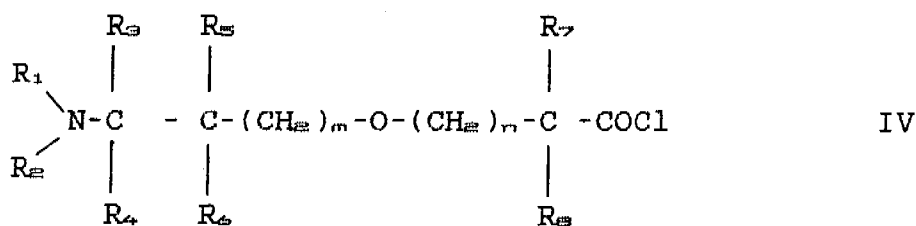
a) yleisen kaavan III mukainen karboksyylihapo



jossa $\text{R}_1 - \text{R}_8$, m ja n ovat edellä esitetyt, saatetaan reagoi-
 10 maan fosforihapokkeen tai fosforihapon ja fosforihalogenidin
 tai fosforioksihalogenidin seoksen kanssa ja saippuoidaan lo-
 puksi vapaaksi difosfonohapoksi, tai

b) yleisen kaavan IV mukainen karboksyylihappokloridi

15

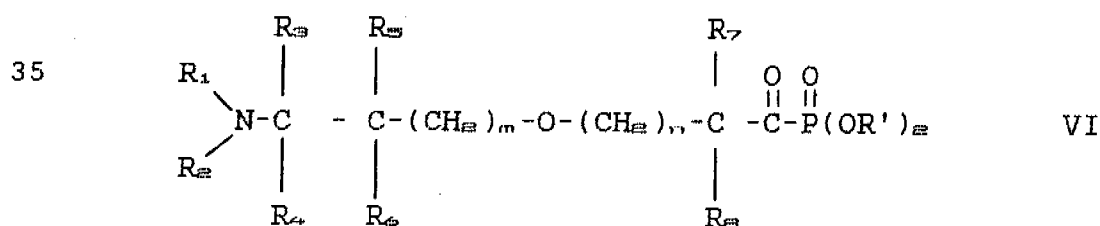


jossa $\text{R}_1 - \text{R}_8$, m ja n ovat edellä mainitut, jolloin R_1 saat-
 20 taa olla myös asyyliiryhmä tai yhdessä R_2 :n kanssa suojaryhmä-
 nä ftaloyyliiryhmä, saatetaan reagoimaan yleisen kaavan V mu-
 kaisen trialkyylifosfiitin kanssa



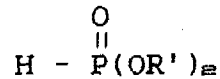
V

30 jo*ssa R' on alkyyliryhmä, jossa on 1 - 4 hiiliatomia, edul-
 lisesti metyyli, etyyli, isopropyli tai isobutyli, yleisen
 kaavan VI mukaiseksi asyylifosfonaatiksi



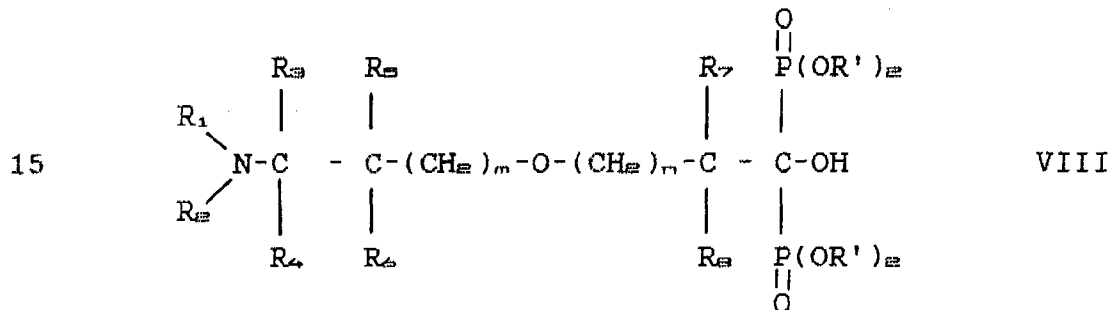
jossa $R_1 \sim R_m$, m , n ja R' ovat edellä esitetyt, R_1 on myös asyyliiryhmä tai yhdessä $R_m:n$ kanssa ftaloyyliiryhmä, ja saate-
taan lopuksi reagoimaan yleisen kaavan VII mukaisen dialkyy-
lifosfiitin kanssa

5



VII

jossa R' on edellä esitetty, yleisen kaavan VIII mukaiseksi
10 difosfonaatiksi

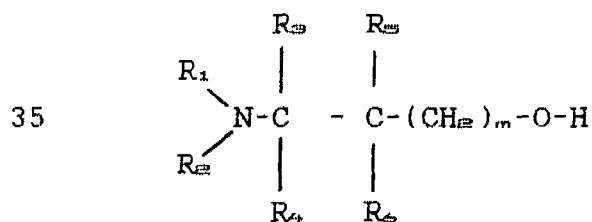


VIII

20 jossa $R_1 \sim R_m$, m , n ja R' ovat edellä esiteyt, R_1 on myös
asyyliiryhmä tai yhdessä $R_m:n$ kanssa ftaloyyliiryhmä, ja mah-
dollisesti poistetaan ftaloyyliiryhmä hydratsinolyysillä ja
muodostuneet tetraesterit saippuoidaan yleisen kaavan I mu-
kaisiksi diestereiksi tai hapoiksi, jolloin näissä olosuh-
25 teissa lohkeaa samanaikaisesti suojaryhmänä käytetty asyyli-
tai ftaloyyliiryhmä,

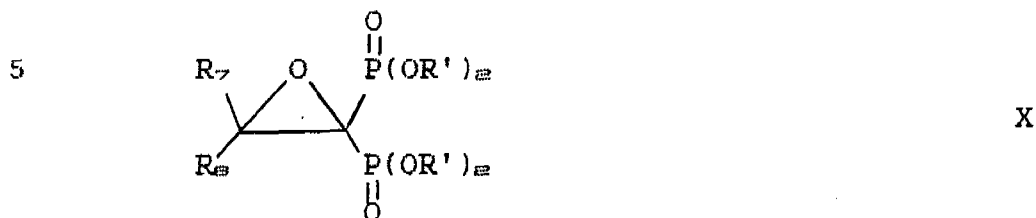
tai

30 c) siinä tapauksessa, että n on 0, yleisen kaavan IX mukainen
yhdiste

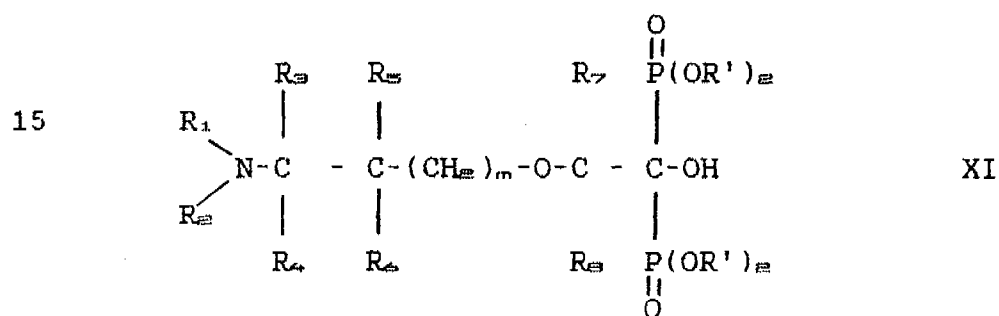


IX

jossa $R_1 - R_6$ ja m ovat edellä esitetyt, saatetaan reagoimaan yleisen kaavan X mukaisen epoksidin kanssa



10 jossa R_7 , R_8 ja R' ovat edellä esitetyt, ja muodostunut yleisen kaavan XI mukainen difosfonohappojohdannainen



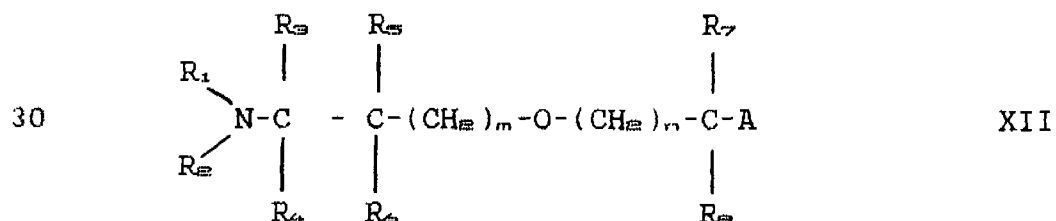
20

saippuoidaan haluttaessa diestereiksi tai hapoiksi, tai

III. siinä tapauksessa, että X on ryhmä $-\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ yleisessä kaavassa I,

25

yleisen kaavan XII mukainen karboksyylihappojohdannainen



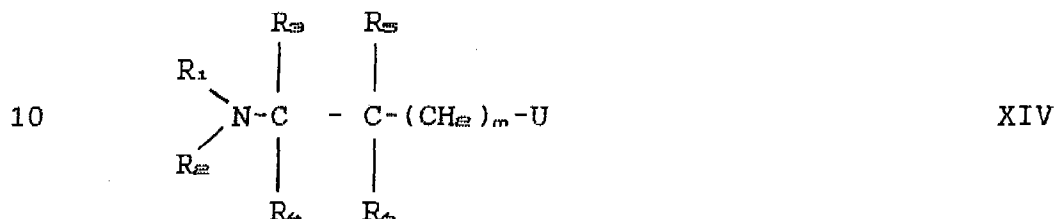
jossa $R_1 - R_8$, m ja n ovat edellä esitetyt ja A on nitrili-, iminoeetteri- tai $-\text{CONR}_{10}\text{R}_{11}$ -ryhmä, jolloin R_{10} ja R_{11} ovat edellä esitetyt, saatetaan reagoimaan yleisen kaavan XIII mukaisen fosforiyhdisteen kanssa

jossa T on halogeeni, OH tai OR', jolloin R' on edellä esitetty, ja mahdollisesti saippuoidaan lopuksi, tai

