

1781/83

KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY

3307

64043

Eljárás új metilén-biszfoszfonsav-származékok és az ezeket
tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására

LEIRAS OY, Turku, Finnország

A bejelentés napja: 1991. 12. 18.

Elsőbbsége: 1990. 12. 20. (906295) Finnország

A nemzetközi bejelentés száma: PCT/FI91/00395

A nemzetközi közzététel száma: WO 92/11269

K I V O N A T

A találmány tárgya eljárás új (I) általános képletű bisz-
foszfonsav-származékok - a képletben

R^1 , R^2 , R^3 és R^4 jelentése egymástól függetlenül egyenes vagy
elágazó szénláncú, adott esetben telítetlen C_1 - C_{10} -alkil-
csoport, adott esetben telítetlen C_3 - C_{10} cikloalkilcsoport,
arilcsoport, aralkil-csoport, SiR_3 általános képletű
szililcsoport vagy hidrogénatom, és az (I) általános
képletben az R^1 , R^2 , R^3 és R^4 szubsztituensek közül
legalább egy jelentése hidrogénatom, és az R^1 , R^2 , R^3 és
 R^4 szubsztituensek közül legalább egy jelentése hidrogén-
atomtól eltérő,

Q^1 jelentése hidrogénatom, hidroxilcsoport, halogénatom, NH_2
képletű aminocsoport, vagy OR_1' általános képletű csoport -
a képletben

R_1' jelentése C_1 - C_4 alkilcsoport vagy acilcsoport -,

Q^2 jelentése (a) általános képletű csoport - ahol

Y jelentése adott esetben helyettesített telített,

részben telített vagy aromás hattaágú heterociklusos csoport vagy karbociklusos aromás csoport, ahol a heterociklusos csoport 1 - 3 heteroatomot, így N, O vagy S heteroatomot tartalmaz,

X jelentése kötés, O, S vagy NR''' általános képletű csoport, ahol

R''' jelentése hidrogénatom, 1 - 4 szénatomos alkilcsoport, acilcsoport -, és

n értéke 0 és 6 közötti egész szám,

R' és R'' jelentése hidrogénatom,

rövid szénláncú 1 - 4 szénatomos alkilcsoport, azzal a megkötéssel, hogy az Y jelentésében lévő gyűrűkben

és/vagy az X jelentésében lévő szénláncokban legalább

egy heteroatom, így O, N vagy S heteroatom van jelen -,

valamint a vegyületek sztereoizomerjei, így geometriai izomerjei és optikai izomerjei, valamint gyógyászatilag elfogadható sói előállítására.



1781/93

32071

01510
7

KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY

KÉPVISELŐ:

DANUBIA SZABADALMI ÉS

VÉDJEGY IRODA KFT

BUDAPEST

NSZOF CO7F 9/58
CO7F 9/40
AG1K 31/66

Eljárás új metilén-biszfoszfonsav-származékok és az ezeket
tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására

LEIRAS OY, Turku, Finnország

Feltalálók:

POHJALA Esko,

Tampere

HEIKKILÄ-HOIKKA Marjaana,

Vanhalinna,

NIKANDER Hannu,

Paattinen

HANHIJÄRVI Hannu,

Turku

Finnország

A bejelentés napja: 1991. 12. 18.

Elsőbbsége: 1990. 12. 20. (906295) Finnország

A nemzetközi bejelentés száma: PCT/FI91/00395

A nemzetközi közzététel száma: WO 92/11269

77515-1391-SZŐ/KmO

A találmány tárgyát a metilén-csoport szénatomján helyettesített új metilén-biszfoszfonsav-származékok, különösen olyan új biszfoszfonsav-észter-savak és észter-sók képezik, amelyek a metilén-csoport szénatomján helyettesítettek. A találmány tárgyát képezi az új vegyületek előállítására szolgáló eljárás is, valamint az új vegyületeket tartalmazó gyógyászati készítmények.

Számos publikációban ismertetnek metilén-biszfoszfonsavakat, ezek sóit vagy bizonyos tetraésztereket, de csak néhány számol be megfelelő parciális észterekről, tri-, di- vagy monoészterekről.

A 4 447 256 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás és a 28 31 578 számú német szövetségi köztársaságbeli szabadalmi leírás eljárást ismertet piridil-amino-metilén-biszfoszfonsav-tetraetil-észterek előállítására. A szabadalmi leírások szerint előállított vegyületek herbicidekként használhatók, a vegyületek gyógyhatásáról nem történik említés.

A 337 706 számú európai szabadalmi leírásban olyan ciklusos vagy heterociklusos csoporttal helyettesített amino-metilén-biszfoszfonsav-tetraésztereket ismertetnek, ahol a gyűrűs helyettesítő részben vagy teljesen telített.

A 282 320 számú európai szabadalmi leírás izoxazolil-csoporttal helyettesített amino-metilén-biszfoszfonsav-tetraalkil-észterek, valamint két parciális észter előállítását ismerteti.

A 298 553 számú európai szabadalmi leírásban metilén-foszfono-alkil-foszfínátok előállítását ismertetik, a vegyületek a metilén szénatomján helyettesítettek.

Metilén-biszfoszfonsavak tetraésztereinek az előállítását a következő irodalmi helyeken ismertetik: J. Am. Chem. soc. 78, (1956) 4450; J. Chem. Soc. (1959) 2272; J. Am. Chem. Soc. 84 (1962) 1876; J. Org. Chem. 35, (1970) 3149; J. Org. Chem. 36, (1971) 3843 és Phosphorus, Sulfur and Silicon 42, (1989) 73, 221 611 számú európai szabadalmi bejelentés.

A találmányunk szerint azt tapasztaltuk, hogy a helyettesített metilén-biszfoszfonsavak és sóik új parciális észterei számos esetben sokkal kedvezőbb tulajdonságokkal rendelkeznek, mint a megfelelő biszfoszfonsavak és ezek sói, mivel jobb a kinetikájuk és hozzáférhetőségük, valamint hajlamosak komplexképzésre, és így a szervezet metabolizmusának a szabályozásában részt tudnak venni.

A vegyületek alkalmasak a kalcium és más, különösen kétértékű fémek metabolizmusával kapcsolatos rendellenességek kezelésére. Alkalmazhatók a csontrendszer, különösen a csontképződés és a reszorpciós rendellenességek, így a csontritkulás és a Paget-féle megbetegedés, továbbá a lágy szövetek megbetegedései, így a különböző lerakódások és ásványosulások, valamint a csontképződés rendellenességeinek a kezelésére.

Emellett az olyan új helyettesített metilén-biszfoszfonsavszármazékok, amelyek pirofoszfát analógok, alkalmasak a szervezet (piro)foszfát funkciójában fellépő rendellenességek kezelésére, ideértve az olyan funkciókat is, ahol egy aktív, de zavarra hajlamos vagy rossz irányban aktív szerves rész kapcsolódik a (piro)foszfáthoz, vagy hat fémkomplepként vagy az utóbb említettek kombinációjaként.

Az új biszfoszfónátok vagy közvetlenül vagy pedig indirekt mechanizmus útján szabályozzák a szervezet folyadékaiban szabadon jelenlévő kationok és/vagy pirofoszfát-vegyületek minőségét, valamint ezeknek a szövetekben aktív állapotban való kötődését vagy pedig a szövetekből való felszabadulását. Így tehát a vegyületek alkalmasak a sejtm metabolizmus, a sejtnövekedés és a sejtpusztulás szabályozására. A vegyületek így alkalmasak például a csontrák és az áttételek, az ektopiás meszesedés, az urolitiázis, a reumatoid artritisz, a csontfertőzések és a csontleépülés kezelésére.

Az új helyettesített metilén-biszfoszfónátok szelektív és szabályozott hatásúak, jobb a terápiás indexük.

A találmányunk tárgyát képezik az (I) általános képletű metilén-biszfoszfonsav-származékok - a képletben

R^1 , R^2 , R^3 és R^4 jelentése egymástól függetlenül egyenes vagy elágazó szénláncú, adott esetben telítetlen C_1 - C_{10} -alkilcsoport, adott esetben telítetlen C_3 - C_{10} cikloalkilcsoport, arilcsoport, aralkil-csoport, SiR_3 általános képletű szililcsoport vagy hidrogénatom, és az (I) általános képletben az R^1 , R^2 , R^3 és R^4 szubsztituensek közül legalább egy jelentése hidrogénatom, és az R^1 , R^2 , R^3 és R^4 szubsztituensek közül legalább egy jelentése hidrogénatomtól eltérő,

Q^1 jelentése hidrogénatom, hidroxilcsoport, halogénatom, NH_2 képletű aminocsoport, vagy OR_1' általános képletű csoport - a képletben

R_1' jelentése C_1 - C_4 alkilcsoport vagy acilcsoport -,

Q^2 jelentése (a) általános képletű csoport - ahol

Y jelentése adott esetben helyettesített telített, részben telített vagy aromás hattagú heterociklusos csoport vagy karbociklusos aromás csoport, ahol a heterociklusos csoport 1 - 3 heteroatomot, így N, O vagy S heteroatomot tartalmaz,

X jelentése kötés, O, S vagy NR''' általános képletű csoport, ahol

R''' jelentése hidrogénatom, 1 - 4 szénatomos alkilcsoport, acilcsoport -, és

n értéke 0 és 6 közötti egész szám,

R' és R'' jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, rövid szénláncú 1 - 4 szénatomos alkilcsoport, azzal a megkötéssel, hogy az Y jelentésében lévő gyűrűkben és/vagy az X jelentésében lévő szénláncokban legalább egy heteroatom, így O, N vagy S heteroatom van jelen -,

valamint a vegyületek sztereoizomerjei, így geometriai izomerjei és optikai izomerjei, valamint gyógyászatilag elfogadható sói.

Az R^1 , R^2 , R^3 és R^4 szubsztituensek egymástól függetlenül egyenes vagy elágazó szénláncú alkil-, alkenil- vagy alkinilcsoportot jelenthetnek, és ezek 1 - 10, illetve 2 - 10, előnyösen 1 - 7, illetve 2 - 7, különösen 1 - 4, illetve 2 - 4 szénatomosak.

Az adott esetben telítetlen cikloalkilcsoport lehet cikloalkil- vagy cikloalkenil-csoport, amelyek 3 - 10 szénatomosak, előnyös a ciklopropil-, ciklobutil-, ciklopentil- és ciklohexil-csoport.

