(19) Országkód:
HU

MAGYAR KÖZTÁRSASÁG
ORSZÁGOS TALÁLMÁNYI HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:
198948 B

(51) Int Cl[4]
C 07 F 9/40
A 61 K 31/66

(22) Bejelentés napja: 1987.11.27. (21) (5355/87)
(30) Bejelentés elsőbbsége: (P 36 40 938.3) 1986.11.29. DE
(40) Közzététel napja: 1988.09.28.
(45) Megjelent: 1990. 03. 23.

Országos Találmányi Hivatal
Szabadalmi Tár.
TULAJDONA

(72) Feltalálók:
dr. Bosies Elmar, Winheim,
dr. Gall Rudi, Hirschberg, DE

(73) Szabadalmas:
Boehringer Mannheim, GmbH.,
Mannheim, DE

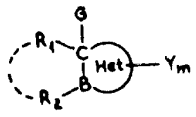
(54) Eljárás difoszfonsav-származékok, valamint az ezeket hatóanyagként tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására

(57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás (I) általános képletű difoszfonsav-származékok – mely képletben
Het -CH-B-vel együtt pirrolidin-, pirrolin-, piperidin-, tetrahidropiridin- vagy tetrahidropirimidin-gyűrűt képez, amelyek adott esetben 1–4 szénatomos alkilcsoporttal vagy benzilcsoporttal szubsztituáltak,
R_1 és R_2 hidrogénatom, 1–4 szénatomos alkilcsoport vagy együtt egy 3–5 szénatomos alkilénláncot alkotnak, mimellett az így alkotott és a Het csoporttal anellált gyűrű 1–3 kettőskötést tartalmazhat,
Y a (C) általános képletű csoportot jelenti, ahol R_3 hidrogénatom,
alk vegyértékvonal vagy egyenes vagy elágazó láncú, 1–4 szénatomot tartalmazó alkilénlánc, mely heteroatomból nem indulhat ki,
X hidroxilcsoport,
G hidrogénatom vagy Y_s csoport, és
m, illetve s értéke 0 vagy 1, úgy, hogy az m + s összegnek mindíg 1-nek kell lennie, azzal a megkötéssel, hogy amennyiben alk vegyértékvonalat jelent, Het jelentése 2-helyzetben Y csoporttal szubsztituált pirrolidingyűrűtől eltérő – valamint ezek gyógyászatilag elfogadható sói előállítására.

A találmány szerinti eljárást az jellemzi, hogy egy (II) általános képletű karbonsavat – mely képletben Het, R_1, R_2, alk, és m az előzőekben megadott jelentésű, G_1 hidrogénatom vagy az $(alk\text{-}COOH)_s$ képletű csoport, ahol alk és s a fent megadott jelentésű – egy foszforossavból vagy foszforsavból és egy foszforhalogenidből álló keverékkel reagáltatunk, majd a szabad difoszfonsavvá szappanosítunk el,

és kívánt esetben a keletkezett benzilcsoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületekből ezt a csoportot lehasítjuk, majd kívánt esetben bármely fenti módon kapott (I) általános képletű vegyületeket gyógyászatilag elfogadható sóikká alakítunk.



(I)

HU 198948 B

A leírás terjedelme: 6 oldal, 1 ábra

A találmány tárgya eljárás új difoszfonsav-származékok, valamint az ezeket hatóanyagként tartalmazó gyógyászati készítmények előállítására.

A 18.13.659. sz. Német Szövetségi Köztársaság-beli szabadalmi leírásban difoszfonsav-származékokat ismertetnek, melyek közül az 1-hidroxi-etán-1,1-difoszfonsav Morbus Paget kezelésénél alkalmazva hatásosnak bizonyult. A 27.45.083. sz. Német Szövetségi Köztársaság-beli nyilvánosságrahozatali iratban többek között az 1-hidroxi-1-(pirrolidin-2-il)-metán-1,1-difoszfonátot komplexképzőként említik. A Jpn. Kokai Tokyo 8093.193. helyen többek között a piridil-metán-difoszfonátokat, mint herbicideket ismerteti; a 34.28.524. sz. Német Szövetségi Köztársaság-beli nyilvánosságrahozatali iratban a heteroaromás alkil-difoszfonátokat írják le. Úgy találtuk, hogy ezen vegyületek analóg származékai, melyekben a heterociklus tejes vagy részlegesen hidrogénezett, mutatják az említett hatást is és ezen felül mint jó kalcium-komplexképzők a kalcium-anyagcserezavarok szélesebb körben történő kezelésére alkalmasak. Mindenekelőtt olyan esetekben alkalmazhatók, amikor a csontfelépítés, illetve a csontlebontás zavara mutatkozik, azaz a vázrendszer megbetegedéseinek, például Osteoporosis, Morbus Paget, Morbus Bechterew kezelésére alkalmasak.

Ezen tulajdonságaik alapján használhatók a csontátültetések és az urolithiasis terápiájában és a heterotrop ossifikációk gátlására. A kalcium-anyagcserére gyakorolt hatásuk alapján alkalmasak továbbá reumás arthritis, osteoarthritis és degeneratív arthrosis kezelésére.

