



C (45) Toteennäytetty
Patentti - Julkaisu 10.09.1988

(51) Kv.Ik.*/Int.Cl.* C 07 F 9/65

SUOMI-FINLAND

(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

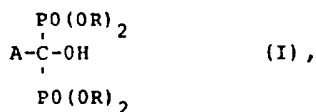
(21) Patentihakemus - Patentansökning	830298
(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag	27.01.83
(23) Alkupäivä - Giltighetsdag	27.01.83
(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig	28.07.83
(44) Nähtäväksipanon ja kuul.julkaisun pvm. - Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad	31.05.88
(86) Kv. hakemus - Int. ansökan	
(32) (33) (31) Pyydetty etuoikeus - Begärd prioritet	27.01.82

Saksan liittotasavalta-Föbundsrepubliken
Tyskland(DE) P 3203308.7 Toteennäytetty-Styrkt

- (71) Schering Aktiengesellschaft, Berlin/Bergkamen, DE; Müllerstrasse 170-178, Berlin, Saksan liittotasavalta-Föbundsrepubliken Tyskland(DE)
- (72) Helmut Biere, Berlin, Clemens Rufer, Berlin, Saksan liittotasavalta-Föbundsrepubliken Tyskland(DE)
Irmgard Böttcher, Basel, Sveitsi-Schweiz(CH)
- (74) Oy Kolster Ab
- (54) Menetelmä uusien, terapeuttisesti käyttökelpoisten difosfonihappojohdannais-
ten valmistamiseksi - Förfarande för framställning av nya, terapeutiskt
användbara difosfonsyraderivat

(57) Tiivistelmä

Keksintö koskee terapeuttisesti käytettävien yleis-
sen kaavan I mukaisten difosfonihappo-johdannais-
ten valmistusta,



jossa kaavassa

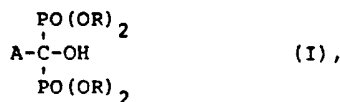
R on vetyatomi, alkalimetalliatomi, maa-alkalime-
talliatomi tai 1-4 hiiliatomia sisältävä alkyyl-
ryhmä ja

A on aromaattisen tai heteroaromaattisen ryhmän
sisältävä, anti-inflammatorisesti ja anti-flogis-
tisesti vaikuttavan, kaavan II mukaisen karbok-
syylihapon tähdä.



(57) Sammandrag

Uppfinningen hänför sig till framställningen av
terapeutiskt användbara difosfonsyraderivat med
den allmänna formeln I



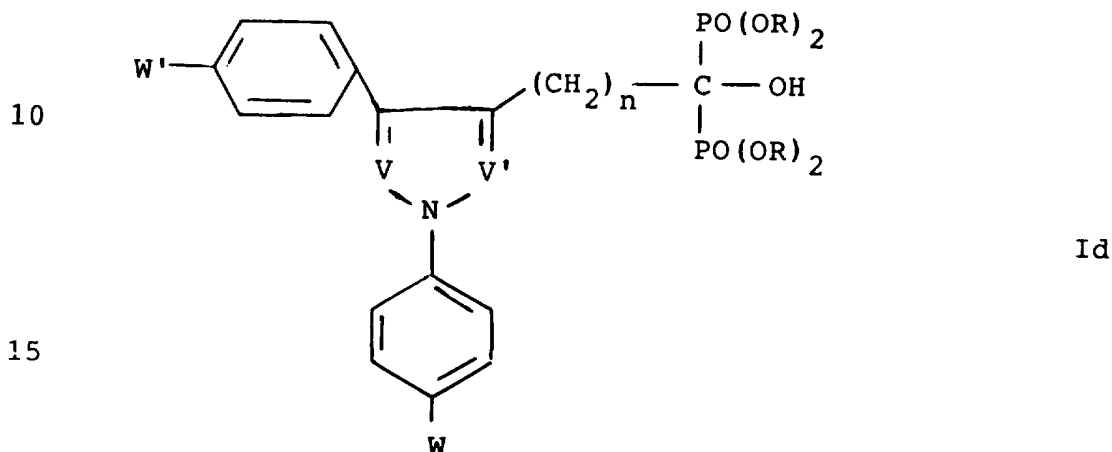
vari R är en väteatom, en alkalimetallatom, en
jordalkalimetallatom, en jordalkalimetallatom
eller en alkylgrupp med 1-4 kolatomer, och

A är resten av en antiinflammatoriskt och antiflo-
gistiskt aktiv karbonsyra med formeln (II), vilken
innehåller en aromatisk eller heteroaromatisk
grupp



Menetelmä uusien, terapeuttisesti käyttökelpoisten difosfonihappojohdannaisten valmistamiseksi