R^1 , R^2 , R^3 és R^4 jelentésében az aril- vagy aralkilcsoport adott esetben C_1 - C_4 alkilcsoporttal, C_1 - C_4 alkoxicssoporttal vagy halogénatommal helyettesített monociklusos aril- vagy aralkilcsoport, így fenil-, benzilcsoport, előnyösen helyettesítetlen fenil- vagy benzilcsoport.

A halogénatom fluor-, klór-, bróm- vagy jódatom.

Az acilcsoport lehet alkil-, aril- vagy aril-alkil-karbonil-csoport, de lehet alkoxi-, aril-oxi- vagy aralkoxi-karbonil-csoport is, ahol az alkilcsoport 1 - 4 szénatomos, és az arilcsoport jelentése az előzőekben megadott.

Az SiR^3 általános képletű szililcsoportban az R csoport 1 - 4 szénatomos alkilcsoport, különösen metil-, etil-, izopropil-, butil-, terc-butil-csoport vagy lehet fenilcsoport, vagy R-helyettesített fenilcsoport, vagy pedig alkilcsoportok és fenilcsoportok kombinációja is elképzelhető. Ilyen csoportok a dimetil-terc-butil-, a metil-diizopropil-, a dimetil-fenil-, a dietil-fenil-, a metil-terc-butil-fenil- és a diizopropil-(2,6-dimetil-fenil)-csoport.

Y jelentésében a heteroatomás és telített heterociklusos csoport nitrogén-, oxigén- és/vagy kénatomot tartalmazó hattagú telítetlen gyűrű, így piridin-, pirimidin-, pirazin-, piridazin-, oxazin-, tiazin-, triazingyűrű, vagy megfelelő helyettesített csoport, így piperidin-, piperazin-, morfolin-, oxatián-, ditián-, tiomorfolin-csoport. A heterociklusos csoportok az előzőekben az aril- és aralkilcsoportnál leírtak szerint lehetnek helyettesítve.

Az Y szubsztituens lehet karbociklusos aromás csoport, és

lehet helyettesített vagy helyettesítetlen aromás gyűrű, így monociklusos aril- vagy aralkil-csoport, különösen fenilcsoport, vagy konjugált vagy áthidalt telítetlen vagy részben telített gyűrűrendszer, így naftil-, fenantril-, indenil-, indanil-, tetrahidronaftil-, bifenil-, di- vagy trifenil-metil-csoport.

A monociklusos aril- és aralkil-csoportokat a (b) általános képlet ábrázolja, ahol D' jelentései egymástól függetlenül C_1-C_4 alkil-, C_1-C_4 alkoxics csoport, halogénatom vagy nitrocsoport, m' értéke 0 és 3 közötti egész szám és nm értéke 0 vagy 1, D jelölése egyenes vagy elágazó szénláncú C_1-C_6 -alkilén-, -alkenilén- vagy -alkinilén-csoport. A halogénatom klór-, bróm-, fluor- vagy jódatom lehet.

Az (I) általános képletben az $Y-X$ - molekularész az Y helyén lévő gyűrűben és/vagy az X helyén lévő szénláncban legalább egy heteroatomot, így O , N vagy S heteroatomot tartalmaz.

Az (I) általános képletű vegyületek sói különösen gyógyászatilag elfogadható bázisokkal képzett sók, így fémsók, például alkálifémsók, különösen lítium-, nátrium- vagy káliumsók, alkáliföldfémsók, így kalcium vagy magnéziumsók, rézsók, alumíniumsók, vagy cinksók, továbbá ammóniával vagy primer, szekunder vagy tercier alifás vagy aliciklusos vagy aromás aminokkal képzett ammóniumsók, vagy kvaterner ammóniumsók, így halogénidek, szulfátok vagy hidroxidok, amino-alkoholokkal, így etanol-, dietanol- és trietanol-aminnal, trisz(hidroxi-metil)-amino-metánnal, 1- vagy 2-metil- és 1,1-, 1,2- vagy 2,2-dimetil-amino-etanollal, N -mono- vagy N,N -dialkil-amino-etanollal, N -(hidroxi-metil- vagy -etil)- N,N -etán-diaminnal képzett sók,

továbbá amino-koronaéterekkel és -kriptátokkal képzett sók, valamint heterociklusos ammóniumsók, így azetidinium-, pirrolidinium-, piperidinium-, piperazinium-, morfolinium-, pirrolium-, imidazoliium-, piridinium-, pirimidinium- és kinoloinium-sók.

Jó eredmények érhetők el azokkal a mono- vagy dimetil-, mono- vagy dietil-, mono- vagy diizopropil-észterekkel, ahol Q¹ jelentése hidrogénatom, és Y jelentése heterociklusos csoport, így helyettesítetlen vagy metilcsoporttal helyettesített piridin- vagy piperidin-gyűrű, n értéke 0 és X jelentése NH vagy S, és különösen jó eredményeket kapunk a következő vegyületekkel:

{[(6-metil-2-piridinil)-amino]-metilidén}-biszfoszfonsav-P,P'-
-dietil-észter,

{[(2-piridinil)-amino]-metilidén}-biszfoszfonsav-P,P'-
-dietil-észter,

{[(2-piridinil)-amino]-metilidén}-biszfoszfonsav-P,P-
-metil-észter,

{[(3-metil-2-piridinil)-amino]-metilidén}-biszfoszfonsav-P,P'-
-dietil-észter,

{[(4-metil-2-piridinil)-amino]-metilidén}-biszfoszfonsav-P,P'-
-dietil-észter,

{[(2-piridinil)-tio]-metilidén}-biszfoszfonsav-monoizopropil-
-észter,

{[(4-klór-fenil)-tio]-metilidén}-biszfoszfonsav-P,P'-dimetil- és
-monoetil-észter,

{[(6-metil-2-piridinil)-amino]-metilidén}-biszfoszfonsav-mono-

etil-észter,

{[(3-metil-2-piridinil)-amino]-metilidén}-biszfoszfonosav-mono-metil-észter,

{[1-hidroxil-2-(3-piridinil)-etilidén]-biszfoszfonosav-mono-izopropil-észter,

{[1-hidroxil-2-(3-piridinil)-etilidén]-biszfoszfonosav-mono-metil-észter,

[2-(2-piridinil)-etilidén]-biszfoszfonosav-monoizopropil-észter,

[2-(3-piridinil)-etilidén]-biszfoszfonosav-monometil-észter,

{[(3-piridinil)-amino]-metilidén}-biszfoszfonosav-P,P'-dimetil-észter,

{[(3-piridinil)-tio]-metilidén}-biszfoszfonosav-P,P'-diethyl-észter,

{[(4-piridinil)-tio]-metilidén}-biszfoszfonosav-P,P'-diethyl-észter,

{[(3-piridinil)-tio]-metilidén}-biszfoszfonosav-monoizopropil-észter.

A találmányunk tárgyát képezi az (I) általános képletű vegyületek előállítására szolgáló eljárás is, amely szerint

a) egy (II) általános képletű metilén-biszfoszfonosav-tetraésztert - a képletben Q^1 és Q^2 jelentése a megadott és R^1 , R^2 , R^3 és R^4 jelentése hidrogénatom kivételével a megadott - szelektív hidrolizálunk,

- az (I) általános képletnek megfelelő olyan triészterre, ahol az R^1 , R^2 , R^3 és R^4 szubsztituensek közül egy jelentése

hidrogénatom, vagy ennek sójává, vagy

- az (I) általános képletnek megfelelő diészterré, ahol az R^1 , R^2 , R^3 és R^4 szubsztituensek közül kettő jelentése hidrogénatom, vagy ennek sójává, vagy

- az (I) általános képletnek megfelelő monoészterré, ahol az R^1 , R^2 , R^3 és R^4 szubsztituensek közül három jelentése hidrogénatom vagy ennek sójává, vagy

b) egy (VII) általános képletű biszfoszfonsavat - a képletben Q^1 és Q^2 jelentése a megadott - vagy fém- vagy ammóniumsóját vagy a megfelelő sav-tetrakloridot szelektív észterez-
zük a kívánt R^1 , R^2 , R^3 és R^4 szubsztituenseknek megfelelő észterező szerrel,

- az (I) általános képletnek megfelelő monoészterré, ahol az R^1 , R^2 , R^3 és R^4 szubsztituensek közül három jelentése hidrogénatom, vagy

- az (I) általános képletnek megfelelő diészterré, ahol az R^1 , R^2 , R^3 és R^4 szubsztituensek közül kettő jelentése hidrogénatom, vagy

- az (I) általános képletnek megfelelő triészterré, ahol az R^1 , R^2 , R^3 és R^4 szubsztituensek közül egy jelentése hidrogénatom, vagy a megfelelő észter-sóvá vagy parciális észterré, vagy

c) egy (IX) általános képletű foszfonátot egy (X) általános képletű aktivált foszfáttal vagy hidrogén-foszfonáttal reagáltatunk, ahol a képletekben Y jelentése hidrogénatom, hidroxil-csoport vagy halogénatom vagy más lehasadó csoport, Z jelentése hidrogénatom, halogénatom, acil-oxi-, szulfonil-oxi-, alkoxi- vagy aril-oxi-csoport, és az R^1 - R^4 szubsztituensek és Q^1 és Q^2

jelentése a megadott, vagy Q^1 és Q^2 kettőskötésű oxigénatomot vagy iminocsoportot alkot, vagy a reakciót a (X) általános képletnek megfelelő foszfittal folytatjuk le, vagy

d) egy (I) általános képletnek megfelelő biszfoszfonátot - ahol a képletben Q^2 helyén karbanion-csoport helyezkedik el,

-helyzetben lehasadó csoporttal helyettesített Q^2 -vel reagáltatunk, vagy egy (I) általános képletnek megfelelő biszfoszfonátot - ahol a Q^2 helyén lehasadó csoport helyezkedik el, a Q^2 szubsztituensnek megfelelő ω -karbanionnal reagáltatunk, vagy a Michael-féle addíciós reakcióval az alkilidén-biszfoszfonát-származékba (Q^2-C_1)- ω -karbaniont adicionálunk, vagy

e) egy (XI) általános képletű biszfoszfonit-vegyületet - a képletben R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , Q^1 és Q^2 jelentése a megadott - vagy a megfelelő hidrogén-foszfonát-vegyületet az (I) általános képletű vegyületté oxidáljuk, és

kívánt esetben az a) - e) eljárások szerint kapott parciális észter-savakat parciális észter-sókká, vagy a kapott parciális észter-sókat parciális észter-savakká alakítjuk, és/vagy kívánt esetben egy (I) általános képletű vegyületet egy másik (I) általános képletű vegyületté alakítunk hidrolízissel, észterezéssel vagy átészterezéssel, és/vagy egy (I) általános képletű vegyületben egy Q^1 csoportot másik Q^1 csoporttá alakítunk.

