

93/1780

KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY

33070

64547

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. (906 296) Finnország

A nemzetközi bejelentés száma: PCT/FI91/00396

A nemzetközi közzététel száma: WO 92/11268

K I V O N A T

Eljárás (I) általános képletű metilén-biszfoszfonsav-
-észter-amid-származékok - a képletben

W^1 , W^2 , W^3 és W^4 jelentése egymástól függetlenül OR^1 általános
képletű vagy NR^2R^3 általános képletű csoport - a képle-
tekben

R^1 , R^2 és R^3 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom,
egyenes vagy elágazó szénláncú, adott esetben telítet-
len C_1 - C_{22} alkilcsoport, adott esetben helyettesített,
adott esetben telítetlen C_3 - C_{10} cikloalkilcsoport,
aril-, aralkilcsoport vagy SiR^3 általános képletű szilil-
csoport, vagy az R^2 és R^3 szubsztituensek a közbezárt
nitrogénatommal együtt 3 - 10 tagú telített, részben
telített vagy aromás heterociklusos gyűrűt alkotnak,
ahol a nitrogénatom mellett egy vagy több heteroatom,
így N, O vagy S atom lehet jelen, azzal a megkötéssel,
hogy az (I) általános képletben a W^1 , W^2 , W^3 és W^4

szubsztituensek közül legalább egy jelentése hidroxil-csoport, és a W^1 , W^2 , W^3 és W^4 szubsztituensek közül legalább egy jelentése NR^2R^3 általános képletű aminocsoport -

Q^1 és Q^2 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, fluor-

klór-, bróm- vagy jódatom -,

valamint a vegyületek sztereoizomerjei, így geometriai izomerjei és optikai izomerjei, valamint a vegyületek gyógyászati-lag elfogadható sói előállítására.

15

1780/93

32070

KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY

64547A

KÉPVISELŐ:

DANUBIA SZABADALMI ÉS

VÉDJEGY IRODA KFT

BUDAPEST

NS205 C07F 9/44
C07F 9/6533
C07F 9/576
A61K 31/66

Eljárás új metilén-biszfoszfonsav-származékok és az ezeket
tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására
LEIRAS OY, Turku, Finnország

Feltalálók:

HANHIJÄRVI Hannu,	Turku
NUPPONEN Heikki,	Kangasala
VEPSÄLÄINEN Jouko	Tampere
POHJALA Esko,	Tampere
	Finnország

A bejelentés napja: 1991. 12. 18.

Elsőbbsége: 1990. 12. 20. (906 296) Finnország

A nemzetközi bejelentés száma: PCT/FI91/00396

A nemzetközi közzététel száma: WO 92/11268

77516-1391-SZŐ/KmO

A találmány tárgyát új metilidén-biszfoszfonsav-származékok, különösen új halogénatommal helyettesített metilén-biszfoszfonsav-amidok és -észter-amidok, a vegyületek előállítási eljárása és ezeket az új vegyületeket tartalmazó gyógyászati készítmények képezik.

Számos publikáció ismertet metilén-biszfoszfonsavakat, ezek sóit, vagy tetraésztereit, de csak néhány foglalkozik a megfelelő parciális észterekkel, parciális amidokkal és parciális észter-amidokkal.

A metilén-biszfoszfonsav-tetraészterek előállítását a következő publikációkban 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.

A 356 866 számú európai szabadalmi leírásban adott esetben halogénatommal helyettesített metilén-biszfoszfonsav-észtereket és -amid-észtereket ismertetnek, amelyek a koleszterin bioszintézisét gátló hatásúak.

A találmányunk szerint azt tapasztaltuk, hogy a helyettesített metilén-biszfoszfonsavak és sóik új parciális amidjai és parciális észter-amidjai 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 csonttritkulás 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-biszfoszfonsav-származékok, 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 fémkomplekként vagy az utóbb említettek kombinációjaként.

Az új biszfoszfonátok 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-biszfoszfonátok szelektív és szabályozott hatásúak, jobb a terápiás indexük.

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

W^1 , W^2 , W^3 és W^4 jelentése egymástól függetlenül OR^1 általános képletű vagy NR^2R^3 általános képletű csoport - a képletekben

R^1 , R^2 és R^3 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, egyenes vagy elágazó szénláncú, adott esetben telítetlen C_1 - C_{22} alkilcsoport, adott esetben helyettesített, adott esetben telítetlen C_3 - C_{10} cikloalkilcsoport, aril-, aralkil-csoport vagy SiR^3 általános képletű szililcsoport, vagy az R^2 és R^3 szubsztituensek a közbezárt nitrogénatommal együtt 3 - 10 tagú telített, részben telített vagy aromás heterociklusos gyűrűt alkotnak, ahol a nitrogénatom mellett egy vagy több heteroatom, így N, O vagy S atom lehet jelen, azzal a megkötéssel, hogy az (I) általános képletben a W^1 , W^2 , W^3 és W^4 szubsztituensek közül legalább egy jelentése hidroxilcsoport, és a W^1 , W^2 , W^3 és W^4 szubsztituensek közül legalább egy jelentése NR^2R^3 általános képletű aminocsoport -

Q^1 és Q^2 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, fluor-, klór-, bróm- vagy jódatom -, valamint a vegyületek sztereoizomerjei, így geometriai izomerjei és optikai izomerjei, valamint a vegyületek gyógyászati lag elfogadható sói.

R^1 , R^2 és R^3 jelentésében az alkil-, alkenil- és alkinilcsoportok egymástól függetlenül 1 - 22, illetve 2 - 22 szénatomosak, előnyösen 1 - 7, illetve 2 - 7 szénatomosak, különösen 1 - 4, illetve 2 - 4 szénatomosak.

R^1 , R^2 és R^3 jelentésében a cikloalkil- és cikloalkenil-csoportok 3 - 10 szénatomosak, előnyösen 5 - 6 szénatomosak, és lehetnek helyettesítetlenek, vagy például C_1 - C_4 alkilcsoporttal helyettesítettek. Előnyös a ciklopropil-, ciklobutil-, ciklopentil-, ciklohexil-, cikloheptil-csoport, és a megfelelő cikloalkenil-csoportok.

R^1 , R^2 és R^3 jelentésében az aril- vagy aralkilcsoport adott esetben C_1 - C_4 alkil-, alkoxicssoporttal vagy halogénatommal helyettesített monociklusos aril- vagy aralkilcsoport, így fenil- vagy benzilcsoport, előnyösen helyettesítetlen fenil- vagy benzilcsoport. A halogénatom klór-, bróm-, fluor- vagy jódatom.

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.

Ha R^2 és R^3 a nitrogénatommal együtt heterociklusos telített gyűrűt alkot, ez például morfolinil-, tiomorfolinil-, piperidinil-, piperazinil-, azetidinil-, aziridinil-, pirrolidinil-gyűrű, ha jelentésük részben hidrogénezett aromás gyűrű, akkor ez például pirrolil-, imidazolil-, triazolil-, tetrazolil-, oxazolil-, tiazolil-, piridil-, pirimidil-, pirazinil-, piridazinil- vagy azepinilgyűrű. A csoportok lehetnek az

előzőekben a cikloalkil-csoportnál említett módon helyettesítve, de előnyösen helyettesíthetlenné, így előnyös a pirrolidinil-, morfolinil- és piperazinil-csoport.

Q¹ és Q² jelentése előnyösen klóratom.

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 terciér 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 kinolinium-sók.

Előnyös találmány szerinti vegyületek a következők:

(diklór-metilén)-biszfoszfonsav-P,P,P'-trisz(dietil-amid),
 (diklór-metilén)-biszfoszfonsav-P-monoizopropil-észter-P-mono(dietil-amid),
 (diklór-metilén)-biszfoszfonsav-P,P-bisz(dietil-amid),
 (diklór-metilén)-biszfoszfonsav-mono(dietil-amid),

(diklór-metilén)-biszfoszonsav-mono(fenil-N-metil-amid),
 (diklór-metilén)-biszfoszonsav-mono(benzil-amid),
 (diklór-metilén)-biszfoszonsav-P,P'-bisz(diethyl-amid).

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

a) az (I') általános képletű vegyületben - a képletben Q^1 és Q^2 jelentése a megadott és

W^1 , W^2 , W^3 és W^4 jelentése hidroxilcsoport kivételével a megadott -

legalább egy OR^1 általános képletű észtercsoportot és/vagy NR^2R^3 általános képletű aminocsoportot hidrolizálunk szabad hidroxilcsoporttá, és így az (I) általános képletű parciális amid vagy parciális észter-amid-származékot állítjuk elő, vagy

b) egy (I'') általános képletű metilén-biszfoszonsav-tetrasavban vagy parciális észterében, amely adott esetben sav-klorid formájában van jelen, és ahol Q^1 és Q^2 jelentése a megadott, és a W^1 - W^4 szubsztituensek jelentése OR^1 általános képletű csoport, ahol az R^1 szubsztituensek közül legalább egy jelentése hidrogénatom, és a többi R^1 szubsztituens jelentése a megadott, abban az esetben, ha az (I'') általános képletű vegyületben egy hidroxilcsoport van jelen, legalább egy OR^1 általános képletű észtercsoportot amidcsoporttá alakítunk, és ha az (I'') általános képletű vegyületben egynél több hidroxilcsoport van jelen, egy szabad hidroxilcsoportot megfelelő NHR^2R^3 általános képletű aminnal amidálunk, és/vagy egy észtercsoportot amidcsoporttá alakítunk, és így az (I)

általános képletű vegyületek parciális amidját vagy parciális észter-amidját állítjuk elő, amelyek legalább egy hidroxilcsoportot és legalább egy aminocsoportot tartalmaznak, vagy

c) egy (IX) általános képletű foszfonátot egy (X) általános képletű aktivált foszfáttal, majd hidrogén-foszfonáttal reagáltatunk - a képletekben Y jelentése hidrogénatom, hidroxilcsoport, halogénatom vagy más lehasadó csoport, Z jelentése hidrogénatom, halogénatom, acil-oxi-, szulfonil-oxi-, alkoxi- vagy aril-oxi-csoport, és $W^1 - W^4$ és Q^1 és Q^2 jelentése a megadott - vagy a reakciót egy (X) általános képletnek megfelelő foszfittal folytatjuk le, vagy

d) egy (XI) általános képletű biszfoszfonit-származékot - a képletben $W^1 - W^4$, és Q^1 és Q^2 jelentése a megadott - vagy a megfelelő hidrogén-foszfonát-származékot egy (I) általános képletű vegyületté oxidálunk, és/vagy

kívánt esetben egy kapott (I) általános képletű vegyületet, ahol Q^1 és/vagy Q^2 jelentése hidrogénatom, olyan (I) általános képletű vegyületté alakítunk, ahol Q^1 és/vagy Q^2 jelentése halogénatom, és/vagy egy kapott (I) általános képletű vegyületet, ahol Q^1 és/vagy Q^2 jelentése halogénatom, monovagy di-dehalogénezünk egy olyan (I) általános képletű vegyületté, ahol Q^1 és/vagy Q^2 jelentése hidrogénatom, és/vagy kívánt esetben egy kapott (I) általános képletű vegyületet másik (I) általános képletű vegyületté alakítunk észterezéssel, átészterezéssel, amidálással, átamidálással és/vagy kívánt esetben egy parciális amidot vagy parciális észter-amidsavat sójává alakítunk, vagy egy kapott sót a szabad savvá alakítunk.

