

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

**PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS
PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN
FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE**

(10) FI 945596 A7

**(12) JULKISEKSI TULLUT PATENTTIHAKEMUS
PATENTANSÖKAN SOM BLIVIT OFFENTLIG
PATENT APPLICATION MADE AVAILABLE TO THE
PUBLIC**

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **945596**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
**C07F 9/38
C07F 9/576**

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **27.05.1993**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **28.11.1994**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **25.01.1995**

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date **13.06.2019**

(86) Kansainvälinen hakemus - **27.05.1993 PCT/US1993/005043**
Internationell ansökan - International
application

(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet - Priority

29.05.1992 US 890885 30.04.1993 US 052695

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • Procter & Gamble Pharmaceuticals Inc., 17 Eaton Avenue, Norwich, NY 13815, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Ebetino, Frank Hallock, USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

2 • Kaas, Susan Mary, USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

3 • Francis, Marion David, USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

4 • Nelson, Dennis George Anthony, USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

5 • Janusz, John Michael, USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

Kvartäärisiä tyypipitoisia fosfonaattiyhdisteitä epänormaalin kalsium- ja fosfaattiyhdisteitä epänormaalin kalsium- ja fosfaattineenvaihdunnan sekä hammaskiven ja hammastäplän hoitamiseksi

Kvartära kvävehaltiga fosfonatföreningar för behandling av onormal kalcium- och fosfatmetabolism samt tandsten och tandplack

Kvartäärisiä, typpipitoisia fosfonaattiyhdisteitä epänormaalin kalsium- ja fosfaattiaineenvaihdunnan sekä hammaskiven ja hammastäplän hoitamiseksi

5 Keksinnön tausta

Tämä keksintö koskee uusia kvartäärisiä, typpipitoisia fosfonaattiyhdisteitä, mukaan lukien bisfosfonaatteja, fosfonoalkyylifosfinaatteja, fosfonokarboksylaatteja ja fosfonosulfonaatteja, edullisesti bisfosfonaatteja ja fosfonoalkyylifosfinaatteja. Tämä keksintö koskee myös farmaseuttisia koostumuksia, jotka sisältävät näitä uusia yhdisteitä, sekä menetelmää tiettyjen aineenvaihdunnallisten luusairauksien hoitamiseksi tai estämiseksi, joille on tunnusomaista epänormaali kalsium- ja fosfaattiaineenvaihdunta, käyttämällä esillä olevan keksinnön mukaista yhdistettä tai farmaseuttista koostumusta. Erityisesti tämä keksintö koskee menetelmää luun huokoistumisen ja niveltulehduksen, erityisesti reumaattisen niveltulehduksen ja luu-niveltulehduksen hoitamiseksi tai estämiseksi käyttämällä esillä olevan keksinnön mukaista yhdistettä tai farmaseuttista koostumusta. Tämä keksintö koskee edelleen farmaseuttisia koostumuksia, jotka sisältävät näitä uusia yhdisteitä, sekä menetelmää hammaskiven, hammasplakin ja ientulehduksen hoitamiseksi ja estämiseksi. Erityisesti tämä keksintö koskee myös menetelmää hammaskiven ja hammasplakin hoitamiseksi ja estämiseksi käyttämällä esillä olevan keksinnön mukaista yhdistettä tai farmaseuttista koostumusta.

Epänormaali fosfaatti- ja kalsiumaineenvaihdunta

Moneen patologiseen tilaan, joka voi vaivata lämmiverisiä eläimiä, liittyy epänormaalia kalsium- ja fosfaattiaineenvaihduntaa. Tällaiset tilat voidaan jakaa kahteen laajaan ryhmään:

(1) Tilat, joille on tunnusomaista epänormaali kalsiumin ja fosfaatin liukeneminen, ja jotka johtavat yleis-

seen tai spesifiseen luukatoon, kuten luun huokoistumiseen ja Pagetin tautiin, tai erittäin korkeisiin kalsium- ja fosfaattipitoisuuksiin ruumiinnesteissä kuten kasvaimesta johtuva hyperkalsemia. Tällaisia tiloja kutsutaan tässä yhteydessä joskus patologisiksi kovan kudoksen demineralisaatioiksi.

(2) Tilat, jotka syntyvät tai aiheutuvat kalsiumin ja fosfaatin poikkeavasta saostumisesta ruumiissa, kuten niveltulehdus, erityisesti reumaattinen niveltulehdus ja luu-niveltulehdus. Tällaisia tiloja kutsutaan tässä yhteydessä joskus patologisiksi kalkkeutumiksi.

Ensimmäinen ryhmä käsittää yleisimmän aineenvaihdunnallisen luusairauden, luun huokoistumisen; luun huokoistuminen on tila, jossa kovaa luukudosta menetetään epäsuhteessa uuteen muodostuneeseen kovaan kudokseen. Luun huokoistuminen voidaan yleisesti määritellä luumäärän vähenemisenä tai luustokudoksen surkastumisena. Ydin- ja luupinnat kasvavat, sidekudoksen sitoutuminen vähenee ja kompakti luu haurastuu. Luun huokoistuminen voidaan jakaa alaluokkiin vaihdevuosien, vanhuuden, lääkeaineiden (esim. adrenokortikoidaalinen, joka voi ilmetä steroiditerapian yhteydessä), sairauden aiheuttamaan (niveltulehdus ja kasvain), jne. luun huokoistumiseen; manifestaatiot ovat kuitenkin oleellisesti samat. Yleisesti on olemassa kahden-tyyppistä luun huokoistumista: primäärinen ja sekundäärinen. "Sekundäärinen luun huokoistuminen" on erillisen tunnistettavissa olevan sairausprosessin tai aineen tulos. Kuitenkin noin 90 % kaikista luun huokoistumistapauksista on tyypiltään "primääristä luun huokoistumista". Tällaiseen primääriseen luun huokoistumiseen kuuluvat vaihdevuosien jälkeinen luun huokoistuminen, harjoituksen puutteesta johtuva luun huokoistuminen, ikään liittyyvä luun huokoistuminen (joka koskee suurinta osaa yksilöistä, jotka iältään ovat yli 70 - 80 vuotta), ja idiopaattinen luun

huokoistuminen, joka koskee keski-ikäisiä ja nuorempia miehiä ja naisia.

Joillekin luun huokoistumisesta kärsiville yksilöille luukudoksen kato on tarpeeksi suuri, jotta se aiheuttaa mekaanista heikkenemistä luurakenteelle. Luunmurtumia esiintyy usein esim. lonkassa ja selkärangassa naisilla, jotka kärsivät vaihdevuosisien jälkeisestä luun huokoistumisesta. Kyttyräselkäisyyttä (epänormaalisti lisääntyntä selkärangan käyryyttä rintakehän kohdalla) voi myös syntyä.

Luukudoksen menetyksen mekanismin luun huokoistumisen yhteydessä uskotaan liittyvän "luun uudelleenmuovailemisen" prosessin epätasapainoon. Luun uudelleenmuovailemista tapahtuu koko elämän ajan, jolloin luuranko uudistuu ja luun kestävyys säilyy. Tähän uudelleenmuovailemiseen liittyy tiettyjen luun pinnalla olevien kohtien kuluminen ja täyttyminen tietyn soluryhmän avulla, joka kutsutaan "perusmonisoluisiksi yksiköiksi" tai "BMU:iksi". BMU:t koostuvat ensisijaisesti "osteoklasteista", "osteoblasteista" ja niiden solutason esiasteista. Uudelleenmuovailemiskierrossa luu imeytyy "aktivoidun" BMU:n kohdalla osteoklastin avulla, jolloin muodostuu imeytymisontelo. Tämä ontelo täyttyy sitten luulla osteoblastin avulla.

Aikuisilla ihmisillä uudelleenmuovailemiskierros aiheuttaa normaalisti pienen luuvajauksen johtuen imeytymisontelon vajavaisesta täyttymisestä. Siten myös terveillä aikuisilla ihmisillä esiintyy ikään liittyvää luukatoa. Kuitenkin luun huokoistumisen yhteydessä aktivoitujen BMU:jen määrä voi kasvaa. Tämä lisääntynyt aktivointi nopeuttaa luun uudelleenmuovailemista, jolloin syntyy epänormaalin korkea luukato.

Vaikkakin luun huokoistumisen etiologiaa ei täysin ymmärretä, uskotaan että siihen liittyy monta riskitekijää. Näihin kuuluvat alhainen ruumiinpaino, alhainen kalسيومin otto, fyysinen toimetttömyys ja estrogeenin puute.

Yleisesti käytössä oleva luun huokoistumisen hoito koostuu ensisijaisesti kalsiumin ja estrogeenin annosta.

Toinen ryhmä, joka koskee tiloja, jotka manifestoituvat epänormaalina kalsium- ja fosfaattisaostumisena, käsittää myositis ossificans progressivan (jatkuva lihaksiston luutuminen), calcinosis universaliksen (yleiskalkkeutuminen) ja sellaiset sairaudet, kuten niveltulehdus (mukaan lukien esim. reumaattinen niveltulehdus ja luuniveltulehdus), neuritis (hermotulehdus), bursitis (limapussintulehdus), tendonitis (jännetulehdus) ja muut tilat, jotka siihen liittyvissä kudoksissa aiheuttavat taipumusta kalsiumin saostumiseen.

Luukato voi johtua luun huokoistumisen lisäksi reumaattisesta niveltulehduksesta ja luu-niveltulehduksesta. Reumaattinen niveltulehdus on krooninen, koko elimistöön vaikuttava, tulehduksellinen nivelsairaus, jolle on tunnusomaista nivelkapseleiden ja -siteiden heikkeneminen, minkä jälkeen seuraa ruston, nivelsiteiden, jänteen ja luun tuhoutuminen ja nivelnesteeseen viskositeetin heikkeneminen ja muita muutoksia. Reumaattisen niveltulehduksen oireisiin kuuluvat koko elimistön väsymys, uupumus, paikallinen kipu, jäykkyys ja heikkous ja ruumiin nivelten turpoaminen ja deformaatio. Reumaattinen niveltulehdus on yleisin naisilla elämän neljännellä - kuudennella vuosikymmenellä.

Reumaattisen niveltulehduksen patogeenisille, joka johtaa nivelten tuhoutumiseen, on tunnusomaista kaksi vaihetta: 1) eksudatiivinen vaihe, joka liittyy mikroverenkiertoon ja synoviaalisoluihin, jotka sallivat plasmaproteiinien ja soluelementtien virtauksen niveleeseen, ja 2) krooninen tulehdusvaihe, joka esiintyy nivelen- ja ruston-alaisessa luussa, jolle on tunnusomaista pannuksen (granulaatiokudos) muodostuminen niveltilassa, luun kulumisen ja ruston tuhoutuminen. Pannus voi muodostaa kiinnikasvettumia ja arpikudosta, jotka muodostavat reumaattiselle ni-

veltulehdukselle tunnusomaiset muodonmuutokset. Reumaattisen niveltulehduksen etiologia jää epäselväksi. Tarttuviin aineisiin kuten bakteereihin ja viruksiin on viitattu. Ajankohtainen hypoteesi on että Epstein-Barr-virus (EBV) on reumaattista niveltulehdusta aiheuttava aine.

Yleisesti käytössä oleva reumaattisen niveltulehduksen hoito käsittää ensisijaisesti oireiden lievittämisen antamalla ei-steroidisia tulehduksenvastaisia lääkkeitä. Hoito ei-steroidisilla tulehduksenvastaisilla lääkeaineilla on tehokas lähinnä reumaattisen niveltulehduksen aikaisissa vaiheissa; on epätodennäköistä että se vastustaisi niveltulehdusta jos sairaus kestää yli vuoden. Kultaa, metotreksaattia, immunosuppressiivisia aineita ja kortikosteroideja on kokeiltu rajoitetulla menestyksellä.

Toisaalta luu-niveltulehdus on luonnostaan liikkuvien nivelten ei-tulehduksellinen sairaus, jolle on tunnusomaista nivelruston hajoaminen ja kuluminen sekä uuden luun muodostuminen nivelpinnalla. Luu-niveltulehduksen edetessä nivelruston pinta repeää ja kulumishiukkaset pääsevät nivelnesteeseen, mikä taas stimuloi makrofaagisolujen fagosytoosia. Siten luu-niveltulehduksen yhteydessä kehittyy lopuksi tulehduksellinen vaste. Luutulehduksen tavallisiin klinisiin oireisiin kuuluvat sorminivelten rustoiset ja luiset laajennukset ja herätessä jäykkyyttä ja kivuliasta liikkumista.

Yleisesti käytössä olevat luun huokoistumisen hoitavat käsittävät kipulääkkeet, tulehduksenvastaiset lääkkeineet, steroidit ja fysikaalisen hoidon.

Hammaskivi ja hammasplakki

Hammasplakki on karkea, tarttuva pinta hampailla, joka muodostuu syljestä, bakteereista ja ruokahiukkasista, jotka tarttuvat lujasti hampaisiin epäsäännöllisissä ja epäjatkuvissa kohdissa. Hammasplakki voi aiheuttaa ientulehdusta ja hampaan hajoamista, ja se voi muodostaa hammaskiven perustan, joka myös tunnetaan kivettymänä, ja

joka on kova kalsinoitunut saostuma, jos sen annetaan kerääntyä.

5 Hammaskivi muodostuu kun syljessä peräisin olevat mineraalisuolat, ensisijaisesti fosfori ja kalsium, uppoutuvat hammasplakkiin, muodostaen kovettuneita kovia saostumia. Hammaskivellä on taipumus muodostua sylkikanavien aukkojen kohdalla: alempien etuhampaiden kielenpuoleisilla puolilla ja ylempien poskihampaiden uloimmilla puolilla.

10 Kypsän hammaskiven kehittyessä se näkyy valkoisena tai kellertävänä ellei se värjäänny tai väri poistu siitä jonkin ulkoapäin tulevan aineen vaikutuksesta. Sen lisäksi että hammaskivi on pahannäköinen ja esteettisesti ei-toivottava, se peitty jatkuvasti hammasplakilla. Hammasplakissa ja hammaskivessä ovat toksiinit ärsyttävät ikeniä, mikä johtaa tulehdukseen ja hammaslihan vetäytymiseen, mikä voi johtaa muihin hankaluuksiin.

20 Hyvin erilaisia kemiallisia ja biologisia aineita on alalla ehdotettu hammaskiven muodostumisen hidastamiseksi ja muodostuneen hammaskiven poistamiseksi. Kemialliseen lähestymiseen hammaskiven estämiseksi liittyy yleensä kiteen kasvun ehkäiseminen, mikä estää hammaskiven muodostumista. Kalsiumionien kelatoituminen hajottaa kypsän hammaskiven poistamalla kalsiumin, mutta se ei ole toivottavaa koska se voi myös poistaa normaalisti kalsinoitua kudesta. Tämän materiaalin ajoittainen mekaaninen poistaminen hammaslääkärillä on tietysti normaali hammaslääkäri-
 25 asematoimenpide.

30 Erilaisia fosfonihappojohdannaisia on ehdotettu käytettäväksi hoidettaessa tai ennalta ehkäistäessä sairauksia, joihin liittyy epänormaalia kalsium- ja fosfaattiaineenvaihduntaa. Esim. lukuisat viitteet, jotka kaikki sisällytetään tässä viitteinä, kuvaavat koostumuksia, jotka sisältävät polyfosfonaatteja, erityisesti difosfonaatteja kuten etaani-1-hydroksi-1,1-difosfonihappoa ("EHDP")
 35 ja niiden käyttöä estettäessä epänormaalia kalsiumin ja

fosfaatin saostumista ja liikkumista eläinkudoksessa: US-patentti 3 683 080, julkaistu 08.08.1972 ja US-patentti 4 230 700, julkaistu 28.10.1980, molemmat Franciksen nimellä, ja US-patentti 4 868 164 Ebetinin nimellä, julkaistu 19.09.1989. Lukuisat muut julkaisut kuvaavat heterosyklisiä substituoituja fosfonihappoja, jotka ovat käyttökelpoisia hoidettaessa luun huokoistumista ja/tai niveltulehdusta, ja ne sisällytetään kaikki tässä viitteinä: US-patentti 5 071 840 Ebetino et al.:n nimellä, julkaistu 10.12.1991; US-patentti 4 868 164 Ebetino et al.:n nimellä, julkaistu 19.09.1989. US-patentti 5 104 863 Benedict et al.:n nimellä, julkaistu 14.4.1992; US-patentti 4 267 108 Blum et al.:n nimellä, julkaistu 12.05.1981; US-patentti 4 746 654 Breliere et al.:n nimellä, julkaistu 24.05.1988; US-patentti 4 876 247 Barbier et al.:n nimellä, julkaistu 24.10.1989; ja EP-hakemusjulkaisu 100 718 Breliere et al.:n nimellä, julkaistu 15.02.1984. EP-hakemusjulkaisu 170 228 Boehringer Mannheim GmbH:n nimellä, julkaistu 05.02.1986; EP-hakemusjulkaisu 298 553 Ebetinin nimellä, julkaistu 11.01.1989; EP-hakemusjulkaisu nro 186 405 Benedictin ja Perkinsin nimellä, julkaistu 02.07.1986; EP-hakemusjulkaisu 298 553 Ebetinin nimellä, julkaistu 11.01.1989; US-patentti 4 754 993 Boisies et al.:n nimellä, julkaistu 15.11.1988; US-patentti 4 939 130 Jaeggi et al.:n nimellä, julkaistu 03.07.1990; US-patentti 4 971 958 Boisies et al.:n nimellä, julkaistu 20.11.1990; WO-julkaisu 90/12 017 Dunn et al.:n nimellä, julkaistu 18.10.1990; WO-julkaisu 91/10646 R. Youssefyeh et al.:n nimellä, julkaistu 25.07.1991; AU-A-26 738/88 Jaeggin nimellä, julkaistu 15.06.1989; AU-A-45 467/89 Ciba-Geigyn nimellä, julkaistu 31.05.1990.

Lopuksi US-patentti 4 208 401 Baumanin nimellä, julkaistu 17.06.1980, kuvaa ei-heterosyklisillä renkailla substituoituja kvartäärisiä ammoniumbisfosfonaatteja, jot-

ka ovat käyttökelpoisia kivenmuodostusta vastustavina aineina.

DE-patentti 4 011 777 K. Jaeggin nimellä, julkaistu 18.10.1990, kuvaa heterosyklisillä renkailla substituoituja difosfonaatteja, joissa mainittu heterosyklinen rengas voi olla substituoitu alemmalla alkyylillä. Mainittu heterosyklinen rengas on silloittunut fosfonihapporyhmään kvartäärisen ei-silta-tyypiatomin kautta. DE-patentti 4 011 777 kuvaa myös että yhdisteet aiheuttavat merkittävää luun imeytymisen estämistä ja ne ovat siten käyttökelpoisia hoidettaessa luun huokoistumista, tulehduksellisia ja degeneratiivisia nivelsairauksia, hampaan juurikalvon tulehdusta ja lisäkilpirauhasen liikatoimintaa. Näiden patenttien ja patenttihakemusten paljastukset sisällytetään tässä viitteinä.

Mikään näistä viitteistä ei kuitenkaan kuvaa kvaternarisoidun tyyppien sisältävien, heterosyklisten fosfonaattiyhdisteiden käyttöä sekä luun huokoistumisen että niveltulehduksen hoitamiseksi tai estämiseksi tai hammaskiven, hammasplakin ja ientulehduksen estämiseksi.

Esillä olevan keksinnön mukaisilla yhdisteillä on luuta suojaava vaikutus nivelen hajoamiskohdassa niveltulehduksen yhteydessä ja tämä vaikutus on lisäetu niveltulehduksen hoidon yhteydessä, pelkästään tulehduksen oireiden lievittävien vaikutusten lisäksi. Termi "luuta suojaava vaikutus" tässä käytettynä tarkoittaa sairautta lieventävää vaikutusta luuhun ja ympäröivään pehmeään kudokseen nivelen hajoamiskohdassa.

Yllättävästi on keksitty että esillä olevan keksinnön mukaisilla heterosyklisillä fosfonaattiyhdisteillä, jotka sisältävät kvaternarisoidun tyypiatomin, on voimakkaampi luun imeytymistä estävä vaikutus ja myös terapeutinen käyttökelpoisuus hoidettaessa ja estettäessä luun huokoistumista, niveltulehdusta (mukaan lukien reumaattista niveltulehdusta ja luu-niveltulehdusta), ja hammaskiveä

ja hammasplakkia, kuin heterosyklisen renkaan sisältävillä fosfonaattiyhdisteillä, joissa ei ole kvaternarisoitua tyypiatomia. Lisäksi esillä olevan keksinnön mukaisilla yhdisteillä on epätavalliset liukoisuusominaisuudet. Kek-

5 sinnön mukaiset yhdisteet voivat siten absorboitua helpommin suun kautta. Mitä helpommin yhdiste absorboituu, sitä tehokkaampi se voi olla alhaisilla annoksilla. Alhaiset annokset ovat yleensä edullisia koska ei-toivottuja sivuvaikutuksia voidaan vähentää.

10 Esillä olevan keksinnön tarkoituksena on siten tarjota käyttöön uusia voimakkaampia yhdisteitä, jotka ovat käyttökelpoisia hoidettaessa luun huokoistumista, ja niveltulehduksenvastaisina aineina (erityisen käyttökelpoisia hoidettaessa luu-niveltulehdusta ja reumaattista niveltulehdusta) ja hoidettaessa hammaskiveä ja hammasplak-

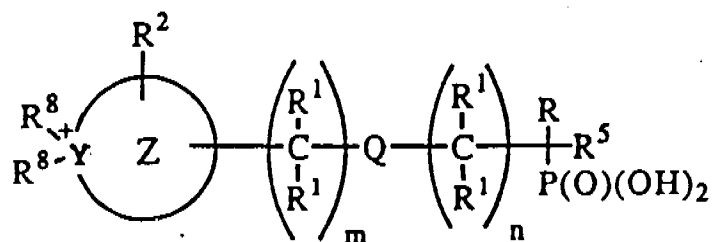
15 kia. Esillä olevan keksinnön toisena tarkoituksena on tarjota käyttöön farmaseuttisia koostumuksia, jotka ovat hyödyllisiä hoidettaessa ja ennalta ehkäistäessä luun huokoistumista, reumaattista niveltulehdusta ja luu-niveltulehdusta. Lisäksi esillä olevan keksinnön toisena tarkoi-

20 tuksena on tarjota käyttöön menetelmiä luun huokoistumisen, reumaattisen niveltulehduksen ja luu-niveltulehduksen hoitamiseksi tai estämiseksi. Esillä olevan keksinnön tarkoituksena on myös tarjota käyttöön menetelmiä hammaskiven ja hammasplakin hoitamiseksi tai estämiseksi.

Nämä ja esillä olevan keksinnön muita tarkoituksia ilmenevät esillä olevan keksinnön seikkaperäisestä selityksestä, joka seuraa tämän jälkeen.

Keksinnön yhteenveto

30 Esillä oleva keksintö koskee uusia kvartäärisiä, typpipitoisia, heterosyklisiä fosfonaattiyhdisteitä, ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja ja estereitä, joilla on seuraava yleinen rakenne.



5

jossa m ja n ovat kokonaislukuja 0 - 10; m + n on 0 - 10;

(a) Q on kovalenttinen sidos tai ryhmä valittuna joukosta O, S ja NR^1 ;

10

(b) Y on $N^+(R^8)_2$ tai $C(R^1)_2$ ja kun Y on $C(R^1)_2$, ainakin toisen R^2 on oltava $N^+(R^8)_3$;

(c) Z on tyydyttynyt, tyydyttymätön tai aromaattinen, monosyklinen tai polysyklinen karbosykli tai heterosykli, jossa on yksi tai useampia heteroatomeja joukosta O, S ja N;

15

(d) R on $COOH$; PO_3H_2 ; SO_3H ; tai $P(O)(OH)R^4$, jossa R^4 on substitutoitu tai substituoimaton alkyylili, jossa on 1 - 8 hiiliatomia;

20

(e) kukin R^1 on itsenäisesti valittu joukosta ei mikään; SR^6 ; R^9SR^6 ; vety; hydroksi; substituoitu tai substituoimaton C_{1-8} -alkyyli; $-OR^3$; $-CO_2R^3$; $-O_2CR^3$; $-NR^3_2$; $-N(R^3)C(O)R^3$; $-C(O)N(R^3)_2$; halogeeni; $-C(O)R^3$; aryylialkyyli; nitro; substituoitu tai substituoimaton aryyli ja näiden kombinaatiot;

25

(f) kukin R^2 on yksi tai usempi substituentti Z-ryhmässä valittuna itsenäisesti joukosta $N^+(R^8)_3$; SR^6 ; R^9SR^6 ; vety; substituoitu tai substituoimaton C_{1-8} -alkyyli; $-OR^3$; $-CO_2R^3$; $-O_2CR^3$; $-NR^3_2$; $-N(R^3)C(O)R^3$; $-C(O)N(R^3)_2$; halogeeni; hydroksi; $-C(O)R^3$; aryylialkyyli; nitro; substituoitu tai substituoimaton aryyli;

30

(g) kukin R^3 on itsenäisesti valittu joukosta vety; substituoitu tai substituoimaton alkyylili, jossa on 1 - 8 hiiliatomia ja R^9SR^6 ;

35

(h) R^5 on valittu joukosta vety; halogeeni; SR^6 ; R^9SR^6 ; amino; hydroksi; ja substituoitu tai substituoimaton C_{1-8} -alkyyli;

- (i) kukin R^6 on itsenäisesti valittu joukosta H ; $-C(O)R^7$; $-C(S)R^7$; $-C(O)NR^7_2$; $-C(S)NR^7_2$; $-C(S)OR^7$ ja $-C(O)OR^7$, jossa R^7 on vety tai substituoitu ja substituoidun C_{1-8} -alkyyli;
 (j) kukin R^8 on itsenäisesti valittu joukosta ei mikään;
 5 substituoitu tai substituoidun alkyylili, jossa on 1 - 35 hiiliatomia; substituoitu tai substituoidun fenyyli; bentsyyli; ja R^9SR^6 ; ja
 (k) R^9 on substituoitu tai substituoidun C_{1-8} -alkyyli.