Az egyik találmány szerinti eljárás értelmében a vegyületeket a megfelelő (I) általános képletű tetraészterek selektív hidrolízisével állítjuk elő. Így kiindulási anyagként olyan tetraésztert használunk, ahol az $R^1 - R^4$ szubsztituensek és Q^1 és Q^2 jelentése a megadott, és ezt a tetraésztert hidro-

lizáljuk lépésenként a (III) általános képletű triészterré, a (IV) és (V) általános képletű diészterré és a (VI) általános képletű monoészterré. Kívánt esetben a parciális észtereket vagy sóikat izolálhatjuk és tisztíthatjuk extrahálással, frakcionált kristályosítással vagy kromatográfiásan, és kívánt esetben a szabad savat sóvá, vagy a sót a szabad savvá alakíthatjuk.

Az említett reakciót az 1. reakcióvázlat mutatja be (a reakció a felső nyíl irányában megy végbe).

A (II) általános képletű tetraészterek hidrolízisét lefolytathatjuk mind savas, mind bázisos kezeléssel, termikus hasítással és bizonyos esetekben vizet vagy alkoholt vagy más semleges vagy nem semleges transz-alkilező, -szililező vagy -arilező reagenseket használva. A hidrolízist előnyösen 10 és 150 °C közötti hőmérsékleten folytatjuk le. A savak előnyösen a szokásos szervesetlen savak, így sósav, kénsav, foszforsav és Lewis-savak, így bór-trifluorid-éterát, titán-tetraklorid, valamint szerves sav, így oxálsav, hangyasav, ecetsav vagy más karbonsavak, metánszulfonsav vagy más szulfonsavak, így tozilsav, továbbá klóratommal vagy fluoratommal helyettesített karbonsav vagy szulfonsav, így triklór-ecetsav vagy trifluor-metánszulfonsav vagy ezek vizes oldata.

A bázisok előnyösen alkálifém- vagy ammónium-hidroxidok, vagy ammónia vagy ezek vizes oldata, továbbá aminok, így primer, szekunder vagy tercier aminok, így dietil-, trietil-, diizopropil- és tributil-amin, anilin, N- és N,N-alkil-helyettesített anilinek és heterociklusos aminok, így piridin, morfolin, piperidin, piperazin, továbbá hidrazinok, így N,N-di-

metil-hidrazin.

Használhatunk szilárd szubsztrátumhoz kötött savakat és bázisokat is, így amberliteket, szerves oldószer vagy víz, vagy különböző oldószerkeverégek jelenlétében vagy ezek nélkül.

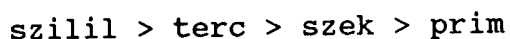
Alkálifémekkel, így nátriummal vagy káliummal, vagy megfelelő szervesetlen sókkal, így nátrium-jodiddal, lítium-bromiddal, ammónium-kloriddal vagy NaBr/PTC eleggyel az észtercsoport a megfelelő sóvá, így nátrium-, ammónium- vagy lítiumsóvá alakítható.

A termikus hasítást mintegy 100 és 400 °C közötti hőmérsékleten, általában legfeljebb 250 °C hőmérsékleten folytatjuk le. Megfelelő katalizátornak, így savnak vagy sav-oldatnak vagy kvaterner ammóniumsónak az alkalmazásával a reakció gyorsabban és alacsonyabb hőmérsékleten megy végbe. Bizonyos aktív szubsztituensek, így a benzil- vagy allilcsoport katalitikus redukálással vagy elektrolitikus úton távolíthatók el.

Az oldhatóság növelésének és a reakcióhőmérsékletnek a reakció alatt történő szabályozása érdekében szerves inert oldószereket, így szénhidrogéneket, rövid szénláncú alkoholokat és stabil ketonokat és észtereket, alkil-halogenideket, így kloroformot, diklór-metánt és -etánt, étereket, így dioxánt, dimetoxi-etánt, diglimet, acetonitrilt használhatunk ko-oldószerként.

Ha a (II) általános képletű tetraészterben az $R^1 - R^4$ szubsztituensek azonosak, a hidrolízist lépésenként folytatjuk le, és a reakciót akkor állítjuk le, amikor a kívánt parciális észter koncentrációja a legnagyobb.

Egy speciális parciális észter szerkezet kialakítása céljából előnyösen olyan (II) általános képletű tetraésztert használunk, ahol az észtercsoportok nem azonosak, hanem a hidrolízis-sebesség szempontjából különböznek. Így például az alkil- és szilil-észterek hidrolízis-sebessége a szerkezettől a következők szerint függ:



A hidrolízis sebességét befolyásolhatjuk az alkil- és szilil-szubsztituens méretének és alakjának, valamint elektromos tényezőknek a változtatásával. Alkalmazhatunk átészterezést is, a különböző észtercsoportok lépésenkénti hidrolízise helyett. Különösen a metilészter alakítható előnyösen a szilil-észteren keresztül a megfelelő savvá.

Tiszta parciális észtereket előnyösen úgy állítunk elő, hogy az (I) általános képletű vegyes észtereket szelektív hidrolizáljuk, és ebben az esetben az (I) általános képletű vegyület olyan észtercsoportokat tartalmaz, amelyek a hidrolízis szempontjából előnyösek.

A foszfátok és monofoszfátok kémiájából ismert más szelektív hidrolízises reakciók is alkalmazhatók.

A hidrolízis előrehaladtát például kromatográfiás úton vagy ^{31}P -NMR spektroszkópiás úton követhetjük. A reakciót megszakíthatjuk akkor, amikor a kívánt parciális észter mennyisége a legnagyobb, és a terméket a reakcióelegyből szabad savként vagy sóként izolálhatjuk kicsapással, extrahálással vagy kromatográ-

fiás úton, és a kapott sót a szabad savvá vagy a szabad savat a sóvá alakíthatjuk.

A találmány szerinti vegyületek előállíthatók a bisz-foszfonsavak szelektív észterezésével is az előzőekben az 1. reakcióvázlaton bemutatottak szerint (a reakció az alsó nyíl irányában megy végbe).

Kiindulási vegyületként alkalmazhatunk a (VII) általános képletű tetrasavat ($R^1 - R^4 = H$), amely lehet szabad sav vagy só, így fémsó vagy ammóniumsó, vagy használhatjuk a megfelelő foszforsav-tetrakloridot és az elérni kívánt eredménytől függően 1 - 4 ekvivalensnyi kívánt alifás vagy aromás alkoholt vagy megfelelő aktivált alkilező, szililező vagy arilezőszert, így ortoésztert, vagy ketén-acetált, vagy az alkil-, szilil- és arilcsoportok bevitelére alkalmas más reagenst, így diazo-vegyületeket, aktív karbonsav-észtereket, szulfátokat is. A reakciót általában vízmentes körülmények között folytatjuk le, előnyösen 0 és 150 °C közötti hőmérsékleten, vagy pedig ko-oldószer alkalmazása esetén annak forráspontján.

A (II) - (IV) általános képletű észtereket előállíthatjuk nukleofil helyettesítési reakcióban is, amelyben bifoszfónát-aniont alkalmazunk általában ammóniumsója formájában, valamint szerves halogenidet vagy szulfonátot, vagy pedig alkalmazhatunk kondenzációs reakciót, amelyben a foszfonsav-csoportot és megfelelő alkoholt vagy fenolt alkalmazunk a víz lehasítására alkalmas reagenssel, így karbodiimiddel együtt.

A tiszta parciális észtereket és a vizes észtereket előállíthatjuk szelektív észterezéssel is, kívánt esetben a (VII)

általános képletű tetrasavból lépésenként. Más, a foszfát és monofoszfát-kémiából ismert szelektív észterezési reakciók is alkalmazhatók.

Az észterezési reakciót például kromatográfiás úton vagy ^{31}P -NMR spektrum alapján követhetjük, és megszakíthatjuk, amikor a kívánt parciális észter koncentrációja a legnagyobb, és ezt izolálhatjuk a reakcióelegyből például kicsapással, extrahálással vagy kromatográfiás úton, és kívánt esetben egy kapott sóból a szabad savvá vagy egy szabad savat a sóvá alakíthatunk.

A találmány szerinti parciális észterek előállíthatók a P-C-P váznak alkatrészeiből történő kialakítása révén is a 2. reakcióvázlat szerint, ahol a képletekben Y jelentése hidrogénatom, hidroxilcsoport, halogénatom, vagy más lehasadó csoport, Z jelentése halogénatom, acil-oxi-, szulfonil-oxi-, alkoxi- vagy aril-oxi-csoport, és $R^1 - R^4$, Q^1 és Q^2 jelentése a megadott, vagy Q^1 és Q^2 kettőskötésű oxigénatom vagy iminocsoport. A bázis lehet például nátrium-hidrid, butil-lítium vagy lítium-diizopropil-amid. A kiindulási vegyületben adott esetben jelenlévő szabad sav-részt (az $R^1 - R^4$ szubsztituensek közül az egyik jelentése hidrogénatom) semlegesíteni kell, ehhez megfelelő mennyiségű bázist használunk a kapcsolási reakció előtt. A Q^1 és Q^2 csoportokban lévő aktív részeket szintén semlegesíteni kell, vagy pedig az aktív részeket védőcsoporttal kell védeni.

Alkalmazhatjuk a Michaelis-Arbuzov-féle reakciót is, ahol reagensként foszfitot használunk, vagy pedig alkalmazhatjuk a Michaelis-Becker-féle reakciót is, ebben az esetben Z jelentése hidrogénatom.

Bizonyos körülmények között a Q^1 csoport kicserélési reakcióval vagy oxidációs vagy redukciós redukcióval vihető be, ennek során a hidroxilcsoportot kialakíthatjuk hidrogénatomból, halogénatomból vagy aminocsoportból, az aminocsoportot halogénatomból vagy hidroxilcsoportból és a hidrogénatomot pedig halogénatomból, a halogénatomot pedig hidrogénatomból.