A találmányunk szerinti egyik eljárás szerint a vegyületeket az (I) általános képletű tetra(amid-észter)-vegyületek észter- vagy amidcsoportjának a szelektív hidrolízisével állítjuk elő. Kiindulási vegyületként olyan vegyületet használunk, ahol Q^1 és Q^2 jelentése a megadott, és a $W^1 - W^4$ szubsztituensek hidroxilcsoport kivételével jelentése az (I) általános képletnél megadott, és a $W^1 - W^4$ szubsztituensek közül legalább egy jelentése NR^2R^3 általános képletű aminocsoport, és a vegyületben lévő észter vagy amidcsoportok közül legalább egyet szabad hidroxilcsoporttá hidrolizálunk, vagy több csoportot hidrolizálunk úgy, hogy legalább egy amidcsoport maradjon a molekulában.

A hidrolízis előrehaladtát például kromatográfiás úton vagy ^{31}P -NMR spektroszkópiás úton követhetjük. A reakciót megszakíthatjuk akkor, amikor a kívánt parciális (észter)-amid koncentrációja a legnagyobb, és a terméket a reakcióelegyből izolálhatjuk szabad savként vagy sóként kicsapással, extrahálással vagy kromatográfiás úton, és a sót a szabad savvá alakíthatjuk, vagy a szabad savat sójává alakíthatjuk.

A találmány szerinti vegyületek előállíthatók a biszfoszfonsavak szelektív észterezésével vagy amidálásával is. Ilyen esetben kiindulási vegyületként tetrasavat ($W^1 - W^4 = OH$) használunk, amely lehet szabad sav vagy só, így fémsó vagy ammóniumsó, vagy a megfelelő biszfoszfonsav-tetrakloridot és megfelelő NHR^2R^3 általános képletű amint használunk. A parciális észter-savak, parciális amid-savak és parciális észter-amid-savak vagy ezek sói vagy a megfelelő savkloridok is

használhatók. Az észtercsoportot amidcsoporttá a sav-halogeniden keresztül vagy más közvetlen módszerrel alakíthatjuk át.

A találmány szerinti parciális amidok és észter-amidok előállíthatók a P-C-P váznak alkotórészeiből történő felépítése útján is. Ezt a reakciót az 1. reakcióvázlat szemlélteti. A képletekben Y jelentése hidrogénatom, hidroxilcsoport vagy halogénatom, vagy más lehasadó csoport, Z jelentése halogénatom, acil-oxi-, szulfonil-oxi-, alkoxi- vagy aril-oxi-csoport, és $W^1 - W^4$ és Q^1 és Q^2 jelentése a megadott. Bázisként például nátrium-hidridet, butil-lítiumot vagy lítium-diizopropil-amidot használhatunk. A kiindulási vegyületben adott esetben jelenlévő szabad sav részeket és/vagy amin-hidrogénatomokat (az $R^1 - R^3$ szubsztituensek közül egyik jelentése hidrogénatom) semlegesíteni kell, ehhez megfelelő mennyiségű bázist használunk a kapcsolási reakciót megelőzően.

Használható a Michaelis-Arbuzov-féle reakció is, ahol reagensként foszfitot használunk, vagy pedig használható a Michaelis-Becker-féle reakció, ebben az esetben Z jelentése hidrogénatom.

A találmány szerinti amidok és észter-amidok előállíthatók a P-C-P-szerkezetet tartalmazó vegyületekből alacsony oxidációs szintű oxidálással is. Ezt a reakciót a 2. reakcióvázlat mutatja. A képletekben $W^1 - W^4$, és Q^1 és Q^2 jelentése a megadott, és a foszfonit szerkezet egyensúlyban van a hidrogén-foszfonát-szerkezettel. A szokásos oxidálószerrek vagy ezek oldata, így hidrogén-peroxid, perhalogén-vegyületek, persavak,

permanganátok használhatók oxidálószerként.

A találmány szerinti vegyületek előállíthatók az olyan vegyületek halogénezésével is, amelyeknek képletében a Q^1 és Q^1 szubsztituensek közül egyik vagy mindkettő hidrogénatom, vagy a halogénatom(ok)nak másik halogénatomra való cserélésével, vagy egyik vagy mindkét halogénatom eltávolításával. Ezt a reakciót a 3. reakcióvázlat szemlélteti. A képletekben $W^1 - W^4$, Q^1 és Q^2 jelentése a megadott. A halogénezést a későbbiekben leírtak szerint folytatjuk le.

A találmány szerinti biszfoszfonsav parciális-amidokat és -észter-amidokat előállíthatjuk másik parciális amidból vagy észter-amidból is, intra- vagy intermolekuláris kicserélési reakcióval.

A fenti reakciókban kiindulási vegyületként alkalmazott tetra(észter-amidok) és a megfelelő tetrasavak előállíthatók ismert módon, például a P-C-P váznak alkotórészeiből a már említett Michaelis-Becker féle vagy Michaelis-Arbuzov féle reakcióval vagy pedig karbanion-reakcióval.

A vegyületek kívánt esetben más megfelelő vegyületekké alakíthatók kicserélési reakciókban, figyelembevéve a kívánt parciális(észter)-amid előállítását. A $W^1 - W^4$ helyén lévő amidcsoportok és észtercsoportok közvetlenül, vagy pedig a megfelelő foszfono-kloridokon keresztül vagy pedig ismert módon alakíthatók át.

A biszfoszfonát vegyületekbe, így a tetra(észter)-amidokba is bevihetjük a foszforatomok között lévő szénatomra a hidrogénatomok helyére a halogénatomokat, előnyösen hipohalogenidekkel. A

szokásos halogénezési reakciókat is alkalmazhatjuk, így az erős bázissal előállított biszfoszfonsav-karbaniont elemi halogénnel vagy halogenid-ionnal, N-halogén-aminokkal vagy más aktív halogenidekkel vagy polihalogén-vegyületekkel reagáltathatjuk.

A szénatomon lévő halogén-szubsztituenseket bevizsgáljuk a biszfoszfonát-szerkezetbe (IX) általános képletű halogénezett monofoszfonát formájában is, ahol Q^1 és/vagy Q^2 jelentése halogénatom. A szénvázon lévő halogénatom kicserélhető hidrogénatomra, általában nukleofil dehalogénezési reakcióban, vagy más halogénatommá cserélhető ismert módon. A vegyes halogén vegyületek előállíthatók az előzőekben említett halogénezési reakciókban, vagy kicserélési reakciókban lépésenként [cf. Phosphorus and Sulfur, 37 (1988) 1].

Az optikailag aktív parciális amidokat vagy parciális észter-amidokat úgy állíthatjuk elő, hogy a kiindulási vegyületek, intermedierek vagy végtermékek előállítása során optikailag aktív vegyületeket, így optikailag aktív alkoholokat használunk, vagy pedig kicserélési reakciót végezhetünk.

A találmány szerinti vegyületek tulajdonságait a következőkben ismerttetett rendszerben vizsgáltuk.

A vegyületek paratiroid hormon által stimulált csontleépülés gátlására kifejtett aktivitását in vitro vizsgáltuk egér koponyatetőben [Reynolds & Dingle (Calc Tiss Res 1970; 4: 339).

1. táblázat

Antireszorpciós aktivitás

A reszorpció gátlása (%)

	100 μ mól
Clodronát	43
(diklór-metilén)-biszfoszonsav-	
-mono(dietil-amid)	43
(diklór-metilén)-biszfoszonsav-	
-P,P'-bisz(dietil-amid)	38
(diklór-metilén)-biszfoszonsav-	
-tris(dietil-amid)	44
(diklór-metilén)-biszfoszonsav-	
-P-monoizopropil-észter-P-mono(dietil-amid)	44

A táblázatból látható a találmány szerinti vegyületek jobb in vitro aktivitása, figyelembe véve, hogy csak korlátozott mértékben kötik a hidroxil-apatitot, és részben gátolják a kristálynövekedést. A vegyületeknek jobb a terápiás indexe, és kisebb a mellékhatása.

Az (I) általános képletű helyettesített biszfoszonsavak parciális amidjait és parciális észter-amidjait használhatjuk gyógyászati készítményekben önmagukban vagy gyógyászatilag elfogadható sóikként, így alkálifém- vagy ammóniumsóikként. A sókat előállíthatjuk az (észter)amid-savaknak a megfelelő szerves 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, diszpergálószeresek és pufferanyagok.

Az adjuvánsok lehetnek többek között tartarátok, tartarát- és citrát-pufferek, alkoholok, EDTA vagy más nem-toxikus komplexálószeresek, 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 édesítőszeresek.

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 tabletták összetételeket közlünk.

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

Tabletta

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 amid- és észter-amid-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 folya-

dékkromatográfia 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 nitrogéntartalmát.

A következő példákkal találmányunkat szemléltetjük a korlátozás szándéka nélkül.

