



SUOMI—FINLAND

(FI)

**Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen**

**[B] (11) KUULUTUSJULKAISU
UTLÄGGNINGSSKRIFT 68243**

**C (45) Patentti myönnetty 12 08 1985
Patent meddelat**

(51) Kv.lk./Int.Cl.⁴ C 07 F 9/38

(21) Patentihakemus — Patentansökning	802472
(22) Hakemispäivä — Ansökningsdag	06.08.80
(23) Alkupäivä — Giltighetsdag	06.08.80
(41) Tullut julkiseksi — Blivit offentlig	26.03.81
(44) Nähtäväksiapanon ja kuul.julkaisun pvm. — Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad	30.04.85

(32)(33)(31) Pyydetty etuoikeus — Begärd prioritet 25.09.79

Iso-Britannia-Storbritannien(GB) 7933157

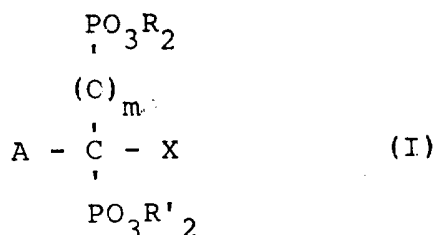
- (71) Symphar S.A., 6, Chemin des Carpières, 1219 Le Lignon, Geneve, Sveitsi-Schweiz(CH)
- (72) Craig L. Bentzen, Onex, Geneve, Mong Lan Nguyen, Nyon, Vaud, Eric Niesor, Gland, Vaud, Sveitsi-Schweiz(CH)
- (74) Berggren Oy Ab
- (54) Menetelmä farmakologisesti aktiivisten difosfonaattijohdannaisten valmistamiseksi - Förfarande för framställning av farmakologiskt aktiva difosfonatderivat

Tämä keksintö kohdistuu menetelmään uusien difosfonaattijohdannaisten valmistamiseksi ja erityisesti sellaisten hydroksidifosfonaattien ja fosfonofosfaattien valmistamiseksi, jotka ovat käyttökelpoisia valtimon haurastumista vastustavissa valmisteissa ihmisen sydänverisuonitautien hoidossa.

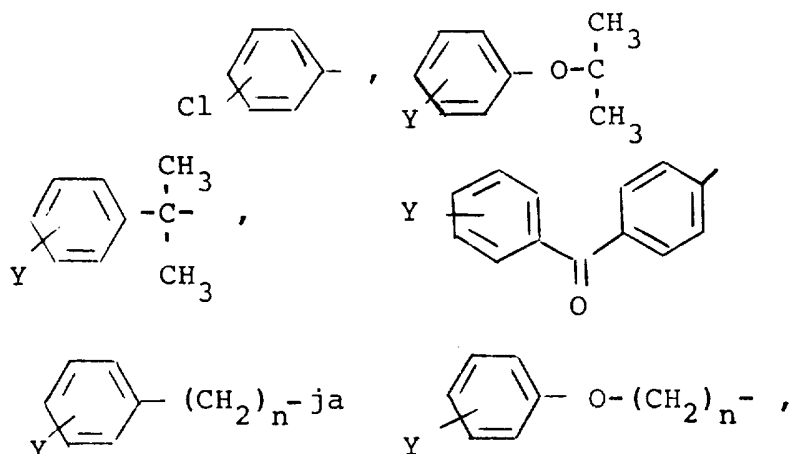
Muutamina viime vuosina on suoritettu sepelvaltimotutkimuksia tavallisilla hypolipideemisillä aineilla kuten klofibraatilla. Aivan äskettäin ovat näistä tutkimuksista saadut tulokset asetaneet näiden yhdisteiden terapeuttisen tehon kyseenalaiseksi (katso esim. New Engl. J. Med. 296, 1185-1190, 1970; Atherosclerosis Rev. 2, 113-153, 1977; The Lancet 8100, 1131-1132, 1978; ja Brit.Med. J. 6152, 1585, 1978).

Nyt haluttaisiin käyttää sellaisia yhdisteitä, jotka nopeasti ja tehokkaasti alentavat kolesterolipitoisuutta suoraan kudoksissa eikä ainoastaan veressä, kuten useimpien hypolipideemisten aineiden kohdalla.

Tämän vuoksi on tutkittu difosfonoyhdisteitä, jolloin on havaittu, että sellaisilla difosfonaateilla, joilla on yleinen kaava (I), on huomattava valtimon haurastumista vastustava vaikutus sekä kyky muuttaa lipoproteiinikuvaa erittäin tiheiden lipoproteiinien suuntaan ja suoranaisesti puhdistaa erilaiset kudokset kolesterolista.



Yllä olevassa kaavassa (I) X on OH kun m on nolla ja X on H kun m on 1; R ja R' ovat samanlaisia tai erilaisia ja ovat H, CH₃ tai C₂H₅ ja A on valittu ryhmästä, jonka muodostavat



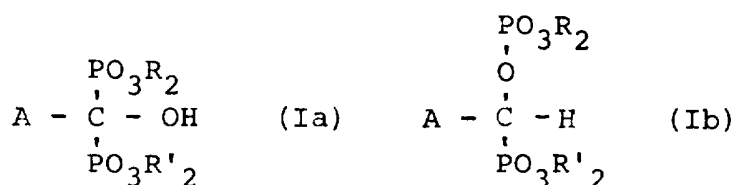
joissa n on kokonaisluku 1-6 ja Y on H, CH₃, OCH₃ tai halogeeni, erityisesti kloori tai fluori.

Näiden yhdisteiden (I) kyky poistaa kolesterolia kudoksista mahdollistaa niiden käytön sellaisissa sairauksissa, joita laukaisevat tai jotka johtuvat epänormaalista kolesterolinsynteesistä, -metabolismista ja -saostumisesta. Esimerkkejä ovat sydänverisuonitaudit yleensä, joihin liittyy kolesterolin saostuminen valtimoseinämille (Atheromas), suvussa esiintyvä veren runsas kolesterolipitoisuus ja kolesterolin saostuminen ihonalaisissa kudoksissa (Xanthomatosis), sappikivet (kolesterolia saostuu), syöpäkudokset joissa kolesterolimetabolismi on rappeutunut ja verisuonitukokset, jotka johtuvat kolesterolii-

rikkaista - erittäin herkistä verihiutaleista (Shattil, S.J. et al., The Journal of Clinical Investigation 55, 636-634, 1975), jne.

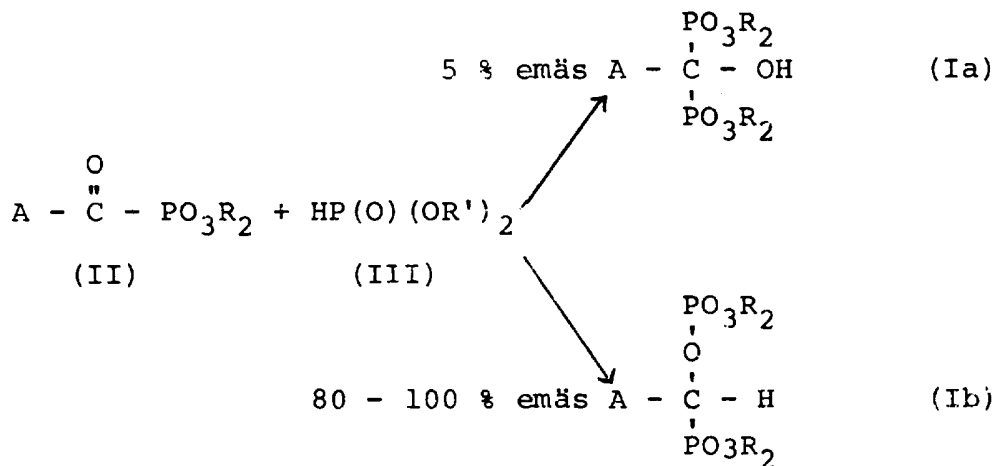
Koska kolesteroli on aine, josta steroidihormonit muodostuvat (mies- ja naissukupuolihormonit ja lisämunuaiskuorihormonit), voidaan näiden hormonien epänormaalia synteesiä säädellä käyttämällä tällaisia yhdisteitä. Fosfonaattien mahdollinen käyttö näillä edellä selostetuilla aloilla on tutkimuksen alla. Muutamilla kaavan (I) mukaisilla yhdisteillä on lisäksi vaikutus verensokeriniukkuuteen.