Q^2 -t bevihetjük a molekulába a biszfoszfónát-karbanionnal történő reakcióval vagy olyan reakcióval, ahol C-halogénatomot vagy más lehasadó csoportot alkalmazunk, ebben az esetben a Q^2 reagens ω -helyettesített a lehasadó csoporttal vagy pedig ω -karbanion.

A találmány szerinti vegyületeket előállíthatjuk Michael-féle addíciós reakcióban is, alkilidén-foszfónátokat használva a 0 221 611 számú európai szabadalmi bejelentés szerint.

A találmány szerinti észterek előállíthatók a P-C-P szerkezetet tartalmazó vegyületekből alacsony oxidációs szintű oxidációs reakcióban is, a 3. reakcióvázlatnak megfelelően. A képletekben $R^1 - R^4$, Q^1 és Q^2 jelentése a megadott, és a foszfónit szerkezet egyensúlyban van a hidrogén-foszfónát szerkezettel. A szokásos oxidálószerkezetek vagy ezek oldata használható, így például használható hidrogén-peroxid, perhalogén-vegyületek, persavak, permanganátok.

A találmány szerinti biszfoszfonsavak parciális észtereit előállíthatjuk más parciális észterekből is intra- vagy intermolekuláris kicserélési reakcióban.

A kiindulási vegyületként alkalmazott (II) általános képletű tetraésztereket és a megfelelő (IV) általános képletű tetra-

savakat irodalomból ismert eljárások szerint állíthatjuk elő a P-C-P váznak részeiből történő felépítése útján, például a már említett Michaelis-Becker-féle, Michaelis-Arbuzov-féle reakciókat vagy karbaniont alkalmazó reakciót használva lépésenként is, ahol az $R^1 - R^4$ szubsztituenseket a biszfoszfónát részeként visszük be a molekulába a kívánt parciális észter szerkezetét figyelembevéve, és az így kapott molekularészt vagy a megfelelő aniont például alkilezéssel vagy addíciós reakcióval cserélhetjük ki.

Az N-helyettesített-(amino-metilidén)-biszfoszfonsav-tetraésztereket előállíthatjuk amino-csoporttal helyettesített vegyületből alkil-orto-formiáttal, majd az intermedierként kapott imino-éter-származéknak a reakcióban kapott vagy tisztított formában dialkil-foszfittal történő reagáltatásával.

Az N-helyettesített-(amino-alkilidén)-biszfoszfonsav-észterek előállíthatók alkenil-biszfoszfonsav-észtereknek és amino-származékoknak a reagáltatásával is, vagy pedig megfelelő (alkilidén)-biszfoszfonsav-észtereknek a helyettesítése útján.

Az O-helyettesített-(oxi-alkilidén)-biszfoszfonsav-tetraésztereket előállíthatjuk például megfelelő diklór-alkil-étereknek trialkil-foszfítokkal, majd a kapott dialkil-(klór-alkoxi-metil)-foszfónátoknak nátrium-dialkil-foszfittal történő reagáltatásával.

A (tio-metilidén)-biszfoszfónátok előállíthatók diszulfidnak metilén-biszfoszfónát-anionnal történő reagáltatásával.

A kívánt parciális észterek előállítását figyelembe véve az

előállított tetraészterek kívánt esetben más megfelelő tetra-
észterekké alakíthatók kicserélési reakciókkal. Így az $OR^1 - OR^4$
csoportokat közvetlenül vagy a megfelelő foszfono-kloridon ke-
resztül vagy pedig ismert eljárásokkal cserélhetjük ki.

Az optikailag aktív parciális észterek előállítása során
ismert optikailag aktív vegyületeket, így optikailag aktív
alkoholokat használhatunk az említett kiindulási vegyületek, in-
termedierek és végtermékek előállítása során, vagy pedig a
kicserélési reakciókban.

A találmány szerinti vegyületek hatásosságát a következők
szerint vizsgáltuk.

A a paratiroid hormon által stimulált csontleépülésre ki-
fejtett gátló hatást határoztuk meg in vitro egér koponyatető-
ben, valamint vizsgáltuk a retinoidok által indukált csontleé-
pülés gátlását pajzsmirigyüktől és mellékpajzsmirigyüktől
megfoszfott patkányokban in vivo [Reynolds & Dingle (Calc Tiss
Res 1970; 4:339), and Trechsel és munkatársai (J. Clin. Invest
1987; 80:1679)] (1. táblázat).

1. Táblázat

Antireszorpciós aktivitás

A reszorpció gátlása (%)

	100 μmol	150 $\mu\text{mol/kg}$
	in vitro	in vivo
Clodronát	43	64
{[(3-metil-2-piridinil)-amino]- -metilidén}-biszfoszfónát	51	ND
{[(2-piridinil)-amino]- -metilidén}-biszfoszfónát	56	>100
P,P'-dietil-{[(3-metil-2- -piridinil)-amino]- -metilidén}-biszfoszfónát	43	66
P,P'-dietil-{[(2- -piridinil)-amino]- -metilidén}-biszfoszfónát	33	65
monoizopropil-{[(2-piridinil)- -tio]-metilidén}-biszfoszfónát	50	87

ND = nem vizsgáltuk.

A táblázat adataiból látható a találmány szerinti vegyületek jobb hatásossága, különösen azok jobb relatív in vivo antireszorpciós aktivitása, ha figyelembe vesszük, hogy azok nem kötődnek a hidroxí-apatithoz abban az esetben sem, ha a

kristálynövekedést gátolják. Jobb a terápiás indexük, kevesebb a mellékhatásuk.

Az (I) általános képletű helyettesített biszfoszfonsavak parciális észtereit használhatjuk gyógyászati készítményekben önmagukban vagy gyógyászatilag elfogadható sóikként, így alkálifém- vagy ammóniumsóikként. A sókat előállíthatjuk az észter-savaknak a megfelelő szervetlen vagy szerves bázisokkal történő reagáltatása útján. A reakciókörülményektől függően az észter-sók előállíthatók az előzőekben ismertetett reakciók során közvetlenül is.

A találmány szerinti új (I) általános képletű vegyületeket adagolhatjuk enterálisan vagy parenterálisan. A szokásos adagolási formák, így tabletták, kapszulák, granulátumok, szirupok, oldatok, implantátumok és szuszpenziók használhatók. A készítmények előállítása, oldása és adagolása során alkalmazhatók adjuvánsok, továbbá stabilizátorok, viszkozitás-szabályozó szerek, diszpergálószeres és pufferanyagok.

Az adjuvánsok lehetnek többek között tartarátok, tartarát- és citrát-pufferek, alkoholok, EDTA vagy más nem-toxikus komplexálószeres, szilárd és folyékony polimerek vagy más steril szubsztrátumok, keményítő, laktóz, mannit, metil-cellulóz, talkum, kavasav, zsírsavak, zselatin, agar-agar, kalcium-foszfát, magnézium-sztearát, állati vagy növényi zsírok és kívánt esetben ízjavító anyagok és édesítőszeres.

Az adagolási mennyiség több tényezőtől függ, így például az adagolás módjától, a kezelt beteg nemétől, korától és egészségi állapotától. A napi adagolási mennyiség mintegy 0,1 és 1000 mg,

általában 1 és 100 mg közötti személyenként. Az adagolás történhet egyetlen adagban vagy pedig több kisebb adagban.

A következő példákban tipikus kapszula és tabletta összetételeket közlünk.

<u>Kapszula</u>	<u>mg/kapszula</u>
Hatóanyag	10,0 mg
Keményítő	20,0 mg
Magnézium-sztearát	1,0 mg

<u>Tabletta</u>	
Hatóanyag	40,0 mg
Mikrokristályos cellulóz	20,0 mg
Laktóz	67,0 mg
Keményítő	10,0 mg
Talkum	4,0 mg
Magnézium-sztearát	1,0 mg

Gyógyászati alkalmazás során a készítményeket adagolhatjuk intramuszkulárisan vagy parenterálisan, így például infúziós koncentrátum formájában, ahol adjuvánsként például steril vizet, foszfát-puffert, NaCl-t, NaOH-t vagy HCl-t, vagy egyéb, a kívánt célra megfelelő gyógyászati adjuvánst használhatunk.

A találmány szerinti észter-sav alakban lévő vegyületek folyékonyak vagy viaszos anyagok, általában oldhatók szerves oldószerekben, és bizonyos körülmények között vízben. Az észter-sók szilárd, kristályos, általában poralakú anyagok, amelyek

általában jól oldódnak vízben, és bizonyos körülmények között szerves oldószerekben, de szerkezetüktől függően rosszul oldódnak oldószerekben. A vegyületek rendkívül stabilak semleges oldataik formájában is szobahőmérsékleten.

A vegyületek szerkezetét ^1H -, ^{13}C - és ^{31}P -NMR-spektroszkópiás úton és FAB-tömegspektrográfiával azonosítottuk, szililezett vegyületek esetén EI-tömegspektrometriát alkalmaztunk. A koncentráció és a szennyeződések meghatározására ^{31}P -NMR spektroszkópia megfelelő (85 % H_3PO_4 , $\delta = 0$). Poláros vegyületek esetén ioncsere és kizárásos nagyteljesítményű folyadék-kromatográfia alkalmazható, tetraészterek és szililezett észter-sav-származékok esetén gáz-folyadék-kromatográfia vagy gáz-kromatográfia/tömegspektrum használható. A vegyületekben a nátriumot és egyéb fémeket külön határoztuk meg, ugyancsak külön határoztuk meg a kristályvíz tartalmát. Az aminsókban meghatároztuk a nitrogéntartalmat.

A következő példákkal találmányunkat szemléltetjük a korlátozás szándéka nélkül.

A kiindulási vegyületek előállítása

A példa

{[(3-Metil-2-piridinil)-amino]-metilidén}-biszfoszfonsav-tetraetil-észter előállítása

2-Amino-3-metil-piridinnek (0,2 mól), trietil-orto-formiátnak (0,24 mól) és dietil-foszfítnak (0,42 mól) az elegyét $150\text{ }^\circ\text{C}$ hőmérsékleten melegítjük 30 percig, majd a keletkező etanolt ledesztilláljuk. A reakcióelegyet lehűtjük, és a nyers-terméket kromatográfiásan tisztítjuk (eluálószer:

metanol/diklór-metán 1:1). Kitermelés: 37 g (49 %; 31-P NMR 18,86 ppm; CDCl₃).