Tässä yleisessä rakenteessa, Z on monosyklinen tai
 10 polysyklinen, tyydyttynyt tai tyydyttymätön heterosyklinen ryhmä, ja Y on $N^+(R^8)_2$ tai $C(R^1)_2$. Lisäksi m ja n ja m + n ovat kokonaislukuja noin 0 - noin 10, ja Q on kovalenttinen sidos tai ryhmä valittuna joukosta happi, rikki ja NR^1 . Edelleen tässä yleisessä rakenteessa, kukin R^1 on itsenäisesti valittu erilaisista substitueista, joista edullisimmat ovat R^9SR^6 ja vety. Kukin R^2 on substituentti heterosyklisessä renkaassa, valittuna erilaisista substitueista, edullisesti joukosta $N^+(R^8)_3$, C_{1-8} -alkyyli, amino, hydroksi, halidi, alkoksi ja R^9SR^6 . Kun Y on $C(R^1)_2$ ainakin
 15 toisen R^2 on oltava $N^+(R^8)_3$. Kukin R on itsenäisesti valittu joukosta $COOH$, SO_3H , PO_3H_2 ja $P(O)(OH)R^4$, jossa R^4 on alempi alkyyliryhmä. R^5 on valittu erilaisista substitueista, joista edullisimmat ovat vety, hydroksi, halogeeni ja amino. R^6 on valittu erilaisista substitueista, joista edullisimmat ovat H ja $-C(O)R^7$ ja $-C(S)R^7$, jossa R^7 on substituoitu tai substituoidun C_{1-8} -alkyyli. R^8 on valittu
 20 joukosta substituoitu tai substituoidun C_{1-35} -alkyyli, edullisesti C_{1-8} -alkyyli; substituoitu tai substituoidun fenyyli; bentsyyli tai R^9SR^6 . R^9 on substituoitu tai substituoidun C_{1-8} -alkyyli, edullisesti C_{1-4} -alkyyli.

Esillä oleva keksintö koskee edelleen farmaseuttisia koostumuksia, jotka sisältävät turvallisen ja tehokkaan määrän esillä olevan keksinnön mukaista yhdistettä, yhdessä farmaseuttisesti hyväksyttävien täyteaineiden kanssa. Lopuksi esillä oleva keksintö koskee menetelmiä

patologisten tilojen hoitamiseksi tai estämiseksi, joille on tunnusomaista epänormaali kalsium- ja fosfaattiaineenvaihdunta kuten luun huokoistumista, reumaattista niveltulehdusta ja luu-niveltulehdusta ja menetelmiä hammaskiven, hammasplakin ja ientulehduksen hoitamiseksi tai estämiseksi. Tämä menetelmä käsittää esillä olevan keksinnön mukaisen yhdisteen tai koostumuksen turvallisen ja tehokkaan määrän antamisen ihmiselle tai muulle nisäkkäälle, joka on tällaisen hoidon tarpeessa.

10 Määritelmät ja termien käyttö

Seuraavassa on lista tässä käytettyjen termien määritelmistä.

"Heteroatomi" on typpi-, rikki- tai happiatomi. Ryhmät, jotka sisältävät yhden tai useampia heteroatomeja, voivat sisältää erilaisia heteroatomeja.

"Alkyyli" on substituoimaton tai substituoitu, suoraketjuinen tai haaroitunut, tyydyttynyt tai tyydyttymättömän hiilivetyketju, mainittu hiilivetyketju voi olla tyydyttynyt ja siinä voi olla 1 - 8 hiiliatomia, ja edullisesti, ellei muuta sanota, 1 - 4 hiiliatomia; mainittu hiilivetyketju voi olla tyydyttymättömän ja siinä voi olla 2 - 8 hiiliatomia, ja edullisesti, ellei muuta sanota, 2 - 4 hiiliatomia. Termi "alkyyli" tässä käytetynä käsittää siten tyydyttymättömät alkenyylihiilivetyketjut, joissa on vähintään yksi olefiininen kaksoissidos, ja tyydyttymättömät alkynyylihiilivetyketjut, joissa on vähintään yksi kolmoissidos. Edullisia alkyyli-ryhmiä ovat, näihin rajoittumatta, metyyli, etyyli, propyyli, isopropyyli ja butyyli.

"Karbosyklinen rengas" tai "karbosykli" tässä käytettynä on substituoimaton tai substituoitu, tyydyttynyt, tyydyttymättömän tai aromaattinen hiilivetyrengas. Karbosykliit voivat olla monosyklisiä tai polysyklisiä; monosykliset renkaat sisältävät yleensä 3 - 8 atomia, edullisesti 5 - 7 atomia; polysykliset renkaat, joissa on kaksi ren-

gasta, sisältävät 6 - 16, edullisesti 10 - 12 atomia, ja ne joissa on kolme rengasta, sisältävät yleensä 13 - 17, edullisesti 14 - 15 atomia.

5 "Heteroalkyyli" on substituoimaton tai substituoitu, tyydyttynyt ketju, jossa on 3 - 8 jäsentä, ja se käsittää hiiliatomeja ja yhden tai kaksi heteroatomia.

10 "Heterosyklinen rengas" tai "heterosykli" tässä käytettynä on substituoimaton tai substituoitu, tyydyttynyt, tyydyttymätön tai aromaattinen rengas, joka käsittää hiiliatomeja ja yhden tai useamman heteroatomin renkaassa. Heterosykliset renkaat voivat olla monosyklisiä tai polysyklisiä renkaita. Monosykliset renkaat sisältävät yleensä 3 - 8 atomia, edullisesti 5 - 7 atomia. Polysykliset rengassysteemit, jotka koostuvat kahdesta renkaasta, sisältävät yleensä 6 - 16, edullisesti 10 - 12 atomia. Polysykliset rengassysteemit, jotka koostuvat kolmesta renkaasta sisältävät yleensä 13 - 17 atomia, edullisesti 14 - 15 atomia. Heterosyklinen rengasryhmä voi koostua heterosykleistä, tai heterosykleistä ja karbosykleistä. Kussakin heterosyklisessä rengasryhmässä on oltava vähintään yksi tyypiatomi. Ellei muuta sanota, mikä tahansa lisäheteroatomi voidaan itsenäisesti valita tyypestä, rikistä ja hapesta.

25 "Aryyli" on aromaattinen karbosyklinen rengas. Edullisia aryyliiryhmiä ovat, näihin rajoittumatta, fenyyli, tolyyli, ksylyyli, kumenyyli ja naftyyli.

30 "Heteroaryyli" on aromaattinen heterosyklinen rengas. Edullisia heteroaryyliiryhmiä ovat, näihin rajoittumatta, tienyyli, furyyli, pyrrolyyli, pyridinyyli, pyrat-sinyyli, oksatsolyyli, tiatsolyyli, kinolinyyli, pyrimidi-nyyli ja tetratsolyyli.

"Alkoksi" on happiatomi, jossa on hiilivetyketju-substituentti, jossa hiilivetyketju on alkyyli tai alkenyyli (esim. -O-alkyyli tai -O-alkenyyli). Edullisia alk-

oksiryhmiä ovat, näihin rajoittumatta, metoksi, etoksi, propoksi ja alkyylioksi.

"Hydroksialkyyli" on substituoitu hiilivetyketju, jossa on hydroksisubstituentti (esim. -OH) ja sillä voi olla muita substituentteja. Edullisia hydroksialkyyliryhmiä ovat, näihin rajoittumatta, hydroksietyyli ja hydroksipropyli.

"Karboksialkyyli" on substituoitu hiilivetyketju, jossa on karboksisubstituentti (esim. -COOH) ja sillä voi olla muita substituentteja. Edullisia karboksialkyyliryhmiä ovat karboksietyyli, karboksietyyli ja näiden hapot ja esterit.

"Aminoalkyyli" on hiilivetyketju (esim. alkyyli), joka on substituoitu amiiniryhmällä (esim. NH-alkyyli-) kuten aminometyyli.

"Alkyylimino" on aminoryhmä, jossa on yksi tai kaksi alkyylisubstituenttia (esim. -N-alkyyli) kuten dimetyylimino.

"Alkenyylimino" on aminoryhmä, jossa on yksi tai kaksi alkenyylisubstituenttia (esim. -N-alkenyli).

"Alkynyylimino" on aminoryhmä, jossa on yksi tai kaksi alkynyylisubstituenttia (esim. -N-alkynyli).

"Alkyylimino" on iminoryhmä, jossa on yksi tai kaksi alkyylisubstituenttia (esim. -N-alkyyli-).

"Aryylialkyyli" on alkyyliryhmä, joka on substituoitu aryyliiryhmällä. Edullisia aryylialkyyliryhmiä ovat bentsyyli ja fenyylietyyli.

"Aryylimino" on amiiniryhmä, joka on substituoitu aryyliiryhmällä (esim. NH-aryyli).

"Aryylioksi" on happiatomi, jossa on aryyliisubstituentti (esim. -O-aryyli).

"Asyyli" tai "karbonyyli" on hiili-happi-kaksoissidos esim. $R-C(=O)$. Edullisia alkyyliaasyyliryhmiä ovat, näihin rajoittumatta, asetyyli, propionyyli, butanoyyli ja bentsoyyli.

"Asyylioksi" on happiatomi, jossa on asyyli-
substituentti (esim. -O-asyyli); esim. -O-C(=O)-alkyyli.

"Asyyliamino" on aminoryhmä, jossa on asyyli-
substituentti (esim. -N-asyyli); esim. -NH-C(=O)-alkyyli.

5 "Halo", "halogeeni" tai "halidi" on kloori-, bro-
mi-, fluori- tai jodiatomiradikaali. Kloori, bromi ja
fluori ovat edullisia halideja.

Tässä käytettynä "alempi" hiilivetyryhmä (esim.
"alempi" alkyyli) on hiilivetyketju, joka koostuu, ellei
10 muuta sanota, 1 - 6, edullisesti 1 - 4 hiiliatomista.

Myös tässä käytettynä termi "tiosubstituentti" (SR^6
tai R^9SR^6) käsittää tiolit [-SH], jossa $R^6 = H$; tioesterit
[-SC(O) R^7], jossa $R^6 = C(O)R^7$; ditioesterit [-SC(S) R^7], jos-
sa $R^6 = C(S)R^7$; tiokarbamaatit [-SC(O)N(R^7)₂], jossa $R^6 =$
15 C(O)N(R^7)₂; ditiokarbamaatit [-SC(S)N(R^7)₂], jossa $R^6 =$
C(S)N(R^7)₂; tiokarbonaatit [-SC(O)OR⁷], jossa $R^6 = C(O)OR^7$;
ja ditiokarbonaatit [-SC(S)OR⁷], jossa $R^6 = C(S)OR^7$. R^7 on
vety tai substituoitu tai substituimaton C₁₋₈-alkyyli. Mikä
tahansa substituentteista SR^6 voi itse olla substituoitu
20 ryhmällä R^9 , jossa R^9 on substituoitu tai substituimaton
C₁₋₈-alkyyli. Siten muita symbolin R^9SR^6 mukaisia tiosubsti-
tuentteja ovat alkyyli-
tiolit, alkyyli-
tioesterit, alkyyli-
ditioesterit, alkyyli-
tiokarbamaatit, alkyyli-
ditiokarbamaa-
tit, alkyyli-
tiokarbonaatit ja alkyyli-
ditiokarbonaatit.

25 Termit "bisfosfonaatti" ja "bisfosfonihappo" täs-
sä käytettynä viittaavat niihin fosfonaatteihin tai fosfo-
nihappoihin, joissa on kaksi fosfonaattiryhmää liittynei-
nä samaan hiiliatomiin ja ne ovat vaihdettavissa termien
"difosfonaatti" ja "difosfonihapot" kanssa. Käyttäen
30 tässä kuvattuja rakenteita, ryhmä R on PO₃H₂.

"Farmaseuttisesti hyväksyttävä" suola on kationinen
suola, joka on muodostunut minkä tahansa happaman (esim.
karboksyyli) ryhmän avulla tai anioninen suola, joka on
muodostunut minkä tahansa emäksisen (esim. amino) ryhmän
35 avulla. Monia tällaisia suoloja tunnetaan alalla, kuten

kuvataan WO-patenttijulkaisussa 87/05 297, Johnson et al., julkaistu 11.09.1987, joka tässä sisällytetään viitteenä. Edullisiin kationisuoloihin kuuluvat alkalimetallisuolat (kuten natrium- ja kaliumsuolat), ja maa-alkalimetallisuolat (kuten magnesium- ja kalsiumsuolat). Edullisiin anionisuoloihin kuuluvat halidit (kuten kloridi), asetaatti- ja fosfaattisuolat.

"Biohydrolysoitavissa oleva esteri" on kvartäärisen, typpipitoisen heterosyklisen fosfonaattiyhdisteen esteri, joka ei vaikuta yhdisteen terapeuttiseen aktiivisuuteen, tai joka helposti metabolisoituu ihmisillä ja muilla nisäkkäillä. Monia tällaisia estereitä tunnetaan alalla kuten kuvataan WO-patenttijulkaisussa 87/05 297, Johnson et al., julkaistu 11.09.1987, joka tässä sisällytetään viitteenä. Tällaisia estereitä ovat alemmat alkyyliesterit, alemmat asyylioksisalkyyliesterit (kuten asetoksimetyyli-, asetoksietyyli-, aminokarbonyylioksimetyyli, pivaloyylioksimetyyli- ja pivaloyylioksietyyliesterit), laktonyyliesterit (kuten ftalidyyli- ja tioftalidyyliesterit), alemmat alkoksiasyylioksisalkyyliesterit (kuten metoksikarbonyylioksimetyyli-, etoksikarbonyylioksietyyli- ja isopropoksikarbonyylioksietyyliesterit), alkoksialkyyliesterit, koliiniesterit ja asyyliaminoalkyyliesterit (kuten asetamidometyyliesterit).

Kuten edellä on määritelty ja tässä käytettynä substituenttiryhmät itse voivat olla substituoidut. Tällainen substituointi voi tapahtua yhdellä tai useammalla substituentilla. Tällaisia substituentteja ovat, näihin rajoittumatta, ne, jotka on lueteltu teoksessa C. Hansch ja A. Leo, Substituent Constants for Correlation Analysis in Chemistry and Biology (1979), joka sisällytetään tässä viitteenä. Edullisia substituentteja ovat, näihin rajoittumatta, alkyyli, alkenyyli, alkoksi, hydroksi, okso, amino, aminoalkyyli (esim. aminometyyli jne.), syaani, halo, karboksi, alkoksiasetyyli (esim. karboetoksi jne.), tio,

tioli, ariyyl, sykloalkyyli, heteroariyyl, heterosykloalkyyli (esim. piperidinyyli, morfolinyyli, piperatsinyyli, pyrrolidinyyli jne.), imino, tiokso, hydroksialkyyli, ariyyl, ioksi, ariyylialkyyli ja näiden kombinaatiot.

5 Keksinnön seikkaperäinen kuvaus

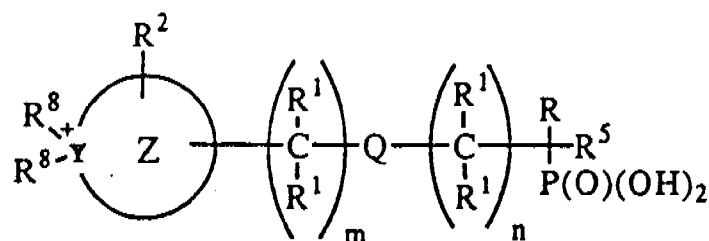
Kvartääriset, typpipitoiset, heterosykliset fosfonaattiyhdisteet

Esillä olevan keksinnön mukaiset yhdisteet ovat kvartäärisiä typpipitoisia fosfonaattiyhdisteitä ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja ja estereitä, joissa fosfonihappoa sisältävä hiiliatomi on sitoutunut hiiliatomiin monosyklisessä tai polysyklisessä heterosyklisessä rengasryhmässä. Sidos fosfonihappoa sisältävästä hiiliatomista heterosykliseen rengasryhmään voi olla suora kovalenttisen sidoksen kautta (edullisesti yksinkertainen sidos), tai ketjun kautta, jonka pituus on 1 - 10 atomia. Jos sidos tapahtuu sitovan ketjun kautta, tämä ketju voi koostua pelkästään hiiliatomeista, typpiatomista tai typpipitoisesta ketjusta, happiatomista, happipitoisesta ketjusta, rikkiatomista tai rikkipitoisesta ketjusta. Hiili- ja typpiatomit sitovassa ketjussa voivat itsenäisesti olla substituomattomat tai substituoidut yhdellä tai useammalla substituentilla valittuina joukosta metyyli, etyyli, propyyli, SR^6 ja R^9SR^6 . Substituomattomat hiili- ja typpiatomit ketjussa ovat edullisia. Edullisia ovat myös yhden atomin pituiset ketjut, so. $-CH_2-$, $-NH-$, $-S-$ ja $-O-$.

Yhdisteillä, joissa rikki-, typpi- tai happiatomi sitovassa ketjussa on sitoutunut heterosykliseen rengasryhmään, tämä rikki-, typpi- tai happiatomi on sitoutunut renkaaseen hiiliatomin kohdalla eikä sitoutunut suoraan renkaan typpiatomiin. Yhdisteillä, joissa hiiliatomi sitovassa ketjussa on sitoutunut heterosykliseen renkaaseen, tämä hiiliatomi voi olla sitoutunut renkaaseen hiiliatomin kohdalla tai suoraan renkaan typpiatomiin.

Hiiliatomi, johon on sitoutunut fosfonihapporyhmä, voi olla substituimaton (so. vetyatomi), tai substituoitu. Fosfonihappohiiliatomi voi sisältää kaksi fosfonaattiryhmää, jolloin muodostuu bisfosfonaattiyhdiste; yhden fosfonaattiryhmän ja yhden karboksylaattiryhmän, jolloin muodostuu fosfonokarboksylaattiyhdiste; yhden fosfonaattiryhmän ja yhden sulfonaattiryhmän, jolloin muodostuu fosfonosulfonaattiyhdiste; yhden fosfonaattiryhmän ja yhden fosfonaattiryhmän, jolloin muodostuu fosfonoalkyylifosfinaattiyhdiste. Lisäksi, hiiliatomit heterosyklisessä renkaassa voivat olla substituimattomia tai substituoituja itsenäisesti yhdellä tai useammalla substituentilla. Typpi-atomi heterosyklisessä renkaassa voi olla kvaternarisoitu ($Y = N^+(R^8)_2$) tai ei kvaternarisoitu ($Y = C(R^1)_2$), mutta heterosyklipitoisella fosfonaattiyhdisteellä pitää olla kvaternarisoitu typpi-atomi ainakin jommassakummassa substituentaista Y ja R^2 . Niinpä joko $Y = N^+(R^8)_2$ tai ainakin toinen $R^2 = N^+(R^8)_3$.

Siten, esillä olevan keksinnön mukaisilla kvartäärisillä, typpipitoisilla tyydytetyillä ja tyydyttymättömillä fosfonaattiyhdisteillä ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävillä suoloilla ja estereillä on seuraava yleinen rakenne:



Tässä yleisessä rakenteessa, Z on kvartäärinen rengas, typpipitoinen, tyydyttynyt, tyydyttymätön tai aro-maattinen, monosyklinen tai polysyklinen rengasryhmä. Mainittu heterosyklinen rengasryhmä sisältää yhden tai useam-

man lisäheteroatomien valittuna joukosta happi, rikki ja typpi.

Esillä olevan keksinnön mukainen Z-ryhmä voi olla heterosyklinen rengasryhmä; mainitussa heterosyklisessä rengasryhmässä voi olla yksi tai useampia heteroatomeja valittuina joukosta happi, rikki ja typpi; joista ainakin yksi voi olla kvartäärinen typpi. Z-ryhmä voi olla monosyklinen, heterosyklinen tai karbosyklinen rengasryhmä, jossa on 3 - 8 atomia, tai se voi olla polysyklinen, heterosyklinen tai karbosyklinen rengasryhmä, jossa on 7 - 17 atomia. Mainittu polysyklinen rengasryhmä voi sisältää joko kaksi tai useampia heterosyklejä, kaksi tai useampia karbosyklejä, yhden karbosyklin ja yhden tai useampia heterosyklejä, tai yhden heterosyklin ja yhden tai useampia karbosyklisiä renkaita. Edulliset Z-heterosykliset rengasryhmät sisältävät ainakin yhden kvaternarisoidun typpiatomien ja edullisia monosyklisiä Z-ryhmiä ovat: pyrimidinium, piperidinium, pyridinium, kinolinium, pyrrolopyridinium, kinoksalinium ja imidatsopyridinium.

Tässä yleisessä rakenteessa Y on syklisen Z-ryhmän jäsen ja se voi olla $N^+(R^6)_2$ tai $C(R^1)_2$. Q on kovalenttinen sidos (edullisesti yksinkertainen sidos) tai ryhmä valittuna joukosta happi $-NR^1-$ ja rikki. Lisäksi m ja n ja m + n ovat kokonaislukuja 0 - 10, jolloin edullisesti m + n = 0 tai 1. Q voi olla kovalenttinen sidos, happi, rikki tai $-NR^1$; Q on edullisesti kovalenttinen sidos; m + n = 0, 1, 2 tai 3. Tässä kuvatut R-ryhmät voivat olla $COOH$, SO_3H , PO_3H_2 tai $P(O)(OH)R^4$, jossa R^4 on C_{1-8} -alkyyli; edullisesti R on PO_3H_2 tai $P(O)(OH)R^4$.

Ryhmä R^1 valitaan joukosta ei mikään, SR^6 , R^9SR^6 , vety, halogeeni, substituoitu ja substituoimaton C_{1-8} -alkyyli, aryylialkyyli, nitro, substituoitu ja substituoimaton aryyli, hydroksi, $-OR^3$, $-CO_2R^3$, $-O_2CR^3$, $-NR^3_2$, $-N(R^3)C(O)R^3$, $-C(O)N(R^3)_2$, $-C(O)R^3$ ja näiden kombinaatiot, jossa R^3 on vety, alkyyli, jossa on 1 - 8 hiiliatomia ja R^9SR^6 , jossa

R^9 on C_{1-8} -alkyyli. R^6 on H, $-C(O)R^7$, $-C(S)R^7$, $-C(O)NR^7$, $-C(S)NR^7$, $-C(S)OR^7$ tai $-C(O)OR^7$, jossa R^7 on ei mikään, vety tai substituoitu tai substituoimaton C_{1-8} -alkyyli. Lisäksi kun kvartäärinen, typpipitoinen fosfonaattiyhdiste on tio-

5 substituoitu, edullinen R^6 on H, $-C(S)R^7$ tai $-C(O)R^7$.

Kuitenkin kun $n = 0$ ja Q on happi, rikki tai typpi, niin R^5 valitaan joukosta vety, R^9SR^6 ja alkyyli, jossa on 1 - 8 hiiliatomia.

Edullinen R^1 valitaan joukosta SR^6 , R^9SR^6 , vety,

10 kloori, metyyli, etyyli, hydroksi, substituoimaton amino, (N-metyyli)amino, (N,N-dimetyyli)amino, $-CO_2H$ ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat, $-CO_2CH_3$ ja $-CONH_2$. Edullisemmin R^1 valitaan joukosta SR^6 , R^9SR^6 , vety, metyyli, kloori, amino ja hydroksi. Edullisimmin R^1 on SR^6 ,

15 R^9SR^6 , vety, hydroksi tai amino.

Keksinnön mukaisissa yhdisteissä heterosyklinen rengasryhmä voi olla substituoimaton tai itsenäisesti substituoitu renkaan atomeilla yhdellä tai usealla substituentilla (R^2). Ryhmät R^2 voivat olla samassa hiiliatomissa tai heterosyklisen rengasryhmän eri atomeissa.

20

Siten ryhmät R^2 ovat substituentteja, yhdessä tai useammassa heterosyklisen rengasryhmän hiiliatomissa, valittuina itsenäisesti joukosta $N^+(R^8)_3$; SR^6 ; R^9SR^6 ; vety; hydroksi; halogeeni; alkyyli, jossa on 1 - 8 hiiliatomia; $-OR^3$; $-CO_2R^3$; $-O_2CR^3$; $-NR^3_2$; $-N(R^3)C(O)R^3$; $-C(O)N(R^3)_2$; $-C(O)R^3$; nitro; aryylialkyyli; substituoitu tai substituoimaton aryyli ja näiden kombinaatiot, joissa R^3 on vety, substituoitu tai substituoimaton alkyyli tai R^9SR^6 .

25

Edulliset substituentit R^2 valitaan itsenäisesti joukosta $N^+(R^8)_3$, SR^6 , R^9SR^6 , vety, metyyli, etyyli, hydroksi, substituoimaton amino, (N-metyyli)amino, (N,N-dimetyyli)amino, kloori, metoksi, etoksi, nitro, $-CO_2H$, $-CO_2CH_3$, $-CONH_2$ ja näiden kombinaatiot. Edullisemmat substituentit R^2 valitaan itsenäisesti joukosta SR^6 , R^9SR^6 , vety, metyyli,

30 amino, kloori, metoksi, hydroksi ja näiden kombinaatiot.

35

Edullisimmin substituentit R^2 valitaan itsenäisesti joukosta R^9SR^6 , SR^6 , vety, amino ja metyyli.

5 R^5 valitaan joukosta vety, halogeeni, substituoitu tai substituoimaton alkyyli, jossa on 1 - 8 hiiliatomia, R^9SR^6 , hydroksi ja amino. Kun $n = 0$ ja Q on happi, rikki tai typpi, niin R^5 valitaan joukosta vety, substituoitu tai substituoimaton alkyyli, jossa on 1 - 8 hiiliatomia ja R^9SR^6 .