A találmány szerinti difoszfonátok (I) általános képletűek, mely képletben

Het -CH-B-vel együtt pirrolidin-, pirrolin-, piperidin-, tetrahidropiridin- vagy tetrahidropirimidin-gyűrűt képez, amelyek adott esetben 1–4 szénatomos alkilcsoporttal vagy benzilcsoporttal szubsztituáltak,

R_1 és R_2 hidrogénatom, 1–4 szénatomos alkilcsoport vagy együtt egy 3–5 szénatomos alkilénláncot alkotnak, mimellett az így alkotott és a Het csoporttal anellált gyűrű 1–3 kettőskötést tartalmazhat,

Y a (C) általános képletű csoportot jelenti, ahol R_3 hidrogénatom,

alk egy vegyértékkötés vagy 1–4 szénatomot tartalmazó egyenes láncú vagy elágazó láncú alkilénlánc, mely heteroatomból nem indulhat ki,

X hidroxilcsoport,

G hidrogénatom vagy Y_s csoport, és

m, illetve s értéke 0 vagy 1 lehet, ahol m+s összegnek mindig 1-nek kell lennie, azzal a megkötéssel, hogy abban az esetben, ha alk egy vegyértékkötést jelent, Het nem egy 2-helyzetben Y csoporttal szubsztituált pirrolidingyűrű.

A találmány tárgya továbbá eljárás az ilyen (I) általános képletű vegyületek gyógyászatilag elfogadható sóinak előállítására.

Rövidszénláncú alkilcsoportként egy 1–4 szénatomos szénhidrogéncsoport, előnyösen a metil-, etil-, és az izopropilcsoport említendő.

Az alk alkilénlánc előnyösen metilén-, etilén- vagy propilénlánc.

Abban az esetben, ha R_1 és R_2 csoportok a heterociklusos gyűrűvel együtt egy biciklust képeznek, a következő alapvázakat jelentik: dihidro-indol, oktahidro-indol, oktahidro-izoindol, tetrahidro-kinolin, dekahidro-kinolin, dihidro-izokinolin, tetrahidro-izokinolin, oktahidro-izokinolin, dekahidro-izokinolin, dihidro-aza-biciklo[5.3.0]dekán, oktahidro-aza-[5.3.0]dekán és az oktahidro-piridin, előnyösek azonban az oktahidro-indol, dekahidro-kinolin, dihidro-izokinolin, dekahidro-izokinolin, oktahidro-piridin.

Az alkán-difoszfonsavcsoportok mind a heterociklusos csoporthoz, mind a vele anellált gyűrűhöz kapcsolódhatnak, előnyösek azonban az olyan alkán-difoszfonsavak, melyek a heterociklussal kapcsoltak.

A vegyületek sztereoizomer elegyek vagy tiszta cisz- vagy transz-izomerek alakjában fordulnak elő.

Az aszimetrikus szénatomok R-, S- vagy R,S-konfigurációjúak lehetnek.

Az (I) általános képletű vegyületeket önmagukban ismert eljárások szerint állítjuk elő, éspedig úgy, hogy egy (II) általános képletű karbonsavat – mely képletben Het, R_1, R_2, alk és m az előzőekben megadott jelentésű, G_1 hidrogénatom vagy az $(alk\text{-}COOH)_s$ képletű csoport, ahol alk és s a fent megadott jelentésű – egy foszforossavból vagy foszforsavból és egy foszforhalogenidből álló keverékkel reagáltatunk, és végül a szabad difoszfonsavvá szappanosítjuk el, és kívánt esetben a keletkezett (I) általános képletű vegyületeket gyógyászatilag elfogadható sóikká alakítjuk.

Az említett eljárásnál a (II) általános képletű karbonsavakat 1–2, előnyösen 1,5 mól foszforossavval vagy foszforsavval és 1–2, előnyösen 1,5 mól foszfortrihalogeniddel reagáltatjuk, 80 °C és 130 °C, előnyösen 100 °C és 110 °C közötti hőmérséklettartományban. A reakciót végezhetjük hígítószerek, például halogén-szénhidrogének, főként klórbenzol, tetraklóretán vagy akár dioxán jelenlétében is. A reakciót követő hidrolízis vízzel forralva, előnyösen azonban félig koncentrált sósavval vagy brómhidrogénnel történik. A szabad difoszfonsavakká történő átalakítás általában sósavval vagy brómhidrogénnel forralva történik. Ezt az átalakítást végezhetjük egy trimetil-szilil-halogeniddel, például bromiddal vagy jodiddal történő hasítással is. A szabad difoszfonsavakat fordítva, orto-hangyasav-alkilészterekkel forralva ismét tetraalkil-észterekké alakíthatjuk. Az (I) általános képletű szabad difoszfonsavakat szabad savak alakjában vagy mono- vagy dialkálifém-, illetve ammóniumsók alakjában különíthetjük el. Az alkálifémsók általában víz–metanol vagy víz–aceton elegyből történő átcsapással jól tisztíthatók.