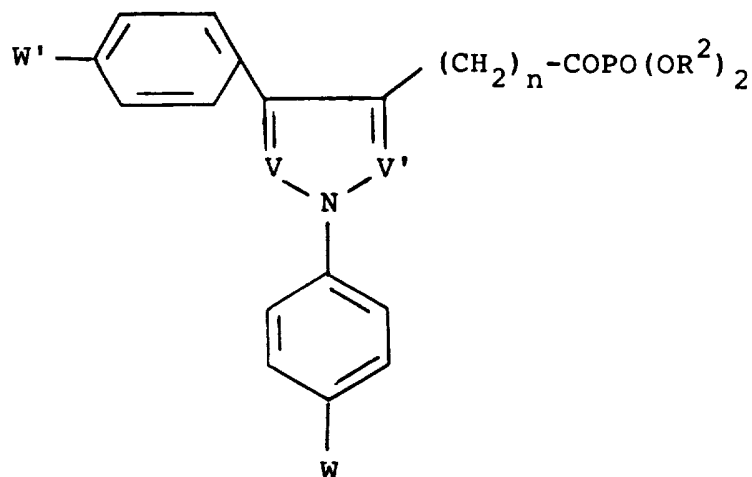
Keksinnön kohteena on menetelmä uusien, terapeuttisesti käyttökelpoisten difosfonihappojohdannaisten valmistamiseksi, joilla on yleinen kaava Id



jossa n on 1, 2 tai 3, R on vetyatomi, alkalimetalliatomi, maa-alkalimetalliatomi tai 1 - 4 hiiliatomi sisältävä alkyyliryhmä, W ja W' ovat samanlaisia tai erilaisia ja merkitsevät vetyatomia, fluoriatomia tai klooriatomia ja toinen ryhmistä V ja V' merkitsee typpiatomia ja toinen merkitsee mahdollisesti fenyyli-ryhmällä substituotua metiini-ryhmää.

Tunnetaan joukko anti-inflammatorisesti ja anti-flogisesti vaikuttavia karboksyylihappoja, kuten esim. ibuprofeeni, butifeeni, MK 830, fluoribiprofeeni, alklofenaakki, pirprofeeni, ketoprofeeni, fenoprofeeni, kliprofeeni, suprofeeni, indoprofeeni, fenklofenaakki ja diklofenaakki, jotka ovat tunnettuja anti-inflammatorisesta vaikutuksestaan.

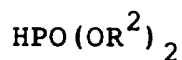
Keksinnön mukaiselle menetelmälle uusien, kaavan Id mukaisten difosfonihappojohdannaisten valmistamiseksi on tunnusomaista, että asyylifosfonaatti, jolla on yleinen kaava III



III

10

jossa n , W , W' , V ja V' merkitsevät samaa kuin edellä,
 ja R^2 on 1 - 4 hiiliatomia sisältävä alkyyli-ryhmä, saate-
 15 taan reagoimaan emästen läsnäollessa dialkyylifosfiitin
 kanssa, jolla on yleinen kaava IV

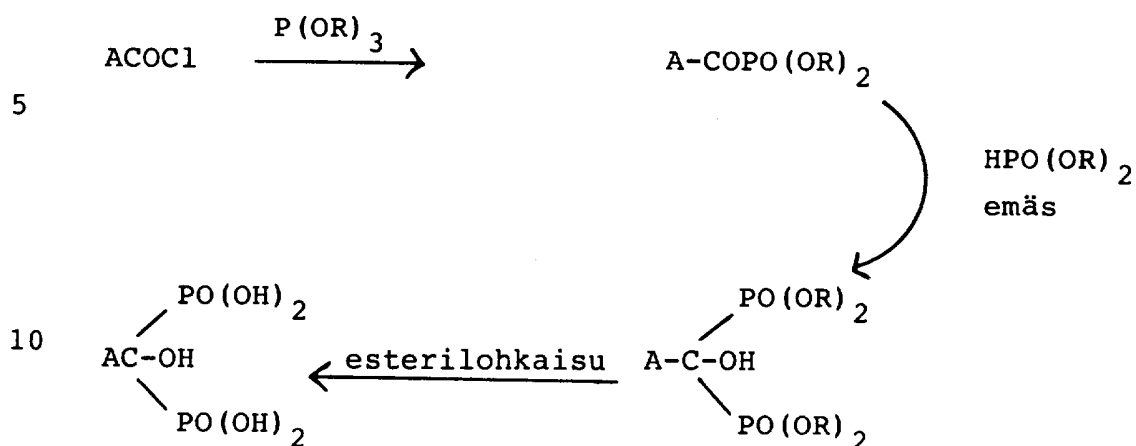


IV

20 jossa R^2 merkitsee samaa kuin edellä, muodostuneet esterit
 saippuoidaan haluttaessa ja hapot muutetaan haluttaessa
 niiden suoloiksi.