1. példa

**(Diklór-metilén)-biszfoszfonsav-P',P'-bisz(dietil-amid)
és dinátrium-sójának előállítása**

3,83 g (0,01 mól) (diklór-metilén)-biszfoszfonsav-P,P-dimetil-észter-P',P'-bisz(dietil-amid)-ot feloldunk 20 ml vízmentes metilén-kloridban és keverés közben hozzáadunk 3,06 g (0,02 mól) bróm-trimetil--szilánt, valamint 3,00 g (0,02 mól) nátrium-jodidot, és a reakcióelegyet 6 órán át keverjük szobahőmérsékleten (a reakció előrehaladtát NMR spektrummal ellenőrizzük). Az oldószert vákuumban lepároljuk, és a visszamaradó anyagot feloldjuk vízmentes éterben. A kapott reakcióelegyet szűrjük, és a szűrletet bepároljuk állandó tömegre vákuumban, így kapjuk kvantitatív kitermeléssel barna olajként a (diklór-metilén)-biszfoszfonsav-P,P-bisz(trimetil-szilil-észter)-P',P'-bisz(dietil-amid)-ot. A visszamaradó anyagot feloldjuk 30 ml metanolban, és a kapott oldatot 5 percig keverjük szobahőmérsékleten, majd vákuumban állandó tömeg eléréséig bepároljuk, így kapjuk a P',P'-bisz(dietil-amid)-ot barna, sűrűn folyó olajként. A kapott anyagot feloldjuk 35 ml metanol/aceton (1:1) elegyben, és keverés és

hűtés közben hozzáadjuk 3 ml 5 n nátrium-hidroxid-oldathoz. A kapott reakcióelegyet vákuumban bepároljuk, és a visszamaradó anyaghoz acetont adunk, és a kapott elegyet keverjük. A kiváló csapadékot szűrjük, és acetonnal mossuk, majd levegőn szárítjuk. Így mintegy 2,8 g (70 %) szintelen kristályos (diklór-metilén)-biszfoszfonsav-P',P'-bisz(dietilamid)-dinátrium-sót kapunk (^{31}P -NMR (D_2O): δ 8,60 ppm (P), 32,16 ppm (P'), $^2J_{\text{PP}} = 15,6$ Hz, $^3J_{\text{PH}} = 9,2$ Hz), amelynek tisztasága > 90 %.

Hasonló módon állítjuk elő a következő biszfoszfonsav-amidokat és -észter-amidokat, valamint nátriumsókat:

P'-etil-P-metil-P,P'-bisz(dietil-amido)-diklór-metilén)-biszfoszfónátból P,P'-bisz(trimetil-szilil)-P,P'-bisz(dietil-amido)-(diklór-metilén)-biszfoszfónáton keresztül:

P,P'-bisz(dietil-amido)-(diklór-metilén)-biszfoszfónát (6. példa szerinti vegyület) (^{31}P -NMR (CDCl_3): δ 15,66 ppm), melyet a fentiekben leírt módon dinátrium-sójává alakíthatunk (^{31}P -NMR (D_2O): δ 13,94 ppm),

P'-etil-P,P-dimetil-P'-morfolino-(diklór-metilén)-biszfoszfónátból (4. példa) P,P,P'-trisz(trimetil-szilil)-P'-morfolino(diklór-metilén)-biszfoszfónáton keresztül:

P'-morfolino-(diklór-metilén)-biszfoszfónátot (^{31}P -NMR (D_2O): δ 6,02 (P), 18,06 (P'), $^2J_{\text{PP}} 17,6$ Hz) és trinátrium-sóját (^{31}P -NMR (D_2O): δ 9,44 ppm (P), 10,75 ppm (P'), $^2J_{\text{PP}} = 18,1$ Hz),

P,P,P'-trimetil-P'-dibutil-amido-(diklór-metilén)-biszfoszfónátból (4. példa) P,P,P'-trisz(trimetil-szilil)-P'-(dibutil-amido)-(diklór-metilén)-biszfoszfónáton keresztül:

$P'-(\text{dibutil-amido})-(\text{diklór-metilén})-\text{biszfoszfonátot}$
 (trinátrium-só, $^{31}\text{P-NMR}$ (D_2O): δ 9,58 ppm (P), 12,58 ppm (P'),
 $^2J_{\text{PP}} = 15,2$ Hz),
 $P\text{-metil-}P'\text{-butil-amido}-(\text{diklór-metilén})-\text{biszfoszfonátból}$ (6.
 példa) (vagy $P,P,P'\text{-trimetil-}P'\text{-(butil-amido)}-(\text{diklór-metilén})-\text{biszfoszfonátból}$) $P,P,P'\text{-trisz(trimetil-szilil)-}P'\text{-(butil-amido)}-(\text{diklór-metilén})-\text{biszfoszfonáton keresztül}$:
 $P'\text{-(butil-amido)}-(\text{diklór-metilén})-\text{biszfoszfonátot}$ ($^{31}\text{P-NMR}$
 (D_2O): δ 7,11 ppm (P), 9,49 ppm (P') $^2J_{\text{PP}} = 21,0$ Hz),
 $P\text{-etil-}P,P'\text{-dimetil-}P'\text{-(dioktil-amido)}-(\text{diklór-metilén})-\text{biszfoszfonátból}$ (4. példa) $P,P,P'\text{-trisz(trimetil-szilil)-}P'\text{-(dioktil-amido)}-(\text{diklór-metilén})-\text{biszfoszfonáton keresztül}$
 ($^{31}\text{P-NMR}$ (CDCl_3): δ -7,16 ppm (P), 6,28 ppm (P'), $^2J_{\text{PP}} = 27,2$
 Hz):
 $P'\text{-(dioktil-amido)}-(\text{diklór-metilén})-\text{biszfoszfonátot}$ ($^{31}\text{P-NMR}$
 (CDCl_3): δ 9,78 ppm (P), 15,41 ppm (P'), $^2J_{\text{PP}} = 23,2$ Hz) és
 trinátrium-sóját ($^{31}\text{P-NMR}$ (D_2O): δ 12,23 ppm (P), 18,01 ppm
 (P'), $^2J_{\text{PP}} = 22,0$ Hz),
 $P'\text{-etil-}P,P\text{-dimetil-}P'\text{-(benzil-metil-amido)}-(\text{diklór-metilén})-\text{biszfoszfonátból}$ (4. példa) $P,P,P'\text{-trisz(trimetil-szilil)-}P'\text{-(benzil-metil-amido)}-(\text{diklór-metilén})-\text{biszfoszfonáton keresztül}$:
 $P'\text{-(benzil-metil-amido)}-(\text{diklór-metilén})-\text{biszfoszfonátot}$
 ($^{31}\text{P-NMR}$ (D_2O): δ 10,32 ppm (P), 15,60 ppm (P'), $^2J_{\text{PP}} = 14,9$
 Hz),
 $P'\text{-etil-}P,P\text{-dimetil-}P'\text{-(benzil-metil-amido)}-(\text{klór-metilén})-\text{biszfoszfonátból}$ (10. példa) $P,P,P'\text{-trisz(trimetil-szilil)-}P'\text{-(benzil-metil-amido)}-(\text{klór-metilén})-\text{biszfoszfonáton keresztül}$:
 $P'\text{-(benzil-metil-amido)}-(\text{klór-metilén})-\text{biszfoszfonátot}$ ($^{31}\text{P-NMR}$ (D_2O): δ 10,32 ppm (P), 15,60 ppm (P'), $^2J_{\text{PP}} = 14,9$
 Hz),

-(benzil-metil-amido)-(klór-metilén)-biszfoszfonáton keresztül:
 P'-(benzil-metil-amido)-(klór-metilén)-biszfoszfonátot,
 P,P,P'-trimetil-P'-(dietil-amido)-(klór-metilén)-biszfoszfonátból (10. példa) P,P,P'-trisz(trimetil-szilil)-P'-(dietil-amido)-(klór-metilén)-biszfoszfonáton keresztül:
 P'-(dietil-amido)-(klór-metilén)-biszfoszfonátot (trinátrium-só, ^{31}P -NMR (D_2O): δ 9,61 ppm (P), 17,84 ppm (P'), $^2J_{\text{PP}} = 2,9$ Hz),

P,P-dimetil-P',P'-bisz(dietil-amido)-(klór-metilén)-biszfoszfonátból (10. példa) P,P-bisz(trimetil-szilil)-P',P'-bisz(dietil-amido)-(klór-metilén)-biszfoszfonáton keresztül:
 P',P'-bisz(dietil-amido)-(klór-metilén)-biszfoszfonátot (dinátrium-só; ^{31}P -NMR (D_2O): δ 7,94 ppm (P), 34,17 ppm (P'), $^2J_{\text{PP}} = 3,1$ Hz, $^2J_{\text{PH}} = 16,7$ Hz).

A P,P-dimetil-P',P'-bisz(dietil-amido)-(diklór-metilén)-biszfoszfonátot, amelyet az előző reakcióban kiindulási vegyületként használtunk, a következők szerint állítjuk elő:

1. lépés

LDA-nak =(lítium-diizopropil-amidnak) THF/hexán elegyében készített oldatához, amely 0,10 mól LDA-t tartalmaz, hozzáadunk keverés közben nitrogén légkörben -75 és -78 °C közötti hőmérsékleten 10,31 g (0,05 mól) metil-foszfonsav-bisz(dietil-amid)-ot (^{31}P -NMR (CDCl_3): δ 34,63 ppm) (metán-foszfonsav-dikloridból és dietil-aminből állítjuk elő) 20 ml vízmentes tetrahidrofuranban. Az adagolás befejezése után a reakcióelegyet 15 percig keverjük, majd hozzáadunk 7,22 g (0,05 mól) klór-foszfonsav-dimetil-észtert 10 ml vízmentes tetrahidrofuranban, és a

keverést további 15 percig folytatjuk -75 és -78 °C közötti hőmérsékleten. A reakcióelegy hőmérsékletét hagyjuk mintegy -50 °C-ra emelkedni, és pH-értékét mintegy 5-6-ra állítjuk be 5 n sósav-oldattal. A kapott reakcióelegyet felmelegítjük szobahőmérsékletre, és az oldószereket vákuumban ledesztilláljuk. A visszamaradó anyagot 3 x 70 ml CHCl_3 -mal extraháljuk, és az egyesített extraktumot 10 %-os NaHCO_3 -oldattal és vízzel mossuk majd szárítjuk (MgSO_4) és szűrjük. A szűrletet vákuumban bepároljuk, így mintegy 15,7 g (100 %) P,P-dimetil-P',P'-bisz(dietil-amido)-metilén-biszfoszfonsavat kapunk halványsárga olajként (^{31}P -NMR (CDCl_3): δ 25,43 ppm (P), 25,51 ppm (P'), $^2J_{\text{PP}} = 4,5$ Hz), amelynek tisztasága 98 %.

