



F1000094346B

(B) (11) KUULUTUSJULKAISU
UTLAGGNINGSSKRIFT

94346

C (45) Patentti myönnetty
Patent meddelat 25 03 1995

(51) Kv.1k.6 - Int.cl.6

C 07F 9/38

SUOMI-FINLAND

(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

(21) Patenttihakemus - Patentansökning	901709
(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag	04.04.90
(24) Alkupäivä - Löpdag	04.04.90
(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig	05.10.91
(44) Nähtäväksipanon ja kuul.julkaisun pvm. - Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad	15.05.95
(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet	
07.04.89 CH 1317/89 P	

(71) Hakija - Sökande

1. Ciba-Geigy AG, 4002 Basel, Switzerland, (CH)

(72) Keksijä - Uppfinnare

1. Allgeier, Hans, Lichsenweg 20, 7850 Lörrach-Haagen, BRD, (DE)

(74) Asiamies - Ombud: Oy Jalo Ant-Wuorinen Ab

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning

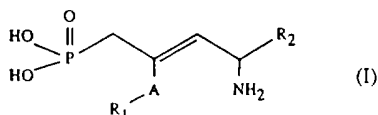
Menetelmä tyydyttymättömien aminodikarboksyylihappojohdannaisten valmistamiseksi
Förfarande för framställning av omättade aminodikarboxylsydraderivat

(56) Viitejulkaisut - Anförda publikationer

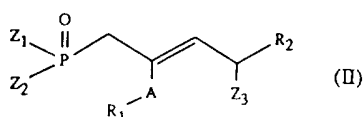
FI C 85144 (C 07F 9/28)

(57) Tiivistelmä - Sammandrag

Tyydyttymättömillä kaavan I



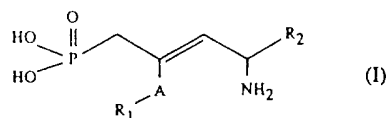
mukaisilla aminodikarboksyylihappojohdannaissilla, jossa kaavassa A merkitsee 2 hiiliatomia sisältävää kaksiarvoista alifaattista hiilivetytähdettä ja R_1 ja R_2 merkitsevät toisistaan riippumatta vapaita tai esteröityjä karboksiryhmiä, ja niiden suoloilla on selvä ja selektiivinen antagonistinen vaikutus N-metyyli-D-asparagiinihapon (NMDA) suhteen sensitiivisiin eksitatorisiin aminohapporeseptoreihin. Ne valmistetaan esimerkiksi siten, että kaavan II



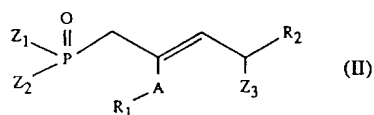
mukaisessa yhdisteessä, jossa Z_1 ja Z_2 merkitsevät mahdollisesti suojattua hydroksia ja Z_3 merkitsee suojattua aminoa, muunnetaan Z_3 aminoksi ja, mikäli läsnä, suojattu hydroksi Z_1 ja/tai Z_2 hydroksiksi ja haluttaessa muunnetaan saatu

yhdiste joksikin toiseksi kaavan I mukaiseksi yhdisteeksi, erotetaan menetelmän mukaisesti saatava isomeeriseos komponenteiksi ja erotetaan kulloinkin parhaimpana pidetty isomeeri ja/tai muunnetaan menetelmän mukaisesti saatava vapaa yhdiste suolaksi tai menetelmän mukaisesti saatava suola vastaavaksi vapaaksi yhdisteeksi.

Omättade aminodikarboxylsyra-derivat med formeln I



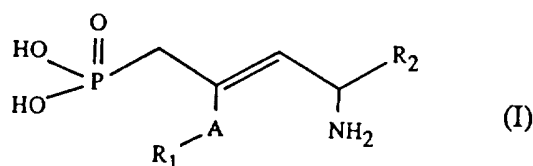
där A betyder en tvåvärdig alifatisk kolväterest med 2 kolatomer och R_1 och R_2 betyder oberoende av varandra fria eller förestrade karboxigrupper, och deras salter har utmärkt och selektiv antagonistisk verkan på i förhållande till N-metyl-D-asparaginsyra (NMDA) känsliga excitatoriska aminosyrareceptorer. De framställs till exempel så, att i en förening med formeln II



där Z_1 och Z_2 betyder eventuellt skyddad hydroxi och Z_3 betyder skyddad amino, Z_3 omvandlas till amino och, om närvarande, skyddad hydroxi Z_1 och/eller Z_2 till hydroxi och om så önskas, en erhållen förening omvandlas till en annan förening med formeln I, en enligt förfarandet erhållen isomerblandning skiljes i komponenterna och den i varje enskilt fall föredragna isomeren avskiljes och/eller en enligt förfarandet erhållen fri förening omvandlas till ett salt eller ett enligt förfarandet erhållet salt till en motsvarande fri förening.

Menetelmä tyydyttymättömien aminodikarboksyylihappojohdannaisten valmistamiseksi - Förfarande för framställning av omättade aminodikarboxylsyraderivat

Keksinnön kohteena on menetelmä kaavan I



mukaisten tyydyttymättömien aminodikarboksyylihappojohdannaisten ja niiden suolojen valmistamiseksi, jossa kaavassa A merkitsee 2 hiiliatomia sisältävää kaksiarvoista alifaattista hiilivetytähdettä ja R_1 ja R_2 merkitsevät toisistaan riippumatta vapaita tai esteröityjä karboksiryhmiä. Edelleen keksinnön kohteena on menetelmä näitä sisältävien farmaseuttisten valmisteiden valmistamiseksi.

Kaksiarvoisia alifaattisia, 2 hiiliatomia sisältäviä hiilivetytähteitä ovat esimerkiksi 1,2-etyleenä tai 1,2-vinyleenä.

Esteröity karboksi on esimerkiksi alifaattisella tai ar-alifaattisella alkoholilla esteröity karboksi, kuten alempialkoksikarbonyyli tai mahdollisesti, esimerkiksi alempi-alkyyllillä, alempialkoksilla, halogeenilla, syanolla ja/tai trifluorimetyyllillä substituoitu fenyylialempi-alkoksikarbonyyli, jolloin fenyylialempi-alkoksikarbonyylin R_2 fenyyliähteessä voi olla yksi tai useampi, esim. kaksi tai kolme mainittua substituenttia.

Edellä ja seuraavassa alemmilla tähteillä ja yhdisteillä tarkoitetaan esimerkiksi sellaisia, joissa on korkeintaan 7, etenkin korkeintaan 4 hiiliatomia (C-atomia).

Alempialkyyli on esimerkiksi C_1 - C_7 -alkyyli, etenkin C_1 - C_4 -alkyyli, kuten etenkin metyyli tai toisella sijalla etyyli, propyyli, isopropyyli tai butyyli, mutta se voi olla myös isobutyyli, sekundaaributyyli, tertiaaributyyli tai C_5 - C_7 -alkyyli-, kuten pentyyli-, heksyyli- tai heptyyli-ryhmä.