IV. siinä tapauksessa, että X on vety yleisessä kaavassa I,

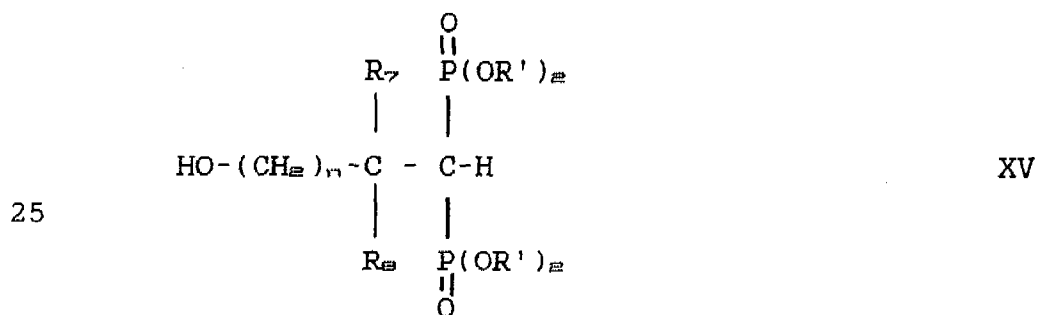
5

a) yleisen kaavan XIV mukainen yhdiste



jossa R₁ - R₆ ovat edellä esitetyt, jolloin R₁ on myös asyy-
 15 liryhmä tai yhdessä R₂:n kanssa ftaloyyliryhmä, ja U on reaktiivinen ryhmä kuten esimerkiksi halogeeni tai sulfonaatti, saatetaan reagoimaan yleisen kaavan XV mukaisen difosfonihap-
 pojohdannaisen kanssa

20

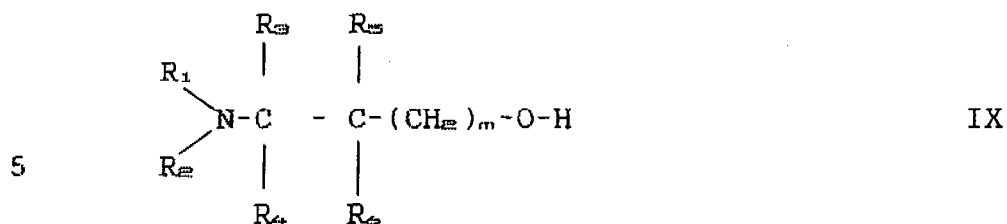


25

30 jossa R₇, R₈, R' ja n ovat edellä esitetyt, ja ftaloyyliryhmä poistetaan haluttaessa hydratsinolyysillä ja saippuoidaan muodostuneet tetraesterit mahdollisesti diestereiksi tai hapoiksi, jolloin näissä olosuhteissa suojaryhmänä käytetty asyyli- tai ftaloyyliryhmä lohkeaa samanaikaisesti, tai

35

b) yleisen kaavan IX mukainen yhdiste



jossa $R_1 - R_6$ ja m ovat edellä esitetyt, liitetään yleisen kaavan XVI mukaiseen yhdisteeseen

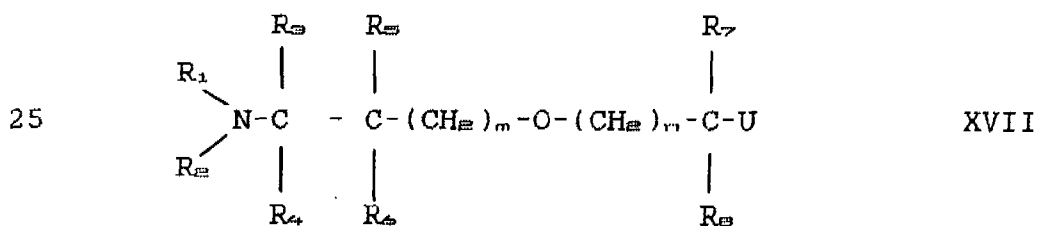
10



jossa R_7 , R_8 ja R' ovat edellä esitetyt, ja muodostuneet tetraesterit saippuoidaan mahdollisesti diestereiksi tai hapoiksi, tai

20

c) yleisen kaavan XVII mukainen yhdiste



jossa $R_1 - R_8$, U , m ja n ovat edellä esitetyt, jolloin R_1 voi olla myös asyyli- tai yhdessä R_2 :n kanssa ftaloyyliryhmä, saatetaan reagoimaan yleisen kaavan XVIII mukaisen difosfonihappojohdannaisen kanssa

35



•

•

Menetelmässä II a) käytetyt yleisen kaavan III mukaiset kar-
35 boksyylihapot saatetaan reagoimaan 1 - 2 mol, edullisesti 1,5
mol fosforihapokkeen tai fosforihapon ja 1 - 2 mol, edulli-
sesti 1,5 mol fosforitrihalogenidin tai fosforioksihalogeni-
din kanssa lämpötilassa 80 - 130 °C, edullisesti 100 - 110

°C. Reaktio voidaan myös suorittaa laimennusaineen kuten halogeenihiilivedyn, erityisesti klooribentseenin, tetrakloorietaanin tai myös sulfolaanin tai dioksaanin läsnäollessa. Seuraava hydrolyysi tapahtuu vedessä keittämällä, tarkoituk-
 5 senmukaisesti kuitenkin puolikonsentroidun (halbkonzentrierter) suola- tai bromivetyhapon kanssa.

Mainitussa menetelmässä tulevat fosforitrihalogenidina kyseen esimerkiksi fosforitrikloridi tai fosforitribromidi,
 10 fosforioksihalogenidina ennen kaikkea fosforioksikloridi.

Menetelmässä II b) yleisen kaavan IV mukainen happokloridi saatetaan reagoimaan yleisen kaavan V mukaisen trialkyylifosfiitin kanssa lämpötilassa välillä 0 ja 60 °C, edullisesti 20
 15 - 40 °C. On mahdollista työskennellä ilman liuotinta tai myös inertin liuottimen läsnäollessa, kuten dietyylieetteri, tetrahydrofuraani, dioksaani tai myös halogenoitu hiilivety, kuten esimerkiksi metyleenikloridi. Välituotteina muodostuvat yleisen kaavan VI mukaiset asyylifosfonaatit voidaan eristää
 20 tai saattaa suoraan reagoimaan edelleen. Seuraava reaktio suoritetaan heikon emäksen, edullisesti sekundäärisen amminin kuten dibutyylimiinin läsnäollessa lämpötilassa 0 - 60 °C, edullisesti 10 - 30 °C. Mikäli R₁ ja R₂ muodostavat yhdessä suojaryhmänä ftaloyyliryhmän, lohkaistaan tämä ryhmä
 25 hydratsinolyysillä tai happamalla hydrolyysillä. Hydratsinolyysissä käytetään hydratsiinia etikkkahapossa tai etanolisakin lämpötilassa välillä 20 - 80 °C. Hapan hydrolyysi voidaan suorittaa erittäin hyvin puolikonsentroidussa suolahapossa keittämällä. Tällä tavalla lohkeaa myös suojaryhmänä
 30 käytetty asyyliiryhmä - edullisesti asetyyliiryhmä.

Menetelmässä II c yleisen kaavan IX mukaiset alkoholit käytetään tavallisesti alkalisuolojensa muodossa, edullisesti natriumsuoloina. Liuottimena käytetään edullisesti tolueenia,
 35 dioksaania, tetrahydrofuraania tai myös dimetyyliformamidia; reaktiot suoritetaan välillä 20 ja 80 °C.

Menetelmässä III saatetaan reagoimaan yleisen kaavan XII mu-

kaiset nitriilit fosforihapokkeen kanssa lämpötilassa 110 - 180 °C. Reaktio voidaan suorittaa ilman tai aproottisen liuottimen kanssa, kuten esimerkiksi dietyleeniglykolidietyylieetteri tai dietyleeniglykolidietyylieetteri. Nitriilit voidaan kuitenkin saattaa reagoimaan myös fosforitrihalogenidin, esimerkiksi fosforitribromidin tai fosforitrikloridin kanssa inertissä liuottimessa kuten esimerkiksi dioksaani tai tetrahydrofuraani mahdollisesti vettä lisäten lämpötilassa 20 - 80 °C. Yleisen kaavan XII mukainen imino-
 5 eetteri voidaan saattaa reagoimaan dialkyylifosfiittien kanssa edullisesti ekvimolaarisen natriummäärän läsnäollessa inerteissä liuottimissa kuten dietyylieetteri, dioksaani tai myös bentseeni, jolloin muutokset tapahtuvat tavallisesti vastaavan liuottimen refluksoitumislämpötilassa. Yleisen kaavan XII mukaiset happoamidit voidaan saattaa reagoimaan inerteissä liuottimissa kuten esimerkiksi halogenoidut hiilivedyt tai eetterit kuten dietyylieetteri fosforipentahalogenidi/-fosforihapoke- tai myös oksalyylikloridi/trialkyylifosfiitti-
 15 seoksen kanssa.

