

2901/95

KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY



Imido-bisz-foszforsavak, eljárás a vegyületek előállítására és
alkalmazásuk

73660

KIVONAT

A találmány tárgya (I) általános képletű vegyületek és fiziológiailag elfogadható sói - ahol

R^1 jelentése szénatomos 1 - 10 alkil-, 1 - 8 szénatomos alkanoil-, 6 - 10 szénatomos arilcsoport vagy Het csoport, melyek 1-6-szorosan lehetnek szubsztituálva halogénatommal, hidroxil-, amino-, $-NH-CO-R^7$, $-O-CO-R^7$ és $-N-(R^8)_2$ csoporttal, ahol

R^7 jelentése 1 - 6 szénatomos alkilcsoport és R^8 egymástól függetlenül lehet hidrogénatom vagy 1 - 3 szénatomos alkilcsoport, vagy

(II) általános képletű csoport, ahol

n értéke 3 - 10 közötti egész szám,

m értéke 0 és 3 közötti egész szám,

R^6 jelentése egymástól függetlenül 1 - 6 szénatomos alkilcsoport, amely adott esetben 1-6-szor szubsztituálva lehet halogénatommal vagy $-NH-CO-R^7$ csoporttal, ahol az R^7 jelentése 1 - 6 szénatomos alkilcsoport, és

X jelentése nincs jelen vagy 1 - 10 szénatomos alkilcsoport, és

R^2 , R^3 , R^4 és R^5 egymástól függetlenül lehet hidrogénatom, 1 - 5 szénatomos alkilcsoport, lítium, nátrium, káliumatom vagy $Si(R)$, ahol R 1 - 5 szénatomos alkilcsoportot jelent,

kivételt képeznek azok az (I) általános képletű vegyületek, amelyeknél

R^1 jelentése metilcsoport,

$R^2 - R^5$ jelentése metil-, etil-, propil-, izopropil-, butil- vagy izobutilcsoport, vagy R^2 és R^3 jelentése etil- vagy izopropilcsoport és R^4 és R^5 jelentése metilcsoport,

R^1 jelentése etilcsoport és $R^2 - R^5$ egyidejűleg etil-, propil-, izopropil-, butil- vagy izobutilcsoport, vagy R^2 és R^3 etil- és R^4 és R^5 jelentése metilcsoport,

R^1 jelentése izopropilcsoport és R^2 és R^3 = izopropilcsoport és R^4 és R^5 jelentése metilcsoport,

R^1 jelentése butilcsoport és $R^2 - R^5$ egyidejűleg lehet etil-, izopropil- vagy butilcsoport,

R^1 jelentése izobutil- és $R^2 - R^5$ egyidejűleg etilcsoport,

R^1 jelentése pentil- és $R^2 - R^5$ egyidejűleg etil-, propil- vagy butilcsoport,

R^1 jelentése 1-terc-butil-1,1'-dimetil-propil- és $R^2 - R^5$ egyidejűleg etilcsoport, és

R^1 jelentése dodecilcsoport és $R^2 - R^5$ egyidejűleg butilcsoport.

A találmány kiterjed az (I) általános képletű vegyületek előállítására és oszteoporózis és hiperkalcémia megelőzésére és/vagy kezelésére szolgáló gyógyszerkészítményre is.

Dr. János (I) (II)



2901/95

KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY

18381

A

Képviselő:

Danubia Szabadalmi és

Védjegy Iroda Kft.

Budapest

**Imido-bisz-foszforsavak, eljárás a vegyületek előállítására
és alkalmazásuk**

Az oszteoporózis gyakran előforduló csontbetegség. Az oszteoporózis különböző formáinál a csontszövet erős vesztesége lép fel, úgy hogy végül elvesz a csont mechanikus stabilitása. Egészséges embereknél az a ráta, mellyel az oszteoklasztok és az oszteoblastok keletkeznek, úgy van kialakítva, hogy egyensúlyban van a csontképződés és a csontfelszívódás. Az oszteoporózisnál ez az egyensúly meg van zavarva, úgy hogy csontleépülésre kerül sor.

Az EP-A 0 354 806, EP-A 0 546 548 és EP-A 0 522 576 számú európai szabadalmi bejelentésekben leírják a bisz-foszforsavak alkalmazását csontbetegségek, mint például oszteoporózis kezelésére.

Riesel és munkatársai, Z. Anorg. Allg. Chem. 430, 227-233 (1977); Pinchuk és munkatársai, J. Gen. Chem. USSR, 45, 1975, 352-2534; Arbuzov és munkatársai, IZU Akad. Nauk. SSSR Ser. Khim., 1956, 953-957 és a DBP 10 41 044 számú szabadalmi bejelentésben leírják az imido-bisz-foszforsav-alkil-észterek szintézisét, és a 2 798 086 számú amerikai egyesült

~~Aktaszám: 82459-1023-KY/KmO /~~

államokbeli szabadalmi leírásból, valamint Arbuzov és munkatársai, IZU Akad. Nauk. SSSR Ser. Khim., 1954, 913-916 irodalmi helyről pedig az egyes imido-bisz-foszfonsav-alkil-észterek alkalmazása ismert inszekticidként.

A degeneratív végtag megbetegedések és osteoporózis kezelésére és egyidejű megelőzésére egyidejűleg csekély mellékhatás mellett kerestünk hatékony vegyületeket, és ezen törekvés közben meglepő módon azt találtuk, hogy a találmány szerinti imido-bisz-foszforsavak in vitro gátolják a kalcium felszabadulását hidroxil-apatitból.

A jelen találmány tehát (I) általános képletű vegyületekre, valamint ezek fiziológiailag elfogadható sóira vonatkozik, ahol R^1 jelentése szénatomos 1 - 10 alkil-, 1 - 8 szénatomos alkanoil-, 6 - 10 szénatomos aril- vagy Het csoport, melyek 1-6-szorosan lehetnek szubsztituálva halogénatommal, hidroxil-, amino-, $-NH-CO-R^7$, $-O-CO-R^7$ és $-N-(R^8)_2$ csoporttal, ahol

R^7 jelentése 1 - 6 szénatomos alkilcsoport és R^8 egymástól függetlenül lehet hidrogénatom vagy 1 - 3 szénatomos alkilcsoport, vagy

(II) általános képletű csoport, ahol

n értéke 3 - 10 közötti egész szám,

m értéke 0 és 3 közötti egész szám,

R^6 jelentése egymástól függetlenül 1 - 6 szénatomos alkilcsoport, amely adott esetben 1-6-szor szubsztituálva lehet halogénatommal vagy $-NH-CO-R^7$ csoporttal, ahol az R^7 jelentése 1 - 6 szénatomos alkilcsoport, és

X jelentése nincs jelen vagy 1 - 10 szénatomos alkilcsoport, és

R^2 , R^3 , R^4 és R^5 egymástól függetlenül lehet hidrogénatom, 1 - 5 szénatomos alkilcsoport, lítium, nátrium, káliumatom vagy $Si(R)$, ahol R 1 - 5 szénatomos alkilcsoportot jelent, kivételt képeznek azok az (I) általános képletű vegyületek, amelyeknél

R^1 jelentése metilcsoport,

R^2 - R^5 jelentése metil-, etil-, propil-, izopropil-, butil- vagy izobutilcsoport, vagy R^2 és R^3 jelentése etil- vagy izopropilcsoport és R^4 és R^5 jelentése metilcsoport,

R^1 jelentése etilcsoport és R^2 - R^5 egyidejűleg etil-, propil-, izopropil-, butil- vagy izobutilcsoport, vagy R^2 és R^3 etil- és R^4 és R^5 jelentése metilcsoport,

R^1 jelentése izopropilcsoport és R^2 és R^3 = izopropilcsoport és R^4 és R^5 jelentése metilcsoport,

R^1 jelentése butilcsoport és R^2 - R^5 egyidejűleg lehet etil-, izopropil- vagy butilcsoport,

R^1 jelentése izobutil- és R^2 - R^5 egyidejűleg etilcsoport,

R^1 jelentése pentil- és R^2 - R^5 egyidejűleg etil-, propil- vagy butilcsoport,

R^1 jelentése 1-terc-butil-1,1'-dimetil-propil- és R^2 - R^5 egyidejűleg etilcsoport, és

R^1 jelentése dodecilcsoport és R^2 - R^5 egyidejűleg butilcsoport.