Alempialkoksi on esimerkiksi C_1 - C_7 -alkoksi, etenkin C_1 - C_4 -alkoksi, kuten metoksi, etoksi, propyylioksi, isopropyylioksi tai butyylioksi, mutta se voi olla myös isobutyylioksi, sekundaaributyylioksi, tertiaaributyylioksi tai pentyylioksi-, heksyylioksi- tai heptyylioksiryhmä.

Alempialkoksikarbonyyli on esimerkiksi C_1 - C_7 -alkoksikarbonyyli, etenkin C_1 - C_4 -alkoksikarbonyyli, kuten metoksikarbonyyli, etoksikarbonyyli, propoksikarbonyyli, isopropoksikarbonyyli tai butoksikarbonyyli, mutta se voi olla myös C_5 - C_7 -alkoksikarbonyyli-, kuten pentyylioksikarbonyyli-, heksyylioksikarbonyyli- tai heptyylioksikarbonyyliryhmä.

Fenyylialempialkoksikarbonyyli on esimerkiksi fenyyli- C_1 - C_4 -alkoksikarbonyyli, kuten bentsyylioksikarbonyyli, 2-fenyylietoksikarbonyyli tai toisella sijalla 3-fenyylipropoksikarbonyyli tai 4-fenyylibutyylioksikarbonyyli.

Halogeeni on esimerkiksi järjestysluvultaan korkeintaan 35 oleva halogeeni, kuten kloori tai fluori, edelleen bromi.

Kaavan I mukaiset yhdisteet esiintyvät amfoteerisen luonteensa johdosta sisäisten suolojen muodossa ja ne voivat muodostaa sekä happoadditiosuoloja että suoloja emästen kanssa.

Kaavan I mukaisten yhdisteiden happoadditiosuoloja ovat esimerkiksi niiden farmaseuttisesti käyttökelpoiset suolat, jotka on muodostettu sopivien mineraalihappojen, ku-

ten halogeenivetyhappojen, rikkihapon tai fosforihapon kanssa, kuten esim. hydrokloridit, hydrobromidit, sulfaatit, vetysulfaatit tai fosfaatit, tai suolat, jotka on muodostettu sopivien alifaattisten tai aromaattisten sulfonihappojen tai N-substituoitujen sulfamiinihappojen kanssa, esim. metaanisulfonaatit, bentseenisulfonaatit, p-tolueenisulfonaatit tai N-sykloheksyyilisulfaminaatit (syklamaatit).

Emästen kanssa muodostettuja kaavan I mukaisten yhdisteiden suoloja ovat esimerkiksi niiden suolat, jotka on muodostettu farmaseuttisesti käyttökelpoisten emästen kanssa, kuten ei-toksiset, ryhmien Ia, Ib, IIa ja IIb metalleista johdetut metallisuolat, esim. alkalimetalli-, etenkin natrium- tai kalsiumsuoloja, maa-alkalimetalli-, etenkin kalsium- tai magnesiumsuoloja, samoin ammoniumsuolat, jotka on muodostettu ammoniakkin tai orgaanisten amiinien tai kvaternaaristen ammoniumemästen, kuten mahdollisesti C-hydroksyloitujen amiinien, etenkin mono-, di- tai trialkyyliamiinien, esim. metyyli-, etyyli- tai dietyyliamiinin, mono-, di- tai tri-(hydroksialempialkyyli)amiinien, kuten etanoli-, dietanoli- tai trietanoliamiinin, tris-(hydroksimetyyli)amiinin tai 2-hydroksitertiaaributyliamiinin, tai N-(hydroksialempialkyyli)-N,N-dialempialkyyliamiinien tai vast. N-(polyhydroksialempialkyyli)-N-alempialkyyliamiinien, kuten 2-(dimetyyliamino)etanolin tai D-glukamiinin, tai kvaternaaristen alifaattisten ammoniumhydroksidien, esim. tetrabutyyliammoniumhydroksidin kanssa.

Eristykseen tai puhdistukseen voidaan käyttää myös farmaseuttisesti sopimattomia suoloja. Terapeuttisesti käytetään kuitenkin ainoastaan farmaseuttisesti käyttökelpoisia, ei-toxisia suoloja, jotka ovat tästä syystä etusijalla.

Kaavan I mukaisilla yhdisteillä on arvokkaita farmakologisia ominaisuuksia. Etenkin niillä on selvä ja selektiivinen antagonistinen vaikutus lämmilveristen N-metyyli-D-asparagiinihapposensitiivisten (NMDA-sensitiivisten) eksitatoristen aminohapporeseptoreiden suhteen. Nämä voidaan selvittää in vitro esimerkiksi koejärjestelyssä, jonka ovat esittäneet G. Fagg ja A. Matus julkaisussa Proc. Nat. Acad. Sci., USA, 81, 6876-80 (1984). Tällöin määritetään, missä määrin estetään L-³H-glutamiinihapon sitoutuminen NMDA-sensitiivisiin reseptoreihin. Uusien yhdisteiden NMDA-antagonistiset ominaisuudet voidaan osoittaa kuitenkin myös in vivo esim. hiiressä NMDA-indusoitujen konvulsioiden estovaikutuksen avulla.

Keksinnön mukaisten yhdisteiden antikonvulsiiviset ominaisuudet voidaan määrittää esimerkiksi hiiressä sähköiskulla laukaistujen tai audiogeenisesti aiheutuneiden konvulsioiden suhteen esiintyvän selvän suojavaikutuksen avulla, jolloin voidaan käyttää esim. etabloitua sähköisku-hiirimallia tai vast. koejärjestelyä, jonka ovat esittäneet Chapman et al. julkaisussa Arzneimittel-Forsch. 34, 1261 (1984). Keksinnön mukaisille yhdisteille on tällöin tunnusomaista, etenkin sähköisku-hiiri-mallissa rakenteellisesti läheisiin yhdisteisiin verrattuna parantunut vaikutus.

Näiden ominaisuuksien johdosta kaavan I mukaiset yhdisteet ja niiden farmaseuttisesti käyttökelpoiset suolat sopivat erittäin hyvin patologisten tilojen hoitamiseksi, jotka reagoivat NMDA-sensitiivisten reseptoreiden salpaukseen, esimerkiksi serebraalisen iskemian, silmän iskeemisten sairauksien, lihasspasmien, kuten paikallisen tai yleisen spastisuuden, ja etenkin konvulsioiden hoitamiseksi.

Keksinnön kohteena ovat etenkin kaavan I mukaiset yhdisteet ja niiden suolat, joissa A merkitsee 2 hiiliatomia

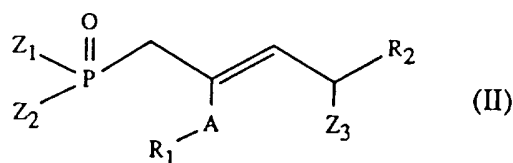
sisältävää alempialkyleeniä tai alempialkenyleeniä ja R_1 ja R_2 merkitsevät toisistaan riippumatta karboksia, alempialkoksikarbonyyliä tai mahdollisesti alempialkyyllillä, alempialkoksilla, halogeenilla, syanolla ja/tai trifluorimetyyllillä substituoitua fenyylialempialkoksikarbonyyliä.