Az olyan (I) általános képletű vegyületekből, amelyek benzilcsoportot tartalmaznak, például az N-benzil-csoport hidrogénezéssel végzett lehasításával a megfelelő, szubsztituálatlan (I) általános képletű vegyületekké alakíthatjuk át.

Gyógyászatilag elfogadható sókként mindenekelőtt az alkálifém- vagy ammóniumsók használhatók, melyeket a szokásos módon, például a vegyületek szervetlen vagy szerves bázisokkal, például nátrium- vagy kálium-hidrogén-karbonáttal, nátrium-hidroxiddal vagy kálium-hidroxiddal, vizes ammóniával vagy aminokkal, például trimetil- vagy trietil-aminnal történő semlegesítésével állítunk elő.

Az új (I) általános képletű anyagok és sóik folyékony vagy szilárd alakban enterális és parenterális adagolásra alkalmasak. Minden szokásos dózisalak, például tabletta, kapszula, drazsé, szirup, oldat, szuszpenzió stb. alakú készítmény számításba jön. Injekciós közegként előnyös víz használható, amely az injekciós oldatoknál szokásos adalékokat, például stabilizálószereket, oldást elősegítő anyagokat és puffert tartalmazhat.

Ilyen jellegű adalékok például a tartarát és citrátpuffer, etanol, komplexképzők (például etilkén-diamin-tetraecetsav és ennek nem toxikus sói), nagymolekulájú polimerek (például folyékony polietilénoxid) a viszkozitás szabályozására. Az injekciós oldatok készítésénél alkalmazott folyékony hordozóanyagoknak sterileknek kell lenniük és a kiszerelés előnyösen ampullákba töltve történik. Szilárd hordozóanyagok például a keményítők, laktóz, mannit, metilcellulóz, talkum, erősen diszpergált kovasavak, nagyobb molekulájú zsírsavak (például sztearinsav), zselatin, agar-agar, kalciumfoszfát, magnéziumsztearát, állati és növényi zsírok, szilárd nagymolekulájú polimerek (például polietilén-glikolok); az orális adagolásra alkalmas készítmények kívánt esetben íz- és édesítőanyagokat tartalmazhatnak.

A dózisok nagysága különböző tényezőktől, például az adagolás módjától, fajtól, kortól és/vagy egyéni tulajdonságoktól függ. A naponta embernek adható dózis körülbelül 1 – 1000 mg, előnyösen 10 – 200 mg. A napi dózist egy vagy több részletben adagolhatjuk.

A találmány értelmében a példákban említett vegyületeken, valamint a szubsztituensek igénypontokban említett minden jelentésének kombinációjából levezethető vegyületeken kívül előnyösek a következő difoszfonsavak, valamint ezek nátriumsói, metil- és etilészterei:

1-hidroxi-2-(oktahidro-1-H-2-piridin-3-il)-etán-1,1-difoszfonsav,

1-hidroxi-1-(oktahidro-1-H-3-piridin-4-il)-metán-1,1-difoszfonsav,

2-(3,4-dihidro-izokinolin-1-il)-etán-1-hidroxi-1,1-difoszfonsav,

1-hidroxi-2-(1,2,3,4-tetrahidro-izokinolin-1-il)-etán-1,1-difoszfonsav,

1-hidroxi-2-(piperidin-2-il)-propán-1,1-difoszfonsav,

1-hidroxi-2-(1,2,3,4,5,6,7,8-oktahidro-izokinolin-1-il)-etán-1,1-difoszfonsav,

2-(dekahidro-izokinolin-3-il)-etán-1-hidroxi-1,1-difoszfonsav,

1-hidroxi-1-(1,2,3,4-tetrahidro-izokinolin-3-il)-metán-1,1-difoszfonsav,

1-hidroxi-1-(1,2,3,4-tetrahidro-izokinolin-4-il)-metán-1,1-difoszfonsav,

1-(dekahidro-izokinolin-8-il)-metán-1-hidroxi-1,1-difoszfonsav,

1-hidroxi-2-(1,2,3,4-tetrahidro-izokinolin-4-il)-etán-1,1-difoszfonsav,

1-(dekahidro-izokinolin-3-il)-metán-1-hidroxi-1,1-difoszfonsav,

1-(dekahidro-izokinolin-4-il)-metán-1-hidroxi-1,1-difoszfonsav,

2-(dekahidro-izokinolin-4-il)-etán-1-hidroxi-1,1-difoszfonsav,

1-(dekahidro-kinolin-8-il)-metán-1-hidroxi-1,1-difoszfonsav,

2-(dekahidro-kinolin-2-il)-etán-1-hidroxi-1,1-difoszfonsav,

2-(dekahidro-kinolin-3-il)-etán-1-hidroxi-1,1-difoszfonsav,

2-(dekahidro-kinolin-8-il)-etán-1-hidroxi-1,1-difoszfonsav,

3-(dekahidro-kinolin-2-il)-propán-1-hidroxi-1,1-difoszfonsav,

1-(dekahidro-kinolin-4-il)-metán-1-hidroxi-1,1-difoszfonsav,

1-hidroxi-1-(oktahidro-1-H-1-piridin-3-il)-metán-1,1-difoszfonsav,

1-(dekahidro-1-metil-3-il)-metán-1-hidroxi-1,1-difoszfonsav,

1-hidroxi-3-(1H-oktahidro-indol-2-il)-propán-1,1-difoszfonsav,

1-hidroxi-1-(1H-oktahidro-indol-3-il)-metán-1,1-difoszfonsav,

1-hidroxi-1-(1-propil-oktahidro-indol-3-il)-metán-1,1-difoszfonsav,

1-hidroxi-2-(1H-oktahidro-indol-2-il)-etán-1,1-difoszfonsav,

1-hidroxi-2-(1-metil-oktahidro-indol-2-il)-etán-1,1-difoszfonsav,

1-hidroxi-2-(1H-oktahidro-indol-3-il)-etán-1,1-difoszfonsav,

1-hidroxi-1-(1H-oktahidro-indol-7-il)-metán-1,1-difoszfonsav,

1-hidroxi-2-(1H-oktahidro-indol-7-il)-etán-1,1-difoszfonsav,

1-hidroxi-2-(2H-oktahidro-izoindol-1-il)-etán-1,1-difoszfonsav,

1-hidroxi-2-(pirrolidin-2-il)-etán-1,1-difoszfonsav,

1-hidroxi-2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etán-1,1-difoszfonsav,

1-hidroxi-1-(oktahidro-1-H-1-piridin-4-il)-metán-1,1-difoszfonsav,

1-hidroxi-2-(pirrolidin-3-il)-etán-1,1-difoszfonsav,

1-hidroxi-2-(1-propil-pirrolidin-3-il)-etán-1,1-difoszfonsav,

3-(1-ciklohexil-metil-pirrolidin-2-il)-propán-1-hidroxi-1,1-difoszfonsav,

1-hidroxi-1-(oktahidro-1-H-1-piridin-7-il)-metán-1,1-difoszfonsav,

1-hidroxi-2-(oktahidro-1-H-1-piridin-2-il)-etán-1,1-difoszfonsav,

1-hidroxi-3-(piperidin-2-il)-bután-1,1-difoszfonsav,

1-hidroxi-5-(piperidin-2-il)-pentán-1,1-difoszfonsav,
1-hidroxi-2-(piperidin-3-il)-etán-1,1-difoszfonsav,
1-hidroxi-3-(piperidin-3-il)-bután-1,1-difoszfonsav,
1-hidroxi-1-(3-pirrolidin-2-il)-metán-1,1-difoszfonsav,
1-hidroxi-1-(oktahidro-indolizin-8a-il)-metán-1,1-difoszfonsav,
1-hidroxi-1-[2,5.6,7-tetrahidro(3H)pirrolizin-1-il]-metán-1,1-difoszfonsav,
1-hidroxi-1-[5,6,7,7a-tetrahidro(3H)pirrolizin-1-il]metán-1-hidroxi-1,1-difoszfonsav,
1-[hexahidro(3H)-pirrolizin-3-il]-metán-1-hidroxi-1,1-difoszfonsav,
2-[1,2-dihidro(3H)-pirrolizin-3-il]-etán-1-hidroxi-1,1-difoszfonsav,
2-[1,2-dihidro(3H)-pirrolizin-5-il]-etán-1-hidroxi-1,1-difoszfonsav,
2-[1,2-dihidro(3H)pirrolizin-7a-il]-etán-1-hidroxi-1,1-difoszfonsav,
1-hidroxi-2-(oktahidro-1-H-2-piridin-1-il)-etán-1,1-difoszfonsav,
1-[1,2-dihidro(3H)pirrolizin-6-il]-metán-1-hidroxi-1,1-difoszfonsav,
1-[1,2-dihidro(3H)pirrolizin-7-il]-metán-1-hidroxi-1,1-difoszfonsav,
1-hidroxi-1-[oktahidro(4H)kinolizin-1-il]-metán-1,1-difoszfonsav,
1-hidroxi-1-[oktahidro(4H)kinolizin-2-il]-metán-1,1-difoszfonsav,
1-[3,6,7,8,9,9a-hexahidro(4H)-kinolizin-1-il]-metán-1-hidroxi-1,1-difoszfonsav,
1-hidroxi-2-[oktahidro(4H)-kinolizin-1-il]-etán-1,1-difoszfonsav,
1-hidroxi-2-[oktahidro(4H)kinolizin-2-il]-etán-1,1-difoszfonsav.

A következő példák az eljárásváltozatok egyikét mutatják be, mely a találmány szerinti vegyületek szintéziséhez felhasználható. Az oltalmi kör azonban nem korlátozódik a példákban megadottakra. A vegyületek általában magas hőmérsékleten olvadó szilárd anyagok (mono- vagy dinátriumsó) alakjában képződnek. Szerkezetüket H-, P- és adott esetben ^{13}C-NMR-spektroszkópiás vizsgálattal bizonyítottuk. Az anyagok tisztaságát C, H, N, P, S, Na-analízissel, valamint vékonyréteg-elektroforézissel (cellulóz, oxalátpuffer pH = 4,0) határoztuk meg. Az egyes vegyületek jellemzésére az M_{rel}-értékeket (= relatív mobilitás) adtuk meg a pirofoszfátra (M_{rel} = 1) vonatkoztatva.

