



(12) **UTLEGNINGSSKRIFT**

(19) NO

(11) 174152

(13) B

(51) Int Cl⁵ C 07 F 9/38

Styret for det industrielle rettsvern

(21) Søknadsnr	901077	(86) Int. inng. dag og søknadsnummer	
(22) Inng. dag	07.03.90	(85) Videreføringsdag	
(24) Løpedag	07.03.90	(30) Prioritet	08.03.89, CH, 866/89
(41) Alm. tilgj.	10.09.90		
(44) Utlegningsdato	13.12.93		

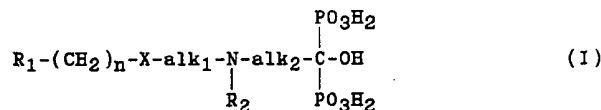
(71) Patentsøker Ciba-Geigy AG, Klybeckstrasse 141, CH-4002 Basel, CH
(72) Oppfinner Knut A. Jaeggi, Basel, CH
(74) Fullmektig Jan Helgerud, Bryns Patentkontor AS, Oslo

(54) Benevnelse Analogifremgangsmåte for fremstilling av N-substituerte aminoalkandifosfonsyrer

(56) Anførte publikasjoner EP A2 186405, 258618, A1 252504, 272208.

(57) Sammendrag

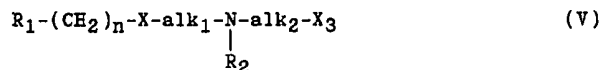
Forbindelser med formel (I)



der

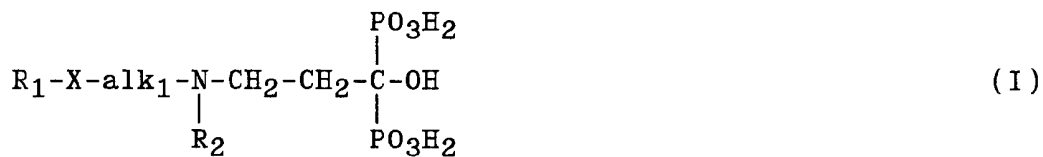
R₁ er en aromatisk rest, n er 0, 1, 2 eller 3,
X er en oksy-, eventuelt oksydert tio- eller eventuelt alifatisk substituert iminogruppe, alk₁ og alk₂ er like eller forskjellige toverdige alifatiske rester, og R₂ er hydrogen eller en enverdige alifatisk rest, eller salter derav rapporteres å ha kalsiumstoffs-kifte-regulerende egenskaper.

Forbindelsene kan fremstilles idet en forbindelse med formelen



der X₃ betyr karboksy og de øvrige substituenten har den ovenfor angitte betydning, omsettes med et fosforyleringsmiddel hvoretter primærproduktet hydrolyseres.

Foreliggende oppfinnelse angår en fremgangsmåte for fremstilling av nye N-substituerte aminoalkandifosfonsyrer med formel I



der

R₁ betyr eventuelt med C₁₋₇-alkyl, C₁₋₇-alkoksy, hydroksyl eller halogen, mono- eller disubstituert fenyl, eller betyr pyridyl,

X betyr oxy, tio eller C₁₋₇-alkylimino,

alk₁ betyr C₁₋₆alkylen, og

R₂ betyr hydrogen eller lavere alkyl, eller salter derav.

Salter av forbindelser med formel I er for eksempel salter derav med farmasøytisk anvendelige baser som ikke-toksiske salter av metaller fra gruppene Ia, Ib, IIa og IIb, for eksempel alkalimetall-, og spesielt natrium- eller kaliumsalter, jordalkalimetall- og spesielt kalsium- eller magnesiumsalter, kobber-, aluminium- eller sinksalter samt ammoniumsalter med ammoniakk eller organiske aminer eller kvaternære ammoniumbaser som eventuelt C-hydroksylerte alifatiske aminer og spesielt mono-, di- eller trilaverealkylaminer, for eksempel metyl-, etyl- eller dietylamin, mono-, di- eller tri-(hydroksylaverealkyl)aminer som etanol, dietanol- eller trietanolamin, tris-(hydroksymetyl)metylamin eller 2-hydroksy-tert-butylamin eller N-(hydroksylaverealkyl)-N,N-dilaverealkylaminer, for eksempel N-(polyhydroksylaverealkyl)-N-laverealkylaminer, som 2-(dimetylamino)etanol eller D-glukamin, eller kvaternære alifatiske ammoniumhydroksyder, for eksempel tetrabutylammoniumhydroksyd. Omfattet av denne definisjon er både fullstendige og