20

Menetelmässä IV a) käytetään yleisen kaavan XV mukaista difosfonihappojohdannaista natrium- tai kaliumsuolan muodossa. Tätä varten se saatetaan reagoimaan natriumin, kaliumin tai vastaavan hydridin kanssa inertissä liuottimessa kuten esimerkiksi bentseeni, tolueeni tai dimetyyliformamidi lämpötilassa 0 - 40 °C, edullisesti 25 °C. Alkalisuola saatetaan reagoimaan eristämättä vastaavan halogenidin tai sulfonaatin kanssa. Lämpötila on tällöin 20 - 110 °C.

30 Hydraus menetelmässä IV d suoritetaan jalometallikatalysaattorin kuten esimerkiksi Pd/C:n tai platinan läsnäollessa alkoholissa kuten metanoli tai etanoli tai vedessäkin liuottimena. Voidaan käyttää kuitenkin myös nikkeliä emäksisessä väliaineessa. N-asyyliiryhmän lohkaus voi tapahtua emäksisesti,
 35 edullisesti kuitenkin hapolla, esimerkiksi 6 N suolahapolla.

Kaavan I mukaiset optisesti aktiiviset yhdisteet valmistetaan yleensä optisesti aktiivisia lähtöaineita käyttämällä.

Menetelmässä II a käytetyt amino-oksa-alkaanikarboksyylihapot valmistetaan yleensä seuraavalla tavalla.

Vastaava aminoalkoholi saatetaan reagoimaan esimerkiksi ha-
 5 logeenietikkahappoesterin kanssa amino-oksa-alkaanikarbok-
 syylihappoesteriksi, joka voidaan syklisoida oksalaktaamiksi
 ketjun pituudesta ja typpi-atomin substituu-tiosta riippuen.
 Muodostunut karboksyylihappoesteri saippuoidaan tavallisilla
 tavoilla happamasti tai emäksisesti. Laktaami avataan ren-
 10 kaanmuodostustapauksessa bariumhydroksidiliuoksella keittä-
 mällä, ja amino-oksa-alkaanikarboksyylihapon bariumsuola
 muutetaan rikkihapolla vapaaksi hapoksi.

Tässä menetelmässä kuten myös menetelmässä II c ja IV b käy-
 15 tetyt aminoalkanolit ovat yleensä kirjallisuudessa tunnettuja
 tai ovat valmistettavissa vastaavista aminohapoista tai
 niiden estereistä helposti pelkistämällä esimerkiksi litium-
 aluminiumhydridillä.

20 Menetelmässä III käytetyt amino-oksa-alkaanikarboksyylihappo-
 nitriilit tai amidit ovat syntetisoitavissa vastaavista ami-
 noalkanoleista reaktiolla halogeenietikkahapponitriilien tai
 halogeenietikkahappoamidien kanssa. Näin saaduista nitrii-
 leistä voidaan saada tavallisella tavalla, esimerkiksi reak-
 25 tiolla alemman alkoholin kanssa kaasumaisen kloorivedyn läs-
 näollessa vastaavat iminoeetterit.

Aminoalkanolien reaktiolla fosforihalogenidin kuten esimer-
 kiksi fosforitrikloridin tai fosforitribromidin kanssa tai
 30 alifaattisen tai aromaattisen sulfokloridin kuten esimerkiksi
 metaanisulfokloridin tai bentseenisulfokloridin kanssa saa-
 daan menetelmässä IV a käytettävät yleisen kaavan XIV mukai-
 set yhdisteet.

35 Menetelmässä IV b käytettävät yleisen kaavan XIX mukaiset
 yhdisteet voidaan valmistaa esimerkiksi eliminoimalla ryhmä
 H-Y, jolloin Y on esimerkiksi halogeeni, edullisesti bromi
 tai kloori, tai asyylioksiryhmä. Eliminointi voidaan suorit-

taa emäksillä kuten esimerkiksi tert-amiinit, erityisesti trietyyliamiini, pyridiini tai diatsabisykloundekeenin, inerteissä liuottimissa kuten alkoholit, eetterit (esimerkiksi dioksaani tai tetrahydrofuraani). Etikkahapon tai propioniha-
 5 pon lohkaisussa käytetään edullisesti vastaavan difosfoniha-
 pon tetranatrium- tai tetrakaliumsuolaa ja lohkaisu suoritetaan kuumentamalla 180 - 300 °C:ssa, edullisesti 180 - 240 °C:ssa. Vapaat hapot voidaan sitten vapauttaa tetra-alkali-
 suolasta esimerkiksi käsittelemällä happamalla ioninvaihtimella (esimerkiksi Amberlite-IR 120, H⁺-muoto).

Edellä esitettyjä lähtöaineita voidaan käyttää rasemaatteina tai enantiomeereina, jolloin optisesti aktiiviset yhdisteet saadaan tavalliseen tapaan vastaavista optisesti aktiivisista
 15 aminohapoista.

Menetelmissä mahdollisesti muodostuvat tetra-alkyyliesterit voidaan saippuoida diestereiksi tai vapaiksi tetrahapoiksi. Saippuointi diestereiksi tapahtuu yleensä siten, että tetra-
 20 alkyyliesteri käsitellään huoneenlämpötilassa sopivassa liuottimessa kuten esimerkiksi asetoni alkalihalogenidillä, edullisesti natriumjodidilla.

Tällöin muodostuu symmetrinen diesteri/dinatriumsuola, joka
 25 voidaan mahdollisesti muuttaa happamalla ioninvaihtimella diesteri/dihapoksi. Saippuointi vapaiksi difosfonihapoiksi tapahtuu yleensä keittämällä puolessa konsentraatiossa suola- tai bromivetyhappoa. Voidaan kuitenkin käyttää myös lohkaisua trimetyylisilyylihalogenidilla, edullisesti bromidilla tai
 30 jodidilla. Vapaat difosfonihapot voidaan muuttaa vastakkaisessa järjestyksessä jälleen ortomuurahaishappoalkyylieste-
 reiden kanssa keittämällä tetra-alkyyliestereiksi. Yleisen kaavan I mukaiset difosfonohapot voidaan eristää vapaina happoina tai mono- tai dialkalihapojensa muodossa. Alkali-
 35 suolat ovat yleensä vesi/metanolista tai vesi/asetonista saostamalla hyvin puhdistettavissa.

Farmakologisesti hyväksyttävinä suoloina käytetään ennen

kaikkea alkali- tai ammoniumsuoloja, jotka valmistetaan tavalliseen tapaan esimerkiksi yhdisteiden titrauksella epäorgaanisilla tai orgaanisilla emäksillä kuten esimerkiksi natrium- tai kaliumvetykarbonaatti, natriumhydroksidi, kaliumhydroksidi, ammoniakkin tai amiinin kuten esimerkiksi trimetyyli- tai trietyyliamiinin vesiliuos.

Kaavan I mukaiset keksinnön uudet yhdisteet ja niiden suolat voidaan antaa nestemäisessä tai kiinteässä muodossa ruoansulatuskanavan kautta tai parenteraalisesti. Tällöin kyseeseen tulevat kaikki tavalliset antomuodot, esimerkiksi tabletit, kapselit, rakeet, siirapit, liuokset, suspensiot jne. Ruiskeliuoksissa käytetään esimerkiksi vettä, joka sisältää ruiskeliuoksissa tavallisia lisäaineita kuten stabilisoimisaine, liuotusaine ja puskuri. Tällaisia lisäaineita ovat esimerkiksi tartraatti- ja sitraattipuskuri, etanoli, kompleksinmuodostaja (kuten etyleenidiamiinitetraetikkahappo ja sen ei-toksiset suolat), suurimolekyylliset polymeerit (kuten nestemäinen polyetyleenioksidi) viskositeetin säätöön. Ruiskeliuosten nestemäisten väliaineiden on oltava steriilejä ja ne täytetään edullisesti ampulleista. Kiinteitä väliaineita ovat esimerkiksi tärkkelys, laktoosi, mannitoli, metyylliselluloosa, talkki, erittäin dispergoituneet piihapot, suurimolekyylliset rasvahapot (kuten steariinihappo), gelatiini, agaragar, kalsiumfosfaatti, magnesiumstearaatti, eläin- ja kasvisrasvat, kiinteät suurimolekyylliset polymeerit (kuten polyetyleeniglykoli); oraaliseen antoon sopivat valmisteet voivat haluttaessa sisältää maku- ja makeutusaineita. Annostelu saattaa riippua erilaisista tekijöistä, kuten antotapa, laji, ikä ja/tai henkilökohtainen tila. Päivittäiset annettavat annokset ovat noin 0,1 - 100 mg/henkilö, edullisesti 1 - 20 mg/henkilö ja ne voidaan ottaa yhdellä tai useammalla kerralla.