(II) általános képletű csoporton például értünk ciklopropil-, ciklobutil-, ciklopentil-, ciklohexil-, cikloheptil-, ciklooktil-, ciklononil- vagy ciklodecil-csoportot, melyek adott esetben egy

...vagy több - 1 - 6 szénatomos alkilcsoporttal lehetnek szubsztituálva.

Het jelentése monociklusos 5-6-tagú vagy biciklusos 8-10-tagú telített vagy telítetlen vagy részben telítetlen heterociklusos 1 - 3 azonos vagy különböző heteroatomot, mégpedig oxigén-, kénatomot és/vagy nitrogénatomot tartalmazó heterociklusos csoport. Het előnyösen 1 - 2 nitrogénatomot tartalmaz.

Monociklusos, heterociklusos csoportok lehetnek például: pirrol-, pirrolin-, pirrolidin-, piridin-, tetrahidropiridin-, piperidin-, pirazol-, imidazol-, pirazolin-, imidazolin-, pirazolidin-, imidazolidin-, piridazin-, pirimidin-, pirazin-, piperazin-, oxazol-, oxazolin-, oxazolidin-, izoxazol-, izoxazolin-, izoxazolidin-, morfolin-, tiazol-, izotiazol-, tiazolin-, izotiazolin-, tiazin-, furán-, tetrahydrofurán-, tiofén-, tiolán-, dioxán-, pirán-, tiopirán-, 1,3-dioxolén-, 1,2-oxatiolán, 1,2,3-triazol-, 1,2,4-triazol-, 1,2,4-tiadiazol-, 1,3,4-tiadiazol-, 1,3,5-, 1,2,4- és 1,2,3-triazin-csoport. Előnyösek a pirrol-, pirrolin-, pirrolidin-, piridin-, tetrahidropiridin-, piperidin-, pirazol-, imidazol-, pirazolin-, imidazolin-, pirazolidin-, imidazolidin-, piridazin-, pirimidin-, pirazin-, piperazin-, morfolin- és 1,3,5-triazincsoportok.

A biciklusos heterociklusos csoportok lehetnek például a következők: benztiofén-, benzofurán-, indol-, izoindol-, indolizin-, benzimidazol-, kinolin-, izokinolin-, ftalazin-, kinoxalin-, kinazolin-, cinnolin-, kromán-, 4H-kromén-, kumaron-, tionaftén-, pirrolo[1,5-a]pirimidin, imidazo[2,1-a]oxazol, purin és pteridin-csoportok.

Az alkilcsoport egyenes vagy elágazó láncú lehet, ugyanez vonatkozik az ebből leszármaztatható csoportokra, például az alkanoil-csoportra.

Ha nem adjuk meg külön, akkor a halogén lehet klór-, bróm-, jód- vagy fluoratom, előnyösen fluor-, klór- vagy bróm-atom.

Előnyösek azok az (I) általános képletű vegyületek, amelyekben

R^1 jelentése 1 - 10 szénatomos alkil-, 1 - 8 szénatomos alkanoil-, 6 - 10 szénatomos arilcsoport vagy 1 vagy 2 nitrogénatomos Het, amely 1-6-szor szubsztituálva lehet az alábbi csoportokkal:

halogénatom, hidroxil-, amino-, $-NH-CO-R^7$, $-O-CO-R^7$ vagy $-N-(R^8)_2$ csoport, ahol

R^7 lehet 1 - 6 szénatomos alkilcsoport és R^8 egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1 - 3 szénatomos alkilcsoport, vagy

(II) általános képletű csoport, amelyben

n értéke 3 - 10 közötti egész szám,

m értéke 1,

R^6 jelentése adott esetben 1-6-szor halogénatommal vagy $-NH-CO-R^7$ csoporttal szubsztituált 1 - 6 szénatomos alkilcsoport, ahol R^7 jelentése 1 - 6 szénatomos alkilcsoportot jelent, és

X nincs jelen vagy 1 - 10 szénatomos alkilcsoport, és

R^2 és R^3 , R^4 és R^5 jelentése hidrogénatom, lítium, nátriumatom vagy 1 - 5 szénatomos alkilcsoport,

kivéve azokat az (I) általános képletű vegyületeket, ahol

- R^1 jelentése metilcsoport, és $R^2 - R^5$ jelentése metil-, etil-, propil-, izopropil-, butil- vagy izobutilcsoport, vagy R^2 és R^3 jelentése etil- vagy izopropilcsoport, R^4 és R^5 jelentése metilcsoport,
- R^1 jelentése etilcsoport és $R^2 - R^5$ egyidejűleg etil-, propil-, izopropil-, butil- vagy izobutilcsoport, vagy R^2 és R^3 etilcsoport és R^4 és R^5 jelentése metilcsoport,
- R^1 jelentése izopropilcsoport és R^2 és $R^3 =$ izopropilcsoport, R^4 és R^5 jelentése metilcsoport,
- R^1 jelentése butilcsoport és $R^2 - R^5$ egyidejűleg etil-, izopropil- vagy butilcsoport,
- R^1 jelentése izobutil- és $R^2 - R^5$ egyidejűleg etilcsoport,
- R^1 jelentése pentilcsoport és $R^2 - R^5$ egyidejűleg etil-, propil- vagy butilcsoport, és
- R^1 jelentése 1-terc-butil-1,1'-dimetil-propil- és $R^2 - R^5$ jelentése egyidejűleg etilcsoport.

Különösen előnyösek azok az (I) általános képletű vegyületek, ahol

n értéke 7, 8, 9 vagy 10,

m értéke 1,

R^1 jelentése 1 - 5 szénatomos alkil-, fenil-, naftil- vagy piperidinil-, pirrolidinil-, piperazinil-, piridinil-, morfolinil-, imidazol- vagy pirazolcsoport,

R^2 , R^3 , R^4 és R^5 egyidejűleg hidrogén-, nátrium- vagy lítiumatom.

Különösen előnyösek az alábbi vegyületek:

N-cikloheptil-imido-bisz-foszforsav-tetraetil-észter,

N-[2-(N',N'-diizopropil-amino)-etil]-imido-bisz-foszforsav-tetraetil-észter,
N-[2-(N'-morfolino)-etil]-imido-bisz-foszforsav-tetraetil-észter,
N-[2-(2-piridil)-etil]-imido-bisz-foszforsav-tetraetil-észter,
N-[3-(N'-morfolino)-propil]-imido-bisz-foszforsav-tetraetil-észter,
N-ciklohexil-imido-bisz-foszforsav-tetraetil-észter,
N-[1-(ciklohexil)-etil]-imido-bisz-foszforsav-tetraetil-észter,
N-heptil-imido-bisz-foszforsav-tetraetil-észter,
N-benzil-imido-bisz-foszforsav-tetraetil-észter,
N-benzil-imido-foszforsav,
N-[2-(N',N'-diizopropil-amino)-etil]-imido-bisz-foszforsav,
N-[2-(N'-morfolino)-etil]-imido-bisz-foszforsav,
N-[2-(2-piridil)-etil]-imido-bisz-foszforsav,
N-[3-(N'-morfolino)-propil]-imido-bisz-foszforsav,
N-cikloheptil-imido-bisz-foszforsav-tetralítium,
N-ciklohexil-imido-bisz-foszforsav-tetralítium,
N-[1-(ciklohexil)-etil]-imido-bisz-foszforsav-tetralítium,
N-heptil-imido-bisz-foszforsav-tetralítium,
N-benzil-imido-bisz-foszforsav-tetralítium,
N-[2-(N,N'-diizopropil-amino)-etil]-imido-bisz-foszforsav-tetralítium,
N-[2-(N,N'-dibutil-amino)-etil]-imido-bisz-foszforsav-tetralítium.

Az (I) általános képletű vegyületek megfelelő fiziológiailag elfogadható sói például az alkáli-, alkáliföldfém- vagy ammóniumsók, valamint a fiziológiailag elfogadható szerves ammónium- vagy trietil-amin-bázisok sói.

