



C (45) Patentti myönnetty
Patent mottolat 27 02 1993

(51) Kv.1k.5 - Int.cl.5

C 07F 9/58, 9/547 // C 07F 9/40

SUOMI-FINLAND

(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

(21) Patenttihakemus - Patentansökning	906295
(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag	20.12.90
(24) Alkupäivä - Löpdag	20.12.90
(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig	21.06.92
(44) Nähtäväksipanon ja kuul.julkaisun pvm. - Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad	15.06.93

(71) Hakija - Sökande

1. Leiras Oy, Pansiontie 45-47, 20210 Turku, (FI)

(72) Keksijä - Uppfinnare

1. Pohjala, Esko, Tohtorinkatu 7 B 6, 33720 Tampere, (FI)
2. Heikkilä-Hoikka, Marjaana, Hakametsäntie 6, 21410 Vanhalinna, (FI)
3. Nikander, Hannu, Säköyläntie 736, 21330 Paattinen, (FI)
4. Hanhijärvi, Hannu, Palokärjenkatu 1 as. 2, 20600 Turku, (FI)

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

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning

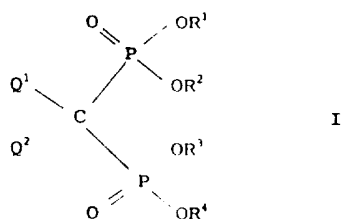
Menetelmä uusien farmakologisesti käyttökelpoisten metyleenibisfosfonihappojohdannaisten valmistamiseksi
Förfarande för framställning av nya farmakologiskt användbara metylenbisfosfonsyraderivat

(56) Viitejulkaisut - Anförda publikationer

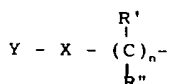
FI C 75830 (C 07F 9/38), FI C 77041 (C 07F 9/38), DE A 2117880 (C 07f 9/40),
EP A 186405 (C 07F 9/65), WO A 87/03598 (C 07F 9/65),
Journal of Medicinal Chemistry, vol. 30 (1987) nro 8, Nguyen, L.M., et al.,
gem-Diphosphonate and gem-phosphonate-phosphate compounds with specific HDL
inducing activity, p. 1426-1433

(57) Tiivistelmä - Sammandrag

Uudet farmakologisesti aktiiviset metyleenibisfosfonatit,
joiden kaava on

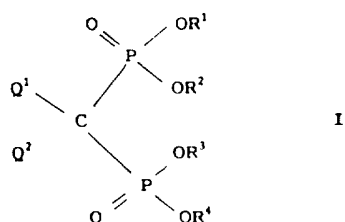


jossa kaavassa R¹, R², R³ ja R⁴ ovat toisistaan riippumatta suora tai haarautunut, mahdollisesti tyydyttymätön C₁-C₁₀-alkyyli, mahdollisesti tyydyttymätön C₃-C₁₀-sykloalkyyli, aryyli, aralkyyli, silyyli SiR₃ tai vety, jolloin kaavassa I ainakin yksi ryhmistä R¹, R², R³ ja R⁴ on vety ja ainakin yksi ryhmistä R¹, R², R³ ja R⁴ on muu kuin vety, Q¹ on vety, hydroksyyli, halogeeni, amino NH₂, tai OR¹, jossa R¹ on C₁-C₄-alkyyli tai asyyli, Q² on ryhmä



jossa Y on mahdollisesti substituoitu, tyydytetty, osittain tyydytetty tai aromaattinen kuusijäseninen heterosyklisk grupp, tai karbocyklisk aromaattisk grupp, jolloin heterosykliska grupperna voivat innehålla 1-3 heteroatomer från gruppen N, O och S, X är en bindning, O, S eller NR'', i vilken R'' är väte eller lägre alkyl med 1-4 C-atomer, acyl, n är ett heltal 0-6, och R' och R'' är väte eller lägre alkyl med 1-4 C-atomer, inklusive föreningarnas stereoisomerer, såsom geometriska isomerer och optiskt aktiva isomerer, samt farmakologiskt acceptabla salter.

Nya farmakologiskt aktiva metylenbisfosfonater med formeln

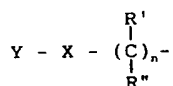


i vilken formel

R¹, R², R³ och R⁴ är oberoende av varandra rak eller grenad, eventuellt omättad C₁-C₁₀-alkyl, eventuellt omättad C₃-C₁₀-cykloalkyl, aryl, aralkyl, silyl SiR₃ eller väte, varvid i formeln I åtminstone en av grupperna R¹, R², R³ och R⁴ är väte och minst en av grupperna R¹, R², R³ och R⁴ är skild från väte,

Q¹ är väte, hydroxyl, halogen, amino NH₂ eller OR', i vilken R' är C₁-C₄-lägre alkyl eller acyl,

Q² är gruppen



i vilken Y är eventuellt substituerad, mättad, delvis mättad eller aromatisk heterocyklisk grupp med 6 medlemmar, eller en karbocyklisk aromatisk grupp, varvid de heterocykliska grupperna kan innehålla 1-3 heteroatomer från gruppen N, O och S, X är en bindning, O, S eller NR'', i vilken R'' är väte eller lägre alkyl med 1-4 C-atomer, acyl, n är ett heltal 0-6, och R' och R'' är väte eller lägre alkyl med 1-4 C-atomer, inklusive föreningarnas stereoisomerer, såsom geometriska isomerer och optiskt aktiva isomerer, samt farmakologiskt acceptabla salter.

Menetelmä uusien farmakologisesti käyttökelpoisten metyleenibisfosfonihappojohdannaisten valmistamiseksi

Keksintö koskee menetelmää uusien metyleenihäileen substituoitujen metyleenibisfosfonihappojohdannaisten, erityisesti uusien, metyleenihäileen substituoitujen bisfosfoniesterihappojen ja -esterisuolojen, valmistamiseksi.

Useissa julkaisuissa on kuvattu metyleenibisfosfonihappoja, niiden suoloja tai joitakin tetraestereitä, mutta vain harvoja mainintoja on vastaavista vajaaestereistä, tri-, di- ja monoestereistä.

Patenteissa US 4,447,256 ja DE 28 31 578 (Suzuki et al.) kuvataan menetelmä joidenkin pyridyyliaminometyleenibisfosfonihappojen tetraetyyliestereiden valmistamiseksi. Patenttien mukaan yhdisteitä voidaan käyttää herbisideinä, sen sijaan yhdisteiden lääkkeellisestä vaikutuksesta ei löydy mainintaa.

Patentissa EP 337 706 (Isomura et al.) on kuvattu sellaisen syklo- tai heterosyklosubstituoitujen aminometyleenibisfosfonihappojen tetraestereiden valmistus, joissa rengassubstituentti on joko osittain tai täysin tyydyttynyt.

Patentissa EP 282 320 (Sakamoto et al.) on kuvattu joidenkin isoksatsolyyli-substituoitujen aminometyleenibisfosfonihappojen tetra-alkyyliestereiden valmistus sekä kahden vajaaesterin valmistus.

Patentissa EP 298 553 (F.H. Ebetino) on kuvattu metyleenihäileen substituoitujen metyleenifosfonoalkyylifosfinaattien valmistus.

Metyleenibisfosfonihappojen tetraestereiden valmistusta on

kuvattu myös julkaisuissa: 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 ja Phosphorus, Sulfur and Silicon 42, 73 (1989), EP-patenttihakemus 221 611.

Keksinnön mukaisesti on havaittu, että uudet substituoidut metyleenibisfosfonihappojen vajaaesterit ja niiden suolat ovat monessa tapauksessa ominaisuuksiltaan parempia kuin vastaavat bisfosfonihapot ja -suolat johtuen niiden paremmasta kinetiikasta ja käytettävyydestä, niiden kyvyn osallistua kompleksinmuodostajina elimistön aineenvaihdunnan säätämiseen ollessa säilynyt.

Ne soveltuvat hyvin kalsiumin ja muiden, etenkin kaksiarvoisten metallien aineenvaihduntaan liittyvien häiriöiden hoitoon. Niitä voidaan käyttää sekä tukirankosysteemin sairauksien, etenkin luunmuodostumis- ja purkautumishäiriöiden, kuten osteoporoosin ja Paget'n taudin, että myös pehmytkudosten sairauksien, kuten saostumis-, mineralisointumistilojen ja luutumishäiriöiden hoitoon.

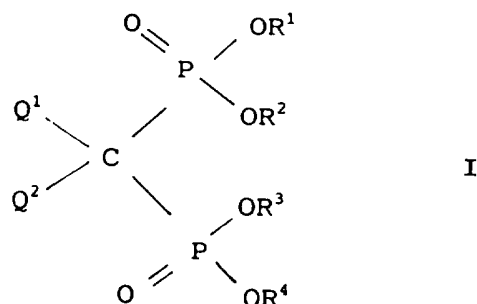
Toisaalta pyrofosfaatin analogeina uudet substituoidut metyleenibisfosfonihappojohdannaiset samoin soveltuvat elimistön (pyro)fosfaatin toimintojen häiriöiden hoitoon, mukaanlukien ne toiminnot, joissa aktiivinen, mutta häiriölle altis tai väärin toimiva orgaaninen osa on liittyyneenä (pyro)fosfaattiin tai vaikuttaa metallikompleksina tai viimeksimainittujen yhdistelmänä.