A leírtakhoz hasonló módon állítjuk elő a következő szimmetrikus és asszimmetrikus metilén-biszfoszfonsav-észter-amidokat:

metil-(dietil-amido)-metil-foszfonsátból (^{31}P -NMR ($-\text{CDCl}_3$): δ 34,56 ppm) dimetil-klór-foszfonsát-P,P,P'-trimetil-P'-(dietil-amido)-metilén-biszfoszfonsáttól (^{31}P -NMR (CDCl_3): δ 23,89 ppm (P), 25,11 ppm (P'), $^2J_{\text{PP}} = 5,4$ Hz),

metil-(dietil-amido)-metil-foszfonsátból és etil-(dietil-amido)-klór-foszfonsátból (^{31}P -NMR (CDCl_3): 16,51 ppm) P'-etil-P-metil-P,P'-bisz(dietil-amido)-metilén-biszfoszfonsáttól (^{31}P -NMR (CDCl_3): δ 26,69/26,66 ppm (P'), 24,78/24,91 ppm P), $^2J_{\text{PP}} = 7,7/1,9$ Hz),

izopropil-(dietil-amido)-metil-foszfonsátból (^{31}P -NMR (CDCl_3): δ 27,67 ppm) és dimetil-klór-foszfonsátból P,P-dimetil-P'-izopropil-P'-(dietil-amido)-metilén-biszfoszfonsáttól (^{31}P -NMR

(CDCl₃): δ 22,10 ppm (P), 24,38 ppm (P'), $^2J_{PP} = 5,8$ Hz),
 dimetil-metil-foszfónátból és etil-morfolino-klór-foszfónátból
 (^{31}P -NMR (CDCl₃): δ 14,16 ppm) P'-etil-P,P-dimetil-P'-morfo-
 lino-metilén-biszfoszfónátot (^{31}P -NMR (CDCl₃): δ 21,43 ppm (P),
 23,39 ppm (P'), $^2J_{PP} = 3,4$ Hz),
 metil-(dibutil-amido)-metil-foszfónátból (^{31}P -NMR (-CDCl₃): δ
 35,94 ppm) és dimetil-klór-foszfónátból P,P,P'-trimetil-P'-(di-
 butil-amido)-metilén-biszfoszfónátot (^{31}P -NMR (CDCl₃): δ 24,11
 ppm (P), 25,30 ppm (P'), $^2J_{PP} = 6,1$ Hz),
 dimetil-metil-foszfónátból és etil-(dioktil-amido)-klór-foszfo-
 nátból (^{31}P -NMR (CDCl₃): δ 17,23 ppm) P'-etil-P,P-dimetil-P'-
 -(dioktil-amido)-metilén-biszfoszfónátot (^{31}P -NMR (CDCl₃): δ
 23,70 ppm (P), 24,39 ppm (P'), $^2J_{PP} = 6,4$ Hz).
 bisz(dietil-amido)-metil-foszfónátból (^{31}P -NMR (CDCl₃): δ 34,63
 ppm) és etil-(dietil-amido)-klór-foszfónátból (^{31}P -NMR (CDCl₃):
 δ 16,51 ppm) P-etil-P,P',P'-trisz(dietil-amido)-metilén-bisz-
 foszfónátot (^{31}P -NMR (CDCl₃): δ 27,13 ppm (P), 27,35 ppm (P'),
 $^2J_{PP} = 3,9$ Hz),
 dimetil-metil-foszfónátból és etil-(benzil-metil-amido)-klór-
 -foszfónátból (^{31}P -NMR (CDCl₃): δ 17,69 ppm) P'-etil-P,P-di-
 metil-P'-(benzil-metil-amido)-metilén-biszfoszfónátot (^{31}P -NMR
 (CDCl₃): δ 24,19 ppm (P), 24,20 ppm (P'), $^2J_{PP} = 3,0$ Hz),
 dietil-metil-foszfónátból és etil-piperidino-klór-foszfónátból
 (^{31}P -NMR (CDCl₃):) P,P,P'-trietyl-P'-piperidino-metilén-
 -biszfzfónátot,
 dimetil-metil-foszfónátból és metil-(diallil-amido)-klór-fosz-
 fonátból (^{31}P -NMR (CDCl₃) δ 16,18 ppm) P,P,P'-trimetil-P'-(di-

allil-amido)-metilén-biszfoszfónátot,
 dimetil-metil-foszfónátból és etil-(N-metil-piperazino)-klór-
 -foszfónátból (^{31}P -NMR (CDCl_3): δ 14,84) P'-etil-P,P-dimetil-
 -P'-(N-metil-piperazino)-metilén-biszfoszfónátot (^{31}P -NMR
 (CDCl_3): δ 21,72 ppm (P), 23,92 ppm (P'), $^2J_{\text{PP}} = 3,4$ Hz).

2. lépés

15,7 g (0,05 mól) 1. lépés szerint bepárlási maradékként
 kapott metilén-biszfoszfonsav-P,P-dimetil-észter-P',P'-bisz(di-
 etil-amid)-ot feloldunk 200 ml CCl_4 -ben, és az oldathoz hozzá-
 adunk 200 ml 10 %-os NaOCl-oldatot, és 10 g benzil-trietil-
 -ammónium-kloridot. A reakcióelegyet 45 percig keverjük szobahő-
 mérsékleten (a reakció előrehaladtát NMR spektrummal ellenőriz-
 zük), és a szerves fázist elválasztjuk, vízzel mossuk és szá-
 rítjuk (Na_2SO_4), majd szűrjük. A szűrletet vákuumban bepárol-
 ujuk, így mintegy 15,3 g (80 %) (diklór-metilén)-biszfoszfonsav-
 P,P-dimetil-észter-P',P'-bisz(diethyl-amid)-ot kapunk halvány-
 sárga olajként (^{31}P -NMR (CDCl_3): δ 12,91 ppm (P), 25,31 ppm
 (P'), $^2J_{\text{PP}} = 22,7$ Hz), amelynek tisztasága 97 %.

A leírtakhoz hasonló módon állítjuk elő a következő
 szimmetrikus és aszimmetrikus (diklór-metilén)-biszfoszfonsav-
 -észter-amidokat:

P-etil-P'-metil-P,P'-bisz(diethyl-amido)-metilén-bisz-
 foszfónátból: P-etil-P'-metil-P,P'-bisz(diethyl-amido)-(diklór-
 -metilén)-biszfoszfónátot (^{31}P -NMR (CDCl_3): δ 16,39/16,48 ppm
 (P), 18,60/18,36 ppm (P'), $^2J_{\text{PP}} = 20,5/17,9$ Hz),

P-etil-P,P',P'-trisz(diethyl-amido)-metilén-biszfoszfónátból: P-
 -etil-P,P',P'-trisz(diethyl-amido)-(diklór-metilén)-bisz-

foszfónátot (^{31}P -NMR (CDCl_3): δ 17,66 ppm (P), 26,54 ppm (P'), $^2J_{\text{PP}} = 20,7$ Hz).

2. példa

(Diklór-metilén)-biszfoszfonsav-trisz(dietil-amid) és piperidinium-sója

4,4 g (0,01 mól) (diklór-metilén)-biszfoszfonsav-P-etil-észter-P,P',P'-tri(dietil-amid)-ot (1. példa) 22 ml piperidinben keverünk 1 órán át mintegy 100 °C hőmérsékleten, majd a feleslegben lévő piperidint vákuumban lepároljuk. A visszamaradó anyagot hűtés közben bekeverjük 15 ml vízmentes éterbe, és a kiváló csapadékot szűrjük és levegőn szárítjuk. Így mintegy 4,2 g (85 %) szintelen kristályos (diklór-metilén)-biszfoszfonsav-trisz(dietil-amid)-piperidinium-sót kapunk (^{31}P -NMR (CDCl_3): δ 12,26 ppm (P), 30,19 ppm (P'), $^2J_{\text{PP}} = 16,5$ Hz), amelynek tisztasága 99 %, és amelyből a megfelelő savat savas kezeléssel szabadíthatjuk fel.

Hasonló módon állítjuk elő a (diklór-metilén)-biszfoszfonsav-trisz(dietil-amid)-(N-etil-piridinium-sót) (^{31}P -NMR (CDCl_3): δ 10,23 ppm (P), 29,51 ppm (P'), $^2J_{\text{PP}} = 17,7$ Hz) piridinnel.

3. példa

P'-Morfolino-(diklór-metilén)-biszfoszfonsav-P'-etil-észter

1,85 g (0,005 mól) P'-morfolino-(diklór-metilén)-biszfoszfonsav-P'-etil-P,P-dimetil-észtert (4. példa) és 1,84 g (0,012 mól) trimetil-szilil-bromidot 30 ml vízmentes CH_2Cl_2 -ben keverünk 30 percig visszafolyatás közben, majd a reakcióelegyet

vákuumban bepároljuk. A visszamaradó anyagot feloldjuk 30 ml vízmentes CH_3OH -ban, és 15 percig keverjük szobahőmérsékleten, majd vákuumban bepároljuk. Így mintegy 1,7 g (80 %) P'-morfolino-(diklór-metilén)-biszfoszfonsav-P'-etil-észtert kapunk (^{31}P -NMR (CDCl_3): δ 8,29 ppm (P), 13,39 ppm (P'), $^2J_{\text{PP}} = 22,6$ Hz) sárga olajként >85 % tisztaságban.

4. példa

(Diklór-metilén)-biszfoszfonsav-(mono)diethyl-amid és trinátrium-sója

5,5 g (0,02 mól) metilén-biszfoszfonsav-P,P,P'-trimetil-észter-P'-diethyl-amidot (1. példa) 0 °C hőmérsékleten keverés közben hozzáadunk 26 g NaHCO_3 -t, 68 ml 10 %-os NaOCl -oldatot és 330 g jeget tartalmazó elegyhez, majd a reakcióelegyet 1,5 órán át keverjük 0 °C, és 2,5 órán át szobahőmérsékleten (a reakció előrehaladtát NMR spektrummal ellenőrizzük). A kapott reakcióelegyet szűrjük és a szűrletet toluollal extraháljuk. Az egyesített toluolos extraktumot 10 %-os NaHCO_3 -oldattal mossuk, szárítjuk (Na_2SO_3) és szűrjük. A szűrletet csökkentett nyomáson bepároljuk, így mintegy 5,8 g (85 %) (diklór-metilén)-biszfoszfonsav-P,P,P'-trimetil-észter-P'-diethyl-amidot kapunk (^{31}P -NMR (CDCl_3): δ 12,02 ppm (P), 17,09 ppm (P'), $^2J_{\text{PP}} = 21,4$ Hz) szintelen olajként >97 % tisztaságban.