A találmány kiterjed az (I) általános képletű vegyületek és fiziológiailag elfogadható sói előállítására, ahol

R^1 jelentése 1 - 10 szénatomos alkil-, 1 - 8 szénatomos alkanoil-, 6 - 10 szénatomos aril- vagy Het csoport, amelyek 1-6-szor lehetnek szubsztituálva halogénatommal, hidroxil-, amino-, $-NH-CO-R^7$, $-O-CO-R^7$ vagy $-N-(R^8)_2$ csoporttal, ahol

R^7 jelentése 1 - 6 szénatomos alkilcsoport és R^8 egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1 - 3 szénatomos alkilcsoport, vagy

(II) általános képletű csoport, ahol

n értéke 3 - 10 közötti egész szám,

m értéke 0 és 3 közötti egész szám,

R^6 jelentése egymástól függetlenül adott esetben 1-6-szor halogénatommal vagy $-NH-CO-R^7$ csoporttal szubsztituált 1 - 6 szénatomos alkilcsoport, ahol az R^7 jelentése 1 - 6 szénatomos alkilcsoport, és

X jelentése nincs jelen vagy 1 - 10 szénatomos alkilcsoport, és

R^2 , R^3 , R^4 és R^5 egymástól függetlenül lehet hidrogénatom, 1 - 5 szénatomos alkilcsoport, lítium-, nátrium-, vagy káliumsó vagy $Si(R)$, ahol R 1 - 5 szénatomos alkilcsoport,

oly módon, hogy

a) egy (III) általános képletű imido-bisz-foszforsav-alkil-észtert, amely előállítható L.K. Nikonorova és munkatársai, J. Gen. Chem. USSR 46, 1976, 1012-1014 szerint leírt eljárással, ahol

R^1 jelentése a fenti, és

R^2 , R^3 , R^4 és R^5 jelentése 1 - 5 szénatomos alkilcsoport,

- egy oxigén átvivőszerral (I) általános képletű vegyületté reagáltatunk,
- b) adott esetben az így kapott vegyületeket inert oldószerben alkil-halogén-szilán segítségével imido-bisz-foszforsav-tetra-trimetil-szilil-észterré reagáltatjuk, és
 - c) ezt követően adott esetben hidrolizáljuk, vagy egy bázikus só segítségével megfelelő sóvá alakítjuk.

Az a) reakciólépésben úgy járunk el, hogy a (III) általános képletű vegyületet ekvimoláris mennyiségben vagy legfeljebb 70 %-os (35 %-os) hidrogén-peroxid felesleggel alkoholban, például metanolban, etanolban, n-propanolban, izopropanolban, n-butanolban vagy izobutanolban reagáltatunk a megfelelő (I) általános képletű N-szubsztituált imido-bisz-foszforsav-tetraalkil-észterré. A reakció hőmérséklete $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ és $+70\text{ }^{\circ}\text{C}$, különösen $30\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on van. A reakcióidő 15 perc és 4 óra között, előnyösen 1 - 3 óra között változik. A kapott nyertermékeket desztillációval kristályosítással vagy preparatív oszlopkromatográfiásan tisztíthatjuk.

A b) reakciólépésnél legjobb, ha úgy járunk el, hogy az a) reakciólépésben kapott vegyületeket mintegy 4-6-szoros alkilszilán felesleggel, például klór-, bróm- vagy jód-trimetil-szilánnal reagáltatunk. Oldószerként használhatunk toluolt, orto-, meta- vagy para-xilolt, klórbenzolt vagy acetonitrilt, előnyösen acetonitrilt, és az oldószert szárítva alkalmazhatjuk. A reakció hőmérséklete $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ és $70\text{ }^{\circ}\text{C}$, előnyösen $20 - 30\text{ }^{\circ}\text{C}$ között változik. A reakcióidő 1 óra és 24 óra között, előnyösen 4 és 18 óra között változhat. Ezt követően az oldószert és a szilán fe-

lesleget vákuumban eltávolítjuk, maradékként kapjuk a kívánt (I) általános képletű terméket.

A c) reakciólépésnél legjobb, ha úgy járunk el, hogy a b) reakciólépésben kapott vegyületeket oldószerben, például alkoholban, előnyösen metanolban, etanolban, n-propanolban, izopropanolban, n-butanolban vagy izobutanolban, különösen előnyösen metanolban, etanolban vagy izopropanolban oldjuk, és az (I) általános képletű vegyület kristályosításáig 10 - 30, előnyösen 25 °C-on állni hagyjuk, vagy 4 - 100 mólekvivalens, előnyösen 4 - 20 mólekvivalens vizet adunk az oldathoz 10 - 30, előnyösen 25 °C-on, és a vegyület kristályosodásáig állni hagyjuk. Az így kapott vegyületeket ezután inert oldószerben, például n-hexánban, n-heptánban, metil-ciklohexánban 40 - 60 °C-on forró petroléterben, előnyösen n-hexánban vagy 40 - 60 °C-on forró petroléterben szuszpendáljuk, és leszűrjük, vagy a b) reakciólépés után kapott vegyületeket közvetlenül oldószerben oldjuk, például n-hexánban, n-heptánban, metil-ciklohexánban vagy 40 - 60 °C-on forró petroléterben, előnyösen n-hexánban vagy 40 - 60 °C-on forró petroléterben. Ehhez az oldathoz 4 - 10 mólekvivalens, előnyösen 4 mólekvivalens alkáli-alkoholátot, például lítium-metanolátot, nátrium-metanolátot, kálium-metanolátot, előnyösen lítium-metanolátot, nátrium-metanolátot vagy kálium-metanolátot, különösen előnyösen lítium-metanolátot vagy nátrium-metanolátot adagolunk alkoholban, például metanolban vagy etanolban, előnyösen metanolban oldva. A reakció hőmérséklete -10 és +40, előnyösen -5 °C és +35 °C között van. A reakcióidő lehet 1 - 20 óráig,

előnyösen 1 - 14 óráig. Az (I) általános képletű vegyületek rendszerint nagy tisztaságban kristályosodnak ki az oldatból.

A találmány kiterjed gyógyszerkészítményekre is, melyek legalább egy (I) általános képletű vegyületet és/vagy legalább egy fiziológiailag elfogadható sóját tartalmazzák gyógyászatilag megfelelő és fiziológiailag elfogadható segéd- és hordozóanyagok, hígítószeres és/vagy más hatóanyagok mellett.

A találmány kiterjed továbbá az (I) általános képletű vegyületek és fiziológiailag elfogadható sói alkalmazására osteoporózis és hiperkalcémia, különösen osteoporózis kezelésére és megelőzésére.

A találmány szerinti gyógyszerkészítményeket adagolhatjuk intravénásan, intramuszkulárisan, intraperitoneálisan, szubkután, intraartikulárisan, periartikulárisan, rektálisan vagy orálisan.

A találmány szerinti gyógyszerkészítményeket a degeneratív végtag megbetegedések kezelésére úgy állítjuk elő, hogy legalább egy (I) általános képletű vegyületet és/vagy fiziológiailag elfogadható sóját adott esetben további segéd- és/vagy hordozóanyagok jelenlétében megfelelő kisserelési formává alakítunk, és a segéd- és hordozóanyagokat választhatjuk hordozószerekből, konzerválószeresekből és más szokásos segédanyagokból.

Az orális adagolási formákhoz például használhatunk segédanyagokat, mint keményítőt, például burgonya-, kukorica- vagy búzakeményítőt, cellulózt vagy ezek származékait. Különösen mikrokristályos cellulózt, szilícium-dioxidot, különböző cukrokat, például tejcukrot, magnézium-karbonátot és/vagy kal-

cium-foszfátokat, továbbá előnyös az orálisan adagolt adagolási formákhoz segédanyagokat adni, melyek javítják a gyógyszerek elviselhetőségét, például sleimképzők és gyanták. Jobb tűrőképesség céljából a gyógyszereket adagolhatjuk gyomorsavban oldhatatlan kapszulák formájában is. Ezenkívül előnyös lehet az adagolási formákhoz, illetve a kombinációs készítmények egy komponenséhez retardálószer hozzáadni, adott esetben permeábilis membránok formájában, mint amilyenek a cellulóz vagy polisztirol gyanta bázisú vagy ioncserélő bázisú anyagok.