Uudet bisfosfonaatit säätelevät joko suoraan tai välillisen mekanismin kautta sekä elimistön nesteissä vapaina olevaa että kudoksiin sitoutuvaa, kudoksissa toimivaa ja niistä vapautuvaa kationien ja/tai pyrofosfaattiyhdisteiden laatua ja määrää. Täten ne kykenevät säätelemään solujen aineenvaihduntaa, kasvamista ja tuhoutumista. Tällä perusteella niillä on käyttöä esim. luussa esiintyvän syövän ja sen

etäispesäkkeiden, ektooppisten kalsifikaatioiden, virtsaki-
vitaudin, nivelreuman, luutulehdusten ja -rappeumien
hoidossa.

Uusille substituoiduille metyleenibisfosfonaateille on
tyypillistä selektiivinen haluttu ja kontrolloitu vaikutus,
merkiten parempaa terapeutista indeksia.

Keksinnön kohteena ovat uudet metyleenibisfosfonihap-
pojohdannaiset, joiden yleinen kaava I on

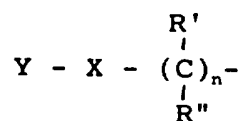


jossa kaavassa

R^1 , R^2 , R^3 ja R^4 ovat toisistaan riippumatta suora tai
haarautunut, mahdollisesti tyydyttymätön C_1 - C_{10} -alkyyli,
mahdollisesti tyydyttymätön C_3 - C_{10} -sykloalkyyli, aryyli,
aralkyyli, silyyli SiR_3 tai vety, jolloin kaavassa I
ainakin yksi ryhmistä R^1 , R^2 , R^3 ja R^4 on vety ja ainakin
yksi ryhmistä R^1 , R^2 , R^3 ja R^4 on muu kuin vety,

Q^1 on vety, hydroksyyli, halogeeni, amino NH_2 , tai OR_1 ,
jossa R_1 on C_1 - C_4 -alkyyli tai asyyli,

Q^2 on ryhmä



jossa Y on mahdollisesti substituoitu, tyydytetty, osittain

tyydytetty tai aromaattinen kuusijäseninen heterosyklinen ryhmä, jolloin heterosykliset ryhmät voivat sisältää 1-3 heteroatomia ryhmästä N, O ja S, X on sidos, O, S tai NR'', jossa R'' on vety tai 1-4 C-atomia sisältävä alempi alkyyli, asyyli, n on kokonaisluku 0- 6, ja R' ja R'' ovat vety tai 1-4 C-atomia sisältävä alempi alkyyli,

mukaanlukien yhdisteiden stereoisomeerit, kuten geometriset isomeerit ja optisesti aktiiviset isomeerit, sekä näiden yhdisteiden farmakologisesti hyväksyttävät suolat.

Ryhmät R¹, R², R³ ja R⁴ ovat toisistaan riippumatta suora tai haarautunut alkyyli-, alkenyyli- tai alkynyyli-ryhmä ja sisältävät 1-10, vastaavasti 2-10 hiiliatomia, edullisesti 1-7, vastaavasti 2-7 ja edullisimmin 1-4, vastaavasti 2-4 hiiliatomia.

Mahdollisesti tyydyttymätön sykloalkyyli on 3-10 hiiliatomia sisältävä sykloalkyyli tai sykloalkenyyli, mieluummin kuitenkin syklopropyyli, -butyyli, -pentyyli, tai heksyyli.

Aryyli tai aralkyyli ryhminä R¹, R², R³ ja R⁴ tarkoittavat mahdollisesti C₁-C₄-alempialkyyllillä, -alempialkoksilla tai halogeenilla substituoitua monosyklistä aryyliä tai aralkyyliä, kuten fenyyliä ja bentsyyliä, mieluummin kuitenkin substituoimatonta fenyyliä tai bentsyyliä. Halogeeni on fluori, kloori, bromi tai jodi.

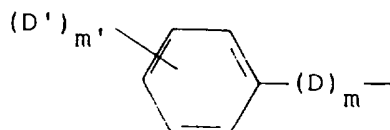
Asyyli on alkyyli-, aryyli- tai aryylialkyylikarbonyyli jossa alkyyli sisältää 1-4 hiiliatomia, ja aryyli ja aralkyyli tarkoittaa samaa kuin edellä.

Silyyliryhmässä SiR₃ ryhmä R on alempialkyyli jossa on 1-4 hiiliatomia, ja on erityisesti metyyli, etyyli, isopropyli, butyyli, tert-butyli tai se on fenyyli tai R-

substituoitu fenyyli, jolloin myös alempien alkyylien ja fenyylien eri yhdistelmät tulevat kysymykseen, kuten dimetyyli-tert-butyli, metyyliidi-isopropyli-, dimetyyli-fenyyli, dietyylifenyyli, metyyli-tert-butyylifenyyli-, di-isopropyli-(2,6-dimetyylifenyyli).

Heteroaromaattisena vastaavasti tyydytettynä heterosyklisenä ryhmänä Y tulevat kysymykseen typpi-, happi- ja/tai rikkipitoiset kuusijäseniset tyydyttymättömät rengasryhmät, kuten pyridiini, pyrimidiini, pyratsiini, pyridatsiini, oksatsiini, tiatsiini, triatsiini sekä vastaavat tyydyttyneet ryhmät, kuten piperidiini, piperatsiini, morfoliini, oksatiaani, ditiaani, tiomorfoliini jne. Heterosykliset ryhmät voivat olla substituoituja kuten jäljempänä on mainittu aryyliille ja aralkyyliille.

Monosyklistä aryyliä ja aralkyyliä voidaan havainnollistaa kaavalla



jossa ryhmät D' tarkoittavat toisistaan riippumatta C₁-C₄-alkyyliä, -alkoksia, halogeenia tai nitroa, m' on kokonaisluku 0-3 ja m on kokonaisluku 0-6, ja D tarkoittaa suoraa tai haarautunutta C₁-C₆-alkyleeniä, -alkenyleeniä, tai -alkynyleeniä. Halogeeni on kloori, bromi, fluori tai jodi.

Kaavan I mukaisten yhdisteiden suoloja ovat erityisesti niiden suolat farmaseuttisesti hyväksyttävien emästen

kanssa, kuten metallisuolat, esimerkiksi alkalimetallisuolat, erityisesti litium-, natrium- ja kaliumsuolat, maa-alkalimetallisuolat, kuten kalsium- ja magnesiumsuolat, kupari-, alumiini- tai sinkkisuolat, sekä ammoniumsuolat, ammoniakin tai primääristen, sekundääristen ja tertiääristen sekä alifaattisten ja alisyklisten että aromaattisten amiinien kanssa, sekä kvaternääriset ammoniumsuolat, kuten halidit, -sulfaatit ja -hydroksidit, suolat aminoalkoholien kanssa, kuten etanoli-, dietanoli- ja trietanoliamiinit, tris(hydroksimetyyli)aminometaani, 1- ja 2-metyyli- ja 1,1-1,2- ja 2,2-dimetyyliaminoetanolit, N-mono- ja N,N-dialkyyliaminoetanolit, N-(hydroksimetyyli- ja etyyli)-N,N-etaanidiamiinit, sekä aminokruunueetterit ja -kryptaatit, sekä heterosykliset ammoniumsuolat, kuten atsetidinium-, pyrrolidinium-, -piperidinium-, -piperatsinium-, morfolinium-, pyrrolium-, imidatsolium-, pyridinium-, pyrimidinium-, kinolinium- jne. suolat.

Hyviä tuloksia on saatu seuraavilla keksinnön mukaisilla mono- tai dimetyyli-, mono- tai dietyyli-, mono- tai diisopropyyliestereillä, joissa Q¹ on vety ja Y on substituimaton tai metyyli-substituoitu pyridiini tai piperidiini, n on 0, ja X on NH, tai S, ja erityisen hyviä tuloksia on saatu seuraavilla yhdisteillä:

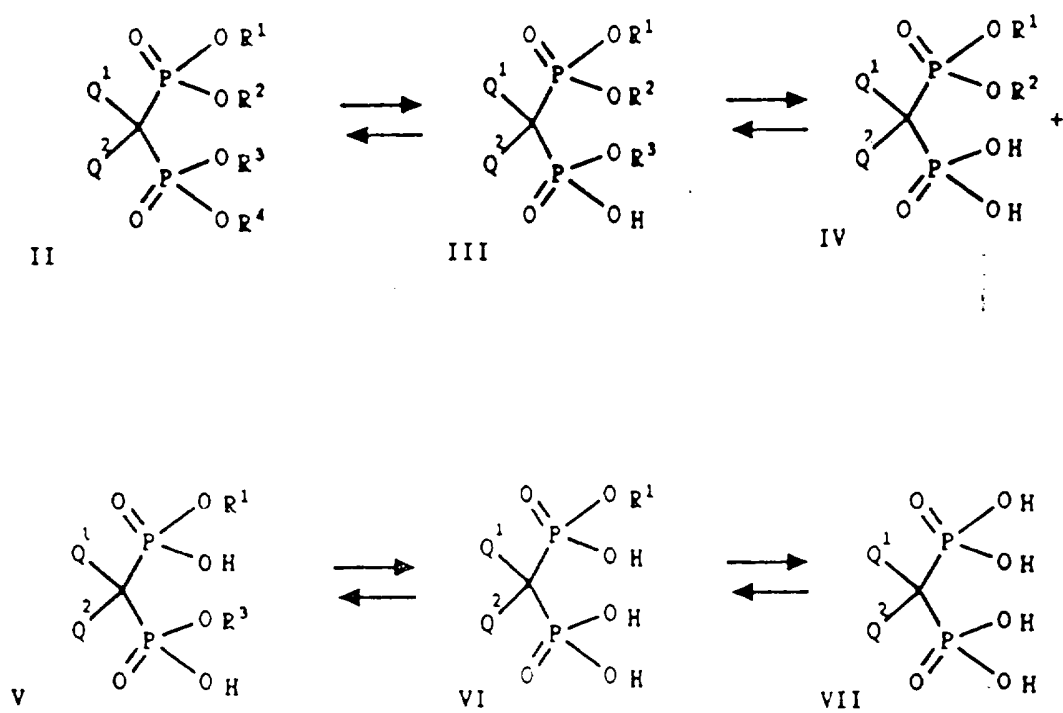
[[[(6-metyyli-2-pyridinyyli)amino]metylideeni]bisfosfonihapon P,P'-dietyyliesteri,
 [[[(2-pyridinyyli)amino]metylideeni]bisfosfonihapon P,P'-dietyyliesteri,
 [[[(2-pyridinyyli)amino]metylideeni]bisfosfonihapon P,P'-dietyyliesteri,
 [[[(3-metyyli-2-pyridinyyli)amino]metylideeni]bisfosfonihapon P,P'-dietyyliesteri,
 [[[(4-metyyli-2-pyridinyyli)amino]metylideeni]bisfosfonihapon P,P'-dietyyliesteri,
 [[[(2-pyridinyyli)tio]metylideeni]bisfosfonihapon monoisopropyyliesteri,

Keksinnön mukainen menetelmä kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi on esitetty oheisissa patenttivaatimuksissa.