1. példa

1-(dekahidro-kinolin-3-il)-metán-1-hidroxi-1,1-difoszfonsav

5,6 g dekahidro-kinolin-3-karbonsavat (a megfelelő etilészter elszappanosításával állítjuk elő, az etilésztert pedig a 4-klór-kinolin-3-karbonsav-etilészter palládium-szén katalizátor jelenlétében, jégecetes közegben 0,5 MPa nyomáson és 60 °C-on történő hidrogénezésével nyerjük) 40 ml klórbenzolban szuszpendálunk és 2,9 g foszforossavat adunk hozzá. A reakcióelegyet 10 percen át melegítjük 120 °C-on, majd 3,8 ml foszfortrikloridot csepegtetünk hozzá és 8 órán át keverjük 120 °C-on. Lehűtés után egy sárga amorf anyagot szűrünk, melyet éterrel mosunk és a maradékot 5 órán át forraljuk 60 ml félig tömény sósavban visszafolyatás közben. A reakcióelegyet lehűtjük, szűrjük és a szűrletet bepároljuk. A maradékot szárítjuk és acetonnal felkeverjük. Egy óra múlva az acetont dekantáljuk, a maradékot 16 ml vízben oldjuk és szűrjük. A szűrlet pH-ját 2 n nátriumhidroxid oldat hozzáadásával körülbelül 5 értékre állítjuk és 150 ml metanolt adunk hozzá. A kicsapódó terméket szűrjük és szárítjuk. Így 3,1 g (az elméletileg számított 26%-a) dinátriumsó.H_2O-t nyerünk. Olvadáspont: 270 – 280 °C. M_{rel} = 0,40.

Hasonló módon állítjuk elő:

a) 1-etoxi-karbonil-piperidin-2-il-ecetsav felhasználásával (olvadáspont: 58 – 60 °C) az 1-hidroxi-2-(piperidin-2-il)-etán-1,1-difoszfonsav mononátriumsó.H_2O-t; termelés: 23%, olvadáspont: 250 – 255 °C; M_{rel} = 0,40.

b) 1-metil-piperidin-2-il-ecetsav-hidroklorid (olvadáspont: 178 – 179 °C) felhasználásával az 1-hidroxi-2-(1-metil-piperidin-2-il)-etán-1,1-difoszfonsav-mononátriumsó.H_2O-t; termelés: 28%; olvadáspont: 155 – 160 °C; M_{rel} = 0,40.

c) 3-(pirrolidin-2-il)-propionsav (Can. J. Chem. 57, 1977) felhasználásával az 1-hidroxi-3-(pirrolidin-2-il)-propán-1,1-difoszfonsav mononátriumsó.H_2O-t; termelés: 39%; olvadáspont: 275 – 280 °C; M_{rel} = 0,50.

d) 1-benzil-pirrolidin-3-karbonsav (J. Chem. Soc. 1959, 852) felhasználásával az 1-(1-benzil-pirrolidin-3-il)-metán-1-hidroxi-1,1-difoszfonsavat. E vegyület tisztítását egy IR 120/H alakú ioncserélőn keresztül végezzük; a vegyületet az ioncserélőről ammóniával eluáljuk és így amorf ammóniumsó.H_2O alakjában nyerjük. Termelés: 12%; M_{rel} = 0,40.

2. példa

1-hidroxi-3-(piperidin-2-il)-propán-1,1-difoszfonsav

1,5 g 3-(piperidin-2-il)-propionsav-hidrokloridot (olvadáspont: 193 – 195 °C, és a 3-(2-piridil)-propionsav, sósavas közegben, platinaoxid katalizátor jelenlétében végzett hidrogénezésével állítjuk elő) és 1,3 g foszforossavat 80 °C-on összeolvasztunk. Az olvadékot hagyjuk lehűlni, 1,4 ml foszfortrikloridot csepegtetünk hozzá és további 20 órán át melegítjuk 90 °C-on. Lehűtés után óvatosan 20 ml vizet adunk hozzá, majd 7 órán át forraljuk visszafolyatás közben. A kihűlt oldatot aktív szénnel kezeljük, szűrjük és a szűrletet bepároljuk. A maradékot szárítás után acetonnal többször felkeverjük, majd vízben felvesszük, az oldat pH-ját 2 n nátriumhidroxid oldat hozzáadásával körülbelül 5 értékre állítjuk és metanolt adunk hozzá. Ezután jéggel történő hűtés közben egy ideig keverjük, a keletkezett csapadékot szűrjük és szárítjuk. Így 1,05 g (termelés: az elméletileg számított 37%-a) terméket

nyerünk, mononátriumsó.$2H_2O$ alakban. Olvadáspont: 270–274 °C; M_{rel} = 0,41.