Sopivia lähtöaineita kaavan Id mukaisten difosfo-
 nihappojohdannaisten valmistamiseksi ovat esimerkiksi tri-
 25 fetsolaakki, piratsolaakki ja lonatsolaakki.

Kaavan Id mukaisten difosfonihappojohdannaisten
 valmistus tapahtuu menetelmien mukaan, jotka ovat asian-
 tuntijalle hyvin tunnettuja (Houben-Weyl, Methoden der Or-
 ganischen Chemie, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 4. pai-
 30 nos, 1963 osa XII/1, sivulta 453 alkaen), ja jotka on ku-
 vattu yleisesti seuraavassa reaktiokaaviossa.

Reaktiokaavio

15 Emäksinä, jotka soveltuvat keksinnön mukaisen menetelmän suorittamiseen, mainittakoon esimerkiksi sekundääriset amiinit, kuten dietyyliamiini, dipropyliamiini, di-isopropyliamiini, morfoliini tai piperidiini. Reaktio

20 suoritetaan inerteissä orgaanisissa liuottimissa, kuten eetterissä (esim. dietyylieetterissä, di-isopropyylieetterissä, dioksaanissa, tetrahydrofuraanissa) tai klooratuissa hiilivedyissä (esim. dikloorimetaanissa, tetrakloorietaanissa, kloroformissa tai hiilitetrakloridissa).

25 Lopuksi tapahtuva esterin saippuointi voidaan suorittaa mineraalihappojen (esim. puoliksikonsentroidun suolahapon tai rikkihapon) avulla. Ertiyisen säästään onnistuu lohkaus inertissä liuottimessa (esim. jossakin edellä mainituista klooratuista hiilivedyistä) trimetyyllisilyyliodidia käyttäen. Suolanmuodostusta varten annetaan

30 vapaiden happojen reagoida tavanomaisella tavalla vastavien emästen kanssa.

Kaavan Id mukaisilla yhdisteillä on samoin kuin edellä mainituilla tunnetuilla karboksyylihapoilla, selvä anti-inflammatorinen (tulehdusta estävä) ja antiartriittinen (niveltulehdusta estävä) vaikutus. Mutta näihin tunnettuihin yhdisteisiin verrattuna kaavan Id mukaisille yhdisteille on tunnusomaista, että ne kykenevät muun muassa

vaikuttamaan luusolujen (luun emosolujen/luunsyöjäsolujen) rakennus- ja hajottamistoimintaan siten, että rotila, joille on aikaansaatu niveltulehdus (artriitti), voidaan selvästi osoittaa parantava vaikutus.

- 5 Kaavan Id mukaisten yhdisteiden edulliset terapeuttiset ominaisuudet ilmenevät taulukossa I esitetyistä koetuloksista, jotka on saatu vertailemalla tunnettujen yhdisteiden I - III (piratsolaakki, lonatsolaakki sekä DE-hakemusjulkaisun 2 813 165 mukainen yhdiste) ominaisuuksia uusien, kaavan Id mukaisten yhdisteiden IV ja V vastaviin ominaisuuksiin. Saatujen tulosten perusteella voidaan todeta, että uudet yhdisteet ovat tunnettuja yhdisteitä tehokkaampia apuaine-niveltulehduskokeessa ja erityisesti röntgen-"scoring"-kokeessa. Kokeet on suoritettu julkaisuissa Eur. J. Med. Chem. - Chim. Ther. 17 (1982), s. 27 ja Arthritis and Rheumatism 22 (1979) s. 340 esitetyillä tavoilla pitoisuudella 5 mg/kg (s.c.).
- 10
- 15

Taulukko I

Koeyhdiste	Apuaine-niveltulehduskoe		Röntgen-"scoring"-koe	
	suhteellinen vaikutus	suhteellinen vaikutus	suhteellinen vaikutus	suhteellinen vaikutus
	29. p:nä 50 p:nä	99. p:nä	29. p:nä 50. p:nä	101. p:nä
I 4-(4-kloorifenyyli)-1-(4-fluorifenyyli)-3-pyratsolyyli (piratsolaakki)	42 %	38 %	37 %	30 % 41 % 13 %
II 3-(4-kloorifenyyli)-1-fenyyli-4-pyratsolietikkahappo (lonatsolaakki)	18 %	11 %	6 %	38 % 38 % 20 %
III 1-hydroksietaani-1,1-bis-fosfonihappo (natriumsuola) (DE-A 2 813 165)	15 %	36 %	24 %	38 % 44 % 45 %
IV 2-(4-(4-kloorifenyyli)-1-(4-fluorifenyyli)-3-pyratsolyyli)-1-hydroksietaani-1,1-bis-fosfonihappo	41 %	53 %	48 %	62 % 77 % 76 %
V 2-(3-(4-kloorifenyyli)-1-fenyyli-4-pyratsolyyli)-1-hydroksietaani-1,1-bis-fosfonihappo	43 %	44 %	30 %	92 % 94 % 63 %