Erään menetelmän mukaan yhdisteet valmistetaan kaavaa I vastaavien tetraestereiden valikoivalla hydrolyysillä. Tällöin lähdetään tetraesteristä, jossa ryhmät R^1 - R^4 ja Q^1 ja Q^2 ovat kuten edellä on esitetty ja hydrolysoidaan tämä portaittain triesteriksi III, diesteriksi IV ja V ja monoesteriksi VI. Tarvittaessa vajaaesteri tai tämän suola voidaan eristää ja puhdistaa uuttamalla, fraktiokiteytyksellä tai kromatografisesti sekä haluttaessa voidaan vapaa happo muuttaa suolaksi tai suola vapaaksi hapoksi.

Tämä reaktio on esitetty oheisessa kaaviossa 1 (reaktio tapahtuu ylemmän nuolen suunnassa).

Figure 1



Tetraestereiden II hydrolyysi voidaan saada aikaan sekä happo- että emäskäsittelyllä, termisesti lohkaisemalla ja joissakin tapauksissa myös vedellä, alkoholeilla tai muilla neutraaleilla tai ei-neutraaleilla trans-alkylaatio, -silylointi tai -arylointireagensseilla. Hydrolyysi tapahtuu edullisesti lämpötila-alueella 10 - 150° C. Edullisia happoja ovat tavalliset hapot kuten suolahappo, rikkihappo, fosforihappo ja Lewis-hapot, kuten booritrifluoridieteraatti, titaanitetrakloridi jne. sekä useat orgaaniset hapot kuten oksaalihappo, muurahaishappo, etikkahappo ja muut karboksyylihapot, metaanisulfonihappo ja muut sulfonihapot kuten tosyylihappo, edelleen kloori- ja fluorisubstituoidut karboksyyli- ja sulfonihapot, kuten trikloorietikkahappo ja trifluorimetaanisulfonihappo, sekä näiden vesiliuokset.

Edullisia emäksiä ovat alkali- ja ammoniumhydroksidit ja ammoniakki ja näiden vesiliuokset sekä monet amiinit, kuten primääriset, sekundääriset ja tertiääriset amiinit, kuten esimerkiksi dietyyli-, trietyyli-, di-isopropyyli- ja tributyyliamiini, aniliini, N- ja N,N-alkyyli-substituoidut aniliinit ja heterosykliset amiinit kuten pyridiini, morfoliini, piperidiini, piperatsiini jne. ja hydratsiinit kuten N,N-dimetyylihydratsiini.

Edelleen voidaan käyttää kiinteään kantajaan sidottuja happoja ja emäksiä kuten Amberliteja, joko orgaanisen liuottimen tai veden tai eri liuotinseoksien läsnäollessa tai ilman sellaista.

Myös käsittelemällä eräillä alkalimetalleilla, kuten natriumilla ja litiumilla, tai sopivilla epäorgaanisilla suoloilla kuten natriumjodidilla, litiumbromidilla, ammoniumkloridilla ja NaBr/PTC:llä, voidaan esteriryhmä muuttaa vastaavaksi suolakseen kuten natrium-, ammonium- ja litiumsuolaksi.

Terminen lohkaus tapahtuu yleensä lämpötilassa 100-400 °C,

yleensä kuitenkin enintään 250 °C:n lämpötilassa. Sopivan katalysaattorin, kuten hapon tai happoliuoksen tai kvaternäärisen ammoniumsuolan läsnäolo mahdollistaa reaktion tapahtumisen nopeammin ja alemmassa lämpötilassa. Eräät aktiiviset substituentit, kuten bentsyyli ja allyyli, voidaan poistaa katalyyttisellä pelkistyksellä tai elektrolyyttisesti.

Liukoisuuden parantamiseksi ja reaktiolämpötilan säätämiseksi reaktioissa voidaan käyttää apuliuottimina orgaanisia, inerttejä liuottimia, kuten hiilivetyjä, alempia alkoholeja ja stabiileja ketoneja ja estereitä, alkyylihalideja, kuten kloroformia, dikloorimetaania ja -etaania, eettereitä, kuten dioksaania, dimetoksietaania, diglyymiä, asetonitriiliä jne.

Kun kaavan II mukaisessa tetraesterissä ryhmät R^1 - R^4 ovat samoja, hydrolyysi etenee vaiheittain, jolloin se keskeytetään halutun vajaaesterin pitoisuuden ollessa suurimmillaan.

Tietyn vajaaesterirakenteen valmistamiseksi on edullista käyttää sellaista kaavan II mukaista tetraesteriä, jossa esteriryhmät eivät ole samanlaisia, vaan hydrolysoitumisnopeuteen nähden erilaisia. On esimerkiksi havaittu, että alkyyli- ja silyyliestereiden hydrolysoitumisnopeus riippuu rakenteesta seuraavasti:

silyyli > tert > sek > prim

Myös alkyyli- ja silyylisubstituentin kokoa ja muotoa sekä elektronisia tekijöitä muuntelemalla voidaan vaikuttaa hydrolysoitumisnopeuteen. Usein voidaan suorittaa vaihtoesteröinti eri esterikohtien portaittaisen hydrolysoitumisen muuttamiseksi. Etenkin metyyliesteri voidaan edullisesti muuttaa vastaavaksi hapoksi silyyliesterin kautta.

Puhtaita vajaaestereitä voidaan siten edullisesti valmistaa selektiivisesti hydrolysoimalla kaavan I mukaisia sekaestereitä, joita valmistettaessa on huomioitu hydrolyysin kannalta edulliset esteriryhmät.

Myös muita lähinnä fosfaatti- ja monofosfonaattikemiasta tunnettuja selektiivisiä hydrolyysireaktioita voidaan käyttää.

Hydrolyysin edistymistä voidaan seurata esimerkiksi kromatografisesti tai ^{31}P -NMR-spektroskopian avulla. Reaktio voidaan keskeyttää halutun vajaaesterin pitoisuuden ollessa suurimmillaan ja tuote voidaan eristää reaktioseoksesta joko vapaana happona tai suolana saostamalla, uuttamalla tai kromatografisesti, ja muuttaa suolamuoto vapaaksi hapoksi tai vapaa happo suolakseen.

Tämän keksinnön mukaiset yhdisteet voidaan valmistaa myös bisfosfonihappoja valikoivasti esteröimällä edellä esitetyn reaktiokaavion 1 mukaisesti (reaktio etenee alemman nuolen suunnassa).

Lähtöaineena voidaan tällöin käyttää kaavan VII mukaista tetrahappoa ($\text{R}^1\text{-R}^4 = \text{H}$), joka voi olla vapaa happo tai suola, kuten metalli- tai ammoniumsuola, tai vastaavaa fosfonihappotetrakloridia, sekä tavoitteesta riippuen 1-4 ekvivalenttia haluttua alifaattista tai aromaattista alkoholia, tai vastaavia aktivoituja alkylointi-, silylointi- ja arylointireagensseja, kuten ortoestereitä, keteeniasetaaleja ja muita sopivia alkyyli-, silyyli- ja aryyli-ryhmien siirtoreagensseja, kuten diatsoyhdisteet, aktiiviset karboksyylihappoesterit, sulfaatit jne.. Reaktio suoritetaan yleensä vedettömissä olosuhteissa, edullisesti lämpötila-alueella 0-150 °C, tai inerttiä apuliuotinta käytettäessä, tämän kiehumislämpötilassa.

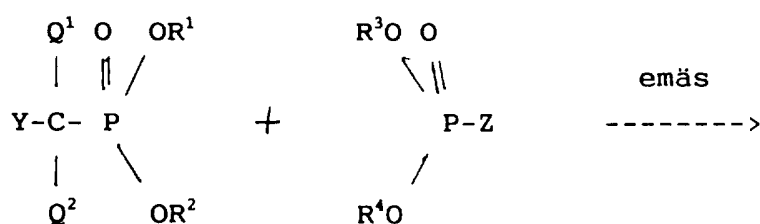
Estereitä II - IV voidaan myös valmistaa bisfosfonaat-

tianionin, usein ammoniumsuolan, ja orgaanisen halidin tai sulfonaatin välisellä nukleofiilisellä substituutioreaktiolla, tai fosfonihapporyhmän ja sopivan alkoholin tai fenolin kondensaatioreaktiolla käyttämällä veden lohkaisureagensseja kuten karbodi-imidit.