Keksinnön kohteena ovat ennen kaikkea kaavan I mukaiset yhdisteet ja niiden suolat, etenkin farmaseuttisesti käyttökelpoiset suolat, joissa A merkitsee 1,2-etyleeniiä tai 1,2-vinyleeniä, R_1 merkitsee karboksia, C_1 - C_4 -alkoksikarbonyyliä, kuten metoksikarbonyyliä tai etoksikarbonyyliä, tai mahdollisesti C_1 - C_4 -alkyyllillä, kuten metyyllillä, C_1 - C_4 -alkoksilla, kuten metoksilla, järjestysluvultaan korkeintaan 35 olevalla halogeenilla, kuten fluorilla tai kloorilla, syanolla ja/tai trifluorimetyyllillä substituoitua fenyyli- C_1 - C_4 -alkoksikarbonyyliä, kuten bentsyyli- tai 2-fenyylietoksikarbonyyliä ja R_2 merkitsee karboksia, C_1 - C_4 -alkoksikarbonyyliä, kuten metoksikarbonyyliä tai etoksikarbonyyliä, tai mahdollisesti C_1 - C_4 -alkyyllillä, kuten metyyllillä, C_1 - C_4 -alkoksilla, kuten metoksilla, järjestysluvultaan korkeintaan 35 olevalla halogeenilla, kuten fluorilla tai kloorilla, syanolla ja/tai trifluorimetyyllillä substituoitua fenyyli- C_1 - C_4 -alkoksikarbonyyliä, kuten bentsyyli- tai 2-fenyylietoksikarbonyyliä.

Keksinnön kohteena ovat aivan ensi sijassa kaavan I mukaiset yhdisteet ja niiden suolat, etenkin farmaseuttisesti käyttökelpoiset suolat, joissa A merkitsee 1,2-etyleeniiä ja R_1 ja R_2 merkitsevät samanlaisia tai erilaisia, etenkin samanlaisia C_1 - C_4 -alkoksikarbonyyli- tai fenyyli- C_1 - C_4 -alkoksikarbonyyliryhmiä, kuten metoksikarbonyyliä, etoksikarbonyyliä tai bentsyylioksikarbonyyliä.

Keksinnön kohteena ovat nimenomaan esimerkeissä mainitut kaavan I mukaiset yhdisteet ja niiden suolat, etenkin farmaseuttisesti käyttökelpoiset suolat.

Menetelmä keksinnön mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi on tunnettu siitä, että kaavan II



mukaisessa yhdisteessä, jossa Z_1 ja Z_2 merkitsevät mahdollisesti suojattua hydroksia ja Z_3 merkitsee suojattua aminoa, muunnetaan Z_3 aminoksi ja, mikäli läsnä, suojattu hydroksi Z_1 ja/tai Z_2 hydroksiksi ja haluttaessa muunnetaan saatu yhdiste joksikin toiseksi kaavan I mukaiseksi yhdisteeksi, erotetaan menetelmän mukaisesti saatava isomeeriseos komponenteiksi ja erotetaan kulloinkin parhaimpana pidetty isomeeri ja/tai muunnetaan menetelmän mukaisesti saatava vapaa yhdiste suolaksi tai menetelmän mukaisesti saatava suola vastaavaksi vapaaksi yhdisteeksi.

Kaavan II mukaisissa lähtöaineissa suojattu hydroksi Z_1 ja/tai Z_2 merkitsee esimerkiksi eetteröityä, etenkin alifaattisesti eetteröityä hydroksia, esimerkiksi alempialkoksia, kuten metoksia, etoksia tai etenkin isopropyylioksia ja suojattu amino Z_3 merkitsee esimerkiksi asyloitua tai silyloitua aminoa.

Asyloidussa aminossa asyyliryhmänä on esimerkiksi orgaanisesta haposta, kuten alifaattisesta tai aromaattisesta mono- tai dikarboksyylihaposta tai alifaattisesta, aralifaattisesta tai aromaattisesta hiilihapon puoliesteristä johdettu asyyli. Asyloitu amino merkitsee esimerkiksi alempialkanoyyliaminoa, kuten formyyl-, asetyyli- tai pivaloyyliaminoa, mahdollisesti alempialkyyllillä, alempialkoksilla, halogeenilla ja/tai nitrolla substituotua bentsoyyliaminoa, alempialkoksikarbonyyliaminoa, kuten metoksi-, etoksi- tai tertiaaributoksikarbonyyliaminoa, mahdol-

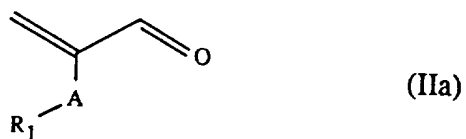
lisesti fenyyliosassa alempialkyyllillä, alempialkoksilla, halogeenilla ja/tai nitrolla substituotua fenyylialempi-alkoksikarbonyyliaminoa, kuten bentsyylioksikarbonyyliaminoa, tai alempialkyyllillä, alempialkoksilla, halogeenilla ja/tai nitrolla substituotua fenoksikarbonyyliaminoa.

Silyloitu amino on esimerkiksi trialempialkyylisilyyliamino, kuten trimetyylisilyyli- tai tributyylisilyyliamino.

Suojattujen ryhmien vapauttaminen kaavan II mukaisista yhdisteistä, s.o. hydroksin vapauttaminen suojatuista hydroksiryhmistä Z_1 ja/tai Z_2 tai aminon vapauttaminen suojatuista aminoryhmistä Z_3 tapahtuu esimerkiksi käsittelemällä happamalla aineella, esimerkiksi trialempialkyylihalogeenisilaanilla, kuten trimetyylibromisilaanilla, tributylibromisilaanilla tai trimetyylijodisilaanilla, tai etenkin kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, joissa R_1 ja R_2 merkitsevät karboksia, vesipitoisella mineraalihakolla, kuten vahvalla, esimerkiksi 6-normaalisella suolahakolla. Käsiteltäessä trialempialkyylihalogeenisilaanilla työskennellään etenkin inertissä liuottimessa, kuten halogenoidussa alifaattisessa hiilivedyssä, esim. dikloorimetaanissa tai toisella sijalla tri- tai tetra-kloorimetaanissa, trikloorietaanissa tai tetrakloorietaanissa, esimerkiksi n. -25° - n. $+50^{\circ}\text{C}$:n, etenkin n. 0° - 30°C :n lämpötila-alueella, esim. huoneen lämpötilassa, s.o. n. 15° - 25°C :ssa, edullisesti pitkälti vedettömissä olosuhteissa ja inertin kaasun, kuten argonin tai typen sfäärissä. Loppuvaiheet suoritetaan edullisesti lisäämällä halogeenivedyn erotinta, etenkin alifaattista epoksiyhdistettä, kuten epoksialempialkaania, esim. propyleenioksidia alempialkanolissa, kuten etanolissa. Käsitely vesipitoisella mineraalihakolla tapahtuu etenkin kuumentuen, esim. n. 60° - 120°C :seen, etenkin kiehumislämpötilaan.