Hasonló módon állítjuk elő a következő vegyületeket:

{[(4-metil-2-piridinil)-amino]-metilidén}-biszfoszfonsav-tetraetil-észtert a 2-amino-4-metil-piridinből (31-P NMR 18,60 ppm; CDCl₃),

{[(6-metil-2-piridinil)-amino]-metilidén}-biszfoszfonsav-tetraetil-észtert a 2-amino-6-metil-piridinből (31-P NMR 18,75 ppm; CDCl₃),

{[(2-piridinil-amino)-metilidén]-biszfoszfonsav-tetraetil-észtert a 2-amino-piridinből (31-P NMR 18,62 ppm; CDCl₃).

{[(3-piridinil-amino)-metilidén]-biszfoszfonsav-tetraetil-észtert a 3-amino-piridinből,

{[(3-piridinil-amino)-metilidén]-biszfoszfonsav-tetraizopropil-észtert a 3-amino-piridinből,

{[(2-piridinil-amino)-metilidén]-biszfoszfonsav-tetrametil-észtert a 2-amino-piridinből (31-P NMR 16,00 ppm; CDCl₃).

{[(4-piridinil-amino)-metilidén]-biszfoszfonsav-tetraetil-észtert a 4-amino-piridinből,

{[(3-hidroxi-2-piridinil-amino)-metilidén]-biszfoszfonsav-tetraetil-észtert (31-P NMR 18,76 ppm; CDCl₃),

{[(4-metoxi-3-piridinil)-amino]-metilidén}-biszfoszfonsav-tetraetil-észtert (31-P NMR 18,15 ppm; CDCl₃),

{[(4,6-dihidroxi-2-pirimidil)-amino]-metilidén}-biszfoszfonsav-tetraetil-észtert.

B példa**[1-Hidroxi-2-(2-piridinil)-etilidén]-biszfoszfonsav-
-tetrametil-észter előállítása**

Trimetil-foszfítnak (0,1 mól) és dimetil-foszfítnak (0,1 mól) kloroformban készített oldatához 0 °C hőmérsékleten lassan hozzáadunk kloroformban oldva (2-piridinil)-acetyl-kloridot (0,1 mól). A reakcióelegyet 80 °C hőmérsékleten melegítjük 10 percig. Az oldószert csökkentett nyomáson lepároljuk, és a kapott terméket flash-kromatográfián tisztítjuk (eluálószer: metilén-klorid/metanol 1:1). Kitermelés: 14 g (41 %).

Hasonló módon állítjuk elő a következő vegyületeket:
[1-hidroxi-2-(3-piridinil)-etilidén]-biszfoszfonsav-tetraizopropil-észter (31-P NMR 20,2 ppm; CDCl₃),
[1-hidroxi-2-(4-piridinil)-etilidén]-biszfoszfonsav-tetraizopropil-észter.

C példa**{2-(2-piridinil)-etilidén}-biszfoszfonsav-tetraizopropil-
-észter előállítása**

Nátrium-hidridet (0,15 mól) nitrogén légkörben száraz toluolban feliszaposítunk, és a kapott elegyhez lassan hozzáadunk tetraizopropil-metilén-foszfónátot (0,065 mól). A reakcióelegyet addig keverjük, míg a hidrogénfejlődés megszűnik. A kapott reakcióelegyhez lassan dimetil-formamidban oldott 2-pikolil-kloridot (0,72 mól) adunk, és a reakcióelegyet 12 órán át visszafolyatás közben forraljuk. Az oldószereket lepároljuk, és a kapott terméket flash-kromatográfián tisztítjuk (eluáló-

szer: toluol/aceton 1:1).

Kitermelés: 58 %.

Hasonló módon állítjuk elő a következő vegyületeket:

{[(2-piridinil)-tio]-metilidén}-biszfoszfonsav-tetrametil-
-észtert a 2,2'-dipiridinil-diszulfidból (31-P NMR 23,26 ppm;
CDCl₃),
{[(2-piridinil)-tio]-metilidén}-biszfoszfonsav-tetraizopropil-
-észtert a 2,2'-dipiridinil-diszulfidból (31-P NMR 18,85 ppm;
CDCl₃),
[2-(3-piridinil)-etilidén]-biszfoszfonsav-tetraizopropil-észtert
(31-P NMR 20,13 ppm; CDCl₃),
[2-(3-piridinil)-etilidén]-biszfoszfonsav-tetraetil-észtert
(31-P NMR 22,00 ppm; CDCl₃),
{[(3-piridinil)-tio]-metilidén}-biszfoszfonsav-tetraizopropil-
-észtert a 3,3'-dipiridinil-diszulfidból,
{[(4-piridinil)-tio]-metilidén}-biszfoszfonsav-tetraetil-
-észtert a 4,4'-dipiridinil-diszulfidból,
{[(2-piridinil)-tio]-metilidén}-biszfoszfonsav-tetraetil-
-észtert a 2,2'-dipiridinil-diszulfidból,
{[(2-piridinil)-tio]-metilidén}-biszfoszfonsav-izopropil-tri-
metil-észtert a 2,2'-dipiridinil-diszulfidból és izopropil-
-trimetil-metilén-biszfoszfónátból (31-P NMR 20,21/17,5 ppm;
CDCl₃),
{[(4-klór-fenil)-tio]-metilidén}-biszfoszfonsav-tetraizopropil-
-észtert a bisz(4-klór-fenil)-diszulfidból (31-P NMR 18,14 ppm;
CDCl₃),

{[(4-klór-fenil)-tio]-metilidén-biszfoszfonsav-tetraetil-észtert a bisz(4-klór-fenil)-diszulfidból,
 [2-(2-piridinil)-etilidén]-biszfonsav-P,P-dimetil-P',P'-di-izopropil-észtert a 2-pikolil-kloridból és P,P-dimetil-P',P'-diizopropil-metilén-biszfoszfonsavból,
 [2-(3-piridinil)-etilidén]-biszfonsav-P,P-dimetil-P',P'-di-izopropil-észtert a 4-pikolil-kloridból és P,P-dimetil-P',P'-dimetil-metilén-biszfoszfonsavból,
 [2-(4-piridinil)-etilidén]-biszfonsav-tetraetil-észtert a 4-pikolil-kloridból.

Hasonló módon állítjuk elő továbbá bázisként lítium-di-izopropil-amidot használva a következő vegyületeket:

{[(4-klór-fenil)-tio]-metilidén}-biszfonsav-P,P'-dimetil-P,P'-bis(trimetil-szilil)-észtert,
 [2-(2-piridinil)-etilidén]-biszfonsav-P-etil-P,P',P'-tris(trimetil-szilil)-észtert,
 [2-(3-piridinil)-etilidén]-biszfonsav-P-metil-P,P',P'-tris(trimetil-szilil)-észtert,
 {[(4-klór-fenil)-tio]-metilidén}-biszfonsav-P-etil-P,P',P'-tris(trimetil-szilil)-észtert.

1. példa

{[(6-Metil-2-piridinil)-amino]-metilidén}-biszfonsav-P,P'-di-etil-észter előállítása

{[(6-Metil-2-piridinil)-amino]-metilidén}-biszfonsav-tetraetil-észternek (0,02 mól) és nátrium-jodidnak (0,04 mól)

acetonitrilben készített oldatához hozzáadunk szobahőmérsékleten lassan klór-trimetil-szilánt (0,042 mól). A reakcióelegyet 3 órán át keverjük, majd az oldószert csökkentett nyomáson lepároljuk. A visszamaradó anyagot feloldjuk kis mennyiségű meleg vízben, és az oldatot híg nátrium-hidroxid-oldattal meglúgosítjuk. A kapott terméket etanol adagolásával csapjuk ki. (31-P NMR 11,34/22,79 ppm, $J = 34,3$; D_2O).

A megfelelő észterek illetve nátrium-sóik felhasználásával állítjuk elő a következő vegyületeket:

{[(2-piridinil)-tio]-metilidén}-biszfoszfonsav-P,P-diizopropil-észtert a megfelelő tetraizopropil-észterből (31-P NMR 9,43/20,44 ppm, $J = 14,9$ Hz; D_2O),

{[(2-piridinil)-tio]-metilidén}-biszfoszfonsav-P,P-dietil-észtert a megfelelő tetraetil-észterből,

{[(3-piridinil)-tio]-metilidén}-biszfoszfonsav-P,P-diizopropil-észtert a megfelelő tetraizopropil-észterből,

{[(4-piridinil)-tio]-metilidén}-biszfoszfonsav-P,P-dietil-észtert a megfelelő tetraetil-észterből,

[2-(2-piridinil)-etilidén]-biszfoszfonsav-P',P'-diizopropil-észtert a megfelelő P,P-dimetil-P',P'-diizopropil-észterből,

[2-(3-piridinil)-1-hidroxi-etilidén]-biszfoszfonsav-P',P'-dietil-észtert a megfelelő P,P-dimetil-P',P'-dietil-észterből,

{[(4-klór-fenil)-tio]-metilidén}-biszfoszfonsav-P,P-diizopropil-észtert a megfelelő tetraizopropil-észterből (31-P NMR

10,84/21,38 ppm, $J = 15,2$ Hz; D_2O),

{[(6-metil-2-piridinil)-amino]-metilidén}-biszfoszfonsav-P,P-

-dietil-észtert a megfelelő tetraetil-észterből (31-P NMR 11,34/22,79 ppm, $J = 34,3$ Hz; D_2O),
 {[(4-metil-2-piridinil)-amino]-metilidén}-biszfoszfonsav-P,P-
 -dietil-észtert a megfelelő tetraetil-észterből (31-P NMR 11,43/22,83 ppm, $J = 35,0$ Hz; D_2O),
 [2-(3-piridinil)-etilidén]-biszfoszfonsav-P,P-dietil-észtert a megfelelő tetraetil-észterből,
 (3-piridinil-amino)-metilidén]-biszfoszfonsav-P,P-dietil-észtert a megfelelő tetraetil-észterből.

2. példa

**{[(4-Klór-fenil)-tio]-metilidén}-biszfoszfonsav-mono-
 -izopropil-észter és trinátrium-sójának előállítása**

{[(4-Klór-fenil)-tio]-metilidén}-biszfoszfonsav-tetra-
 izopropil-észtert (0,02 mól) feloldunk diklór-metánban, és az oldathoz szobahőmérsékleten lassan hozzáadunk bróm-trimetil-szilánt (0,062 mól). A reakcióelegyet 3 órán át keverjük szobahőmérsékleten, majd az oldószert csökkentett nyomáson lepároljuk. A visszamaradó anyagot feloldjuk kis mennyiségű vízben, és az oldatot híg nátrium-hidroxid-oldattal meglúgosítjuk. A kapott terméket etanol adagolásával csapjuk ki. (31-P NMR 12,21/18,25 ppm, $J = 9,8$ Hz; D_2O).