A találmány szerinti gyógyszerkészítmények alkalmazandó dózisa különböző tényezők függvénye, ilyenek a gyógyszer adagolási formái, a beteg állapota, testsúlya és a betegség súlyossága. A találmány szerinti gyógyszer napi dózisa körülbelül 5000 mg, és ezt mindenesetre csak rövid ideig lehet túllépni. Előnyös például a 10 - 2500 mg egy 70 kg-os átlagsúlyú embernél napi dózisként. A találmány szerinti gyógyszerkészítmény napi dózisának adagolását végezhetjük több kis dózisban vagy egyetlen adagolás során. Előnyös a napi 3 - 8 dózis adagolása.

A találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek hatékonyságát in vitro mutatjuk ki a következő kísérletben.

Hidroxil-apatit adszorpciós teszt [Shinoda és munkatársai, *Calcf. Tissue Int.*, 35. kötet, 87-99 (1983)]:

65 mg hidroxil-apatitot szuszpendálunk 200 ml 0,01 mólos pH 7-es barbital pufferban, amely 0,115 mol kálium-kloridot tartalmaz, és az elegyet 37 °C-on keverjük 24 óra hosszat. Ezt követően 1 mol hidroxil-apatitra 0,075 mol tesztvegyületet hozzáadunk a kiegyensúlyozott szuszpenzióhoz, és további 2 óra

hosszat keverjük. A szuszpenziót 0,45 μm pórusnagyságú szűrőn keresztül hozzáadjuk, a hidroxil-apatitot lekaparjuk a szűrőről, majd ismét 75 ml ugyanilyen barbitál pufferban szuszpendáljuk és 37 °C-on keverjük. 1 óra múlva a puffer kalcium koncentrációját meghatározzuk egy automatikus kalcium koncentráció analizátorral (Hitachi 7050 modell). Ebből az értékből kiszámítjuk a tesztvegyületekre a kalcium felszabadulást gátló hatást. Minden vegyületnél háromszor megismételjük a meghatározást. Standardként a metán-difoszfonsav értékét adjuk meg.

Az eredményeket az 1. táblázatban foglaljuk össze.

1. táblázat

Vegyület	Kalcium-koncentráció (mg/dl)
Kontroll	0,663 $\pm$ 0,008
Metán-difoszfonsav	0,537 $\pm$ 0,010 *
18. példa	0,603 $\pm$ 0,006 *
20. példa	0,607 $\pm$ 0,006 *
21. példa	0,553 $\pm$ 0,010 *
22. példa	0,513 $\pm$ 0,010 *

* szignifikáns különbség: 1 %

Valamennyi vegyület szignifikánsan gátolta a kalcium-felszabadulást a hidroxil-apatitból.

Példák

1) N-Cikloheptil-imido-bisz-foszforsav-tetraetil-észter

a) N-Cikloheptil-imido-biszfoszforossav-tetraetil-észter

8 g, 71 mmol cikloheptil-amint és 14,8 g, 142 mmol trietil-amint 0 °C hőmérsékleten 80 ml diklór-metánban összekeverünk. Ehhez hozzácsepegtetünk 0 °C-on 20 ml diklór-metánban

oldott 22 g, 142 mmol foszforossav-dietil-észter-monokloridot. Az adagolás befejezése után az oldatot hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni, és egész éjjel keverjük. Ezt követően leszűrjük a keletkezett sót, és 16,5 g, 85 % trietil-amin-hidrokloridot izolálunk. A további hidroklorid izolálásához az oldatot -30 °C-on 4 óra hosszat hűtjük. Az ismét kiváló hidrokloridot perliten keresztül leszívátjuk, és az oldatot 12 mbar-nál bepároljuk. Ily módon 20,7 g N-cikloheptil-imido-bisz-foszforossav-tetraetil-észtert kapunk nyerstermékként. [³¹P-NMR (CDCl₃): δ = 146,7 ppm]. A nyersterméket a b) pontban leírt módon közvetlenül tovább reagáltatjuk.

b) N-Cikloheptil-imido-bisz-foszforsav-tetraetil-észter

20,7 g a) pont szerinti 58 mmol nyersterméket feloldunk 150 ml metanolban, és hozzácsepegtetjük 22 g, körülbelül 50 %-os feleslegben lévő 35 %-os hidrogén-peroxid oldat 100 ml metanollal készített oldatához, úgy, hogy a reakció hőmérséklete 30 °C fölé ne emelkedjen. A csepegtetés befejezése után 1 órát keverjük, a 200 ml metanolt vákuumban 12 mbar-nál eltávolítjuk, nem pároljuk szárazra. A maradékot felvesszük 200 ml diklór-metánban, és háromszor extraháljuk egyenként 80 ml vízzel. A diklór-metán fázist nátrium-szulfát felett szárítjuk, 12 mbar-nál bepároljuk. 18 g nyersterméket kapunk olaj formájában, melyet desztillációs tisztítunk.

C₁₅H₃₃NO₆P₂ (385,4),

kitermelés: 10,0 g (44,1 %),

forráspont: 137-139 °C/0,06 mbar;

MS: (FAB) 386 (70) M⁺, 290 (30) [M-cikloheptil]⁺;

Elemanalízis a $C_{15}H_{33}NO_6P_2$ képlet alapján:

Számított: C % = 46,8; H % = 8,6; N % = 3,6;

Talált: C % = 46,9; H % = 8,4; N % = 3,7.

1H -NMR ($CDCl_3$): δ = 1,35 (t, $^3J_{HH}$ = 7,0 Hz, 12 H), 1,40-1,50 (m, 2H); 1,50-1,60 (m, 4H); 1,67-1,79 (m, 2H); 1,84-1,96 (m, 2H); 2,20-2,35 (m, 2H); 3,58 (m, 1H); 4,13 (m, 8H) ppm;

^{13}C -NMR ($CDCl_3$): δ = 16,0 ($CH_3(OEt)$), 25,5 (CH_2), 26,9 (CH_2), 34,8 (CH_2), 61,9 (CH), 62,8 ($CH_2(OEt)$) ppm;

^{31}P -NMR ($CDCl_3$): δ = 3,55 ppm.

Az alábbi 2-10. példa szerinti vegyületeket analóg állítjuk elő. A nem desztillációsán tisztítható vegyületeknél a tisztítás preparatív oszlopkromatográfiásan történik.

2. példa

N-Butil-imido-bisz-foszforsav-tetraetil-észter

$C_{12}H_{29}NO_6P_2$ (345,3), kitermelés: 15,5 g (84,7 %),

forráspont: 120-123 °C/0,1 mbar;

MS: (FAB) 345 (70) M^+ ;

Elemanalízis a $C_{12}H_{29}NO_6P_2$ képlet alapján:

Számított: C % = 41,7; H % = 8,4; N % = 4,1;

Talált: C % = 41,7; H % = 8,4; N % = 4,8.

1H -NMR ($CDCl_3$): δ = 0,93 (t, $^3J_{HH}$ = 7,3 Hz, 3H), 1,30 (m, 2H); 1,35 (t, $^3J_{HH}$ = 7,0 Hz, 12H), 1,69 (m, 2H); 3,31 (m, 2H); 4,15 (m, 8H) ppm;

^{13}C -NMR ($CDCl_3$): δ = 13,60 (CH_3), 15,96 ($CH_3(OEt)$), 19,81 (CH_2), 32,95 (CH_2), 47,57 (CH_2), 63,08 ($CH_2(OEt)$) ppm;

^{31}P -NMR ($CDCl_3$): δ = 3,98 ppm.

3. példa**N-[2-(N',N'-Diizopropil-amino)-etil]-imido-bisz-foszforsav-tetraetil-észter**

A nyersterméket aceton/kovasavgél oszlopon tisztítjuk.

$C_{16}H_{38}N_2O_6P_2$ (416,5),

Kitermelés: 14,9 g (71,2 %),

MS: (FAB) 416 (60) M^+ ;

1H -NMR ($CDCl_3$): δ = 1,03 (d, $^3J_{HH}$ = 6,4 Hz, 12H), 1,36 (t, $^3J_{HH}$ = 7,0 Hz, 12H), 2,67 (m, 2H); 2,98 (m, $^3J_{HH}$ = 6,4 Hz, 2H), 3,24 (m, 2H); 4,15 (m, 8H) ppm;

^{13}C -NMR ($CDCl_3$): δ = 16,00 ($CH_3(OEt)$), 20,66 (CH_3), 45,69 (CH_2), 48,64 (CH_2), 49,62 (CH), 63,14 ($CH_2(OEt)$) ppm;

^{31}P -NMR ($CDCl_3$): δ = 4,33 ppm.