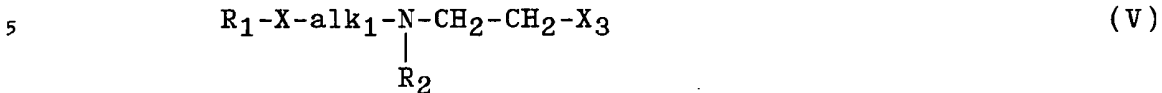
partielle salter, det vil si salter med 1, 2, 3 eller 4, fortrinnsvis 2 ekvivalenter base pr. mol syre med formel I.

5 Forbindelsene med formel I og deres salter oppviser verdifulle farmakologiske egenskaper. Spesielt har de en utpreget regulerende virkning på kalsiumstoffs-kifte hos varmblodige dyr. Således bevirker de hos rotter en utpreget hemming av knokkelresorpsjonen som lar seg påvise både i forsøksanordningen i henhold til "Acta Endocrinol." 78, 613-24 (1975) som
10 i henhold til den PTH-induserte stigning av serumkalsiumnivået etter subkutan administrering i doser på ca. 0,01 til ca. 1,0 mg/kg, samt også i TPTX-(tyroparatyroiddektomisert)-rottemodellen i henhold til den på grunn av vitamin D₃ utløste eksperimentelle hyperkalsemi etter administrering av
15 doser på ca. 0,0005 til ca. 0,5 mg/kg subkutan og delvis også per oralt. Likeledes hemmes den på grunn av Walker-256-tumorer induserte tumorhyperkalsemi etter per oral administrering av ca. 1,0 til ca. 100 mg/kg. Videre viser de i adjuvarsarthritis hos rotter i forsøksanordningen i henhold
20 til Newbold, "Brit. J. Pharmacology", 21, 127 (1963) samt i henhold til Kaibara et al., "J. Exp. Med.", 159, 1388-96 (1984) i doser på ca. 0,01 til ca. 1,0 mg/kg s.c., en tydelig hemming av utbredelsen av kronisk artrittiske prosesser. I forgrunnen står derved indikasjonene tumorindusert hyperkalsemi, knokkelmetastaser og morbus paget.
25

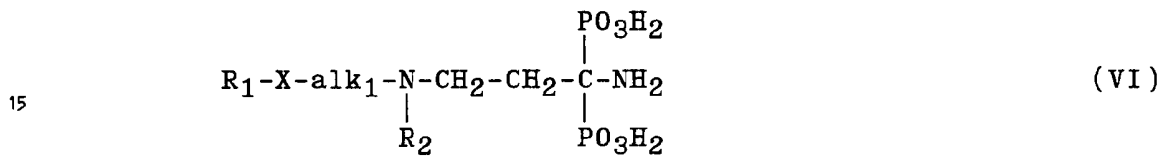
Forbindelsene med formel I og deres salter er derfor fremragende egnet som aktive medikamentbestanddeler for
30 behandling av sykdommer som kan bringes i forbindelse med forstyrrelser i kalsiumstoffs-kifte, for eksempel betennelsesprosesser i ledd, degenerative prosesser i leddbrusken, av osteoporose, periodontitis, hyperparatyreoididismus og av kalsiumavleiringer i blodkar og i protetiske implantater.

35 Oppfinnelsen angår for eksempel forbindelser med formel I, der R₁, n, X, alk₁ og alk₂ har den angitte betydning og R₂ betyr en enverdig alifatisk rest, samt salter derav.