3. példa

{[(2-Piridil)-tio]-metilidén}-biszfoszfonsav-triizopropil-észter és nátrium-sójának előállítása

{[(2-Piridil)-tio]-metilidén}-biszfoszfonsav-tetra-
 izopropil-észtert (0,02 mól) feloldunk acetonitrilben, és az

oldathoz lassan hozzáadunk acetonitrilben oldva klór-(terc-butil)-(dimetil)-szilánt (0,022 mól). A reakcióelegyet 4 órán át keverjük 60 °C hőmérsékleten. Az oldószert lepároljuk, és a visszamaradó anyagot feloldjuk kis mennyiségű vízben. Az oldatot híg nátrium-hidroxid-oldattal meglúgosítjuk, és a terméket etanol adagolásával kicsapjuk (31-P NMR 7,78/23,76 ppm, $J = 9,6$ Hz ; D_2O).

Hasonló módon állítjuk elő klór-(terc-butil)-(dimetil)-szilán helyett például bróm-trimetil-szilánt (1 ekvivalensnyi) felhasználva a következő vegyületeket:

[2-(2-piridinil)-etilidén]-biszfoszfonsav-trimetil-észtert a megfelelő tetrametil-észterből,

[2-(3-piridinil)-etilidén]-biszfoszfonsav-trimetil-észtert a megfelelő tetraetil-észterből,

{[(3-piridinil)-tio]-metilidén}-biszfoszfonsav-trietil-észtert a megfelelő tetraetil-észterből,

{[(2-piridinil)-tio]-metilidén}-biszfoszfonsav-dimetil-izopropil-észtert a megfelelő izopropil-trimetil-észterből,

[2-(3-piridinil)-etilidén]-biszfoszfonsav-triizopropil-észtert (31-P NMR 26,23/15,09 ppm, $CDCl_3$),

{[(4-metil-2-piridinil)-amino]-metilidén}-biszfoszfonsav-trietil-észtert a megfelelő tetraetil-észterből (31-P NMR 8,62/26,15 ppm, $J = 25,4$ Hz; D_2O).

[1-hidroxi-2-(3-piridinil)-etilidén]-biszfoszfonsav-triizopropil-észtert a megfelelő tetraizopropil-észterből.

4. példa

**{{(3-Metil-2-piridinil)-amino}-metilidén}-biszfoszfonsav-
-P,P}-dietil-észter előállítás**

{{(3-Metil-2-piridinil)-amino}-metilidén}-biszfoszfonsav-tetraetil-észtert (0,015 mól) feloldunk vizes etanolban, és a kapott oldathoz hozzáadunk tömény nátrium-hidroxid-oldatot (0,05 mól). A kapott reakcióelegyet egy éjszakán át keverjük. Az oldószert lepároljuk, és a visszamaradó anyagot etanolba keverjük be. A kapott terméket szűrjük és szárítjuk (31-P NMR 16,60 ppm; D₂O).

Hasonló módon állítjuk elő a következő vegyületeket:

{{(2-piridinil)-amino}-metilidén}-biszfoszfonsav-P,P'-dietil-észtert (31-P NMR 16,37 ppm; D₂O),

{{(4-piridinil)-amino}-metilidén}-biszfoszfonsav-P,P'-dietil-észtert,

{{(4-klór-fenil)-tio}-metilidén}-biszfoszfonsav-P,P'-diizopropil-észtert a megfelelő tetraizopropil-észterből (31-P NMR 14,00 ppm; D₂O).

[2-(2-piridinil)-etilidén]-biszfoszfonsav-P,P'-diizopropil-észtert a megfelelő tetraizopropil-észterből,

[2-(3-piridinil)-etilidén]-biszfoszfonsav-P,P'-dietil-észtert a megfelelő tetraetil-észterből,

[1-hidroxi-2-(2-piridinil)-etilidén]-biszfoszfonsav-P,P'-dimetil-észtert a megfelelő tetrametil-észterből,

[1-hidroxi-2-(3-piridinil)-etilidén]-biszfoszfonsav-P,P'-dietil-észtert a megfelelő tetraetil-észterből,

{[(2-hidroxi-3-piridinil)-amino]-metilidén}-biszfoszfonsav-P,P'-
-dietil-észtert a megfelelő tetraetil-észterből,
{[(2-metoxi-3-piridinil)-amino]-metilidén}-biszfoszfonsav-P,P'-
-dietil-észtert a megfelelő tetraetil-észterből,
{[(4,6-dihidroxi-2-pirimidil)-amino]-metilidén}-biszfoszfonsav-
-P,P'-dietil-észtert a megfelelő tetraetil-észterből.

5. példa

**{[(6-Metil-2-piridinil)-amino]-metilidén}-biszfoszfonsav-
-P,P'-dietil-észter és dinátrium-sójának előállítása**

{[(6-Metil-2-piridinil)-amino]-metilidén}-biszfoszfonsav-
-tetraetil-észtert (0,009 mól) feloldunk morfolinnak (40 ml) és
diklór-metánnak (50 ml) az elegyében. A kapott reakcióelegyet 1
napon át keverjük. Az oldószert lepároljuk, és a kapott termék
morfolínium-sóját feloldjuk acetonban. A kapott oldathoz ná-
trium-hidroxid-oldatot (0,02 mól) adunk, ekkor a termék a dinát-
rium-só formájában kiválik. (31-P NMR 16,45 ppm; D₂O).

Hasonló módon állítjuk elő a következő vegyületeket
morfolin helyett például piperidint, 2-metil-piperidint vagy 4-
-benzil-piperazint használva:

{[(4-piridinil)-amino]-metilidén}-biszfoszfonsav-P,P'-dimetil-
-észter,

{[(3-piridinil)-tio]-metilidén}-biszfoszfonsav-P,P'-dietil-
-észter,

{[(3-piridinil-amino)-metilidén]-biszfoszfonsav-P,P']-dimetil-
-észter,

[2-(2-piridinil)-etilidén]-biszfoszfonsav-P,P'-dimetil-észter.

6. példa

**{{(4-Metil-2-piridinil)-amino}-metilidén}-biszfoszfonsav-
-P,P'-dietil-észter és dinátrium-sójának előállítása**

{{(4-Metil-2-piridinil)-amino}-metilidén}-biszfoszfonsav-tetraetil-észtert (0,02 mól) feloldunk diklór-metánban, és a kapott oldathoz szobahőmérsékleten lassan hozzáadjuk bróm-trimetil-szilánnak (0,042 mól) az oldatát. A kapott reakcióelegyet 3 órán át keverjük. Az oldószert lepároljuk csökkentett nyomáson. A visszamaradó anyaghoz nátrium-hidroxid-oldatot (0,04 mól), valamint azonos térfogatnyi etanolt adunk, így a termék dinátrium-sóként válik ki (31-P NMR 16,39 ppm; D₂O).

Hasonló módon állítjuk elő a következő vegyületeket:

[2-(2-piridinil)-etilidén]-biszfoszfonsav-P,P'-diizopropil-
-észtert a megfelelő tetraizopropil-észterből,
{{(4-klór-fenil)-tio}-metilidén}-biszfoszfonsav-P,P'-dimetil-
-észtert a megfelelő tetrametil-észterből,
{{(2-piridinil)-tio}-metilidén}-biszfoszfonsav-P,P'-dimetil-
-észtert a megfelelő tetrametil-észterből,
[2-(2-piridinil)-etilidén]-biszfoszfonsav-P,P'-diizopropil-
-észtert a megfelelő P,P'-dimetil-P,P'-diizopropil-észterből,
{{(3-piridinil)-tio}-metilidén}-biszfoszfonsav-P,P'-dimetil-
-észtert a megfelelő tetrametil-észterből,
[2-(3-piridinil)-etilidén]-biszfoszfonsav-P,P'-diizopropil-
-észtert a megfelelő P,P'-dimetil-P,P'-diizopropil-észterből.
[1-hidroxi-2-(3-piridinil)-etilidén]-biszfoszfonsav-P,P'-
-diizopropil-észtert a megfelelő tetraizopropil-észterből.

7. példa

**{{(6-Metil-2-piridinil)-amino}-metilidén}-biszfoszonsav-
-monometil-észter és trinátrium-sójának előállítása**

A 4. példa szerint előállított {{(6-metil-2-piridinil)-
-amino}-metilidén}-biszfoszonsav-P,P'-dietil-észtert (0,01
mól) feliszaposítjuk 15 %-os sósav-oldatban, és az oldatot 80 °C
hőmérsékleten keverjük. A reakció előrehaladtát ³¹P NMR
spektrummal ellenőrizzük. A reakció befejeződése után a reakció-
elegyet szárazra pároljuk, a visszamaradó anyagot feloldjuk ná-
trium-hidroxid-oldatban, és a keletkező trinátrium-sót etanol
adagolásával kicsapjuk. A kapott terméket szűrjük és szárítjuk.
Kitermelés: 60 %, ³¹P NMR 11,73/19,11 ppm, J = 24,7 Hz; D₂O).

Hasonló módon állítjuk elő a következő vegyületeket:

[1-hidroxi-2-(2-piridinil)-etilidén]-biszfoszonsav-mono-
izopropil-észtert a megfelelő P,P'-diizopropil-észterből,
[2-(3-piridinil)-etilidén]-biszfoszonsav-monoizopropil-észtert
(³¹P NMR 18,76/17,45 ppm, CDCl₃),

{{(2-piridinil)-tio}-metilidén}-biszfoszonsav-monoizopropil-
-észtert a megfelelő P,P'-diizopropil-észterből (³¹P NMR
11,79/18,05 ppm, J = 9,6 Hz; D₂O).

[1-hidroxi-2-(3-piridinil)-etilidén]-biszfoszonsav-mono-
izopropil-észtert a megfelelő P,P'-diizopropil-észterből,
{{(3-piridinil)-tio}-metilidén}-biszfoszonsav-monoizopropil-
észtert a megfelelő P,P'-diizopropil-észterből (³¹P NMR
11,79/18,05 ppm, J = 9,6 Hz; D₂O).