Eräässä edullisessa suoritustavassa lähdetään esimerkiksi kaavan II mukaisista yhdisteistä, joissa Z_1 ja Z_2 merkitsevät alempialkoksia, esim. isopropyylioksia ja Z_3 merkitsee alempialkanoyyliaminoa, kuten formyyliaminoa, tai alempialkoksikarbonyyliaminoa, kuten tertiaaributoksikarbonyyliaminoa, ja käsitellään nämä alifaattisessa hiilivedyissä, kuten dikloorimetaanissa, n. 15° - n. 25°C:ssa trialempialkyylibromisilaanilla, kuten trimetyyllibromisilaanilla tai tributyylibromisilaanilla, annetaan reagoida jonkin aikaan, esim. n. 2 - 30 tunnin ajan, lisätään sitten propyleenioksidin etanolista liuosta ja suodatetaan tuote.

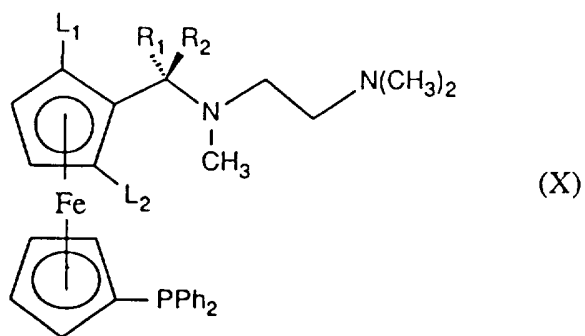
Kaavan II mukaiset lähtöaineet valmistetaan esimerkiksi siten, että kaavan IIa



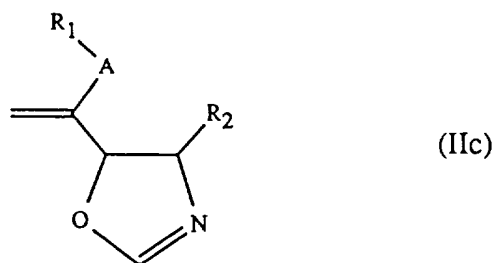
mukainen α,β -tyydyttymätön aldehydi saatetaan reagoimaan kaavan IIb



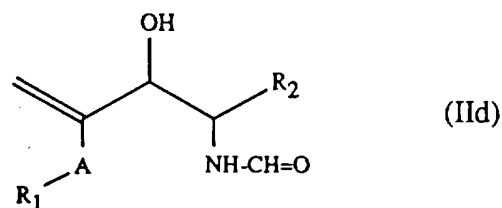
mukaisen α -isosyaanietikkahappoesterin kanssa sinänsä tunnetulla tavalla, esimerkiksi kupari- tai kultakatalysaattorin, esim. kupari-I-oksidin tai etenkin bis(sykloheksyyli-isosyanidi)kulta-I-tetrafluoriboraatin läsnäollessa kaavan X



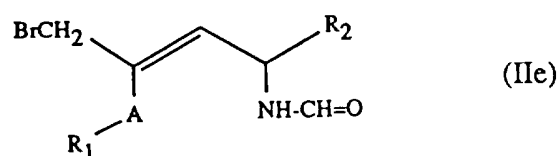
mukaisen yhdisteen läsnäollessa, jossa toinen tähteistä L_1 ja L_2 sekä PPh_2 merkitsee difenyylifosfinoa ja toinen vetyä tai toinen tähteistä R_1 ja R_2 merkitsee metyyliä ja toinen vetyä, vastaavaksi kaavan IIc



mukaiseksi 5-substituoiduksi 2-oksatsoliini-4-karboksyylisäapoesteriksi, muunnetaan tämä hydrolyysillä, esim. vesipitoisessa tetrahydrofuraanissa vastaavaksi avoinketjuiseksi kaavan IIId

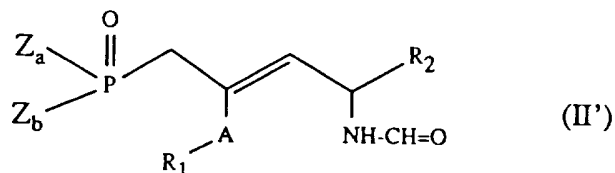


mukaiseksi esteriksi, muunnetaan tämä käsittelemällä tio-nyylibromidilla sinänsä tunnetulla tavalla vastaavaksi kaavan IIe



mukaiseksi ω -bromiesteriksi ja saatetaan tämä reagoimaan edelleen sinänsä tunnetulla tavalla kaavan $P(Z_a)(Z_b)(Z_c)$ mukaisen fosforihappotriesterin kanssa, jossa Z_a , Z_b ja Z_c

merkitsevät samanlaisia tai erilaisia eetterimuodossa suojattuja hydroksiryhmiä, kuten trialempialkyyylifosfiitin, esim. tri-isopropyylifosfiitin kanssa vastaavaksi kaavan II'



mukaiseksi yhdisteeksi.

Menetelmän mukaisesti saatavat yhdisteet voidaan muuntaa tavanomaisella tavalla toisiksi kaavan I mukaisiksi yhdisteiksi.

Siten saaduissa kaavan I mukaisissa yhdisteissä vapaat ja esteröidyt karboksiryhmät R_1 ja/tai R_2 voidaan muuntaa toisiinsa tavanomaisella tavalla. Etenkin esteröity karboksi voidaan muuntaa karboksiksi hydrolyysillä tai vast. vapaa karboksi esteröidyksi karboksiksi saattamalla reagoimaan alkoholin kanssa. Edelleen esteröity karboksi voidaan uudelleenesteröidä joksikin toiseksi esteröidyksi karboksiryhmäksi.

Karboksyylihappestereiden (I; R_1 ja/tai R_2 = esteröity karboksi) hydrolyysi tapahtuu tavanomaisella tavalla, tarvittaessa happaman tai emäksisen aineen, kuten mineraalihapon, esim. kloorivedyn tai rikkihapon, tai emäksen, kuten alkalimetallihydroksidin, esim. natriumhydroksidin läsnäollessa.

Karboksyylihappojen (I; R_1 ja/tai R_2 = karboksi) reaktio alkoholien kanssa (esteröinti) tapahtuu tavanomaisella tavalla, tarvittaessa happaman aineen, kuten mineraalihapon, esim. kloorivedyn tai rikkihapon läsnäollessa, tarvittaessa 4-(N,N-dimetyyliamino)pyridiinin ja/tai vettä sitovan

aineen, esim. N,N-disykloheksyylikarbodi-imidin läsnäollessa.

Esteröitäessä uudelleen estereitä (I; R_1 ja/tai R_2 = esteröity karboksi) alkoholeilla työskennellään tavanomaisesti happo- tai emäskatalysoiduissa olosuhteissa, esimerkiksi mineraalihapon, kuten kloorivedyn tai rikkihapon katalyyttisten määrien läsnäollessa, tai siten, että alkoholikomponentti käytetään metallialkoholaatin, esim. alkalimetallialkoholaatin muodossa.

Saadut suolat voidaan muuntaa sinänsä tunnetulla tavalla vapaiksi yhdisteiksi, esim. käsittelemällä emäksellä, kuten alkalimetallihydroksidilla, metallikarbonaatilla tai -vetykarbonaatilla, tai ammoniakilla, tai jollakin muulla alussa mainitulla suolan muodostavalla emäksellä tai vast. hapolla, kuten mineraalihapolla, esim. kloorivedyllä, tai jollakin muulla alussa mainitulla suolan muodostavalla hapolla.