3. példa

1-hidroxi-1-(pirrolidin-3-il)-metán-1,1-difoszfonsav

Az 1-(1-benzil-pirrolidin-3-il)-metán-1,1-difoszfonsav ammóniumsójának (lásd 1d) példát) 0,88 g-ját 30 ml vízben oldjuk és 0,7 g palládiumszén katalizátor jelenlétében, normál nyomáson és szobahőmérsékleten hidrogénezzük. A hidrogénfelvétel megszűnte után a katalizátort kiszűrjük, a szűrletet bepároljuk és a maradékot acetonnal kezeljük. Szűrés után 0,44 g (termelés az elméletileg számított 65%-a) amorf ammóniumsó.H_2O-t nyerünk. M_{rel} = 0,47.

4. példa

1-hiroxi-1-(4-piperidinil)-metán-1,1-difoszfonsav

12,9 g piperidin-4-karbonsavat és 12,3 g foszforossavat 130 ml klórbenzolban szuszpendálunk, 100 °C-ra melegítjük és 26,1 ml foszfortrikloridot csepegtetünk hozzá. A reakciót 130 °C-on folytatjuk tovább. 25 óra múlva a klórbenzolt ledesztilláljuk, a maradékhoz 170 ml 6 n sósavat adunk és 13 órán át forraljuk. A reakcióelegyet ezután szűrjük, a szűrletet koncentráljuk és 2 liter acetonba öntjük. A szennyezett csapadékot izopropanollal kristályosítjuk (így 7,7 g anyagot nyerünk, termelés: az elméletileg számított 28%-a). Vízből történő átkristályosítás után 3,6 g (13%) terméket nyerünk monohidrát alakjában. Ez az anyag 238 °C-nál zsugorodik és 246–248 °C-on olvad. M_{rel} = 0,41.

4a.

Hasonló módon nyerjük 3-(4-piperidinil)-propionsavból (Biochem. J. 46, 192) kiindulva az 1-hidroxi-3-(4-piperidinil)-propán-1,1-difoszfonsavat, hidroklorid alakjában, termelés: 35%. Ez az anyag 230 °C-nál zsugorodik és buborékképződés közben 234–238 °C-on olvad (vizes metanolból történő átkristályosítás után). M_{rel} = 0,40.

5. példa

1-hidroxi-3-(1,4,5,6-tetrahidro-pirimidin-2-il)-propán-1,1-difoszfonsav

6 g 3-(1,4,5,6-tetrahidro-pirimidin-2-il)-propionsav-hidrokloridot és 3,9 g foszforossavat szuszpendálunk 60 ml klórbenzolban, 100 °C-on 8,3 ml foszfortrikloridot csepegtetünk hozzá és végül 10 órán át keverjük 100 °C-on. Ezután a klórbenzolt leöntjük, a maradékhoz 120 ml 6 n sósavat adunk és 1 napon át forraljuk. Ezután a hidrolízisoldatot töményítjük, majd 600 ml acetonba öntjük és az elváló olajos anyagot metanollal kristályosítjuk. Így 2,8 g (29%) terméket nyerünk monohidrát alakjában, mely bomlás közben 219–226 °C-on olvad. A végső tisztítást oszlopkromatográfiás módszerrel végezzük Ambberlit IR 120-H^+-n.

A kiindulási vegyületet az ismert 3-(2-pirimidinil)-akrilsav palládiumszén-katalizátor jelenlétében végzett hidrogénezésével nyerjük. Ez az anyag 214–218 °C-on olvad bomlás közben (JACS 72, 3541).

6. példa

Az 1. példában leírt módszerhez hasonlóan foszforossavat és foszfortrikloridot

a) dekahidro-izokinolin-1-il-ecetsavval (olvadáspont 224–229 °C; 1,2,3,4,5,6,7,8-oktahidro-izokinolin-1-il-ecetsav [a Helv. Chim. Acta 41, 129 helyen leírtak szerint szintetizálva] platinaoxid jelenlétében végzett hidrogénezésével állítjuk elő) reagáltatva 2-(dekahidro-izokinolin-1-il)-etán-1-hidroxi-1,1-difoszfonsavat nyerünk, mely IR 120/H alakú ioncserélőn keresztül történő tisztítás után szabad savként nyerhető. Termelés: 53%; olvadáspont: 219–224 °C, bomlás közben; M_{rel} = 0,35;

b) oktahidro(4H)kinolizin-3-karbonsavval (olvadáspont: 258–261 °C; a megfelelő etilészter alkálikus elszappanosításával állítjuk elő, az etilésztert pedig a Chem. Pharm. Bull. 27, 1454 helyen leírtak szerint nyerjük) reagáltatva az 1-hidroxi-1-[oktahidro(4H)kinolizin-3-il]-metán-1,1-difoszfonsavat nyerjük dinátriumsó.$2H_2O$ alakban. Termelés: 22%; olvadáspont: 285–290 °C, bomlás közben; M_{rel} = 0,45;