{{(4-metil-2-piridinil)-amino}-metilidén}-biszfoszonsav-mono-

-metil-észtert,

{[(3-metil-2-piridinil)-amino]-metilidén}-biszfoszfonsav-mono-
-metil-észtert,

[2-(2-piridinil)-etilidén]-biszfoszfonsav-monoizopropil-észtert.

8. példa

**{[(2-Piridil)-tio]-metilidén}-biszfoszfonsav-P,P'-diizo-
propil-észter előállítás**

{[(2-Piridil)-tio]-metilidén}-biszfoszfonsav-tetraizo-
propil-észtert (0,01 mól) feloldunk acetonban, és a kapott
oldathoz hozzáadunk nátrium-jodidot (0,023 mól). A kapott reak-
cióelegyet szobahőmérsékleten keverjük 8 órán át, majd szűrjük.
Az oldószert bepároljuk. A kapott terméket a bepárlási mara-
dékból dinátrium-sóként izoláljuk az előző példában leírtak
szerint (kitermelés: 59 %, 31-P NMR 14,09 ppm; D₂O).

Hasonló módon állítjuk elő a következő vegyületeket:

{[(2-piridil)-amino]-metilidén}-biszfoszfonsav-P,P'-dimetil-
-észtert a megfelelő tetrametil-észterből (31-P NMR),

{[2-(3-piridinil)-tio]-metilidén}-biszfoszfonsav-P,P'-diizo-
propil-észtert a megfelelő tetraizopropil-észterből,

{1-hidroxi-2-(3-piridinil)-etilidén}-biszfoszfonsav-P,P'-dietil-
észtert a megfelelő tetraetil-észterből,

{[2-(4-piridinil)-tio]-metilidén}-biszfoszfonsav-P,P'-diizo-
propil-észtert a megfelelő tetraizopropil-észterből,

[1-hidroxi-2-(2-piridinil)-etilidén]-biszfoszfonsav-P,P'-dietil-
-észtert a megfelelő tetraetil-észterből.

9. példa**[1-Hidroxi-2-(3-piridinil)-etilidén]-biszfoszfonsav-
-monometil-észter előállítása**

Finomra őrölt [1-hidroxi-2-(3-piridinil)-etilidén]-biszfoszfonsavat (0,005 mól) feliszaposítunk 100 ml kloroformban, és az elegyhez szobahőmérsékleten hozzáadunk 25 ml mintegy 2 %-os éteres diazometán-oldatot. Az adagolás befejezése után a reakcióelegyet 1 órán át keverjük. A kapott reakcióelegyet csökkentett nyomáson bepároljuk (kitermelés: 38 %).

10. példa**{[(2-Piridinil)-tio]-metilidén}-biszfoszfonsav-mono-
izopropil-észter és trinátrium-sójának előállítása**

{[(2-Piridinil)-tio]-metilidén}-biszfoszfonsav-tetraizopropil-észtert (0,01 mól) feloldunk toluolban, és a kapott oldathoz hozzáadjuk metánszulfonsavnak (0,06 mól) az oldatát. A kapott reakcióelegyet melegítés közben keverjük, és a hidrolízis előrehaladtát 31-P NMR spektrummal követjük. A kapott reakcióelegyet lehűtjük, és az oldószert csökkentett nyomáson lepároljuk. A bepárlási maradékot feloldjuk híg nátrium-hidroxid-oldatban, és a kapott terméket aceton adagolásával kicsapjuk (kitermelés: 62 %, 31-P NMR 11,79/18,05 ppm, $J = 9,6$ Hz; D_2O).

Hasonló módon állítjuk elő a következő vegyületeket:

[2-(3-piridinil)-1-hidroxi-etilidén]-biszfoszfonsav-P,P'-diizopropil-észtert a megfelelő tetraizopropil-észterből,
[2-(3-piridinil)-1-hidroxi-etilidén]-biszfoszfonsav-monometil-észtert a megfelelő tetrametil-észterből,

[2-(2-piridinil)-1-hidroxi-etilidén]-biszfoszonsav-P,P'-diizopropil-észtert a megfelelő tetraizopropil-észterből,
[2-(3-piridinil)-etilidén]-biszfoszonsav-P,P-diizopropil-észtert a megfelelő tetraizopropil-észterből.

11. példa

**{[(4-Klór-fenil)-tio]-etilidén}-biszfoszonsav-P,P'-
-dimetil-észter és dinátrium-sójának előállítása**

{[(4-Klór-fenil)-tio]-etilidén}-biszfoszonsav-P,P'-dimetil-P,P'-bis(trimetil-szilil)-észternek (0,01 mól) és híg sósav-oldatnak az elegyét 0,5 órán át keverjük 0 °C hőmérsékleten. A kapott reakcióelegyet szűrjük, és híg nátrium-hidroxid-oldatot (0,01 mól felesleg) adunk hozzá, majd a terméket etanollal kicsapjuk.

Hasonló módon állítjuk elő a következő vegyületeket:

[2-(2-piridinil)-etilidén]-biszfoszonsav-monoetil-észter,
[2-(3-piridinil)-etilidén]-biszfoszonsav-monometil-észter,
{[(4-klór-fenil)-tio]-etilidén}-biszfoszonsav-monoetil-észter.

Szabadalmi igénypontok

1. Új (I) általános képletű biszfoszfonsav-származékok - a képletben

R^1 , R^2 , R^3 és R^4 jelentése egymástól függetlenül egyenes vagy elágazó szénláncú, adott esetben telítetlen C_1 - C_{10} -alkil-csoport, adott esetben telítetlen C_3 - C_{10} cikloalkilcsoport, arilcsoport, aralkil-csoport, SiR_3 általános képletű szililcsoport vagy hidrogénatom, és az (I) általános képletben az R^1 , R^2 , R^3 és R^4 szubsztituensek közül legalább egy jelentése hidrogénatom, és az R^1 , R^2 , R^3 és R^4 szubsztituensek közül legalább egy jelentése hidrogénatomtól eltérő,

Q^1 jelentése hidrogénatom, hidroxilcsoport, halogénatom, NH_2 képletű aminocsoport, vagy OR_1' általános képletű csoport - a képletben

R_1' jelentése C_1 - C_4 alkilcsoport vagy acilcsoport -,

Q^2 jelentése (a) általános képletű csoport - ahol

Y jelentése adott esetben helyettesített telített, részben telített vagy aromás hattagú heterociklusos csoport vagy karbociklusos aromás csoport, ahol a heterociklusos csoport 1 - 3 heteroatomot, így N, O vagy S heteroatomot tartalmaz,

X jelentése kötés, O, S vagy NR''' általános képletű csoport, ahol

R''' jelentése hidrogénatom, 1 - 4 szénatomos alkil-csoport, acilcsoport -, és

n értéke 0 és 6 közötti egész szám,

R' és R" jelentése hidrogénatom,
 rövid szénláncú 1 - 4 szénatomos alkilcsoport, azzal a
 megkötéssel, hogy az Y jelentésében lévő gyűrűkben
 és/vagy az X jelentésében lévő szénláncokban legalább
 egy heteroatom, így O, N vagy S heteroatom van jelen -,
 valamint a vegyületek sztereoizomerjei, így geometriai izomerjei
 és optikai izomerjei, valamint gyógyászatilag elfogadható sói.

2. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű mono-
 vagy dimetil-, mono- vagy dietil-, mono- vagy diizopropil-
 -észterek, ahol Q¹ jelentése hidrogénatom és Y jelentése helyet-
 tesítetlen vagy metilcsoporttal helyettesített piridin- vagy
 piperidin-gyűrű, n értéke 0, és X jelentése NH vagy S.

3. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyü-
 letek, amelyek

{[(6-metil-2-piridinil)-amino]-metilidén}-biszfoszfonsav-P,P'-
 -dietil-észter,

{[(2-piridinil)-amino]-metilidén}-biszfoszfonsav-P,P'-
 -dietil-észter,

{[(2-piridinil)-amino]-metilidén}-biszfoszfonsav-P,P-
 -metil-észter,

{[(3-metil-2-piridinil)-amino]-metilidén}-biszfoszfonsav-P,P'-
 -dietil-észter,

{[(4-metil-2-piridinil)-amino]-metilidén}-biszfoszfonsav-P,P'-
 -dietil-észter,

{[(2-piridinil)-tio]-metilidén}-biszfoszfonsav-monoizopropil-
 -észter,

{[(4-klór-fenil)-tio]-metilidén}-biszfoszfonsav-P,P'-dimetil- és
 -monoetil-észter,

{[(6-metil-2-piridinil)-amino]-metilidén}-biszfoszfon-sav-mono-
 etil-észter,
 {[(3-metil-2-piridinil)-amino]-metilidén}-biszfoszfon-sav-mono-
 metil-észter,
 {[1-hidroxi-2-(3-piridinil)-etilidén]-biszfoszfon-sav-mono-
 izopropil-észter,
 {[1-hidroxi-2-(3-piridinil)-etilidén]-biszfoszfon-sav-mono-
 metil-észter,
 [2-(2-piridinil)-etilidén]-biszfoszfon-sav-monoizopropil-
 -észter,
 [2-(3-piridinil)-etilidén]-biszfoszfon-sav-monometil-
 -észter,
 {[(3-piridinil)-amino]-metilidén}-biszfoszfon-sav-P,P'-dimetil-
 -észter,
 {[(3-piridinil)-tio]-metilidén}-biszfoszfon-sav-P,P'-dietil-
 -észter,
 {[(4-piridinil)-tio]-metilidén}-biszfoszfon-sav-P,P'-dietil-
 -észter,
 {[(3-piridinil)-tio]-metilidén}-biszfoszfon-sav-monoizopropil-
 -észter.