Tällä, kaavan Id mukaisten yhdisteiden niveltuleh-
dusta estävällä vaikutuksella on luotu perusta nivelreu-
man (reumatoidin artriitin), luuniveltulehduksen (osteo-
artriitin), jäykistävän selkärangan niveltulehduksen
5 (spondylitis ankylosans) ja muiden vastaavien sairauksien,
erityisesti kollageenin ja luuston sairauksien (osteopo-
roosin-luun huokoistumisen, Paget'in taudin) hoidolle.
Tämän lisäksi kaavan Id mukaisia yhdisteitä voidaan käyt-
tää hyvinä kompleksinmuodostajina kalsiumille terapeutti-
10 sesti mielekkäästi aina silloin, kun sairauden syyksi on
todettu häiriintynyt kalsium-aineenvaihdunta, esim. sydän-
verisuoniperäisissä sairauksissa, virhepaikkaisessa kalk-
kiutumisessa.

Yhdisteitä voidaan käyttää niiden estereinä, puo-
15 liestereinä, edullisesti kuitenkin vapaina fosfonihappoi-
na tai niiden alkali-, maa-alkalihydroksidien tai hyväk-
syttävien orgaanisten emästen kanssa muodostettuina fysio-
logisesti hyväksyttävinä suoloina. Galeenisiksi valmis-
teiksi soveltuvat kapselit, tabletit, lääkerakeet, perä-
20 puikot, mutta myös injektio-
liuokset ja iholle käytettävät
valmisteet. Myös paikallinen käyttö ihotautilien tai syste-
misairauksien hoitamiseksi, on mahdollista.

Seuraavat suoritusesimerkit kuvaavat keksintöä.

Esimerkki

25 16,5 g 4-(4-kloorifenyyli)-1-(4-fluorifenyyli)-3-
pyratsolietikkahappoa jäähdytettiin 400 ml:ssa dietyyli-
eetteriä -15°C:seen ja lisättiin annoksittain 14,6 g
fosforipentakloridia. Seosta sekoitettiin 2,5 tunnin ajan
-15°C:ssa ja edelleen 2,5 tunnin ajan 0°C:ssa. Sitten kir-
30 kas liuos haihdutettiin vakuuissa, öljyistä jäännöstä se-
koitettiin bensiinin kanssa (kiehumisalue 40 - 60°C), jol-
loin saatiin 16 g 4-(4-kloorifenyyli)-1-(4-fluorifenyyli)-
3-pyratsolietikkahappokloridia, jonka sp. oli 93 - 95°C.

35 Liuos, jossa oli 17,5 g 4-(4-kloorifenyyli)-1-(4-
fluorifenyyli)-3-pyratsolietikkahappokloridia 100 ml:ssa
tetrahydrofuraania jäähdytettiin 10°C:seen ja lisättiin
9,8 ml trietyylifosfiittia. Sekoitettiin vielä 3 tunnin
ajan 10 - 15°C:ssa, liuos haihdutettiin vakuuissa ja öljy-

yyinen jäännös kiteytettiin di-isopropyylieetteristä. Saatiin 18,8 g (83,4 %) 2-(4-(4-kloorifenyyli)-1-(4-fluorifenyyli)-3-pyratsolyyli)-1-hydroksieteenifosfonihappodietyyliesteriä, jonka sp. on 96 - 98°C.

5

Esimerkki 2

Liuokseen, jossa oli 5,7 g diettylifosfiittia ja 4,6 ml diettyliamiinia 30 ml:ssa tetrahydrofuraania, lisättiin pisaroittain 0°C:ssa liuos, jossa oli 18 g 2-(4-(4-kloorifenyyli)-1-(4-fluorifenyyli)-3-pyratsolyyli)-1-hydroksieteeni-fosfonihappodietyyliesteriä 40 ml:ssa tetrahydrofuraania, ja seosta sekoitettiin 5 tunnin ajan 0 - 5°C:ssa. Seos haihdutettiin vakuuissa; kiteytettiin uudelleen diettylieetteristä ja sitten hiilitetrakloridista, jolloin saatiin 15,2 g (64,4 %) 2-(4-(4-kloorifenyyli)-1-(4-fluorifenyyli)-3-pyratsolyyli)-1-hydroksietaani-1,1-bis(fosfonihappodietyyliesteriä), jonka sp. on 141 - 142°C.