Kaavan (I) mukaisia difosfonaattijohdannaisia voidaan luokitella alla oleviin kahteen yhdistetyyppiin, nimittäin hydroksidifosfonaatteihin (Ia), ja fosfonofosfaatteihin (Ib).

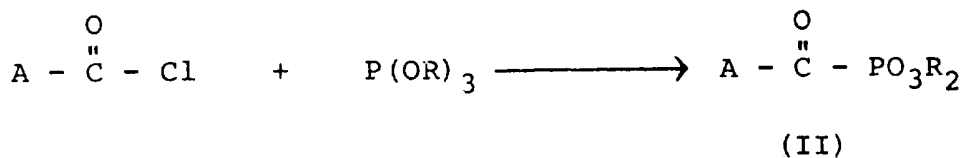


joissa A, R ja R' tarkoittavat samaa kuin yllä.

Esillä olevan keksinnön ensisijaisena tarkoituksena on, että yhdisteitä (Ia) ja (Ib) voidaan helposti valmistaa samoista lähtöaineista saattamalla kaavan (II) dialkyyliasyylifosfonaatti reagoimaan kaavan (III) dialkyylifosfiitin kanssa emäksen, edullisesti amiinin läsnäollessa. Reaktion kulkua voidaan säädellä vaihtelemalla käytetyn emäksen määrää, so. emäksen katalyyttistä määrää (noin 5 mooli-%), esimerkiksi di-n-butyylimiamiini antoi hydroksidifosfonaattiyhdisteitä (Ia), kun taas saman emäksen käyttö noin 80-100 mooli-%:n määrässä antoi fosfonofosfaatteja (Ib) alla olevan reaktiokaavan mukaisesti:



Lähtöaine, so. dialkyylisyyllifosfonaatit (II) ovat tunnettuja yhdisteitä ja ne voidaan syntetisoida hyvin tunnetun yleisen menetelmän mukaisesti, nimittäin saattamalla happohaloidi reagoimaan trialkyyllifosfiitin kanssa.



Menetelmän etu perustuu siihen, että vaikka lähtöaineet (asyy-lifosfonaatit, dialkyyylifosfiitit, emäs) ovat liukoisia kyl-mään eetteriin, eivät saadut yhdisteet (Ia) tai (Ib) tätä ole ja ne voidaan sen vuoksi kätevästi poistaa reaktioseoksesta suodattamalla. Tämä tekee yksivaiheisen puhdistamisen mahdol-liseksi kiteyttämällä saadut yhdisteet analyysipuhtausasteeseen. Tämän vuoksi esillä olevan keksinnön mukainen menetelmä suoritetaan edullisesti käyttäen eetteriä liuottimena lämpöti-lassa, joka on noin 0°C. Joissakin tapauksissa eetteri voidaan lisätä pieneen määrään metyleenikloridia.

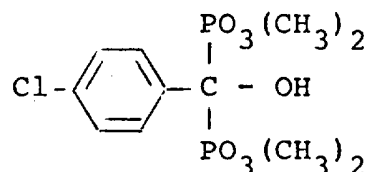
Yhdisteiden (Ia) ja (Ib) rakenne on todistettu IR- tai NMR-spektroskopiolla. Kaikilla hydroksidifosfonaattiyhdisteillä (Ia) esiintyi absorptiota arvossa $3260-300\text{ cm}^{-1}$ (OH), joka huippu puuttui kaikista fosfonofosfaattien (Ib) kirjoista. Kummallakin yhdistesarjalla (Ia) ja (Ib) oli intensiivinen fosfonaattiabsorptio arvossa 1260 cm^{-1} (P = O-ryhmä) ja 1060 cm^{-1} (P-O-C).

Esillä olevan keksinnön mukaista menetelmää selostetaan alla lähemmin esimerkkien 1-5 avulla, jotka kohdistuvat joidenkin yleisen kaavan (I) mukaisten difosfonaattijohdannaisien valmistukseen.

Esimerkki 1

Tetrametyyli-1-(p-kloorifenyyli)metaani-1-hydroksi-1,1-difosfonaatti (yhdiste 1)

(Menetelmä peräisin D.A. Nicholsonilta ja H. Vaughnilta, Journal of Organic Chemistry 36, 3843, 1971)



Dimetyylifosfiittia (4,40 g, 40 mmol) ja di(n-butyyliminiä (0,24 g, 2 mmol) liuotettiin 90 ml:aan eetteriä ja saatu liuos jäädytettiin 0°C:een. Dimetyyli-p-klooribentsoyylifosfonaattia (9,96 g, 40 mmol) (valmistettu julkaisun Journal of American Chemical Society 86, 3862, 1964 mukaan) lisättiin tipottain voimakkaasti sekoittaen. Valkea kiintoaine erottui melkein välittömästi. Seosta sekoitettiin tunnin ajan 0°C:ssa ja suodattamalla saatiin 13,0 g (36 mmol) otsikon yhdistettä.

Puhdistaminen suoritettiin liuottamalla raakayhdiste asetoniin

huoneen lämpötilassa ja lisäämällä eetteriä sen kiteyttämiseksi (asetoni:eetterisuhde = 3:1). 7,9 g (22 mmol) valkeita kiteitä saatiin, jolloin saanto (puhdas yhdiste) oli 55 %.

	saanto (raaka)	= 90 %
	sp	= 119-123°C
IR (KBr)	: 3260 cm ⁻¹	: OH
	2880	: alifaattinen C-H
	1500	: aromaattinen C-C
	1280 + 1240	: P = O
	1060	: P-O-C
MS : m/e =	360 (M + 2) ⁺	: 17 %
	358 (M) ⁺	: 52 %
	251 (M+2-PO ₃ Me ₂) ⁺	: 33 %
	249 (M-PO ₃ Me ₂) ⁺	: 100 %

NMR (CDCl₃) :

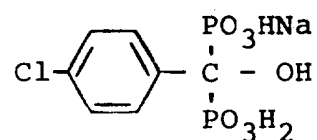
δ = 7,90 - 7,20 (monink.kirjoviiva, 4H) : fenyyli-ryhmä.
 4,50 - 4,20 (tripletti, 1H, J = 7 Hz) :
 H hydroksyyli-ryhmästä, poistettiin vaihtamalla se deuteriumoksiidiin.
 3,90 - 3,50 (monink.kirjoviiva, 12H) : H metyyli-ryhmistä.

Analyysi: C₁₁H₁₇ClO₇P₂

Laskettu : C 36,84, H 4,78, P 17,27 %

Saatu : C 36,81, H 4,78, P 17,26 %.

Yhdisteen 4 rakenteen verifioimiseksi muutettiin se vastaavaksi hydroksidifosfonihapon mononatriumsuolaksi (yhdiste 10) seuraavasti:



Seos, jossa oli 3,59 g (10 mmoolia) yhdistettä 4 ja 15 g 37 %:sta suolahappoa refluksoitii 3 tuntia. Haihduttamalla HCl ja H₂O saatiin 3,2 g (10 mmoolia) valkoista kiintoainetta.
 sp: 192-194°C (raaka)
 saanto: 100 % (raaka).