Forbindelsene med formel I kan fremstilles ved at man
a) omsetter en forbindelse med formel V,

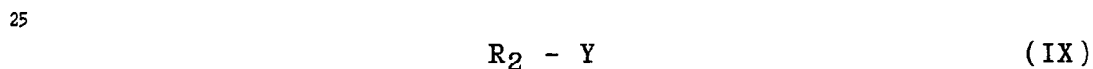


der R_1 , X, alk_1 og R_2 har den ovenfor angitte betydning og X_3
betyr karboksy, karbamyl eller cyano, med et fosforylerings-
10 middel, hydrolyserer primærproduktet og i et, fra for-
bindelser med formel (V) der X_3 er karbamoyl eller cyano,
oppnådd mellomprodukt med formel VI



der R_1 , X, alk_1 og R_2 har den ovenfor angitte betydning,
henholdsvis et salt derav, erstatter aminogruppen med
20 hydroksy ved behandling med salpetersyrling, og

b) eventuelt for fremstilling av forbindelser med formel I
der R_2 betyr C_{1-7} -alkyl, eller salter derav, omsetter en
forbindelse med formel (I) der R_2 er hydrogen, eller et salt
derav, med en forbindelse med formel (IX)



der R_2 betyr C_{1-7} -alkyl og Y betyr reaksjonsdyktig forestret
hydroksy, og eventuelt overfører en ifølge oppfinnelsen
30 oppnådd fri forbindelse til et salt eller et ifølge opp-
finnelsen oppnådd salt til den tilsvarende frie forbindelse.

Gjennomføring av fremgangsmåtenes reaksjoner samt frem-
stillingen av de nye utgangsstoffer henholdsvis mellom-
35 produkter skjer analogt reaksjons- henholdsvis dannelsesmåten
for kjente utgangsstoffer henholdsvis mellomprodukter. Derved
anvender man hvis ikke annet uttrykkelig er sagt, de til

enhver tid vanlige hjelpemidler som katalysatorer, kondensasjons- henholdsvis solvolysemidler og/eller oppløsnings- henholdsvis fortynningsmidler, videre også vanlige reaksjons- som temperatur- og trykkbetingelser samt eventuelt beskyttelsesgasser.

Egnede aminobeskyttelsesgrupper R_0 er for eksempel eventuelt substituerte α -aralkyl-, som benzyl- eller benzyloksykarbonylgrupper, forestrede eller foretrede hydroksymetylgrupper som pivaloyloksymetyl, metoksymetyl, 2-kloretoksymetyl eller benzyloksymetyl, tetrahydropyranyl eller trilaverealkylsilyl som trimetylsilyl. Beskyttelsesgruppen innføres for eksempel ved hjelp av omsetning av forbindelsen som skal beskyttes med et tilsvarende halogenderivat henholdsvis med klorjodmetan ($Cl-CH_2I$), et alkalimetall-, for eksempel natriumpivalat, -metanolat, -1,2-dikloretanolat eller -benzylalkoholat henholdsvis med dihydropyran. Beskyttet imino er i henhold til dette for eksempel silylimino som trimetylsilylimino, kan imidlertid også være fenyl-, difenyl- eller trifenyllaverealkylamino som benzylimino, difenylimino eller trifenylimino.

Som fosforyleringsmiddel for fremgangsmåtevariant a) kommer i betraktning for eksempel fosfortrioksyd, fosfortrihalogenider i blanding med under fosforsyre eller fosforsyre, fosforoksyklorid eller fosforpentaklorid henholdsvis fosfortriklorid i blanding med klor. Foretrukket er fosfortrioksyd som fortrinnsvis dannes in situ ved omsetning av fosfortriklorid med under fosforsyre henholdsvis under fosforsyrekloridkomponenten fortrinnsvis med et overskudd av fosfortriklorid med vannholdig fosforsyre, for eksempel med kommersielt tilgjengelig 75 til 95 %-ig og fortrinnsvis ca. 85 %-ig fosforsyre. Omsetningen gjennomføres med fordel under oppvarming, for eksempel til ca. 70 til 120°C i et egnet oppløsningsmiddel som tetrakloretan, trikloretan, klorbenzen, klortoluen eller parafinolja, under hydrolytisk opparbeiding.