Saadut suolat voidaan muuntaa sinänsä tunnetulla tavalla toisiksi suoloiksi, happoadditiosuolat esim. käsittelemällä hapon sopivalla metallisuolalla, kuten natrium-, barium- tai hopeasuolalla sopivassa liuottimessa, jossa muodostuva epäorgaaninen suola on liukenematon ja eroaa siten reaktiotasapainosta, ja emässuolat vapauttamalla vapaa happo ja muodostamalla uudelleen suola.

Kaavan I mukaiset yhdisteet mukaanlukien niiden suolat voidaan saada myös hydraattien muodossa tai ne voivat sisältää kiteytykseen käytettyä liuotinta.

Johtuen kaavan I mukaisten vapaassa muodossa ja suolojen muodossa esiintyvien yhdisteiden läheisestä suhteesta tarkoitetaan edellä ja seuraavassa vapailla yhdisteillä tai niiden suoloilla merkityksen- ja tarkoituksenmukaisesti

mahdollisesti myös vastaavia suoloja tai vast. vapaita yhdisteitä.

Saadut diastereomeeriseokset ja rasemaattiseokset voidaan erottaa aineosien fysikaalis-kemiallisten erojen perusteella tunnetulla tavalla puhtaiksi diastereomeereiksi tai vast. rasemaateiksi, esimerkiksi kromatografian ja/tai jakokiteytyksen avulla.

Saadut rasemaatit voidaan hajottaa edelleen tunnettujen menetelmien mukaisesti optiseksi antipodeiksi, esimerkiksi kiteyttämällä uudelleen optisesti aktiivisesta liuottimesta, sopivien mikro-organismien avulla tai saattamalla saatua diastereomeeriseos tai vast. rasemaatti reagoimaan optisesti aktiivisen apuaineen, esim. kaavan I mukaisiin yhdisteisiin sisältyvien happamien, emäksisten tai funktionaalisesti muunnettujen ryhmien mukaisesti optisesti aktiivisen hapon, emäksen tai optisesti aktiivisen alkoholin kanssa, diastereomeeristen suolojen tai vast. funktionaalisten johdannaisten, kuten estereiden seoksiksi, erottamalla ne diastereomeereiksi, joista voidaan vapauttaa kulloinkin haluttu enantiomeeri kulloinkin tavanomaisella tavalla. Tähän tarkoitukseen sopivia emäksiä, happoja tai vast. alkoholeja ovat esimerkiksi optisesti aktiiviset alkaloidiemäkset, kuten strykniini, kinkoniini tai brusiini, tai D- tai L-(1-fenyyli)etyyliamiini, 3-piperkoliini, efedriini, amfetamiini ja vastaavat synteettisesti saatavat emäkset, optisesti aktiiviset karboksyyli- tai sulfonihapot, kuten kiinahappo tai D- tai L-viinihappo, -di-o-toluyyliviinihappo, -omenahappo, -mantelihappo tai -kamferisulfonihappo tai vast. optisesti aktiiviset alkoholit, kuten borneoli tai D- tai L-(1-fenyyli)etanoli.

Keksinnön kohteena ovat myös menetelmän ne sovellutusmuodot, joissa lähdetään menetelmän jossakin vaiheessa välituotteena saatavasta yhdisteestä ja suoritetaan puuttuvat

vaiheet tai lähtöaine käytetään suolan muodossa tai muodostetaan etenkin reaktio-olosuhteissa.

Uudet lähtöaineet, jotka on kehitetty erityisesti keksinnön mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, etenkin alussa erityisesti mainittuihin kaavan I mukaisiin yhdisteisiin johtava lähtöainevalinta, menetelmät niiden valmistamiseksi ja niiden käyttö välituotteina muodostavat samoin tämän keksinnön kohteen.

Kaavan I mukaisia uusia yhdisteitä voidaan käyttää esim. farmaseuttisten valmisteiden muodossa, jotka sisältävät terapeuttisesti vaikuttavan määrän aktiivista ainetta, mahdollisesti yhdessä epäorgaanisten tai orgaanisten, kiinteiden tai nestemäisten farmaseuttisesti käyttökelpoisten kantoaineiden kanssa, jotka sopivat enteraaliseen, esim. oraaliseen, tai parenteraaliseen käyttöön. Siten käytetään tabletteja tai gelatiinikapseleita, jotka sisältävät vaikuttavan aineen yhdessä laimentimien, esim. laktoosin, dekstroosin, sakkaroosin, manniitin, sorbiitin, selluloosan ja/tai voiteluaineiden, esim. piimaan, talkin, steariinihapon tai sen suolojen, kuten magnesium- tai kalsiumstearaatin, ja/tai polyetyleeniglykolin kanssa. Tabletit voivat sisältää samoin sideaineita, esim. magnesium-aluminiumsilikaattia, tärkkelyksiä, kuten maissi-, vehnä-, riisi- tai nuolijuuritärkkelystä, gelatiinia, traganttia, metyylliselluloosaa, natriumkarboksimeyylliselluloosaa ja/tai polyvinyylipyrrolidonia, ja haluttaessa hajotusaineita, esim. tärkkelyksiä, agaria, algiinihappoa tai sen suolaa, esim. natriumalginaattia, ja/tai kuohuseoksia, tai absorptioaineita, väriaineita, makuaineita ja makeuttimia. Edelleen uusia kaavan I mukaisia yhdisteitä voidaan käyttää parenteraalisesti annettavien valmisteiden tai infuusioliuosten muodossa. Tällaiset liuokset ovat etenkin isotonisia vesiliuoksia tai -suspensioita, jolloin nämä voidaan valmistaa ennen käyttöä esim. lyofilisoitujen valmis-

teiden ollessa kyseessä, jotka sisältävät vaikuttavan aineen yksinään tai yhdessä kantoaineen, esim. manniitin kanssa. Farmaseuttiset valmisteet voivat olla steriloituja ja/tai sisältää apuaineita, esim. säiliöntä-, stabilointi-, kostutus- ja/tai emulgointiaineita, liukoiseksi tekeviä aineita, suoloja osmoottisen paineen säätämiseksi ja/tai puskureita. Nämä farmaseuttiset valmisteet, jotka voivat sisältää haluttaessa muita farmakologisesti vaikuttavia aineita, valmistetaan sinänsä tunnetulla tavalla, esim. tavanomaisten sekoitus-, granulointi-, rakeistus-, liuotus- ja lyofilisointimenetelmien mukaisesti ja ne sisältävät n. 0,1 - 100 %, etenkin n. 1 - n. 50 %, lyofilisaatit jopa n. 100 % aktiivista ainetta.

Keksinnön kohteena on samoin kaavan I mukaisten yhdisteiden käyttö, etenkin farmaseuttisten valmisteiden muodossa. Annostus riippuu eri tekijöistä, kuten antotavasta, lajista, iästä ja/tai yksilöllisestä tilasta. Päivittäin annettavat annokset ovat oraalisessa käytössä n. 0,25 - n. 10 mg/kg ja n. 70 kg painavalle lämminveriselle etenkin n. 20 mg - n. 500 mg.