15

Esimerkki 3

11,8 g 2-(4-(4-kloorifenyyli)-1-(4-fluorifenyyli)-3-pyratsolyyli)-1-hydroksietaani-1,1-bis(fosfonihappodietyyliesteriä) sekoitettiin 5 ekvivalentin kanssa joditrimetyylisilaania 50 ml:ssa hiilitetrakloridia typpi-atmosfäärissä 1 tunnin ajan huoneen lämpötilassa. Seos haihdutettiin vakuuissa, jäännökseen lisättiin vettä ja asetonia, sekoitettiin vielä 30 minuutin ajan ja saostunut tuote kiteytettiin uudelleen etanolista. Näin saatiin 8,0 g (84 %) 2-(4-(4-kloorifenyyli)-1-(4-fluorifenyyli)-3-pyratsolyyli)-1-hydroksi-etaani-1,1-difosfonihappoa, jonka sp. on 202 - 204°C.

25

30

Esimerkki 4

0,59 g:aan 2-(4-(4-kloorifenyyli)-1-(4-fluorifenyyli)-3-pyratsolyyli)-1-hydroksietaani-1,1-bis(fosfonihappodietyyliesteriä) lisättiin 4 ml 63-%:ista bromivetyhappoa ja kuumennettiin 2 tunnin ajan 100°C:ssa. Sitten seos laimennettiin vedellä ja annettiin jäähtyä. Saatu raakatuote hienonnettiin; kiteytettiin uudelleen etanolista, jolloin saatiin 0,37 g (77 %) 2-(4-(4-kloorifenyyli)-1-(4-fluorifenyyli)-3-pyratsolyyli)-1-hydroksi-etaani-1,1-difosfonihappoa, jonka sp. on 201 - 203°C.

35

Esimerkki 5

Liuokseen, jossa oli 1,9 g 2-(4-(4-kloorifenyyli)-1-(4-fluorifenyyli)-3-pyratsolyyli)-1-hydroksietaani-1,1-difosfonihappoa 5 ml:ssa diemtyyliformamidia, lisättiin
 5 liuos, jossa oli 0,8 g natriumvetykarbonaattia 10 ml:ssa vettä, ja sekoitettiin 2 tuntia huoneen lämpötilassa. Erot-
 tunut tuote imusuodatettiin, se pestiin pienellä määrällä vettä; kuivatettiin 110°C:ssa, jolloin saatiin 1,6 g (76 %) 2-(4-(4-kloorifenyyli)-1-(4-fluorifenyyli)-3-pyratsolyyli)-
 10 1-hydroksietaani-difosfonihappo-dinatriumsuolaa, jonka sp. on 300°C:seen yläpuolella.

Esimerkki 6

3-(4-kloorifenyyli)-1-fenyyli-4-pyratsolyyli)-asetyylikloridin annettiin reagoida kuten esimerkissä 1
 15 kuvattiin, trimetyylifosfiitin kanssa, ja puhdistettiin, jolloin saatiin 2-(3-(4-kloorifenyyli)-1-fenyyli-3-pyratsolyyli)-1-hydroksi-eteeni-fosfonihappodimetyyliesteri, jonka sp. on 174°C (dietyylieetteri); saanto: 80 %.

Esimerkki 7

20 2-(3-(4-kloorifenyyli)-1-fenyyli-4-pyratsolyyli)-1-hydroksi-eteeni-fosfonihappodimetyyliesterin annettiin reagoida dimetyylifosfiitin kanssa kuten esimerkissä 2 kuvattiin, ja puhdistettiin, jolloin saatiin 69 %:n saannolla, 2-(3-(4-kloorifenyyli)-1-fenyyli-3-pyratsolyyli)-
 25 1-hydroksi-etaani-1,1,-bis(fosfonihappo-dimetyyliesteri), jonka sp. on 130°C.

Esimerkki 8

2-(3-(4-kloorifenyyli)-1-fenyyli-4-pyratsolyyli)-1-hydroksi-etaani-1,1-bis(fosfonihappo-dimetyyliesterin)
 30 annettiin reagoida kuten esimerkissä 3 kuvattiin, ja puhdistettiin, jolloin saatiin 78 %:n saannolla, 2-(3-(4-kloorifenyyli)-1-fenyyli-3-pyratsolyyli)-1-hydroksi-etaani-1,1-difosfonihappo, jonka sp. on 199°C.

