

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 832467 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **832467**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
C07F

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **05.07.1983**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **05.07.1983**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **06.01.1984**

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date **12.06.2019**

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

05.07.1982 DE P_32_25_469.5

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • Schering Aktiengesellschaft, Müllerstrasse 178, 13353 Berlin, SAKSA, (DE)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Biere, Helmut, BRD, SAKSA, (DE)

2 • Rufer, Clemens, BRD, SAKSA, (DE)

3 • Böttcher, Irmgard, TOWN UNKNOWN, SVEITSI, (CH)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

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

Difosfonihappo- johdannaisia ja näitä sisältäviä farmaseuttisia valmisteita.

Difosfonsyraderivat och dessa innehållande farmaceutiska preparat.

Difosfonihappo-johdannaisia ja näitä sisältäviä farmaseuttisia valmisteita

5 Keksintö koskee patenttivaatimuksissa määriteltystä difosfonihappo-johdannaisia, menetelmää niiden valmistamiseksi ja näitä yhdisteitä sisältäviä farmaseuttisia valmisteita.

10 Keksinnön mukaisilla yhdisteillä on yllättäen selväpiirteinen tulehduksenvastainen ja niveltaudinvas-
taisen vaikutus. Sen lisäksi niillä on se merkittävä ominaisuus, että ne pystyvät vaikuttamaan muun muassa luusolujen (luunemosolujen/luunsyöjäsolujen) rakenteen muodostumis- ja hajaantumistoimintaan siten, että parantavat vaikutukset ovat yksiselitteisesti osoitettavissa rotilla, joihin on indusoitu niveltulehdus.

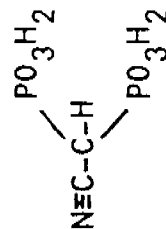
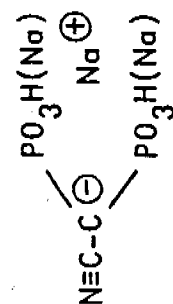
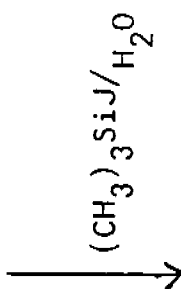
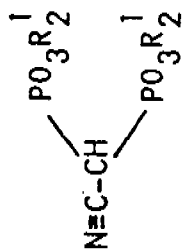
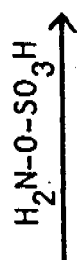
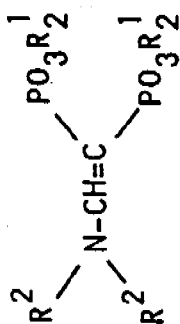
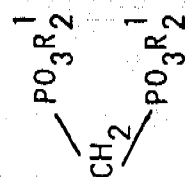
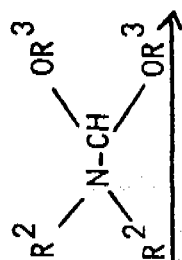
15 Tämän keksinnön mukaisten yhdisteiden niveltulehduksen vastaisen vaikutuksen myötä on luotu perusta nivelreuman, luuniveltulehduksen, selkärankareuman ja muiden näiden sukuisten sairauksien, erityisesti kollageeni-sairauden ja luuston sairauksien (luun huokoistumisen, Paget'in sairauden) hoitamiseksi. Sen lisäksi fosfonaatteja voidaan hyvin kalsiumin kompleksinmuodostajina käyttää terapeuttisesti mielekkäästi kaikissa sel-
20 laisissa tapauksissa, joiden yhteydessä häiriöitynyt Ca-aineenvaihdunta on todettu sairastumisen syyksi, esim. sydänverisuonisairauksien, virhepaikkaisten kalkkiutumisten jne. yhteydessä.

30 Yhdisteitä voidaan käyttää estereinään, puoliestereinään - ensisijaisesti kuitenkin vapaiden fosfonihappojen tai niiden fysiologisesti hyväksyttävien suolojen muodossa, jotka on muodostettu alkali- tai maa-alkalimetallihydroksidien tai hyväksyttävien orgaanisten emästen kanssa. Galeenisiksi seosmuodoiksi soveltuvat kapselit, tabletit, lääkerakeet, peräpuikot, mutta myös
35 injektioliuokset ja iholle levitettävät valmisteet. Myös