A visszamaradó anyagot (diklór-metilén)-biszfoszfonsav-(mono)-diethyl-amiddá hidrolizáljuk (^{31}P -NMR (CDCl_3): δ 10,00 ppm (P), 13,90 ppm (P'), $^2J_{\text{PP}} = 18,5$ Hz) (diklór-metilén)-biszfoszfonsav-P,P,P'-trimetil-szilil-észter-P'-diethyl-amidon (^{31}P -NMR (CDCl_3): δ -9,10 ppm (P), 5,29 ppm (P'), $^2J_{\text{PP}} = 25,7$ Hz)

keresztül, az 1. példában leírtak szerint mintegy 90 % tisztaságban.

A kapott terméket a megfelelő trinátrium-sóvá alakítjuk, az anyag acetonos oldatának 3 ekvivalensnyi 5 n nátrium-hidroxid-oldattal való kezelésével. A trinátrium-só víz/metanol elegyéből kristályosodik (^{31}P -NMR (D_2O): δ 10,23 ppm (P), 15,72 ppm (P'), $^2J_{\text{PP}} = 15,2$ Hz), tisztasága >95 %.

A leírtakhoz hasonló módon állítjuk elő a következő szimmetrikus és asszimmetrikus (diklór-metilén)-biszfoszonsavészter-amidokat:

P,P-dimetil-P'-izopropil-P'-(diethyl-amido)-metilén-biszfoszfónátból (1. példa) P,P-dimetil-P'-izopropil-P'-(diethyl-amido)-(diklór-metilén)-biszfoszfónátot (^{31}P -NMR (CDCl_3): δ 12,13 ppm (P), 13,50 ppm (P'), $^2J_{\text{PP}} = 22,8$ Hz),

P'-etil-P,P-dimetil-P'-morfolino-metilén-biszfoszfónátból (1. példa) P'-etil-P,P-dimetil-P'-morfolino-(diklór-metilén)-biszfoszfónátot (^{31}P -NMR (CDCl_3): δ 11,68 ppm (P), 12,26 ppm (P'), $^2J_{\text{PP}} = 22,4$ Hz),

P,P,P'-trimetil-P'-(dibutil-amido)-metilén-biszfoszfónátból (1. példa) P,P,P'-trimetil-P-(dibutil-amido)-(diklór-metilén)-biszfoszfónátot (^{31}P -NMR (CDCl_3): δ 11,88 ppm (P), 16,78 ppm (P'), $^2J_{\text{PP}} = 21,3$ Hz),

P'-etil-P,P-dimetil-P'-(dioktil-amido)-metilén-biszfoszfónátból (1. példa) P'-etil-P,P-dimetil-P'-(dioktil-amido)-(diklór-metilén)-biszfoszfónátot (^{31}P -NMR (CDCl_3): δ 11,93 ppm (P), 15,15 ppm (P'), $^2J_{\text{PP}} = 22,1$ Hz),

P'-etil-P,P-dimetil-P'-(benzil-metil-amido)-metilén-bisz-

foszfónátból (1. példa) P'-etil-P,P-dimetil-P'-(benzil-metil-amido)-(diklór-metilén)-biszfószfónátot (^{31}P -NMR (CDCl_3): δ 11,70 ppm (P), 15,01 ppm (P'), $^2J_{\text{PP}} = 23,0$ Hz),

P'-etil-P,P-dimetil-P'-(metil-amido)-metilén-biszfószfónátból (9. példa) P'-etil-P,P-dimetil-P'-(metil-amido)-(diklór-metilén)-biszfószfónátot (^{31}P -NMR (CDCl_3): δ 13,26 ppm ((P), 10,75 ppm (P), $^2J_{\text{PP}} = 23,0$ Hz),

P,P,P'-trimetil-P'-(butil-amido)-metilén-biszfószfónátból P,P,P'-trimetil-P'-(butil-amido)-diklór-metilén)-biszfószfónátot,

P,P,P'-trimetil-P'-piperidino-metilén-biszfószfónátból (1. példa) P,P,P'-trimetil-P'-piperidino-(diklór-metilén)-biszfószfónátot,

P,P,P'-trietyl-P'-(diallil-amido)-metilén-biszfószfónátból (1. példa) P,P,P'-trietyl-P'-diallil-amido-(diklór-metilén)-biszfószfónátot.

5. példa

(Diklór-metilén)-biszfószfonsav-tetrakis(dietil-amid)

10,0 g (0,04 mól) metilén-biszfószfonsav-tetrakloridhoz (tetraizoproil-metilén-biszfószfónátból és foszfor-pentakloridból állítjuk elő) 60 ml vízmentes toluolban hozzáadunk 23,4 g (0,32 mól) dietil-amint < 50 °C hőmérsékleten mintegy 30 perc alatt 40 ml vízmentes toluolban, majd a reakcióelegyet 1 órán át keverjük mintegy 50 °C hőmérsékleten, majd lehűtjük és szűrjük. A szűrletet vákuumban bepároljuk, így mintegy 12,6 g (80 %) metilén-biszfószfonsav-tetrakis(dietil-amid)-ot kapunk (^{31}P -NMR (CDCl_3): δ 27,78 ppm) halványsárga olajként > 85 %

tisztaságban.

A visszamaradó anyagot (8,0 g = 0,02 mól) az 1. példában leírtak szerint klórozzuk (keverés 72 órán át szobahőmérsékleten), így mintegy 7,5 g (80 %) (diklór-metilén)-bisz-kiszfoszfonsav-tetrakis(dietil-amid)-ot (^{31}P -NMR (CDCl_3): δ 26,29 ppm) kapunk halványsárga olajként > 90 % tisztaságban.

A leírtakhoz hasonló módon állítjuk elő a következő metilén- és (diklór-metilén)-biszfoszfonsav-tetrakis-amidokat: tetrakis-(dioktil-amido)-(diklór-metilén)-biszfoszfonát (^{31}P -NMR (CDCl_3): δ 26,50 ppm) tetrakis(dioktil-amido)-metilén-biszfoszfonáton (^{31}P -NMR (CDCl_3): δ 28,00 ppm) keresztül.

6. példa

P'-Morfolino-(diklór-metilén)-biszfoszfonsav-P-metil-észter és dimorfolínium-sója

18,5 g (0,05 mól) P'-morfolino-(diklór-metilén)-biszfoszfonsav-P'-etil-P,P-dimetil-észtert (4. példa) 70 ml piridinben keverünk 20 percig mintegy 100 °C hőmérsékleten, majd az elegyet vákuumban bepároljuk. A visszamaradó anyagot vízmentes éterbe keverjük, és a kiváló csapadékot szűréssel elválasztjuk és állandó tömeg eléréséig szárítjuk. A kitermelés mintegy 20 g (80 %) szintelen kristályos P'-morfolino-(diklór-metilén)-biszfoszfonsav-P-metil-észter-dipiperidínium-só (^{31}P -NMR (D_2O): δ 0,82 ppm (P), 9,70 ppm (P'), $^2J_{\text{PP}} = 15,4$ Hz), amelynek tisztasága >97 %, és amelyből a megfelelő szabad biszfoszfonsav (^{31}P -NMR (CDCl_3):) savas kezeléssel szabadítható fel.

A leírtakhoz hasonló módon állítjuk elő a következő

szimmetrikus (diklór-metilén)-biszfoszfonsav-észter-amidokat:

P,P,P'-trimetil-P'-(dietyl-amido)-(diklór-metilén)-biszfoszfonátból (4. példa) P-metil-P'-(dietyl-amido)-(diklór-metilén)-biszfoszfonátot (dimorfolínium-só, ^{31}P -NMR (D_2O): δ 11,10 ppm (P), 12,76 ppm (P'), $^2J_{\text{PP}} = 15,3$ Hz),

P,P,P'-trimetil-P'-(dibutil-amido)-(diklór-metilén)-biszfoszfonátból (4. példa) P-metil-P'-(dibutil-amido)-(diklór-metilén)-biszfoszfonátot (dinátrium-só, ^{31}P -NMR (D_2O): δ 11,16 ppm (P), 12,88 ppm (P'), $^2J_{\text{PP}} = 16,2$ Hz),

P,P,P'-trimetil-P'-piperidino-(diklór-metilén)-biszfoszfonátból (4. példa) P-metil-P'-piperidino-(diklór-metilén)-biszfoszfonátot (dipiperidinium-só, ^{31}P -NMR (D_2O): δ 10,90 (P), 10,41 (P'), $^2J_{\text{PP}} = 15,3$ Hz),

P,P,P'-trietyl-P'-(diallil-amido)-(diklór-metilén)-biszfoszfonátból (4. példa) P-etyl-P'-(diallil)-(diklór-metilén)-biszfoszfonátot (dinátrium-só, ^{31}P -NMR (D_2O): δ 9,98 ppm (P), 12,48 ppm (P'), $^2J_{\text{PP}} = 15,6$ Hz),

P,P,P'-trimetil-P'-(fenil-amido)-(diklór-metilén)-biszfoszfonátból (. példa) P-metil-P'-(fenil-amido)-(diklór-metilén)-biszfoszfonátot (dianilinium-só, ^{31}P -NMR (D_2O): δ 10,25 ppm (P), 6,60 ppm (P'), $^2J_{\text{PP}} = 17,3$ Hz),

P,P,P'-trimetil-P'-(fenil-izopropil-amido)-(diklór-metilén)-biszfoszfonátból (. példa) P-metil-P'-(fenil-izopropil-amido)-(diklór-metilén)-biszfoszfonátot [bis(N-izopropil-anilinium-só), ^{31}P -NMR (D_2O): δ 10,48 ppm (P), 6,74 ppm (P'), $^2J_{\text{PP}} = 17,3$ Hz)],

P'-etyl-P,P-dimetil-P'-(benzil-metil-amido)-(diklór-metilén)-

-biszfoszfonátból (4. példa) P-metil-P'-(benzil-metil-amido)-
-diklór-metilén)-biszfoszfonátot (dipiperidinium-só, ^{31}P -NMR
(D_2O): δ 10,86 ppm (P), 12,29 ppm (P'), $^2J_{\text{PP}} = 15,4$ Hz),
P,P,P'-trimetil-P'-(butil-amido)-(diklór-metilén)-bisz-
foszfonátból (. példa) P-metil-P'-(butil-amido)-(diklór-
metilén)-biszfoszfonátot ^{31}P -NMR (D_2O): δ 8,15 ppm (P), 9,30
ppm (P'), $^2J_{\text{PP}} = 20,2$ Hz),
P'-etil-P-metil-P,P'-bisz(dietil-amido)-(diklór-metilén)-bisz-
foszfonátból (1. példa) P,P'-bisz(dietil-amido)-(diklór-
metilén)-biszfoszfonátot (dinátrium-só, ^{31}P -NMR (D_2O): δ 13,94
ppm).