Seuraavat esimerkit havainnollistavat keksintöä. Lämpötilat on esitetty celsius-asteina, paineet mbaareina.

Esimerkki 1: 4,3 g (9,9 mmoolia) E-2-formyyliamino-4-diisopropyylifosfonometyyli-hept-3-eeni-1,7-dihappodiestyylimesteriä liuotetaan 14 ml:aan dikloorimetaania ja sitten lisätään tipoitain huoneen lämpötilassa 5,2 ml (40 mmoolia) trimetyylibromisilaania. Annetaan seistä 20 tunnin ajan huoneen lämpötilassa, lisätään tipoitain 14 ml etanolia, annetaan seistä edelleen 19 tunnin ajan, haihdutetaan kiertohaihduttimessa, otetaan 14 ml:aan etanolia ja lisätään seos, jossa on 14 ml propyleenioksidia ja 14 ml etanolia. Muodostuu suspensio, jota sekoitetaan vielä 90 minuutin ajan ja sitten imusuodatetaan. Saadaan E-2-amino-

4-fosfonometyyli-hept-3-en-1,7-dihappodietyyliesteri, sp.
218 - 220° (haj.).

Lähtöaine voidaan valmistaa esim. seuraavasti:

14,4 g (100 mmoolia) 5-okso-pentaanihappodietyyliesteriä, 9,2 g (112,6 mmoolia) dimetyyliammoniumkloridia ja 10,8 ml (117 mmoolia) 37%:ista formaldehydiliuosta kuumennetaan sekoittaen tunnin ajan 100°:seen. Annetaan jäähtyä ja uutetaan 3 kertaa kulloinkin 30 ml:lla dietyylietteriä. Orgaaniset faasit yhdistetään, pestään kyllästetyllä keittosuolaliuoksella, kuivatetaan magnesiumsulfaatin päällä ja haihdutetaan kuiviin. Saadaan 4-formyylipent-4-eenihappodietyyliesteri värittömänä öljynä, joka voidaan saattaa reagoimaan edelleen ilman lisäpuhdistusta.

14,9 g (95 mmoolia) 4-formyylipent-4-eenihappodietyyliesteriä ja 10,4 g (95 mmoolia) isosyaanietikkahappodietyyliesteriä lisätään tipoitain suspensioon, jossa on kupari-I-oksidia 50 ml:ssa bentseeniä. Eksotermisen reaktion päätyttyä sekoitetaan vielä 45 minuutin ajan huoneen lämpötilassa, suodatetaan Hyflo®:n läpi ja haihdutetaan kuiviin. Jäännös otetaan 75 ml:aan tetrahydrofuraania, lisätään 25 ml vettä ja kuumennetaan sekoittaen palautusjäähdyttään 4 tunnin ajan. Haihdutetaan kuiviin ja kromatografoidaan piihappogeelillä käyttämällä eluointiainena tolueeni/isopropanolia (9:1). Saadaan 2-formyyliamino-3-hydroksi-4-metyyleeni-heptaani-1,7-dihappodietyyliesteri ruskehtavana öljynä.

10,3 g (35,9 mmoolia) 2-formyyliamino-3-hydroksi-4-metyyleeni-heptaani-1,7-dihappodietyyliesteriä liuotetaan 100 ml:aan dikloorimetaania ja sitten lisätään tipoitain huoneen lämpötilassa 3,34 ml (43,1 mmoolia) tionyylibromidia. Tunnin kuluttua lisätään 10 ml vettä ja sekoitetaan tehokkaasti 10 minuutin ajan. Orgaaninen faasi erotetaan, pes-

tään peräkkäin vedellä, kyllästetyllä kaliumvetykarbonaattiliuoksella ja vielä kerran vedellä, kuivatetaan magnesiumsulfaatin päällä, suodatetaan ja haihdutetaan. Saadaan 2-formyyliamino-4-bromimetyyli-hept-3-eeni-1,7-dihappodietyyliesteri ruskehtavana öljynä.

8,7 g (25 mmoolia) 2-formyyliamino-4-bromimetyyli-hept-3-eeni-1,7-dihappodietyyliesteriä ja 21 ml (75 mmoolia) triisopropyylifosfiittia (90%:ista) lämmitetään 80° - 90°:seen ja sekoitetaan 19 tunnin ajan n. 100 mbaarin paineessa. Ylimääräinen triisopropyylifosfiitti tislataan pois ja haihdutusjäännös kromatografoidaan 150 g:lla piihappogeeliä käyttämällä eluointiaineena ensin etikkahappodietyyliesteriä ja sitten etikkahappodietyyliesteri/etanolia (9:1). Saadaan E-2-formyyliamino-4-diisopropyylifosfonometyyli-hept-3-eeni-1,7-dihappodietyyliesteri kellertävänä öljynä.

Esimerkki 2: 1,3 g (4,0 mmoolia) E-2-amino-4-fosfonometyyli-hept-3-eeni-1,7-dihappodietyyliesteriä kuumennetaan 15 ml:ssa vettä 23 tunnin ajan palautusjäähdyttäen. Reaktioseos haihdutetaan 7 ml:aan ja sekoitetaan jäähähteessä. Saostunut tuote suodatetaan pois ja pestään kylmällä vedellä. Saadaan E-2-amino-4-fosfonometyyli-hept-3-eeni-1,7-dihappo, sp. 192° (haj.).

Esimerkki 3: 3,25 g:aan (10 mmoolia) E-2-amino-4-fosfonometyyli-hept-3-eeni-1,7-dihappodietyyliesteriä ja 10,8 g:aan (100 moolia) bentsyylialkoholia lisätään 10 ml metyleenikloridia ja 20 ml 4-normaalista eetteristä suolahappoa ja annetaan seistä viikon ajan. Sitten haihdutetaan kuiviin, liuotetaan 25 ml:aan etanolia ja lisätään tiipottain liuos, jossa on 15 ml propyleenioksidia ja 15 ml etanolia. Helposti haihtuvat aineosat haihdutetaan alennetussa paineessa, jolloin saadaan E-2-amino-4-fosfonometyyli-hept-3-eeni-1,7-dihappodibentsyyliesteri.

Esimerkki 4: Tabletit, jotka sisältävät 50 mg E-2-amino-4-fosfonometyyli-hept-3-eeni-1,7-dihappodietyyliesteriä tai sen suolaa, esim. natriumsuolaa, voidaan valmistaa seuraavasti:

Koostumus (10000 tablettia):

vaikuttavaa ainetta	500,0 g
laktoosia	500,0 g
perunatärkkelystä	352,0 g
gelatiinia	8,0 g
talkkia	60,0 g
magnesiumstearaattia	10,0 g
piidioksidia (korkeadisp.)	20,0 g
etanolia	q.s.