Puhtaita vajaaestereitä, myös sekaestereitä, voidaan siten valmistaa esteröimällä selektiivisesti ja tarvittaessa vaiheittain kaavan VII mukaisia tetrahappoja. Myös muita lähinnä fosfaatti- ja monofosfonaattikemiasta tunnettuja selektiivisiä esteröintireaktioita voidaan soveltaa.

Esteröintireaktioiden edistymistä voidaan seurata esim. kromatografisesti tai ^{31}P -NMR:n avulla ja reaktio keskeytetään halutun vajaaesterin pitoisuuden ollessa suurimmillaan sekä eristetään tämä reaktioseoksesta saostamalla, uuttamalla tai kromatograafisesti ja haluttaessa muutetaan saatu suolamuoto vapaaksi hapoksi tai vapaa happo suolakseen.

Keksinnön mukaisia vajaaestereitä voidaan myös valmistaa rakentamalla P-C-P-runko osistaan,



jolloin

kaaviossa Y on vety, hydroksi tai halogeeni tai muu lähtevä ryhmä, Z on halogeeni, asyylioksi, sulfonyylioksi, alkoksi tai aryylioksi, ja $\text{R}^1\text{-R}^4$ ja Q^1 ja Q^2 tarkoittavat samaa kuin edellä, tai Q^1 ja Q^2 ovat kaksoissidoksellinen happi tai iminoryhmä. Emäksenä voidaan käyttää esimerkiksi natriumhydridiä, butyyllilitiumia tai litiumdi-isopropyyliamidia. Lähtöaineessa mahdollisesti vapaat happokohdat (jokin ryhmistä $\text{R}^1\text{-R}^4 = \text{H}$) on neutraloitava riittävällä määrällä

emästä ennen kytkentää. Samoin on ryhmissä Q^1 ja Q^2 olevat aktiiviset kohdat neutraloitava tai ko. aktiivinen kohta suojattava suojaryhmällä.

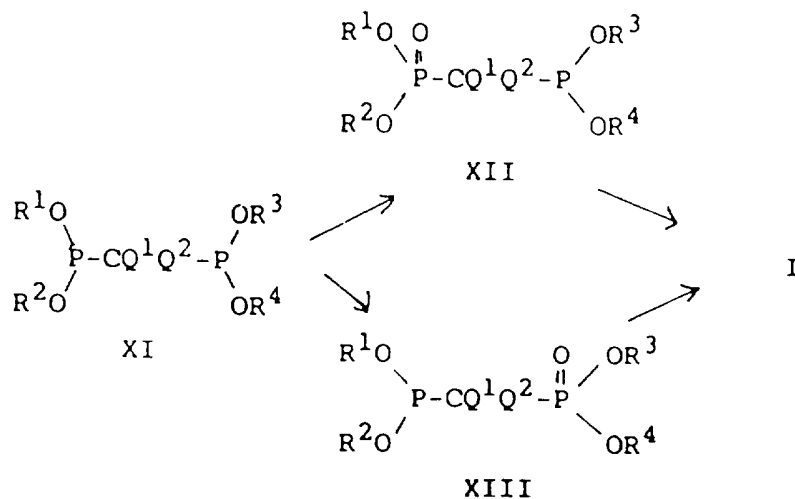
Myös Michaelis-Arbuzovin reaktiota voidaan käyttää, jolloin toisena reagoivana yhdisteenä on fosfiitti, tai Michaelis-Beckerin reaktiota, jolloin Z on vety.

Tiettyissä tapauksissa ryhmä Q^1 voidaan saada vaihtoreaktiolla, tai hapetus- tai pelkistysreaktiolla, esimerkiksi hydroksyyli voidaan saada vedystä, halogeenista tai aminosta, aminoryhmä voidaan saada halogeenista tai hydroksyyllistä, ja vety voidaan saada halogeenista, ja halogeeni voidaan saada vedystä.

Q^2 voidaan myös tuoda molekyyliin joko bisfosfonaattikarbanionin tai vastaavan C-halogeeni- tai muu lähtevä ryhmämuodon reaktiolla, jolloin Q^2 -reagenssi on ω -lähtevä ryhmäsubstituoitu, tai vastaavasti ω -karbanioini.

Keksinnön mukaisia yhdisteitä voidaan myös valmistaa soveltamalla EP-patenttihakemuksen 0 221 611 kuvattua Micael-additiota alkylideenifosfonaatteihin.

Keksinnön mukaisia estereitä voidaan myös valmistaa alemmalla hapetusasteilla olevista P-C-P-rakenteista hapettamalla.



jolloin kaavoissa $R^1 - R^4$ ja Q^1 ja Q^2 merkitsevät samaa kuin edellä, ja jolloin fosfoniittirakenne voi esiintyä tasapainossa vetyfosfonaattirakenteen kanssa. Hapettavina aineina tulevat kysymykseen kaikki tavalliset hapettimet, tai niiden liuokset, kuten vetyperoksidi, perhalogeeniyhdisteet, perhapot, permanganaatti jne.

Keksinnön mukaisia bisfosfonihapon vajaaestereitä voidaan myös valmistaa muista vajaaestereistä suorittamalla intra- tai intermolekulaarinen vaihtoreaktio.

Edellä mainituissa reaktioissa lähtöaineina käytetyt tetraesterit II ja vastaavat tetrahapot IV voidaan valmistaa tunnetuilla, kirjallisuudessa esitetyillä menetelmillä syntetisoimalla P-C-P runko osistaan, esimerkiksi edellä mainittua Michaelis-Becker-, Michaelis-Arbuzov- tai karbanionien reaktiota, myös vaiheittain, jolloin R^1-R^4 voidaan valita ja edullisesti tuoda bisfosfonaatin osiksi halutun vajaaesterin rakennetta ajatellen, käyttäen, ja sopivasti substituomalla tätä runkoa tai siitä saatua anionia, esimerkiksi alkylointi- tai additioreaktiolla.

N-substituoitujen (aminometylideeni)bisfosfonihappojen tetraestereitä voidaan valmistaa antamalla aminosubstituoidun yhdisteen reagoida alkyliortoformiaatin kanssa ja edelleen välituotteena saadun iminoetterijohdannaisen reagoida dialkyylifosfiitin kanssa joko sellaisenaan tai puhdistettuna.

N-substituoituja (aminoalkylideeni)bisfosfonihappojen estereitä voidaan myös valmistaa esimerkiksi alkenyylibisfosfonihappoestereiden ja amniojohdannaisten välisellä reaktiolla, tai substituomalla sopivasti (alkylideeni)bisfosfonihappojen estereitä.

O-substituoitujen (oksialkylideeni)bisfosfonihappojen tetraestereitä voidaan valmistaa esimerkiksi antamalla sopivien dikloorialkyyliettereiden reagoida trialkyylifosfiitin kanssa ja näin saatujen dialkyyli-(kloorialkoksime-tyyli)fosfonaattien edelleen reagoida natriumdialkyylifosfiitin kanssa.

(Tiometylideeni)bisfosfonaatteja voidaan valmistaa sopivas-ti disulfidin ja metyleenibisfosfonaattianionin välisellä reaktiolla.

Valmistetut tetraesterit voidaan tarvittaessa muuttaa vaihtoreaktioilla sopiviksi muiksi tetraestereiksi halutun vajaaesterin valmistusta ajatellen. Tällöin ryhmät OR^1-OR^4 voidaan vaihtaa suoraan tai vastaavan fosfonokloridin kautta tai muita tunnettuja menetelmiä käyttäen.

Optisesti aktiiviset vajaaesterit voidaan valmistaa parhaiten käyttämällä tunnettuja optisesti aktiivisia yhdisteitä, kuten optisesti aktiivisia alkoholeja, ylläku-vattujen lähtöaineiden, välivaiheiden ja lopputuotteiden valmistuksessa, tai vaihtoreaktioissa.

Keksinnön mukaisten yhdisteiden ominaisuuksia on testattu seuraavissa koesysteemeissä.

Määritettiin yhdisteiden paratyroidihormonin stimuloimaa luuresorptiota estävää aktiviteettia in vitro hiiren pääkallonluissa, sekä retinoidi-indusoidun luuresorption estymistä in vivo rotissa, joista kilpirauhanen ja lisäkilpirauhanen oli poistettu (Reynolds & Dingle (Calc Tiss Res 1970; 4:339, sekä Trechsel et al. (J Clin Invest 1987; 80:1679)).

Taulukko 1: Antiresorptiivinen aktiviteetti

Resorption estyminen (%)

	100 μ M	150 μ mol/kg
	in vitro	in vivo
Klodronaatti	43	64
[[(3-metyyli-2-pyridinyyli) amino]- metylideeni]bisfosfonaatti	51	ND
[[(2-pyridinyyli) amino]- metylideeni]bisfosfonaatti	56	>100
P,P'-dietyyli-[[(3-metyyli-2- pyridinyyli) amino]- metylideeni]bisfosfonaatti	43	66
P,P'-dietyyli-[[(2-pyridinyyli) amino]- metylideeni]bisfosfonaatti	33	65
monoisopropyyli-[[(2-pyridinyyli) tio]- metylideeni]bisfosfonaatti	50	87

ND = Ei määritetty

Taulukosta ilmenee keksinnön mukaisten yhdisteiden paremmuus, erityisesti parempi suhteellinen in vivo-antiresorptiivinen aktiivisuus, kun otetaan huomioon että ne eivät sitoudu hydroksiapatiittiin, vaikka estävätkin kiteiden kasvun. Niillä saavutetaan parempi terapeutinen indeksi, sivuvaikutuksia ollessa vähemmän.