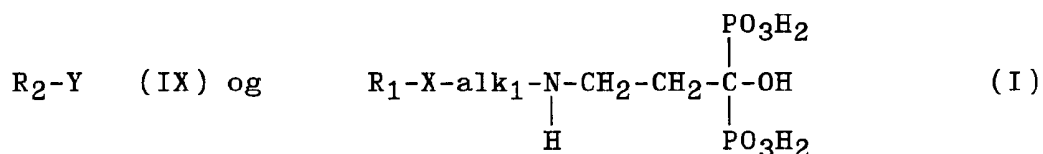
Behandling av mellomproduktet med formel VI med salpetersyre skjer på vanlig måte under frisetting av denne i vandig oppløsning fra et av sine salter, for eksempel fra natriumnitritt, ved syrebehandling, for eksempel ved innvirkning av saltsyre, hvorved det intermediært dannes et tilsvarende ustabil diazoniumsalt, for eksempel -klorid, som spalter av nitrogen under innføring av α -hydroksygruppen.

Utgangsstoffene med formel V kan i den grad de ikke er kjent, for eksempel fremstilles idet en tilsvarende forbindelse med formelen $R_1-X_0-alk_1-N(R_2')-H$ (IIh), omsettes med en forbindelse med formelen $Y-CH_2-CH_2-X_3$ (Va), der Y er halogen, for eksempel brom.

Forbindelser som kan oppnås ifølge oppfinnelsen kan på vanlig måte omdannes til andre forbindelser med formel I.

Således kan man i forbindelser med formel I, der R_2 betyr hydrogen på vanlig måte ved omsetning med en reaktiv ester med formelen R_2-Y (IX), der Y betyr en reaksjonsdyktig forestret hydroksygruppe, for eksempel et halogen som klor, brom eller jod, eller en sulfonyloksygruppe som metansulfonyloksy eller p-toluensulfonyloksy.

b) omsette forbindelser med formlene



der R_1 , X, alk_1 og R_2 har den ovenfor angitte betydning og Y betyr en reaksjonsdyktig forestret hydroksy, eller salter derav.

Omsetningen med de nevnte reaktive estre (IX) skjer for eksempel i nærvær av en base, for eksempel et alkalimetall-

eller jordalkalimetallhydroksyd som natriumhydroksyd, eller et kvaternært ammoniumhydroksyd, for eksempel av tetrabutylammoniumhydroksyd, fordelaktig i nærvær av et oppløsnings- eller fortynningsmiddel, for eksempel en laverealkanol, et dilaverealkylketon eller en sykloalifatisk eter, for eksempel isopropanol, metyletylketon, dioksan eller tetrahydrofuran. Omsetningen med oksoforbindelser (IXa) skjer for eksempel i nærvær av et alkalimetallborhydrid, for eksempel natriumcyanoborhydrid, eller spesielt ved behandling med maursyre. I en foretrukket utførelsesform kan man substituere en tilsvarende forbindelse med formel Ia under reduserende betingelser med et laverealkanol, for eksempel med formaldehyd, og maursyre, med en laverealkylrest R_2 .

Videre kan man oksydere forbindelser med formel I, der X betyr tio, på vanlig måte til tilsvarende forbindelser med formel I, der X er sulfinyl eller sulfonyl, for eksempel ved behandling med en uorganisk peroksydforbindelse, for eksempel hydrogenperoksyd, persvovelsyre eller en organisk peroksyforbindelse som perbenzosyre eller m-klorperbenzosyre.

Videre kan man i resten R_1 i forbindelser med formel I føre inn substituenten, laverealkyl for eksempel ved omsetning med et laverealkylhalogenid i nærvær av aluminiumtriklorid, laverealkoksy for eksempel ved nitrering, reduksjon av nitrogruppen til aminogruppe, diazotering av denne og behandling av det dannede diazoniumsalt med den tilsvarende laverealkanol under oppvarming og halogen, for eksempel ved behandling med klor eller brom, fortrinnsvis i nærvær av en Lewis-syre, for eksempel jern(III)klorid. Man kan imidlertid også erstatte halogen med trifluormetyl, for eksempel ved behandling med trifluorjodmetan i nærvær av kobberpulver og kobber(I)jodid.

Videre kan forbindelser med formel I, der X er imino, substitueres med en alifatisk rest, for eksempel som nevnt

ovenfor for innføring av en rest R_2 som er forskjellig fra hydrogen.