(Alternatív előállítás: lásd 1. példa)

7. példa

(Diklór-metilén)-biszfoszonsav-P'-izopropil-észter-P'- -dietil-amid és dinátrium-sója

7,4 g (0,02 mól) (diklór-metilén)-biszfoszonsav-P'-
-izopropil-P,P-dimetil-észter-P'-dietil-amidot (4. példa)
feloldunk 120 ml vízmentes CH_3CN -ben, és keverés és hűtés
közben hozzáadunk 5,6 ml (0,04 mól) vízmentes trietil-amint,
valamint 20,3 ml (0,16 mól) klór-trimetil-szilánt. A reakció-
elegyet visszafolyatás közben keverjük 5 órán át, majd vákuum-
ban bepároljuk, így mintegy 9,7 g (100 %) csaknem szintelen
olajos (diklór-metilén)-biszfoszonsav-P'-izopropil-P,P-
-bisz(trimetil-szilil)-észter-P'-dietil-amidot (^{31}P -NMR
(CDCl_3): δ -8,92 ppm (P), 14,51 (P'), $^2J_{\text{PP}} = 23,7$ Hz) kapunk.

A visszamaradó anyagot 15 percig keverjük 100 ml vízmentes
metanollal, majd a reakcióelegyet vákuumban bepároljuk. Így

mintegy 6,1 g (90 %) csaknem szintelen kristályos (diklór-metilén)-biszfoszonsav-P'-izopropil-észter-P'-dietil-amidot (^{31}P -NMR (CDCl_3): δ 8,37 ppm (P), 15,42 ppm (P'), $^2J_{\text{PP}} = 23,0$ Hz) kapunk, amelynek tisztasága >97 %, és amely nátrium-hidroxidos kezeléssel a megfelelő dinátrium-sóvá (^{31}P -NMR (CD_2O): δ 7,93 ppm (P), 21,89 ppm (P'), $^2J_{\text{PP}} = 15,7$ Hz) alakítható.

A leírtakhoz hasonló módon állítjuk elő a következő asszimetrikus (diklór-metilén)-biszfoszonsav-észter-amidokat: P'-etil-P,P-dimetil-P'-(benzil-metil-amido)-(diklór-metilén)-biszfoszfonátból P'-etil-P,P-bisz-(trimetil-szilil)-P'-(benzil-metil-amido)-(diklór-metilén)-biszfoszfonáton keresztül P'-etil-P'-(benzil-metil-amido)-diklór-metilén)-biszfoszfonátot, amely tovább alakítható a megfelelő dinátriumsóvá (^{31}P -NMR (D_2O): δ 7,63 ppm (P), 23,86 ppm (P'), $^2J_{\text{PP}} = 15,3$ Hz).

8. példa

P,P-Bisz-(dietil-amido)-P'-metil-(diklór-metilén)-biszfoszonsav és tributil-ammónium-sója

7,66 g (0,02 mól) P,P-bisz-(dietil-amido)-P',P'-dimetil-(diklór-metilén)-biszfoszfonátot (1. példa) és 3,71 g (0,02 mól) vízmentes tributil-amint feloldunk 20 ml vízmentes kloroformban. A kapott reakcióelegyet 4 órán át visszafolyatás közben keverjük, majd az oldószert vákuumban lepároljuk, így 11,1 g (98 %) P,P-bisz(dietil-amido)-P'-metil-(diklór-metilén)-biszfoszonsav-metil-tributil-ammónium-sót kapunk halvány szürkéssárga olajként [^{31}P -NMR (CDCl_3): δ 27,88 ppm (P), 6,17 ppm (P'), $^2J_{\text{PP}} = 17,2$ Hz, $^3J_{\text{PP}} = 10,2$ Hz, $^3J_{\text{PH}} = 9,0$

H₂], amelynek tisztasága 95 %, és amelyből a megfelelő sav savas kezeléssel szabadítható fel.

9. példa

(Diklór-metilén)-biszfoszfonsav-P'-etil-P-metil-észter-P'-benzil-metil-amid és tributil-ammónium-sója

4,40 g (0,01 mól) (diklór-metilén)-biszfoszfonsav-P'-etil-P,P-dimetil-észter-P'-benzil-metil-amidot (4. példa) feloldunk 20 ml vízmentes kloroformban, és 1,85 g (0,01 mól) tributil-amint adunk hozzá, és a reakcióelegyet 4 órán át visszafolyatás közben keverjük (a reakció előrehaladtát NMR spektrummal ellenőrizzük), majd a reakcióelegyet bepároljuk. Így mintegy 5,8 g (100 %) olajos (diklór-metilén)-biszfoszfonsav-P'-etil-P-metil-észter-P'-benzil-metil-amid-tributil-metil-ammónium-sót (³¹P-NMR (CDCl₃): δ 4,94 ppm (P)Ú, 18,77 ppm (P'), ²J_{pp} = 17,9 Hz) kapunk, amelynek tisztasága > 97 %, és amely savas kezeléssel a megfelelő savvá alakítható.

Hasonló módon állítjuk elő a következő asszimetrikus (diklór-metilén)-biszfoszfonsav-észter-amidokat:
P'-izopropil-P,P-dimetil-P'-(diethyl-amido)-(diklór-metilén)-biszfoszfonátból (4. példa) P'-izopropil-P-metil-(diethyl-amido)-(diklór-metilén)-biszfoszfonát-tributil-metil-ammónium-sót (szabad sav, ³¹P-NMR (CDCl₃): δ 8,53 ppm (P), 15,18 ppm (P'), ²J_{pp} = 21,1 Hz).

10. példa**(Diklór-metilén)-biszfoszfonsav-(mono)-metil-amid és
trinátrium-sója**

1,68 g (0,005 mól) metilén-biszfoszfonsav-P'-etil-P,P-dimetil-észter-P'-benzil-metil-amidot (1. példa) feloldunk 16 ml ecetsavban, és hozzáadunk a kapott oldathoz 340 mg 10 %-os Pd/C-t. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten hidrogénezzük 2,5 órán át, majd a katalizátort szűréssel eltávolítjuk. A szűrlethez friss katalizátort adunk, és a hidrogénezést 3 órán át tovább folytatjuk. Ezután további 340 mg friss katalizátort és 5 csepp vizet adunk a reakcióelegyhez, és a hidrogénezést 18 órán át folytatjuk. A kapott reakcióelegyet szűrjük és a szűrletet vákuumban bepároljuk, így mintegy 0,75 g (60 %) metilén-biszfoszfonsav-P'-etil-P,P-dimetil-észter-P'-metil-amidot (^{31}P -NMR (CDCl_3): δ 24,73 ppm (P), 26,99 (P'), $^2J_{\text{PP}} = 5,5$ Hz) kapunk, amelynek tisztasága > 90 %. A visszamaradó anyagot klórozzuk, így kapjuk a (diklór-metilén)-biszfoszfonsav-P'-etil-P,P-dimetil-észter-P'-(mono)-metil-amidot (^{31}P -NMR (CDCl_3): δ 10,75 ppm (P), 13,26 (P'), $^2J_{\text{PP}} = 23,0$ Hz) az 1. példa 2. lépése szerint, amit követően a P,P,P'-észter-csoportokat hidrolizáljuk (diklór-metilén)-biszfoszfonsav-P,P,P'-tri(trimetil-szilil)-észter-P'-(mono)-metil-amidon keresztül (diklór-metilén)-biszfoszfonsav-(mono)-metil-amiddá az 1. példában leírtak szerint. A termék acetonos oldatát 3 ekvivalensnyi 5 n NaOH-oldattal kezelve a megfelelő trinátrium-sót kapjuk szintelen kristályos termékként.

11. példa

(Klór-metilén)-biszfoszfonsav-P'-etil-P,P-dimetil-észter-P'-benzil-metil-amid

2,0 g (0,005 mól) diklór-metilén-biszfoszfonsav-P'-etil-P,P'-dimetil-észter-P'-benzil-metil-amidot (4. példa) 20 ml etanolban 0 °C hőmérsékleten hozzácsepegtetünk 2,4 g Na₂SO₃-ot 40 ml vízben tartalmazó oldathoz. Az adagolás befejezése után a reakcióelegyet 40 percig keverjük (a reakció előrehaladtát NMR spektrummal ellenőrizzük). A reakció befejeződése után a reakcióelegyet CHCl₃-mal extraháljuk, és az extraktumot vízzel mossuk, szárítjuk (Na₂SO₄) és szűrjük. A szűrletet vákuumban bepároljuk, így mintegy 1,5 g (80 %) (klór-metilén)-biszfoszfonsav-P'-etil-P,P'-dimetil-észter-P'-benzil-metil-amidot (³¹P-NMR (CDCl₃): δ 17,51/17,20 ppm (P), 19,91/19,52 ppm (P'), ²J_{pp} = 6,7/10,5 Hz, diasztereomer pár) kapunk csaknem szintelen olajként >90 % tisztaságban.

Hasonló módon állítjuk elő a következő szimmetrikus és asszimmetrikus (klór-metilén)-biszfoszfonsav-észter-amidokat: P,P,P'-trimetil-P'-(dietil-amido)-(diklór-metilén)-biszfoszfonsavból (4. példa) P,P,P'-trimetil-P'-dietil-amido-klór-metilén)-biszfoszfonsavat, P,P-dimetil-P',P'-bisz(dietil-amido)-(diklór-metilén)-biszfoszfonsavból (1. példa) P,P-dimetil-P',P'-bisz(dietil-amido)-(klór-metilén)-biszfoszfonsavat.