Kaavan I mukaisia substituoitujen bisfosfonihappojen vajaaestereitä voidaan käyttää lääkeaineina sellaisenaan tai farmakologisesti sopivina suoloinaan kuten alkali- tai ammoniumsuoloina. Nämä suolat voidaan valmistaa antamalla esterihappojen reagoida vastaavien epäorgaanisten tai orgaanisten emästen kanssa. Reaktio-olosuhteista riippuen esterisuolat voivat syntyä myös suoraan edellä mainituissa reaktioissa.

Tämän keksinnön mukaisia uusia yhdisteitä I voidaan antaa enteraalisesti tai parenteraalisesti. Kysymykseen tulevat kaikki tavalliset annostustavat, kuten tabletit, kapselit, rakeet, siirapit, liuokset, implantaatit ja suspensiot. Myös kaikkia valmisteen teon, liuotuksen ja annostelun apuaineita sekä stabilointi-, viskositeetinsäätö- ja dispergointiaineita että puskureita voidaan käyttää.

Tällaisia lisäaineita ovat mm tartraatti- ja sitraattipuskurit, alkoholi, EDTA ja muut myrkyttömät kompleksinmuodostajat, kiinteät ja nestemäiset polymeerit sekä muut steriilit kantaja-aineet, tärkkelys, laktoosi, manniitti, metyylliselluloosa, talkki, piihapot, rasvahapot, gelatiini, agar-agar, kalsiumfosfaatti, magnesiumstearaatti, eläin- ja kasvirasvat sekä haluttaessa maku- ja makeutusaineet. Annostelu riippuu monista seikoista esim. annostelutavasta, lajista, iästä ja yksilöllisestä tilasta. Päivittäiset annokset ovat noin 0,1 - 1000 mg, useimmissa tapauksissa 1 - 100 mg henkilöä kohti, ja ne voidaan nauttia kerralla tai jaettuna useampaan annokseen. Seuraavassa esitetään esimerkkejä tyyppillisestä kapselistä ja tablettista:

<u>Kapseli:</u>	mg/kaps.
Vaikuttava-aine	10,0 mg
Tärkkelys	20,0 mg
Magnesiumstearaatti	1,0 mg

<u>Tabletti:</u>	
Vaikuttava-aine	40,0 mg
Mikrokiteinen selluloosa	20,0 mg
Laktoosi	67,0 mg
Tärkkelys	10,0 mg
Talkki	4,0 mg
Magnesiumstearaatti	1,0 mg

Lääkkeellistä käyttöä varten voidaan valmistaa myös intramuskulaarisesti tai parenteraalisesti annosteltava valmiste, esim. infuusiokonsentraatti, joissa apuaineina voidaan käyttää esim. steriiliä vettä, fosfaattipuskuria, NaCl, NaOH tai HCl tai muita tarkoitukseen sopivia tunnettuja farmaseuttisia apuaineita.

Keksinnön mukaiset esterihappomuotoiset yhdisteet ovat nesteitä tai vahamaisia, useimmissa tapauksissa orgaanisiin liuottimiin ja joissain tapauksissa veteen liukenevia aineita. Esterisuolet ovat kiinteitä, kiteisiä tai tyyppillisesti jauhemaaisia, useimmiten hyvin veteen, joissain tapauksissa orgaanisiin liuottimiin liukenevia, mutta vain tietyt rakennetyypit kaikkiin liuottimiin vähäliukoisia aineita. Yhdisteet ovat hyvin stabiileja, myös neutraaleissa liuoksissaan huoneen lämpötilassa.

Yhdisteiden rakenne voidaan helposti varmentaa ^1H -, ^{13}C - ja ^{31}P -NMR-spektroskopialla ja FAB-massaspektrometrialla tai silyloituina EI-massaspektrometrialla. Pitoisuus- ja epäpuhtaustutkimuksiin on ^{31}P -NMR-spektroskopia erittäin sovelias (85 % H_3PO_4 , $\delta = 0$). Samoin polaarisisille yhdisteille sellaisenaan voidaan käyttää ioninvaihto- ja ekskluusio-HPLC:tä ja tetraestereille ja silyloiduille esterihappojohdannaisille GLC:tä tai GC/MS:ää. Aineista määritettiin erikseen natrium ja muut metallit sekä tutkittiin mahdollinen kidevesipitoisuus. Amiinisuoloista määritettiin tyyppi.

Seuraavat esimerkit havainnollistavat keksintöä sitä missään muodossa rajoittamatta.

Lähtöaineiden valmistus

Esimerkki A

[[(3-Metyyli-2-pyridinyyli)amino]metylideeni]bisfosfonihapon tetraetyyliesterin valmistus

2-Amino-3-metyylipyridiinin (0,2 mol), trietyyliortoformiaatin (0,24 mol) ja dietyylifosfiitin (0,42 mol) seosta kuumennettiin 150° C:ssa 30 minuuttia, jonka jälkeen tislattiin reaktiossa muodostunut etanoli pois. Seos jäähdytettiin ja raakatuote puhdistettiin kromatograafisesti (eluenttina metanoli-dikloorimetaani, 1:1). Saanto 37 g (49 % ; 31-P NMR 18,86 ppm; CDCl₃).

Vastaavasti voidaan valmistaa:

[[(4-metyyli-2-pyridinyyli)amino]metylideeni]bisfosfonihapon tetraetyyliesteri 2-amino-4-metyylipyridiinistä (31-P NMR 18,60 ppm; CDCl₃).

[[(6-Metyyli-2-pyridinyyli)amino]metylideeni]bisfosfonihapon tetraetyyliesteri 2-amino-6-metyylipyridiinistä (31-P NMR 18,75 ppm; CDCl₃).

[[(2-Pyridinyyli)amino]metylideeni]bisfosfonihapon tetraetyyliesteri 2-aminopyridiinistä (31-P NMR 18,62 ppm; CDCl₃).

[[(2-Pyridinyyli)amino]metylideeni]bisfosfonihapontetraetyyliesteri 2-aminopyridiinistä (31-P NMR 16,00 ppm; CDCl₃).

[[(4-Pyridinyyli)amino]metylideeni]bisfosfonihapon tetraetyyliesteri 4-aminopyridiinistä.

Esimerkki B

[2-(2-Pyridinyyli-1-hydroksietylideeni]bisfosfonihapon tetrametyyliesterin valmistus

Trimetyylifosfiitin (0,1 mol) ja dimetyylifosfiitin (0,1 mol) kloroformiliuokseen lisättiin 0° C:ssa hitaasti (2-pyridinyyli)asetyylikloridia (0,1 mol) kloroformiin liuotettuna. Seosta kuumennettiin 80° C:ssa 10 tuntia. Liuotin haihdutettiin alennetussa paineessa, ja tuote puhdistettiin flash-kromatografialla (eluentti metyleenikloridi-metanoli 1:1). Saanto 14 g (41 %).

Vastaavasti voidaan valmistaa

[2-(3-Pyridinyyli)-1-hydroksietylideeni]bisfosfonihapon tetraisopropyyliesteri.

[2-(4-Pyridinyyli)-1-hydroksietylideeni]bisfosfonihapon tetraisopropyyliesteri.

Esimerkki C

[2-(2-Pyridinyyli)etylideeni]bisfosfonihapon tetraisopropyyliesterin valmistus

Natriumhydridi (0,15 mol) lietetttiin typpiatmosfäärissä kuivaan tolueeniin, ja tetraisopropyyli-metyleenifosfonaatti (0,065 mol) lisättiin hitaasti. Liuosta sekoitettiin kunnes vedyn kehittyminen loppui. Dimetyyliformamidiin liuotettu 2-pikolyylidikloridi (0,72 mol) lisättiin hitaasti, ja liuosta refluksoitiin 12 tuntia. Liuottimet haihdutettiin ja tuote puhdistettiin flash-kromatografialla (eluenttina tolueeni-asetoni, 1:1). Saanto 58 %.

Vastaavasti voidaan valmistaa

[[(2-Pyridinyyli) tio] metylideeni] bisfosfonihapon tetrametyyliesteri 2,2'-dipyridinyylidisulfidista (31-P NMR 23,26 ppm; CDCl_3).

[[(2-Pyridinyyli) tio] metylideeni] bisfosfonihapon tetraisopropyyliesteri 2,2'-dipyridinyylidisulfidista (31-P NMR 18,85 ppm; CDCl_3).

[[(4-Kloorifenyyli) tio] metylideeni] bisfosfonihapon tetraisopropyyliesteri bis(4-kloorifenyyli)disulfidista (31-P NMR 18,14 ppm; CDCl_3).

[2-(2-Pyridinyyli) etylideeni] bisfosfonihapon P,P-dimetyyli-P',P'-di-isopropyyliesteri 2-pikolyylikloridista ja P,P-dimetyyli-P',P'-di-isopropyyli-metyleenibisfosfonaatista.

[2-(3-Pyridinyyli) etylideeni] bisfosfonihapon P,P'-dimetyyli-P',P'-di-isopropyyliesteri 2-pikolyylikloridista ja P,P'-dimetyyli-P',P'-di-isopropyyli-metyleenibisfosfonaatista.

Esimerkki 1

[[(6-Metyyli-2-pyridinyyli) amino] metylideeni] bisfosfonihapon P,P-dietyyliesterin valmistus

[[(6-Metyyli-2-pyridinyyli) amino] metylideeni] bisfosfonihapon tetraetyyliesterin (0,02 mol) ja natriumjodidin (0,04 mol) asetonitriililiuokseen lisättiin hitaasti huoneen lämpötilassa klooritrimetyylisilaani (0,042 mol). Liuosta sekoitettiin 3 tuntia, jonka jälkeen liuotin haihdutettiin alennetussa paineessa. Haihdutusjäännös liuotettiin pieneen määrään lämmintä vettä, ja liuos tehtiin emäksiseksi laimealla natriumhydroksidiliuoksella. Tuote saostettiin lisäämällä etanolia (31-P NMR 11,34/22,79 ppm, $J=34,3$ Hz; D_2O).