4. példa**N-[2-(N'-Morfolino)-etil]-imido-bisz-foszforsav-etil-észter**

A nyersterméket etil-acetát/etanol 1:1 arányú elegyével kovasavgél oszlopon tisztítjuk.

$C_{14}H_{32}N_2O_7P_2$ (402,4)

Kitermelés: 11,3 g (40,1 %);

MS: (FAB) 402 (70) M^+ ;

1H -NMR ($CDCl_3$): δ = 1,36 (t, $^3J_{HH}$ = 7,0 Hz, 12H), 2,52 (m, 4H); 2,63 (m, 2H); 3,48 (m, 2H); 3,68 (m, 4H); 4,16 (m, 8H) ppm;

^{31}P -NMR ($CDCl_3$): δ = 4,54 ppm.

5. példa**N-[2-(2-Piridil)-etil]-imido-bisz-foszforsav-tetraetil-észter**

A nyersterméket etil-acetát/etanol 1:1 arányú elegyével kovasavgél oszlopon tisztítjuk.

$C_{15}H_{28}N_2O_6P_2$ (394,4),

Kitermelés: 14,7 g (53,3 %);

1H -NMR ($CDCl_3$): δ = 1,37 (t, $^3J_{HH}$ = 7,0 Hz, 12H), 3,22 (m, 2H); 3,73 (m, 2H); 4,18 (m, 8H); 7,12 (m, 1H); 7,23 (m, 1H); 7,59 (m, 1H); 8,52 (m, 1H) ppm;

^{31}P -NMR ($CDCl_3$): δ = 4,24 ppm.

6. példa

N-[3-(N'-Morfolino)-propil]-imido-bisz-foszforsav-tetraetil-észter

A nyersterméket etil-acetát/etanol 1:1 arányú elegyével kovasavgél oszlopon tisztítjuk.

$C_{15}H_{34}N_2O_7P_2$ (416,4),

Kitermelés: 14,9 g (54,5 %);

1H -NMR ($CDCl_3$): δ 1,35 (t, $^3J_{HH}$ = 7,0 Hz, 12H), 1,91 (m, 2H); 2,35 (t, 2H); 2,43 (m, 4H); 3,39 (m, 2H); 3,70 (m, 4H); 4,14 (m, 8H) ppm;

^{31}P -NMR ($CDCl_3$): δ = 4,46 ppm.

7. példa

N-Ciklohexil-imido-bisz-foszforsav-tetraetil-észter

$C_{14}H_{31}NO_6P_2$ (371,4),

Kitermelés: 18 g (69,4 %).

Forráspont: 136 °C/1 mbar;

1H -NMR ($CDCl_3$): δ = 1,20 (m, 4H); 1,34 (t, $^3J_{HH}$ = 7,0 Hz, 12H), 1,80 (m, 4H); 2,16 (m, 2H); 3,50 (m, $^3J_{HH}$ = 19,1 Hz, 1H), 4,13 (m, 8H) ppm;

^{31}P -NMR ($CDCl_3$): δ = 4,08 ppm.

8. példa**N-[1-(Ciklohexil)-etil]-imido-bisz-foszforsav-tetraetil-
-észter**

$C_{16}H_{35}NO_6P_2$ (399,3),

Forráspont: 142 °C/1 mbar,

Kitermelés: 19,7 g (69,8 %);

1H -NMR ($CDCl_3$): δ = 1,19 (m, 4H); 1,34 (t, $^3J_{HH}$ = 7,0 Hz, 12H),
1,42 (d, 3H); 1,69 (m, 4H); 2,06 (m, 2H); 3,51 (m, 1H); 4,05 (m,
1H); 4,13 (m, 8H) ppm;

^{31}P -NMR ($CDCl_3$): δ = 4,75 ppm.

9. példa**N-Heptil-imido-bisz-foszforsav-tetraetil-észter**

$C_{15}H_{35}NO_6P_2$ (387,4);

Kitermelés: 29 g (56 %),

Forráspont: 147-150 °C/0,15 mbar;

1H -NMR ($CDCl_3$): δ = 0,88 (t, 3H); 1,28 (m, 8H); 1,35 (t, $^3J_{HH}$ =
7,0 Hz, 12H), 1,69 (m, 2H); 3,30 (m, 2H); 4,15 (m, 8H) ppm;

^{31}P -NMR ($CDCl_3$): δ = 4,24 ppm.

10. példa**N-Benzil-imido-bisz-foszforsav-tetraetil-észter**

A feldolgozásnál a könnyen forró részeket 130 °C-on 10^{-3} mbar-nál eltávolítjuk, és így tiszta formában kapjuk az N-benzil-imido-bisz-foszforsav-tetraetil-észtert.

$C_{15}H_{27}NO_6P_2$ (379,3)

Kitermelés: 17,1 g (86,3 %);

1H -NMR ($CDCl_3$): δ = 1,21 (t, $^3J_{HH}$ = 7,0 Hz, 12H), 4,08 (m, 8H);
4,56 (t, $^3J_{HH}$ = 12,5 Hz, 2H), 7,29 (m, 3H); 7,53 (m, 2H) ppm;

^{31}P -NMR ($CDCl_3$): δ = 3,98 ppm.

11. példa

N-[2-(N',N'-Diizopropil-amino)-etil]-imido-bisz-foszforsav

a) N-[2-(N',N'-Diizopropil-amino)-etil]-imido-bisz-foszforsav-tetra-trimetil-szilil-észter

2,2 g (5,3 mmol) N-[2-(N',N'-diizopropil-amino)-etil]-imido-bisz-foszforsav-tetraetil-észtert 30 ml vízmentes acetonitrilben oldunk. Az oldathoz 1 órán belül 25 °C-on hozzáadunk 4,9 g, 4,2 ml, 31,8 mmól bróm-trimetil-szilánt. A reakciót ezt követően 18 óra hosszat ezen a hőmérsékleten keverjük, majd a reakció végén az oldószert és a bróm-trimetil-szilán feleslegét 0,06 mbar nyomáson 40 °C-on leszívadjuk. A maradék viaszszerű anyag.

b) N-[2-(N',N'-Diizopropil-amino)-etil]-imido-bisz-foszforsav

1,5 g, 0,76 mmol a) pont szerinti szilil-észtert feloldunk 30 ml izopropanolban, majd hozzácsepegtetünk 2,1 ml, 120 ml vizet, és 4 óra hosszat keverjük 25 °C-on. Hozzáadunk 20 ml etil-acetátot és 1 hétig hagyjuk kristályosodni. A kivált kristályokat védőgázban leszívadjuk és 0,06 mbar-nál 25 °C-on szárítjuk.

$C_8H_{22}N_2O_6P_2$ (304,1),

Kitermelés: 420 mg (26,3 %).

Olvadáspont: 143 °C;

MS: (FAB) 304 (90) M⁺;

Elemanalízis (3H₂O):

Számított: C % = 26,8; H % = 7,8; N % = 7,8;

Talált: C % = 27,1; H % = 6,8; N % = 7,7.

¹H-NMR (D₂O): δ = 1,36 (dd, ³J_{HH} = 6,6 Hz, 12H), 3,29 (t, 2H);

3,62 (tt, ³J_{PH} = 13,5 Hz, 2H), 3,73 (m, 2H) ppm;

^{31}P -NMR (D_2O): $\delta = 3,88$ ppm.

12. példa

N-[2-(N'-Morfolino)-etil]-imido-bisz-foszforsav

a) N-[2-(N'-Morfolino)-etil]-imido-bisz-foszforsav-tetra-metil-szilil-észter

2,12 g, 5,26 mmol N-[2-(N'-morfolino)-etil]-imido-bisz-foszforsav-tetraetil-észtert a 11a. pont alatt leírt módon reagáltatunk.

b) N-[2-(N'-Morfolino)-etil]-imido-bisz-foszforsav

Az a) pont szerint kapott maradékhoz 30 ml metanolt adunk, és 2 órát keverjük 25 °C-on. A termék színtelen por formájában kikristályosodik. Az anyagot levegőn leszűrjük, 40-60 °C-on forró petroléterrel mossuk és levegőn szárítjuk.