Vaikuttava aine sekoitetaan laktoosin ja perunatärkkelyksen (292 g) kanssa, seos kostutetaan gelatiinin etanolisella liuoksella ja granuloidaan seulan läpi. Kuivattamisen jälkeen sekoitetaan loput perunatärkkelyksestä, magnesiumstearaatti, talkki ja piidioksidi ja puristetaan tableteiksi, jotka painavat 145,0 mg ja joiden vaikuttavan aineen pitoisuus on 50,0 mg ja jotka voidaan haluttaessa varustaa jakourilla annostuksen parempaa sovitusta varten.

Esimerkki 5: Lakkatabletit, jotka sisältävät 100 mg E-2-amino-4-fosfonometyyli-hept-3-eeni-1,7-dihappodietyyliesteriä tai sen suolaa, esim. natriumsuolaa, voidaan valmistaa seuraavasti:

Koostumus (1000 lakkatablettia):

vaikuttavaa ainetta	100,0 g
laktoosia	100,0 g
maissitärkkelystä	70,0 g
talkkia	8,5 g
kalsiumstearaattia	1,5 g
hydroksipropyylimetyyli-	

selluloosaa	2,36 g
sellakkaa	0,64 g
vettä	q.s.
metyleenikloridia	q.s.

Vaikuttava aine, laktoosi ja 40 g maissitärkkelystä sekoitetaan keskenään ja kostutetaan liisterillä, joka on valmistettu 15 g:sta maissitärkkelystä ja vedestä (lämmittäen), ja granuloidaan. Granulaatti kuivatetaan, lisätään loput maissitärkkelyksestä, talkki ja kalsiumstearaatti ja sekoitetaan granulaatin kanssa. Seos puristetaan tableteiksi (paino: 280 mg) ja nämä lakataan hydroksipropyylimetyyliselluloosan ja sellakan liuoksella metyleenikloridissa. Lakkatabletin loppupaino: 283 mg.

Esimerkki 6: Gelatiinipistokapselit, jotka sisältävät 100 mg vaikuttavaa ainetta, esim. E-2-amino-4-fosfonometyylihept-3-eeni-1,7-dihappodietyyliesteriä tai sen suolaa, esim. natriumsuolaa, voidaan valmistaa esim. seuraavasti:

Koostumus (1000 kapselia):

vaikuttavaa ainetta	100,0 g
laktoosia	250,0 g
mikrokiteistä selluloosaa	30,0 g
natriumlauryylisulfaattia	2,0 g
magnesiumstearaattia	8,0 g

Natriumlauryylisulfaatti seulotaan seulalla, jonka silmäkoko on 0,2 mm, lyofilisoituun vaikuttavaan aineeseen. Molemmat komponentit sekoitetaan perusteellisesti keskenään. Sitten seulotaan mukaan ensin laktoosi seulalla, jonka silmäkoko on 0,6 mm, ja sitten mikrokiteinen selluloosa seulalla, jonka silmäkoko on 0,9 mm. Tämän jälkeen sekoitetaan jälleen perusteellisesti 10 minuutin ajan. Lopuksi seulotaan mukaan magnesiumstearaatti seulalla, jonka silmäkoko on 0,8 mm. Sekoitetaan edelleen 3 minuutin ajan,

sitten täytetään kulloinkin 390 mg saatua valmistetta gelatiinipistokapseleihin, joiden koko on 0.

Esimerkki 7: E-2-amino-4-fosfonometyyli-hept-3-eeni-1,7-dihappodietyyliesterin tai sen suolan, esim. natriumsuolan 0,2%:nen injektio- tai infuusioliuos voidaan valmistaa esimerkiksi seuraavasti:

Koostumus (1000 ampullia):

vaikuttavaa ainetta	5,0 g
natriumkloridia	22,5 g
fosfaattipuskuria, pH = 7,4	300,0 g
demineralisoitua vettä	ad 2500,0 ml

Vaikuttava aine ja natriumkloridi liuotetaan 1000 ml:aan vettä ja suodatetaan mikrosuodattimella. Lisätään puskuriliuos ja täytetään vedellä 2500 ml:aan. Annosyksikkömuotojen valmistamiseksi täytetään kulloinkin 1,0 tai 2,5 ml lasiampulleihin, jotka sisältävät tällöin kulloinkin 2,0 tai vast. 5,0 mg vaikuttavaa ainetta.

Esimerkki 8: Vastaavalla, esimerkeissä 4 - 7 esitetyllä tavalla voidaan valmistaa myös farmaseuttisia valmisteita, jotka sisältävät jotain toista jonkin edellä olevan valmistusesimerkin mukaista kaavan I yhdistettä.

..

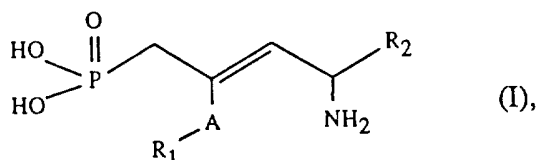
..

...

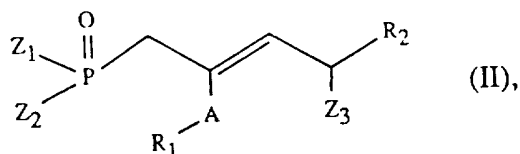
..

Patenttivaatimukset

1. Menetelmä kaavan I



mukaisten, terapeuttisesti käyttökelpoisten yhdisteiden ja niiden suolojen valmistamiseksi, jossa kaavassa A merkitsee 2 hiiliatomia sisältävää kaksiarvoista alifaattista hiilivetytähdettä ja R_1 ja R_2 merkitsevät toisistaan riippumatta vapaita tai esteröityjä karboksiryhmiä, t u n - n e t t u siitä, että kaavan II



mukaisessa yhdisteessä, jossa Z_1 ja Z_2 merkitsevät mahdollisesti suojattua hydroksia ja Z_3 merkitsee suojattua amiinoa, muunnetaan Z_3 aminoksi ja, mikäli läsnä, suojattu hydroksi Z_1 ja/tai Z_2 hydroksiksi ja haluttaessa muunnetaan saatu yhdiste joksikin toiseksi kaavan I mukaiseksi yhdisteeksi, erotetaan menetelmän mukaisesti saatava isomeeriseos komponenteiksi ja erotetaan kulloinkin parhaimpana pidetty isomeeri ja/tai muunnetaan menetelmän mukaisesti saatava vapaa yhdiste suolaksi tai menetelmän mukaisesti saatava suola vastaavaksi vapaaksi yhdisteeksi.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä patenttivaatimuksen 1 mukaisten kaavan I yhdisteiden ja niiden suolojen valmistamiseksi, joissa A merkitsee 2 hiiliatomia sisältävää alempialkyleeniä tai alempialkenyleeniä ja R_1 ja R_2 merkitsevät toisistaan riippumatta karboksia, alempialkok-

sikarbonyyliä tai mahdollisesti alempialkyyllillä, alempi-alkoksilla, halogeenilla, syanolla ja/tai trifluorimetyyllillä substituotua fenyylialempialkoksikarbonyyliä.