Esimerkki 9

- a) Suspensioon, jossa oli 0,7 g 80-%:ista natriumhydridiä 40 ml:ssa 1,2 dimetoksietaania, lisättiin 20°C:ssa 2,8 g malonihappodimetyyliesteriä ja seosta sekoitettiin 30 minuutin ajan. Sitten lisättiin liuos, jossa oli 7,3 g 3-bromimetyyli-4-(4-kloorifenyyli)-1-(4-fluorifenyyli)-pyratsolia 30 ml:ssa 1,2-dimetoksietaania ja sekoitettiin edelleen 12 tunnin ajan. Reaktioseosta käsiteltiin edelleen tavanomaisella tavalla; jäännös kiteytettiin uudelleen sykloheksaanista, jolloin saatiin 4,2 g $\langle 4-(4-kloorifenyyli)-1-(4-fluorifenyyli)-3-pyratsolyylimetyyli \rangle$ -malonihappodimetyyliesteriä, jonka sp. on 123°C.
- b) Liuokseen, jossa oli 0,9 g $\langle 4-(4-kloorifenyyli)-1-(4-fluorifenyyli)-3-pyratsolyylimetyyli \rangle$ -malonihappodimetyyliesteriä 2,5 ml:ssa etanolia, lisättiin 12 ml 2-n vesipitoista natronlipeätä ja kuumennettiin 3 tunnin ajan palautusjäähdyttäen. Seoksen annettiin jäähtyä, saatettiin happameksi 2-n suolahapolla; sakka kiteytettiin uudelleen asetonitriilistä, jolloin saatiin 0,8 g $\langle 4-(4-kloorifenyyli)-1-(4-fluorifenyyli)-3-pyratsolyylimetyyli \rangle$ -malonihappoa, jonka sp. on 188°C.
- c) Liuosta, jossa oli 3 g $\langle 4-(4-kloorifenyyli)-1-(4-fluorifenyyli)-3-pyratsolyylimetyyli \rangle$ -malonihappoa 50 ml:ssa klooribentseeniä, kuumennettiin palautusjäähdyttäen kunnes kaasun kehittyminen oli päättynyt (noin 2,5 tunnin ajan). Seos haihdutettiin vakuuissa; jäännös kiteytettiin uudelleen hiilitetrakloridista, jolloin saatiin 2,2 g 3- $\langle 4-(4-kloorifenyyli)-1-(4-fluorifenyyli)-3-pyratsolyyli \rangle$ -propionihappoa, jonka sp. on 131°C.
- d) Seokseen, jossa oli 1,9 g 3- $\langle 4-(4-kloorifenyyli)-1-(4-fluorifenyyli)-3-pyratsolyyli \rangle$ -propionihappoa 60 ml:ssa dietyylieetteriä, lisättiin 0°C:ssa annoksittain 1,3 g fosforipentakloridia ja seosta sekoitettiin 3 tunnin ajan. Sitten se haihdutettiin; jäännös kiteytettiin uudelleen bensiinistä, jolloin saatiin 1,85 g 3- $\langle 4-(4-kloorifenyyli)-1-(4-fluorifenyyli)-3-pyratsolyyli \rangle$ -propionihappokloridia, jonka sp. on 111°C.

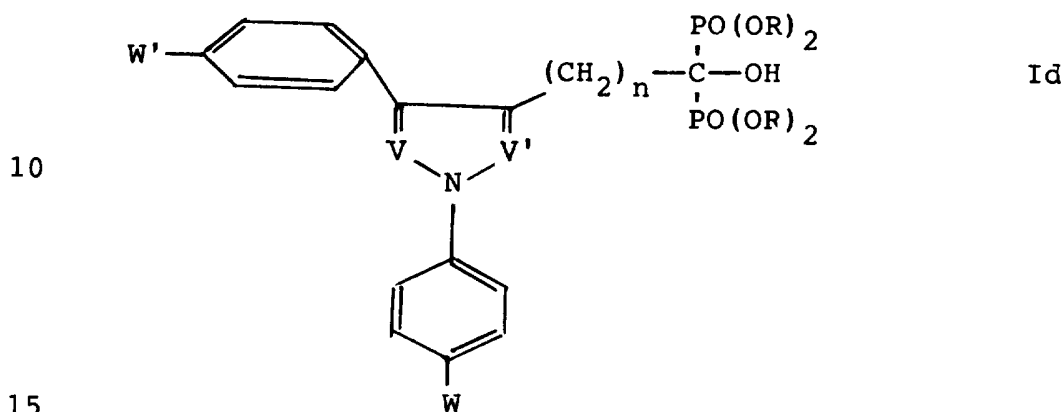
- e) Liuokseen, jossa oli 1,85 g 3- $\sqrt{4}$ -(4-kloorifenyyli)-1-(4-fluorifenyyli)-3-pyratsolyyli)-propionihappokloridia 10 ml:ssa dietyylieetteriä, lisättiin pisaroittain 0°C:ssa liuos, jossa oli 0,7 g trimetyylifosfiittia 2 ml:ssa dimetyylieetteriä. Seoksen annettiin seistä 3 päivän ajan, ja haihdutettiin vakuumissa, jolloin saatiin 1,98 g 3- $\sqrt{4}$ -(4-kloorifenyyli)-1-(4-fluorifenyyli)-3-pyratsolyyli)-1-oksopropaani-1-fosfonihappo-dimetyyliesteriä öljynä.
- f) Liuokseen, jossa oli 0,55 g dimetyylifosfiittia ja 50 mg dietyyliamiinia 10 ml:ssa dietyylieetteriä, lisättiin pisaroittain 0°C:ssa liuos, jossa oli 1,98 g 3- $\sqrt{4}$ -(4-kloorifenyyli)-1-(4-fluorifenyyli)-3-pyratsolyyli)-1-oksopropaani-1-fosfonihappo-dimetyyliesteriä 15 ml:ssa dietyylieetteriä ja 10 ml:ssa dikloorimetaania. Sitten sekoitettiin 3 päivän ajan 0°C:ssa, reaktioseosta käsiteltiin edelleen tavanaomaisella tavalla, ja jäännös kiteytettiin uudelleen etanolista, jolloin saatiin 1 g 3- $\sqrt{4}$ -(4-kloorifenyyli)-1-(4-fluorifenyyli)-3-pyratsolyyli)-1-hydroksi-propaani-1,1-bis(fosfonihappo-dimetyyliesteriä), jonka sp. on 131°C.