10 Kukin ryhmä R^8 valitaan itsenäisesti joukosta ei mikään, substituoitu tai substituoimaton alkyyli, jossa on 1 - 35 hiiliatomia, fenyyli, bentsyyli ja R^9SR^6 . Tässä yleisessä rakenteessa substituentti R^8 kvaternarisoi Z-ryhmän typpiatomin (kun $Y = N^+(R^8)_2$). Z-ryhmä, kuten on kuvattu edellä, voi olla karbosykli tai heterosykli ja se voi olla

15 joko tyydyttynyt, tyydyttymätön tai aromaattinen. Siitä, onko heterosyklinen ryhmä Z tyydyttynyt, tyydyttymätön tai aromaattinen määräytyvät typpiheteroatomin kvaternarisoinniseksi tarvittavat R^8 -substituentit kun $Y = N^+(R^8)_2$. Kun ryhmä Z on tyydyttymätön tai aromaattinen monosyklinen tai

20 polysyklinen rengasryhmä, heterosyklinen rengastyyppi kvaternarisoituu ainoastaan yhdellä R^8 -substituentilla. Siten, kun ryhmä Z on tyydyttymätön tai aromaattinen monosyklinen tai polysyklinen heterosyklinen rengasryhmä, yksi R^8 -ryhmä voi olla ei mikään. Kun ryhmä Z on tyydyttynyt monosyklinen tai polysyklinen heterosyklinen rengasryhmä, hetero-

25 syklinen rengastyyppi kvaternarisoituu kahdella R^8 -substituentilla. Siten, kun ryhmä Z on tyydyttynyt monosyklinen tai polysyklinen heterosyklinen rengasryhmä, mikään R^8 ei voi olla ei mikään, jotta heterosyklinen rengastyyppi kvaternarisoituisi. Kuten edellä on todettu ainakin toinen

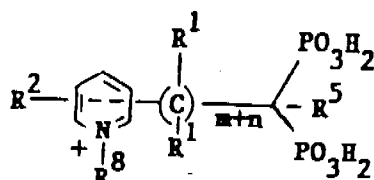
30 symboleista Y ja R^2 sisältää katernisoidun typpiatomin, niinpä kun Y on $C(R^1)_2$, ainakin toisen R^2 pitää olla $N^+(R^8)_3$. Ryhmän R^8 vieminen typpiheteroatomiin johtaa kvar-

35 täärin, typpipitoisen ryhmän syntymiseen, joka on sopiva sekä substituenttina R^2 että symbolina Y.

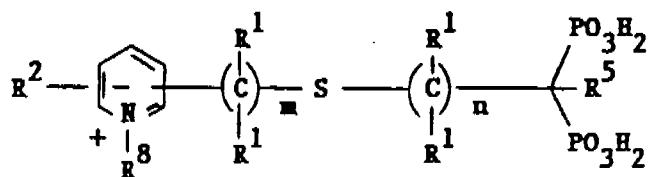
Edullinen R^8 esillä olevan keksinnön mukaisissa yhdisteissä, jotka ovat käyttökelpoisia hoidettaessa tai estettäessä sairauksia, joihin liittyy epänormaalia kalsium- ja fosfaattiainenvaihduntaa, on substitutoitu tai substituoimaton alkyyli, jossa on 1 - 10 hiiliatomia ja R^9SR^6 . Edullinen R^8 esillä olevan keksinnön mukaisissa yhdisteissä, jotka ovat käyttökelpoisia hoidettaessa tai estettäessä hammaskiveä, hammasplakkia ja ientulehdusta, on substituoimaton tai substitutoitu alkyyli, jossa on 10 - 20 hiiliatomia.

Lisäksi, edellä olevissa yleisissä rakenteissa, kun $m = 0$ ja Q on happi, typpi tai rikki, ryhmän Q sitoutumisen typpipitoiseen heterosykliin (Z) on edullisesti rajoitettu seuraavasti. Ryhmä Q on sitoutunut heterosykliseen renkaaseen hiiliatomin kohdalla eikä sitoutunut suoraan heterosyklisen renkaan typpiatomin.

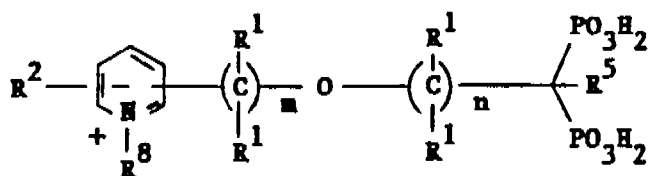
Esillä olevan keksinnön mukaisilla edullisilla difosfonopyridiniumyhdisteillä voi olla seuraava yleinen rakenne:



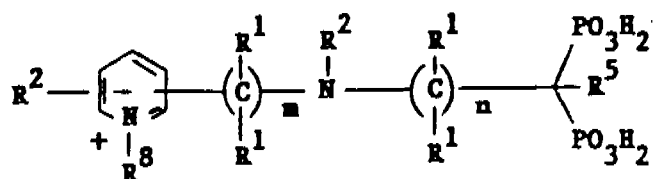
Edullisia ovat myös difosfonopyridiniumyhdisteet, joissa sitovassa ketjussa on heteroatomi, so. $Q = S, O$ tai NR^1 .



5



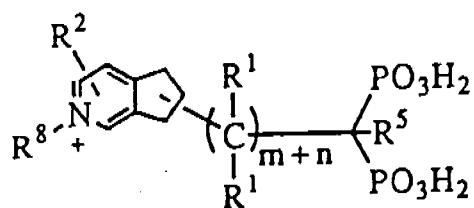
10



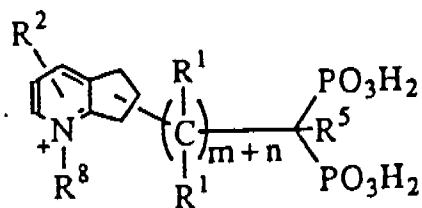
15

20

Edullisia keksinnön mukaisia yhdisteitä, joissa Z on polysyklinen heterosykli ovat yhdisteet, joilla on seuraava rakenne:



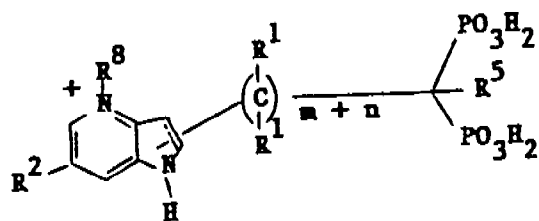
25



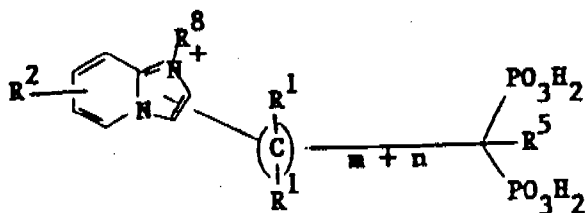
30

35

5

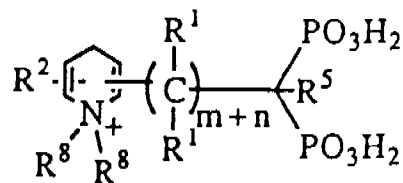
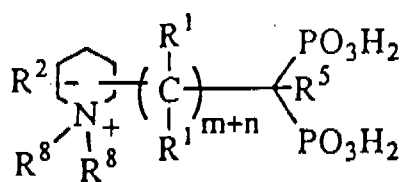


10



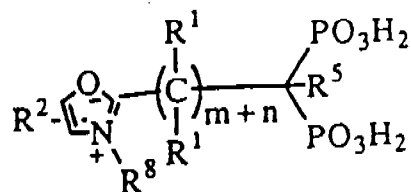
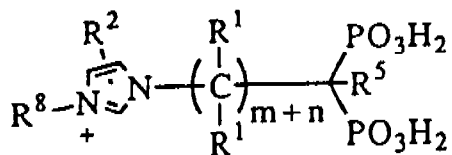
Keksinnön mukaisilla yhdisteillä voi myös olla seuraava yleinen rakenne:

15

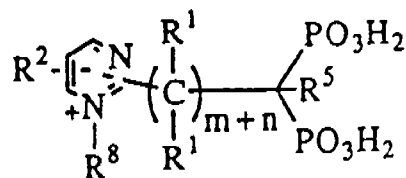
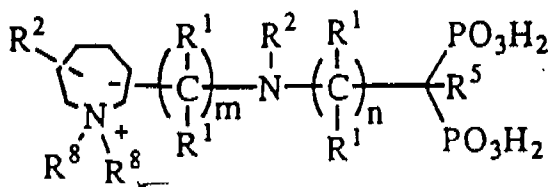


20

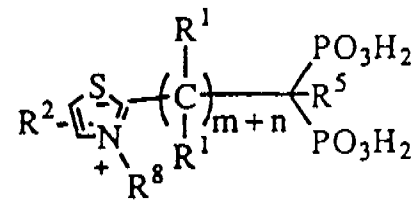
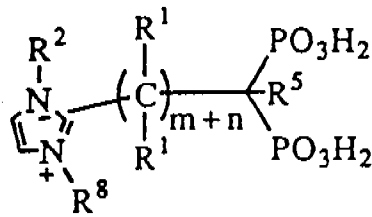
25



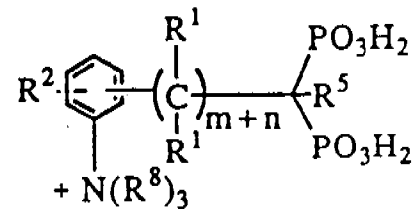
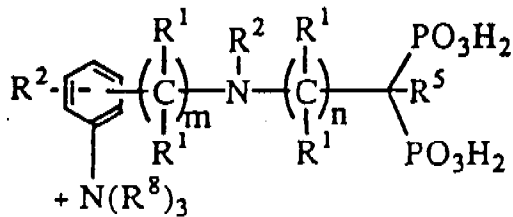
30



5



10



Erityisiä esimerkkejä esillä olevan keksinnön mukaisista yhdisteistä ovat:

15

2-(2-hydroksi-2,2-difosfonoetyyli)-1,1-dimetyylipiperidiniumjodidisuola;

3-(2-hydroksi-2,2-difosfonoetyyli)-1-metyylipyridiniumjodidi;

20

3-(2-hydroksi-2,2-difosfonoetyyli)-1-metyylipyridiniumhydroksidi;

3-(2,2-difosfonoetyyli)-1-etyylipyridiniumkloridi;

3-(2,2-difosfonoetyyli)-1-(merkaptotoetyyli)pyridiniumkloridi;

25

2-(2-hydroksi-2,2-difosfonoetyyli)-1-metyylipyridiniumhydroksidi;

3-(3-hydroksi-3,3-difosfonopropyyli)-1-metyylipyridiniumhydroksidi;

3-(2,2-difosfono-2-hydroksietyyli)-1,1-dimetyylipiperidiniumjodidisuola;

30

3-(2,2-difosfonoetyyli)-1-heptyylipyridiniumkloridi;

3-(2,2-difosfonoetyyli)-1-metyylipyridiniumkloridi;

3-(2,2-fosfonometyylifosfinoetyyli)-1-metyylipyridiniumjodidi;

3-(2-fosfono-2-sulfonoetyyli)-1-metyylylipyridinium-
kloridi;

3-(2-karboksi-2-fosfonoetyyli)-1-metyylylipyridinium-
kloridi;

5 2-difosfonometyyli-1,1-dimetyylylpiperidiniumklori-
di;

3-difosfonometyyli-1,1-dimetyylylpiperidiniumklori-
di;

10 4-difosfonometyyli-1,1-dimetyylylpiperidiniumklori-
di;

2-(2,2-difosfonoetyyli-1,1-dimetyylylpiperidinium-
kloridi;

3-(2,2-difosfonoetyyli-1,1-dimetyylylpiperidinium-
kloridi;

15 4-(2,2-difosfonoetyyli-1,1-dimetyylylpiperidinium-
kloridi;

2-(2,2-difosfonoetyyli)-1-metyyli-1-(2-merkapt-
etyyli)piperidiniumkloridi;

20 3-(2,2-difosfonoetyyli)-1-metyyli-1-(2-merkapt-
etyyli)piperidiniumkloridi;

4-(2,2-difosfonoetyyli)-1-metyyli-1-(2-merkapt-
etyyli)piperidiniumkloridi;

2-[2,2-difosfono-1-(2-merkapt-etyyli)etyyli]-1,1-
dimetyylylpiperidiniumkloridi;

25 3-[2,2-difosfono-1-(3-merkapt-etyyli)etyyli]-1,1-
dimetyylylpiperidiniumkloridi;

4-[2,2-difosfono-1-(2-asetyylitioetyyli)etyyli]-
1,1-dimetyylylpiperidiniumkloridi;

30 2-(2,2-difosfono-2-hydroksietyyli)-1,1-dimetyyli-
piperidiniumkloridi;

3-(2,2-difosfono-2-hydroksietyyli)-1,1-dimetyyli-
piperidiniumkloridi;

4-(2,2-difosfono-2-hydroksietyyli)-1,1-dimetyyli-
piperidiniumkloridi;

2-(2,2-difosfono-2-hydroksietyyli)-1,1,3-trimetyy-
lipiperidiniumkloridi;

2-(2,2-difosfono-2-hydroksietyyli)-1,1,5-trimetyy-
lipiperidiniumkloridi;

5 2-(2,2-difosfonoetyyli)-1,1,3-trimetyylipiperidi-
niumkloridi;

2-(2,2-difosfonoetyyli)-1,1,5-trimetyylipiperidi-
niumkloridi;

10 2-(3,3-difosfonopropyyli)-1,1-dimetyylipiperidi-
niumkloridi;

3-(3,3-difosfonopropyyli)-1,1-dimetyylipiperidi-
niumkloridi;

4-(3,3-difosfonopropyyli)-1,1-dimetyylipiperidi-
niumkloridi;

15 2-(3,3-difosfono-3-hydroksipropyyli)-1,1-dimetyy-
lipiperidiniumkloridi;

3-(3,3-difosfono-3-hydroksipropyyli)-1,1-dimetyy-
lipiperidiniumkloridi;

20 4-(3,3-difosfono-3-hydroksipropyyli)-1,1-dimetyy-
lipiperidiniumkloridi;

2-(2,2-difosfonopropyyli)-1,1-dimetyylipiperidi-
niumkloridi;

3-(2,2-difosfonopropyyli)-1,1-dimetyylipiperidi-
niumkloridi;

25 4-(2,2-difosfonopropyyli)-1,1-dimetyylipiperidi-
niumkloridi;

2-(2,2-difosfono-2-aminoetyyli)-1,1-dimetyylipipe-
ridiniumkloridi;

3-(2,2-difosfono-2-aminoetyyli)-1,1-dimetyylipipe-
ridiniumkloridi;

30 4-(2,2-difosfono-2-aminoetyyli)-1,1-dimetyylipipe-
ridiniumkloridi;

2-(2,2-difosfono-2-aminoetyyli)-1,1,3-trimetyylipi-
peridiniumkloridi;

2-(2,2-difosfono-2-aminoetyyli)-1,1,3-trimetyylipi-
peridiniumkloridi;

3-(2,2-difosfono-2-aminoetyyli)-1,1,5-trimetyylipi-
peridiniumkloridi;

5 2-(2,2-difosfono-2-(metyyliamino)etyyli)-1,1-dime-
tyylipiperidiniumkloridi;

2-(4,4-difosfono-4-hydroksibutyyli)-1,1,3-trimetyy-
lipiperidiniumkloridi;

10 2-(4,4-difosfono-4-hydroksibutyyli)-1,1-dimetyyli-
piperidiniumkloridi;

2-(2,2-difosfono-2-hydroksietyyli)-3-karboksi-1,1-
dimetyylipiperidiniumkloridi;

2-(2,2-difosfono-2-hydroksietyyli)-5-karboksi-1,1-
dimetyylipiperidiniumkloridi;

15 2-(2,2-difosfonoetyyli)-1-metyylipyrimidiniumklori-
di;

4-(2,2-difosfonoetyyli)-1-metyylipyrimidiniumklori-
di;

20 2-(2,2-difosfono-2-hydroksietyyli)-1-metyylipyrimi-
diniumkloridi;

4-(2,2-difosfono-2-hydroksietyyli)-1-metyylipyrimi-
diniumkloridi;

2-(3,3-difosfonopropyyli)-1-metyylipyrimidiniumklo-
ridi;

25 4-(3,3-difosfonopropyyli)-1-metyylipyrimidiniumklo-
ridi;

2-(3,3-difosfono-1-hydroksipropyyli)-1-metyylipyri-
midiniumkloridi;

4-(3,3-difosfono-1-hydroksipropyyli)-1-metyylipyri-
midiniumkloridi;

30 2-(2,2-difosfono-2-aminoetyyli)-1-metyylipyrimidi-
niumkloridi;

3-[(difosfonometyyli)okso]-1,1-dimetyylipiperidi-
niumkloridi;

4-[(difosfonometyyli)okso]-1,1-dimetyylipiperidiniumkloridi;

4-[(2,2-difosfonoetyyli)okso]-1,1-dimetyylipiperidiniumkloridi;

5 3-[(difosfonometyyli)tio]-1,1-dimetyylipiperidiniumkloridi;

4-[(difosfonometyyli)tio]-1,1-dimetyylipiperidiniumkloridi; ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat ja esterit.

10 Edullisia esillä olevan keksinnön mukaisia yhdisteitä ovat:

3-(2-hydroksi-2,2-difosfonoetyyli)-1-metyylipyridiniumjodidi;

15 3-(2-hydroksi-2,2-difosfonoetyyli)-1-metyylipyridiniumhydroksidi;

3-(2,2-difosfonoetyyli)-1-(merkaptotetyyli)pyridiniumkloridi;

2-(2-hydroksi-2,2-difosfonoetyyli)-1,1-dimetyylipiperidiniumjodidisuola;

20 3-(2,2-difosfono-2-hydroksietyyli)-1,1-dimetyylipiperidiniumjodidisuola;

3-(2,2-difosfonoetyyli)-1-heptyylipyridiniumkloridi;

3-(2,2-difosfonoetyyli)-1-metyylipyridiniumkloridi;

25 2-(2,2-difosfonoetyyli)-1,1-dimetyylipiperidiniumkloridi;

3-(2,2-difosfonoetyyli)-1,1-dimetyylipiperidiniumkloridi;

4-(2,2-difosfonoetyyli)-1,1-dimetyylipiperidiniumkloridi;

2-(2,2-difosfono-2-hydroksietyyli)-1,1-dimetyylipiperidiniumkloridi;

3-(2,2-difosfono-2-hydroksietyyli)-1,1-dimetyylipiperidiniumkloridi;

4-(2,2-difosfono-2-hydroksietyyli)-1,1-dimetyylipiperidiniumkloridi;

2-(2,2-difosfono-2-hydroksietyyli)-1,1,3-trimetyylipiperidiniumkloridi;

5 2-(2,2-difosfono-2-hydroksietyyli)-1,1,5-trimetyylipiperidiniumkloridi;

2-[2,2-difosfono-1-(2-merkaptotyyli)etyyli]-1,1-dimetyylipiperidiniumkloridi;

10 3-[2,2-difosfono-1-(3-merkaptotyyli)etyyli]-1,1-dimetyylipiperidiniumkloridi;

2-(2,2-difosfonoetyyli)-1-metyyli-(2-merkaptotyyli)piperidiniumkloridi;

3-(2,2-difosfonoetyyli)-1-metyyli-(2-merkaptotyyli)piperidiniumkloridi;

15 4-(2,2-difosfonoetyyli)-1-metyyli-(2-merkaptotyyli)piperidiniumkloridi.

Edullisimpia esillä olevan keksinnön mukaisia yhdisteitä ovat:

20 3-(2-hydroksi-2,2-difosfonoetyyli)-1-metyylipyridiniumjodidi;

3-(2-hydroksi-2,2-difosfonoetyyli)-1-metyylipyridiniumhydroksidi;

3-(2,2-difosfonoetyyli)-1-(merkaptotyyli)pyridiniumkloridi;

25 2-[2,2-difosfono-1-(2-merkaptotyyli)etyyli]-1,1-dimetyylipiperidiniumkloridi;

3-[2,2-difosfono-1-(3-merkaptotyyli)etyyli]-1,1-dimetyylipiperidiniumkloridi;

30 2-(2,2-difosfonoetyyli)-1-metyyli-(2-merkaptotyyli)piperidiniumkloridi; ja

3-(2,2-difosfonoetyyli)-1-metyyli-(2-merkaptotyyli)piperidiniumkloridi.

35 Farmakologisen aktiivisuuden määrittämiseksi ja arvioimiseksi fosfonaattiyhdisteiden testaus eläimillä suoritetaan käyttäen erilaisia alan ammattimiehen tuntemia

kokeita. Siten imeytymistä estävä aktiivisuus luussa in vivo voidaan sopivasti osoittaa käyttäen koetta, joka on suunniteltu testaamaan näiden yhdisteiden kykyä estää luun imeytymistä, mikä on tunnusomaista epänormaalilla kalsium- ja fosfaattiaineenvaihdunnalle. Eräs tällainen alalla tunnettu testi on Schenkin malli. Toinen käyttökelpoinen alalla tunnettu testi on adjuvantti niveltulehdustesti. Käyttökelpoinen on myös in vitro hydroksiapatiittikiteen kasvun estämistesti. Näitä ja muita farmakologisen aktiivisuuden testejä kuvataan ja/tai niihin viitataan teoksissa Shinoda et al., Calcified Tissue International, 35, ss. 87 - 99 (1983); Schenk et al., Calcified Tissue Research, 11, ss. 196 - 214 (1973); Russel et al., Calcified Tissue Research, 6, ss. 183 - 196 (1970); Muhlbauer ja Fleisch, Mineral Electrolyte Metab., 5, ss. 296 - 303 (1981); Nancollas et al., Oral. Biol., 15, 731 (1970); US-patentti 3 683 080, Franciksen nimellä, julkaistu 08.08.1972; US-patentti 4 134 969, Schmidt-Dunkerin nimellä, julkaistu 16.01.1979; ja EP-hakemusjulkaisu 189 662, julkaistu 06.08.1986; näiden artikkeleiden ja patenttiselitysten paljastukset sisällytetään tässä kokonaisuudessaan viitteinä. Tiettyjä näistä farmakologisen aktiivisuuden testeistä kuvataan myös seikkaperäisemmin jäljempänä esitetyissä esimerkeissä.

25 Paitsi että esillä olevan keksinnön mukaiset yhdisteet ovat hyödyllisiä hoidettaessa tai ennalta ehkäistäessä patologisia tiloja, joille on tunnusomaista epänormaali kalsium- ja fosfaattiaineenvaihdunta, niillä voi olla muutakin käyttöä. Esim. ne voivat olla käyttökelpoisia estettäessä hammaskivettymää (so. hammaskivi) ja/tai hamasplakkia muodostumisesta hampailla. Lisäksi esillä olevan keksinnön mukaisten yhdisteiden uskotaan olevan käyttökelpoisia luunskannausaineina kun ne on leimattu 99m-teknetiumilla. Lisäksi esillä olevan keksinnön mukaiset yhdisteet 30 ovat käyttökelpoisia polyvalenttisten metalli-ionien, eri-

tyisesti di- (esim. kalsium ja magnesium) ja trivalenttien (esim. indium) metalli-ionien erottamisaineina. Siten esillä olevan keksinnön mukaiset yhdisteet ovat käyttökelpoisia tehoaineina pesu- ja puhdistusaineissa tai veden käsittelyssä. Ne ovat myös käyttökelpoisia yhdisteiden stabilointiaineina. Lopuksi esillä olevan keksinnön mukaiset yhdisteet voivat olla käyttökelpoisia herbisideinä, jotka ovat myrkyttömiä eläimille.

Heterosyklisesti substituoidut, kvartääriset, typpipitoiset fosfonaatit, joita voidaan käyttää esillä olevan keksinnön mukaisissa farmaseuttisissa koostumuksissa, voidaan valmistaa seuraavien ei-rajoittavien esimerkkien 1 - 16 mukaisesti.

Uusia kvartäärisiä, typpipitoisia fosfonaattiyhdisteitä sisältävät koostumukset

Esillä olevan keksinnön mukaisia uusia kvartäärisiä, typpipitoisia fosfonaattiyhdisteitä voidaan antaa ihmisille tai muille nisäkkäille eri tavoin käsittäen, näihin rajoittumatta, suun kautta annettavat annosmuodot ja injektiot (suoneen, lihakseen, vatsaonteloon ja ihon alle). Alan ammattimies pystyy helposti formuloimaan lukuisia muita annosmuotoja, jotka sisältävät keksinnön mukaisia uusia kvartäärisiä, typpipitoisia fosfonaattiyhdisteitä, käyttämällä jäljempänä määriteltäviä sopivia farmaseuttisia täyteaineita. Potilaan mukavuuden kannalta suun kautta annettavat annosmuodot ovat yleensä edullisia.

Termi "farmaseuttinen koostumus" tässä käytettynä tarkoittaa kombinaatiota, joka koostuu turvallisesta ja tehokkaasta määrästä vaikuttavan aineosan kvartääristä, typpipitoista fosfonaattiyhdistettä, tai sen seoksista, ja farmaseuttisesti hyväksyttävistä täyteaineista.

Termi "turvallinen ja tehokas määrä" tässä käytettynä tarkoittaa yhdiste- tai koostumusmäärää, joka on tarpeeksi suuri, jotta se merkittävästi positiivisesti muuttaa hoidettavia oireita ja/tai tiloja, mutta tarpeeksi

5 pieni, jotta välttyttän vakavilta sivuvaikutuksilta (järkevällä hyöty/riski-suhteella), terveen lääketieteellisen arvion puitteissa. Keksinnön mukaisessa menetelmässä farmaseuttisissa koostumuksissa käytettävä vaikuttavan aineosan turvallinen ja tehokas määrä vaihtelee erityisen hoidettavan tilan, hoidettavan potilaan iän ja fyysisen tilan, tilan vakavuuden, hoidon keston, samanaikaisen hoidon luonteen, erityisen käytettävän vaikuttavan aineosan, erityisten käytettävien farmaseuttisesti hyväksyttävien täyteaineiden, ja muiden sellaisten tekijöiden mukaan, jotka ovat hoitavan lääkärin tiedossa ja hänen asiantunte-
10 muksen mukaisesti.

Termi "farmaseuttisesti hyväksyttävät täyteaineet" tässä käytettynä tarkoittaa mitä tahansa alan asiantuntijan tuntemaa fysiologisesti inerttiä, farmakologisesti ei-
15 aktiivista materiaalia, joka on yhteensopiva käyttöön valitun erityisen kvartäärisen, typpipitoisen fosfonaattiyhdisteen fysikaalisten ja kemiallisten ominaisuuksien kanssa. Farmaseuttisesti hyväksyttäviä täyteaineita ovat, näihin rajoittumatta, polymeerit, hartsit, pehmittimet, täyteaineet, sideaineet, voiteluaineet, liukastusaineet, hajottavat aineet, liuottimet, tukiliuottimet, puskurisysteemit, pinta-aktiiviset aineet, säilöntäaineet, makeutusaineet, makuaineet, farmaseuttista laatua olevat värit tai
20 pigmentit ja viskositeettia lisäävät aineet.