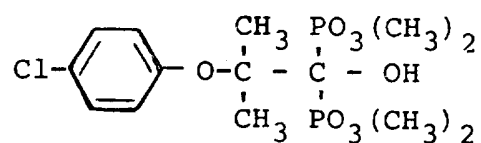
Puhdistustarkoituksia varten muutettiin hydroksi(p-kloorifenyyli)metyleenidifosfonihappo sen mononatriumsuolaksi alla olevan puhdistusmenetelmän mukaisesti, joka on peräisin P.F. Pflaumerilta ja J.P. Filcikiltä julkaisusta Chemical Abstracts 72, 55656k, 1970 :

Yllä selostetulla tavalla saatu kiintoaine liuotettiin seokseen, jossa oli 4,8 g (80 mmoolia) jäätikkää ja 0,7 g (39 mmoolia) vettä 95°C:ssa. Sen jälkeen lisättiin natriumasetaattitrihydraattia (1,36 g, 10 mmoolia) asteittaisesti. Tilaa vievä sakka saatiin melkein välittömästi. Se suodatettiin ja pestiin tarkkaan eetterillä, kunnes etikkahapon haju oli kadonnut. Puhdistettu sakka uudelleenkiteytettiin etanoli:Vedestä (20:80), jolloin saatiin 1,94 g (6 mmol) valkoista 1-hydroksi-1(p-kloorifenyyli)metaani-1,1-difosfonihapon mononatriumsuolan jauhetta (yhdiste 10),
saanto : 60 %.

Esimerkki 2

Tetrametyyli-2,2-dimetyyli-2-(p-kloorifenoksi)etaani-1-hydroksi-1,1-difosfonaatti (yhdiste 2)

(Menetelmä peräisin K.D. Berlinin et al., artikkelista julkaisussa Journal of Organic Chemistry 30, 1265, 1965, ja D.A. Nicholsonin ja H. Vaughnin artikkelista julkaisussa Journal of Organic Chemistry 36, 3843, 1971)



p-kloorifenoksi-isobutyryylikloridia valmistettiin ensin hydrolysoimalla emäksisesti etyyli-p-kloorifenoksi-isobutyraattia ja keittämällä palautusjäähdyttäen saatu happo tionyylikloridissa seuraavassa standardimenetelmässä.

10,6 g (86 mmoolia) trimetyylifosfiittia lisättiin tipottain 20,0 g:an (86 mmoolia) p-kloorifenoksi-isobutyryylikloridia jäähdytettynä 0°C:en. Reaktion verifioimiseksi todettiin että metyylikloridia kehittyi. Tislaamalla alennetussa paineessa saatiin 19,0 g (62 mmoolia) dimetyyli-p-kloorifenoksi-isobutyryylifosfonaattia melkein värittömänä öljynä.

68243

kp = $115-118^{\circ}/5 \cdot 10^{-2}$ Torr
 saanto = 72 %
 IR(filmi) : 3000 cm^{-1} : alifaattinen C-H
 1740 : C=O
 1500 : aromaattinen C-C
 1250 : P=O
 1050 : P-O-C
 830 : 1,4-disubstituoitu fenyyli

Sen jälkeen jäähdytettiin liuos, jossa oli 2,86 g (26 mmoolia) dimetyylifosfiittia ja 0,18 g (1,4 mmoolia) di(n-butyyli)aminiä 65 ml:ssa eetteriä 0°C :seen ja dimetyyli-p-kloorifenoksiisobutyryylifosfonaattia (7,97 g, 26 mmoolia) lisättiin hitaasti sekoittaen voimakkaasti. Valkoinen kiintoaine alkoi muodostua melkein välittömästi. Seosta sekoitettiin 0°C :ssa tunnin ajan, sen jälkeen kiintoaine erotettiin suodattamalla. Uudelleenkiteyttämällä bentseeni:heksaanista (60:40) antoi 7,18 g (17,2 mmoolia) otsikkoyhdisteen valkoisia sulkamaisia kiteitä, so. tetrametyyli-2,2-dimetyyli-2-(p-kloorifenoksi)etaani-1-hydroksi-1,1-difosfonaattia.

sp = $137-139^{\circ}\text{C}$
 saanto = 66 %
 IR (KBr) : 3360 cm^{-1} : OH
 3000 : alifaattinen C-H
 1500 : aromaattinen C-C
 1250 + 1220 : P=O
 1070 : P-O-C
 860 : 1,4-disubstituoitu fenyyli

NMR (CDCl_3) :

$\delta = 7,4 - 7,0$ (monink.kirjoviiva, 4H) : fenyyli-ryhmä
 $4,0 - 3,70$ (monink.kirjoviiva, 12H) : H metyyli-ryhmistä sitoutuneena fosfonaattiryhmiin
 $3,5 - 3,4$ (terävä huippu, 1H) : H hydroksyyli-ryhmästä, poistettu vaihtamalla D_2O :iin
 1,58 (singletti, 6H) : H haarautuneista metyyli-ryhmistä.

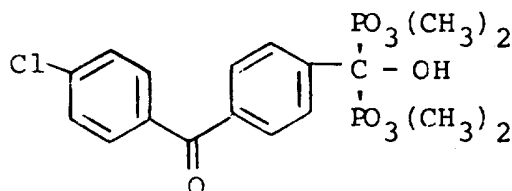
Analyysi : $\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{ClO}_8\text{P}_2$

Laskettu : C 40,45, H 5,58, P 14,90 %
 Saatu : C 40,29, H 5,94, P 14,93 %

Esimerkki 3

Tetrametyyli-1- $\overline{4}$ (4'-klooribentsoyyli)-fenyyli/metaani-1-hydroksi-1,1-difosfonaatti (yhdiste 3)

(Menetelmä D.A. Nicholsonin ja H. Vaughnin artikkelista julkaisussa Journal of Organic Chemistry 36, 3843, 1971).



Lähtöaineyhdiste 4-(4'-klooribentsoyyli)bentsoyylikloridi valmistettiin G.E. Robinsonin ja J.M. Vernonin artikkelin mukaan julkaisussa Journal of Chemical Society (C), 2586, 1970, ja E. Wertheimin artikkelin mukaan julkaisussa Journal of American Chemical Society 55, 2540, 1933.

Trimetyylifosfiittia (10,9 g, 88 mmoolia, 10 %:nen ylimäärä) lisättiin tipottain happokloridiin (22,4 g, 80 mmoolia), joka oli kuumennettu aivan sulamispisteen (noin 100°C) alapuolelle. Reaktio oli eksoterminen ja happokloridin valkoiset kiteet muuttuivat ruskeaksi öljyksi vaahdoten huomattavasti. Reaktioseosta sekoitettiin 100°C:ssa 30 min. Seistessään ja jäähtyesään muuttui öljymäinen aine oranssinväriseksi kiintoaineeksi. Uudelleenkiteyttämällä 60:40 kloroformi:petrolieetteriseoksesta antoi 20 g (56,7 mmoolia) puhdasta dimetyyli-4-(4'-klooribentsoyyli)bentsoyylifosfonaattia.

sp. = 95-97°C (keltainen jauhe)
 saanto = 71 %
 IR (KBr) : 2960 cm⁻¹ : alifaattinen C-H
 1665+1650 : C=O (bentsoyylifosfonaatti- ja bentsofenoniryhmistä)
 1590 : aromaattinen C-C
 1250 + 1260 : P = O
 1050 + 1030 : P-O-C

Seosta jossa oli 2,20 g (20 mmolia) dimetyylifosfiittia ja 0,144 g (1,10 mmoolia) di(n-butyyl)amiinia 40 ml:ssa eetteriä jäähdytettiin 0°C:en ja suodatettu liuos, jossa oli 7,04 g (20 mmoolia) dimetyyli-4-(4'-klooribentsoyyli)bentsoyylifosfo-

68243

naattia 40 ml:ssa dikloorimetaania lisättiin tipottain. Kel-
taisesta emäliuoksesta erottui pian valkoinen sakka. Reaktio-
seosta sekoitettiin tunnin ajan 0°C:ssa ja sakka suodatettiin
seka pestiin eetterillä. Uudelleenkiteyttämällä asetonista saa-
tiin tetrametyyli-1- $\sqrt{4}$ (4'-klooribentsoyyli)fenyyli-7metaani-1-
hydroksi-1,1-difosfonaatin valkoisia kiteitä (2,4 g, 5,2 mmooli-
lia).