Esimerkki 10

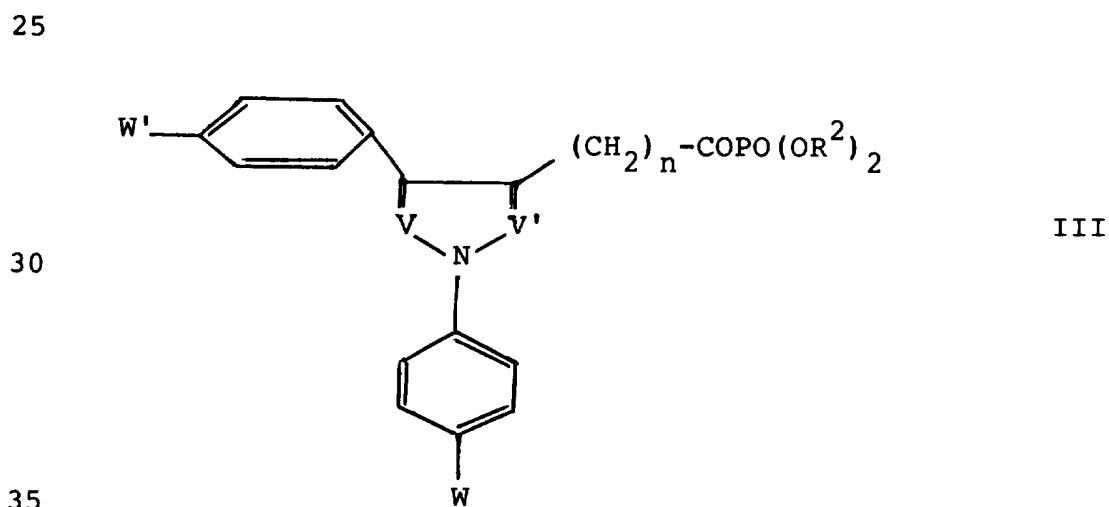
- Suspensioon, jossa oli 0,22 g 3- $\sqrt{4}$ -(4-kloorifenyyli)-1-(4-fluorifenyyli)-3-pyratsolyyli)-1-hydroksipropaani-1,1-bis(fosfonihappo-dimetyyliesteriä) 4 ml:ssa tetra-kloorimetaania, lisättiin 0°C:ssa 0,34 g joditrimetyylisilaania, ja seosta sekoitettiin 1 tunnin ajan 0°C:ssa ja edelleen 2 tuntia huoneen lämpötilassa. Sitten reaktioseos haihdutettiin ja jäännös kiteytettiin uudelleen etanolista, jolloin saatiin 130 mg 3- $\sqrt{4}$ -(4-kloorifenyyli)-1-(4-fluorifenyyli)-3-pyratsolyyli)-1-hydroksi-propaani-1,1-difosfonihappoa, jonka sp. on 223°C.

Patenttivaatimus

Menetelmä uusien, terapeuttisesti käyttökelpoisten
difosfonihappojohdannaisten valmistamiseksi, joilla on
5 yleinen kaava Id

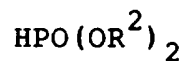


jossa n on 1, 2 tai 3, R on vetyatomi, alkalimetalliatomi,
maa-alkalimetalliatomi tai 1-4 hiiliatomia sisältävä al-
kyyliryhmä, W ja W' ovat samanlaisia tai erilaisia ja
merkitsevät vetyatomia, fluoriatomia tai klooriatomia ja
20 toinen ryhmistä V ja V' merkitsee typpiatomia ja toinen
merkitsee mahdollisesti fenyyli ryhmällä substituoitua
metiini ryhmää, t u n n e t t u siitä, että asyylifosfo-
naatti, jolla on yleinen kaava III



jossa n , W , W' , V ja V' merkitsevät samaa kuin edellä,
ja R^2 on 1-4 hiiliatomia sisältävä alkyyliryhmä, saate-
taan reagoimaan emästen läsnäollessa dialkyylifosfiitin
kanssa, jolla on yleinen kaava IV