Vastaavasti voidaan valmistaa seuraavat esterit ja niiden

natriumsuolat:

[[(2-Pyridinyyli) tio] metylideeni] bisfosfonihapon P,P-di-isopropyliesteri vastaavasta tetraisopropyliesteristä (31-P NMR 9,34/20,44 ppm, J=14,9 Hz; D₂O).

[2-(2-Pyridinyyli) etylideeni] bisfosfonihapon P',P'-di-isopropyliesteri vastaavasta P,P-dimetyyli-P',P'-di-isopropyliesteristä.

[2-(3-Pyridinyyli)-1-hydroksietylideeni] bisfosfonihapon P',P'-dietyyliesteri vastaavasta P,P-dimetyyli-P',P'-dietyyliesteristä.

[[(4-Kloorifenyyli) tio] metylideeni] bisfosfonihapon P,P-di-isopropyliesteri vastaavasta tetraisopropyliesteristä (31-P NMR 10,84/21,38 ppm, J=15,2 Hz; D₂O)

[[(6-Metyyli-2-pyridinyyli) amino] metylideeni] bisfosfonihapon P,P-dietyyliesteri vastaavasta tetraetyyliesteristä (31-P NMR 11,34/22,79 ppm, J=34,3 Hz; D₂O).

[[(4-Metyyli-2-pyridinyyli) amino] metylideeni] bisfosfonihapon P,P-dietyyliesteri vastaavasta tetraetyyliesteristä (31-P NMR 11,43/22,83 ppm, J= 35,0 Hz; D₂O).

Esimerkki 2

[[(4-Kloorifenyyli) tio] metylideeni] bisfosfonihapon monoisopropyliesterin ja sen trinatriumsuolan valmistus

[[(4-Kloorifenyyli) tio] metylideeni] bisfosfonihapon tetraisopropyliesteri (0,02 mol) liuotettiin dikloorime-taaniin ja liuokseen lisättiin hitaasti huoneen lämpötilassa bromitrimetyylisilaani (0,062 mol). Liuosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 3 tuntia, jonka jälkeen liuotin haihdutettiin alennetussa paineessa. Haihdutusjäännös

liuotettiin pieneen määrään vettä, ja liuos tehtiin emäksiseksi laimealla natriumhydroksidiliuoksella. Tuote saostettiin etanolia lisäämällä (31-P NMR 12,21/18,25 ppm, $J=9,8$ Hz; D_2O).

Esimerkki 3

[[2-Pyridyyli)tio]metylideeni]bisfosfonihapon triisopropyyliesterin ja sen natriumsuolan valmistus

[[2-pyridyyli)tio]metylideeni]bisfosfonihapontetraisopropyyliesteri (0,02 mol) liuotettiin asetonitriiliin, ja liuokseen lisättiin hitaasti kloori-tert-butyylidimetyyllisilaani (0,022 mol) asetonitriiliin liuotettuna. Liuosta sekoitettiin 60° C:ssa 4 tuntia. Liuotin haihdutettiin ja haihdutusjäännös liuotettiin pieneen määrään vettä. Liuos tehtiin emäksiseksi laimealla natriumhydroksidiliuoksella, ja tuote saostettiin lisäämällä etanolia (31-P NMR 7,78/23,76 ppm, $J=9,6$ Hz; D_2O).

Vastaavasti voidaan valmistaa seutaavat yhdisteet käyttämällä kloori-tert-butyylidimetyyllisilaanin asemesta esimerkiksi bromimetyyllisilaania (1 ekvivalentti):

[2-(2-Pyridinyyli)etylideeni]bisfosfonihapon trimetyyliesteri vastaavasta tetrametyyliesteristä.

[[4-Metyyli-2-pyridinyyli)amino]metylideeni]bisfosfonihapon trietyyliesteri vastaavasta tetraetyyliesteristä (31-P NMR 8,62/26,15 ppm, $J=25,4$ Hz; D_2O).

[2-(3-Pyridinyyli)-1-hydroksietylideeni]bisfosfonihapon tri-isopropyyliesteri vastaavasta tetraisopropyyliesteristä.

Esimerkki 4

[[(3-Metyyli-2-pyridinyyli)amino]metylideeni]bisfosfonihapon P,P'-dietyyliesterin valmistus:

[[(3-Metyyli-2-pyridinyyli)amino]metylideeni]bisfosfonihapon tetraetyyliesteri (0,015 mol) liuotettiin vesipitoiseen etanoliin ja liuokseen lisättiin väkevää natriumhydroksidiliuosta (0,05 mol). Liuosta sekoitettiin yli yön. Liuotin haihdutettiin ja haihdutusjäännöstä sekoitettiin etanolissa. Tuote suodatettiin ja kuivattiin (31-P NMR 16,60 ppm; D₂O).

Vastaavasti voidaan valmistaa:

[[(2-Pyridinyyli)amino]metylideeni]bisfosfonihapon P,P'-dietyyliesteri (31-P NMR 16,37 ppm; D₂O).

[[(4-Pyridinyyli)amino]metylideeni]bisfosfonihapon P,P'-dietyyliesteri.

[[(4-Kloorifenyyli)tio]metylideeni]bisfosfonihapon P,P'-di-isopropyyliesteri vastaavasta tetraisopropyyliesteristä (31-P NMR 14,00 ppm; D₂O).

[2-(2-Pyridinyyli)etylideeni]bisfosfonihapon P,P'-di-isopropyyliesteri vastaavasta tetraisopropyyliesteristä.

[2-(2-Pyridinyyli)-1-hydroksietylideeni]bisfosfonihapon P,P'-dimetyyliesteri vastaavasta tetrametyyliesteristä.

Esimerkki 5

[[[(6-Metyyli-2-pyridinyyli)amino]metylideeni]bisfosfoni-
hapon P,P'-dietyyliesterin ja sen dinatriumsuolan valmis-
tus

[[[(6-Metyyli-2-pyridinyyli)amino]metylideeni]bisfosfoni-
hapon tetraetyyliesteri (0,009 mol) liuotettiin morfoliinin
(40 ml) ja dikloorimetaanin (50 ml) seokseen. Liuosta
sekoitettiin päivä. Liuotin haihdutettiin, ja tuotteen
morfoliinisualetta liuotettiin asetoniin. Liuokseen lisättiin
natriumhydroksidiliuosta (0,02 mol), jolloin tuote saostui
dinatriumsuolana (31-P NMR 16,45 ppm; D₂O).

Esimerkki 6

[[[(4-Metyyli-2-pyridinyyli)amino]metylideeni]bisfosfoni-
hapon P,P'-dietyyliesterin ja sen dinatriumsuolan valmistus

[[[(4-Metyyli-2-pyridinyyli)amino]metylideeni]bisfosfoni-
hapon tetraetyyliesteri (0,02 mol) liuotettiin dikloorime-
taaniin ja liuokseen lisättiin hitaasti huoneen lämpötilas-
sa bromitrimetyylisilaania (0,042 mol). Liuosta sekoitet-
tiin 3 tuntia. Liuotin haihdutettiin alennetussa paineessa.
Haihdutusjäännökseen lisättiin natriumhydroksidiliuosta
(0,04 mol) sekä yhtä suuri tilavuus etanolia, jolloin tuote
saostui dinatriumsuolana (31-P NMR 16,39 ppm; D₂O).

Vastaavasti voidaan valmistaa

[2-(2-Pyridinyyli)etylideeni]bisfosfoni-
hapon P,P'-di-
isopropyyliesteri vastaavasta tetraisopropyyliesteristä.

[[[(4-Kloorifenyyli)tio]metylideeni]bisfosfoni-
hapon P,P'-
dimetyyliesteri vastaavasta tetrametyyliesteristä.

[[(2-Pyridinyyli) tio] metylideeni] bisfosfonihapon P,P'-dimetyyliesteri vastaavasta tetrametyyliesteristä.

[2-(2-Pyridinyyli) etylideeni] bisfosfonihapon P,P'-di-isopropyyliesteri vastaavasta P,P'-dimetyyli-P,P'-di-isopropyyliesteristä.

Esimerkki 7

[[(6-Metyyli-2-pyridinyyli) amino] metylideeni] bisfosfonihapon monoetyyliesterin ja sen trinitriumsuolan valmistus

Esimerkin 5 mukaisesti valmistettu [[(6-metyyli-2-pyridinyyli) amino] metylideeni] bisfosfonihapon P,P'-dietyyliesteri (0,01 mol) lietetttiin 15 % suolahappoliuokseen ja liuosta sekoitettiin 80 °C:ssa. Reaktion edistymistä seurattiin ³¹P NMR:llä. Reaktion päätyttyä seos haihdutettiin kuiviin, haihdutusjäännös liuotettiin natriumhydroksidiliuokseen ja muodostunut trinitriumsuola saostettiin lisäämällä etanolia. Tuote suodatettiin ja kuivattiin (saanto 60 %, 31-P NMR 11,73/19,11 ppm, J=24,7 Hz; D₂O).

Vastaavasti voidaan valmistaa

[2-(2-Pyridinyyli)-1-hydroksietylideeni] bisfosfonihapon monoisopropyyliesteri vastaavasta P,P'-di-isopropyyliesteristä.

[[(2-Pyridinyyli) tio] metylideeni] bisfosfonihapon monoisopropyyliesteri vastaavasta P,P'-di-isopropyyliesteristä (31-P NMR 11,79/18,05 ppm, J=9,6 Hz; D₂O).