12. példa

(Diklór-metilén)-biszfoszfonsav-P,P'-bisz(terc-butyl)-
-difenil-szilil)-P-metil-észter-P'-dibutil-amid,

(diklór-metilén)-biszfoszfonsav-P,P'-bisz(terc-butyl-
-difenil-szilil)-P-trimetil-szilil-észter-P'-dibutil-
-amid és

(diklór-metilén)-biszfoszfonsav-P,P'-bisz(terc-butyl-
-difenil-szilil)-P'-butil-amid

1,85 g (0,005 mól) (diklór-metilén)-biszfoszfonsav-P-
-metil-észter-P'-dibutil-amidot (6. példa) és 4,12 g (0,015
mól) terc-butyl-difenil-szilil-kloridot 30 ml vízmentes CH_3CN -
ben keverünk 3 órán át visszafolyatás közben, majd az oldószert
vákuumban lepároljuk. Így mintegy 4,0 g (100 %) (diklór-
-metilén)-biszfoszfonsav-P,P'-bisz(terc-butyl-difenil-szilil)-P-
-metil-észter-P'-dibutil-amidot (^{31}P -NMR (CDCl_3): δ 2,34/2,29
ppm (P), 5,20/4,61 ppm (P'), $^2J_{\text{PP}} = 36,8/27,9$ Hz, diasztereomer
pár) kapunk >85 % tisztaságban.

1,64 g (0,002 mól) (diklór-metilén)-biszfoszfonsav-,P'-
-bisz(terc-butyl-difenil-szilil)-P-metil-észter-P'-dibutil-
-amidot feloldunk 15 ml vízmentes CH_3CN -ben, és a kapott
oldathoz hozzáadunk 240 mg (0,0029 mól) klór-trimetil-szilánt
és 330 mg (0,0022 mól) NaI-t, és a reakcióelegyet 1 órán át ke-
verjük szobahőmérsékleten, majd szűrjük. A szűrletet vákuumban
bepároljuk, így mintegy 1,7 g (95 %) (diklór-metilén)-bisz-
foszfonsav-P,P'-bisz(terc-butyl-difenil-szilil)-P-trimetil-
-szilil-észter-P'-dibutil-amidot (^{31}P -NMR (CDCl_3): δ
-7,17/-7,73 ppm (P), 7,46/7,44 ppm, $^2J_{\text{PP}} = 28,9/31,3$ Hz) kapunk

barnássárga szilárd anyagként >80 % tisztaságban.

A kapott visszamaradó anyagot 15 percig keverjük 10 ml vízmentes CH_3OH -ban, majd az oldatot vákuumban bepároljuk. A visszamaradó anyagot 20 ml vízmentes éterben keverjük, és a kveréket szűrjük. A szűrletet vákuumban bepároljuk, így mintegy 1,2 g (95 %) (diklór-metilén)-biszfoszfonsav-P,P'-bisz(terc-butyl-difenil-szilil)-P'-dibutyl-amidot (^{31}P -NMR (CDCl_3): δ 0,27/-2,13 ppm (P), 8,45/7,37 ppm (P'), $^2J_{\text{PP}} = 23,7/32,3$ Hz, diasztereomer pár) kapunk halványsárga szilárd anyagként >88 % tisztaságban.

13. példa

(Dibróm-metilén)-biszfoszfonsav-P-etil-észter-P,P',P'-
-trisz(diethyl-amid),

(bróm-metilén)-biszfoszfonsav-P-etil-észter-P,P',P'-
-trisz(diethyl-amid) és

(bróm-klór-metilén)-biszfoszfonsav-P-etil-észter-
-P,P',P'-trisz(diethyl-amid)

8,4 g brómnak 4,6 g NaOH-hoz 5 ml vízben történő adagolásával előállított nátrium-hipobromit-oldathoz adunk 7,4 g (0,02 mól) metilén-biszfoszfonsav-P-etil-észter-P,P',P'-trisz(diethyl-amid)-ot, majd 50 ml toluolt és 5,0 g benzil-triethyl-ammónium-kloridot kverés közben (1. példa), mintegy 10 perc alatt, majd a keverést 24 órán át folytatjuk >40 °C hőmérsékleten. A kapott reakcióelegyet CH_2Cl_2 -vel extraháljuk, és az extraktumot vízzel mossuk és szárítjuk (Na_2SO_4), majd szűrjük. A szűrletet vákuumban bepároljuk, így mintegy 5,8 g (55 %) (dibróm-metilén)-biszfoszfonsav-P-etil-észter-P,P',P'-

-trisz(dietil-amid)-ot (^{31}P -NMR (CDCl_3): δ 16,95 ppm (P), 25,01 ppm (P'), $^2J_{\text{PP}} = 16,6$ Hz) kapunk >90 % tisztaságban.

Hasonló módon állítjuk elő P'-etil-P,P-dimetil-P'-(benzil-metil-amido)-metilén-biszfoszfónátból a P'-etil-P,P-dimetil-P'-(benzil-metil-amido)-(dibróm-metilén)-biszfoszfónátot (^{31}P -NMR (CDCl_3): δ 11,95 ppm (P), 14,54 ppm (P'), $^2J_{\text{PP}} = 18,1$ Hz).

4,9 g (0,01 mól) (dibróm-metilén)-biszfoszfonsav-P'-etil-P,P-dimetil-észter-P'-benzil-metil-amidhoz (lásd az előzőeket) 70 ml abszolút etanolban keverés közben 0 °C hőmérsékleten hozzáadunk 2,5 g $\text{SnCl}_2 \times \text{H}_2\text{O}$ -t 100 ml vízben, majd a keverést 15 percig folytatjuk, és a reakcióelegyet CHCl_3 -mal extraháljuk. Az extraktumot szárítjuk (Na_2SO_4), szűrjük, és a szűrletet vákuumban bepároljuk. Így mintegy 2,9 g (70 %) (bróm-metilén)-biszfoszfonsav-P'-etil-P,P-dimetil-észter-P'-benzil-metil-amidot (^{31}P -NMR (CDCl_3): δ 17,29/17,21 ppm (P), 19,76/19,21 (P'), $^2J_{\text{PP}} = 4,5/10,5$ Hz, diasztereomer pár) kapunk >90 % tisztaságban.

Hasonló módon állíthatjuk elő P-etil-P,P',P'-trisz(dietil-amido)-(dibróm-metilén)-biszfoszfónátból a P-etil-P,P',P'-trisz(dietil-amido)-(bróm-metilén)-biszfoszfónátot (^{31}P -NMR (CDCl_3): δ 22,79/21,87 ppm (P), 25,37/24,71 ppm (P'), $^2J_{\text{PP}} = 2,7/10,1$ Hz, diasztereomer pár).

4,5 g (0,01 mól) (bróm-metilén)-biszfoszfonsav-P-etil-észter-P,P',P'-trisz(dietil-amid)-ot bekeverünk 50 ml toluolba, amelyhez 3,0 g benzil-trietil-ammónium-kloridot adunk. A reakcióelegyet 40-50 °C hőmérsékletre melegítjük, és hozzáadunk 70 ml 10 %-os NaOCl -oldatot. A kapott reakcióelegyet erélyesen ke-

verjük 24 órán át 40-50 °C hőmérsékleten, majd a szerves fázist elválasztjuk, és a vizes fázist 2 x 50 ml toluollal extraháljuk. Az egyesített toluolos fázist 2 x 10 ml telített NaCl-oldattal mossuk, szárítjuk (Na_2SO_4) és szűrjük. A szűrletet vákuumban bepároljuk, így mintegy 3,4 g (70 %) (bróm-klór-metilén)-bisz-foszfonsav-P-etil-észter-P,P',P'-trisz(dietil-amid)-ot (^{31}P -NMR (CDCl_3): δ 17,00/17,23 ppm (P), 25,72/25,32 ppm (P'), $^2J_{\text{PP}} = 19,2/18,1$ Hz, diasztereoizomer pár) kapunk.

Szabadalmi igénypontok

1. (I) általános képletű metilén-biszfoszfonsav-észter-
-amid-származékok - a képletben

W^1 , W^2 , W^3 és W^4 jelentése egymástól függetlenül OR^1 általános
képletű vagy NR^2R^3 általános képletű csoport - a képle-
tekben

R^1 , R^2 és R^3 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom,
egyenes vagy elágazó szénláncú, adott esetben telítet-
len C_1 - C_{22} alkilcsoport, adott esetben helyettesített,
adott esetben telítetlen C_3 - C_{10} cikloalkilcsoport,
aril-, aralkilcsoport vagy SiR^3 általános képletű szilil-
csoport, vagy az R^2 és R^3 szubsztituensek a közbezárt
nitrogénatommal együtt 3 - 10 tagú telített, részben
telített vagy aromás heterociklusos gyűrűt alkotnak,
ahol a nitrogénatom mellett egy vagy több heteroatom,
így N, O vagy S atom lehet jelen, azzal a megkötéssel,
hogy az (I) általános képletben a W^1 , W^2 , W^3 és W^4
szubsztituensek közül legalább egy jelentése hidroxil-
csoport, és a W^1 , W^2 , W^3 és W^4 szubsztituensek közül
legalább egy jelentése NR^2R^3 általános képletű amino-
csoport -

Q^1 és Q^2 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, fluor-
klór-, bróm- vagy jódatom -,

valamint a vegyületek sztereoizomerjei, így geometriai izo-
merjei és optikai izomerjei, valamint a vegyületek gyógyászati-
lag elfogadható sói.

2. Az 1. igénypont szerinti metilén-biszfoszfonsav-származékok, amelyek

(diklór-metilén)-biszfoszfonsav-P,P,P'-trisz(dietil-amid),

(diklór-metilén)-biszfoszfonsav-P-monoizopropil-észter-P-mono(dietil-amid),

(diklór-metilén)-biszfoszfonsav-P,P-bisz(dietil-amid),

(diklór-metilén)-biszfoszfonsav-mono(dietil-amid),

(diklór-metilén)-biszfoszfonsav-mono(fenil-N-metil-amid),

(diklór-metilén)-biszfoszfonsav-mono(benzil-amid),

(diklór-metilén)-biszfoszfonsav-P,P'-bisz(dietil-amid).