5

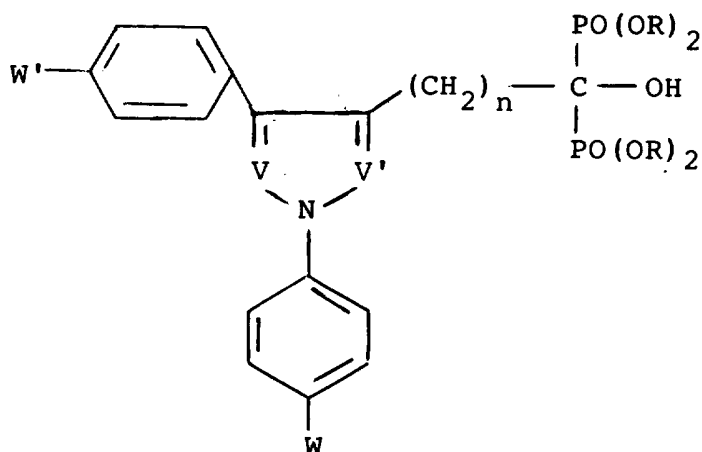


IV

jossa R^2 merkitsee samaa kuin edellä, muodostuneet este-
rit saippuoidaan haluttaessa ja hapot muutetaan halutta-
essa niiden suoloiksi.

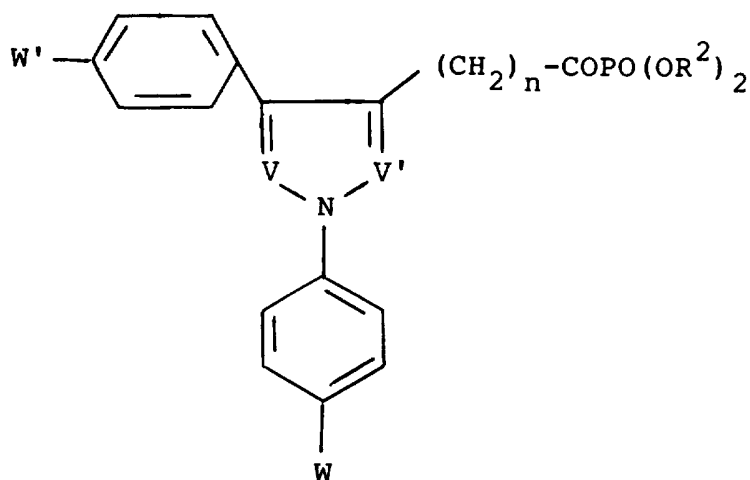
10

Förfarande för framställning av nya, terapeutiskt användbara difosfonsyraderivat med den allmänna formeln Id



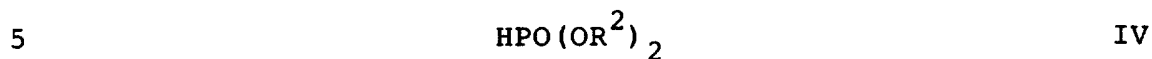
Id

vari n är 1, 2 eller 3, R är en väteatom, en alkalimetallatom, jordalkalimetallatom eller en alkylgrupp med 1 - 4 kolatomer, W och W' är lika eller olika och betecknar en väteatom, en fluoratom eller en kloratom och den ena av grupperna V och V' betyder en kväveatom och den andra står för en metingrupp, vilken eventuellt substituerats med en fenylgrupp, k ä n n e t e c k - n a t därav, att man omsätter ett acylfosfonat med den allmänna formeln III



III

vari n , W , W' , V och V' betecknar samma som ovan, och R^2 är en alkylgrupp med 1 - 4 kolatomer, i närvaro av baser, med ett dialkylfosfit med den allmänna formeln IV



vari R^2 betecknar samma som ovan, eventuellt förtvålar de bildade estrarna och, ifall önskvärt, överför syrorna i deras salter.

Viitejulkaisuja-Anförda publikationer

Hakemusjulkaisuja:-Ansökningspublikationer: Saksan liittotasavalta-Föbundsrepubliken Tyskland(DE) 2 813 165 (A 61 K 31/66).

Patenttijulkaisuja:-Patentskrifter: Suomi-Finland(FI) 68 243 (C 07 F 9/38). USA(US) 3 683 080 (A 61 k 27/00).

Muita julkaisuja:-Andra publikationer:

Arthritis and Rheumatism, vol. 22 (1979) nro 4, Flora, L., Comparative antiinflammatory and bone protective effects of two diphosphonates in adjuvant arthritis, p. 340-346.