[[(4-Metyyli-2-pyridinyyli) amino] metylideeni] bisfosfonihapon monometyyliesteri.

[[(3-Metyyli-2-pyridinyyli) amino] metylideeni] bisfosfonihapon monometyyliesteri.

[2-(2-Pyridinyyli)etylideeni]bisfosfonihapon monoisopropyliesteri.

Esimerkki 8

[[2-(2-Pyridyyli)tio]metylideeni]bisfosfonihapon P,P'-diisopropyyliesterin valmistus

[[2-(2-Pyridyyli)tio]metylideeni]bisfosfonihapontetraisopropyyliesteri (0,01 mol) liuotettiin asetoniin, ja liuokseen lisättiin natriumjodidia (0,023 mol). Liuosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 8 tuntia, jonka jälkeen se suodatettiin. Liuotin haihdutettiin. Tuote eristettiin haihdutusjäännöksestä dinatriumsuolana edellisissä esimerkeissä kuvatulla tavalla (saanto 59 %, 31-P NMR 14,09 ppm; D₂O).

Vastaavasti voidaan valmistaa

[[2-(2-Pyridyyli)amino]metylideeni]bisfosfonihapon P,P'-dimetyyliesteri vastaavasta tetrametyyliesteristä (31-P NMR).

Esimerkki 9

[2-(3-Pyridinyyli)-1-hydroksietylideeni]bisfosfonihapon monometyyliesterin valmistus

Hienoksi jauhettu [2-(3-pyridinyyli)-1-hydroksietylideeni]bisfosfonihappoa (0,005 mol) lietettiin 100 ml:aan kloroformia ja seokseen lisättiin huoneen lämpötilassa 25 ml diatsometaanin noin 2 %:sta eetteriliuosta. Lisäyksen jälkeen sekoitusta jatkettiin 1 tunti. Seos haihdutettiin alennetussa paineessa (saanto 38 %).

Esimerkki 10

[[2-Pyridinyyli)tio]metylideeni]bisfosfonihapon monoisopropyyliesteri ja sen trinatriumsuolan valmistus

[[2-Pyridinyyli)tio]metylideeni]bisfosfonihapon tetraisopropyyliesteri (0,01 mol) liuotettiin tolueeniin ja liuokseen lisättiin metaanisulfonihappoa (0,06 mol). Liuosta sekoitettiin lämmittäen ja hydrolyysin kulkua seurattiin 31-P NMR:llä. Seos jäähdytettiin ja liuotin haihdutettiin alennetussa paineessa. Haihdutusjäännös liuotettiin laimeaan natriumhydroksidiliuokseen ja tuote saostettiin asetonia lisäämällä (saanto 62 %, 31-P NMR 11,79/18,05 ppm, $J = 9,6 \text{ Hz}$; D_2O).

Vastaavasti voidaan valmistaa

[2-(3-Pyridinyyli)-1-hydroksietylideeni]bisfosfonihapon P,P'-di-isopropyyliesteri vastaavasta tetraisopropyyliesteristä.

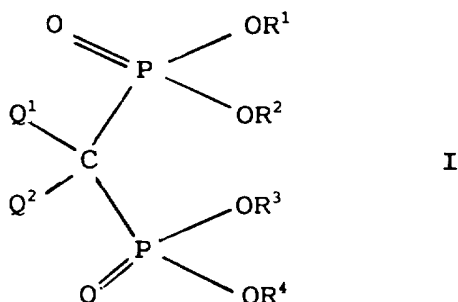
[2-(3-Pyridinyyli)-1-hydroksietylideeni]bisfosfonihapon monometyyliesteri vastaavasta tetrametyyliesteristä.

[2-(2-Pyridinyyli)-1-hydroksietylideeni]bisfosfonihapon P,P'-di-isopropyyliesteri vastaavasta tetraisopropyyliesteristä.

[2-(3-Pyridinyyli)etylideeni]bisfosfonihapon P,P-di-isopropyyliesteri vastaavasta tetraisopropyyliesteristä.

Patenttivaatimukset

1. Menetelmä uusien farmakologisesti aktiivisten bisfosfonihappojohdannaisten valmistamiseksi, joiden kaava I on

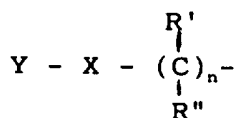


jossa kaavassa

R^1 , R^2 , R^3 ja R^4 ovat toisistaan riippumatta suora tai haarautunut, mahdollisesti tyydyttymätön C_1 - C_{10} -alkyyli, mahdollisesti tyydyttymätön C_3 - C_{10} -sykloalkyyli, aryyli, aralkyyli, silyyli SiR_3 tai vety, jolloin kaavassa I ainakin yksi ryhmistä R^1 , R^2 , R^3 ja R^4 on vety ja ainakin yksi ryhmistä R^1 , R^2 , R^3 ja R^4 on muu kuin vety,

Q^1 on vety, hydroksyyli, halogeeni, amino NH_2 , tai OR_1 , jossa R_1 on C_1 - C_4 -alkyyli tai asyyli,

Q^2 on ryhmä

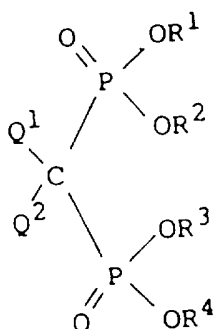


jossa Y on mahdollisesti substituoitu, tyydytetty, osittain tyydytetty tai aromaattinen kuusijäseninen heterosyklinen ryhmä, jolloin heterosykliset ryhmät voivat sisältää 1-3 heteroatomia ryhmästä N, O ja S, X on sidos, O, S tai NR'' , jossa R'' on vety tai 1-4 C-atomia sisältävä alempi alkyyli, asyyli, n on kokonaisluku 0-6, ja R' ja R'' ovat vety tai 1-4 C-atomia sisältävä alempi

alkyyli,

mukaanlukien yhdisteiden stereoisomeerien, kuten geometris-
ten isomeerien ja optisesti aktiivisten isomeerien, sekä
näiden yhdisteiden farmakologisesti hyväksyttävien suolojen
valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että

a) metyleenibisfosfonihappotetraesteri, jonka kaava II on



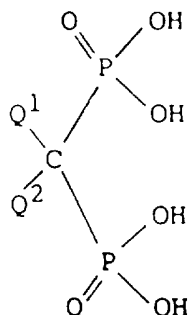
jossa kaavassa Q¹ ja Q² tarkoittavat samaa kuin edellä ja
R¹, R², R³ ja R⁴ tarkoittavat samaa kuin edellä, paitsi
vetyä, hydrolysoidaan selektiivisesti

- kaavaa I vastaavaksi triesteriksi, jossa yksi ryhmistä
R¹, R², R³ ja R⁴ tarkoittaa vetyä, tai sen suolaksi, tai

- kaavaa I vastaavaksi diesteriksi, jossa kaksi ryhmistä
R¹, R², R³ ja R⁴ tarkoittaa vetyä, tai sen suolaksi, tai

- kaavaa I vastaavaksi monoesteriksi, jossa kolme
ryhmistä R¹, R², R³ ja R⁴ tarkoittaa vetyä, tai sen suolaksi,
tai

b) bisfosfonihappo, jonka kaava on



VII

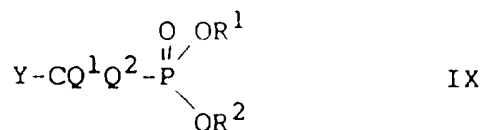
tai tämän yhdisteen metalli- tai ammoniumsuola, tai vastaava happotetrakloridi, jossa kaavassa Q^1 ja Q^2 tarkoittavat samaa kuin edellä, esteröidään selektiivisesti saattamalla reagoimaan haluttuja ryhmiä R^1 , R^2 , R^3 ja R^4 vastaavan esteröintireagenssin kanssa,

- kaavaa I vastaavaksi monoesteriksi, jossa kolme ryhmistä R^1 , R^2 , R^3 ja R^4 tarkoittaa vetyä, tai

- kaavaa I vastaavaksi diesteriksi, jossa kaksi ryhmistä R^1 , R^2 , R^3 ja R^4 tarkoittaa vetyä, tai

- kaavaa I vastaavaksi triesteriksi, jossa yksi ryhmistä R^1 , R^2 , R^3 ja R^4 tarkoittaa vetyä, tai sanottujen vajaaesteiden vastaaviksi esterisuoloiksi, tai

c) fosfonaatti, jonka kaava on



saatetaan reagoimaan kaavaa X vastaavan aktivoidun fosfaatin tai vetyfosfonaatin kanssa

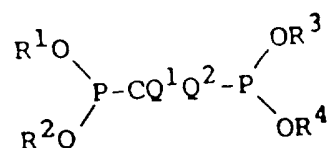


joissa kaavoissa Y on vety, hydroksi tai halogeeni tai muu lähtevä ryhmä, Z on vety, halogeeni, asyylioksi, sulfonyylioksi, alkoksi tai aryylioksi, ja R^1 , R^2 , R^3 ja R^4 ja Q^1 ja Q^2 tarkoittavat samaa kuin kaavan I yhteydessä, tai Q^1 ja Q^2 ovat kaksoissidoksellinen happi tai iminoryhmä, tai saatetaan reagoimaan kaavaa X vastaavan fosfiitin kanssa, tai

d) kaavaa I vastaava bisfosfonaatti, jossa Q^2 :n tilalla on karbanionikohta, saatetaan reagoimaan ω -lähtevä ryhmä-substituoidun Q^2 kanssa, tai, kaavaa I vastaava bisfos-

fonaatti, jossa Q^2 :n tilalla on lähtevä ryhmä, saatetaan reagoimaan Q^2 vastaavan ω -karbanionin kanssa, tai liitetään Q^2 - $C_{1\omega}$ -karbanioni Michael-additiolla alkyli-deenibisfonaatteihin, tai

e) bisfosfoniittiyhdiste, jonka kaava on



jossa kaavassa R^1 , R^2 , R^3 ja R^4 ja Q^1 ja Q^2 tarkoittavat samaa kuin kaavassa I, tai vastaava vetyfosfonaattiyhdiste, hapetetaan kaavan I mukaiseksi yhdisteeksi, ja

haluttaessa muutetaan edellä kohiten a) - e) mukaan saadut vajaaesterihapot vajaaesterisuoloiksi tai saadut vajaaesterisuolet muutetaan vajaaesterihapoiksi, ja/tai haluttaessa muutetaan saatu kaavan I mukainen yhdiste joksikin toiseksi kaavan I mukaiseksi yhdisteeksi hydrolysoimalla, esteröimällä tai vaihtoesteröimällä, ja/tai muutetaan kaavan I mukaisessa yhdisteessä ryhmä Q^1 joksikin toiseksi määritellään puitteissa olevaksi ryhmäksi Q^1 .