$\text{C}_6\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_7\text{P}_2$ (290,2),

Kitermelés: 990 mg (64,7 %).

Olvadáspont: 203 °C;

MS (FAB): 290 (95) M^+ .

Elemanalízis a $\text{C}_6\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_7\text{P}_2$ képlet alapján:

Számított: C % = 24,8; H % = 5,5; N % = 9,4;

Talált: C % = 24,9; H % = 5,3; N % = 9,4.

^1H -NMR (D_2O): $\delta = 3,20$ (m, 2H); 3,36 (t, 2H); 3,60 (m, 2H); 3,62 (tt, $^3J_{\text{HH}} = 13,5$ Hz, 2H), 3,81 (m, 2H); 4,12 (m, 2H) ppm;

^{31}P -NMR (CDCl_3): $\delta = 3,32$ ppm.

13. példa**N-[2-(2-Piridil)-etil]-imido-bisz-foszforsav****a) N-[2-(2-Piridil)-etil]-imido-bisz-foszforsav-tetratrimetil-szilil-észter**

1,61 g, 5,26 mmol N-[2-(2-piridil)-etil]-imido-bisz-foszforsav-tetraetil-észtert a 11 a) pontban leírt módon reagáltatunk.

b) N-[2-(2-Piridil)-etil]-imido-bisz-foszforsav

Az a) pont szerint kapott maradékhoz 30 ml metanolt adunk, és 2 órát keverjük 25 °C-on, eközben a termék színtelen por formájában kikristályosodik. Levegőn leszűrjük, 40-60 °C-on forró petroléterrel mossuk és levegőn szárítjuk.

$C_7H_{12}N_2O_6P_2$ (282,1),

Kitermelés: 650 mg (46,6 %),

Olvadáspont: 186 °C;

MS (FAB): 282 (90) M^+ ;

Elemanalízis (1/2 H_2O):

Számított: C % = 28,8; H % = 4,5; N % = 9,6;

Talált: C % = 28,8; H % = 4,3; N % = 9,4.

1H -NMR (D_2O): δ = 3,39 (t, 2H); 3,65 (tt, $^3J_{PH}$ = 13,5 Hz, 2H),

7,88 (m, 1H); 7,96 (m, 1H); 8,47 (m, 1H); 8,63 (m, 1H) ppm;

^{31}P -NMR (D_2O): δ = 3,26 ppm.

14. példa**N-[3-(N'-Morfolino)-propil]-imido-bisz-foszforsav****a) N-[3-(N'-Morfolino)-propil]-imido-bisz-foszforsav-tetratrimetil-szilil-észter**

2,19 g, 5,3 mmol N-[3-(N'-morfolino)-propil]-imido-bisz-foszforsav-tetraetil-észtert a 11 a) pont szerinti részben leírt módon reagáltatunk.

b) N-[3-(N'-Morfolino)-propil]-imido-bisz-foszforsav

Az a) pont szerint kapott maradékhoz hozzáadunk 20 ml metanolt, és 2 órát keverjük 25 °C-on, közben a termék szintelen por formájában kikristályosodik. Az anyagot leszűrjük 10 ml metanollal, majd 10 ml petroléterrel (40-60 °C) mossuk és levegőn szárítjuk.

$C_7H_{18}N_2O_7P_2$ (304,2)

Kitermelés: 450 mg (31,3 %).

Olvadáspont: 75 °C;

MS (FAB): 304 (60) M^+ ;

1H -NMR (D_2O): δ = 2,09 (m, 2H); 3,14 (m, 2H); 3,26 (m, 2H); 3,39 (tt, $^3J_{PH}$ = 13,5 Hz, 2H), 3,53 (m, 2H); 3,81 (m, 2H); 4,12 (m, 2H) ppm;

^{31}P -NMR (D_2O): δ = 3,72 ppm.

15. példa**N-Cikloheptil-imido-bisz-foszforsav-tetralítium-só****a) N-Cikloheptil-imido-bisz-foszforsav-tetratrimetil-szilil-észter**

2,03 g, 5,26 mmol N-cikloheptil-imido-bisz-foszforsav-tetraetil-észtert a 11 a) pont szerinti módon reagáltatunk.

b) N-Cikloheptil-imido-bisz-foszforsav-tetralítium-só

A reakciót a 17 b) példában leírt módon hajtjuk végre.

$C_7H_{13}NO_6P_2Li_4$ (296,9),

Kitermelés: 1,7 g (77 %),

Olvadáspont: >230 °C.

Elemanalízis (4 CH₃OH):

Számított: C % = 31,0; H % = 6,8; N % = 3,3;

Talált: C % = 31,8; H % = 6,2; N % = 3,8.

¹H-NMR: δ = 1,34-1,68 (m, 8H); 1,82-2,12 (m, 4H); 3,41 (m, ³J_{PH} = 20,8 Hz, 1H) ppm;

³¹P-NMR (D₂O): δ = 8,01 ppm.

16. példa**N-Ciklohexil-imido-bisz-foszforsav-tetralítiumsó****a) N-Ciklohexil-imido-bisz-foszforsav-tetraetimetil-szilil-észter**

1,95 g, 5,26 mmol N-ciklohexil-imido-bisz-foszforsav-tetraetil-észtert a 11 a) pontban leírt módon reagáltatunk.

b) N-Ciklohexil-imido-bisz-foszforsav-tetralítium-só

A reakciót a 17 b) pont alatt leírt módon hajtjuk végre.

$C_6H_{11}NO_6P_2Li_4$ (282,8),

Kitermelés: 1,8 g (90 %).

Olvadáspont: >230 °C.

Elemanalízis (3 CH₃OH):

Számított: C % = 28,5; H % = 6,1; N % = 3,7;

Talált: C % = 28,8; H % = 5,7; N % = 3,8.

¹H-NMR (D₂O): δ = 1,00-1,33 (m, 3H); 1,53 (m, 1H); 1,74 (m, 4H); 1,94 (m, 2H); 3,27 (m, ³J_{PH} = 21,0 Hz, 1H) ppm;

^{31}P -NMR (D_2O): $\delta = 7,96$ ppm.

17. példa

N-(1-Ciklohexil)-etil]-imido-bisz-foszforsav-tetralítium-só

a) N-[1-(Ciklohexil)-etil]-imido-bisz-foszforsav-tetratrimetil-szilil-észter

1,05 g, 2,63 mmol N-[1-(ciklohexil)-etil]-imido-bisz-foszforsav-tetraetil-észtert a 11 a) pontban leírt módon reagáltatjuk.

b) N-[1-(Ciklohexil)-etil]-imido-bisz-foszforsav-tetralítium-só

Az a) pont szerinti maradékot 15 ml 40-60 °C-on forró petroléterben felvesszük, és 0 °C-ra lehűtjük. Az oldathoz 3 ml metanolban oldott 0,4 g lítium-metilátot adunk, további 1 órát 0 °C-on keverjük, majd 12 óra hosszat keverjük 25 °C-on. Gélyszerű csapadék keletkezik. A petrolétert 0,06 mbar-on 25 °C-on ledesztilláljuk, a maradékot felvesszük 15 ml metanolban és még egy órát keverjük 25 °C-on. A csapadék leszűrése után ismét hozzáadunk 15 ml 40-60 °C-on forró petrolétert, kikeverjük és újból leszűrjük. Színtelen port kapunk, amelyet 0,06 mbar-on 25 °C-on szárítunk.

$\text{C}_8\text{H}_{15}\text{NO}_6\text{P}_2\text{Li}_4$ (310,8),

Kitermelés: 890 mg (90 %).

Olvadáspont: >230 °C.

Elemanalízis (2 CH_3OH):

Számított: C % = 32,0; H % = 6,2; N % = 3,7;

Talált: C % = 32,6; H % = 6,0; N % = 3,8.