Edullisia tämän keksinnön mielessä ovat esimerkeissä mainittujen yhdisteiden ja kaikkien patenttivaatimuksissa mainittujen substituenttien merkitysten yhdistelmillä johdettavissa olevien yhdisteiden lisäksi seuraavat difosfonaatit kuten

myös niiden natriumsuolat, metyyli-, etyyli- tai isopropyyli-
esterit:

5-N,N-dimetyyliamino-3-oksapentaani-1-hydroksi-1,1-difosfoni-
happo,

5 5-N-metyyli-N-propyyliamino-3-oksapentaani-1-hydroksi-1,1-
difosfonihappo,

5-N-metyyli-N-nonyyliamino-3-oksapentaani-1-hydroksi-1,1-
difosfonihappo,

5-N-bentsyyliamino-3-oksapentaani-1-hydroksi-1,1-difosfoni-
10 happo,

5-N-isobutyyli-N-metyyliamino-3-oksapentaani-1-hydroksi-1,1-
difosfonihappo,

5-N-metallyyli-N-metyyliamino-3-oksapentaani-1-hydroksi-1,1-
difosfonihappo,

15 5-N-(2-metoksietyyli)-N-metyyliamino-3-oksapentaani-1-hydrok-
si-1,1-difosfonihappo,

5-N-(2-hydroksietyyli)-N-metyyliamino-3-oksapentaani-1-hyd-
roksi-1,1-difosfonihappo,

5-N-(2-metyylimerkaptoetyyli)-N-metyyliamino-3-oksapentaani-
20 1-hydroksi-1,1-difosfonihappo,

5-N-(4-metyylibentsyyli)amino-3-oksapentaani-1-hydroksi-1,1-
difosfonihappo,

5-N-(2-klooribentsyyli)amino-3-oksapentaani-1-hydroksi-1,1-
difosfonihappo,

25 5-N-sykloheksyyli-N-metyyliamino-3-oksapentaani-1-hydroksi-
1,1-difosfonihappo,

5-amino-7-metyyli-3-oksaoktaani-1-hydroksi-1,1-difosfonihap-
po,

5-amino-6-fenyyli-3-oksaheksaani-1-hydroksi-1,1-difosfoni-
30 happo,

5-amino-6-(3-indolyyli)-3-oksaheksaani-1-hydroksi-1,1-difos-
fonihappo,

5-amino-6-(4-imidatsolyyli)-3-oksaheksaani-1-hydroksi-1,1-
difosfonihappo,

35 5-amino-6-hydroksi-3-oksaheksaani-1-hydroksi-1,1-difosfoni-
happo,

5-amino-7-metyylimerkapto-3-oksaheptaani-1-hydroksi-1,1-di-
fosfonihappo,

- 5-N-metyyli-N-propyyliamino-3-oksaheksaani-1-hydroksi-1,1-difosfonihappo,
 5-N-metyyli-N-pentyyliamino-3-oksaheksaani-1-hydroksi-1,1-difosfonihappo,
 5 5-N-allyyli-N-metyyliamino-3-oksaheksaani-1-hydroksi-1,1-difosfonihappo,
 5-amino-6-(4-hydroksifenyyli)-3-oksaheksaani-1-hydroksi-1,1-difosfonihappo,
 5-amino-4,4-dimetyyli-3-oksapentaani-1-hydroksi-1,1-difos-
 10 fonihappo,
 5-amino-4-fenyyli-3-oksapentaani-1-hydroksi-1,1-difosfoni-
 happo,
 5-amino-2-metyyli-3-oksapentaani-1-hydroksi-1,1-difosfoni-
 happo,
 15 5-amino-2,2-dimetyyli-3-oksapentaani-1-hydroksi-1,1-difos-
 fonihappo,
 5-amino-2-fenyyli-3-oksapentaani-1-hydroksi-1,1-difosfoni-
 happo,
 5-(1-pyrrolidinyyli)-3-oksapentaani-1-hydroksi-1,1-difosfoni-
 20 happo,
 5-(1-piperidinyyli)-3-oksapentaani-1-hydroksi-1,1-difosfoni-
 happo,
 5-(3-hydroksi-1-pyrrolidinyyli)-3-oksapentaani-1-hydroksi-
 1,1-difosfonihappo,
 25 5-(3,4-dimetoksi-1-pyrrolidinyyli)-3-oksapentaani-1-hydroksi-
 1,1-difosfonihappo,
 5-(2,3-dihydroisoindolin-1-yyli)-3-oksapentaani-1-hydroksi-
 1,1-difosfonihappo,
 5-(oktahydroisoindolin-1-yyli)-3-oksapentaani-1-hydroksi-1,1-
 30 difosfonihappo,
 5-(dekahydrokinolin-1-yyli)-3-oksapentaani-1-hydroksi-1,1-
 difosfonihappo,
 5-(1-piperatsinyyli)-3-oksapentaani-1-hydroksi-1,1-difosfoni-
 happo,
 35 5-(4-metyyli-1-piperatsinyyli)-3-oksapentaani-1-hydroksi-1,1-
 difosfonihappo,
 5-(4-tiamorfolinyyli)-3-oksapentaani-1-hydroksi-1,1-difos-
 fonihappo,

- 5-(hydroksi-1-piperidinyyli)-3-oksaheksaani-1-hydroksi-1,1-difosfonihappo,
 5-4-(2-pyrrolidinyyli)-3-oksabutaani-1-hydroksi-1,1-difosfonihappo,
 5 4-(2-piperidinyyli)-3-oksabutaani-1-hydroksi-1,1-difosfonihappo,
 4-(1-metyyli-2-piperidinyyli)-3-oksabutaani-1-hydroksi-1,1-difosfonihappo,
 5-(1-metyyli-2-piperidinyyli)-3-oksapentaani-1-hydroksi-1,1-difosfonihappo,
 10 4-(oktahydroindolin-2-yyli)-3-oksabutaani-1-hydroksi-1,1-difosfonihappo,
 4-(1-etyyli-2-pyrrolidinyyli)-3-oksabutaani-1-hydroksi-1,1-difosfonihappo,
 15 3-(3-pyrrolidinyyli)-3-oksapropaani-1-hydroksi-1,1-difosfonihappo,
 5-amino-5,5-butyleeni-3-oksapentaani-1-hydroksi-1,1-difosfonihappo,
 5-N,N-dimetyyliamino-5,5-pentyleeni-3-oksapentaani-1-hydroksi-1,1-difosfonihappo,
 20 4-(2-aminosykloheksyyli)-3-oksabutaani-1-hydroksi-1,1-difosfonihappo,
 3-(2-aminosyklopentyyli)-3-oksapropaani-1-hydroksi-1,1-difosfonihappo,
 25 4-(2-aminosyklopentyyli)-3-oksabutaani-1-hydroksi-1,1-difosfonihappo,
 4-(2-N,N-dimetyyliaminosykloheksyyli)-3-oksabutaani-1-hydroksi-1,1-difosfonihappo,
 5-amino-4,4-butyleeni-3-oksapentaani-1-hydroksi-1,1-difosfonihappo,
 30 6-amino-2,2-butyleeni-3-oksaheksaani-1-hydroksi-1,1-difosfonihappo,
 5-N,N-dimetyyliamino-2,2-pentyleeni-3-oksapentaani-1-hydroksi-1,1-difosfonihappo,
 35 1,5-diamino-3-oksapentaani-1,1-difosfonihappo,
 5-amino-1-N,N-dietyyliamino-3-oksaheksaani-1,1-difosfonihappo,
 5-amino-3-oksaheksaani-1,1-difosfonihappo,

- R-5-amino-3-oksaheksaani-1,1-difosfonihappo,
 S-5-amino-3-oksaheksaani-1,1-difosfonihappo,
 5-N,N-dimetyyliamino-3-oksapentaani-1,1-difosfonihappo,
 R-5-amino-7-metyyli-3-oksaohtaani-1-hydroksi-1,1-difosfoni-
 5 happo,
 R-5-amino-6-fenyyli-3-oksaheksaani-1-hydroksi-1,1-difosfoni-
 happo,
 S-5-amino-6-fenyyli-3-oksaheksaani-1-hydroksi-1,1-difosfoni-
 happo,
 10 R-5-amino-6-(3-indolyli)-3-oksaheksaani-1-hydroksi-1,1-di-
 fosfonihappo,
 S-5-amino-6-(3-indolyli)-3-oksaheksaani-1-hydroksi-1,1-di-
 fosfonihappo,
 R-5-amino-6-(4-imidatsolyli)-3-oksaheksaani-1-hydroksi-1,1-
 15 difosfonihappo,
 S-5-amino-6-(4-imidatsolyli)-3-oksaheksaani-1-hydroksi-1,1-
 difosfonihappo,
 R-5-amino-1,6-dihydroksi-3-oksaheksaani-1,1-difosfonihappo,
 S-5-amino-1,6-dihydroksi-3-oksaheksaani-1,1-difosfonihappo,
 20 R-5-amino-7-metyylimerkapto-3-oksaseptaani-1-hydroksi-1,1-
 difosfonihappo,
 S-5-amino-7-metyylimerkapto-3-oksaseptaani-1-hydroksi-1,1-
 difosfonihappo,
 R-5-N-metyyli-N-propyyliamino-3-oksaheksaani-1-hydroksi-1,1-
 25 difosfonihappo,
 S-5-N-metyyli-N-propyyliamino-3-oksaheksaani-1-hydroksi-1,1-
 difosfonihappo,
 R-5-N-metyyli-N-pentyyliamino-3-oksaheksaani-1-hydroksi-1,1-
 difosfonihappo,
 30 S-5-N-metyyli-N-pentyyliamino-3-oksaheksaani-1-hydroksi-1,1-
 difosfonihappo,
 R-5-N-allyyli-N-metyyliamino-3-oksaheksaani-1-hydroksi-1,1-
 difosfonihappo,
 S-5-N-allyyli-N-metyyliamino-3-oksaheksaani-1-hydroksi-1,1-
 35 difosfonihappo,
 R-5-amino-6-(4-hydroksifenyyli)-3-oksaheksaani-1-hydroksi-
 1,1-difosfonihappo,
 S-5-amino-6-(4-hydroksifenyyli)-3-oksaheksaani-1-hydroksi-