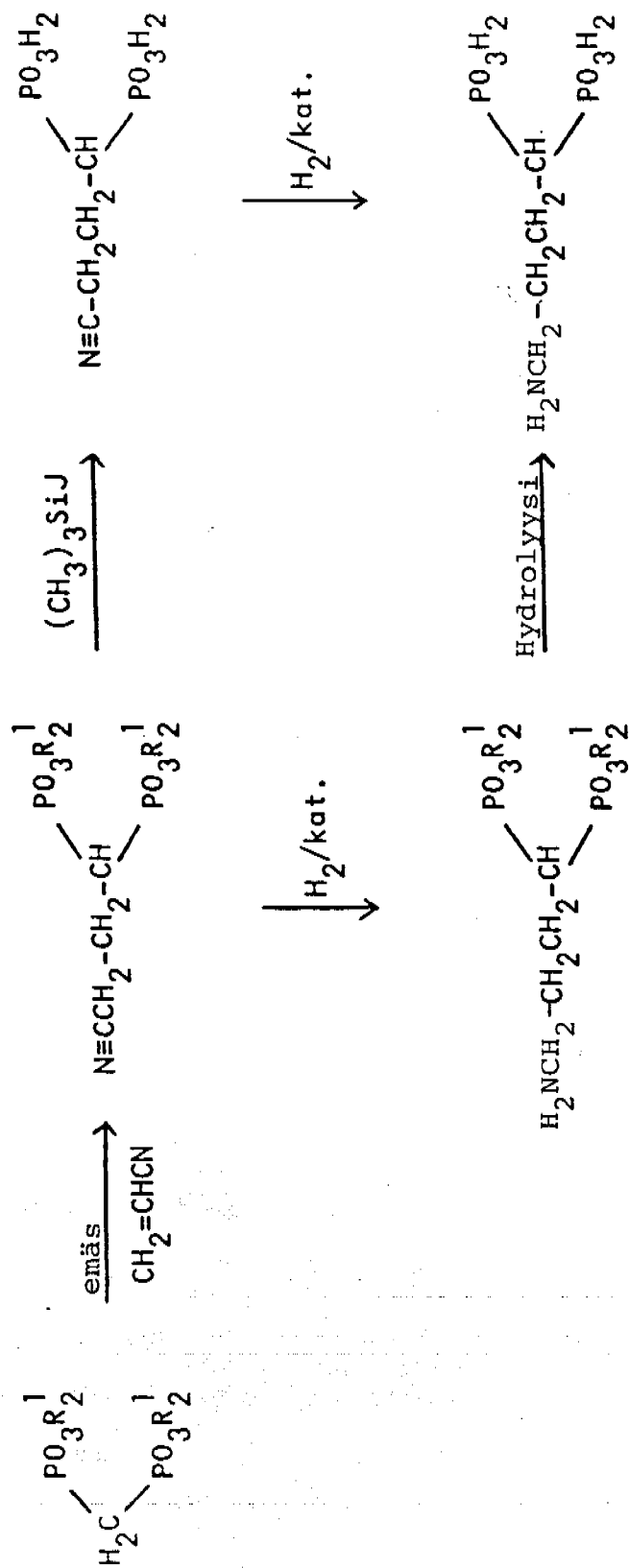
paikallisesti tapahtuva käyttö ihon ja systeemisten sairauksien hoitamiseksi on mahdollista.

Difosfonihappo-johdannaisten valmistus tapahtuu menetelmin, jotka ovat ammattimiehen hyvin tuntemia ja joita on kuvattu seuraavin kaavioin.

Valmistusmenetelmät: Kaavio 1



Kaavio 2



Yleiskaavan II mukaisten dimetyyliformamididi-alkyyliasetaalien reaktio yleiskaavan III mukaisten metaani-bis(fosfonihappodialkyyliesterien kanssa vastaviksi enamiineiksi voidaan suorittaa tunnetulla tavalla (esim. Enamines, G. Cook, Marcel-Dekker-Verlag New York ja Lontoo, 1969, Chem. Ber. 101, 1968, 4048), kuten esimerkiksi lämmittämällä komponentteja emästen (kaliumtert.-butylaatin ym. emästen) läsnäollessa.

Haluttaessa myös tämän jälkeen suoritettava enamiinien reaktio tapahtuu ammattimiehen hyvin tuntemissa olosuhteissa (eurooppalainen patenttihakemus 16 978), esimerkiksi antamalla näiden yhdisteiden reagoida vesiliuoksessa, pH-arvon ollessa 0-1, hydroksyyliamiini-0-sulfonihapon kanssa.