Termi "suun kautta annettava annosmuoto" tässä käytettynä tarkoittaa mitä tahansa farmaseuttista koostumusta, joka on tarkoitus antaa elimistöön henkilölle antamalla mainittu koostumus henkilön ruuansulatuskanavaan mainitun henkilön suun kautta. Esillä olevan keksinnön yhteydessä annettava muoto voi olla päällystetyn tai päällystämättömän tabletin; liuoksen; suspension tai päällystetyn tai päällystämättömän kapselin muodossa.
30

Termi "injektio" tässä käytettynä tarkoittaa mitä tahansa farmaseuttista koostumusta, joka on tarkoitus an-
35

5 taa elimistöön ihmiselle tai muulle nisäkkäälle, antamalla aktiivista aineosaa sisältävä liuos tai emulsio puhkaimella mainitun henkilön iho, jotta mainitun henkilön verenkiertojärjestelmään annettaisiin mainittu liuos tai emulsio injektiolla joko suoneen, lihakseen, vatsaonteloon tai ihon alle.

Alan ammattimies pystyy tyydyttävästi kontrolloimaan koko elimistöön vaikuttavan annon suhdetta muuttamalla yhtä tai useampaa seuraavista tekijöistä:

- 10 (a) sopiva vaikuttava aine-osa;
- (b) farmaseuttisesti hyväksyttävät täyteaineet; niin kauan kun muuttajat eivät vaikuta erityisen valittuun vaikuttavan aineosan aktiivisuuteen;
- (c) täyteaineen laatu, ja siihen liittyvät täyteaineiden haluttu paksuus ja permeabiliteetti (turpoamisominaisuudet);
- 15 (d) täyteaineessa olevat ja/tai täyteaineesta riippuvat ajasta riippuvat ominaisuudet;
- (e) granuloidun aktiivisen aineosan hiukkaskoko; ja
- 20 (f) täyteaineiden pH-riippuvaiset olosuhteet.

Erityisesti voidaan erilaisten vaikuttavien kvartääristen, typpipitoisten fosfonaattiaineosien kuten happoadditiosuolojen, karboksyyli-ryhmän kautta muodostuneiden suolojen, esim. alkalimetallisuolojen, maa-alkalimetallisuolojen jne., ja estereiden, esim. alkyyli-, aryyli-, aralkyyli-estereiden liukoisuutta, happamuutta ja hydrolyysitaipumusta käyttää ohjeina oikean valinnan suorittamisessa. Lisäksi voidaan suun kautta annettavien annosmuotojen kohdalla saada aikaan sopivat pH-olosuhteet lisäämällä sopivaa puskuria aktiiviseen aineosaan halutun vapautumismallin mukaisesti.

Esillä olevan keksinnön mukaisten hammaskivenvastaisien ja hammasplakinvastaisien koostumusten erityisen sopivia annosmuotoja ovat: hammasjauheet (mukaan lukien hammastahnat ja hammaspulverit), suunpesunesteet ja suih-

keet, hammasliuokset, suugeelit ja purukumit. Esillä olevan keksinnön mukaiset edulliset koostumukset ovat hammasjauheiden muodossa. Hammastahnojen aineosiin kuuluvat yleensä hampaiden hankausjauhe (10 %:sta - 50 %:iin), pinta-aktiivinen aine (0,5 %:sta - 10 %:iin), sakeutin (0,1 %:sta - 5 %:iin), kostutin (10 %:sta - 55 %:iin), makuaine (0,04 %:sta - 2 %:iin), makeutusaine (0,1 %:sta - 3 %:iin), väriaine (0,01 %:sta - 0,5 %:iin) ja vesi (2 %:sta - 45 %:iin). Hammasjauheet voivat myös sisältää

5 turvallisen ja tehokkaan määrän fluoridi-ionilähdettä, joka tyypillisesti on vesiliukoisen fluoridiyhdisteen muodossa. Tämä vesiliukoinen fluoridiyhdiste on tyypillisesti läsnä keksinnön mukaisissa koostumuksissa määränä, joka riittää antamaan fluoridikonsentraation, joka on 0,005 -

10 2 paino-%. Edullisia fluoridilähteitä ovat natriumfluoridi, hapotettu fosfaattifluoridi ja natriummonofluorifosfaatti. US-patentti 3 678 154, julkaistu 18.07.1972 Widder et al.:n nimellä kuvaa tällaisia suoloja ja muita suoloja, ja se sisällytetään tässä viitteenä.

20 Muita esillä olevan keksinnön mukaisia edullisia koostumuksia ovat suunpesunesteet ja suusuihkeet. Tällaisten suunpesunesteiden ja suusuihkeiden aineosiin kuuluvat vesi (45 %:sta - 95 %:iin), etanoli (0 %:sta - 25 %:iin), kostutin (0 %:sta - 50 %:iin), pinta-aktiivinen aine

25 (0,01 %:sta - 7 %:iin), makuaine (0,04 %:sta - 2 %:iin), makeutusaine (0,1 %:sta - 3 %:iin) ja väriaine (0,001 %:sta - 0,5 %:iin) ja vesi (2 %:sta - 45 %:iin). Tällaiset suunpesunesteet ja suusuihkeet voivat myös sisältää yhtä tai useampaa hammaskivenvastaista ainetta (0,15 %:sta - 3 %:iin) ja hammasplakinvastaista ainetta (0,1 %:sta - 5 %:iin).

30

Muita esillä olevan keksinnön mukaisia edullisia koostumuksia ovat hammasliuokset. Tällaisten hammasliuosten aineosiin kuuluvat yleensä vesi (90 %:sta - 99 %:iin), säilytysaine (0,01 %:sta - 0,5 %:iin), sakeutin (0 %:sta -

35

5 %:iin), makuaine (0,04 %:sta - 2 %:iin), makeutusaine (0,1 %:sta - 3 %:iin) ja pinta-aktiivinen aine (0 %:sta - 5 %:iin).

5 Suugeelikoostumukset sisältävät tyypillisesti yhtä tai useampaa seuraavista vesi (0 %:sta - 99 %:iin), kostutin kuten glyseroli (0 %:sta - 99 %:iin), sakeutin (0,1 %:sta - 5 %:iin), makuaine (0,04 %:sta - 2 %:iin) ja makeutusaine (0,01 %:sta - 0,5 %:iin).

10 Purukumikoostumukset sisältävät tyypillisesti yhtä tai useampaa seuraavista kumiperusta (50 %:sta - 90 %:iin), makuaine (0,04 %:sta - 2 %:iin) ja makeutusaine (0,01 %:sta - 20 %:iin).

15 Kuten edellä on todettu, farmaseuttisesti hyväksyttävät täyteaineet käsittävät, näihin rajoittumatta, hartsit, täyteaineet, sideaineet, voiteluaineet, liuottimet, liukastusaineet, hajottavat aineet, tukiliuottimet, pinta-aktiiviset aineet, säilöntäaineet, makeutusaineet, makuaineet, puskurisysteemit, farmaseuttista laatua olevat värit tai pigmentit ja viskositeettia lisäävät aineet.

20 Edullinen liuotin on vesi.

Tässä yhteydessä käyttökelpoisiin makuaineisiin kuuluvat ne, jotka on kuvattu teoksessa Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Edition, Mack Publishing Company, 1990, ss. 1288 - 1300, joka tässä sisällytetään viitteenä. Tässä yhteydessä käyttökelpoiset farmaseuttiset koostumukset sisältävät yleensä 0 - 2 % makuainetta.

30 Erityisen edullisia makuaineita keksinnön mukaisia yhdisteitä varten, jotka ovat hyödyllisiä hoidettaessa tai estettäessä hammaskiveä ja hammasplakkia, ovat mentoli, gaulteriaöljy, piparminttuöljy, viherminttuöljy ja mauste-neilikkaöljy. Hammaskivenvastaiset ja hammasplakinvastaiset koostumukset sisältävät yleensä makuaineita 0 paino-%:sta - 3 paino-%:iin, edullisesti 0,04 paino-%:sta - 2 paino-%:iin.

Tässä yhteydessä käyttökelpoisiin väreihin ja pigmentteihin kuuluvat ne, jotka on kuvattu teoksessa Handbook of Pharmaceutical Excipients, ss. 81 - 90, 1986, julkaissut American Pharmaceutical Association & Pharmaceutical Society of Great Britain, joka tässä sisällytetään viitteenä. Tässä kuvatut farmaseuttiset koostumukset sisältävät yleensä 0 - 2 % väriä tai pigmenttiä.

Edullisiin tukiliuottimiin kuuluvat, näihin rajoittumatta, etanoli, glyseroli, propyleeniglykoli ja polyetyleeniglykolit. Esillä olevan keksinnön mukaiset farmaseuttiset koostumukset sisältävät 0 - 50 % tukiliuottimia.

Edullisiin puskurisysteemeihin kuuluvat, näihin rajoittumatta, etikka-, boori-, hiili-, fosfori-, meripihka-, omena-, viini-, sitruuna-, bentsoe-, maito-, glyseroli-, glukoni-, glutaari- ja glutamiinihappo ja niiden natrium-, kalium- ja ammoniumsuolat. Erityisen edullisia ovat fosfori-, viini-, sitruuna- ja etikkahappo ja niiden suolat. Esillä olevan keksinnön mukaiset farmaseuttiset koostumukset sisältävät yleensä 0 - 5 % puskurisysteemejä.

Edullisiin pinta-aktiivisiin aineihin kuuluvat, näihin rajoittumatta, polyoksietyleenisorbitaanirasvahap-poesterit, polyoksietyleenimonoalkyylietterit, sakkaroosimonoesterit ja lanoliiniesterit ja -etterit, alkyylisulfaattisuolat ja rasvahappojen natrium-, kalium- ja ammoniumsuolat. Esillä olevan keksinnön mukaiset farmaseuttiset koostumukset sisältävät 0 - 2 % pinta-aktiivisia aineita. Edullisia pinta-aktiivisia aineita keksinnön mukaisia yhdisteitä varten, jotka ovat hyödyllisiä hoidettaessa tai estettäessä hammaskiveä ja hammasplakkia, ovat ne pinta-aktiiviset aineet, jotka ovat suhteellisen pysyviä ja vaahtoavat laajalla pH-välillä käsittäen ei-saippuatyyppiset anioniset, ei-ioniset, kahtaisioniset ja amfoteeriset orgaaniset synteettiset pesuaineet. Monta sopivaa pinta-aktiivista ainetta on kuvattu US-patentissa 4 051 234, julkaistu 27.09.1977 Gieske et al.:n nimellä ja

US-patentissa 3 959 458, julkaistu Agricolan, Brinerin, Grangerin ja Widderin nimellä 25.05.1976, jotka molemmat sisällytetään tässä viitteinä. Tällaisia pinta-aktiivisia aineita on yleensä läsnä esillä olevan keksinnön mukaisissa koostumuksissa määränä 0 - 10 %, edullisesti 0,2 - 5 %. Pinta-aktiivisia aineita voidaan myös käyttää liukoisuutta lisäävinä aineina auttamaan heikosti liukenevia aineita, esim. tiettyjä makuaineita, pysymään liuoksessa. Tätä tarkoitusta varten sopiviin pinta-aktiivisiin aineisiin kuuluvat polysorbaatit ja polyoksameerit.

Edullisiin säilöntäaineisiin kuuluvat, näihin rajoittumatta, fenoli, para-hydroksibentsoehapon alkyylies-
terit, o-fenyylibentsoehappo ja sen suolat, boori-
happo ja sen suolat, sorbiinihappo ja sen suolat, kloori-
butanoli, bentsyylialkoholi, timersaali, fenyyli-merkuri-
asettaatti ja -nitraatti, nitromersoli, bentsalkoniumklori-
di, setyyli-
pyridiniumkloridi, metyyli-
parabeeni ja propyyli-
parabeeni. Erityisen edullisia ovat bentsoehapon suolat, setyyli-
pyridiniumkloridi, metyyli-
parabeeni ja propyyli-
parabeeni. Esillä olevan keksinnön mukaiset farmaseuttiset koostumukset sisältävät yleensä 0 - 2 % säilöntäaineita.

Edullisiin makeutusaineisiin kuuluvat, näihin rajoittumatta, sakkaroosi, glukoosi, sakkariini, sorbitoli, mannitoli ja aspartaami. Erityisen edullisia ovat sakkaroosi ja sakkariini. Esillä olevan keksinnön mukaiset farmaseuttiset koostumukset sisältävät 0 - 5 % makeutusaineita.

Edullisiin viskositeettia lisääviin aineisiin kuuluvat, näihin rajoittumatta, metyyli-
selluloosa, natrium-
karboksime-
tyyli-
selluloosa, hydroksi-
propyyli-
metyyli-
selluloosa, natrium-
alginaatti, kar-
bomeeri, povidoni, akasiakumi, guarkumi, ksantaanikumi ja tragantti. Erityisen edullisia ovat metyyli-
selluloosa, kar-
bomeeri, ksantaanikumi, guarkumi, povidoni, natrium-
karboksime-
tyyli-
selluloosa ja magnesium-
alumiini-
silikaatti.

Esillä olevan keksinnön mukaiset koostumukset sisältävät 0 - 5 % viskositeettia lisääviä aineita.

5 Edullisiin täyteaineisiin kuuluvat, näihin rajoittumatta, laktoosi, mannitoli, sorbitoli, kolmiemäksinen kalsiumfosfaatti, kaksiemäksinen kalsiumfosfaatti, puristettavissa oleva sokeri, tärkkelys, kalsiumsulfaatti, dekstro- ja mikrokiteinen selluloosa. Esillä olevan keksinnön mukaiset koostumukset sisältävät 0 - 75 % täyteaineita.

10 Edullisiin voiteluaineisiin kuuluvat, näihin rajoittumatta, magnesiumstearaatti, steariinihappo ja talkki. Esillä olevan keksinnön mukaiset farmaseuttiset koostumukset sisältävät 0,5 - 2 % voiteluaineita.

15 Edullisiin liukastusaineisiin kuuluvat, näihin rajoittumatta, talkki ja kolloidinen piidioksidi. Esillä olevan keksinnön mukaiset koostumukset sisältävät 1 - 5 % liukastusaineita.

20 Edullisiin hajottaviin aineisiin kuuluvat, näihin rajoittumatta, tärkkelys, natriumtärkkelysglykolaatti, krosopovidoni, kroskaramelloosinatrium ja mikrokiteinen selluloosa. Esillä olevan keksinnön mukaiset farmaseuttiset koostumukset sisältävät 4 - 15 % hajottavia aineita.

25 Edullisiin sideaineisiin kuuluvat, näihin rajoittumatta, akasiakumi, traganntti, hydroksiopropyyiliselluloosa, esigelatinoitu tärkkelys, gelatiini, povidoni, hydroksiopropyylimetyyliselluloosa, metyyiliselluloosa, sokeriliuokset kuten sakkarooosi ja sorbitoli, ja etyyiliselluloosa. Esillä olevan keksinnön mukaiset koostumukset sisältävät 1 - 10 % sideaineita.

30 Valmistettaessa suukoostumuksia, jotka ovat hyödyllisiä hoidettaessa hammaskiveä ja hammasplakkia, on toivottavaa lisätä sideaineita ja/tai sakeuttimia, erityisesti hammastahnakoostumuksiin. Edullisia sideaineita ja sakeuttimia ovat esim. karboksivinyylipolymeerit, polysakkaridikumit kuten ksantaanikumi, karrageeni, hydroksietyyli-

35

selluloosa ja selluloosaeettereiden vesiliukoiset suolat kuten natriumkarboksimeetyyliselluloosa ja karboksimeetyylihydroksimeetyyliselluloosa. Luonnollisia kumeja kuten karaiakumia, arabikumia ja traganttia voidaan myös käyttää.

5 Kolloidinen magnesiumalumiinisilikaatti tai hienojakoinen piidioksidi voidaan käyttää sakeuttimen osana edelleen parantamaan koostumusta. Nämä sideaineet ja sakeuttimet ovat yleensä läsnä määränä 6 paino-%, edullisesti 0,1 - 5 paino-%.

10 Toinen mahdollinen aineosa, joka on hyödyllinen valmistettaessa suukoostumuksia on kostutin. Kostutin toimii siten että se estää hammastahna-koostumukset kovettumasta niiden ollessa altistuneina ilmalle, ja ne antavat suunpesuneste- ja hammastahna-koostumuksille kostean tunteen suussa. Tietyt kostuttimet voivat myös antaa haluttua maun makeutta suunpesuneste- ja hammastahna-koostumuksille.

15 Kostutin muodostaa, puhtaasti kostuttimen perusteella, 0 - 70 paino-%, edullisesti 2 - 55 paino-% tässä esillä olevista koostumuksista. Sopivia kostuttimia ovat syötäväksi kelpaavat polyhydriset alkoholit kuten glyseroli, sorbitoli, ksylitoli, polyetyleeniglykoli ja propyleeniglykoli, erityisesti sorbitoli ja glyseroli.

Opasiteettia lisääviä aineita voidaan myös käyttää esillä olevan keksinnön mukaisissa hammastahnoissa tekemään hammastahnan läpikuultamattomaksi. Sopivia opasiteettia lisääviä aineita ovat titaanidioksidi ja tietyt hankausjauheet esim. magnesiumalumiinisilikaatti.

25

Edullisia hankausjauheita, jotka ovat hyödyllisiä valmistettaessa hammasjauheita ovat esim. piidioksidit mukaan lukien geelit ja saostumat, kalsiumkarbonaatti, dikalsiummorfosfaattidihydraatti, kalsiumpyrofosfaatti, trikalsiumfosfaatti, kalsiumpolymetafosfaatti, liukenematon natriumpolymetafosfaatti, hydratoitu alumiinioksidi, ja hartsipohjaiset hankausjauheet kuten urean ja formaldehydin hiukkasmuotoiset kondensaatiotuotteet, ja muut mate-

30

35

riaalit kuten ne, jotka Cooley et al. ovat kuvanneet US-patentissa 3 070 510, julkaistu 25.12.1962, joka tässä sisällytetään viitteenä.

5 Erityyppiset piidioksidihammashankausjauheet voivat antaa ainutlaatuisia etuja ja poikkeuksellista hampaiden puhdistus- ja kiilloitusominaisuuksia ilman että ne turhaan hankaavat emalia tai dentiiniä. Ne ovat siten edullisia käytettäväksi tässä yhteydessä.

10 Tässä yhteydessä käyttökelpoisilla piidioksidihankausjauheilla, kuten muillakin hankausjauheilla, on yleensä hiukkaskoko välillä noin 0,1 - 30 mikronia, edullisesti välillä 5 - 15 mikronia. Piidioksidihankausjauheet voivat olla saostettua piidioksidia tai piidioksidigeelejä kuten piidioksidixerogeelit, joita kuvataan US-patentissa 15 3 538 230, julkaistu 02.03.1970 Pader et al.:n nimellä ja US-patentissa 3 862 307, julkaistu 21.06.1975, DiGiulolon nimellä, jotka molemmat sisällytetään tässä viitteinä. Edullisia ovat xerogeelit, jotka myy W. R. Crace & Company kauppanimellä Syloid^R. Edullisia saostettuja piidioksidima- 20 teriaaleja ovat ne, jotka J. M. Huber Corporation myy kauppanimellä Zeodent^R, erityisesti piidioksidi, jonka nimitys on Zeodent^R 119. Nämä piidioksidihankausjauheet kuvataan US-patentissa 4 340 583, Wasonin nimellä, julkaistu 20.07.1982, joka tässä sisällytetään viitteenä.

25 Hankausjauheiden seoksia voidaan käyttää. Tässä kuvattujen koostumusten hankausjauhemäärä vaihtelee välillä noin 6 % - noin 70 %, edullisesti noin 15 % - 50 %, kun hammasjauhe on hammastahna. Korkeampia pitoisuuksia, jopa 90 %, voidaan käyttää jos koostumus on hammaspulveri.

30 Esillä olevan keksinnön mukaiset yhdisteet voivat muodostaa noin 0,1 - noin 99,9 paino-% esillä olevan keksinnön mukaisista farmaseuttisista koostumuksista. Esillä oleva keksinnön mukaiset yhdisteet muodostavat edullisesti noin 20 - noin 80 paino-% esillä olevan keksinnön mukaisista farmaseuttisista koostumuksista, jotka ovat hyödyll- 35

lisiä hoidettaessa tai ennalta ehkäistäessä luun huokoistumista ja niveltulehdusta, mukaan lukien reumaattista niveltulehdusta ja luu-niveltulehdusta.

5 Niinpä esillä oleva keksinnön mukaiset farmaseuttiset koostumukset, jotka ovat hyödyllisiä hoidettaessa tai ennalta ehkäistäessä luun huokoistumista ja niveltulehdusta, mukaan lukien reumaattista niveltulehdusta ja luu-niveltulehdusta, sisältävät noin 15 - 95 % kvartääristä, typpipitoista fosfonaattiyhdistettä tai sen seosta aktiivisena aineosana; 0 - 2 % makuainetta; 0 - 50 % tukiliuot-
 10 timia; 0 - 5 % puskurisysteemiä; 0 - 2 % pinta-aktiivista ainetta; 0 - 2 % säilöntäainetta; 0 - 5 % makeutusaineita; 0 - 5 % viskositeettia lisääviä aineita; 0 - 75 % täyteaineita; 0,5 - 2 % voiteluaineita; 1 - 5 % liukastusainetta;
 15 4 - 15 % hajottavia aineita ja 1 - 10 % sideaineita.

Esillä olevan keksinnön mukaiset koostumukset, jotka on nimenomaan tarkoitettu hammaskiven ja hammasplakin hoitamiseksi tai estämiseksi käsittävät edullisesti esillä olevan keksinnön mukaisten yhdisteiden vesiliuoksia. Täl-
 20 laiset koostumukset sisältävät tyypillisesti 0,5 - 10 paino-%, edullisesti 0,1 - 5 paino-%, ja edullisimmin 0,5 - 3 paino-% esillä olevan keksinnön mukaista yhdistettä. Suunhuuhtelukoostunusta varten edullisin esillä olevan keksinnön mukaisen yhdisteen konsentraatio on välillä noin 1 -
 25 noin 2 paino-%.

Sopivia farmaseuttisia koostumuksia kuvataan tässä julkaisussa esimerkeissä 19 - 21. Sopivia dentaalisia koostumuksia kuvataan tässä julkaisussa esimerkeissä 22 -
 30 23. Alan ammattimies pystyy hyvin muuntelemaan tässä julkaisussa kuvattuja ei-rajoittavia esimerkkejä, jotta saisi aikaan laajan määrän farmaseuttisia koostumuksia.

Esillä olevan keksinnön mukaisten kvartääristen, typpipitoisten fosfononaattiyhdisteiden yhteydessä käytettävien farmaseuttisesti hyväksyttävien täyteaineiden valinta tapahtuu pääsääntöisesti annettavan fosfononaatin
 35

antotavan mukaan. Jos yhdiste injektoidaan, edullinen farmaseuttinen kantaja on steriili fysiologinen natriumkloridiliuos, jonka pH on säädetty arvoon noin 7,4. Esillä olevan keksinnön mukaisten fosfonaattien edullinen antotapa on kuitenkin suun kautta, ja edullinen annosmuoto on siksi tabletit, kapselit ja vastaavat, käsittäen noin 0,1 mg - noin 600 mg P:tä tässä kuvattuja fosfonihappoyhdisteitä. Farmaseuttisesti hyväksyttäviä kantajia, jotka ovat sopivia valmistettaessa suun kautta annettavia annosyksiköitä, tunnetaan hyvin alalla. Niiden valinta riippuu toisarvoisista kriteereistä, kuten mausta, hinnasta ja varastosta-

biilisuudesta, jotka eivät ole kriittisiä esillä olevan keksinnön tarkoitusperien kannalta, ja alan ammattimies voi suorittaa sen ilman vaikeuksia.

Termi "mg P" tässä käytettynä tarkoittaa esillä olevan keksinnön mukaisessa difosfonihappoyhdistemäärässä olevien fosforiatomien painoa. Tätä yksikköä käytetään standardoitaessa esillä olevan keksinnön mukaisissa farmaseuttisissa koostumuksissa ja menetelmissä käytettävien esillä olevan keksinnön mukaisten fosfonihappoyhdisteiden määrää. Esim. 3-(2,2-difosfonoetyyli)-1-(2-merkaptotet-
 20
 25
 30
 35

tyyli)pyridiniumkloridin molekyylipaino on 363,7 g/mol, josta 17 % (62 g/mol) johtuu molekyylissä läsnä olevasta kahdesta fosforiatomista. Yhdessä milligrammassa tätä yhdistettä lasketaan siten olevan 0,17 mg P:tä. Siten valmistettaessa farmaseuttista koostumusta, joka sisältää 0,17 mg P:tä tätä yhdistettä, koostumuksen tulisi sisältää 1 mg yhdistettä; ja jotta annettaisiin 0,17 mg P/kg tätä yhdistettä 50 kg painavalle potilaalle, potilaalle olisi annettava 50 mg tätä yhdistettä.

Esillä olevan keksinnön mukaisten fosfonaattien yhteydessä käytettäviä farmaseuttisesti hyväksyttäviä kantajia käytetään konsentraationa, joka on tarpeellinen aikaansaamaan käytännöllisen suhteen koon ja annoksen välillä. Farmaseuttisesti hyväksyttävät kantajat voivat koko-

naisuudessaan edullisesti muodostaa yhteensä noin 0,1 - noin 99,9 paino-%, edullisemmin noin 20 - noin 80 paino-% farmaseuttisista koostumuksista.

5 **Menetelmä sellaisten sairauksien hoitamiseksi tai ennalta ehkäisemiseksi, joille on tunnusomaista epänormaali kalsium- ja fosfaattiaineenvaihdunta**

10 Esillä olevan keksinnön toinen näkökohta koskee menetelmiä sairauksien hoitamiseksi tai estämiseksi, joille on tunnusomaista epänormaali kalsium- ja fosfaattiaineenvaihdunta. Lisäksi esillä oleva keksintö koskee menetelmää hammaskiven ja hammasplakin hoitamiseksi ja estämiseksi. Tällaiset menetelmät käsittävät esillä olevan keksinnön mukaisen fosfonaattiyhdisteen turvallisen ja tehokkaan määrän antamisen ihmiselle tai muulle nisäkkäälle, 15 joka on tällaisen hoidon tarpeessa.