- 1,1-difosfonihappo,
 R-5-amino-4-fenyyli-3-oksapentaani-1-hydroksi-1,1-difosfoni-
 happo,
 S-5-amino-4-fenyyli-3-oksapentaani-1-hydroksi-1,1-difosfoni-
 5 happo,
 R-5-amino-2-metyyli-3-oksapentaani-1-hydroksi-1,1-difosfoni-
 happo,
 S-5-amino-2-metyyli-3-oksapentaani-1-hydroksi-1,1-difosfoni-
 happo,
 10 R-5-amino-2-fenyyli-3-oksapentaani-1-hydroksi-1,1-difosfoni-
 happo,
 S-5-amino-2-fenyyli-3-oksapentaani-1-hydroksi-1,1-difosfoni-
 happo,
 5-amino-2-metyyli-3-oksaheksaani-1-hydroksi-1,1-difosfoni-
 15 happo,
 6-amino-3-oksapentaani-1-hydroksi-1,1-difosfonihappo,
 6-amino-5-metyyli-3-oksaheksaani-1-hydroksi-1,1-difosfoni-
 happo,
 6-amino-4-metyyli-3-oksaheksaani-1-hydroksi-1,1-difosfoni-
 20 happo.

Seuraavissa esimerkeissä esitetään joitain menetelmämuunnok-
 sia, joita voidaan käyttää keksinnön mukaisten yhdisteiden
 synteesiin. Niitä ei kuitenkaan esitetä rajoittavasti. Yhdis-
 25 teet olivat yleensä korkean sulamispisteen omaavia kiinteitä
 tuotteita (mono- tai dinatriumsuoloina), joiden rakenne var-
 mistettiin H-, P- ja mahdollisesti ^{13}C -NMR-spektroskopiailla.
 Aineiden puhtaus määritettiin C-H,N,P,S,Na-analyysillä, kuten
 myös ohutkerroselektroforeesilla (selluloosa, oksalaattipus-
 30 kuri, pH = 4,0). Yksittäisten yhdisteiden karakterisointiin
 käytettiin M_{rel} -arvoja (suhteellinen mobiliteetti) pyrofos-
 faattiin verrattuna ($M_{\text{rel}} = 1$).

Esimerkki 1

- 35 R,S-5-amino-3-oksaheksaani-1-hydroksi-1,1-difosfonihappo
 0,67 g (5 mmol) R,S-5-amino-3-oksaheksaanihappoa sulatettiin
 100 °C:ssa 0,82 g (10 mmol) fosforihapokkeen kanssa. Öljy-
 haude poistettiin, lisättiin 1 ml (11 mmol) fosforitriklori-

dia ja kuumennettiin edelleen 24 h 100 °C ulkolämpötilassa. Jäähdytyksen jälkeen lisättiin 10 ml vettä, keitettiin 45 min palautusjäähdyttäjällä, suodatettiin imupullolla, suodos konsentroitiin puoleen tilavuuteen, säädettiin liuoksen pH-
 5 arvo 10 N natriumhydroksidilla arvoon 5, lisättiin 20 ml metanolia ja liuos jäähdytettiin jäähauteella. Saostunut sakka suodatettiin imupullolla, pestiin metanolilla ja kuivattiin. Jäänös liuotettiin pieneen vesimäärään ja puhdistettiin ioninvaihtoseuloilla (35 g Amberlite-IR 120; H⁺-muoto). Saatiin
 10 0,49 g = 34 % haluttua yhdistettä, joka sisälsi 0,5 mol vettä; sp. 240 - 260 °C; M_w: 0,40.

Lähtöaineena käytetty R,S-5-amino-3-oksaheksaanihappo valmistettiin seuraavalla tavalla: R,S-5-metyylimorfolin-3-onia
 15 (sp. 62 - 64 °C) keitettiin bariumhydroksidilla ja valmistettiin vapaa happo (sp. 190 - 193 °C) bariumsuolasta rikkipollalla pH-arvossa 5.

Samalla tavalla saatiin reaktiolla fosforihapokkeella ja
 20 fosforitrikloridilla

a) R,S-5-N,N-dimetyyliamino-3-oksaheksaanihaposta (sp. 108 - 110 °C) (valmistettiin pelkistävällä metyloinnilla R,S-5-amino-3-oksaheksaanihaposta muurahaishappo/formaldehydillä)
 25 R,S-5-N,N-dimetyyliamino-3-oksaheksaani-1-hydroksi-1,1-difosfonihappo vapaana haponna, joka sisälsi 1 mol vettä, 36 % saannolla; sp. noin 270 °C; M_w: 0,40.

Esimerkki 2

30 Esimerkissä 1 kuvaillulla tavalla saatiin

a) 5-amino-3-oksapentaanihaposta (sp. 188 - 190 °C) 5-amino-3-oksapentaani-1-hydroksi-1,1-difosfonihappo, joka sisälsi 1 mol vettä, 31 % saannolla; sp. 255 - 260 °C; M_w: 0,30.

35

b) 6-(N-asetyyliamino)-3-oksaheksaanihaposta (öljy) 6-amino-3-oksaheksaani-1-hydroksi-1,1-difosfonihappo, joka sisälsi 1 mol vettä, 23 % saannolla; sp. 125 - 130 °C; M_w: 0,30.

c) 5-N-metyyliamino-3-oksapentaanihaposta (sp. 242 - 245 °C) 5-N-metyyliamino-3-oksapentaani-1-hydroksi-1,1-difosfonihappo, joka sisälsi 1 mol vettä, 28 % saannolla; sp. 155 - 160 °C; M_{-1} : 0,35.

5

d) 6-N,N-dimetyyliamino-3-oksaheksaanihappohydrokloridista (öljy) 6-N,N-dimetyyliamino-3-oksaheksaani-1-hydroksi-1,1-difosfonihappo, joka sisälsi 1 mol vettä, 22 % saannolla; sp. 115 - 120 °C; M_{-1} : 0,30.

10

e) R-5-amino-3-oksaheksaanihaposta (sp. 182 - 185 °C; $[\alpha]_D^{20}$: -30,5°, c = 1,5 vedessä) R-5-amino-3-oksaheksaani-1-hydroksi-1,1-difosfonihappo, joka sisälsi 1 mol vettä, 30 % saannolla; sp. 118 - 123 °C; $[\alpha]_D^{20}$: -22,6°, c = 0,8 vedessä;

15 M_{-1} : 0,30.

f) S-5-amino-3-oksaheksaanihaposta (sp. 180 - 182 °C; $[\alpha]_D^{20}$: -28,5°, c = 1,4 vedessä) S-5-amino-3-oksaheksaani-1-hydroksi-1,1-difosfonihappo, joka sisälsi 1 mol vettä, 34 % saannolla; sp. 115 - 120 °C; $[\alpha]_D^{20}$: +21,2°, c = 0,8 vedessä; M_{-1} : 0,30.

g) 5-amino-6-metyyli-3-oksaheptaanihaposta (öljy) 5-amino-6-metyyli-3-oksaheptaani-1-hydroksi-1,1-difosfonihappo, joka sisälsi 1 mol vettä, 22 % saannolla; sp. 135 - 140 °C; M_{-1} : 0,35.

h) S-5-amino-6-metyyli-3-oksaheptaanihaposta (sp. 140 - 145 °C; $[\alpha]_D^{20}$: +23,9°, c = 1 vedessä) S-5-amino-6-metyyli-3-oksaheptaani-1-hydroksi-1,1-difosfonihappo, joka sisälsi 1 mol vettä, 27 % saannolla; sp. 245 - 250 °C; $[\alpha]_D^{20}$: +19,3°, c = 1,0 vedessä; M_{-1} : 0,30.

i) R-5-amino-6-metyyli-3-oksaheptaanihaposta (sp. 143 - 147 °C; $[\alpha]_D^{20}$: -24,3°, c = 1,1 vedessä) R-5-amino-6-metyyli-3-oksaheptaani-1-hydroksi-1,1-difosfonihappo, joka sisälsi 1 mol vettä, 26 % saannolla; sp. 245 - 250 °C; $[\alpha]_D^{20}$: -18,9°, c = 1,0 vedessä; M_{-1} : 0,30.

j) S-5-amino-7-metyyli-3-oksaoktaanihaposta (sp. 148 - 150 °C; $[\alpha]_D^{20}$: +17,7°, c = 1,2 vedessä) S-5-amino-7-metyyli-3-oksaoktaani-1-hydroksi-1,1-difosfonihappo, joka sisälsi 1 mol vettä, 31 % saannolla; sp. 250 - 255 °C; $[\alpha]_D^{20}$: +14,8°, c = 1,2 vedessä; M_{-1} : 0,30.

k) 5-amino-5-metyyli-3-oksaheksaanihaposta (sp. 243 - 245 °C) 5-amino-5-metyyli-3-oksaheksaani-1-hydroksi-1,1-difosfonihappo, joka sisälsi 1 mol vettä, 27 % saannolla; sp. 155 - 160 °C; M_{-1} : 0,40.