De nye forbindelser kan, alt etter valg av utgangsstoffer og arbeidsmetoder, foreligge i form av en av de mulige isomerer, for eksempel alt etter antall asymmetriske karbonatomer som optiske isomerer og i form av enantiomerer som antipoder, for eksempel diastereomerer eller som blandinger av disse, for eksempel i form av enantiomerblandinger som racemater, diastereomerblandinger eller racematblandinger.

Diastereoblandinger og racematblandinger kan spaltes ved hjelp av de fysikalsk-kjemiske forskjeller for bestanddelene på i og for seg kjent måte til de rene diastereomerer henholdsvis racemater, henholdsvis ved kromatografi og/eller fraksjonert krystallisering. Oppnådde racemater kan videre spaltes i henhold til kjente metoder i de optiske antipoder, for eksempel ved omkrystallisering fra et optisk aktivt oppløsningsmiddel, ved hjelp av mikroorganismer eller ved omsetning av en forbindelse med formel I eller et anhydrid derav med en optisk aktiv base, henholdsvis med en optisk aktiv alkohol og spalting av de oppnådde diastereomere estre, for eksempel ved hjelp av de forskjellige oppløseligheter, i diastereomerene hvorfra man så ved innvirkning av egnede midler kan sette fri enantiomerene. Racemater med formel I kan også ved omsetning med en optisk aktiv base spaltes i blandinger av de diastereomere salter og skilling av disse i diastereomerene hvorfra enantiomerene kan settes fri på vanlig måte.

Vanlig optisk aktive baser for dette formål er for eksempel optisk aktive alkaloider som kinin, kinchonin, brucin og lignende eller spesielt α -fenyletylamin.

Videre kan de oppnådde saltdannende forbindelser overføres på i og for seg kjent måte til salter, for eksempel ved omsetning av en oppløsning av den frie forbindelse i et egnet

oppløsningsmiddel eller en blanding av slike og en tilsvarende base eller med en egnet ionebytter.

Oppnådde salter kan på i og for seg kjent måte omdannes til de frie forbindelser, for eksempel ved behandling med en syre, for eksempel en mineralsyre som saltsyre.

Oppnådde salter kan på i og for seg kjent måte overføres i andre salter, for eksempel ved behandling med en egnet base som natriumhydroksyd eller kaliumhydroksyd, ammoniakk eller et egnet amin.

Forbindelsene med formel I inkludert saltene derav kan også oppnås i form av hydrater eller omfatte det for krystallisering anvendte oppløsningsmiddel.

Som følge av det nære forhold mellom de nye forbindelser i fri form og deres saltform, menes i det ovenfor anførte og i det følgende med frie forbindelser og deres salter i ethvert tilfelle også de tilsvarende salter henholdsvis de frie forbindelser.

I samme prøve som beskrevet ovenfor ble de tre nedenfor nevnte stoffer undersøkt:

Forbindelse	ED ₅₀ (mg/kg)	Administreringsvei
H ₂ N-CH ₂ -CH ₂ -C(PO ₃ H ₂) ₂ OH Dinatriumpamidronat eller APD	0,07	s.c.
H ₃ C-C(PO ₂ H ₂) ₂ OH (Etidronat)	> 10	s.c.
Cl-C(PO ₃ H ₂) ₂ Cl (Clodronat)	1,5	s.c.

Sammenligner man disse resultater med det som er angitt ovenfor ser man at forbindelser som fremstilles ifølge oppfinnelsen er om en faktor 5 til 700 ganger mer virksom enn

den mest virksomme av de forbindelser som er tilgjengelige på markedet, nemlig dinatriumpamidronat.

Doseringen av forbindelsene med formel I kan være avhengig av forskjellige faktorer som administreringsmåte, kjønn, alder og/eller den individuelle tilstand. Enkeltdoser inneholder for eksempel ca. 0,01 til 0,1 mg, fortrinnsvis 0,02 til 0,08 mg ved parenteral og ca. 0,2 til ca. 2,5 mg, fortrinnsvis 0,3 til 1,5 mg, ved oral administrering pr. kg kroppsvekt. De foretrukne enkeltdoser utgjør derved ca. 0,5 til 5,0 mg ved parenteral og ca. 10 til 100 mg ved oral administrering. De daglige doser ligger ved oral administrering mellom ca. 0,25 og 10 mg/kg og for varmblodige dyr med en kroppsvekt på ca. 70 kg fortrinnsvis mellom ca. 20 mg og 500 mg.