Tämän jälkeen mahdollisesti tapahtuva esterien saippuointi voidaan suorittaa epäorgaanisten happojen (esim. puoliväkevän suolahapon tai rikkihapon) avulla. Lohkaiseminen onnistuu erityisen säästeliäästi neutraalis-
sa liuottimessa (esim. dietyylieetteri, di-isopropyylieetteri, dioksaani, tetrahydrofuraani, dikloorimetaani, kloroformi tai tetrakloorimetaani) trimetyylisilyylijo-
didin kanssa. Suolan muodostamiseksi vapaiden happojen annetaan reagoida tavalliseen tapaan vastaavien emästen kanssa.

Yleiskaavan IV mukaisten metaani-bis(fosfonihappodialkyyliesterien) kondensointi akryylinitriilin kanssa tapahtuu olosuhteissa, joita tavallisesti käytetään aktiivisten metyleeniyhdisteiden syaanietylointiin. Siten esimerkiksi kaavan IV mukaiset yhdisteet voidaan muuttaa neutraalissa liuottimessa (dietyylieetteri, di-isopropyylieetteri, dioksaani, tetrahydrofuraani jne.) natriumin, kaliumin tai niiden hydridien kanssa suoloikseen ja näiden annetaan reagoida akryylinitriilin kanssa.

Tämän jälkeen mahdollisesti suoritettava nitriilien pelkistys vastaaviksi amiineiksi tapahtuu myöskin

olosuhteissa, jotka ovat ammattimiehen hyvin tuntemia. Siten nitriilit voidaan esimerkiksi hydrata vedyllä nikkel- tai platinakatalyyttien läsnäollessa, tai pelkistää metallihydridikomplekseilla, kuten esimerkiksi litium-aluminiumhydridillä.

Seuraavien suoritusesimerkkien tarkoituksena on selventää keksinnön mukaista menetelmää.

Esimerkki 1

2-dimetyyliamino-eteeni-1,1-bis(fosfonihappo-dietyyliesteri)

Seokseen, jossa on 2,9 g (20 mmoolia) dimetyyli-formamidi-dietyyliasettaalia ja 2,9 g (10 mmoolia) metaani-bis(fosfonihappo-dietyyliesteriä), lisätään 110 mg kalium-tert.-butylaattia ja lämmitetään typen suojaamana 120°C:ssa tunnin ajan (hauteen lämpötila). Sen jälkeen muodostunut etanoli sekä ylimääräinen asetaali tislataan pois vakuuissa. Jäljelle jää vaaleata öljyä: saanto 3,4 g.

Esimerkki 2

Syaanimetaani-bis(fosfonihappo-dietyyliesteri)

Liukeseen, jossa on 45,2 g (0,4 moolia) hydroksyyliamiini-0-sulfonihappoa 400 ml:ssa vettä, lisätään 68,6 g (0,2 moolia) 2-dimetyyliaminoeteeni-1,1-bis(fosfonihappo-dietyyliesteriä) ja sekoitetaan 30 minuuttia huoneen lämpötilassa, minkä jälkeen uutetaan nopeasti 3 x 100 ml:lla dikloorimetaania. (Orgaaniset uutteen heitetään pois). Vesifaasiin lisätään 100 ml dikloorimetaania ja sekoitetaan edelleen yön ajan huoneen lämpötilassa. Orgaanisen faasin erottamisen ja kuiviin haihduttamisen jälkeen saadaan 37 g tuotetta.

Vesifaasia sekoitetaan uudelleen yön ajan 100 ml:n kanssa dikloorimetaania, jatkokäsittellään edellä selostetulla tavalla ja saadaan 19 g tuotetta.

Kolmannen samantapaisen käsittelyn jälkeen saadaan 9 g tuotetta. Kokonaissaanto on siis 65 g.

Palloputken läpi 170-175°C:ssa ja 0,01 mm:n paineessa tislaamisen jälkeen saadaan 49,4 g tuotetta.