l) 5-amino-4-metyyli-3-oksapentaanihaposta (sp. 213 - 215 °C) 5-amino-4-metyyli-3-oksapentaani-1-hydroksi-1,1-difosfonihappo, joka sisälsi 1 mol vettä, 33 % saannolla; sp. 145 - 150 °C; M_{-1} : 0,30.

m) 5-(4-morfolinyyli)-3-oksapentaanihappohydrokloridista (öljy) 1-hydroksi-5-(4-morfolinyyli)-3-oksapentaani-1-hydroksi-1,1-difosfonihappo, joka sisälsi 1 mol vettä, 28 % saannolla; sp. 135 - 140 °C; M_{-1} : 0,35.

n) 3-(N-asetyyli-3-piperidinyyli)-3-oksapropionihaposta (öljy) 1-hydroksi-3-(3-piperidinyyli)-3-oksapropaani-1,1-difosfonihappo, joka sisälsi 1 mol vettä, 15 % saannolla; sp. 185 - 190 °C; M_{-1} : 0,30.

o) 3-(2-aminosykloheksyyli)-3-oksapropionihaposta (sp. 218 - 220 °C) 3-(2-aminosykloheksyyli)-3-oksapropaani-1-hydroksi-1,1-difosfonihappo, joka sisälsi 1 mol vettä, 19 % saannolla; sp. 215 - 220 °C; M_{-1} : 0,25.

p) 5-amino-4.4-pentyleeni-3-oksapentaanihaposta (sp. 203 - 205 °C) 5-amino-4.4-pentyleeni-3-oksapentaani-1-hydroksi-1,1-difosfonihappo, joka sisälsi 1 mol vettä, 29 % saannolla; sp. 235 - 240 °C; M_{-1} : 0,30.

q) S-4-(2-pyrrolidinyyli)-3-oksavoihaposta (sp. 152 - 155 °C; $[\alpha]_D^{20}$: +20,3°, c = 1,3 vedessä) S-1-hydroksi-4-(2-pyrrolidi-

nyyli)-3-oksabutaani-1,1-difosfonihappo, joka sisälsi 1 mol vettä, 26 % saannolla; sp. 120 - 125 °C; $[\alpha]_D^{20}$: +18,0°, c = 0,9 vedessä; M_{-1} : 0,30.

5 r) R-5-amino-4-metyyli-3-oksapentaanihaposta (sp. 210 - 212 °C; $[\alpha]_D^{20}$: -97,0°, c = 1 vedessä) R-5-amino-4-metyyli-3-oksapentaani-1-hydroksi-1,1-difosfonihappo, joka sisälsi 1 mol vettä, 23 % saannolla; sp. 140 - 145 °C; $[\alpha]_D^{20}$: -22,5°, c = 1 vedessä; M_{-1} : 0,30.

10

s) S-5-amino-4-metyyli-3-oksapentaanihaposta (sp. 212 - 214 °C; $[\alpha]_D^{20}$: +97,8°, c = 1 vedessä) S-5-amino-4-metyyli-3-oksapentaani-1-hydroksi-1,1-difosfonihappo, joka sisälsi 1 mol vettä, 15 % saannolla; sp. 145 - 150 °C; $[\alpha]_D^{20}$: +22,9°, c = 15 vedessä; M_{-1} : 0,30.

t) 4-(2-piperidinyyli)-3-oksavoihaposta (sp. 158 - 160 °C) 1-hydroksi-4-(2-piperidinyyli)-3-oksabutaani-1,1-difosfonihappo, joka sisälsi 1 mol vettä, 24 % saannolla; sp. 175 - 180 °C; M_{-1} : 0,30.

Esimerkissä 2 a käytetty 5-amino-3-oksapentaanihappo valmistettiin seuraavalla tavalla:

25 Etanoliamiini saatettiin reagoimaan natriumhydridin läsnäollessa kloorietikkahappoetyyliesterin kanssa morfolin-3-oniksi (sp. 100 - 102 °C) ja tästä saatiin toivottu happo bariumhydroksidin kanssa kuumentamalla ja käsittelemällä lopuksi rikkihapolla.

30

Samalla tavalla valmistettiin ja saatettiin reagoimaan seuraavassa taulukossa esitetyt välituotteet.

35

Esim. no.	morfolinoni	sp. °C	$[\alpha]_D^{20}$ metanolissa
2 c	N-metyylimorfolin-3-oni	öljy	-
2 e	R-5-metyylimorfolin-3-oni	60-62	-3,7°
2 f	S-5-metyylimorfolin-3-oni	59-61	+3,1°

	2 g	5-isopropyylimorfolin-3-oni	86-88	-
	2 h	S-5-isopropyylimorfolin-3-oni	86-88	+3,9°
	2 i	R-5-isobutyylimorfolin-3-oni	87-89	-4,3°
	2 j	S-5-isobutyylimorfolin-3-oni	70-72	-4.°
5	2 k	5,5-dimetyylimorfolin-3-oni	133-135	-
	2 l	6-metyylimorfolin-3-oni	96-98	-
	2 o	2-oksa-5-atsabisyklo[4.4.0]- dekan-4-oni	174-176	-
	2 p	1-oksa-4-atsabisyklospiro- [5.5]undekan-3-oni	93-95	-
10	2 q	S-3-oksa-6-atsabisyklo- [4.3.0]nonan-5-oni	64-66	-
	2 r	R-6-metyylimorfolin-3-oni	96-98	-134,1°
	2 s	S-6-metyylimorfolin-3-oni	95-97	+131,1°
15	2 t	3-oksa-6-atsabisyklo- [4.4.0]dekan-5-oni	öljy	-

Esimerkin 2 b ja 2 n tapauksessa lähtöaineena käytetyt amino-alkoholit asetyloitiin ensin tyypeen ja saatettiin sitten rea-
20 goimaan natriumhydridin läsnäollessa bromietikkahappoetyyli-
esterin kanssa vastaavaksi alkoksietikkahappoetyyliesteriksi
ja saippuoitiin sitten natriumhydroksidilla. Kaikki välituot-
teet olivat öljymäisiä.

25 Esimerkin 2 d ja 2 m tapauksessa tert-aminoalkoholit saatet-
tiin reagoimaan natriumhydridin läsnäollessa bromietikkahap-
poetyyliesterin (2 m) tai kloorietikkahapon natriumsuolan (2
d) kanssa, esteröitiin jälkimmäisessä tapauksessa etanoli/-
rikkihapolla vastaavaksi etyyliesteriksi saippuoitiin molem-
30 missä tapauksissa lopuksi 2 N suolahapolla. Tässäkin kaikki
vältuotteet olivat öljymäisiä.

Esimerkki 3

5-amino-3-oksapentaani-1,1-difosfonihappo

35 144 mg:aan (6 mmol) natriumhydridiä 5 ml:ssa tolueenia lisät-
tiin 1,73 g (6 mmol) metaanifosfonihappotetraetyyliesteriä.
Sekoitettiin vielä 30 min vedyn kehittymisen päättymisen jäl-
keen ja lisättiin sitten 1,7 g (6 mmol) N-(2-bromimetoksi-

ettyyli)ftaalimidiä (sp. 83 - 85 °C). Sekoitettiin 24 h huoneenlämpötilassa, lisättiin seokseen vettä, vesikerroksen pH säädettiin 2 N suolahapolla pH-arvoon 5, erotettiin orgaaninen kerros, kuivatettiin ja konsentroitiin. Jäännös puhdistettiin

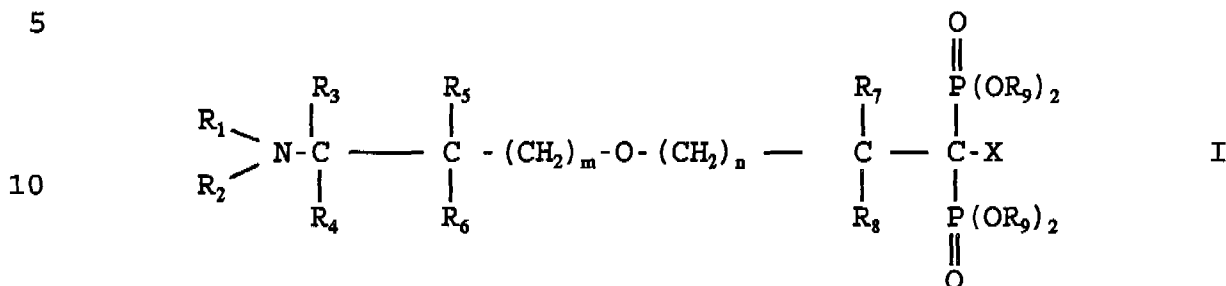
5 250 g:lla silikageeliä (eluentti: metyleenikloridi/metanoli 4/1 til/til) ja saatiin 0,35 g = 12 % 5-ftaalimido-3-oksapentaani-1,1-difosfonihappotetraetyyliesteriä öljymäisenä aineena. Lopuksi esteriä keitettiin 10 ml:ssa 6 N suolahappoa 12 h palautusjäähdyttäjällä, saostunut ftaalihappo suodatettiin

10 jäähdytyksen jälkeen imupullolla, suodos käsiteltiin aktiivihielellä, suodatettiin ja konsentroitiin. Jäännös otettiin veteen, liuoksen pH säädettiin 2 N natriumhydroksidilla pH-arvoon 5 ja lisättiin jäähautteella suuri metanoliylimäärä. Sakka suodatettiin imupullolla ja kuivatettiin. Saatiin 0,125 g

15 = 7,2 % toivottua yhdistettä mononatriumsuolana, joka sisälsi 1 mol vettä, sp. >300 °C; M_{-1} : 0,30.