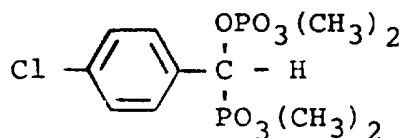
Sp	=	150 - 153°C	
saanto	=	26 %	
IR (KBr)	:	3280 cm ⁻¹	: OH
		1670	: C=O
		1600	: aromaattinen C-C
		1260 + 1240	: P=O
		1050 + 1030	: P-O-C
MS (m/e)	:	464 (M+2) ⁺	: 14 %
		462 (M) ⁺	: 42 %
		355 (M+2 - PO ₃ Me ₂) ⁺	: 32 %
		353 (M - PO ₃ Me ₂) ⁺	: 100 %

NMR (CDCl₃) :

= 8,10 - 7,30 (monink.kirjoviiva, 3H) : H kahdesta fe-
nyyliryhmästä
4,5 - 4,3 (tripletti, 1H, J = 7 Hz) : H hydroksyyli-
ryhmästä, poistettiin vaihtamalla D₂O:hin
3,95 - 3,60 (monink.kirjoviiva, 12H) : H metyyli-ryh-
mistä

Esimerkki 4

Dimetyyli-1-(dimetoksifosfinyyli)-p-klooribentsyylifosfaatti
(yhdiste 5)



Dimetyyli-p-klooribentsoyylifosfonaattia (9,96 g, 40 mmoolia)
lisättiin tipottain liuokseen, jossa oli ekvimolaarisia määriä
dimetyylifosfiittia (4,40 g, 40 mmoolia) sekä di(n-butyyl)-
amiinia (5,16 g, 40 mmoolia), jota jäähdytettiin 0°C:seen en-
nen lisäystä. Valkoinen kiintoaine alkoi muodostua melkein vä-

littömästi. Tunnin sekoituksen jälkeen 0°C:ssa erotettiin kiintoaine suodattamalla. Uudelleenkiteytys suoritettiin huoneen lämpötilassa 1:3-dikloorimetaani:eetteriseoksesta, jolloin saatiin 12,0 g (33 mmoolia) valkoisia kiteitä.

sp. = 81 - 82°C

saanto = 82 %

IR (KBr; = 2980 cm⁻¹ : alifaattinen C-H
1500 : aromaattinen C-C
1290 + 1260 : P=O
1050 : P-O-C

NMR (CDCl₃):

δ = 7,5 - 7,3 (monink.kirjoviiva, 4H) : fenyyli-ryhmä.

5,85 - 5,40 (kaksoisdubletti, J ~ 11 ja 13 Hz, 1H) :

H metiini-ryhmästä (ei poistettavissa vaihtamalla deuteriumoksidiin)

3,95 - 3,50 (monink.kirjoviiva, 12H) : H metyyli-ryhmistä.

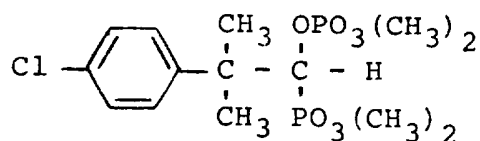
Alkuaineanalyysi : C₁₁H₁₇ClO₇P₂

laskettu : C 36,84 H 4,78 P 17,27 %

saatu : C 36,71 H 4,86 P 17,33 %

Esimerkki 5

Dimetyyli-1-(dimetoksifosfinyyli)-2,2-dimetyyli-2-(p-kloori-fenyyli)etyylifosfaatti (yhdiste 7)



Dimetyloimalla p-kloorifenyyliasetonitriiliä natriumamidilla ja metyylijodidilla eetterissä antoi dimetyyli-p-kloorifenyyliasetonitriiliä. Hydrolysoimalla tämä nitriili ja refluksoimalla saatu happo tionyylikloridissa antoi p-kloorifenyyli-isobutyryylikloridia.

Dimetyyli-p-kloorifenyyli-isobutyryylifosfonaattia valmistettiin 90 %:sena saantona lisäämällä ekvimolaarinen määrä trimetyyli-fosfiittia yllä selostettuun happokloridiin, joka oli jäähdytetty 0°C:een.

68243

Kp. = $108-110^{\circ}/5 \cdot 10^{-2}$ Torr (valkoinen öljy)IR (filmi): 1690 cm^{-1} : C=O

1270 : P=O

1070 + 1040 : P-O-C

Sen jälkeen jäähdytettiin liuos, jossa oli 3,30 g (30 mmoolia) dimetyylifosfiittiä ja 3,1 g (24 mmoolia) di-(n-butyyl)amiinia 0°C :een ja dimetyyli-p-kloorifenyyli-isobutyryylifosfonaattia (8,72 g, 30 mmoolia) lisättiin sekoittaen nopeasti. Valkoinen kiintoaine erottui pian. Tunnin sekoituksen jälkeen 0°C :ssa erotettiin kiintoaine suodattamalla. Uudelleenkityettämällä eetteristä saatiin 9,0 g (75 %) otsikon yhdistettä, dimetyyli-[1-(dimetoksifosfinyyli)-2,2-dimetyyli-2-(p-kloorifenyyli)]-etyylifosfaattia valkoisina kiteinä.

Sp. = $62-63^{\circ}\text{C}$ IR (KBr) = 2980 cm^{-1} : alifaattinen C-H

1500 : aromaattinen C-C

1280 + 1260 : P=O

1080 + 1030 : P-O-C

MS (m/e) = 402 ($M+2$)⁺ : 0,5 %400 (M)⁺ : 1,5 %

248 ($M-\text{Cl}-\text{C}(\text{CH}_3)_2$ + H)⁺: 100 %

NMR(CDCl_3) δ = 7,5 - 7,25 (multipletti, 4H) : fenyyliryhmä

5,05 - 4,80 (kaksoisdubletti, J = 9 ja 12 Hz, 1H)

: H metiiniryhmästä, (ei poistettavissa vaihtamalla D_2O :iin)

3,85 - 3,50 (multipletti, 12H) : neljästä metyyliryhmästä

oleva H sitoutunut fosfaatti- ja fosfonaattiryhmiin 1,58

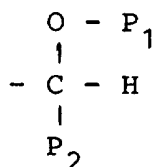
ja 1,54 (kaksi osoittain päällekkäistä singlettiä, 6H) :

H kahdesta haarautuneesta metyyliryhmästä.

Muita kaavan (I) yhdisteitä valmistettiin samanlaisilla menetelmillä kuin yllä ja valmistettujen yhdisteiden (I) ominaisuudet on esitetty alla olevissa taulukoissa I, II ja III.

Kaikissa hydroksidifosfonaattiesteriyhdisteiden (Ia), (yhdisteet 1-3) NMR-spektreissä oli hydroksiryhmän luonteenomainen absorptio: terävä huippu (yhdisteelle 2), tai tripletti (yhdisteille 1 ja 3), jotka kaikki olivat vaihdettavissa deuteriumoksidiin.

Metiinivetyatomien absorptio oli kaksoisdubletti ($J \sim 10$ ja 12 Hz), joka on luonteenomainen kahteen erilaiseen fosforiatioon P_1 ja P_2 sitoutuneella protonille:



Hydroksidifosfonaattiesteriyhdisteiden (Ia) rakenne vahvistettiin vielä yhdisteen 1 happohydrolyysillä: saatiin vastaava hydroksidifosfonihappo, joka sen jälkeen eristettiin mononatriumsuolamuodossaan puhdistuksen helpottamiseksi (yhdiste 4).