c) 1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-kinolin-3-karbonsavval (olvadáspont: 90–95 °C; előállítás: 4-klór-kinolin-3-karbonsav-etilésztert trimetil-oxonium-bórfluoráttal 1-metil-kinoliniumsóvá alakítunk [olvadáspont: 143–146 °C]; ebből platinaoxid jelenlétében történő hidrogénezéssel nyerjük olajos anyag alakjában az 1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-kinolin-3-karbonsav-etilésztert, melyet alkálikus körülmények között a megfelelő savvá szappanosítunk el) reagáltatva az 1-hidroxi-1-(1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-kinolin-3-il)-metán-1,1-difoszfonsavat, melyet az 1d) példában leírtakhoz hasonlóan ammóniumsóként izolálunk. Termelés: 25%; olvadáspont: 210–220 °C, bomlás közben; M_{rel} = 0,40;

d) 1-etoxi-karbonil-piperidin-3-karbonsavval (olajos anyag, piperidin-3-karbonsav-hidroklorid 9 pH értéknél klórhangyasavat nyerünk, melyet IR 120/H alakú ioncserélőn történő tisztítás után szabad savként nyerünk, melyhez mólonként 1 mól víz kötődik. Termelés: 19%. A hidrolízist sósavval végezzük, 10 órán át, hogy a karbetoxicsoportot teljes mértékben lehasíthassuk; olvadáspont: 260–264 °C, bomlás közben; M_{rel} = 0,50;

e) 1-metil-piperidin-3-karbonsav-hidrokloriddal (olvadáspont: 166–168 °C, előállítás: nikotinsav-metilésztert metiljodiddal N-metil-piridinium-jodiddá [olvadáspont: 128–130 °C] reagáltatunk, ezt platinaoxid jelenlétében 1-metil-piperidin-3-karbonsav-metilészter-hidrojodiddá [olvadáspont: 104–105 °C] hidrogénezzük és végül alkálikus elszappanosítás után a kívánt savat hidrokloridja alakjában nyerjük) reagáltatva az 1-(1-metil-piperidin-3-il)-metán-1-hiroxi-1,1-di-

foszfonsavat állítjuk elő, mely IR 120/H alakú ioncserélőn keresztül tisztítva szabad savként izolálható. A savhoz mólonként 1 mól víz kötődik. Termelés: 18%; olvadáspont: 265–270 °C, bomlás közben; M_{rel} = 0,50;

f) hexahidro(3H)pirrolizin-1-karbonsavval (amorf anyag, előállítása az Arch. Pharm. 310, 179 helyen leírtak szerint történik) reagáltatva az [1-hexahidro(3H)pirrolizin-1-il]-metán-1-hidroxi-1,1-difoszfonsavat nyerjük dinátriumsó.2H_2O alakban. Termelés: 32%; olvadáspontja 300 °C-nál magasabb; M_{rel} = 0,55;

g) oktahidro(4H)kinolizin-9a-il-ecetsavval (amorf anyag, az etilészter alkálikus körülmények között végzett elszappanosításával állítható elő, az észter előállítása pedig a Chem. Pharm. Bull. 23, 2387 helyen leírtak szerint történik) reagáltatva az 1-hidroxi-2-[oktahidro(4H)kinolizin-9a-il]etán-1,1-difoszfonsavat nyerjük, melyet IR 120/H alakú ioncserélőn történő tisztítás után szabad savként izolálunk; a savhoz mólonként 1 mól víz kötődik. Termelés: 27%; olvadáspont: 200–205 °C, bomlás közben; M_{rel} = 0,45;

h) 1,2-dihidro(3H)pirrolizin-2-il-ecetsavval (olvadáspont: 65–67 °C; a J. Org. Chem. 42, 3955 helyen leírtak szerint állítjuk elő) reagáltatva az 1-[1,2-dihidro(3H)pirrolizin-2-il]-metán-1-hidroxi-1,1-difoszfonsav dinátriumsó.H_2O-t nyerjük, termelés: 19%; olvadáspont 300 °C-nál magasabb; M_{rel} = 0,55;

i) hexahidro(3H)pirrolizin-2-il-ecetsav-hidrokloriddal (olvadáspont: 186–188 °C; a 6h) példa kiindulási anyagának hidrogénezésével állítjuk elő platinaoxid katalizátor jelenlétében) reagáltatva az 1-[hexahidro(3H)pirrolizin-2-il]-metán-1-hidroxi-1,1-difoszfonsav nátriumsó.H_2O-t nyerjük, termelés: 24%. Olvadáspont: 300 °C-nál magasabb; M_{rel} = 0,50.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás (I) általános képletű difoszfonsavszármazékok – mely képletben

Het -CH-B-vel együtt pirrolidin-, pirrolin-, piperidin-, tetrahidropiridin- vagy tetrahidropirimidin-gyűrűt képez, amelyek adott esetben 1–4 szénatomos alkilcsoporttal vagy benzilcsoporttal szubsztituáltak,