Patenttivaatimukset

1. Menetelmä yleisen kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi



15 jossa

R_1 ja R_2 ovat kulloinkin toisistaan riippumattomasti vety, suoraketjuinen tai haaroittunut, tyydyttynyt tai tyydyttymätön alkyyliketju, jossa on 1 - 9 hiiliatomia ja jossa saattaa mahdollisesti olla hydroksi-, C_1 - C_3 -alkoksi- tai C_1 - C_3 -alkyyllitio-, fenyyli- tai C_3 - C_7 -sykloalkyylirengassubstituentti, jolloin fenyylirengaassa saattaa mahdollisesti olla C_1 - C_3 -alkyyli, C_1 - C_3 -alkoksi, hydroksi- tai halogeenisubstituentti, C_3 - C_7 -sykloalkyyli- tai fenyyli-ryhmä,

25 R_3 on vety, alempi suoraketjuinen tai haaroittunut C_1 - C_3 -alkyyli, jossa on mahdollisesti hydroksi-, C_1 - C_3 -alkoksi-, C_1 - C_3 -alkyyllitio-, merkapto- tai fenyyli- substituentti, tai mahdollisesti hydroksilla tai C_1 - C_3 -alkoksilla substituoitu fenyyli,

30 R_4 , R_6 , R_8 ja R_9 ovat kulloinkin toisistaan riippumatta vety tai C_1 - C_3 -alkyyli,

R_5 ja R_7 ovat kulloinkin toisistaan riippumatta vety, C_1 - C_3 -alkyyli tai mahdollisesti hydroksilla tai C_1 - C_3 -alkyyllillä

substituoitu fenyyli,

X on vety, OH tai ryhmä $-NR_{10}R_{11}$, jolloin R_{10} ja R_{11} ovat kulloinkin toisistaan riippumatta vety tai C_1 - C_3 -alkyyli,

5

m tai n on 0 tai 1,

jolloin

R_1 ja R_2 voivat muodostaa morfoliininirenkaan yhdessä typpiatomin kanssa, johon ne ovat kiinnittyneet,

10

R_1 ja R_3 saattavat muodostaa pyrrolidiini- tai piperidiinirenkaan yhdessä hiili- tai typpiatomin kanssa, johon ne ovat kiinnittyneet,

15

R_1 ja R_3 saattavat muodostaa piperidiinirenkaan yhdessä hiili- tai typpiatomin, johon ne ovat kiinnittyneet, kuten myös niiden välissä sijaitsevan hiiliatomin kanssa,

20

R_3 ja R_4 saattavat muodostaa viisi- tai kuusirenkaan yhdessä hiiliatomin kanssa, johon ne ovat kiinnittyneet,

R_4 ja R_6 saattavat muodostaa viisi- tai kuusirenkaan yhdessä hiiliatomin kanssa, johon ne ovat kiinnittyneet,

25

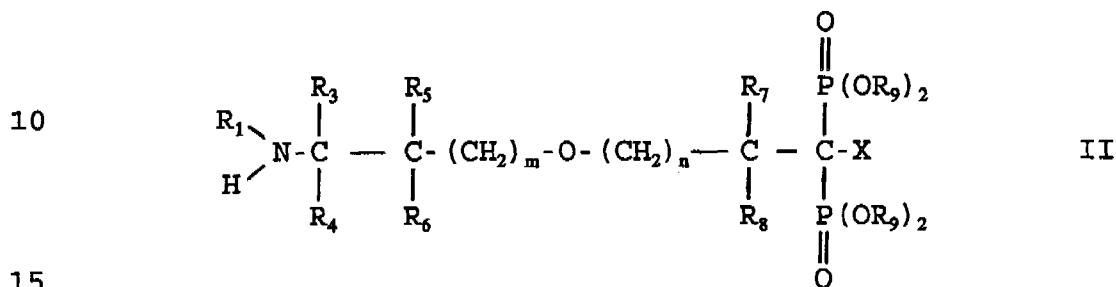
R_3 ja R_6 saattavat muodostaa viisi- tai kuusirenkaan yhdessä hiilen kanssa, johon ne ovat kiinnittyneet, ja

R_7 ja R_8 saattavat muodostaa viisi- tai kuusirenkaan yhdessä hiiliatomin kanssa, johon ne ovat kiinnittyneet,

30

kuten myös niiden farmakologisesti hyväksyttävien suolojen ja optisten isomeerien valmistamiseksi, tunnettu siitä, että tunnetulla tavalla

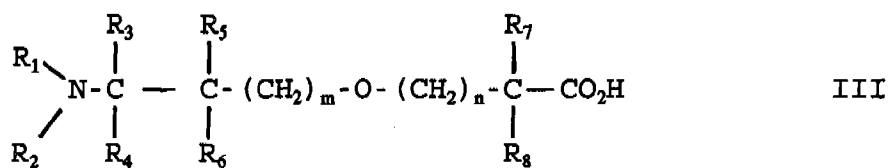
5 I. yleisen kaavan II mukainen yhdiste



jossa R_1 , R_3 - R_9 , X , m ja n ovat edellä esitetyt, mono- tai dialkylloidaan ja muodostuneet tetraesterit saippuoidaan mahdollisesti yleisen kaavan I mukaisiksi diestereiksi tai hapoiksi, tai

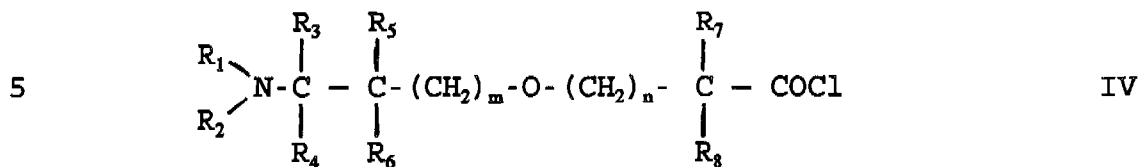
II. tapauksessa, että X on OH yleisessä kaavassa I,

a) yleisen kaavan III mukainen karboksyylihappo



jossa R_1 - R_8 , m ja n ovat edellä esitetyt, saatetaan reagoidaan fosforihapokkeen tai fosforihapon ja fosforihalogenidin tai fosforioksihalogenidin seoksen kanssa ja saippuoidaan lopuksi vapaaksi difosfonohapoksi, tai

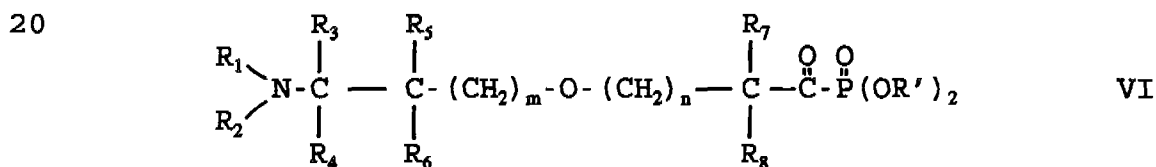
b) yleisen kaavan IV mukainen karboksyylihappokloridi



jossa $\text{R}_1 - \text{R}_8$, m ja n ovat edellä mainitut, jolloin R_1 saattaa olla myös asyyyliryhmä tai yhdessä R_2 :n kanssa suojaryhmänä ftaloyyliryhmä, saatetaan reagoimaan yleisen kaavan V mukaisen trialkyylifosfiitin kanssa



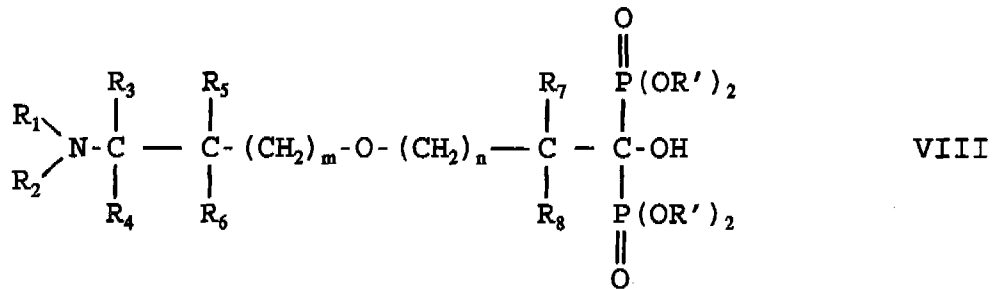
jossa R' on alkyyliryhmä, jossa on 1 - 4 hiiliatomia, edullisesti metyyli, etyyli, isopropyyli tai isobutyyli, yleisen kaavan VI mukaiseksi asyylifosfonaatiksi



jossa $\text{R}_1 - \text{R}_8$, m , n ja R' ovat edellä esitetyt, R_1 on myös asyyyliryhmä tai yhdessä R_2 :n kanssa ftaloyyliryhmä, ja saatetaan lopuksi reagoimaan yleisen kaavan VII mukaisen dialkyylifosfiitin kanssa