20 Edullinen antotapa on suun kautta mutta muitakin tunnettuja antotapoja voidaan harkita, esim. ihon limakalvon kautta (esim. ihon kautta, peräsuolen kautta ja vast.) ja ruuansulatuskanavan ulkopuolisesti (esim. ihonalainen injektio, lihaksensisäinen injektio, nivelensisäinen injektio, suonensisäinen injektio ja vast.). Inhalaation lasketaan myös kuuluvan tähän. Siten erityisiin antotapoihin kuuluvat, näihin rajoittumatta, suun kautta, ihon kautta, limakalvon kautta, kielen alle, lihakseen, suoneen, vatsaonteloon ja ihon alle tapahtuva anto kuten myös ulkoinen anto.

30 Termi "epänormaali kalsium- ja fosfaattiaineenvaihdunta" tässä käytettynä tarkoittaa (1) tiloja, joille on tunnusomaista epänormaali kalsiumin ja fosfaatin liukeneminen, ja jotka johtavat yleiseen tai spesifiseen luukatoon, tai erittäin korkeisiin kalsium- ja fosfaattipitoisuuksiin ruumiinnesteissä; ja (2) tiloja, jotka syntyvät tai aiheutuvat kalsiumin ja fosfaatin poikkeavasta saostumisesta ruumiissa. Ensimmäinen kategoria käsittää, siihen rajoittumatta, luun huokoistumisen, Pagetin taudin, lisä-

5 kilpirauhasen liikatoiminnan, pahanlaatuisen hyperkalsemian, heterotrofisen luunmuodostuksen ja osteolyyttiset luumetastaasit. Toinen kategoria käsittää, siihen rajoittumatta, myositis ossificans progressivan (jatkuva lihaksiston luutuminen), calcinosis universaliksen (yleiskalkkeutuminen) ja sellaiset sairaudet kuten niveltulehdus (mukaan lukien reumaattinen niveltulehdus ja luu-niveltulehdus), neuritis (hermotulehdus), bursitis (limapussin-tulehdus), tendonitis (jännetulehdus) ja muut tulehdustilat, jotka siihen liittyvissä kudoksissa aiheuttavat taipumusta kalsiumin ja fosfaatin saostumiseen.

15 Termi "reumaattinen niveltulehdus" tässä käytettynä tarkoittaa kroonista, koko elimistöön vaikuttavaa, tulehduksellista nivelsairautta, jonka etiologia on tuntematon. Sille on tunnusomaista nivelruston, nivelsiteiden, jänteiden ja luun tuhoutuminen.

20 Termi "luu-niveltulehdus" tässä käytettynä tarkoittaa liikkuvien nivelten ei-tulehduksellista sairautta. Sille on tunnusomaista nivelruston hajoaminen ja kuluminen; sekä uuden luun muodostuminen nivelpinnalla.

25 Termi "vaarassa oleva henkilö" ja "tällaisen hoidon tarpeessa oleva henkilö" tässä käytettynä tarkoittaa mitä tahansa ihmistä tai muuta nisäkästä, jota uhkaa epänormaali kalsium- ja fosfaattiaiineenvaihdunta, mikäli se jätetään hoitamatta, ja mitä tahansa ihmistä tai muuta nisäkästä, jonka on todettu kärsivän epänormaalista kalsium- ja fosfaattiaiineenvaihdunnasta. Esim. vaihdevuodet ohittaneet naiset; henkilöt, jotka saavat steroidihoitoa; henkilöt, jotka saavat tiettyjä kouristuksenvastaisia lääkkeitä; 30 henkilöt, joilla on todettu Pagetin tauti, lisäkilpirauhasen liikatoiminta, pahanlaatuinen hyperkalsemia tai osteolyyttisiä luumetastaaseja; henkilöt, joilla on todettu yhtä tai useampaa eri laatua olevaa luun huokoistumista; henkilöt, jotka kuuluvat väestöryhmään, jolla tiedetään olevan merkittävästi keskimääräistä suurempi mahdol- 35

lisuus kehittää luun huokoistumista, esim. vaihdevuodet ohittaneet naiset, yli 65-vuotiaat miehet ja henkilöt, joita käsitellään lääkeaineilla, joiden tiedetään aiheuttavan sivuvaikutuksena luun huokoistumista; henkilöt, joiden on todettu kärsivän myositis ossificans progressivasta (jatkuva lihaksiston luutumisen) tai calcinosis universaliksesta (yleiskalkkeutuminen); ja henkilöt, jotka kärsivät niveltulehduksesta, luu-niveltulehduksesta, reumaattisesta niveltulehduksesta, hermotulehduksesta, limapussin-tulehduksesta, jännetulehduksesta ja muista tulehdustiloista, jotka siihen liittyvissä kudoksissa aiheuttavat taipumusta kalsiumin ja fosfaatin saostumiseen.

Termi "turvallinen ja tehokas määrä" tässä käytettynä tarkoittaa yhdiste- tai koostumusmäärää, joka on tarpeeksi suuri, jotta se merkittävästi positiivisesti muuttaa hoidettavaa tilaa, mutta tarpeeksi pieni, jotta vältetään vakavilta sivuvaikutuksilta (järkevällä hyöty/riskisuhteella), järkevän lääketieteellisen arvion puitteissa. Keksinnön mukaisten fosfonaattiyhdisteiden turvallinen ja tehokas määrä vaihtelee erityisen hoidettavan tilan, hoidettavan potilaan iän ja fyysisen tilan, tilan vakavuuden, hoidon keston, samanaikaisen hoidon luonteen, erityisen käytettävän fosfonaatin, erityisten käytettävien farmaseuttisesti hyväksyttävien kantajien, ja muiden tekijöiden mukaan, jotka ovat hoitavan lääkärin tiedossa ja hänen asiantuntemuksen mukaisesti. Yksittäiset annokset voivat kuitenkin vaihdella välillä 0,01 mg P:tä - 3500 mg P:tä, tai välillä 0,0002 - 70 mg P/kg ruumiinpainoa (laskettu 50 kg:n ruumiinpainon mukaan). Edullisia yksittäisannoksia ovat välillä 1 mg P:tä - 600 mg P:tä, tai välillä 0,02 - 12 mg P/kg ruumiinpainoa (laskettu 50 kg:n ruumiinpainon mukaan). Vuorokautta kohti voidaan antaa jopa neljä yksittäisannosta. Suurempia vuorokausiannoksia kuin 500 mg P/kg ei tarvita halutun vaikutuksen aikaansaamiseksi ja ne voivat aiheuttaa ei-toivottuja sivuvaikutuksia. Tällä välillä

olevia suurempia annostuksia tarvitaan tietysti suun kautta tapahtuvan annon yhteydessä, jolloin esiintyy rajoitettua imeytymistä.

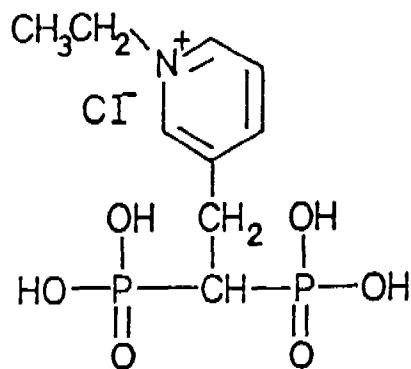
5 Hammaskiven ja hammasplakin hoitamisessa ja estämisessä käyttökelpoisten keksinnön mukaisten yhdisteiden annostus käsittää hammasjauheet kuten hammastahnat ja hammaspulverit, jotka sisältävät 0,05 - 10 paino-% keksinnön mukaista yhdistettä, ja hammasliuokset kuten suunpesunesteet, jotka sisältävät 0,05 - 5 paino-% keksinnön mukaista yhdistettä.

Seuraavat esimerkit kuvaavat ja havainnollistavat edullisia suoritusmuotoja esillä olevan keksinnön puitteissa. Esimerkit esitetään ainoastaan kuvaavina, eikä niitä pidä tulkita esillä olevaa keksintöä rajoittaviksi koska monenlaiset muunnelmat ovat mahdollisia poikkeamatta keksinnön hengestä ja piiristä.

Esimerkki 1

3-(2,2-difosfonoetyyli)-1-etyylipyridiniumkloridin synteesi

20



25

I. 2-[3-pyridinyylietylideeni]bis[fosfonihappo]tetraetyyliesterin synteesi

30

Seokseen, jossa on 60-%:ista natriumhydridiä mineraaliöljyssä (4,00 g, 0,10 mmol) DMSO:ssa (155 ml) lisätään tetraetyylimetyleenidifosfonaattia (30 g, 0,10 mmol) DMSO:ssa (20 ml) 0 °C:ssa. Reaktioseosta sekoitetaan 30 minuuttia 0 °C:ssa ja sitten 30 minuuttia huoneenlämpötilassa. Tämä seos lisätään sitten tipoittein tiputussuppi-

35

lon kautta 3-pikolyylikloridiin (0,11 mmol) DMSO:ssa (100 ml) huoneenlämpötilassa. Reaktioseosta sekoitetaan vielä 12 tuntia huoneenlämpötilassa, reaktio lopetetaan sitten lisäämällä siihen kyllästettyä ammoniumkloridiliuosta ja sitten uutetaan metyleenikloridilla ja orgaaniset uutteen yhdistetään, kuivataan natriumsulfaatilla, suodatetaan ja väkevöidään alennetussa paineessa. Tuote puhdistetaan flashkromatografoimalla 5-%:isella isopropanolilla metyleenikloridissa silikageelillä.

II. Tetraetyyli-3-(2,2-difosfonoetyyli)-1-etyylipyridiniumin synteesi

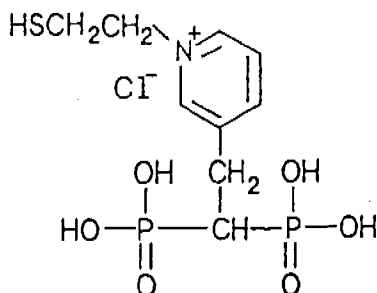
Liuokseen, jossa on tetraetyyli-2-(3-pyridinyyli)-etylideni-1,1-bisfosfonaattitetraetyyliesteriä (1,96 g, 5,17 mmol) asetonissa (10 ml) lisätään jodietaania (4,03 g, 25,86 mmol). Reaktioseosta refluksoidaan 24 tuntia typpiatmosfäärin alla. Reaktioseos väkevöidään alennetussa paineessa ja raaka jäännös trituroidaan heksaanilla ja sitten dietyylieetterillä. Tällä tavalla N-etyylipyridiniumaddukti saadaan hygroskooppisena oranssinvärisenä kiintoaineena (2,28 g) 83 %:n saannolla.

III. 3-(2,2-difosfonoetyyli)-1-etyylipyridiniumkloridin synteesi

Fosfonaattiesteri hydrolysoidaan refluksoidamalla (2,18 g, 4,08 mmol) 6 N kloorivetyhapossa (30 ml) 12 tuntia typpiatmosfäärin alla. Reaktioseos jäähdytetään ja väkevöidään alennetussa paineessa. Tuote saadaan puhtaana trituroimalla dietyylieetterillä.

Esimerkki 2

3-(2,2-difosfonoetyyli)-1-(2-merkaptotoetyyli)pyridiniumkloridin synteesi



I. Tetraettyyli-3-(2,2-difosfonoettyyli)-1-(2-asetyyli- litioettyyli)pyridiniumbromidin synteesi

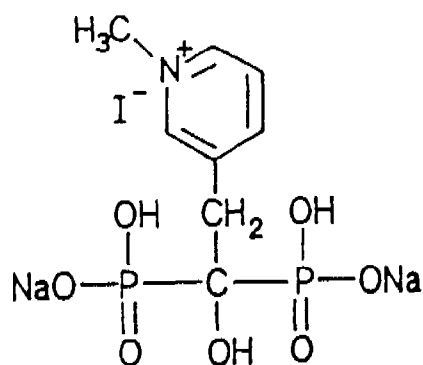
Liuokseen, jossa on tetraettyyli-2-[(3-pyridinyyli)-
etylideeni]-1,1-bis[fosfonihappo]tetraettyyliesteriä, val-
mistettu edellä esimerkissä 1 (osa I) kuvatulla tavalla,
5 (3,16 g, 8,35 mmol) asetonissa (20 ml) lisätään S-asetyy-
li-2-bromietaanitiolia (3,82 g, 20,88 mmol). Reaktioseosta
refluksoidaan 24 tuntia tyypiatmosfäärin alla. Reaktioseos
väkevöidään alennetussa paineessa ja raaka jäännös tritu-
roidaan heksaanilla ja sitten dietyylieetterillä. Jäännös
10 puhdistetaan edelleen flashkromatografoimalla silikagee-
lillä 20-%:isella metanolilla metyleenikloridissa. Tällä
tavalla saadaan kvaternarisoitu addukti vaaleankeltaisena
öljynä (1,69 g).

15 II. 3-(2,2-difosfonoettyyli)-1-(2-merkaptoettyyli)py- ridiniumkloridin synteesi

Fosfonaattiesteri hydrolysoidaan refluksaamalla
(1,45 g, 5,10 mmol) 6 N kloorivetyhapossa (30 ml) 20 tun-
tia tyypiatmosfäärin alla. Reaktioseos jäädytetään ja
20 väkevöidään. Tuote voidaan saada puhtaana trituroimalla
dietyylieetterillä.

Esimerkki 3

3-(2-hydroksi-2,2-difosfonoettyyli)-1-metyylipyridi-
niumjodididinatrimsuolan synteesi



I. [1-hydroksi-2-(3-pyridinyyli)etylideeni]bis[fosfonihapon] synteesi

250 ml:n kolmikaulapulloon, joka on varustettu jäähdyttäjällä ja tiputussuppilolla, lisätään 3-pyridyyli-etikkahappohydrokloridia (1,74 g, 10 mmol), fosforihappoa (2,46 g, 30 mmol) ja 50 ml klooribentseeniä. Pullo laitetaan kiehuvaan vesihauteeseen ja fosforitrikloridia (4,0 g, 30 mmol) lisätään tipoittain tiputussuppilosta reaktioseokseen. Tätä sekoitetaan kolme tuntia 100 °C:ssa, jolloin tämän reaktion aikana muodostuu keltainen kumimainen öljy. Kolmen tunnin kuluttua reaktioseos jäähdytetään jäähauteessa ja ylimääräinen klooribentseeni dekantoidaan pois. Öljy hydrolysoidaan 100 ml:ssa 1 N kloorivetyhappoa yön yli, jäähdytetään ja ensimmäinen kideannos suodatetaan ja pestään etanolilla. Suodos haihdutetaan öljyksi ja pieni vesimäärä lisätään öljyn liuottamiseksi. Etanolia lisätään kiteytymisen aikaansaamiseksi. Toinen kideannos suodatetaan ja pestään etanolilla ja yhdistetään ensimmäisen annoksen kanssa, jolloin vedestä suoritettun uudelleenki-
teytyksen jälkeen saadaan 2,1 g.

II. 3-(2-hydroksi-2,2-difosfonoetyyli)-1-metyylipyridiniumjodididinatiumsuolan synteesi

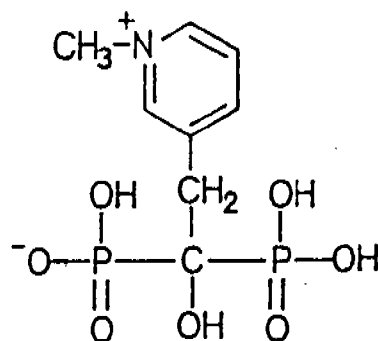
Liuokseen, jossa on [1-hydroksi-2-(3-pyridinyyli)etylideeni]bis[fosfonihappoa] (0,5 g, 1,77 mmol) 4,4 ml:ssa 1 N natriumhydroksidiliuosta lisätään 14 ml tislattua vettä. Tähän lisätään metyylijodidia (1,25 g, 8,83 mmol) etanolissa (12 ml). Reaktioseoksen pH on 6,0. Seosta lämmitetään yön yli 80 °C:ssa. Liuottimet haihdutetaan ja jäännös trituroidaan asetonilla. Tuote kiteytetään uudelleen vedestä ja etanolista, jolloin saadaan 3-(2-hydroksi-2,2-difosfonoetyyli)-1-metyylipyridiniumjodididinatiumsuola.

Esimerkki 4

3-(2-hydroksi-2,2-difosfonoetyyli)-1-metyylipyridi-
niumhydroksidi, sisäisen suolan synteesi

5

10



15

20

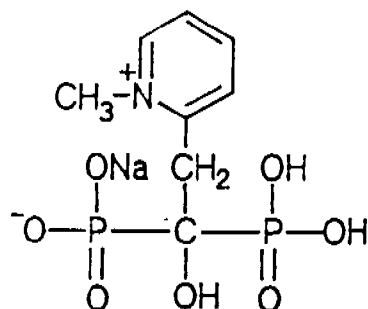
3-(2-hydroksi-2,2-difosfonoetyyli)-1-metyylipyridi-
niumjodididinatriumsuolaa (valmistettu edellä esimerkissä
3 kuvatulla tavalla), (0,42 g, 0,89 mmol) 6 N kloorivety-
hapossa (40 ml) refluksoidaan 12 tuntia. Reaktioseos jääh-
dytetään ja pestään kloroformilla (5 x 40 ml) jodin pois-
tamiseksi. Vesikerros väkevöidään alennetussa paineessa.
Raaka jäännös trituroidaan asetonilla, jolloin haluttu
sisäinen suola (255 mg) saadaan vaaleankeltaisena kiinto-
aineena 85 %:n saannolla.

Esimerkki 5

2-(2-hydroksi-2,2-difosfonoetyyli)-1-metyylipyridi-
niumhydroksidi, sisäisen suolan synteesi

25

30



I. [1-hydroksi-2-[(2-pyridinyyli)etylideeni]bis-[fosfonihapon] synteesi

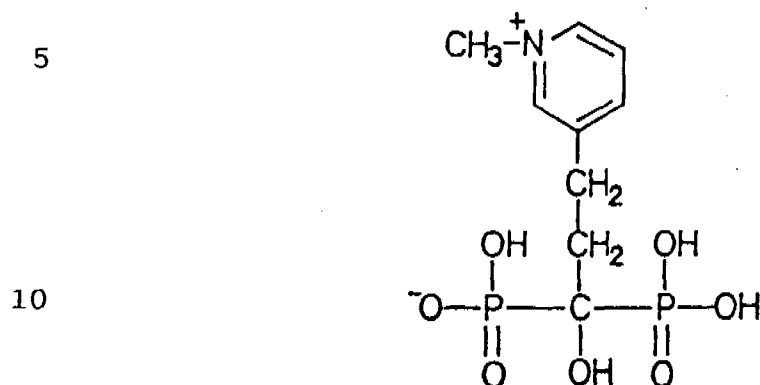
250 ml:n kolmikaupulloon, joka on varustettu jäähdyttäjällä ja tiputussuppilolla, lisätään 2-pyridyyli-etikkahappohydrokloridia (1,74 g, 10 mmol), fosforihappoa (2,46 g, 30 mmol) ja 50 ml klooribentseeniä. Pullo laite-
 5 taan kiehuvaan vesihauteeseen ja fosforitrikloridia (4,08 g, 30 mmol) lisätään tipoittain tiputussuppilosta reaktioseokseen. Tätä sekoitetaan kolme tuntia 100 °C:ssa,
 10 jolloin reaktion aikana muodostuu keltainen, kumimainen öljy. Kolmen tunnin kuluttua reaktioseos jäähdytetään jäähauteessa ja ylimääräinen klooribentseeni dekantoidaan pois. 100 ml vettä vettä lisätään öljyyn ja seosta refluk-
 soidaan yön yli. Refluksoinnin jälkeen seos jäähdytetään
 15 ja jonkin verran tuotetta saostuu. Saostuma suodatetaan ja pestään etanolilla, jolloin saadaan ensimmäinen kideannos. Toisen kideannoksen saamiseksi suodos haihdutetaan öljyksi ja pieni vesimäärä lisätään öljyyn kunnes se on liuennut. Etanolia lisätään kiteytymisen aikaansaamiseksi. Toinen
 20 kideannos suodatetaan ja pestään etanolilla ja yhdistetään ensimmäisen annoksen kanssa, jolloin vedestä suoritettun uudelleenkiteytyksen jälkeen saadaan yhteensä 1,87 g.

II. 2-(2-hydroksi-2,2-difosfonoetyyli)-1-metyyli-pyridiniumhydroksidi, sisäinen suola, mononatriumsuolan synteesi

[1-hydroksi-2-(2-pyridinyyli)etylideeni]bis[fosfo-
 nihappoa] (1,0 g, 3,53 mmol) liuotetaan 8,8 ml:aan 1 N
 natriumhydroksidiliuosta ja 8,8 ml:aan tislattua vettä. Tähän lisätään jodimetaania (1,1 ml, 17,67 mmol) 18 ml:ssa
 30 etanolia. Tätä reaktioseosta lämmitetään 80 °C:ssa kunnes reaktio on mennyt loppuun. Liuotin väkevöidään vakuumissa ja jäännös kiteytetään uudelleen etanolista ja vedestä, jolloin saadaan 0,92 g 2-(2-hydroksi-2,2-difosfonoetyyli)-
 1-metyylipyridiniumhydroksidin, sisäisen suolan mononat-
 35 riumsuolaa.

Esimerkki 6

3-(3-hydroksi-3,3-difosfonopropyyli)-1-metyylipyridiniumhydroksidi, sisäinen suola



I. 3-(3-pyridinyyli)propanihapon synteesi

8-(pyridyyli)akryylihappoa (10 g) laitetaan Parr-
 15 hydrogenointipulloon kuten myös 150 ml:n jääetikkaa,
 100 ml absoluuttista etanolia ja iso lusikallinen Pd:tä
 hiilellä -katalyyttiä. Liuosta ravistetaan paineessa
 50 psi (344,8 kPa) vetyä ja paineistetaan uudelleen kunnes
 vedynkulutus lakkaa (noin kolme tuntia). Reaktioseos suo-
 20 datetaan celiten läpi, pestään etanolilla ja liuotin haih-
 dutetaan vakuumissa ja atseotropoidaan tolueenin kanssa,
 jolloin saadaan haluttu tuote valkoisina kiteinä.

II. [1-hydroksi-3-(3-pyridinyyli)propylideeni]bis-
[fosfonihapon] synteesi

25 250 ml:n kolmikaulapulloon, joka on varustettu
 jäähdyttäjällä ja tiputussuppilolla, lisätään 3-pyridyyli-
 propionihappoa (12,03 g, 79,6 mmol), fosforihappoa
 (19,6 g, 239 mmol) ja 50 ml klooribentseeniä. Pullo laite-
 taan 100 °C:een vesihauteeseen ja fosforitrikloridia
 30 (20,88 g, 239 mmol) lisätään tipoittain reaktioseokseen.
 Reaktioseosta sekoitetaan kolme tuntia, jolloin muodostuu
 kumimainen öljy, jolloin klooribentseeni dekantoidaan pois
 ja 100 ml 1 N kloorivetyhappoa lisätään ja seosta refluk-
 soidaan yön yli 100 °C:ssa. Liuos jäähdytetään ja muodos-

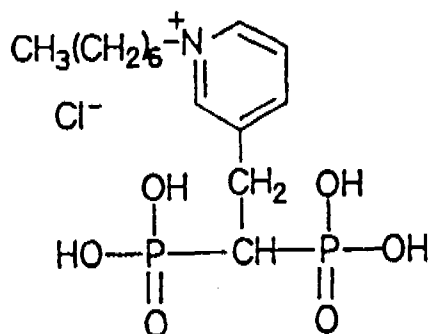
tunut valkoinen saostuma suodatetaan ja pestään etanolilla, jolloin saadaan 16,9 g haluttua tuotetta.

III. 3-(3-hydroksi-3,3-difosfonopropyli)-1-metyylipyridiniumhydroksidi, sisäisen suolan synteesi

- 5 [1-hydroksi-3-(3-pyridinyyli)propylideeni]bis[fosfoni-happoa] (1,0 g, 3,37 mmol) liuotetaan 8,4 ml:aan 1 N natriumhydroksidiliuosta ja 29 ml:aan tislattua vettä. Jodimetaania (1,05 ml, 16,83 mmol) 19 ml:ssa etanolia lisätään. Tätä reaktioseosta lämmitetään 80 °C:ssa yön yli.
- 10 Liuotin haihdutetaan vakuumissa ja jäännös trituroidaan asetonilla ja kiteytetään uudelleen etanolista ja vedestä, jolloin saadaan 0,5 g 3-(3-hydroksi-3,3-difosfonopropyli)-1-metyylipyridiniumhydroksidin sisäistä suolaa.

Esimerkki 7

- 15 3-(2,2-difosfonoetyyli)-1-heptyylipyridiniumkloridin synteesi



- 20 Edellä mainittu yhdiste valmistetaan ja syntetisoidaan jäljempänä kuvatulla tavalla.

I. Tetraetyyli-3-(2,2-difosfonoetyyli)-1-heptyylipyridiniumjodidin synteesi

- 25 Liuosta, jossa on 2-[(3-pyridinyyli)etylideeni]bis[fosfoni-happo]tetraetyyliesteriä (4,0 g, 10,5 mmol), valmistettu edellä esimerkissä 1, (osa I) kuvatulla tavalla, ja 1-jodiheptaania (7,14 g, 31,6 mmol) kuivassa asetonitriilissä (25 ml) refluksoidaan 72 tuntia typen alla. Reaktioseos haihdutetaan kuiviin vakuumissa. Jäännös trituroidaan kahdesti dietyylieetterissä, suodatetaan ja kuivataan
- 30
- 35

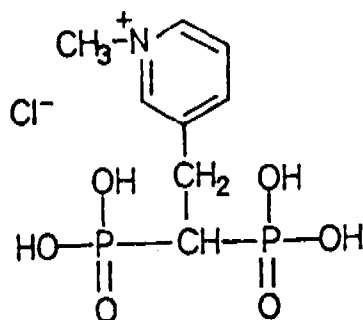
vakuumieksikkaattorissa, jolloin saadaan N-heptyyliadduktia (6,37 g).

II. 3-(2,2-difosfonoetyyli)-1-heptylipyridiniumkloridin synteesi

5 N-heptyyliadduktia (6,20 g, 10,2 mmol) refluksoidaan 6 N kloorivetyhapossa (62 ml) 48 tuntia. Reaktioseos haihdutetaan kuiviin vakuumissa, asetonia lisätään ja seos haihdutetaan toistamiseen kuiviin. Jäännös trituroidaan etanolilla, jolloin saadaan keltainen kiintoaine, joka
10 otetaan talteen suodattamalla, pestään dietyylieetterillä ja kuivataan vakuumieksikkaattorissa, jolloin saadaan 29 % (kahdessa vaiheessa) N-heptylipyridiniumbisfosfonihappoa (1,19 g).