4. Eljárás az 1. igénypont szerinti vegyületek előállításá-
 ra, azzal jellemezve, hogy

a) egy (II) általános képletű metilén-biszfoszfon-sav-tetra-
 észtert - a képletben Q^1 és Q^2 jelentése a megadott és R^1 , R^2 ,
 R^3 és R^4 jelentése hidrogénatom kivételével a megadott -
 szelektív hidrolizálunk,

- az (I) általános képletnek megfelelő olyan triészterré,
 ahol az R^1 , R^2 , R^3 és R^4 szubsztituensek közül egy jelentése

hidrogénatom, vagy ennek sójává, vagy

- az (I) általános képletnek megfelelő diészterré, ahol az R^1 , R^2 , R^3 és R^4 szubsztituensek közül kettő jelentése hidrogénatom, vagy ennek sójává, vagy

- az (I) általános képletnek megfelelő monoészterré, ahol az R^1 , R^2 , R^3 és R^4 szubsztituensek közül három jelentése hidrogénatom vagy ennek sójává, vagy

b) egy (VII) általános képletű biszfoszfonsavat - a képletben Q^1 és Q^2 jelentése a megadott - vagy fém- vagy ammóniumsóját vagy a megfelelő sav-tetrakloridot szelektív észterezzük a kívánt R^1 , R^2 , R^3 és R^4 szubsztituenseknek megfelelő észterező szerrel,

- az (I) általános képletnek megfelelő monoészterré, ahol az R^1 , R^2 , R^3 és R^4 szubsztituensek közül három jelentése hidrogénatom, vagy

- az (I) általános képletnek megfelelő diészterré, ahol az R^1 , R^2 , R^3 és R^4 szubsztituensek közül kettő jelentése hidrogénatom, vagy

- az (I) általános képletnek megfelelő triészterré, ahol az R^1 , R^2 , R^3 és R^4 szubsztituensek közül egy jelentése hidrogénatom, vagy a megfelelő észter-sóvá vagy parciális észterré, vagy

c) egy (IX) általános képletű foszfonátot egy (X) általános képletű aktivált foszfáttal vagy hidrogén-foszfonáttal reagáltunk, ahol a képletekben Y jelentése hidrogénatom, hidroxil-csoport vagy halogénatom vagy más lehasadó csoport, Z jelentése hidrogénatom, halogénatom, acil-oxi-, szulfonil-oxi-, alkoxi- vagy aril-oxi-csoport, és az R^1 - R^4 szubsztituensek és Q^1 és Q^2 jelentése a megadott, vagy Q^1 és Q^2 kettőskötésű oxigénatomot

vagy iminocsoportot alkot, vagy a reakciót a (X) általános képletnek megfelelő foszfittal folytatjuk le, vagy

d) egy (I) általános képletnek megfelelő biszfoszfonátot - ahol a képletben Q^2 helyén karbanion-csoport helyezkedik el,

-helyzetben lehasadó csoporttal helyettesített Q^2 -vel reagáltatunk, vagy egy (I) általános képletnek megfelelő biszfoszfonátot - ahol a Q^2 helyén lehasadó csoport helyezkedik el, a Q^2 szubsztituensnek megfelelő ω -karbanionnal reagáltatunk, vagy a Michael-féle addíciós reakcióval az alkilidén-biszfoszfonát-származékba (Q^2-C_1)- ω -karbaniont adicionálunk, vagy

e) egy (XI) általános képletű biszfoszfonit-vegyületet - a képletben R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , Q^1 és Q^2 jelentése a megadott - vagy a megfelelő hidrogén-foszfonát-vegyületet az (I) általános képletű vegyületté oxidáljuk, és

kívánt esetben az a) - e) eljárások szerint kapott parciális észter-savakat parciális észter-sókká, vagy a kapott parciális észter-sókat parciális észter-savakká alakítjuk, és/vagy kívánt esetben egy (I) általános képletű vegyületet egy másik (I) általános képletű vegyületté alakítunk hidrolízissel, észterezéssel vagy átészterezéssel, és/vagy egy (I) általános képletű vegyületben egy Q^1 csoportot másik Q^1 csoporttá alakítunk.

5. Gyógyászati készítmények, azzal jellemezve, hogy hatóanyagként az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületeket tartalmazzák.

f. 31. 10. 1975
H

A meghatalmazott:

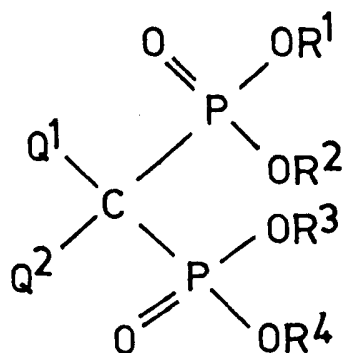
1781/93

32071

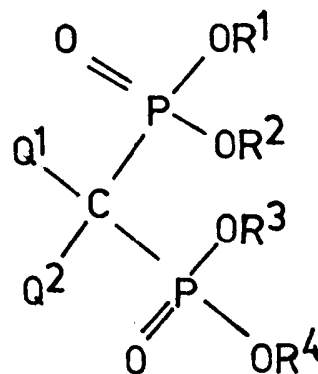
64549

ÖZÉTÉTELI
LDÁNY

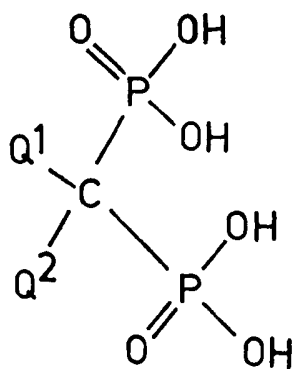
3/1



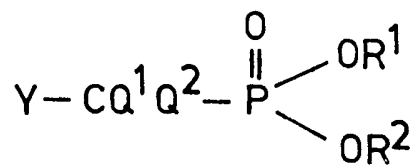
(I)



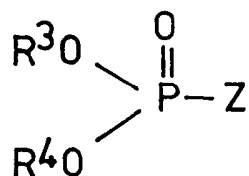
(II)



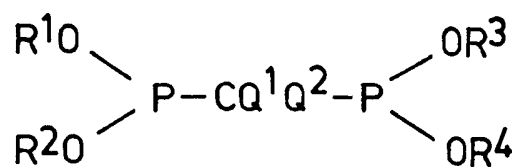
(VII)



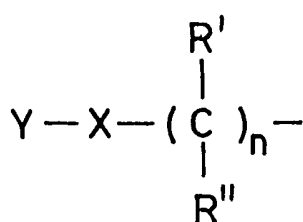
(IX)



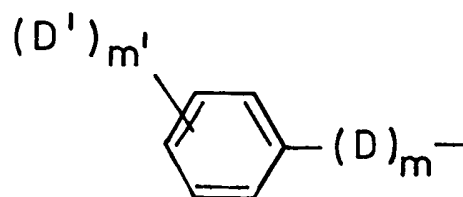
(X)



(XI)

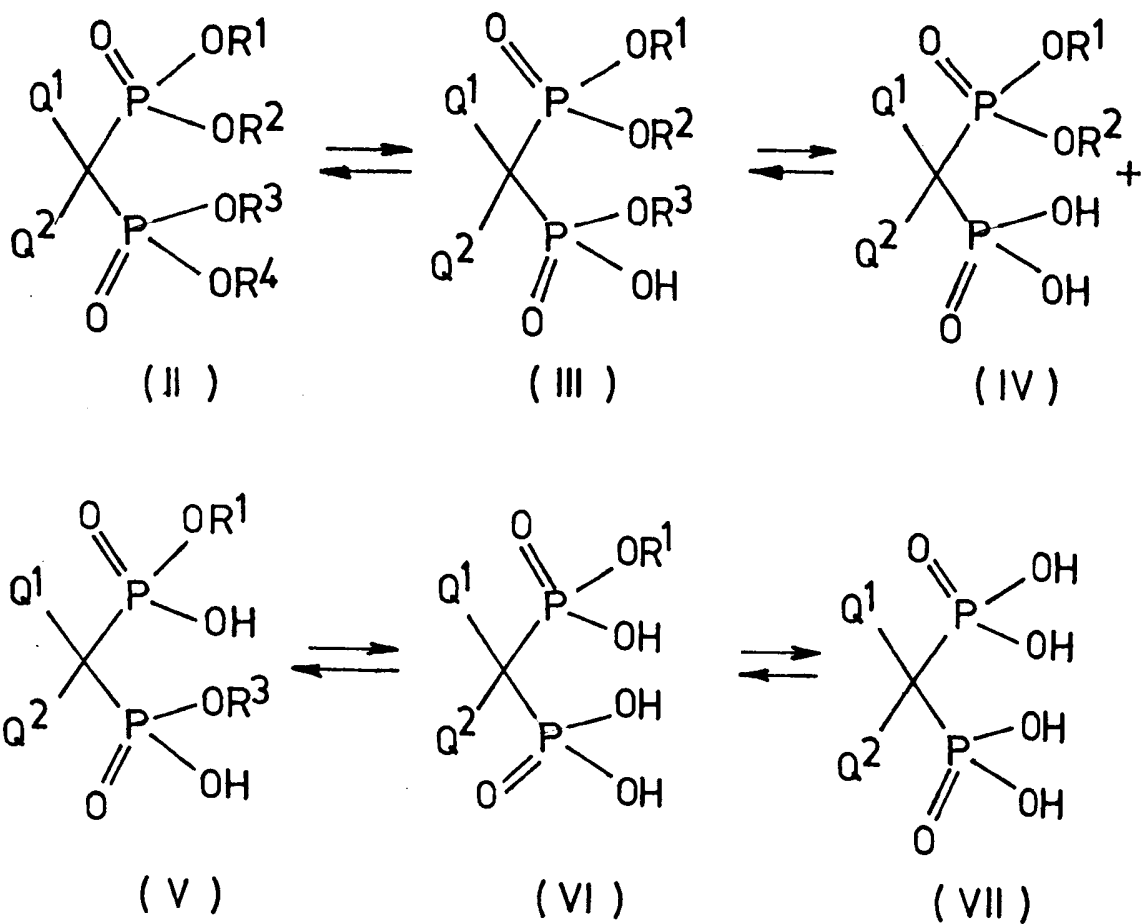


(a)

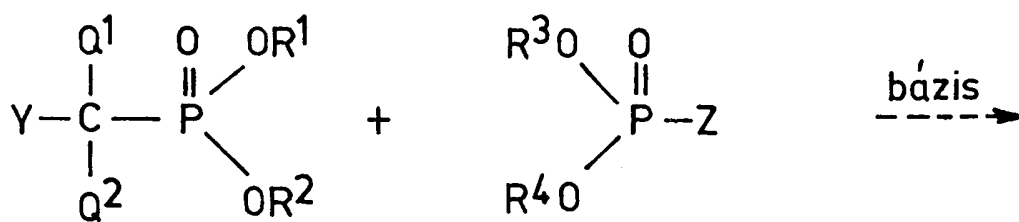


(b)

1. reakcióvázlat



2. reakcióvázlat



3. reakcióvázlat