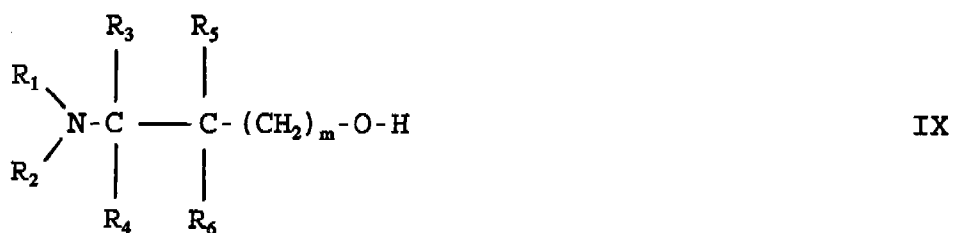


jossa R' on edellä esitetty, yleisen kaavan VIII mukaiseksi difosfonaatiksi



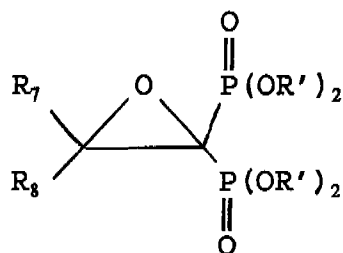
- 15 jossa R₁ - R₈, m, n ja R' ovat edellä esitetyt, R₁ on myös asyyyliryhmä tai yhdessä R₂:n kanssa ftaloyyliryhmä, ja mahdollisesti poistetaan ftaloyyliryhmä hydratsinolyysillä ja muodostuneet tetraesterit saippuoidaan yleisen kaavan I mukaisiksi diestereiksi tai hapoiksi, jolloin näissä olosuh-
- 20 teissa lohkeaa samanaikaisesti suojaryhmänä käytetty asyyli- tai ftaloyyliryhmä, tai

c) siinä tapauksessa, että n on 0, yleisen kaavan IX mukainen yhdiste



jossa R₁ - R₆ ja m ovat edellä esitetyt, saatetaan reagoimaan yleisen kaavan X mukaisen epoksidin kanssa

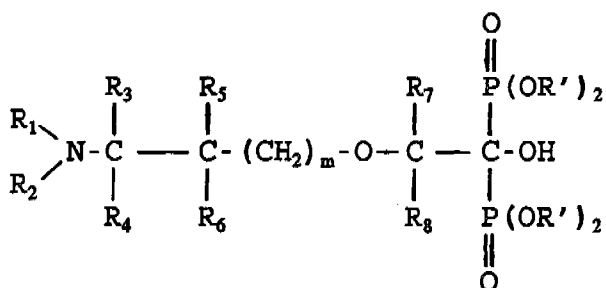
5



X

10 jossa R_7 , R_8 ja R' ovat edellä esitetyt, ja muodostunut yleisen kaavan XI mukainen difosfonohappojohdannainen

15



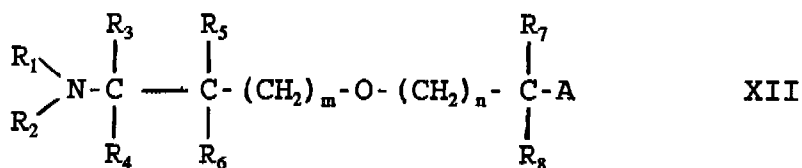
XI

20

saippuoidaan haluttaessa diestereiksi tai hapoiksi, tai
 III. siinä tapauksessa, että X on ryhmä $-\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ yleisessä kaa-
 25 vassa I,

yleisen kaavan XII mukainen karboksyylihappojohdannainen

30



XII

35

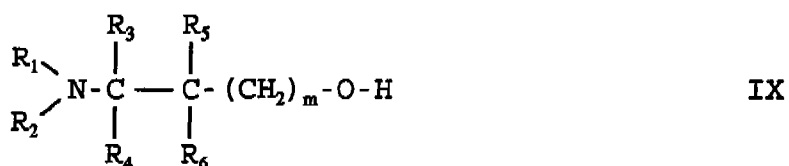
jossa $\text{R}_1 - \text{R}_8$, m ja n ovat edellä esitetyt ja A on nitriili-,
 iminoeetteri- tai $-\text{CONR}_{10}\text{R}_{11}$ -ryhmä, jolloin R_{10} ja R_{11} ovat
 edellä esitetyt, saatetaan reagoimaan yleisen kaavan XIII

poistetaan haluttaessa hydratsinolyysillä ja saippuoidaan muodostuneet tetraesterit mahdollisesti diestereiksi tai hapoiksi, jolloin näissä olosuhteissa suojaryhmänä käytetty asyyli- tai ftaloyyliryhmä lohkeaa samanaikaisesti, tai

5

b) yleisen kaavan IX mukainen yhdiste

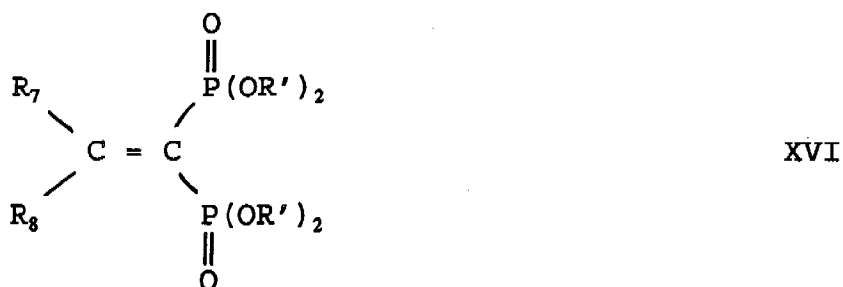
10



15

jossa $\text{R}_1 - \text{R}_6$ ja m ovat edellä esitetyt, liitetään yleisen kaavan XVI mukaiseen yhdisteeseen

20

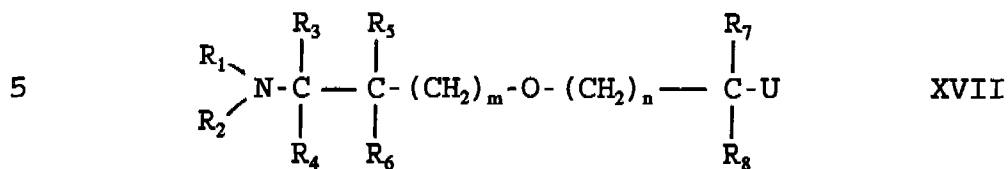


25

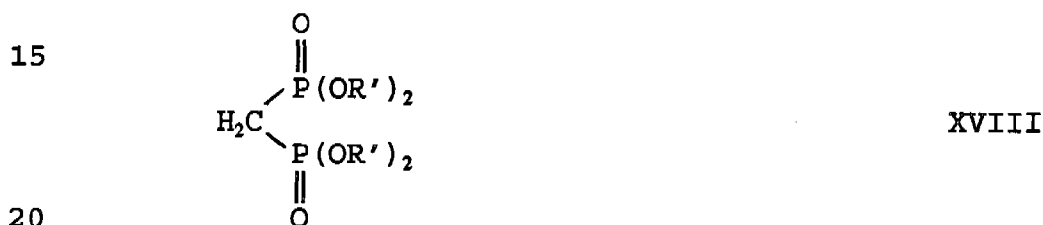
jossa R_7 , R_8 ja R' ovat edellä esitetyt, ja muodostuneet tetraesterit saippuoidaan mahdollisesti diestereiksi tai hapoiksi, tai

30

c) yleisen kaavan XVII mukainen yhdiste



10 jossa $R_1 - R_8$, U , m ja n ovat edellä esitetyt, jolloin R_1 voi olla myös asyyli- tai yhdessä R_2 :n kanssa ftaloyyliryhmä, saatetaan reagoimaan yleisen kaavan XVIII mukaisen difosfonihappojohdannaisen kanssa



25 jossa R' on edellä esitetty, ftaloyyliryhmä poistetaan haluttaessa hydratsinolyysillä ja muodostuneet tetraesterit saip-
puoidaan mahdollisesti diestereiksi tai hapoiksi, jolloin
suojarahmānā käytetty asyyli- tai ftaloyyliryhmä lohkeaa
nāissā olosuhteissa samanaikaisesti, tai

siinä tapauksessa, että R_8 on vety,

30 d) yleisen kaavan XIX mukainen yhdiste



15

20

25

3. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukainen menetelmä, **tunnettu** siitä, että valmistetaan kaavan I mukaista yhdistettä, joka on R,S-5-amino-3-oksaheksaani-1-hydroksi-1,1-difosfonihappo,
5 R-5-amino-3-oksaheksaani-1-hydroksi-1,1-difosfonihappo, S-5-amino-3-oksaheksaani-1-hydroksi-1,1-difosfonihappo, 5-amino-5-metyyli-3-oksaheksaani-1-hydroksi-1,1-difosfonihappo, 5-amino-4-metyyli-3-oksapentaani-1-hydroksi-1,1-difosfonihappo tai 3-(2-aminosykloheksyyli)-3-oksapropaani-1-hydroksi-1,1-
10 difosfonihappo.

TUTKIMUSRAPORTTI[illegible]

PATENTTIVIRAS- TOJEN JULK.	LUOKKA	TYYPPI **)	HUOM!
1) FI-C-75830	COTF 9/38		
2) FI-A-861357	COTF 9/38		
3) EP-A2-186405	COTF 9/65		Vaatimus 5
4) US-A-4666895	COTF 9/38		
5)			
6)			
7)			
8)			
9)			

*) TUTKIMUS KESKEYTETTY ESTEEN LÖYTÄMISEN TAKIA
**) MERKITSE A, JOS TEKNIIKAN TASOA

KÄÄNNÄ!

[illegible]