Esimerkki 8

15 3-(2,2-difosfonoetyyli)-1-metyylipyridiniumkloridin synteesi



20 Edellä mainittu yhdiste valmistetaan ja syntetisoidaan jäljempänä kuvatulla tavalla.

I. Tetraetyyli-3-(2,2-difosfonoetyyli)-1-metyylipyridiniumjodidin synteesi

Liuosta, jossa on 2-[(3-pyridinyyli)etylideeni]bis-
[fosfonihappo]tetraetyyliesteriä (5,0 g, 13,2 mmol), val-
mistettu edellä esimerkissä 1, (osa I) kuvatulla tavalla,
30 ja jodimetaania (5,60 g, 39,5 mmol) kuivassa asetonitrii-
lissä (32 ml) refluksoidaan 72 tuntia. Reaktioseos haihdutetaan kuiviin, asetonia lisätään ja seos haihdutetaan toistamiseen kuiviin. Raakatuote trituroidaan heksaani/di-
35 etyylieetteri-seoksessa, otetaan talteen suodattamalla

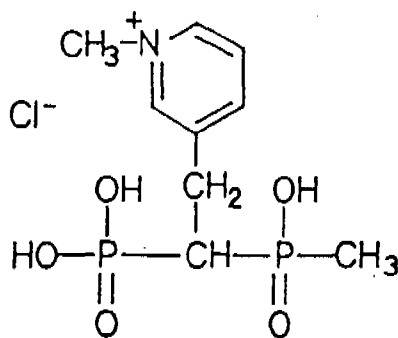
typen alla ja kuivataan vakuumieksikkaattorissa, jolloin saadaan 5,0 g N-metyylipyridiniumadduktia.

II. 3-(2,2-difosfonoetyyli)-1-metyylipyridiniumkloridin synteesi

5 Fosfonaattiesteri hydrolysoidaan refluksoimalla N-metyloitua adduktia (5,0 g, 13,1 mmol) 6 N kloorivetyhappossa (54 ml) 48 tuntia. Reaktioseos haihdutetaan kuiviin vakuumissa, asetonia lisätään ja seos haihdutetaan toistamiseen kuiviin. Jäännös trituroidaan etanolissa, jolloin
10 saadaan kiintoaine, joka otetaan talteen suodattamalla. Raakatuote liuotetaan minimaaliseen vesimäärään ja käsitellään puuhiilellä ja suodatetaan sitten celiten läpi. Suodos kaadetaan etanoliin tuotteen saostamiseksi, joka otetaan talteen suodattamalla ja kuivataan vakuumieksikkaattorissa, jolloin saadaan N-metyloitua bisfosfonihappoa
15 (1,05 g, 25 %:n saanto kahdessa vaiheessa).

Esimerkki 9

3-(2-fosfono-2-metyylifosfinoetyyli)-1-metyylipyridiniumjodidin synteesi



Edellä mainittu yhdiste valmistetaan ja syntetisoidaan jäljempänä kuvatulla tavalla.

I. 2-(3-pyridinyylietylideeni)fosfonometyylifosfiinihappotrietyyliesterin synteesi

Käyttäen oleellisesti samanlaista menetelmää kuin on kuvattu esimerkissä 1, osa I edellä, metyleenifosfonometyylifosfinaattitrietyyliesteri [valmistettu kuten ovat kuvanneet Henning, H. G. ja Petzold, G. julkaisussa Z.
35

Chem., Vol. 5, s. 419 (1965)] muutetaan 2-(3-pyridinyyli-etylideeni)fosfonometyylifosfiinihappotrietyyliesteriksi.

II. Trietyyli-3-(2-fosfono-2-metyylifosfinoetyyli)-1-metyylipyridiniumjodidin synteesi

5 2-(3-pyridinyylietylideeni)fosfonometyylifosfiinihappotrietyyliesteriä (2,32 g, 6,64 mmol) ja jodimetään (9,42 g, 6,44 mmol) refluksoidaan 24 tuntia kuivassa asetonissa (23 ml) typen alla. Reaktioseos haihdutetaan kuiviin vakuuissa, asetonia lisätään ja seos haihdutetaan toistamiseen kuiviin vakuuissa, jolloin saadaan N-mety-

10 loitua adduktia (2,60 g).

III. 3-(2-fosfono-2-metyylifosfinoetyyli)-1-metyylipyridiniumjodidin synteesi

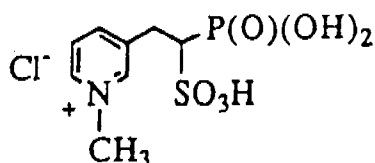
N-metyylipyridiniumadduktia (2,60 g, 6,20 mmol)

15 refluksoidaan 6 N kloorivetyhapossa 18 tuntia. Reaktioseos haihdutetaan kuiviin vakuuissa, metanolia lisätään ja seos haihdutetaan toistamiseen kuiviin. Raakatuote liuotetaan minimaaliseen vesimäärään ja suodatetaan sitten sili-

20 kageelin läpi. Vesipitoinen suodos haihdutetaan vakuuissa, jolloin saadaan 0,5 g (25 %:n saanto kahdessa vaiheessa) N-metyylipyridiniumfosfonometyylifosfiinihappoa.

Esimerkki 10

3-(2-fosfono-2-sulfonoetyyli)-1-metyylipyridiniumkloridin synteesi



30 Edellä mainittu yhdiste valmistetaan ja syntetisoidaan jäljempänä kuvatulla tavalla.

I. Trietyyli-2-(3-pyridinyyli)etylideeni-1-fosfonosulfonaatin synteesi

Seokseen, jossa on 40-%:ista natriumhydridiä (1,10

35 mmol) öljyssä ja tolueenissa (100 ml) lisätään dietoksi-

fosfinyylimetaanisulfonihappoetyyliesteriä (1,00 mmol) [valmistettu kuten ovat kuvanneet J. C. Carretero et al., julkaisussa Tetrahedron, Vol. 43, ss. 5125 - 5134 (No. 21) 1987] 0 °C:ssa typpi-atmosfäärin alla. Kun seosta on sekoitettu 30 minuuttia reaktioseos lisätään tipoittein tiputussuppilon kautta 3-pikolyylikloridiin (1,00 mmol) toluenissa (50 ml) huoneenlämpötilassa. Sekoittamista jatketaan 12 tuntia, reaktioseos kaadetaan veteen ja kerrokset erotetaan. Vesikerros uutetaan kahdesti dietyylieetterillä ja yhdistetyt orgaaniset kerrokset pestään kyllästetyllä natriumkloridiliuoksella. Tuote erotetaan reagoimattomasta lähtöaineesta flashkromatografoimalla 10-%:isella isopropyylialkoholilla metyleenikloridissa silikageelillä. Tällöin saadaan fosfonosulfonaatti vaaleankeltaisena öljynä.

II. Trietyyli-3-(2-fosfono-2-sulfonoetyyli)-1-metyylipyridiniumjodidin synteesi

Liuosta, jossa on trietyyli-2-(3-pyridinyyli)etyli-deeni-1-fosfonosulfonaattia (5,0 mmol), jodimetaania (25,0 mmol) ja kuivaa asetonitriiliä (100 ml) refluksoidaan 72 tuntia. Reaktioseos haihdutetaan kuiviin, asetonia lisätään ja seos haidutetaan toistamiseen kuiviin. Raakatuote trituroidaan heksaani/dietyylieetteri-seoksessa, otetaan talteen suodattamalla typen alla ja kuivataan vakuumieksikkaattorissa, jolloin saadaan N-metyloitu pyridiniumaddukti.

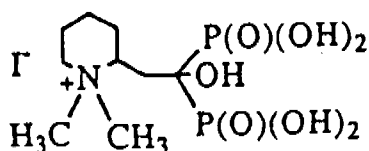
III. 3-(2-fosfono-2-sulfonoetyyli)-1-metyylipyridiniumkloridin synteesi

N-metyylipyridiniumsuolaa (0,3 mmol) hydrolysoidaan refluksoivassa 6 N kloorivetyhapossa (10 ml) 12 tuntia. Raakatuote liuotetaan minimaaliseen vesimäärään ja käsitellään puuhiilellä ja suodatetaan sitten celiten läpi. Suodos kaadetaan etanoliin tuotteen saostamiseksi, joka otetaan talteen suodattamalla ja kuivataan vakuumieksik-

kaattorissa, jolloin saadaan 3-(2-fosfono-2-sulfonoetyyli)-1-metyylipyridiniumkloridi.

Esimerkki 11

2-(2-hydroksi-2,2-difosfonoetyyli)-1,1-dimetyyli-
5 piperidiniumjodidin synteesi



10

I. [1-hydroksi-2-(2-piperidinyyli)etylideeni]bis-
[fosfonihappo]mononatriumsuolan synteesi

[1-hydroksi-2-[(2-pyridinyyli)etylideeni]bis[fosfo-
nihappo], valmistettu kuten on kuvattu esimerkissä 5, osa
15 I edellä (2,5 g, 0,0088 mol) lisätään 50 ml:aan vettä ja
pH säädetään arvoon 6,0 50-%:isella natriumhydroksidi-
liuoksella. Tämä liuos laitetaan 500 ml:n Parr-hydroge-
nointipulloon ja noin 1 g 10-%:ista Pd:tä hiilellä -kata-
lyyttiä lisätään. Parr-pullo laitetaan Parr-hydrogenointi-
laitteeseen ja paineistetaan paineeseen 45 psi (310,3 kPa)
20 vetykaasulla. Neljän tunnin kuluttua lisää katalyyttiä
lisätään ja paine nostetaan takaisin arvoon 45 psi (310,3
kPa) ja seoksen annetaan reagoida yön yli. Reaktioseos
suodatetaan celiten läpi, pestään vedellä ja haihdutetaan
25 kirkkaaksi öljyksi. Etanolia (30 ml) lisätään öljyyn ja
seosta refluksoidaan lievästi 48 tuntia, jolloin öljy
muuttuu jauhemaiseksi, valkoiseksi saostumaksi. Tämä suo-
datetaan ja pestään etanolilla.

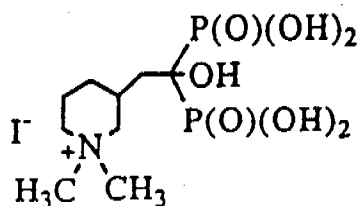
II. 2-(2-hydroksi-2,2-difosfonoetyyli)-1,1-dimetyy-
30 lipiperidiniumjodidisuolan synteesi

[1-hydroksi-2-(2-pyridinyyli)etylideeni]bis[fosfo-
nihappo]mononatriumsuolaa (3,5 mmol) liuotetaan seokseen,
jossa on DMSO:ta (10 ml) ja vettä (50 ml). Tähän lisätään
metyylijodidia (35,0 mmol) ja liuosta refluksoidaan typpi-
35 atmosfäärin alla kolme vuorokautta. Reaktioseos väkevöi-

dään alennetussa paineessa ja kvaternarisoitu tuote puhdistetaan kiteyttämällä uudelleen vedestä ja isopropanolista.

Esimerkki 12

3-[2,2-difosfono-2-hydroksietyyli]-1,1-dimetyylipiperidiniumjodidin synteesi



I. [1-hydroksi-2-(3-piperidinyyli)etylideeni]bis[fosfonihappo]mononatriumsuolan synteesi

[1-hydroksi-2-[(2-pyridinyyli)etylideeni]bis[fosfonihappo], valmistettu kuten on kuvattu esimerkissä 3, osa I edellä (2,0 g, 0,0071 mol) lisätään 50 ml:aan vettä ja pH säädetään arvoon 6,0 50-%:isella natriumhydroksidiliuoksella. Tämä liuos laitetaan 500 ml:n Parr-hydrogeenointipulloon ja noin 1 g 10-%:ista Pd:tä hiilellä -katalyyttiä lisätään. Parr-pullo laitetaan Parr-hydrogeenointilaitteeseen ja paineistetaan paineeseen 45 psi (310,3 kPa) vetykaasulla. Neljän tunnin kuluttua lisää katalyyttiä lisätään ja paine nostetaan takaisin arvoon 45 psi (310,3 kPa) ja seoksen annetaan reagoida yön yli. Reaktioseos suodatetaan celiten läpi, pestään vedellä ja haihdutetaan kirkkaaksi öljyksi. Etanolia (30 ml) lisätään öljyyn ja seosta refluksoidaan lievästi tunnin ajan, jolloin öljy muuttuu jauhemaiseksi, valkoiseksi saostumaksi. Tämä suodatetaan ja pestään etanolilla.

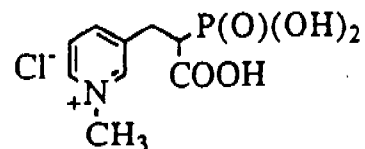
II. 3-[2,2-difosfono-2-hydroksietyyli]-1,1-dimetyylipiperidiniumjodidin synteesi

Käyttäen oleellisesti samaa menetelmää kuin esimerkissä 11, osa II edellä, [1-hydroksi-2-(3-piperidinyyli)etylideeni]bis[fosfonihappo]mononatriumsuola muutetaan

3-[2,2-difosfono-2-hydroksietyyli]-1,1-dimetyylipiperidiniumjodidiksi.

Esimerkki 13

3-(2-karboksi-2-fosfonoetyyli)-1-metyylipyridinium-
5 kloridin synteesi



10 Edellä mainittu yhdiste valmistetaan ja syntetisoidaan jäljempänä kuvatulla tavalla.

I. Trimetyyli-2-fosfono-3-(3-pyridyyli)propanoaatin synteesi

15 Liuos A valmistetaan lisäämällä 2,00 g (0,050 mol) natriumhydridiä (60-%:ista mineraaliöljyssä) hitaasti liuokseen, jossa on 8,09 ml (0,050 mol) trimetyylifosfonoasetaattia 50 ml:ssa vedetöntä DMSO:ta vaahtoamisen minimoimiseksi. Reaktioseos on vaalenkeltainen liuos. (Kaikki edellä mainittu tapahtuu huoneenlämpötilassa ja uunikuiva-
20 tussa lasilaitteistossa typpi-atmosfäärin alla).

Seokseen, jossa on 8,20 g (0,050 mol) 3-pikolyylihydrokloridia 50 ml:ssa vedetöntä DMSO:ta typen alla lisätään hitaasti (viiden minuutin aikana vaahtoamisen minimoimiseksi) 2,00 g (0,050 mol) natriumhydridiä (60-%:ista
25 mineraaliöljyssä). Reaktioseosta sekoitetaan 75 minuuttia. Tähän liuokseen lisätään liuos A 40 minuutin aikana. Syntyttä liuosta sekoitetaan 18 tuntia huoneenlämpötilassa. Liuotin poistetaan vakuuissa, jolloin saadaan tahmea punaisenruskea materiaali. Mainittu materiaali liuotetaan
30 100 ml:aan kyllästettyä ammoniumkloridiliuosta (vesiliuos) ja sitten uutetaan 3 x 100 ml:lla metyleenikloridia. Uutteen yhdistetään, kuivataan magnesiumsulfaatilla ja haihdutetaan vakuuissa, jolloin saadaan 11,3 g öljyä. Mineraaliöljy uutetaan tästä käyttäen 3 x 100 ml heksaania,
35 jolloin jäljelle jää 9,6 g punaisenruskeata materiaalia.

Tämä puhdistetaan preparatiivisella HPLC:llä käyttäen asetonia eluenttinä, silikageelipylväällä. 2,5 g haluttua tuotetta saadaan talteen.

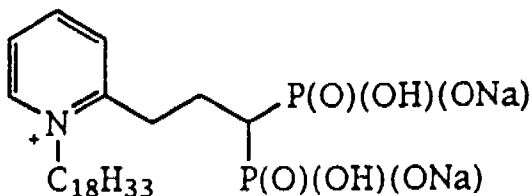
II. 3-(2-karboksi-2-fosfonoetyyli)-1-metyylipyridi-
niumkloridin synteesi

Liuosta, jossa on 2,5 g (0,009 mol) trimetyyli-2-fosfono-3-(3-pyridyyli)propanoaaattia ja 2,25 ml (0,020 mol) metyylijodidia 5 ml:ssa kuivaa tetrahydrofuraania sekoitetaan huoneenlämpötilassa 18 tuntia. Tänä aikana muodostuu kumi. Liuotin kaadetaan pois ja kumi pestään 2 x 10 ml:lla kuivaa eetteriä.

Esteriryhmät hydrolysoidaan liuottamalla kumi 25 ml:aan 6 N kloorivetyhappoa ja refluksoimalla syntynyttä liuosta kolme tuntia. Liuos jäähdytetään ja uutetaan 3 x 15 8 ml:lla kloroformia, joka poisti jonkin verran jodia. Vesikerros haihdutetaan vakuuissa, jolloin saadaan ruskehtava kumi. Tämä liuotetaan 20 - 25 ml:aan kuumaa, abso-
luuttista etanolia. Liuos jäähdytetään ja 10 - 15 ml kui-
vaa asetonia lisätään. Kun seosta sekoitetaan 14 tuntia
20 huoneenlämpötilassa muodostuu kiintoaine. Tämä suodatetaan pois ja pestään asetonilla ja sitten eetterillä, jolloin saadaan 2,0 g vaaleankeltaista kiintoainetta. Tämä puhdis-
tetaan edelleen sekoittamalla sitä 2,5 tuntia 10 ml:ssa vedetöntä etanolia, suodattamalla sitten ja pesemällä 3
25 ml:lla etanolia, sitten 10 ml:lla asetonia ja sitten eet-
terillä. Saadaan 1,82 g (71 %:n saanto) 3-(2-karboksi-2-
fosfonoetyyli)-1-metyylipyridiniumkloridia.

Esimerkki 14

3- (3,3-difosfonopropyli)-1-heksadekyylipyridinium,
30 dinatriumsuolan synteesi



I. [3-(2-pyridinyyli)propylideeni]bis[fosfonihappo]tetraetyyliesterin synteesi

Fenyyllilitiumia (79 ml, 1,96 M eetterissä, 0,155 mol) 200 ml:ssa kuivaa bentseeniä jäähdytetään 0 °C:seen ja 2-pikoliinia (12,3 g, 0,132 mol) lisätään tipoittain 50 ml:ssa bentseeniä. Reaktioseosta sekoitetaan kolme tuntia ja tetraetyylietenylideenibis(fosfonaattia) lisätään tipoittain 50 ml:ssa bentseeniä. Reaktioseos saa lämmitä huoneenlämpötilaan ja sitä sekoitetaan yön yli. 1 N kloorivetyhappoa (132 ml) lisätään samalla jäähdyttäen ja kerrokset erotetaan. Vesifaasin pH säädetään arvoon 10 ja useita uutoksia etyyliasetaatilla suoritetaan. Yhdistetyt uutteet kuivataan natriumsulfaattilla, suodatetaan sitten ja haihdutetaan, jolloin saadaan 47,2 g [3-(2-pyridinyyli)propylideeni]bis[fosfonihappo]tetraetyyliesteriä. Raakatuote puhdistetaan annoksittain ennen käyttöä flashkromatografoimalla 7-%:isella metanoli/kloroformi-seoksella. Esim. 13,2 g tuotetta kromatografoidaan kahtena annoksena, jolloin saadaan 8,2 g puhdistettua tuotetta.

II. 3-(3,3-difosfonopropyyli)-1-heksadekyylipyridiniumjodidi, tetraetyyliesterin synteesi

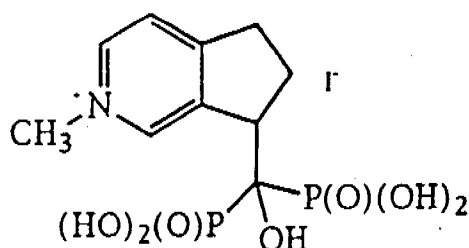
Tetraetyyllibis(fosfonaattia), valmistettu kuten on kuvattu osassa I edellä, (8,2 g, 20,9 mmol) liuotetaan 50 ml:aan asetonitriiliä. Jodiheksadekaania (22 g, 62,5 mmol) lisätään ja seosta refluksoidaan kolme vuorokautta. Liuotin haihdutetaan ja jäännös laitetaan kuivalle 10 tuuman (25,4 cm) silikageelikerrokselle ja eluoidaan 7-%:isella metanoli/kloroformi-seoksella. Jodiheksadekaaniylimäärä eluoi kolmessa ensimmäisessä fraktiossa. Tuote otetaan talteen useina fraktioina. Kolme ensimmäistä fraktiota yhdistetään, jolloin saadaan 5,3 g tuotetta ja seuraavat kahdeksan fraktiota yhdistetään, jolloin saadaan 7,8 g tuotetta, jolloin saadaan yhteensä 13,1 g.

III. 3-(3,3-difosfonopropyyli)-1-heksadekyylipyridinium, dinatriumsuolan synteesi

Tetraesteriä (7,8 g, 10,5 mmol) refluksoidaan kaksi vuorokautta 75 ml:ssa 6 N kloorivetyhappoa. Reaktioseos jäädytetään ja uutetaan etyyliasetaatilla. Vesifaasi haihdutetaan, metanolia lisätään ja liuos haihdutetaan toistamiseen, jolloin saadaan 5,4 g tuotetta. 1 N natriumhydroksidiliuosta (17 ml) lisätään ja pH säädetään arvoon 7. Liuos kylmäkuivataan, jolloin saadaan 5,6 g 3-(3,3-difosfonopropyyli)-1-heksadekyylipyridiniumdinatriumsuolaa (79 %) suunnilleen dinatriumsuolana.

Esimerkki 15

(7-difosfonohydroksimetyyli)-2-metyyli-2-pyrindiniumjodidin synteesi



I. N-(2,2-dietoksietyyli)-N-[(3-metoksifenyyli)metyyli]-4-metyyllibentseenisulfoniamidin synteesi

m-Anisaldehydia (112 g, 0,82 mol) ja aminoasetaldehydidietyyliasetaatia (115 g, 0,86 mol) bentseenissä (2,6 l) refluksoidaan typpi-atmosfäärissä kolme tuntia. Noin 1,8 l bentseeniä poistetaan sitten alennetussa paineessa. Jäljelle jäänyt liuos laitetaan Parr-hydrogenointiastiaan ja hydrogenoidaan huoneenlämpötilassa, kunnes teoreettinen vetymäärä (56 lb (25,4 kg)) on kulunut. Liuos suodatetaan sitten celiten läpi ja suodos väkevöidään alennetussa paineessa. Syntynyt öljy liuotetaan pyridiiniin (1 l) ja tähän lisätään tipoittain p-metoksibentseenisulfonyylikloridia (172 g, 0,90 mol) pyridiinissä (600 ml). Reaktioseosta sekoitetaan kolme vuorokautta huo-

neenlämpötilassa ja väkevöidään sitten alennetussa paineessa. Jäännös kaadetaan jääveteen ja sitä sekoitetaan 0 °C:ssa tunnin ajan. Vesiseos uutetaan dietyylieetterillä (6 x 500 ml). Yhdistetyt orgaaniset uutteet pestään kyl-

5 lästetyllä natriumkloridiliuoksella, kuivataan magnesiumsulfaatilla, suodatetaan ja väkevöidään alennetussa paineessa, jolloin saadaan tuote (312 g) 93 %:n saannolla keltaisena öljynä.

II. 7-metoksi-isokinoliinin synteesi

10 Kahden litran pyörökolviin, joka on varustettu magneettisella sekoitussauvalla, jäähdyttäjällä ja typen sisäänjohtamisputkella, lisätään (75 g, 0,184 mol) N-(2,2-dietoksietyyli)-N-[(3-metoksifenyyli)metyyli]-4-metyylibentseenisulfoniamidia, 1 l dioksaania ja 200 ml 6 N kloorivetyhappoa. Tätä lietettä sekoitetaan ja refluksoidaan

15 18 tuntia typen alla. Reaktioliuos kaadetaan sitten hitaasti 1 l:aan vettä ja sitä sekoitetaan 30 minuuttia ja uutetaan eetterillä (2 x 500 ml). Vesikerroksen pH säädetään arvoon 8 ammoniumhydroksidin avulla, tuote uutetaan

20 dikloorimetaanilla. Yhdistetyt orgaaniset uutteet kuivataan magnesiumsulfaatilla, suodatetaan ja haihdutetaan, jolloin saadaan 30 g öljyä. Raakatuote puhdistetaan kromatografisesti käyttäen 12 % asetonia dikloorimetaanissa, jolloin saadaan tuote (19,7 g) 67 %:in saannolla.

III. 7-hydroksi-isokinoliinin synteesi

25 Kahden litran kolmikaulakolviin, joka on varustettu magneettisella sekoitussauvalla ja tiputussuppilolla, lisätään 19,7 g (0,124 mol) 7-metoksi-isokinoliinia ja 800 ml kuivaa dikloorimetaanä. Tätä liuosta sekoitetaan ja jäähdytetään -75 °C:seen kuivajää/asetoni-hauteella,

30 628 ml (0,628 mol) 1,0 M booritribromidia dikloorimetaanissa lisätään tipoitain pitäen lämpötila -75 °C:ssa. Tätä lietettä sekoitetaan sitten 18 tuntia ja annetaan lämpötilan nousta huoneenlämpötilaan. Reaktioliete kaade-

35 taan 1 l:aan vettä ja sitä sekoitetaan tunnin ajan. Ker-

rokset erotetaan ja vesikerroksen pH säädetään happamasta neutraaliin (pH 7) 1 N natriumhydroksidin avulla. Keltainen kiintoaine saostuu ja suodatetaan talteen ja ilmakui-
vataan, jolloin saadaan 14,5 g keltaista kiintoainetta,
81 %.

IV. 7-hydroksi-8-nitroisokinoliinin synteesi

300 ml:n pyörökolviin lisätään 14,5 g (0,1 mol) 7-hydroksi-isokinoliinia ja 100 ml lämmitettyä tetrametyleenisulfonia. Ruskeata lietettä sekoitetaan ja siihen
lisätään annoksittain 18,6 g (0,14 mol) nitroniumtetrafluoriboraattia samalla jäähdyttäen (jäähaude). Reaktio-
seosta sekoitetaan kolme tuntia. Reaktio lopetetaan lisää-
mällä siihen 100 ml metanolia, seos haihdutetaan kuiviin ja trituroidaan kahdesti eetterillä, jolloin saostuu tumma
kiintoaine (19,0 g, 100 %).