Fosfonofosfaattiyhdisteiden (Ib) NMR-kirjossa oli myös luonteenomainen kuvio:

$\delta \approx 7,5 - 7,3$ multipletti, fenyyliiryhmä

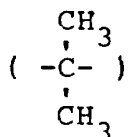
$\delta = 5,8 - 5,4$ (yhdiste 5)

$5,1 - 4,8$ (yhdisteet 6, 7 ja 8), kaksoisdubletti,

$J \sim 10$ ja 12 Hz, mikä vastaa ylimääräisen vetyatomin absorptiota, ei poistettavissa vaihtamalla deuteriumoksidiin.

$\delta \approx 3,9 - 3,5$ multipletti, metyyliesteriryhmiä,

$\delta = 1,60 - 1,55$ (ainoastaan yhdisteille 6, 7 ja 8) kaksi singlettii, haarautunut metyyliiryhmä

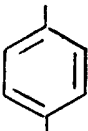
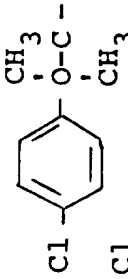
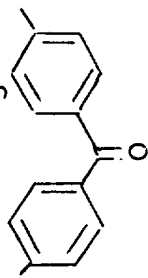
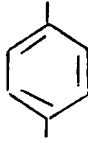


68243

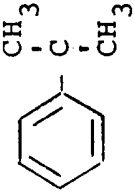
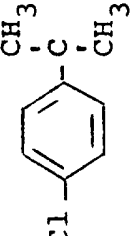
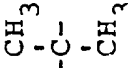
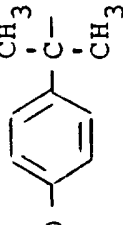
Kaikkien didosfonaattiesteriyhdisteiden (Ia - Ib) MS-spektrissä oli luonteenomainen kirjo: molekyyli-ioni (M^+) merkittäväällä intensiteetillä (10-30 %) ja perushuippu (100 %), mikä vastaa fosfonaattiesteriryhmän $(M - PO_3R_2)^+$ kadottamista.

Ainoa poikkeus oli yhdisteen 2 massaspektri, jossa ei ollut molekyyli-onia vaan huiput vastasivat molekyylin hajoamista. Yhdisteen rakenne vahvistettiin ilman minkäänlaista epäilystä mikro-analyysillä.

Taulukko I
Hydroksidifosfonaattien (Ia) fysikaaliset ominaisuudet

Yhdiste n:o	A	Kaava (Ia)	R, R'	Sp. (°C)	IR-absorptiot (cm ⁻¹)
1	Cl		CH ₃	119-123	3250 : OH 2980 alifaattinen C-H 1260 + 1240 : P = O 1050 : P-O-C
2	Cl		CH ₃	137-138	3340, 1500, 1260, 1240, 1070
3	Cl		CH ₃	150-153	3280, 1670, (C=O) 1600, 1260 + 1240 1050 + 1030
4	Cl		3/4 H 1/4 Na	>300	3460 3000 (leveä) P-O-H- 1200 - 1080 - 950

Taulukko II
Fosfonofosfaattien (Ib) fysikaaliset ominaisuudet

Yhdiste n:o	A	Kaava (Ib)	R, R'	Sp. (°C)	IR-absorptiot (cm ⁻¹)
5	Cl		CH ₃	81-82	2980 : alifaattinen C-H 1500 : aromaattinen C-C 1290 + 1260 : P=O 1050 : P-O-C
6			CH ₃	47-48	2980 : alifaattinen C-H 1500 : aromaattinen C-C 1280 + 1260 : P=O
7	Cl		CH ₃	62-63	2980 : alifaattinen C-H 1500 : aromaattinen C-C 1280 + 1260 : P=O 1200 + 1180 :  ryhmä
8	CH ₃ O				1050 : P-O-C

Kaavan (I) yhdisteiden farmakologista vaikutusta selostetaan alla lähemmin esimerkeissä 6-8..

Esimerkki 6

Kaavan (I) difosfonaattien vaikutukset tavallisten rottien lipidimetabolismiin

Käytetty menetelmä:

4 tai 5 tavallista urospuolista Wistar-rottaa, jotka painoivat 200 g, käsittäviä ryhmiä käsiteltiin difosfonaateilla (200 mg/kg/päivä) suun kautta 4-21 päivää. Vesiliukoisia yhdisteitä annettiin vedessä tai liuotettuna 24 mmooliin bikarbonaattipuskuria. Lipidiliukoisia yhdisteitä annettiin maissiöljyssä. Rotat punnittiin ja tapettiin katkaisemalla pää (kevyessä eetterinukutuksessa yön kestäneen paaston jälkeen. Veri otettiin talteen ja seerumi analysoitiin. Seuraavat veriparametriä kuvaavat muutokset lipidimetabolismissa raportoitiin:

- vapaat rasvahapot mitattiin W.G. Duncomben mukaan (Clin. Acta 9, 122, 1964)
- triglyseridit entsymaattisella menetelmällä (Boehringer Mannheim Kit 126 012)
- fosfolipidit: molybdaatti/vanadaattireaktiolla (Boehringer Mannheim Kit 124 974)
- β -lopoteiinien kolesteroli mitattiin hepariini-, kalsiumkloridi-saostuksella M. Bursteinin et al. mukaan (La Presse Médicale 43, 974, 1958) ja D. Watsonin mukaan (Clin. Chim. Acta 5, 637, 1960).

Saadut tulokset:

Lukuunottamatta yhdisteitä 1 ja 3 alensivat kaikki testatut difosfonaatit (I) seerumin vapaita rasvahappoja tavallisissa rotissa tai kolesterolilla syötetyissä rotissa mitattuna. Tämä vaikutus näyttää olevan suhteellisen yleinen ominaisuus näillä difosfonaateilla, joissa on p-kloorifenyyli-ryhmä ja osoittaa niiden ottavan osaa lipidimetabolismiin. Samanlaisia ominaisuuksia on selostettu useilla rasvaniukkuutta aikaansaavilla aineilla ("Hypolipidemic Agents", ed. David Kritchewsky, vol. 41, Handbook of Experimental Pharmacology, Springer-Verlag, 349-408, 1975). Seerumitriglyseridit vähenivät merkit-

tävästi yhdisteillä 1, 2, 3 ja 4 mitattuna ja mitattaessa yhdisteen 1 happomuodolla. Useissa tapauksissa todettiin seerumifosfolipidin lisääntymistä yhdisteillä 1, 2, 3 ja 4, 5, 6 ja 7. Erityisesti havaittiin, että yhdiste 1 oli ainakin kaksi kertaa muita aktiivisempi. β -lipoproteiinijakeessa oleva kolesteroli (tiheydeltään hyvin alhaiset lipoproteiinit VLDL ja tiheydeltään alhaiset lipoproteiinit LDL) väheni kun taas α -lipoproteiini- (erittäin tiheät lipoproteiinit HDL) kolesteroli lisääntyi, mikä johti erittäin edulliseen α -kolesteroli/ β -kolesterolisuhteen kohoamiseen. Pitkäaikaisessa terapiassa tähän vaikutukseen liittyi alentunut maksa- ja aortakolesterolipitoisuus. Klofibraattia testattiin vertailumielessä ja tällöin todettiin, että se alensi fosfolipidejä 33,6 % ja α/β -suhde aleni 52,2 %. Tulokset ovat yhtäpitäviä C.E. Dayn et al. (Artery 5, 90-109, 1979) ja K.R. Müllerin ja G.G. Cortesin (Artery 4, 564-577, 1978) julkaisemien tulosten kanssa, jotka osoittavat, että klofibraatti alentaa HDL-kolesterolia rotissa.