3. Eljárás az 1. igénypont szerinti metilén-biszfoszfonsav-észter-amid-származékok előállítására, azzal jellemezve, hogy

a) az (I') általános képletű vegyületben - a képletben Q^1 és Q^2 jelentése a megadott és

W^1 , W^2 , W^3 és W^4 jelentése hidroxilcsoport kivételével a megadott -

legalább egy OR^1 általános képletű észtercsoportot és/vagy NR^2R^3 általános képletű aminocsoportot hidrolizálunk szabad hidroxilcsoporttá, és így az (I) általános képletű parciális amid vagy parciális észter-amid-származékot állítjuk elő, vagy

b) egy (I'') általános képletű metilén-biszfoszfonsav-tetrasavban vagy parciális észterében, amely adott esetben sav-klorid formájában van jelen, és ahol Q^1 és Q^2 jelentése a megadott, és a W^1 - W^4 szubsztituensek jelentése OR^1 általános képletű csoport, ahol az R^1 szubsztituensek közül legalább egy jelentése hidrogénatom, és a többi R^1 szubsztituens jelentése a

megadott, abban az esetben, ha az (I'') általános képletű vegyületben egy hidroxilcsoport van jelen, legalább egy OR^1 általános képletű észtercsoportot amidcsoporttá alakítunk, és ha az (I'') általános képletű vegyületben egynél több hidroxilcsoport van jelen, egy szabad hidroxilcsoportot megfelelő NHR^2R^3 általános képletű aminnal amidálunk, és/vagy egy észtercsoportot amidcsoporttá alakítunk, és így az (I) általános képletű vegyületek parciális amidját vagy parciális észter-amidját állítjuk elő, amelyek legalább egy hidroxilcsoportot és legalább egy aminocsoportot tartalmaznak, vagy

c) egy (IX) általános képletű foszfonátot egy (X) általános képletű aktivált foszfáttal, majd hidrogén-foszfonáttal reagáltatunk - a képletekben Y jelentése hidrogénatom, hidroxilcsoport, halogénatom vagy más lehasadó csoport, Z jelentése hidrogénatom, halogénatom, acil-oxi-, szulfonil-oxi-, alkoxi- vagy aril-oxi-csoport, és $w^1 - w^4$ és Q^1 és Q^2 jelentése a megadott - vagy a reakciót egy (X) általános képletnek megfelelő foszfittal folytatjuk le, vagy

d) egy (XI) általános képletű biszfoszfonit-származékot - a képletben $w^1 - w^4$, és Q^1 és Q^2 jelentése a megadott - vagy a megfelelő hidrogén-foszfonát-származékot egy (I) általános képletű vegyületté oxidálunk, és/vagy

kívánt esetben egy kapott (I) általános képletű vegyületet ahol Q^1 és/vagy Q^2 jelentése hidrogénatom, olyan (I) általános képletű vegyületté alakítunk, ahol Q^1 és/vagy Q^2 jelentése halogénatom, és/vagy egy kapott (I) általános képletű vegyületet, ahol Q^1 és/vagy Q^2 jelentése halogénatom, mono-

vagy di-dehalogénezünk egy olyan (I) általános képletű vegyületté, ahol Q^1 és/vagy Q^2 jelentése hidrogénatom, és/vagy kívánt esetben egy kapott (I) általános képletű vegyületet másik (I) általános képletű vegyületté alakítunk észterezéssel, átészterezéssel, amidálással, átamidálással és/vagy kívánt esetben egy parciális amidot vagy parciális észter-amidsavat sójává alakítunk, vagy egy kapott sót a szabad savvá alakítunk.

5. Gyógyászati készítmények, azzal jellemezve, hogy hatóanyagként egy 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületet tartalmaznak.

+ 308 m



A meghatalmazott:



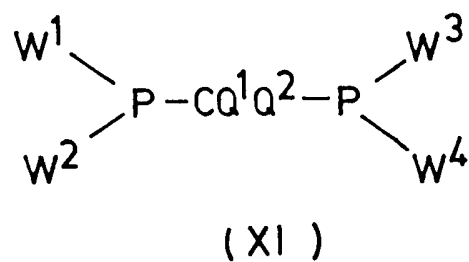
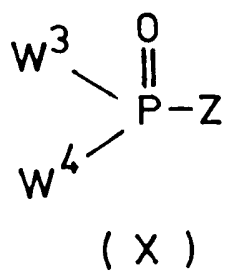
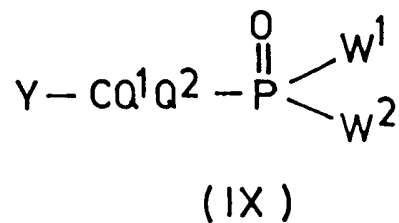
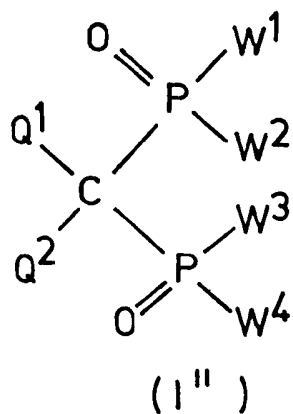
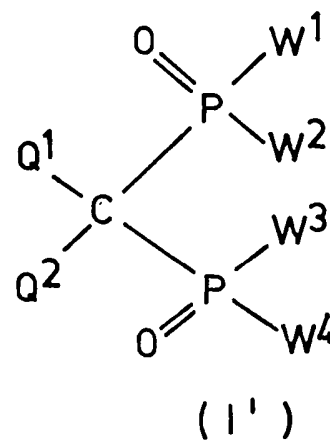
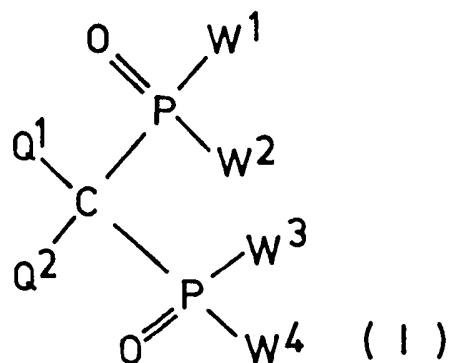
4780/93

32070

KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY

64547

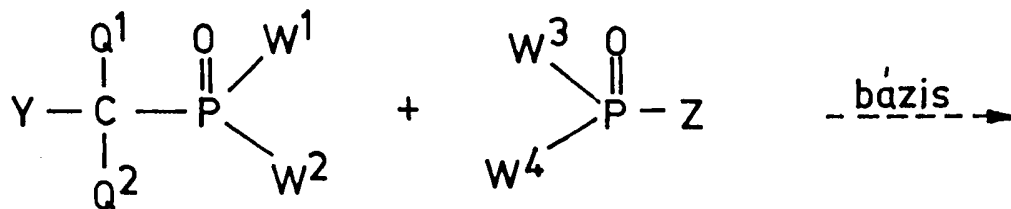
3/1



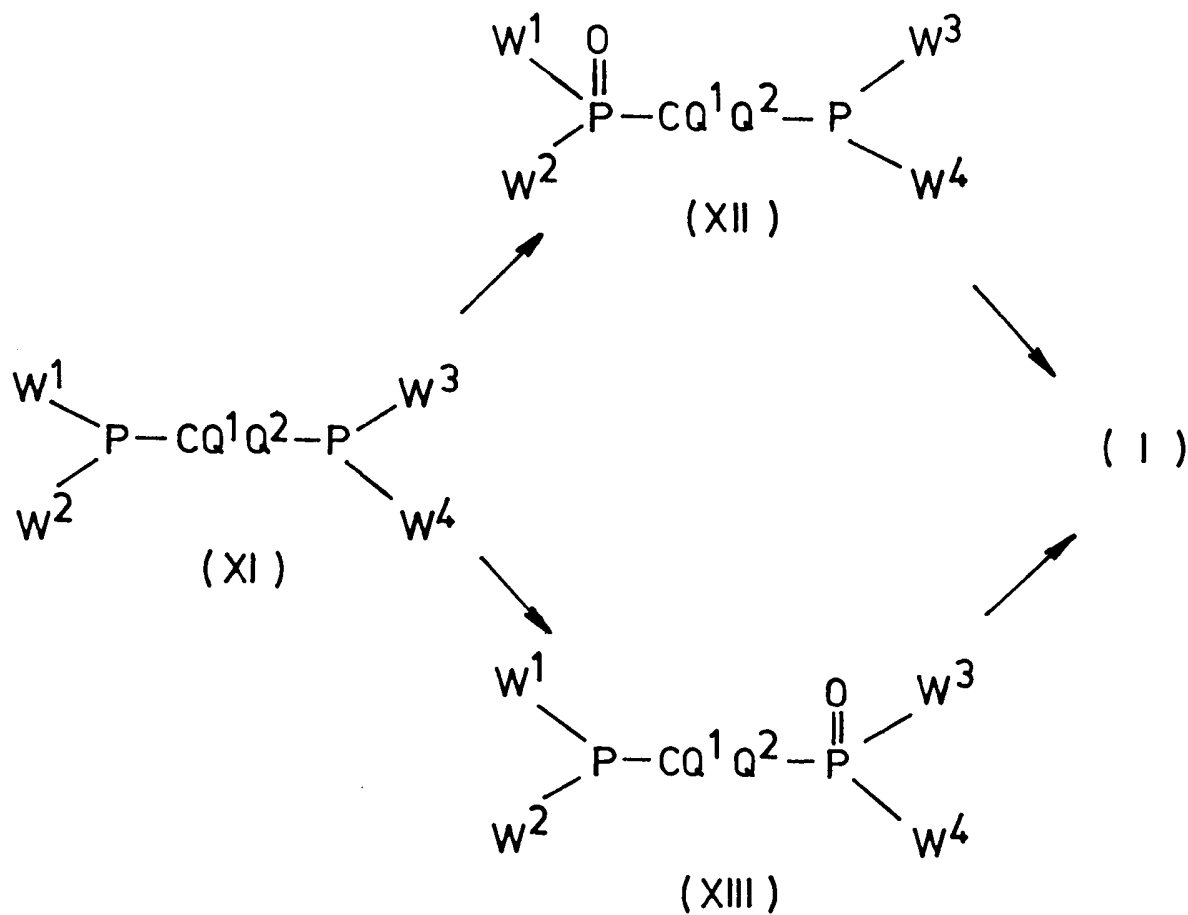
KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY

3/2

1. reakcióvázlat



2. reakcióvázlat



1780/93

KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY

3/3

3. reakcióvázlat