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O): $\delta = 0,8$ (m, 2H); 1,17 (m, 2H); 1,28 (d, 3H); 1,55-1,95 (m, 6H); 2,21 (m, 1H); 3,13 (m, $^3J_{\text{PH}} = 20,2$ Hz, 1H) ppm;
 $^{31}\text{P-NMR}$ (D_2O): $\delta = 8,04$ ppm.

18. példa

N-Heptil-imido-bisz-foszforsav-tetralítium-só

a) N-Heptil-imido-bisz-foszforsav-tetratrimetil-szilil-észter

1,02 g, 2,63 mmol N-heptil-imido-bisz-foszforsav-tetraetil-észtert a 11 a) pontban leírt módon reagáltatunk.

b) N-Heptil-imido-bisz-foszforsav-tetralítium-só

A reakciót a 17 b) pontban leírt módon hajtjuk végre. A terméket kristályosodásig 15 ml metanolban felvesszük, leszűrjük és 0,06 mbar nyomáson 25 °C-on szárítjuk.

$\text{C}_7\text{H}_{15}\text{NO}_6\text{P}_2\text{Li}_4$ (298,9)

Kitermelés: 450 mg (52 %).

Olvadáspont: >230 °C;

Elemanalízis (CH_3OH):

Számított: C % = 29,0; H % = 5,8; N % = 4,2;

Talált: C % = 29,2; H % = 5,9; N % = 3,8.

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O): $\delta = 0,87$ (t, 3H); 1,12-1,39 (m, 8H); 1,62 (m, 2H); 3,00 (m, $^3J_{\text{PH}} = 13,9$ Hz, 2H) ppm;

$^{31}\text{P-NMR}$ (D_2O): $\delta = 8,01$ ppm.

19. példa**N-Benzil-imido-bisz-foszforsav-tetranátrium-só****a) N-Benzil-imido-bisz-foszforsav-tetratrimetil-szilil-észter**

1,05 g, 2,63 mmol N-benzil-imido-bisz-foszforsav-tetraetil-észtert a 11 a) pont szerint leírt módon reagáltatunk.

b) N-Benzil-imido-bisz-foszforsav-tetranátrium-só

Az a) pont szerinti maradékot 10 ml 40-60 °C-on forró petroléterben felvesszük, és lehűtjük 0 °C-ra. Az oldathoz 3 ml metanolban oldott 0,25 g nátrium-metilátot adunk 10 perc leforgása alatt. A hozzáadás után közvetlenül kétfázisú rendszer keletkezik, amely 30 perc alatt homogenizálódik. 2-3 óra alatt viaszszerű termék keletkezik, amely 2 nap múlva kristályos lesz. Ezt a terméket Schlenk-dermesztett üveg segítségével leszívátjuk és kétszer mossuk 20 ml acetonnal. Eközben színtelen kristályos terméket kapunk, amelyet 0,06 mbar-on 25 °C-on szárítunk.

$C_7H_7NO_6P_2Na_4$ (354,7).

Kitermelés: 770 mg (78,5 %).

Olvadáspont: >230 °C;

1H -NMR (D_2O): δ = 4,40 (t, $^3J_{PH}$ = 12,5 Hz, 2H), 7,20-7,65 (m, 5H) ppm;

^{31}P -NMR (D_2O): δ = 7,60 ppm.

20. példa**N-Benzil-imido-bisz-foszforsav**

Az előállítást az 1. és 11. példában leírt eljárással hajtjuk végre.

$C_7H_{11}NO_6P_2$ (267,1),

Kitermelés: 526 mg (75 %);

^{31}P -NMR (D_2O): $\delta = 3,86$ ppm.

21. példa

**N-[2-(N',N-Diizopropil-amino)-etil]-imido-bisz-
-foszforsav-tetralítium-só**

Az előállítást az 1. és 17. pontban leírt eljárással hajtjuk végre.

$C_8H_{18}N_2O_6P_2Li_4$ (327,2).

Kitermelés: 631 mg (80 %).

^{31}P -NMR (D_2O): $\delta = 7,13$ ppm.

22. példa

**N-[2-(N',N-Dibutil-amino)-etil]-imido-bisz-foszforsav-
-tetralítium-só**

Az előállítást az 1. és 17. példában leírt módon hajtjuk végre.

$C_{10}H_{22}N_2O_6P_2Li_4$ (355,9).

Kitermelés: 673 mg (72 %).

^{31}P -NMR (D_2O): $\delta = 6,95$ ppm.

Szabadalmi igénypontok

1. (I) általános képletű vegyületek és fiziológiailag elfogadható sói - ahol

R^1 jelentése szénatomos 1 - 10 alkil-, 1 - 8 szénatomos alkanoil-, 6 - 10 szénatomos arilcsoport vagy Het csoport, melyek 1-6-szorosan lehetnek szubsztituálva halogénatommal, hidroxil-, amino-, $-NH-CO-R^7$, $-O-CO-R^7$ és $-N-(R^8)_2$ csoporttal, ahol

R^7 jelentése 1 - 6 szénatomos alkilcsoport és R^8 egymástól függetlenül lehet hidrogénatom vagy 1 - 3 szénatomos alkilcsoport, vagy

(II) általános képletű csoport, ahol

n értéke 3 - 10 közötti egész szám,

m értéke 0 és 3 közötti egész szám,

R^6 jelentése egymástól függetlenül 1 - 6 szénatomos alkilcsoport, amely adott esetben 1-6-szor szubsztituálva lehet halogénatommal vagy $-NH-CO-R^7$ csoporttal, ahol az R^7 jelentése 1 - 6 szénatomos alkilcsoport, és

X jelentése nincs jelen vagy 1 - 10 szénatomos alkilcsoport, és

R^2 , R^3 , R^4 és R^5 egymástól függetlenül lehet hidrogénatom, 1 - 5 szénatomos alkilcsoport, lítium, nátrium, káliumatom vagy $Si(R)$, ahol R 1 - 5 szénatomos alkilcsoportot jelent,

kivételt képeznek azok az (I) általános képletű vegyületek, amelyeknél

R^1 jelentése metilcsoport,

- $R^2 - R^5$ jelentése metil-, etil-, propil-, izopropil-, butil- vagy izobutilcsoport, vagy R^2 és R^3 jelentése etil- vagy izopropilcsoport és R^4 és R^5 jelentése metilcsoport,
- R^1 jelentése etilcsoport és $R^2 - R^5$ egyidejűleg etil-, propil-, izopropil-, butil- vagy izobutilcsoport, vagy R^2 és R^3 etil- és R^4 és R^5 jelentése metilcsoport,
- R^1 jelentése izopropilcsoport és R^2 és R^3 = izopropilcsoport és R^4 és R^5 jelentése metilcsoport,
- R^1 jelentése butilcsoport és $R^2 - R^5$ egyidejűleg lehet etil-, izopropil- vagy butilcsoport,
- R^1 jelentése izobutil- és $R^2 - R^5$ egyidejűleg etilcsoport,
- R^1 jelentése pentil- és $R^2 - R^5$ egyidejűleg etil-, propil- vagy butilcsoport,
- R^1 jelentése 1-terc-butil-1,1'-dimetil-propil- és $R^2 - R^5$ egyidejűleg etilcsoport, és
- R^1 jelentése dodecilcsoport és $R^2 - R^5$ egyidejűleg butilcsoport.

2. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek és fiziológiailag elfogadható sói, ahol

R^1 jelentése 1 - 10 szénatomos alkil-, 1 - 8 szénatomos alkanoil-, 6 - 10 szénatomos arilcsoport vagy 1 vagy 2 nitrogénatomos Het, amely 1-6-szor szubsztituálva lehet az alábbi csoportokkal:

halogénatom, hidroxil-, amino-, $-NH-CO-R^7$, $-O-CO-R^7$ vagy $-N-(R^8)_2$ csoport, ahol

R^7 lehet 1 - 6 szénatomos alkilcsoport és R^8 egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1 - 3 szénatomos alkilcsoport, vagy

(II) általános képletű csoport, amelyben

n értéke 3 - 10 közötti egész szám,

m értéke 1,

R^6 jelentése adott esetben 1-6-szor halogénatommal vagy -NH-CO- R^7 csoporttal szubsztituált 1 - 6 szénatomos alkilcsoport, ahol R^7 jelentése 1 - 6 szénatomos alkilcsoportot jelent, és

X nincs jelen vagy 1 - 10 szénatomos alkilcsoport, és

R^2 és R^3 , R^4 és R^5 jelentése hidrogénatom, lítium, nátrium vagy 1 - 5 szénatomos alkilcsoport,

kivéve azokat az (I) általános képletű vegyületeket, ahol

R^1 jelentése metilcsoport, és R^2 - R^5 jelentése metil-, etil-, propil-, izopropil-, butil- vagy izobutilcsoport, vagy R^2 és R^3 jelentése etil- vagy izopropilcsoport, R^4 és R^5 jelentése metilcsoport,

R^1 jelentése etilcsoport és R^2 - R^5 egyidejűleg etil-, propil-, izopropil-, butil- vagy izobutilcsoport, vagy R^2 és R^3 etilcsoport és R^4 és R^5 jelentése metilcsoport,

R^1 jelentése izopropilcsoport és R^2 és R^3 = izopropilcsoport, R^4 és R^5 jelentése metilcsoport,

R^1 jelentése butilcsoport és R^2 - R^5 egyidejűleg etil-, izopropil- vagy butilcsoport,

R^1 jelentése izobutil- és R^2 - R^5 egyidejűleg etilcsoport,

R¹ jelentése pentilcsoport és R² - R⁵ egyidejűleg etil-, propil- vagy butilcsoport, és

R¹ jelentése 1-terc-butil-1,1'-dimetil-propil- és R² - R⁵ jelentése egyidejűleg etilcsoport.

3. Az 1. vagy 2. igénypontok bármelyike szerinti (I) általános képletű vegyületek és fiziológiailag elfogadható sói, ahol

n értéke 7, 8, 9 vagy 10,

m értéke 1,

R¹ jelentése 1 - 5 szénatomos alkil-, fenil-, naftil- vagy piperidinil-, pirrolidinil-, piperazinil-, piridinil-, morfolinil-, imidazol- vagy pirazolcsoport,

R², R³, R⁴ és R⁵ egyidejűleg hidrogén-, nátrium- vagy lítiumatom.

4. Az 1., 2. vagy 3. igénypontok bármelyike szerinti (I) általános képletű vegyületek közül az alábbiak:

N-cikloheptil-imido-bisz-foszforsav-tetraetil-észter,

N-[2-(N',N'-diizopropil-amino)-etil]-imido-bisz-foszforsav-tetraetil-észter,

N-[2-(N'-morfolino)-etil]-imido-bisz-foszforsav-tetraetil-észter,

N-[2-(2-piridil)-etil]-imido-bisz-foszforsav-tetraetil-észter,

N-[3-(N'-morfolino)-propil-imido-bisz-foszforsav-tetraetil-észter,

N-ciklohexil-imido-bisz-foszforsav-tetraetil-észter,

N-[1-(ciklohexil)-etil]-imido-bisz-foszforsav-tetraetil-észter,

N-heptil-imido-bisz-foszforsav-tetraetil-észter,

N-benzil-imido-bisz-foszforsav-tetraetil-észter,

N-benzil-imido-foszforsav,

N-[2-(N',N'-diizopropil-amino)-etil]-imido-bisz-foszforsav,

N-[2-(N'-morfolino)-etil]-imido-bisz-foszforsav,
 N-[2-(2-piridil)-etil]-imido-bisz-foszforsav,
 N-[3-(N'-morfolino)-propil]-imido-bisz-foszforsav,
 N-cikloheptil-imido-bisz-foszforsav-tetralítium,
 N-ciklohexil-imido-bisz-foszforsav-tetralítium,
 N-[1-(ciklohexil)-etil]-imido-bisz-foszforsav-tetralítium,
 N-heptil-imido-bisz-foszforsav-tetralítium,
 N-benzil-imido-bisz-foszforsav-tetralítium,
 N-[2-(N,N'-diizopropil-amino)-etil]-imido-bisz-foszforsav-
 -tetralítium,
 N-[2-(N,N'-dibutil-amino)-etil]-imido-bisz-foszforsav-tetralítium.

5. Eljárás (I) általános képletű vegyületek és fiziológiailag elfogadható sói előállítására, ahol

R^1 jelentése 1 - 10 szénatomos alkil-, 1 - 8 szénatomos alkanoil-, 6 - 10 szénatomos aril- vagy Het csoport, amelyek 1-6-szor lehetnek szubsztituálva halogénatommal, hidroxil-, amino-, $-NH-CO-R^7$, $-O-CO-R^7$ vagy $-N-(R^8)_2$ csoporttal, ahol

R^7 jelentése 1 - 6 szénatomos alkilcsoport és R^8 egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1 - 3 szénatomos alkilcsoport, vagy

(II) általános képletű csoport, ahol

n értéke 3 - 10 közötti egész szám,

m értéke 0 és 3 közötti egész szám,

R^6 jelentése egymástól függetlenül adott esetben 1-6-szor halogénatommal vagy $-NH-CO-R^7$ csoporttal

szubsztituált 1 - 6 szénatomos alkilcsoport, ahol az R^7 jelentése 1 - 6 szénatomos alkilcsoport, és

X jelentése nincs jelen vagy 1 - 10 szénatomos alkilcsoport, és

R^2 , R^3 , R^4 és R^5 egymástól függetlenül lehet hidrogénatom, 1 - 5 szénatomos alkilcsoport, lítium-, nátrium-, vagy káliumsó vagy $Si(R)$, ahol R 1 - 5 szénatomos alkilcsoport,

azzal jellemezve, hogy

a) egy (III) általános képletű imido-bisz-foszforsav-alkil-észtert, ahol

R^1 jelentése a fenti, és

R^2 , R^3 , R^4 és R^5 jelentése 1 - 5 szénatomos alkilcsoport,

egy oxigén átvivőszerral (I) általános képletű vegyületté reagáltatunk,

b) adott esetben az így kapott vegyületeket inert oldószerben alkil-halogén-szilán segítségével imido-bisz-foszforsav-tetra-trimetil-szilil-észterré reagáltatjunk, és

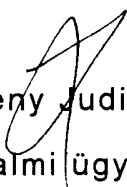
c) ezt követőleg adott esetben hidrolizáljuk, vagy egy bázikus só segítségével megfelelő sóvá alakítjuk.

6. Az 5. igénypont szerinti legalább egy (I) általános képletű vegyület vagy fiziológiailag elfogadható sója hatásos mennyiségét tartalmazó és gyógyászatilag megfelelő és fiziológiailag elfogadható hordozó- és segédanyagokat, hígítószeret és/vagy más hatóanyagokat tartalmazó gyógyászati készítmény.

7. A 6. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek alkalmazása, valamint fiziológiailag elfogadható sói alkalmazása oszteoporózis és hiperkalcémia kezelésére és megelőzésére.

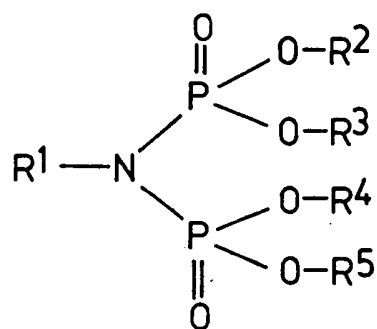
A meghatalmazott:

**Danubia Szabadalmi és
Védjegy Iroda Kft.**

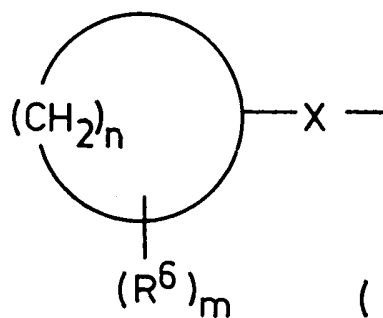


Kerény Judit
szabadalmi ügyvivő

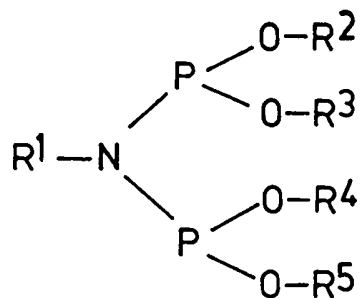
73 660



(1)



(11)



(iii)