Esimerkki 3Syaani-metaani-difosfonihappo, tri-natriumsuola

5 Liuokseen, jossa on 6,3 g (20 mmoolia) syaani-
 metaani-bis(fosfonihappodietyyliesteriä) 30 ml:ssa tetra-
 kloorimetaania, lisätään typpi-atmosfäärin suojaamana
 0°C:ssa tiputtamalla 12 ml joditrimetyylisilaania ja
 sen jälkeen sekoitetaan vielä tunnin ajan huoneen läm-
 pötilassa. Kuiviin haihduttamisen jälkeen jäännökseen
 10 lisätään asetonia ja vettä ja haihdutetaan uudelleen
 kuiviin vakuumissa. Jodipitoiset epäpuhtaudet erotetaan
 uuttamalla dikloorimetaanilla, sitten vesiliukoisen ai-
 neen joukkoon lisätään 5 g natriumvetykarbonaattia ja
 lopuksi muodostunut tri-natriumsuola saostetaan vesi-
 liuoksesta lisäämällä etanolia. Saanto 3,74 g. Sulamis-
 15 piste 300°C:n yläpuolella.

Vapaata syaanimetaani-1,1-difosfonihappoa voidaan
 saada öljynä käsittelemällä natriumsuolaa ioninvaihta-
 jan Amberlite IR 120:n kanssa.

Esimerkki 4

20 3-syaanipropaani-1,1-bis(fosfonihappo-dietyyliesteri)

Suspensioon, jossa on 2,4 g natriumhydridiä (80 %)
 100 ml:ssa dimetoksietaania, lisätään 0°C:ssa tiputta-
 malla liuos, jossa on 23,1 g metaani-bis(fosfonihappo-
 dietyyliesteriä) 20 ml:ssa dimetoksietaania. Kaasun ke-
 25 hittymisen päätyttyä sekoitetaan vielä 15 minuuttia
 0°C:ssa, sitten lisätään 4,25 g akryylinitriiliä ja
 lämmitetään 5 tuntia 80°C:ssa. Yön paikoillaan olon jäl-
 keen lisätään 5 ml jääetikkaa, sitten dimetoksietaani
 tislataan pois vakuumissa ja jäännös kromatografoidaan
 30 silikageelillä (tolueeni-asetoni-seos). Nitriilifraktio
 tislataan sen jälkeen vielä kerran palloputken läpi
 (kiehumispiste 180-190°C, 0,03 mm). Saanto 12 g.

Esimerkki 53-syaanipropaani-1,1-bis(fosfonihappo), di-natriumsuola

5 3-syaanipropaani-1,1-bis(fosfonihappo-dietyyli-
esteristä) (esimerkki 4) valmistetaan esimerkin 3 mukai-
sesti jodi-trimetyylisilaanin kanssa lohkaisemalla 3-
syaanipropaani-1,1-difosfonihappo- ja muutetaan di-nat-
riumsuolaksi. Saanto 71 %. Sulamispiste yli 300°C.

Esimerkki 610 4-aminobutaani-1,1-bis(fosfonihappo-dietyyliesteri)

 Liuokseen, jossa on 2,44 g (7,1 mmoolia) 3-syaani-
propaa-i-1,1-bis(fosfonihappo-dietyyliesteriä) 40 ml:ssa
suolahapon etanoliliuosta (0,7-norm.), lisätään 285 mg
platinaoksidia ja hydrataan huoneen lämpötilassa. Teoreet-
15 tisen vetymäärän sitouduttua katalyytti suodatetaan
imussa erilleen, tämä pestiin etanolilla, ja yhdistetty
etanoli-faasi haihdutetaan kuiviin vakuuissa. Jäännös-
tä käsitellään pienen määrän kanssa vettä ja natrium-
vetykarbonaattia ja uutetaan perusteellisesti dikloori-
20 metaanilla. Dikloorimetaani-faasin jäännös on 1,9 g.

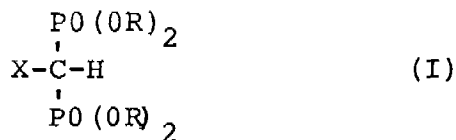
Esimerkki 74-aminobutaani-1,1-difosfonihappo, di-natriumsuola

 Valmistus suoritetaan esimerkin 5 natriumsuolasta
hydraamalla katalyyttisesti platinaoksidilla vesiliuok-
25 sessa. Saanto 80 %; sulamispiste yli 300°C (dimetyyli-
formamidista).

Patenttivaatimukset

1. Difosfonihappo-johdannaiset, joiden yleiskaava

I on



jossa

X merkitsee syaaniryhmää, 2-syaanietyyliiryhmää, dime-
tyyliaminometyleeniryhmää tai 3-aminopropyyliiryhmää
ja

R merkitsee vetyatomia, alkalimetalliatomia tai 1-4 hii-
liatomia sisältävää alkyyliryhmää,
poikkeuksena syaanimetaani-bis(fosfonihappo-dietyyli-
esteri).