Farmakologisk prøverapport:

ED₅₀ (mg/kg) verdien for inhibering av benresorpsjon hos rotter ble bedømt ved hjelp av PTH-indusert økning i serumkalsium-nivået etter subcutanadministrering i doser på ca. 0,01 til ca. 1,0 mg/kg, og i TPTX-(thyroparathyroid-extomisert) rottemodell ved hjelp av eksperimentell hyperkalsemi initiert av vitamin D₃ etter administrering av prøvesubstansene; de følgende resultater ble oppnådd:

Eksempel	ED ₅₀ (mg/kg)	Administreringsvei
1	0,0001	p.o.
2	0,0002	p.o.
3	0,001	p.o.
7	0,0014	p.o.
8	0,013	p.o.
9	0,00075	s.c.
11	0,0005	p.o.
12	0,0011	p.o.
13	0,0002	p.o.
15	0,0023	s.c.

De følgende eksempler skal illustrere oppfinnelsen nærmere. Temperaturer er angitt i °C, trykket er angitt i mbar.

Eksempel 1

27,3 g tilsvarende 0,1 mol 3-[N-(3-fenoksypropyl)-N-metyl-
amino]-propionsyre-hydroklorid oppvarmes med 13,4 ml 85 %-ig
5 fosforsyre og 50 ml klorbenzen under omrøring og tilbakeløp
til 100°. Derefter dryppes det ved 100° til 27 ml fosfor-
triklorid, hvorved det inntreer gassutvikling. Reaksjons-
blandingen skiller ut en tykk masse i løpet av 30 minutter.
Man oppvarmer ytterligere 2 timer til 100° og dekanterer den
10 overstående klorbenzen. Den tilblivende seige masse oppvarmes
til koking med 100 ml 4N saltsyre i 3 timer under omrøring og
tilbakeløp. Man filtrerer det hele varmt under karbon-
tilsetning og fortynner filtratet med aceton hvorved 3-[N-(3-
fenoksypropyl)-N-metyl-amino]-1-hydrokxy-propan-1,1-
15 difosfonsyren skiller seg ut som krystaller med smeltepunkt
198-200° under spalting.

Utgangsmaterialet kan for eksempel fremstilles som følger:

20 Man går ut fra 23,75 g tilsvarende 0,15 mol N-(3-fenoksy-
propyl)-N-metylamin i 50 ml dietyleter og tilsetter under
omrøring langsomt 15,1 ml akrylsyreetyler. Under lett
temperaturstigning dannes det en klar oppløsning. Etter
henstand over natten ved romtemperatur blir dietyleteren
25 avdestillert. Den tilbakeblivende olje utgjør den urene 3-[N-
(3-fenoksypropyl)-N-metyl-amino]-propionsyreetyleren.

Den oppnådde ester oppvarmes i 24 timer i 600 ml 4N saltsyre.
Derefter dampes det hele inn fullstendig under redusert trykk
30 og den krystallinske rest gnis med aceton. Etter vasking,
avsuging og tørking av krystallene oppnår man 3-[N-(3-
fenoksypropyl)-N-metyl-amino]-propionsyre-hydroklorid med
smeltepunkt 127-128°.

Eksempel 2

Analogt eksempel 1 oppnår man ved å gå ut fra

3-(N-[2-(4-metoksyfenoksy)etyl]amino)-propionsyre-hydroklorid med smeltepunkt 105-108° ,

5 3-(N-[2-(4-metoksyfenoksy)etyl]amino)-1-hydroksypropan-1,1-difosfonsyre med smeltepunkt 118-124° .

Eksempel 3

Analogt eksempel 1 oppnår man ved å gå ut fra

10 3-[N-(2-fenoksyetyl)-N-metylamino]-propionsyre-hydroklorid med smeltepunkt 104-106° ,

3-[N-(2-fenoksyetyl)-N-metylamino]-1-hydroksypropan-1,1-difosfonsyre med smeltepunkt 125-130° under spalting.

Eksempel 4

Analogt eksempel 1 oppnår man ved å gå ut fra

15 3-[N-(3-fenoksypropyl)-N-etylamino]-propionsyre-hydroklorid med smeltepunkt 105-108° ,

20 3-[N-(3-fenoksypropyl)-N-etylamino]-1-hydroksypropan-1,1-difosfonsyre med smeltepunkt 195-197° under spalting.