Yllä olevat tulokset osoittavat, että näillä difosfonaateilla on se ominaisuus, että ne muuttavat lipidimetabolismia erityisesti siten, että ne lisäävät α -lipoproteiinien kuljettaman lipidin (pääasiallisesti kolesterolin) määrää ja alentavat β -lipoproteiinien (pääasiallisesti triglyseridien) kuljettamien lipidien määrää. Koska on osoitettu, että HDL-kolesterolin määrä korreloituu käänteisesti sydänverisuonitautiriskiin (katso N.E. Miller, Lipids 13, 914-919, 1978), voivat HDL-pitoisuuksia lisäävät difosfonaatit olla käyttökelpoisia mahdollisessa valtimon haurauskovetustaudin hoidossa. On tärkeää huomata, että yhdisteen 1 happo- tai suolamuodolla ja suhteellisen yksinkertaisella difosfonaattiyhdisteellä 1 ei ole näitä ominaisuuksia. On myös tärkeää huomata, että sellaisilla difosfonaateilla, joilla on eri rakenne kuin yhdisteillä 1, 2, 3 ja jota muut ovat kokeilleet, ei ole sitä ominaisuutta, että ne vaikuttaisivat lipidimetabolismiin (katso. W. Hollander et al., Atherosclerosis 31, 307-325, 1978 ja Mellies et al., Artery 6, 38, 1979).

Esimerkki 7

Kaavan (I) difosfonaattien vaikutus kolesterolilla ravituissa rotissa

Käytetty menetelmä:

Kolesterolin lisäämiseksi kudoksissa, erityisesti maksassa, syötettiin rotille erittäin rasvaista kolesteroliruokavalio-
ta 10 päivää - 3 kuukautta ruokavalion koostuessa seuraavista
ainesosista: kaseiinia 20 %, voita 37 %, selluloosaa 9,1 %,
dekstroosia 18,9 %, kolesterolia 4,5 %, natriumkolaattia
1,8 %, mineraaleja 7,3 %, vitamiineja 1 %, koliinia 0,4 %.

Rotille syötettiin sen jälkeen tavallista ravintoa ja käsitel-
tiin 10 päivää - 3 kuukautta erilaisilla yhdisteillä (200 mg/
kg/päivä). Yllä selostettuja seerumiparametreja mitattiin.
Maksa- ja aortalipidejä uutettiin J. Folchin et al. mukaan
(J. Biochem. 226, 497, 1957). Lipidien kokonaismäärä määri-
tettiin sulfofosfovaniljareaktiolla (katso N, Zölner ja K.
Kirsch, Z. Ges. exp. Med. 135, 545, 1962) ja kolesterolia määri-
tettiin Liebermann-Burchard-reaktiolla.

Saadut tulokset:

Yllä selostettu ruokavalio kohotti lipidien, erityisesti
triglyseridien ja kolesterolin kokonaismäärää maksassa 8-10-
kertaiseksi. Yhdisteillä 1, 2, 3, 4 ja 7 suori-
tettu käsittely alensi merkittävästi lipidien kokonaismäärää
maksassa ja/tai kolesterolin määrää maksassa. Testattaessa
mitattiin sama vaikutus aortakudoksessa. Tämä osoittaa, että
näillä testatuilla erityisesti difosfonaateilla on se ominai-
suus, että ne poistavat kolesterolia kudoksesta. Koska on jo
pitävästi näytetty toteen, että kolesterolin saostuminen on
tärkeä askel valtimon haurauskovetustaudin synnyssä ja/tai
kehittymisessä, voivat nämä yhdisteet olla käyttökelpoisia
valtimon haurauskovetustaudin aiheuttamien vammojen ehkäisy-
ssä tai hoidossa estämällä kolesterolin saostumista kudoksissa,
kuten aortassa.

Esimerkki 8

**Kaavan (I) d fosfonaattien happo- ja suolamuodon vaikutukset
rotissa, joiden veressä on liikaa kalkkia**

Käytetty menetelmä:

Viime vuosina on osoitettu, että difosfonihapoilla on vaiku-
tusta eläimiin, joiden veressä on liikaa kalkkia ehkäisemällä
aortan ja munuaisen kalkkeutumista (katso M. Potokar ja M.

Schmidt-Dunker, Atherosclerosis 30, 313-320, 1978). Niiden on myös osoitettu ehkäisevän D-vitamiinin aiheuttamaa plasman kalsiumin kohoamista. Tämä vaikutus voi olla käyttökelpoinen palautettaessa ennakolta järjestettyä valtimon hauraskovetustautia (katso I.Y. Rosenblum et al., Atherosclerosis 22, 411-424, 1975). Koska difosfonaateilla on nämä vaikutukset happoina tai natriumsuoloina annettuna, testattiin myös yhdisteen 1 mononatriummuotoja käyttäen Potokarin (katso yllä) muistiinpanoja. Neljä urospuolista Wistar-rottaa käsittäville ryhmille annettiin lyhyesti sanottuna yhdisteen 1 happo- tai suolamuotoa 0,05 %:sena liuoksena juomavedessä, mikä vastaa noin 50 mg/kg päivässä. Rottia käsiteltiin yhdisteillä 15 päivää. Viidennestä päivästä kymmenenteen päivään kehitettiin veren liikakalkki-suutta antamalla vertailurotille ja käsitellyille rotille 75 000 yksikköä vitamiinia D₃/kg/päivässä. Difosfonaattikäsitely jatkettiin kymmenennestä viidenteentoista päivään. Eläimet tapettiin sen jälkeen kevyen eetterinukutuksen vaikutuksen alla ja seerumikalsiumi määritettiin B.C. Ray Sarkarin ja U.P.S. Chanhanin mukaan (Anal. Biochem. 20, 155, 1967).

Saadut tulokset:

Kalsiumin kerrostumiselle on katsottu olevan merkitystä valtimon hauraskovetustautitäplien kehittymisen myöhäisvaiheissa (katso W. Hollander, Exp. Mol. Path. 25, 106, 1976), ja on osoitettu, että joillakin difosfonaattihapoilla tai -suoloilla on vaikutusta kalsiummetabolismiin ja että tämä ominaisuus siinänsä voi olla käyttökelpoinen valtimon hauraskovetustaudin myöhäisvaiheiden hoidossa. Se seikka, että mikään esteröidyistä muodoista ei alenna seerumikalsiumia, mutta yhdisteen 1 happo- ja suolamuodot alentavat seerumikalsiumia 20 ja vast. 14 % osoittaa, että esteröimättömät difosfonaatit vaikuttavat kalsiummetabolismiin ja voivat alentaa valtimohaurastumien kalkkeutumista.

Joitakin tuloksia keksinnön mukaisten kaavan (I) difosfonaattien yllä selostetuista farmakologisista aktiviteettitesteistä on esitetty alla olevassa taulukossa III.

Taulukko IV: Kaavan (I) difosfonaattien farmakologinen aktiiviteetti

Yhdiste n:o	Seerumin vapaat rasvahapot		Seerumin triglyseridit		Seerumin fosfolipidit		Seerumin kolesteroli α/β		Maksan kolesteroli kokonais-määrä		Maksan kolesteroli kokonais-määrä		Aortan kolesteroli kokonais-lipidi-määrä		Aortan kolesteroli kokonais-lipidi-määrä		Seerumi-kalkki	
	N	C.F.	N	C.F.	N	C.F.	N	C.F.	N	C.F.	N	C.F.	N	C.F.	N	C.F.		
1	-48	-67	-24	-21	+43	+21		+220	-31	-56	-47	NS		NS		NS		
2	+28	-40	-33	NS	+26	NS		+27	NS	-25	-27	NS		-19		NS		
3	-38	-52	-16	-17	NS	+36		+51	-25	NS	NS	NS		-39		NS		
1(happo)	-17		-29		NS		NS		NS	NS	NS	NS		NS		-20		
4	-27		-17		NS		NS		NS	NS	NS	NS		NS		-14		
klofibraatti	NS		+19		-34		NS		-	NS	-	NS		-		-		
5	-50		NS		+26			+169	-32	-57	-37	-30		-30		NS		
6	-		+36		+15		+25		-	-	-	-		-		-		
7	-		-	+28	-	+24		-32	-36	-46	-	-		-		-		

Huom: - Yllä olevassa taulukossa IV on tulokset annettu prosentuaalisina vertailuarvoina. Paitsi seerumikalkille ovat ne arvot, jotka eroavat vertailuarvoista vähemmän kuin 15 % katsottu merkityksettömiksi (NS).