2. Yleiskaavan I mukainen difosfonihappo-johdan-

nainen, t u n n e t t u siitä, että se on

2-dimetyyliamino-eteeni-1,1-bis(fosfonihappo-dietyyli-
esteri), syaani-metaani-difosfonihappo,
syaani-metaani-difosfonihapon trinatriumsuola,
3-syaanipropaani-1,1-bis(fosfonihappodietyyliesteri),
3-syaanipropaani-1,1-bis(fosfonihappo),
3-syaanipropaani-1,1-bis(fosfonihapon)dinatriumuola,
4-aminobutaani-1,1-bis(fosfonihappo-dietyyliesteri),
4-aminobutaani-1,1-bis-difosfonihappo tai
4-aminobutaani-1,1-bis-difosfonihapon dinatriumuola.

3. Menetelmä difosfonihappo-johdannaisten val-
mistamiseksi, joiden yleiskaava I on

jossa

X merkitsee syaaniryhmää, tai dimetyyliaminometyleeni-
ryhmää ja

R merkitsee vetyatomia, alkalimetalliatomia tai 1-4 hiiliatomia sisältävää alkyyliryhmää, poikkeuksena syaanimetaani-bis(fosfonihappo-dietyyli-
 5 ester), t u n n e t t u siitä, että dimetyyliformami-
 didialkyylisasetaalin, jonka yleiskaava II on

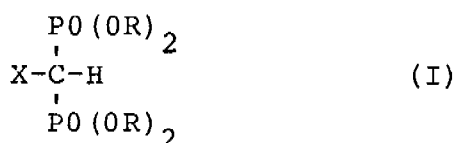


jossa R' merkitsee 1-4 hiiliatomia sisältävää alkyyli-
 ryhmää, annetaan reagoida sinänsä tunnetulla tavalla
 metaani-bis(fosfonihappodialkyyliesterin) kanssa, jonka
 10 yleiskaava III on



jossa R:llä on edellä mainittu merkitys, ja haluttaes-
 sa saatua enamiinia käsitellään hydroksyyliamiini-0-
 sulfonihapon kanssa, läsnäolevat esteriryhmät saippu-
 15 oidaan ja vapaat hapot muutetaan suoloikseen.

4. Menetelmä difosfonihappo-johdannaisten valmis-
 tamiseksi, joiden yleiskaava I on



jossa

X merkitsee 2-syaanietyyliryhmää tai 3-aminopropyli-
 ryhmää ja

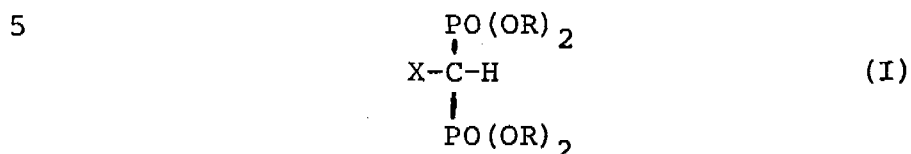
R merkitsee vetyatomia, alkalimetalliatomia tai 1-4
 25 hiiliatomia sisältävää alkyyliryhmää,
 t u n n e t t u siitä, että metaani-bis(fosfonihappo-
 dialkyyliesterin), jonka yleiskaava IV on



jossa R:llä on edellä mainittu merkitys, annetaan reagoi-
 30 da sinänsä tunnetulla tavalla akryylnitriilin kanssa
 ja haluttaessa, mielivaltaisessa järjestyksessä, saadut
 nitriilit pelkistetään vastaaviksi amiineiksi ja/tai
 saadut esterit saippuoidaan ja vapaat hapot muutetaan
 suoloikseen.

Patentkrav:

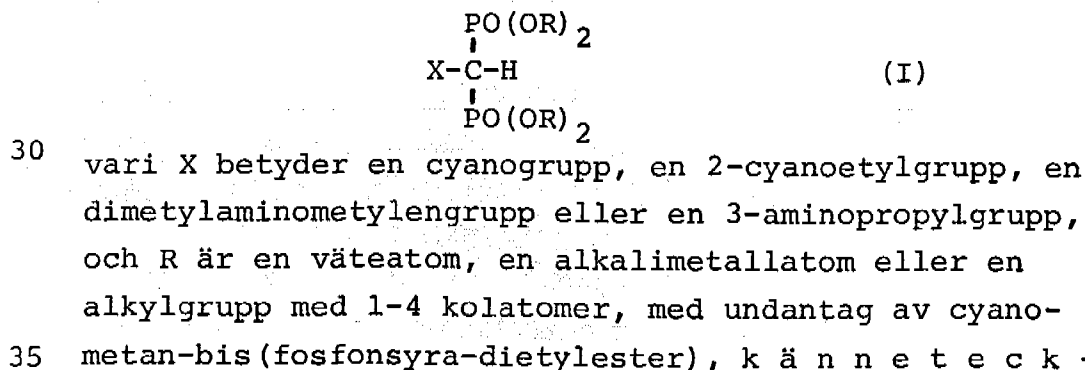
1. Difosfonsyraderivat med den allmänna formeln I