V. 8-amino-7-hydroksi-isokinoliinihydrokloridisuolan synteesi

Hydrogenointiastiaan laitetaan 7-hydroksi-8-nitroisokinoliinia (28,5 g, 0,15 mol), 5-%:ista Pd:tä hiilellä
(6,0 g) ja etanolia (725 ml). Lietettä hydrogenoidaan (40 psi, 275,8 kPa) kunnes vedynkulutus loppuu. Reaktio-
seos suodatetaan sitten celiten läpi ja suodos väkevöidään alennetussa paineessa. Jäännös liuotetaan metanoliin. Li-
säämällä kloorivedyn eetteriliuosta tuote saostuu hydrokloridisuolana (19 g) 65 %:n saannolla.

VI. 7-hydroksi-8-isokinoliinidiatsoniumkloridin synteesi

8-amino-7-hydroksi-isokinoliinihydrokloridisuolaan (4,94 g, 0,025 mol) kloorivedyn etanoliliuoksessa 0 °C:ssa
lisätään tipoittain liuos, jossa on tert-butyylinitriittiä (17,46 ml), etanolia (790 ml) ja vettä (58 ml). Lisäyksen
jälkeen liuosta sekoitetaan vielä kaksi tuntia 0 °C:ssa. Tuote saostetaan reaktioseoksesta lisäämällä dietyylieet-
teriä (2 l). Tuote otetaan talteen suodattamalla ja huuh-

dellaan dietyylieetterillä, jolloin saadaan haluttua tuotetta (2,6 g) 50 %:n saannolla.

VII. 2-pyrindiini-7-karboksyylihappometyyliesterin synteesi

5 7-hydroksi-8-isokinoliinidiatsoniumkloridia (0,50 g, 2,4 mmol) ja natriumvetykarbonaattia (302 mg, 3,6 mmol) vedettömässä metanolissa (650 ml) säteilytetään 275 W:n aurinkolampulla 0 °C:ssa kolme tuntia. Reaktioseos haihdutetaan kuiviin vakuumissa. Raakajäännös liuotetaan

10 veteen ja tuote uutetaan metyleenikloridilla. Yhdistetyt orgaaniset uutteen kuivataan magnesiumsulfaatilla, suodatetaan ja väkevöidään alennetussa paineessa, jolloin saadaan tuote oranssinvärisenä kiintoaineena (210 mg) 50 %:n saannolla.

15 VIII. Dihydro-2-pyrindiini-7-karboksyylihappometyyliesterin synteesi

 Hydrogenointiastiaan laitetaan 2-pyrindiini-7-karboksyylihappometyyliesteriä (0,8 g, 4,57 mol), 5-%:ista Pd:tä hiilellä (2,0 g, kosteata) ja metanolia (125 ml).

20 Lietettä hydrogenoidaan (40 psi, 275,8 kPa) kunnes vedynkulutus loppuu. Reaktioseos suodatetaan celiten läpi ja haihdutetaan sitten kuiviin, jolloin saadaan tuote (430 mg) 53 %:n saannolla.

25 IX. Dihydro-2-pyrindiini-7-karboksyylihappohydrokloridisuolan synteesi

 Dihydro-2-pyrindiini-7-karboksyylihappometyyliesteriä (0,53 g, 3,0 mmol) lämmitetään 58 °C:ssa 1 N natriumhydroksidiliuoksessa (3,1 ml) ja metanolissa (30 ml) 2,5 tuntia. Liuos haihdutetaan kuiviin vakuumissa ja syntynyt jäännös sekoitetaan kloorivedyn etanoliliuoksessa tuotteen saostamiseksi. Haluttu tuote otetaan talteen suodattamalla.

30

X. [1-hydroksi(dihydro-2-pyrind-7-yyli)metyleenii]-bis[fosfonihapon] synteesi

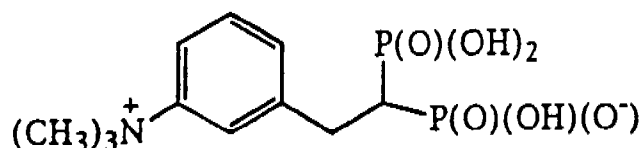
Fosforitrikloridiin (1,19 g, 8,63 mmol) lisätään liete, jossa on dihydro-2-pyrindiini-7-karboksyylihappo-
 5 hydrokloridisuolaa (0,54 g, 2,88 mmol), fosforihappoa (708 mg, 8,63 mmol) ja klooribentseeniä (10 ml). Reaktio-
 seosta sekoitetaan ja lämmitetään 105 °C:ssa neljä tuntia. Seos jäädytetään sitten huoneenlämpötilaan ja klooribent-
 seeni dekantoidaan pois. Raakaan jäännökseen lisätään 1 N
 10 kloorivetyhappoa (10 ml) ja seosta refluksoidaan yön yli. Reaktioseos väkevöidään sitten alennetussa paineessa ja trituroidaan asetonissa, jolloin haluttu tuote (107 mg) saadaan hyvällä puhtaudella.

XI. (7-difosfonohydroksimetyyli)-2-metyyli-2-pyrindiniumjodidin synteesi

Käyttäen oleellisesti samanlaista menetelmää kuin on kuvattu esimerkissä 3, osa II edellä, [1-hydroksi(di-
 hydro-2-pyrind-7-yyli)metyleenii]bis[fosfonihappo] muute-
 taan(7-difosfonohydroksimetyyli)-2-metyyli-2-pyrindinium-
 20 jodidiksi.

Esimerkki 16

3-(2,2-difosfonoetyyli)-N,N,N-trimetyyliammonium-
 aminiumhydroksidi, sisäisen suolan synteesi



30 3-(2,2-difosfonoetyyli)fenyyliammoniumsuola valmistetaan ja syntetisoidaan jäljempänä kuvatulla tavalla.

I. 2-[3-nitrofenyylietylideni]bis[fosfonihappo]-tetraetyyliesterin synteesi

35 Liekkikuivattuun 50 ml:n pyörökolviin lisätään typ-
 platmosfäärin alla 1,12 g kaliumhydridiä (35-%:ista öljys-

sä), joka ensin pestään pentaanilla. Kuivaa tolueenia (10 ml) lisätään ja suspensio jäähdytetään 0 °C:seen. Tetraetyylimetyleenidifosfonaattia (3,31 g, 9,63 mmol) lisätään tipoittain ja kun lisäys on täydellinen seosta sekoitetaan tunnin ajan huoneenlämpötilassa. 3-nitrobentsyyli-

5 bromidia (2,09 g, 9,63 mmol) liuotetaan 10 ml:aan tolueenia 100 ml:n pullossa ja anioniliuos lisätään siihen ja seosta sekoitetaan yön yli huoneenlämpötilassa. Reaktio-

10 seos suodatetaan celiten läpi ja väkevöidään alennetussa paineessa. Raaka jäännös puhdistetaan preparatiivisella nestekromatografialla, jolloin saadaan 2-[3-nitrofenyyli-

etylideeni]bis[fosfonihappo]tetraetyyliesteri.

II. 2-[3-aminofenyylietylideeni]bis[fosfonihapon] synteesi

15 2-[3-nitrofenyylietylideeni]bis[fosfonihappo]tetraetyyliesteri liuotetaan etanoliin (50 ml) ja tähän lisätään 10-%:ista palladiumia puuhiilellä (0,50 g). Reaktio-

seosta ravistetaan paineessa 40 psi (275,8 kPa) Parr-hydro-

20 genointipulloon kaksi tuntia kunnes vedynkulutus on täydellinen. Reaktioseos suodatetaan celiten läpi. Celite pestään tuoreella etanolilla ja suodos ja etanolipesut yhdistetään ja väkevöidään alennetussa paineessa. Jäännös

liuotetaan kloroformiin ja aminoaddukti eristetään hydro-

25 kloridisuolana uuttamalla 6 N kloorivetyhappoon. Vesikerros, joka sisältää aminotuotten tetraetyyliesterinä ref-

luksoidaan 12 tuntia typpiatmosfäärin alla. Reaktioseos jäähdytetään, käsitellään puuhiilellä ja suodatetaan sit-

ten celiten läpi. Suodos väkevöidään alennetussa painees-

sa, jolloin saadaan bisfosfonihappo.

30 III. 3-(2,2-difosfonoetyyli)fenyyli(trimetyyliammonium)suolan synteesi

2-[3-aminofenyylietylideeni]bis[fosfonihappo]liuo-

tetaan veteen (10 ml) ja etanoliin (2 ml). Tähän lisätään

35 ylimäärin metyylijodidia ja reaktioseosta refluksoidaan typpiatmosfäärin alla 48 tuntia. Seos jäähdytetään ja vä-

kevoidään alennetussa paineessa ja raaka jäännös kiteytetään uudelleen vedestä ja etanolista, jolloin saadaan bentseeniaminiumsuola valkoisena kiintoaineena.

Esimerkki 17

5

Schenkin malli

Yhdisteiden imeytymistä estävä aktiivisuus ja mineralisaatiota estävä aktiivisuus luussa in vivo testataan eläinmallisysteemissä, joka luuaineenvaihdunnan alalla tunnetaan Schenkin mallina. Tämän mallisysteemin yleiset periaatteet on selostettu julkaisuissa Shinoda et al., Calcified Tissue Int., 35, ss. 87 - 99 (1983); ja Schenk et al., Calcified Tissue Research, 11, ss. 196 - 214 (1970), jotka tässä sisällytetään viitteinä.

Materiaalit ja menetelmät

15

Eläimet

Ei-vieroitettuja 17 vuorokautta vanhoja (30 g) urospuolisia Sprague Dawley -rottia (Charles River Breeding Laboratories) kuljetetaan emojensa kanssa ja laitetaan saavuttuaan muovihäkkeihin emojensa kanssa. Kun poikaset ovat 19 vuorokauden ikäisinä saaneet Rat Chow:ta ja vettä rajattomasti ne jaetaan sattumanvaraisesti hoito- ja kontrolliryhmiin, jotka käsittävät seitsemän eläintä ryhmää kohti. Päivänä 1 ja uudelleen päivänä 7 kaikille eläimille annetaan vatsaonteloon ("IP") injektio, jossa on kalseiinia (1-%:inen liuos 0,9-%:isessa fysiologisessa natriumkloridiliuoksessa; annostettuna 0,2 ml/100 g ruumiinpainoa). Päivänä 4 kaikille eläimille annetaan IP-injektio, jossa on tetrasykliinihydrokloridia (1-%:inen liuos 0,9-%:isessa fysiologisessa natriumkloridiliuoksessa; annostettuna 0,2 ml/100 g ruumiinpainoa). Nämä yhdisteet leimaavat aktiivisesti mineralisoituvaa luuta ja rustoa.

Annosliuokset ja annostusmenetelmät

Kaikki liuokset valmistetaan ihonalaista antoa varten 0,9-%:isessa fysiologisessa natriumkloridiliuoksessa

ja ne säädetään pH-arvoon 7,4 käyttäen natriumhydroksidia ja/tai kloorivetyhappoa. Annosliuoslaskelmat suoritetaan ottamalla huomioon vaikuttavan aineen jauheen massa (perustuen molekyylipainoon, hydrataatioon) mg/kg:oina (ruumiinpainoa), joka vastaa suuretta mg P/kg. Konsentraatiot perustuvat annostukseen 0,2 ml/100 g ruumiinpainoa. Tyyppillisesti kaikkia yhdisteitä annetaan 0,01, 0,1, 1,0 ja 10,0 mg P/kg/vuorokausi seitsemän vuorokauden ajan. Yhdisteet, joilla ilmenee aktiivisuutta arvolla 0,1 mg P/kg/-vuorokausi, testataan sitten logaritmisilla laimennuksilla arvoon 0,001 mg P/kg/vuorokausi. Ruumiinpainon vaihtelusta johtuvia annosmuutoksia tehdään päivittäin.

Ruumiinavaus, kuduskäsittely ja histomorfometria

Päivänä 8 annostuksen alkamisen jälkeen kaikki eläimet tapetaan IP-yliannoksella pentabarbitalia. Sääريلуut leikataan irti ja laitetaan 70-%:iseen etyylialkoholiin. Yksi sääriluu kuvataan eripitoisissa etanoliliuoksissa ja upotetaan metyylietakrylaattiin kuten on kuvattu teoksessa Schenk, Methods of Calcified Tissue Preparation (G. R. Dickson, toimittaja; Elsevier Science Publ., Alankomaat; 1964), jonka esitykset sisällytetään tässä kokonaisuudessaan viitteinä. Sääriluu leikataan sitten pituussuunnassa metafyseaalisen alueen läpi. Näytteet värjätään toiselta puolelta hopeanitratilla ja kiinnitetään mikroskooppilevyihin tutkittaviksi Quantimet Image Analyzerilla (Cambridge Instruments Inc.) käyttäen sekä hehkuvaloa että ultraviolettivaloa. Metafyseaalinen ansasluupitoisuus mitataan alueella, joka on fluoresoivan pinnan ja kasvualustan välillä ilmaistuna prosentteina kokonaisalueesta (luu + luuydin). Luunpään kasvualustan leveys saadaan kymmenen tasavälein alueen poikki suoritettun mittauksen keskiarvona.

Tietojen statistinen käsittely suoritetaan käyttäen vaihtelun parametristä ja ei-parametristä analyysiä ja Wilcoxonin rivisummatestiä, jotta määritettäisiin statis-

tisesti merkittävä vaikutus kontrollieläimiin verrattuna. Schenkin malli antaa tietoja yhdisteiden in vivo luun imeytymisen estämisestä.

Esimerkki 18

5 Adjuvantti niveltulehdus -malli

On olemassa lukuisia niveltulehduksen eläinmalleja, näiden joukossa adjuvanttiperäinen niveltulehdusmalli, jossa käytetään *Mycobacterium butyricum*. Tämä malli jäl-
 10 jittelee useilla tavoilla reumaattista niveltulehdusta ihmisellä (nivelten turpoaminen, johon liittyy solujen ja granulaatiokudoksen muodostuminen niveltilassa, luun imey-
 tyminen ja kemotaksisten ja lysosomaalisten ainesten va-
 15 pautuminen niveltilaan) (1,2). Useissa ennalta ehkäisevis-
 sä ja hoitavissa tutkimuksissa on viitattu tulehduksenvas-
 taisten lääkeaineiden (3,4) ja difosfonaattien (5,6) mah-
 dolliseen käyttöön niveltulehduksen yhteydessä.

Viitteet

1. Pearson, C., Wood F. (1959), Studies of Polyar-
 20 thritis and Other Lesions Induced by Injection of Mycobac-
 terial Adjuvant. 1. General Clinical and Pathological
 Characteristics and Some Modifying Factors, Arth. Rheum.,
 2: 440 - 449.

2. Blackman, A., Burns, J. W., Framer, J. B., Rad-
 25 ziwonik, H., Westwick, J. (1977), An X-ray Analysis of
 Adjuvant Arthritis in the Rat. The Effect of Prednisolone
 and Indomethacin, Agents and Actions, 7: 145 - 151.

3. Winter, C. A., Nuss, G. W. (1966), Treatment of
 Adjuvant Arthritis in Rats with Anti-inflammatory Drugs,
 Arth. Rheum., 9: 394 - 404.

30 4. Winder, C. V., Lembke, L. A., Stephens, M. D.
 (1969), Comparative Bioassay of Drugs in Adjuvant Arthri-
 tis in Rats: Flufenamic Acid, Mefenamic Acid, and Phenyl-
 butazone, Arth. Rheum., 12: 472 - 482.

35 5. Francis, M. D., Flora, L., King, W. R. (1972),
 The Effects of Disodium Ethane-1-Hydroxy-1-Diphosphonate

on Adjuvant Induced Arthritis in Rats, Calcif. Tiss. Res., 9: 109 - 121.

- 5 6. Flora, L. (1979), Comparative Antiinflammatory and Bone Protective Effect of Two Diphosphonates in Adjuvant Arthritis, Arth. Rheum., 22: 340 - 346.

Adjuvantti nivel tulehdus on vakava sidekudostulehdus ja nivelvoidekalvon tuledus, joka aikaansaadaan urospuolisissa rotissa (joko Sprague Dawley- tai Lewis-kanta) yhdellä ainoalla ihonalaisella (SC) *Mycobacterium butyricum*-injektiolla (8 mg/ml) mineraaliöljyssä päivänä 0. Yhdisteitä annetaan kerran vuorokaudessa joko suun kautta (PO) tai ruoansulatuskanavan ulkopuolella (SC) ja niitä voidaan testata joko ennalta ehkäisevästi (lähtien päivästä 0) tai hoitavasti (lähtien päivästä 9 tai 10 tai 14) kirjanpidon mukaan. Nivel tulehdus vastainen tehokkuus voidaan mitata käpälän tilavuuden vähenemisenä, painonmenetyksenä, luukatona tai reaktiivisen uuden luun muodostumisena verrattuna suolaliuoksella hoidettuihin nivel tulehduskontrollieläimiin. Hoito voidaan lopettaa ja "leimahdus" -vaste (tulehduksen nopea lisääntyminen) tutkia, mikä viittaa yhdisteen tehokkuutta ylläpitävään kykyyn.

Materiaalit ja menetelmät

A. Eläimet

Käytetyt eläimet ovat urospuolisia Lewis-rottia. Kun rotat ovat saapuneet, niille annetaan sattumanvaraisesti tietokoneella satunnaisnumeroita ja ne sijoitetaan yksittäisiin teräslankahäkkeihin. Niille annetaan ruokaa ja vettä rajattomasti koko tutkimuksen aikana. Eläinten rutiininomainen huolto ja hoito suoritetaan valtion ja liittovaltion määräysten mukaisesti. Kukin rotta tunnustetaan numeron avulla, joka on sijoitettu häkin eteen ja rotan häntään.

B. Koejärjestely

Päivänä 1 mitattiin kaikkien rottien ruumiinpainot (BW) ja takakäpälän tilavuus [(PV) määritettynä elohopean

korvautumismenetelmällä käyttäen painemuutinta, joka oli kytketty tietokoneeseen]. Päivänä 0 suoritetaan niveltulehduksen indusointi käyttäen MFA:ta [*Mycobacterium butyricum* (Mb) 4,4 mg/kg öljyssä] seuraavasti: rotat anestoidaan ja niille annetaan yksi yksittäinen ihonalainen MFA-annos hännän juureen aseptisissä olosuhteissa.

Käpälätilavuudet ja ruumiinpainot mitataan tämän jälkeen eri päivinä, yleensä kahdesti viikossa. Ennalta ehkäisevää kirjanpitoa varten rotat jaetaan satunnaisesti 8 - 10 rotan ryhmiin, ja hoito aloitetaan päivänä 0 ja se jatkuu lopettamiseen asti. Hoitavaa kirjanpitoa varten rotat jaetaan satunnaisesti 8 - 10 rotan ryhmiin, riippuen niiden PV:stä päivänä 10. Anto aloitetaan päivänä 10 ja se jatkuu päivittäin lopettamiseen asti. Molempia pöytäkirjoja varten eläimet sijoitetaan kenkälaatikkohäkkeihin, joissa on paksut alustat päivänä 10 tai ennen sitä.

Annosliuokset

Yhdisteitä varten, joilla ei ole taipumusta hapettua

Lääkeaineet punnitaan kalibroidulla vaa'alla ja ne sekoitetaan sitten tislatus veden kanssa mittapullossa. Liuos säädetään pH-arvoon 7,4 käyttäen 0,1 N natriumhydroksidiliuosta. Sitten liuos suodatetaan 0,45 µm:n steriilin suodattimen läpi steriiliin varastosäiliöön. Kun varastoliuosta ei käytetä sitä säilytetään jäähdytettynä.

Yhdisteitä varten, joilla on taipumus hapettua

Lääkeaineet punnitaan kalibroidulla vaa'alla ja ne sekoitetaan sitten deoksigenoidun veden kanssa mittapullossa. Sitten liuos suodatetaan 0,45 µm:n steriilin suodattimen läpi steriiliin varastosäiliöön. Kun varastoliuosta ei käytetä sitä säilytetään jäähdytettynä.

Päivittäin tietty liuostilavuus poistetaan varastoliuoksesta, laitetaan pieniin annostuspulloihin ja säädetään pH-arvoon 7,4 ennalta määrätyn laskelman mukaan. Sää-

dettyä liuosta voidaan laimentaa edelleen mikäli tarpeen (käyttäen deoksigenoitua vettä).

Lääkelaskelmat suoritetaan ottamalla huomioon mole-
 5 kyylipaino, yhdisteen puhtaus, määrä mg/kg:na (ruumiinpai-
 noa) ja haluttu lopullinen konsentraatio mg P/kg:na. Rot-
 10 taa kohti annettu tilavuus on 0,1 ml/100 g ruumiinpainoa
 ihonalaisesti, annettuna injektiona nivustaipeeseen, vaih-
 dellen puolta päivittäin, tai 1 mg/200 g BW annettuna suun
 kautta käyttäen käyrämäistä ruostumatonta teräsannostus-
 putkea. Ruumiinpainon vaihtelusta johtuvia annosmuutoksia
 tehdään viikottain.

Röntgenkuvaukset, ruumiinvaus ja kudosten keruu

Lopussa kukin rotta tapetaan 1 ml:lla Socomb^R:ia
 annettuna vatsaonteloon (IP). Otetaan heti kokovartalo-
 15 röntgenkuva Torrox 120D -röntgenlaitteella arvoilla MA =
 5, ISUP = 50 ja aika = 60 s. käyttäen Kodak ei-kuvaruutu-
 -lääketieteellistä filmiä. Takajalat poistetaan kultakin
 rotalta ja preparoidaan 10-%:iseen puskuroituun formalii-
 20 niin yhdessä maksan, munuaisen, pernan ja kateenkorvan
 palojen kanssa. Sääri-nilkka-nivelet dekalsifoidaan
 4-%:isessä EDTA:ssa pH-arvossa 7 ja käsitellään normaali-
 rutiinin mukaisesti parafiinilla ja värjätään H + E -vä-
 rillä. Elinosat käsitellään myös parafiinilla ja värjä-
 tään H + E -värillä.

25 Histologiset osat tutkitaan kvalitatiivisesti luun
 ja pehmeän kudoksen vaurioita silmällä pitäen käyttäen
 valomikroskooppia. Luun imeytymistä (BR) varten röntgenku-
 vat sävytetään kuudessa anatomisessa ansasluukohdassa kus-
 30 sakin takajalassa ja neljässä kohdassa kussakin etujalassa
 asteikolla 0 - 3, jolloin kaikille neljälle jalalle saa-
 daan mielivaltaisesti 0 - 60 pistettä. Reaktiivisen uuden
 luun muodostumista (RNB) varten röntgenkuvat arvioidaan
 vakavuusasteikolla 0 - 3 sääriluun ulkopinnalla ja lääke-
 tieteellisellä pinnalla, ja sitten asteikolla 0 - 2 kaik-

kia muita edellä mainittuja pintoja varten, jolloin saadaan mielivaltaisesti 0 - 44 pistettä.

D. Statistinen analyysi

5 Kämpälätilavuuden, luun imeytymisen ja reaktiivisen uuden luun muodostumisen tietojenkäsittely suoritetaan käyttäen student's t-testiä ja yhdensuuntaista analyysiä Tukeys (SAS) 12:n avulla. Erot katsotaan merkittäviksi jos $p = 0,05$ tai vähemmän.

10 Tämä malli antaa käyttöön in vivo -tietoja niveltulehduksenvastaisten yhdisteiden tehokkuudesta kämpälän tilavuuden vähenemisenä ja reaktiivisen uuden luun muodostumisena verrattuna suolaliuoksella hoidettuihin niveltulehduskontrollieläimiin.

Esimerkki 19

15 Valmistetaan kapseleita, joilla on seuraava koostumus:

<u>Vaikuttava aineosa</u>	<u>mg kapselia kohti</u>
---------------------------	--------------------------

3-(2,2-difosfonoetyyli)-1-

(2-merkaptotoetyyli)pyridiniumkloridi	350,0
---------------------------------------	-------

20 Täyteaineet

Laktoosi	90,0
----------	------

Mikrokiteinen selluloosa	60,0
--------------------------	------

Magnesiumstearaatti	1,0
---------------------	-----

25 Edellä mainitun koostumuksen omaavat kapselit valmistetaan käyttäen tavanomaisia menetelmiä seuraavasti.

Vaikuttavaa aineosaa sekoitetaan mikrokiteisen selluloosan kanssa kääntövaippasekoittajassa noin kymmenen (10) minuutin ajan.

30 Syntynyt seos kuljetetaan vasaramylllyn läpi käyttäen 80 meshin seulaa.

Seos laitetaan takaisin kaksoisvaippasekoittajaan yhdessä laktoosin kanssa ja sitä sekoitetaan noin viisi-toista (15) minuuttia.

35 Magnesiumstearaatti lisätään seuraavaksi ja sekoitetaan vielä viisi (5) minuuttia. Syntynyt seos puristetaan sitten mäntäkäyttöisellä kapselintäyttäjällä.

Mitä tahansa esimerkkien 1 - 13 ja 15 mukaisesti valmistettua yhdistettä voidaan käyttää edellä olevan kapselin vaikuttavan aineosan sijaan.

Esimerkki 20

- 5 Valmistetaan tabletteja, joilla on seuraava koostumus:

<u>Vaikuttava aineosa</u>	<u>mg tablettia kohti</u>
3-(2-hydroksi-2,2-difosfonoetyyli)-1- 1-metyyli-pyridiniumjodididinatiumsuola	700,0
10 <u>Täyteaineet</u>	
Laktoosi (spraykuivattu)	200,0
Tärkkelys (1500)	100,0
Magnesiumstearaatti	25,0

- 15 Edellä mainitun koostumuksen omaavat tabletit valmistetaan käyttäen tavanomaisia menetelmiä seuraavasti.

Vaikuttavaa aineosaa jauhetaan kuulamylyssä noin kymmenen (30) minuutin ajan. Jauhettua vaikuttavaa aineosaa sekoitetaan sitten kaksoisteräsekoittajassa spraykuivatun laktoosin kanssa noin kaksikymmentä (20) minuuttia.

- 20 Tärkkelys lisätään seokseen ja sitä sekoitetaan vielä viisitoista (15) minuuttia. Seos puristetaan sitten tableteiksi tavallisella tablettipuristimella.