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä patenttivaatimuksen 1 mukaisten kaavan I yhdisteiden ja niiden suolojen valmistamiseksi, joissa A merkitsee 1,2-etyleenä tai 1,2-vinyleeniä, R_1 merkitsee karboksia, C_1-C_4 -alkoksikarbonyyliä tai mahdollisesti C_1-C_4 -alkyyllillä, C_1-C_4 -alkoksilla, järjestysluvultaan korkeintaan 35 olevalla halogeenilla, syanolla ja/tai trifluorimetyyllillä substituotua fenyyli- C_1-C_4 -alkoksikarbonyyliä ja R_2 merkitsee karboksia, C_1-C_4 -alkoksikarbonyyliä tai mahdollisesti C_1-C_4 -alkyyllillä, C_1-C_4 -alkoksilla, järjestysluvultaan korkeintaan 35 olevalla halogeenilla ja/tai trifluorimetyyllillä substituotua fenyyli- C_1-C_4 -alkoksikarbonyyliä.

4. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä patenttivaatimuksen 1 mukaisten kaavan I yhdisteiden ja niiden suolojen valmistamiseksi, joissa A merkitsee 1,2-etyleenä, R_1 merkitsee karboksia, C_1-C_4 -alkoksikarbonyyliä tai mahdollisesti C_1-C_4 -alkyyllillä, C_1-C_4 -alkoksilla, järjestysluvultaan korkeintaan 35 olevalla halogeenilla, syanolla ja/tai trifluorimetyyllillä substituotua fenyyli- C_1-C_4 -alkoksikarbonyyliä ja R_2 merkitsee karboksia, C_1-C_4 -alkoksikarbonyyliä tai mahdollisesti C_1-C_4 -alkyyllillä, C_1-C_4 -alkoksilla, järjestysluvultaan korkeintaan 35 olevalla halogeenilla ja/tai trifluorimetyyllillä substituotua fenyyli- C_1-C_4 -alkoksikarbonyyliä.

5. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä patenttivaatimuksen 1 mukaisten kaavan I yhdisteiden ja niiden suolojen valmistamiseksi, joissa A merkitsee 1,2-etyleenä ja R_1 ja R_2 merkitsevät samanlaisia tai erilaisia C_1-C_4 -alkoksikarbonyyli- tai fenyyli- C_1-C_4 -alkoksikarbonyyliryhmiä.

6. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä E-2-amino-4-fosfonometyyli-hept-3-eeni-1,7-dihappodietyyliesterin tai sen suolan valmistamiseksi.

7. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä E-2-amino-4-fosfonometyyli-hept-3-eeni-1,7-dihapon tai sen suolan valmistamiseksi.

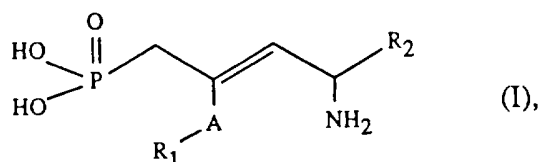
8. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä E-2-amino-4-fosfonometyyli-hept-3-eeni-1,7-dihappodibentsyyliesterin tai sen suolan valmistamiseksi.

..

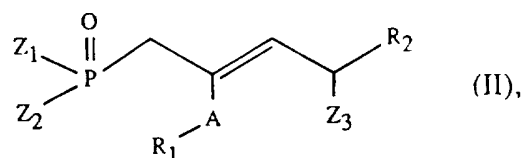
...
...

Patentkrav

1. Förfarande för framställning av terapeutiskt användbara föreningar med formeln I



och salter därav, i vilken formel A betecknar en tvåvärd alifatisk kolväterest med 2 kolatomer och R_1 och R_2 oberoende av varandra betecknar fria eller förestrade karboxigrupper, k ä n n e t e c k n a t därav, att i en förening med formeln II



vari Z_1 och Z_2 betecknar en eventuellt skyddad hydroxi och Z_3 betecknar en skyddad amino, Z_3 omvandlas till amino och den skyddade hydroxin Z_1 och/eller Z_2 , om närvarande, omvandlas till hydroxi, och den erhållna föreningen omvandlas, om så önskas, till en annan förening med formeln I, en enligt förfarandet erhållbar isomerblandning uppdelas i komponenter och den isomer, som i varje enskilt fall anses vara den bästa, åtskiljs och/eller en enligt förfarandet erhållbar fri förening omvandlas till ett salt eller ett enligt förfarandet erhållbart salt till en motsvarande fri förening.

2. Förfarande enligt patentkravet 1 för framställning av föreningar med formeln I enligt patentkravet 1 och salter därav, i vilka A betecknar lågalkylen eller lågalkenylen med 2 kolatomer och R_1 och R_2 oberoende av varandra betecknar karboxi, lågalkoxikarbonyl eller fenyllågalkoxikarbonyl, som eventuellt är substituerad med lågalkyl,

lågalkoxi, halogen, cyano och/eller trifluormetyl.

3. Förfarande enligt patentkravet 1 för framställning av föreningar med formeln I enligt patentkravet 1 och salter därav, i vilka A betecknar 1,2-etylen eller 1,2-vinylen, R_1 betecknar karboxi, C_1-C_4 -alkoxikarbonyl eller fenyl- C_1-C_4 -alkoxikarbonyl som eventuellt är substituerad med C_1-C_4 -alkyl, C_1-C_4 -alkoxi, halogen vars ordningstal är högst 35, cyano och/eller trifluormetyl, och R_2 betecknar karboxi, C_1-C_4 -alkoxikarbonyl eller fenyl- C_1-C_4 -alkoxikarbonyl som eventuellt är substituerad med C_1-C_4 -alkyl, C_1-C_4 -alkoxi, halogen, vars ordningstal är högst 35, och/eller trifluormetyl.

4. Förfarande enligt patentkravet 1 för framställning av föreningar med formeln I enligt patentkravet 1 och salter därav, i vilka A betecknar 1,2-etylen, R_1 betecknar karboxi, C_1-C_4 -alkoxikarbonyl eller fenyl- C_1-C_4 -alkoxikarbonyl, som eventuellt är substituerad med C_1-C_4 -alkyl, C_1-C_4 -alkoxi, halogen, vars ordningstal är högst 35, cyano och/eller trifluormetyl, och R_2 betecknar karboxi, C_1-C_4 -alkoxikarbonyl eller fenyl- C_1-C_4 -alkoxikarbonyl, som eventuellt är substituerad med C_1-C_4 -alkyl, C_1-C_4 -alkoxi, halogen, vars ordningstal är högst 35, och/eller trifluormetyl.

5. Förfarande enligt patentkravet 1 för framställning av föreningar med formeln I enligt patentkravet 1 och salter därav, i vilka A betecknar 1,2-etylen och R_1 och R_2 betecknar lika eller olika C_1-C_4 -alkoxikarbonyl- eller fenyl- C_1-C_4 -alkoxikarbonylgrupper.

6. Förfarande enligt patentkravet 1 för framställning av E-2-amino-4-fosfonometyl-hept-3-en-1,7-disyradietylester eller ett salt därav.

7. Förfarande enligt patentkravet 1 för framställning av

E-2-amino-4-fosfonometyl-hept-3-en-1,7-disyra eller ett salt därav.

8. Förfarande enligt patentkravet 1 för framställning av E-2-amino-4-fosfonometyl-hept-3-en-1,7-disyradibensylester eller ett salt därav.