- Seerumin vapaat rasvahapot, triglyseridit ja fosfolipidit mitattiin normaaleissa rotissa (N) ja rotissa, joille oli syötetty kolesterolia 10 päivää (C.F).

- Seerumin α/β -kolesteroli, maksan ja aortan lipiidien kokonaismäärä ja kolesteroli mitattiin normaaleissa ja sellaisissa rotissa, joille etukäteen oli syötetty erittäin kolesterolipitoista ravintoa.

- Seerumiaakalkki mitattiin rotissa, joiden veressä oli likaa kalkkia.

Keksinnön mukaisten kaavan (I) difosfonaattijohdannaisten farmakologinen seulonta on osoittanut, että näillä yhdisteillä on määrättyjä ominaisuuksia ja vaikutuksia lipideihin ja lipidimetabolismiin ja että niitä voidaan käyttää sydänverisuonitaudin hoitoon seuraavista syistä:

- Ne vaikuttavat normaalirottien lipidimetabolismiin vähentäen seerumin vapaita rasvahappoja, vähentävät triglyseridejä ja lisäävät fosfolipidejä. Jälkimmäinen ominaisuus voi kytkeytyä HDL-lipideihin, erityisesti HDL-kolesteroliin, mikä todetaan kaikkein dramaattisemmin yhdisteillä 1 ja 5.

- Niillä on se tärkeä ominaisuus, että ne vähentävät ja poistavat merkittävästi lipidejä, erityisesti kolesterolia sellaisten rottien maksasta ja aortasta, joille on syötetty erittäin paljon rasvaa ja kolesterolia. Kokeissa joita tässä yhteydessä ei ole selostettu, on myös osoitettu, että sellaiset yhdisteet kuin 1 lisäävät kolesterolin erittymistä sapessa ja ulosteissa, mikä johtaa kuduskolesterolin nettotappioon.

Näin ollen on huomattava, että mainittujen difosfonaattien (I) ensisijaiset vaikutukset ovat erilaisia ja uusia verrattuna klassisiin hypolipideemisiin yhdisteisiin. Näiden vaikutusten spesifisyys (kohonnut HDL-kolesteroli ja kolesterolin poistuminen kudoksesta) viittaa vahvasti mahdolliseen farmaseuttiseen käyttöön valtimon haurauskovetustaudissa. Kanikokeet, joissa kokeellinen valtimon haurauskovetustauti oli aikaansaatu syöttämällä kolesterolia, vahvistivat edellä olevat havainnot, että

yhdisteellä 1, jossa on p-Cl-ryhmä, on kaikkein aktiivisin.

Se, että yhdisteen 1 happo- ja suolamuodot vaikuttavat kalsium-metabolisimiin, viittaa lisäksi siihen, että kaikkia esteröimättömiä muotoja näistä selostetuista difosfonaateista voidaan myös käyttää valtimon hauraskovetustaudin myöhäisvaiheiden hoidossa.

Esimerkki 9

Kaavan (I) difosfonaattien vaikutus verensokeriniukkuuteen

150-200 g urospuolisia Wistar-rottia (5/ryhmä) käsiteltiin 4 päivää esiseulotuilla fosfonaateilla. Niiden annettiin paastota yön yli ja ne tapettiin viidentenä päivänä katkaisemalla pää kevyessä eetterinukutuksessa. Otettiin verinäyte käyttäen EDTA:ta hyytymistä ehkäisevänä aineena. Tulokset on annettu keskimääräisinä arvoina $\pm$ sem. Taulukossa IV annetut tulokset viittaavat siihen, että p-kloorifenyylidifosfonaatti oli kaikkein vaikuttavin ja erityisesti vatsaontelon sisäisesti annettuna.

Taulukko IV

Vaikutus verisokeriniukkuuteen

Antotapa, annostus ja apuaine	Vertailut	Plasmaglukoosi (mg/100 ml)			
		Käsitelty			
		Cpd 4	Cpd 2	Cpd 21	Cpd 27
i.p. 50 mg/kg vesipuskuri	87 $\pm$ 3	36 $\pm$ 1			
p.o. 50 mg/kg vesipuskuri	132 $\pm$ 8	100 $\pm$ 12			
p.o. 50 mg/kg maissiöljy	125 $\pm$ 10	90 $\pm$ 5			
p.o. 100 mg/kg vesipuskuri	111 $\pm$ 7	93 $\pm$ 12			
p.o. 50 mg/kg maissiöljy	125 $\pm$ 10		110 $\pm$ 10		
p.o. 200 mg/kg vesipuskuri	131 $\pm$ 4			88 $\pm$ 5	
p.o. 200 mg/kg vesipuskuri	131 $\pm$ 4				102 $\pm$ 9

Glukoosipitoisuus määritettiin W. Wernerin ja H.G. Wielingerin entsyymaattisella menetelmällä (Z. Analyt. Chem. 252, 224, 1970), (saatu Boehringer Mannheimilta, pakkaus n:o 124036).

Esillä olevan keksinnön suojapiiri käsittää myös verensokeriniukkuutta vähentäviä ja valtimon hauraskovetustautia vastaan vaikuttavia valmisteita, jotka aktiivisena ainesosana sisältävät farmaseuttisesti tehokkaan määrän yhtä tai useampaa kaavan (I) difosfonaattijohdannaisista.

Turvallisia ja tehokkaita määriä fosfonaattiyhdistettä valmistetaan riittävästi halutun vaikutuksen aikaansaamiseksi mihin tahansa lääkehoitoon liittyvällä kohtuullisella hyöty/riskisuhteella. Hyväksyttävän ja järkevän lääketieteellisen arvion asettamissa rajoissa fosfonaattiyhdisteen annostus vaihtelee hoidettavan erityisen tilan, tilan vakavuuden, hoidon keston ja käytetyn erityisen fosfonaattiyhdisteen mukaan.

Fosfonaatit valmistetaan farmaseuttisesti hyväksyttävänä tuotteina, jotka sisältävät kaikki käytetyn seoksen ainesosat ja jotka soveltuvat käytettäväksi kosketuksessa ihmisen ja eläinten kudoksien kanssa ilman kohtuulliseen hyöty/riskisuhteeseen nähden liian suurta myrkyllisyyttä, ärsytystä tai allergisuutta.

Esillä olevan keksinnön mukaisten farmaseuttisten seosten valmistete suun kautta otettavaksi annosyksiköksi voi olla seos laktoosia, sakkaroosia, sorbitolia, mannitolia, amidonia, amylopektiiniä, selluloosajohdannaisista ja/tai gelatiinia sisältävän kiinteän apuaineen kanssa, joka voidaan valmistaa yhdessä voiteluaineiden, kuten magnesiumstearaatin, kalsiumstearaatin, karbovan eri muotojen ja/tai polyetyleeniglykolin kanssa. Joissakin tapauksissa voi olla edullista käyttää kapselia ja ainesosat voivat tällöin muodostua seoksesta, joka sisältää väkevöityä sokeria, arabikumia, talkkia ja/tai titaanidioksidia.