Eksempel 5

Analogt eksempel 1 oppnår man ved å gå ut fra

25 3-[N-(3-fenoksypropyl)-N-propylamino]-propionsyre-hydroklorid (olje)

3-[N-(3-fenoksypropyl)-N-propylamino]-1-hydroksypropan-1,1-difosfonsyre med smeltepunkt 197-199° under spalting.

Eksempel 6

Analogt eksempel 1 oppnår man ved å gå ut fra

30 3-[N-(3-fenoksypropyl)-N-butylamino]-propionsyre-hydroklorid (olje)

3-[N-(3-fenoksypropyl)-N-butylamino]-1-hydroksypropan-1,1-difosfonsyre med smeltepunkt 181-183° under spalting.

Eksempel 7

Analogt eksempel 1 oppnår man ved å gå ut fra
 3-(N-[3-(4-metoksyfenoksy)propyl]-N-metylamino)-propionsyre-
 hydroklorid med smeltepunkt 115-116°

5 3-(N-[3-(4-metoksyfenoksy)propyl]-N-metylamino)-1-hydroksy-
 propan-1,1-difosfonsyre med smeltepunkt 128-130° under
 spalting.

Eksempel 8

10 Analogt eksempel 1 oppnår man ved å gå ut fra
 3-(N-[2-(2-metoksyfenoksy)etyl]-N-metylamino)-propionsyre-
 hydroklorid med smeltepunkt 147-149° under samtidig
 eterspalting på metoksygruppen

15 3-(N-[2-(2-hydroksyfenoksy)etyl]-N-metylamino)-1-hydroksy-
 propan-1,1-difosfonsyre med smeltepunkt 141-145° under
 spalting.

Eksempel 9

Analogt eksempel 1 oppnår man ved å gå ut fra

20 3-(N-[3-(4-klorfenoksy)propyl]-N-metylamino)-propionsyre-
 hydroklorid med smeltepunkt 129-132°

3-(N-[3-(4-klorfenoksy)propyl]-N-metylamino)-1-hydroksy-
 propan-1,1-difosfonsyre med smeltepunkt 155-162° under
 spalting.

25

Eksempel 10

Analogt eksempel 1 oppnår man ved å gå ut fra

3-((N-(3-[N'-(pyrid-2-yl)-N'-metylamino]propyl)-N-metyl-
 amino))-propionsyre-hydroklorid (harpiks)

30 3-((N-(3-[N'-(pyrid-2-yl)-N'-metylamino]propyl)-N-metyl-
 amino)))-1-hydroksypropan-1,1-difosfonsyre. Dette foreligger
 som fosforsyreaddisjonssalt med sumformelen
 $C_{13}H_{25}N_3O_7P_2 \times 3/4 H_3PO_4 \times H_2O$ med smeltepunkt 158-161° under
 spalting.

35

Eksempel 11

Analogt eksempel 1 oppnår man ved å gå ut fra

3-[N-(2-fenyltioetyl)-N-metylamino]-propionsyre-hydroklorid med smeltepunkt 103-104°

5 3-[N-(2-fenyltioetyl)-N-metylamino]-1-hydroksypropan-1,1-difosfonsyre med smeltepunkt 165-168° under spalting.

Eksempel 12

Analogt eksempel 1 oppnår man ved å gå ut fra

10 3-[N-(3-fenoksypropyl)amino]-propionsyre-hydroklorid med smeltepunkt 121-122°

3-[N-(3-fenoksypropyl)amino]-1-hydroksypropan-1,1-difosfonsyre med smeltepunkt 148-155° under spalting.

Eksempel 13

Analogt eksempel 1 oppnår man ved å gå ut fra

15 3-(N-[2-(4-klorfenoksy)etyl]-N-metylamino)-propionsyre-hydroklorid med smeltepunkt 176-179°

20 3-(N-[2-(4-klorfenoksy)etyl]-N-metylamino)-1-hydroksypropan-1,1-difosfonsyre med smeltepunkt 216-218° under spalting.