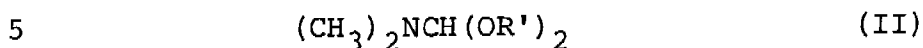
10
 vari X betyder en cyanogrupp, en 2-cyanoetylgrupp, en dimetylaminometylen-grupp eller en 3-aminopropylgrupp, och R är en väteatom, en alkalimetallatom eller en alkylgrupp med 1-4 kolatomer, med undantag av cyanometan-bis(fosfonsyra-dietyler),

15
 2. Difosfonsyraderivat med den allmänna formeln I, k ä n n e t e c k n a d e därav, att de består av 2-dimetylamino-eten-1,1-bis(fosfonsyra-dietyler), cyano-metan-difosfonsyra, trinatriumsalt av cyano-metan-difosfonsyra, 3-cyanopropan-1,1-bis(fosfonsyradietyler),
 20
 3-cyanopropan-1,1-bis(fosfonsyra), dinatriumsalt av 3-cyanopropan-1,1-bis(fosfonsyra), 4-aminobutan-1,1-bis(fosfonsyra-dietyler), 4-aminobutan-1,1-bis-difosfonsyra, eller
 25
 dinatriumsalt av 4-aminobutan-1,1-bisdifosfonsyra.

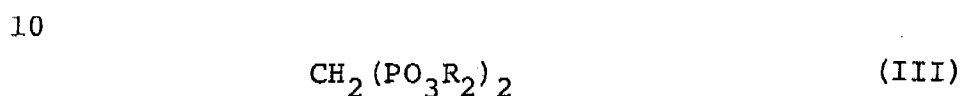
25
 3. Förfarande för framställning av difosfonsyraderivat med den allmänna formeln I



n a t därav, att man på i och för sig känt sätt omsätter en dimetylformamiddialkylacetal med den allmänna formeln II

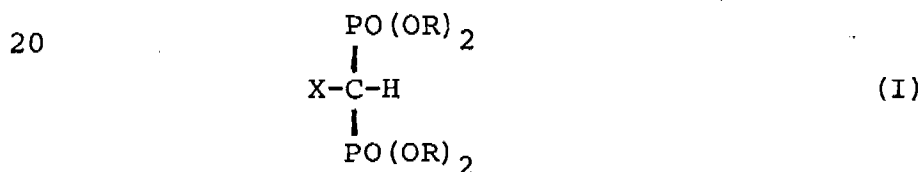


vari R' betecknar en alkylgrupp med 1-4 kolatomer, med en metan-bis(fosfonsyradialkylester) med den allmänna formeln III

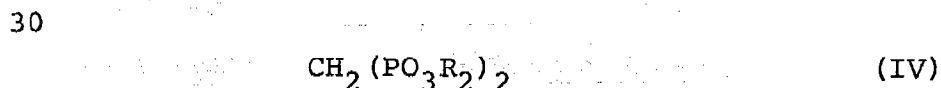


vari R har ovan angivna betydelse, och, ifall önskvärt, behandlar den erhållna enaminen med hydroxylamin-O-sulfonsyra, förtvålar föreliggande estergrupper och överför de fria syrorna i deras salt.

4. Förfarande för framställning avdifosfonsyraderivat med den allmänna formeln I



vari X betyder en 2-cyanoetylgrupp eller en 3-aminopropylgrupp, och R är en väteatom, en alkalimetallatom eller en alkylgrupp med 1-4 kolatomer, k ä n n e t e c k n a t därav, att man på i och för sig känt sätt omsätter en metan-bis(fosfonsyradialkylester) med den allmänna formeln IV



vari R har ovan angivna betydelse, med akrylnitril och, ifall önskvärt och i valfri ordningsföljd, reducerar de erhållna nitrilerna till motsvarande aminer och/eller förtvålar de erhållna esterna och överför de fria syrorna i deras salt.