R_1 és R_2 hidrogénatom, 1–4 szénatomos alkilcsoport vagy együtt egy 3–5 szénatomos alkilénláncot alkotnak, mimellett az így alkotott és a Het csoporttal anellált gyűrű 1–3 kettőskötést tartalmazhat,

Y a (C) általános képletű csoportot jelenti, ahol R_3 hidrogénatom,

alk vegyértékvonal vagy egyenes vagy elágazó láncú, 1–4 szénatomot tartalmazó alkilénlánc, mely heteroatomból nem indulhat ki,

X hidroxilcsoport,

G hidrogénatom vagy Y_s csoport, és

m, illetve s értéke 0 vagy 1, úgy, hogy az m + s összegnek mindig 1-nek kell lennie, azzal a megkötéssel, hogy amennyiben alk vegyértékvonalat jelent, Het jelentése 2-helyzetben Y csoporttal szubsztituált pirrolidingyűrűtől eltérő – valamint gyógyászatilag elfogadható sóik előállítására, *azzal jellemezve,* hogy egy (II) általános képletű karbonsavat – mely képletben Het, R_1, R_2, alk és m az előzőekben megadott jelentésű, G_1 hidrogénatom vagy az $(alk\text{-}COOH)_s$ képletű csoport, ahol alk és s a fent megadott jelentésű – egy foszforossavból vagy foszforsavból és egy foszforhalogenidből álló keverékkel reagáltatunk, majd a szabad difoszfonsavvá szappanosítunk el,

és kívánt esetben a keletkezett, benzilcsoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületekből ezt a csoportot lehasítjuk, majd kívánt esetben bármely fenti módon kapott (I) általános képletű vegyületeket gyógyászatilag elfogadható sóikká alakítjuk.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében

Het -CH-B-vel együtt pirrolidin-, pirrolin-, piperidin-, tetrahidropiridin- vagy tetrahidropirimidin-gyűrűt jelent, mely adott esetben 1–4 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált,

R_1 és R_2 hidrogénatom vagy együtt egy 3–5 szénatomos alkilénláncot alkotnak,

Y a (C) általános képletű csoport, ahol R_3 hidrogénatom,

alk vegyértékvonal vagy egy 1–2 szénatomos alkilénlánc,

X hidroxilcsoport,

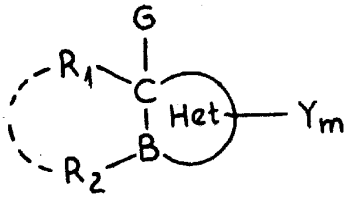
G hidrogénatom,

m 1, azzal a megkötéssel, hogy amennyiben alk egy vegyértékvonalat jelent, Het jelentése 2-helyzetben Y csoporttal szubsztituált pirrolidingyűrűtől eltérő, *azzal jellemezve,* hogy a megfelelően szubsztituált kiindulási anyagokat használjuk.

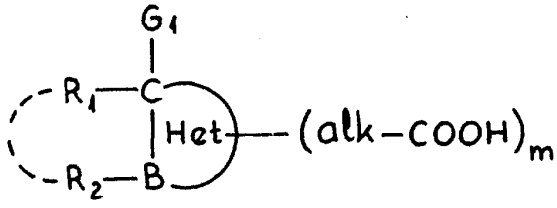
3. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, melyek képletében

Het az R_1 és R_2 szubsztituenssel együtt egy pirrolidin-, piperidin- vagy dekahidro-izokinolin-gyűrűt alkot, melyek metilcsoporttal lehetnek szubsztituálva, *azzal jellemezve,* hogy a megfelelően szubsztituált kiindulási anyagokat használjuk.

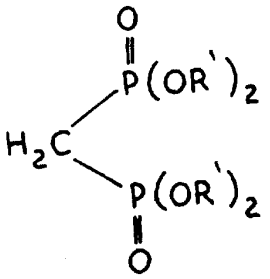
4. Eljárás gyógyszerkészítmények előállítására, *azzal jellemezve,* hogy az 1–3. igénypont bármelyike szerint előállított (I) általános képletű vegyületet – ahol Het, R_1, R_2, G, Y és m az 1. igénypontban megadott jelentésű – vagy gyógyászatilag elfogadható sóját a gyógyszerek készítésénél szokásos hordozó- és/vagy segédanyagokkal együtt gyógyszerkészítménnyé dolgozzuk fel.


G
R1
C
Het
Ym
B
R2

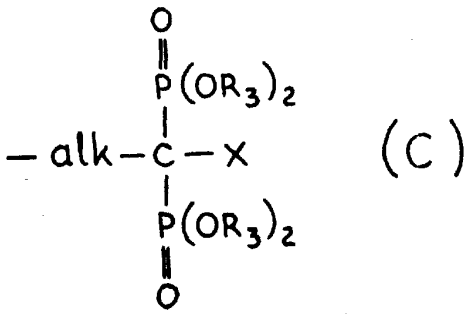
(I)


G1
R1
C
Het
(alk-COOH)m
R2
B

(II)


O
P(OR')2
H2C
P(OR')2
O

(XI)


O
P(OR3)2
alk
C
X
P(OR3)2
O

(C)