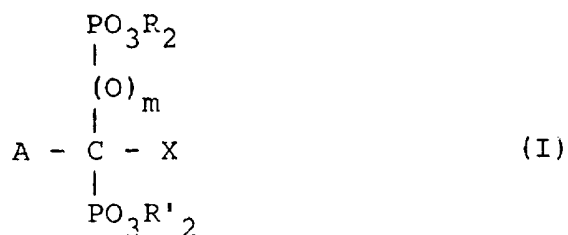
Joissakin tapauksissa voidaan määrättyjä fosfonaatteja sekoittaa puskuriliuokseen, maissiöljyyn, oliiviöljyyn, kaupallisiin glyserolitäyteaineisiin ja antaa suljetussa kovassa gelatiinikapselissa tippoina tai siirapin muodossa.

Fosfonaatit voidaan lisäksi valmistaa "Imhausen H" kanssa sopiviksi peräpuokoiksi.

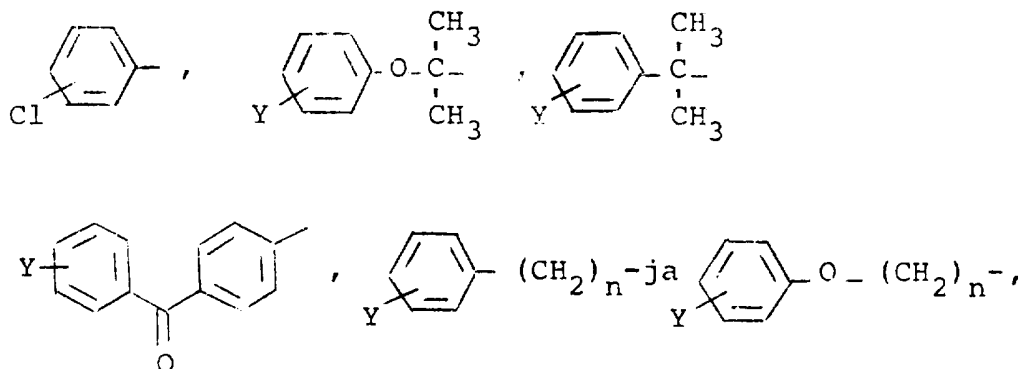
Esimerkiksi yhdisteitä 1-3 puristettiin tablettimuotoon magnesiumstearaatin 10 % ja amidonin 25 % kanssa lopulliseen väkevyyteen, joka oli noin 100-300 mg aktiivista ainetta. Lisäksi kaavan (I) yhdisteitä käytettiin juomaveden tai maissiöljyn liuoksessa pitoisuuksina, jotka olivat noin 2 - 100 mg/ml.

Patenttivaatimukset

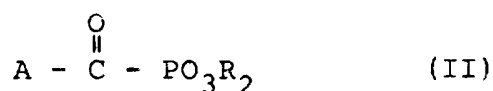
Menetelmä farmakologisesti aktiivisten difosfonaattijohdannais-
ten valmistamiseksi, joilla on yleinen kaava (I)



jossa X on OH kun m on nolla ja X on H kun m on 1, R ja R' ovat samanlaisia tai erilaisia ja ovat H, CH₃ tai C₂H₅, ja A on valittu ryhmästä, jonka muodostavat:



joissa n on kokonaisluku 1-6 ja Y on H, OCH₃ tai halogeeni-
atomi, etenkin kloori tai fluori, t u n n e t t u siitä,
että kaavan (II) mukainen dialkyyliasyylifosfonaatti



saatetaan reagoimaan ekvimolaarisen määrän kanssa dialkyyli-
fosfiittia, jolla on kaava (III)

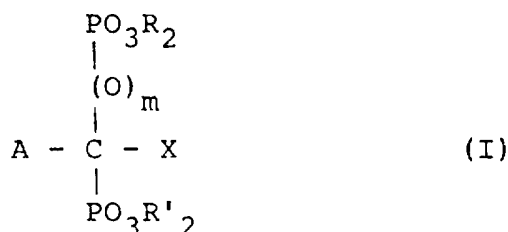


dietyylieetterissä liuottimena noin 0°C:n lämpötilassa ja orgaa-
nisen emäksen, kuten dialkyyliamiinin vaihtelevien määrien läsnä-
ollessa, jolloin kaavan (I) mukaisten hydroksidifosfonaattijoh-
dannaisten valmistamiseksi, joissa X on OH, m on nolla ja A,
R ja R' tarkoittavat samaa kuin edellä, orgaanisen emäksen mo-
laarinen määrä vastaa 5 % kummankin reaktiokomponentin (II)
tai (III) molaarisesta määrästä,

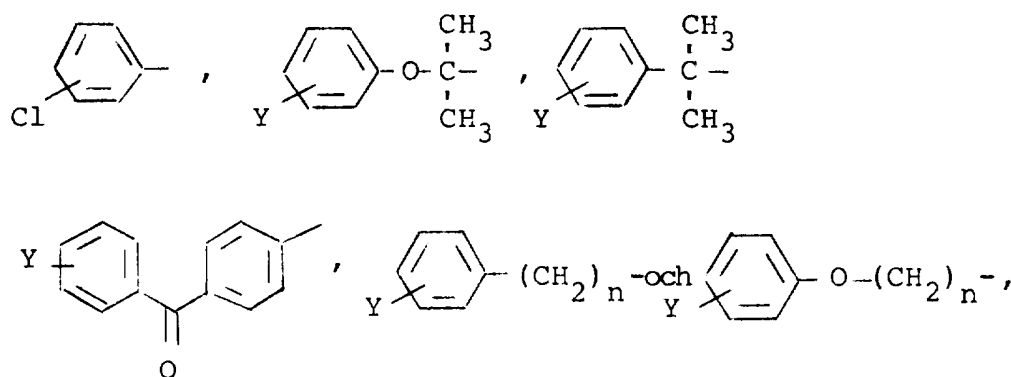
ja kaavan (I) mukaisten fosfonofosfaattijohdannaisten valmistamiseksi, joissa X on H, m on 1 ja A, R ja R' tarkoittavat samaa kuin edellä, orgaanisen emäksen molaarinen määrä vastaa 80-100 % kummankin reaktiokomponentin (II) tai (III) molaarista määrästä.

Patentkrav

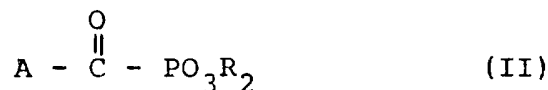
1. Förfarande för framställning av farmakologiskt aktiva difosfonatderivat med den allmänna formeln (I)



vari X är OH då m är noll och X är H då m är 1, R och R' är lika eller olika och är H, CH₃ eller C₂H₅, och A är vald ur den grupp som består av



vari n är ett heltal 1-6 och Y är H, CH₃, OCH₃ eller en halogenatom, särskilt klor eller fluor, k ä n n e t e c k n a t av att ett dialkylfosfonat med formeln (II)



omsättes med en ekvimolär mängd av en dialkylfosfit med formeln (III)



i dietyleter som lösningsmedel vid en temperatur på ca 0°C och

i närvaro av varierande mängder av en organisk bas, såsom en dialkylamin, varvid för framställning av hydroxidifosfonatderivat med formeln (I), i vilka X är OH, m är noll och A, R och R' har samma betydelser som ovan, den molära mängden av den organiska basen motsvarar 5 % av den molära mängden av vardera reaktionskomponenten (II) eller (III), och för framställning av fosfonofosfatderivat med formeln (I), vari X är H, m är 1 och A, R och R' har samma betydelser som ovan, den molära mängden av den organiska basen motsvarar 80-100 % av den molära mängden av vardera reaktionskomponenten (II) eller (III).

Viitejulkaisuja-Anförda publikationer

The Journal of Organic Chemistry,
vol. 36 (1971) nro 24, Nicholson, D.A., Vaughn, H., A general method of preparation of tetramethyl alkyl-1-hydroxy-1,1-diphosphonates, p. 3843-3845.
Journal of the American Chemical Society, vol. 78 (1956) nro 17, McConnell, R.L., Coover, H.W., Preparation of 1-hydroxyalkylidene diphosphonates, p. 4450-4452.