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan kaavan I mukaisia mono- tai dimetyyli-, mono- tai dietyyli-, mono- tai di-isopropyylimestereitä, joissa Q^1 on vety ja Y on substituoimaton tai metyyli-substituoitu pyridiini tai piperidiini, n on 0, ja X on NH, tai S.

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan
 [[(6-metyyli-2-pyridinyyli)amino]metylideeni]bisfosfonihapon P,P'-dietyyliesteri,
 [[(2-pyridinyyli)amino]metylideeni]bisfosfonihapon P,P'-dietyyliesteri,
 [[(2-pyridinyyli)amino]metylideeni]bisfosfonihapon P,P-

dietyyliesteri,

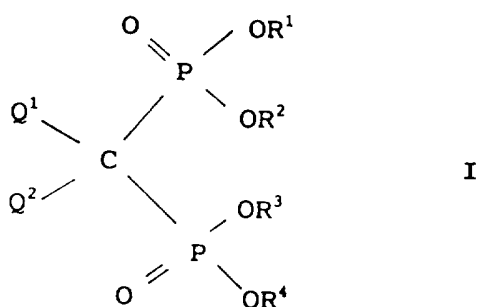
[[(3-metyyli-2-pyridinyyli) amino] metylideeni] bisfosfonihapon P,P'-dietyyliesteri,

[[(4-metyyli-2-pyridinyyli) amino] metylideeni] bisfosfonihapon P,P'-dietyyliesteri, tai

[[(2-pyridinyyli) tio] metylideeni] bisfosfonihapon monoisopropyyliesteri.

Patentkrav

1. Föfarande för framställning av nya farmakologiskt användbara bisfosfonsyraderivat med formeln I

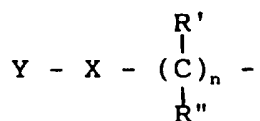


i vilken formel

R^1 , R^2 , R^3 och R^4 är oberoende av varandra rak eller grenad, eventuellt omättad C_1 - C_{10} -alkyl, eventuellt omättad C_3 - C_{10} -cykloalkyl, aryl, aralkyl, silyl SiR_3 eller väte, varvid i formeln I åtminstone en av grupperna R^1 , R^2 , R^3 och R^4 är väte och minst en av grupperna R^1 , R^2 , R^3 och R^4 är skild från väte,

Q^1 är väte, hydroxyl, halogen, amino NH_2 eller OR_1 , i vilken R_1 är C_1 - C_4 -lägre alkyl eller acyl,

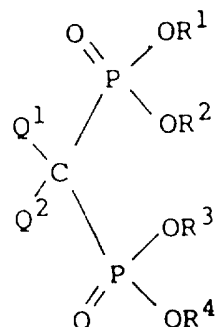
Q^2 är gruppen



i vilken Y är eventuellt substituerad, mättad, delvis mättad eller aromatisk heterocyklisk grupp med 6 medlemmar, varvid de heterocykliska grupperna kan innehålla 1-3 heteroatomer från gruppen N, O och S, X är en bindning, O, S eller NR''' , i vilken R''' är väte eller lägre alkyl med 1-4 C-atomer, acyl, n är ett heltal 0-6, och R' och R'' är väte eller lägre alkyl med 1-4 C-atomer, inklusive föreningarnas stereoisomerer, såsom geometriska

isomerer och optiskt aktiva isomerer, samt farmakologiskt acceptabla salter av dessa föreningar, k ä n n e t e c k n a t därav, att

a) en metylenbisfosfonsyratetraester med formeln II



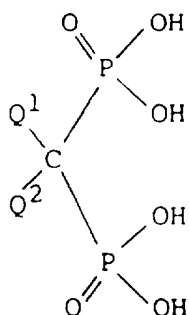
i vilken formel Q^1 och Q^2 betecknar detsamma som ovan, och R^1 , R^2 , R^3 och R^4 betecknar detsamma som ovan, förutom väte, hydrolyseras selektivt

- till en triester motsvarande formeln I, i vilken en av grupperna R^1 , R^2 , R^3 och R^4 betecknar väte, eller ett salt därav, eller

- till en diester motsvarande formeln I, i vilken två av grupperna R^1 , R^2 , R^3 och R^4 betecknar väte, eller ett salt därav, eller

- till en monoester motsvarande formeln I, i vilken tre av grupperna R^1 , R^2 , R^3 och R^4 betecknar väte, eller ett salt därav, eller

b) bisfosfonsyra med formeln



VII

eller ett metall- eller ammoniumsalt av denna förening, eller motsvarande syratetraklorid, i vilken formel Q^1 och Q^2

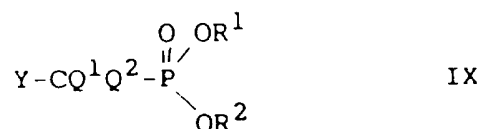
betecknar detsamma som ovan, förestras selektivt genom omsättning med ett förestringsreagens motsvarande de önskade grupperna R^1 , R^2 , R^3 och R^4 , till

- en monoester motsvarande formeln I, i vilken tre av grupperna R^1 , R^2 , R^3 och R^4 betecknar väte, eller

- en diester motsvarande formeln I, i vilken två av grupperna R^1 , R^2 , R^3 och R^4 betecknar väte, eller

- en triester motsvarande formeln I, i vilken en av grupperna R^1 , R^2 , R^3 och R^4 betecknar väte, eller till ett motsvarande estersalt av nämnda partiella estrar, eller

c) ett fosfonat med formeln



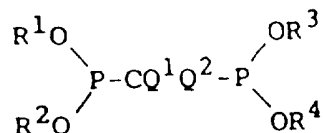
omsättes med ett aktiverat fosfat eller ett vätefosfonat motsvarande formeln X



i vilka formler Y är väte, hydroxi eller halogen, eller annan avgående grupp, Z är väte, halogen, acyloxi, sulfonyloxi, alkoxi eller aryloxi, och R^1 , R^2 , R^3 och R^4 , Q^1 och Q^2 betecknar detsamma som i formeln I, eller Q^1 och Q^2 är dubbelt bunden syre eller en iminogrupp, eller bringas att reagera med en fosfit motsvarande formeln X, eller

d) en bifosfonat motsvarande formeln I, vilken i stället för Q^2 uppvisar ett karbanjonställe, omsättes med Q^2 substituerad med en ω -avgående grupp, eller, en bisfosfonat motsvarande formeln I, vilken i stället för Q^2 uppvisar en avgående grupp, omsättes med en Q^2 motsvarande ω -karbanjon, eller en Q^2 - $\text{C}_{1\omega}$ -karbanjon adderas med Michael-addition, eller

e) en bisfosfonitförening med formeln



i vilken formeln R^1 , R^2 , R^3 och R^4 och Q^1 och Q^2 betecknar detsamma som i formeln I, eller motsvarande vätefosfonatförening, oxideras till en förening med formeln I, och, om så önskas, överförs de enligt punkterna a) - e) ovan erhållna partiella estersyrorna till partiella estersalt eller erhållna partiella estersalt överförs till partiella estersyror, och/eller, om så önskas, överförs en erhållen förening med formeln I till någon annan förening med formeln I genom hydrolys, förestering eller omförestering, och/eller överförs en grupp Q^1 i föreningen med formeln I till någon annan grupp Q^1 inom ramen för definitionen.

2. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k -
n a t därav, att man framställer mono- eller dimetyl-,
mono- eller dietyl-, mono- eller diisopropylestrar med
formeln I, i vilka Q^1 är väte och Y är osubstituerad eller
metylsubstituerad pyridin eller piperidin, n är O och X är
NH eller S.

3. Förfarandet enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k -
n a t därav, att man framställer
[[[6-metyl-2-pyridinyl)amino]metyliden]bisfosfonsyra-P,P'-
dietylster,
[[[2-pyridinyl)amino]metyliden]bisfosfonsyra-P-P'-dietyles-
ter,
[[[2-pyridinyl)amino]metyliden]bisfosfonsyra-P,P-dietyles-
ter,
[[[3-metyl-2-pyridinyl)amino]metyliden]bisfosfonsyra-P,P'-
dietylster,
[[[4-metyl-2-pyridinyl)amino]metyliden]bisfosfonsyra-P,P'-
dietylster, eller

[[(2-pyridinyl) tio] metyliden] bisfosfonsyra-monoisopropyles-
ter.