- 25 Mitä tahansa esimerkkien 1 - 13 ja 15 mukaisesti valmistettua yhdistettä voidaan käyttää edellä olevan kapselin vaikuttavan aineosan sijaan.

Esimerkki 21

30 Injektoitavia liuoksia valmistetaan tavanomaisin menetelmin käyttäen 10,0 ml fysiologista suolaliuosta ja 7,0 mg P:tä 3-(2-hydroksi-2,2-difosfonoetyyli)-1-metyyli-pyridiniumhydroksidin sisäistä suolaa, säädettynä pH-arvoon 7,4.

Yksi injektio kerran vuorokaudessa neljän vuorokauden ajan aiheuttaa reumatisen niveltulehduksen huomattavaa lievitystä potilailla, jotka painavat noin 70 kg.

Mitä tahansa esimerkkien 1 - 16 mukaisesti valmistettua yhdistettä voidaan käyttää edellä olevan injektion vaikuttavan aineosan sijaan.

Esimerkki 22

5 Seuraavassa on esillä olevan keksinnön mukainen edustava hammastahnakoostumus.

	<u>Aineosa</u>	<u>paino-%</u>
	3-(3,3-difosfonopropyli)-1-heksadekyylipyridinium, dinatriumsuola	2,0
10	Sorbitoli	33,0
	Sakkariini	0,46
	Piidioksidi	22
	NaF	0,243
	Glyseroli	9
15	NaOH (50-%:inen liuos)	0,2
	Carbopol	0,2
	Keltrol	0,6
	TiO ₂	0,5
	Natriumalkyyylisulfatti (28-%:inen liuos)	4
20	PEG 6	3
	FD&C Blue nro 1 (1-%:inen liuos)	0,05
	Makuaine	1,1
	Vesi	q.s.

Ensin sekoita mekaanisesti TiO₂, piidioksidi, carbopol ja X-kumi (Keltrol). Nämä ovat kaikki kiintoaineita. Laita sivuun. Toiseksi liuota aktiivinen aineosa (2 % pyridiniumdifosfonaattia) veteen ja säädä pH arvoon noin 7. Liuota sitten NaF, sorbitoli, sakkariini, glyseroli, PEG 6 ja F&DC Blue nro 1 (1-%:inen liuos) vesipitoiseen seokseen. Lisää sitten natriumalkyyylisulfatti (28-%:inen liuos), NaOH ja lopuksi makuaine vesipitoiseen seokseen. Lisää sitten kiinteä seos, varmistaen että pasta sekoittuu perusteellisesti ja tarpeeksi (lämpötilan ei tulisi nousta yli 150 F (66 °C)) ja että carbopoli ja X-kumi ovat liuen-

neet. Tarkista tässä vaiheessa lopullinen pH-arvo ja säädä se arvoon 7,0 mikäli tarpeen.

Esimerkki 23

Seuraavassa on edustava esimerkki esillä olevan keksinnön mukaisesta suunhuuhtelukostumuksesta.

	<u>Aineosa</u>	<u>paino-%</u>
	3-(3,3-difosfonopropyli)-1-heksadekyyliipyridinium, dinatriumsuola	2,0
	EtOH (100-%:ista)	16,25
10	Pinta-aktiivinen aine (TWEEN 80)	0,12
	Glyseroli	10
	Sakkariini	0,06
	Makuaine	0,041
	FD&C Blue nro 1 (1-%:inen liuos)	0,022
15	FD&C Yellow nro 5 (1-%:inen liuos)	0,018
	Bentsoehappo	0,0045
	Natriumbentsoaatti	0,054
	Vesi	q.s.

Ensin liuota aktiivinen aineosa (vaikkapa 0,5 %) veteen ja säädä pH arvoon noin 7 NaOH:lla mikäli tarpeen. Lisää sitten EtOH, glyseroli, sakkariini, F&DC Blue nro 1, FD&C Yellow nro 5, bentsoehappo ja natriumbentsoaatti. Liuota makuaine pinta-aktiiviseen aineeseen ja lisää tämä seos edellä mainittuihin aineisiin. Tarkista pH-arvo ja säädä se mikäli tarpeen.

Esimerkki 24

Valkoihoinen mies, joka painaa noin 92 kg, ikä 72 vuotta, kärsii kohtalaisesta - ankarasta kivusta ja ajoittaisesta oikean polven turpoamisesta. Noin vuoden tasaisesti lisääntyneen epämukavuuden jälkeen hän käy lääkäriin, joka kliinisenä diagnoosina toteaa luu-niveltulehduksen oikeassa polvessa, mikä myöhemmin varmistetaan röntgendiagnoosilla.

Erilaisten parantavien NSAID-terapioiden jälkeen, mukaan lukien aspiriini, naproseeni ja ketoprofeeni, hänen

oireensa jatkuvasti pahenevat ja hänen tilansa näyttää huononevan. Hän palaa lääkäriinsä luokse, joka sitten määrää hänelle tabletteja, jotka on valmistettu esimerkin 20 mukaisesti, kahdesti vuorokaudessa kaksi tuntia ennen tai
 5 jälkeen aterioiden kolmen kuukauden ajan. Hänen kliiniset kipu- ja turvotusoireensa, erityisesti pitkien kävelyjen yhteydessä, helpottuvat merkittävästi kolmen kuukauden terapian jälkeen. Kolmen kuukauden lopussa annostuksella kaksi tablettia vuorokaudessa terapiaa jatketaan puolella
 10 alkuperäisestä määrätystä annostuksesta (so. yksi tabletti vuorokaudessa) toistaiseksi.

Esimerkki 25

Mustaihoinen nainen, joka painaa noin 65 kg, ikä 55 vuotta, hakeutuu hoitoon molempien käsien sorminivelten
 15 turpoamisen ja muodonmuutoksen, sormien ja käsien osittaisen voimanmenetyksen ja/tai näppäryydenmenetyksen vuoksi. Visuaalisen ja röntgentutkimuksen ja erilaisten American Rheumatological Associationin (ARA) hyväksymien tutkimusten jälkeen hänellä todetaan reumaattinen niveltulehdus.

20 Epäonnistuneen kivun- ja tulehduksenvastaisen terapian jälkeen hänen lääkäriinsä määrää hänelle tabletteja, jotka on valmistettu esimerkin 20 mukaisesti, kahdesti vuorokaudessa kaksi tuntia ennen tai jälkeen aterioiden neljän kuukauden ajan. Kuukauden terapian jälkeen hänen
 25 nivelturpoamisoireensa paranevat huomattavasti ja hänen sormiliikkeensä toimintasäde lisääntyy merkittävästi; hän jatkaa loppuun alkaneen neljän kuukauden terapian, minkä jälkeen hänen lääkäriinsä jatkaa määrättyä annostusta vielä kahden kuukauden ajan.

Esimerkki 26

30 Latinalaisamerikkalainen nainen, ikä 12 vuotta, joka painaa noin 37 kg, hakeutuu lääkärin hoitoon idiopaattisen lasten reumaattisen niveltulehduksen vuoksi. Hänen oireisiinsa kuuluu useiden nivelten ilmeinen tuleh-

dus, jota vaikeuttaa lämpö ja arkuus ja alkava niveltoiminnan nopea ja patologinen degeneraatio.

Hänen lääkärinsä ohjaa hänet reumatologin luokse, joka heti määrää voimakasta terapiaa antamalla suonensisäisesti liuosta, joka on valmistettu esimerkin 21 mukaisesti, kolmen vuorokauden ajan, nopeudella yksi injektio vuorokaudessa, annettuna kahden tunnin aikana. Suonensisäisen hoito-ohjelman lopussa lääkäri määrää hänelle tabletteja, jotka on valmistettu esimerkin 20 mukaisesti, kahden kuukauden ajan, jona aikana hänellä esiintyy huomattavaa parannusta sekä lisääntyntä liikkuvuutta ja vähentyntä kipua. Seuraavan kahden kuukauden ajaksi lääkäri vähentää hänen annoksensa 3/4-osaan alkuperäisestä suun kautta annettavasta annoksesta määräämällä kolme tablettia kahden vuorokauden ajan, so. kahden tabletin vuorokausi vuorottelevasti yhden tabletin vuorokauden kanssa. Tämän hoito-ohjelman lopussa annostus vähennetään 1/4-osaan alkuperäisestä annoksesta antamalla hänelle kapsleita, jotka on valmistettu esimerkin 19 mukaisesti, yksi kapseli vuorokaudessa vielä neljän kuukauden ajan.

Esimerkki 27

17-vuotias valkoihoinen mies käy hammaslääkärin luona ensimmäistä kertaa viiteen vuoteen rutiinitarkastuksessa. Tutkittaessa potilaan suuonteloa silmämääräisesti, havaitaan hammasplakin ja hammaskiven kerääntymää alempien etuhampaiden kielenpuoleisilla puolilla ja ylempien poskihampaiden uloimmilla puolilla. Suoritetaan rutiininomainen mekaaninen pudistus, joka osoittautuu epäonnistuneeksi yritykseksi poistaa hammasplakin ja hammaskiven kerääntymä. Hammaslääkärin pyynnöstä potilas huuhtelee suuonteloa 15 ml:lla 0,1 paino-%:ista liuosta, jossa on 3-(3,3-difosfonopropyli)-1-heksadekyylipyridiniumdinatriumsuolaa, ja joka on valmistettu esimerkin 23 mukaisesti, minuutin ajan. Hammasplakki ja hammaskivi poistetaan helposti mekaanisin menetelmin. Hammaslääkäri määrää sitten profylak-

tisen ohjelman, jonka mukaan hampaat harjataan hammasjauheella, joka sisältää 3-(3,3-difosfonopropyyli)-1-heksadekyyliipyridiniumdinatriumsuolaa, ja joka on valmistettu esimerkin 22 mukaisesti. Mainitun profylaktisen ohjelman

5 mukaan hampaat harjataan kerran vuorokaudessa kolmen minuutin ajan kolmen kuukauden ajan. Kolmen kuukauden jälkeen potilaan hammasplakki- ja hammaskiviongelma ovat hallinnassa. Potilas saa käyttää tavallista hammastahnaa ja hänen hammaslääkäriinsä määrää hänelle hammasplakin- ja

10 hammaskivenvastaisen hoito-ohjelman, jonka mukaan suuontelo huuhdellaan kerran vuorokaudessa 0,1 paino-%:isella liuoksella, jossa on 3-(3,3-difosfonopropyyli)-1-heksadekyyliipyridiniumdinatriumsuolaa.

Esimerkki 28

15 60-vuotias mustaihoinen nainen, joka kärsii tuskallisesta ientulehduksesta, käy hammaslääkärin luona ensimmäistä kertaa kymmeneen vuoteen. Tutkittaessa potilaan suuonteloa silmämääräisesti havaitaan voimakasta hammasplakin ja hammaskiven kerääntymää ienlinjaa pitkin. Yritys

20 hammasplakin ja hammaskiven mekaaniseksi poistamiseksi osoittautuu potilaalle hyvin tuskalliseksi. Hammaslääkärin pyynnöstä potilas huuhtelee suuonteloa kolme kertaa, kulloinkin 10 ml:lla 0,1 paino-%:ista liuosta, jossa on 3-(3,3-difosfonopropyyli)-1-heksadekyyliipyridiniumdinatriumsuolaa. Hammasplakki ja hammaskivi poistetaan helposti

25 hellävaraisin mekaanisin menetelmin. Hammaslääkäri määrää sitten hoito-ohjelman, jonka mukaan hampaat harjataan kahdesti vuorokaudessa, kulloinkin minuutin ajan, hammasjauheella, joka sisältää 2,0 paino-% 3-(3,3-difosfonopropyyli)-1-heksadekyyliipyridiniumdinatriumsuolaa. Mainittua

30 ohjelmaa jatketaan kuuden kuukauden ajan. Potilas käy uudelleen hammaslääkärin luona; hänen hammasplakki- ja hammaskiviongelmansa ovat hallinnassa ja hänen ientulehduksensa on parantunut. Hammaslääkäri määrää hoito-ohjelman, jonka mukaan suuontelo huuhdellaan kerran vuorokau-

35

5 dessa 10 ml:lla 0,1 paino-%:ista liuosta, jossa on 3-(3,3-difosfonopropyyli)-1-heksadekyyliipyridiniumdintriumsuo-
 laa. Potilas käy uudelleen hammaslääkärin luona; hänen
 hammasplakki- ja hammaskiviongelmansa ovat hallinnassa ja
 10 hänen ientulehduksensa on parantunut. Hammaslääkäri määrää
 hoito-ohjelman, jonka mukaan suuontelo huuhdellaan kerran
 vuorokaudessa 10 ml:lla 0,1 paino-%:ista liuosta, jossa on
 3-(3,3-difosfonopropyyli)-1-heksadekyyliipyridiniumdintrium-
 suolaa ja hampaat harjataan kerran vuorokaudessa hammas-
 10 tahnalla, joka sisältää 2 paino-% 3-(3,3-difosfonopropyy-
 li)-1-heksadekyyliipyridiniumdintriumsuo-
 laa.

Esimerkki 29

15 60-vuotiaalla valkoihoisella naisella, joka painaa
 noin 62 kg, on vaikeita selkäkipuja. Hänen lääkäriinsä to-
 teaa radiologistin avulla hänellä olevan L1 selkänikaman
 muserusmurtuma johtuen todennäköisesti luun huokoistumi-
 sen aikaansaamasta luukadosta. Potilaalle määrätään kolmen
 kuukauden hoito-ohjelma, jolloin kerran vuorokaudessa nau-
 titaan 700 mg:n tabletti, joka on valmistettu esimerkin 20
 20 mukaisesti. 700 mg:n tabletti nautitaan kaksi tuntia joka
 ennen tai jälkeen aterian. Kolmen kuukauden kuluttua an-
 nostus vähennetään yhteen 350 mg:n kapseliin, joka on val-
 mistettu esimerkin 19 mukaisesti, nautittuna joka toinen
 vuorokausi kolmen kuukauden ajan. Hänen lääkäriinsä määrää
 25 sitten hänelle ylläpitoannosohjelman, jolloin hän nauttii
 100 mg:n kapselin, joka on valmistettu esimerkin 19 mukai-
 sesti, joka vuorokausi kuuden kuukauden ajan. Kuuden kuu-
 kauden ylläpitoannosohjelman jälkeen potilaalla ei enää
 ole selkäkipuja. Röntgenjälkitarkastus ei tuo ilmi lisä-
 30 murtumia.

Esimerkki 30

35 75-vuotias aasialainen nainen, joka painaa 53 kg,
 kärsii lonkkamurtumasta kaatumisen jälkeen. Hän joutuu
 sairaalahoitoon ja hänellä todetaan luun huokoistumista.
 Hänelle määrätään hoito-ohjelmana kalsitoniini-injektioi-

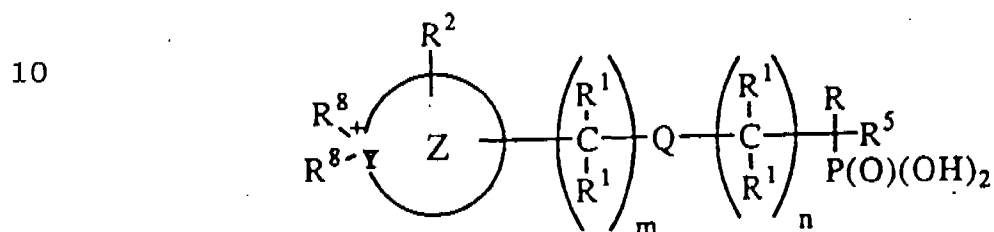
ta. Kalsitoniini-injektiot ovat tuskallisia eikä hän pysty noudattamaan kalsitoniinihoito-ohjelmaa. Hänen lääkäriinsä muuttaa sitten hänen terapiansa suun kautta annettavaan fosfonaattihoito-ohjelmaan. Hänelle annetaan 700 mg:n tabletti, joka on valmistettu esimerkissä 20 kuvatus menetelmän mukaisesti, kahdesti vuorokaudessa kuukauden ajan. Tämän kuukauden terapian jälkeen hänelle annetaan 700 mg:n tabletti kerran vuorokaudessa kahden kuukauden ajan. Tämän kahden kuukauden jakson jälkeen hänelle annetaan 100 mg:n kapseli, joka on valmistettu esimerkissä 19 kuvatus menetelmän mukaisesti, kerran vuorokaudessa kolmen kuukauden ajan. Jälkitarkastuskäynti lääkärin luona ei tuo ilmi näkyvää kyynärvarren mineraalitiheyden vähenemistä määritetynä ftoniabsorptiometrialla.

15 Esimerkki 31

Syntyperäinen 85-vuotias amerikkalainen mies, joka painaa 65 kg, hakeutuu lääkärin hoitoon vaikeiden selkäkipujen vuoksi. Röntgenillä todetaan useita pienempiä selkänikamien kollapseja johtuen luun huokoistumisen aikaansaamasta merkittävästä luukadosta. Potilaalle määrätään kahden kuukauden hoito-ohjelma, jonka mukaan samana vuorokautena otetaan kahdeksan tunnin välin 700 mg:n tabletti ja 350 mg:n kapseli, jotka on valmistettu esimerkeissä 20 ja 19 kuvattujen menetelmien mukaisesti vastaavasti. Kahden kuukauden hoito-ohjelman jälkeen hänen annostuksensa vähennetään 350 mg:n tablettiin nautittuna kerran vuorokaudessa kahden kuukauden ajan. Röntgentutkimus tehdään ja todetaan vielä muserrusmurtuma. Hänelle määrätään sitten ylläpitoannosohjelma, jolloin hän nauttii 100 mg:n kapselin kerran vuorokaudessa kuuden kuukauden ajan. Kuuden kuukauden jälkeen ei havaita merkittävää näkyvää luutiheyden vähenemistä.

Patenttivaatimukset:

1. Kvartäärisiä, typpipitoisia fosfonaatteja, jotka ovat käyttökelpoisia epänormaalista kalsium- ja fosfaatti-
 5 aineenvaihdunnasta johtuvien sairauksien hoitamiseksi tai estämiseksi, ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttäviä suo-
 loja ja estereitä, t u n n e t u t siitä, että niillä on yleinen rakenne



15 jossa m ja n ovat kokonaislukuja $0 - 10$; ja $m + n$ on $0 - 10$;

(a) Q on kovalenttinen sidos tai ryhmä valittuna joukosta O , S ja NR^1 ;

20 (b) Y on $N^+(R^8)_2$ tai $C(R^1)_2$ ja kun Y on $C(R^1)_2$ ainakin toisen R^2 on oltava $N^+(R^8)_3$;

(c) Z on tyydyttynyt, tyydyttymätön tai aromaattinen, monosyklinen tai polysyklinen karbosykli, tai monosyklinen tai polysyklinen heterosykli, jossa on yksi tai useampia heteroatomeja joukosta O , S ja N , edullisesti monosyklinen heterosykli tai monosyklinen karbosykli;

25 (d) R on PO_3H_2 tai $P(O)(OH)R^4$, jossa R^4 on substitutoitu tai substituoimaton alkyyli, jossa on $1 - 8$ hiiliatomia, edullisesti PO_3H_2 ;

30 (e) kukin R^1 on itsenäisesti valittu joukosta ei mikään; SR^6 ; R^9SR^6 ; vety; hydroksi; substituoitu tai substituoimaton C_{1-8} -alkyyli; $-OR^3$; $-CO_2R^3$; $-O_2CR^3$; $-NR^3_2$; $-N(R^3)C(O)R^3$; $-C(O)N(R^3)_2$; halogeeni; $-C(O)R^3$; aryylialkyyli; nitro; substituoitu tai substituoimaton aryyli, ja näiden kombinaatiot, edullisesti SR^6 , R^9SR^6 , vety, substituoitu C_{1-8} -alkyyli, $-NR^3_2$ tai $-CO_2R^3$;

- (f) kukin R^2 on yksi tai usempi substituentti Z-ryhmässä valittuna itsenäisesti joukosta $N^+(R^8)_3$; SR^6 ; R^9SR^6 ; vety; substituoitu tai substituoimaton C_{1-8} -alkyyli; $-OR^3$; $-CO_2R^3$; $-O_2CR^3$; $-NR^3_2$; $-N(R^3)C(O)R^3$; $-C(O)N(R^3)_2$; halogeeni; hydroksi; $-C(O)R^3$; aryylialkyyli; nitro; substituoitu tai substituoimaton aryyli, edullisesti $N^+(R^8)_3$, SR^6 , R^9SR^6 , vety, substituoitu tai substituoimaton C_{1-8} -alkyyli, $-NR^3_2$, $-OR^3$, $-CO_2R^3$;
- (g) kukin R^3 on itsenäisesti valittu joukosta vety; substituoitu tai substituoimaton alkyyli, jossa on 1 - 8 hiiliatomia ja R^9SR^6 , edullisesti R^9SR^6 tai substituoitu tai substituoimaton C_{1-8} -alkyyli;
- (h) R^5 on valittu joukosta vety; halogeeni; SR^6 ; R^9SR^6 ; amino; hydroksi; ja substituoitu tai substituoimaton C_{1-8} -alkyyli, edullisesti vety, SR^6 tai R^9SR^6 ;
- (i) kukin R^6 on itsenäisesti valittu joukosta H; $-C(O)R^7$; $-C(S)R^7$; $-C(O)NR^7_2$; $-C(S)NR^7_2$; $-C(S)OR^7$ ja $-C(O)OR^7$, jossa R^7 on vety tai substituoitu tai substituoimaton C_{1-8} -alkyyli, edullisesti vety, $-C(O)R^7$ tai $-C(S)R^7$;
- (j) kukin R^8 on itsenäisesti valittu joukosta ei mikään; substituoitu tai substituoimaton alkyyli, jossa on 1 - 35 hiiliatomia; substituoitu tai substituoimaton fenyyli; bentsyyli; ja R^9SR^6 ; edullisesti substituoitu tai substituoimaton alkyyli, jossa on 1 - 35 hiiliatomia;
- (k) R^9 on substituoitu tai substituoimaton C_{1-8} -alkyyli.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen kvartäärinen, typpipitoinen, heterosyklinen fosfonaattiyhdiste, t u n n e t t u siitä, että Z on monosyklinen, heterosyklinen rengasryhmä ja Y on $N^+(R^8)_2$.

3. Jonkin edellä olevan patenttivaatimuksen mukainen yhdiste, t u n n e t t u siitä, että Z on kuusijäseninen heterosyklinen rengas, edullisesti pyridinium, pyrimidinium tai piperidinium.

4. Jonkin edellä olevan patenttivaatimuksen mukainen yhdiste, t u n n e t t u siitä, että Z on viisijäse-

ninen heterosyklinen rengas, edullisesti imidatsolium, tiatsolium, oksatsolium, pyrrolium tai pyrrolidinium.

5 5. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, t u n n e t t u siitä, että Z on polysyklinen, heterosyklinen rengasryhmä, edullisesti kuusijäseninen rengas fuusioituneena viisijäseniseen renkaaseen, edullisemmin indolium, imidatsol(1,2-a)pyridinium tai pyrindinium.

10 6. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, t u n n e t t u siitä, että Z on kuusijäseninen rengas fuusioituneena kuusijäseniseen renkaaseen, edullisesti kinolinium, isokinolinium, tetrahydrokinolinium tai oktahydrokinolinium.

15 7. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, t u n n e t t u siitä, että Z on monosyklinen, karbosyklinen rengasryhmä; Y on $C(R^1)_2$ ja ainakin toinen R^2 on $N^+(R^8)_3$.

20 8. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, t u n n e t t u siitä, että Z on polysyklinen, karbosyklinen rengasryhmä; Y on $C(R^1)_2$ ja ainakin toinen R^2 on $N^+(R^8)_3$.

25 9. Farmaseuttinen koostumus, joka on käyttökelpoinen epänormaalista kalsium- ja fosfaattiaineenvaihdunnasta johtuvien sairauksien hoitamiseksi, t u n n e t t u siitä, että se käsittää:

30 (a) turvallisen ja tehokkaan määrän jonkin edellä olevan patenttivaatimuksen mukaista kvartääristä, typpipitoista fosfonaattiyhdistettä;

 (b) farmaseuttisesti hyväksyttävän täyteaineen.

35 10. Minkä tahansa edeltävän patenttivaatimuksen mukaisen yhdisteen käyttö lääkeaineen valmistamiseksi epänormaalista kalsium- ja fosfaattiaineenvaihdunnasta johtuvien sairauksien hoitamiseksi tai estämiseksi, ja hammaskiven, hammasplakin ja ientulehduksen hoitamiseksi tai estämiseksi ihmisillä tai muilla nisäkkäillä, jotka ovat tällaisen hoidon tarpeessa, t u n n e t t u siitä, että

ihmiselle tai muulle nisäkkäälle annetaan turvallinen ja tehokas määrä minkä tahansa edeltävän patenttivaatimuksen mukaista kvartääristä, typpipitoista fosfonaattiyhdistettä.

5 11. Menetelmä epänormaalista kalsium- ja fosfaatti-
aineenvaihdunnasta johtuvien tilojen hoitamiseksi tai es-
tämiseksi ihmisillä tai muilla nisäkkäillä, jotka ovat
tällaisen hoidon tarpeessa, t u n n e t t u siitä, että
10 ihmiselle tai muulle nisäkkäälle annetaan turvallinen ja
tehokas määrä patenttivaatimuksen 1 mukaista kvartääristä,
typpipitoista fosfonaattiyhdistettä.

12. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste,
t u n n e t t u siitä, että R^8 on substituoimaton tai
substituoitu alkyyli, jossa on 10 - 20 hiiliatomia.

15 13. Hammaskivenvastainen, hammasplakinvastainen ja
ientulehduksenvastainen suukoostumus, t u n n e t t u
siitä, että se käsittää:

(a) turvallisen ja tehokkaan määrän patenttivaati-
muksen 12 mukaista kvartääristä, typpipitoista, heterosyk-
listä fosfonaattiyhdistettä; ja

(b) farmaseuttisesti hyväksyttävän täyteaineen.

20 14. Menetelmä hammaskiven, hammasplakin ja ientu-
lehdoksen hoitamiseksi tai estämiseksi ihmisillä tai muil-
la nisäkkäillä, jotka ovat tällaisen hoidon tarpeessa,
25 t u n n e t t u siitä, että ihmiselle tai muulle nisäk-
käälle annetaan turvallinen ja tehokas määrä patenttivaai-
timuksen 12 mukaista kvartääristä, typpipitoista, hetero-
syklistä fosfonaattiyhdistettä.