Eksempel 14

Analogt eksempel 1 oppnår man ved å gå ut fra

25 3-(N-[3-(4-fluorfenoksy)propyl]-N-metylamino)-propionsyre-hydroklorid med smeltepunkt 119-121°

3-(N-[3-(4-fluorfenoksy)propyl]-N-metylamino)-1-hydroksypropan-1,1-difosfonsyre med smeltepunkt 165-172° under spalting.

Eksempel 15

Analogt eksempel 1 oppnår man ved å gå ut fra

30 3-[N-(4-fenoksybutyl)-N-metylamino]-propionsyre-hydroklorid med smeltepunkt 114-116°

35 3-[N-(4-fenoksybutyl)-N-metylamino]-1-hydroksypropan-1,1-difosfonsyre med smeltepunkt 153-156° under spalting.

Eksempel 16

Analogt eksempel 1 oppnår man ved å gå ut fra

3-[N-(6-fenoksyheksyl)-N-metylamino]-propionsyre-hydroklorid med smeltepunkt 108-109°

5 3-[N-(6-fenoksyheksyl)-N-metylamino]-1-hydroksypropan-1,1-difosfonsyre med smeltepunkt 183-187° under spalting.

Eksempel 17

Analogt eksempel 1 oppnår man ved å gå ut fra

10 3-(N-[3-(3-metylfenoksy)propyl]-N-metylamino)-propionsyre-hydroklorid med smeltepunkt 109-114°

3-(N-[3-(3-metylfenoksy)propyl]-N-metylamino)-1-hydroksypropan-1,1-difosfonsyre med smeltepunkt 152-158° under spalting.

Eksempel 18

15 0,92 g 3-[N-(3-fenoksypropyl)amino]-1-hydroksypropan-1,1-difosfonsyre oppvarmes med 75 ml 98 %-ig maursyre og 0,5 ml 35 %-ig vandig formaldehydoppløsning i 20 timer under omrøring til tilbakeløp. Reaksjonsblandingen dampes inn under redusert trykk og resten krystalliseres fra aceton. Man oppnår 3-[N-(3-fenoksypropyl)-N-metylamino]-1-hydroksypropan-1,1-difosfonsyre med smeltepunkt 198-200° under spalting.

25

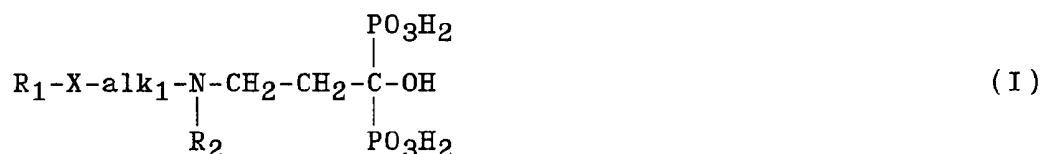
30

35

P a t e n t k r a v

1.

Analogifremgangsmåte for fremstilling av terapeutisk
 5 virksomme forbindelser med formel (I)



der

R₁ betyr eventuelt med C₁₋₇-alkyl, C₁₋₇-alkoksy, hydroksyl
 eller halogen, mono- eller disubsituert fenyl, eller betyr
 pyridyl,

15 X betyr oxy, tio eller C₁₋₇-alkylimino,

alk₁ betyr C₁₋₆alkylen, og

R₂ betyr hydrogen eller lavere alkyl,

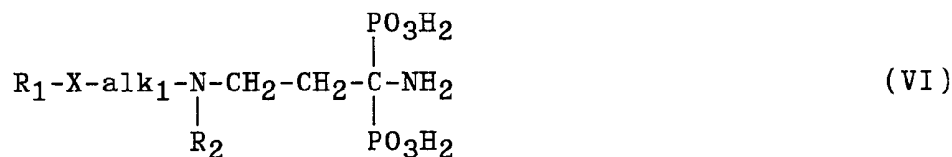
eller salter derav,

20 k a r a k t e r i s e r t v e d a t m a n

a) omsetter en forbindelse med formel V,



25 der R₁, X, alk₁ og R₂ har den ovenfor angitte betydning og X₃
 betyr karboksy, karbamyl eller cyano, med et fosforylerings-
 middel, hydrolyserer primærproduktet og i et, fra for-
 bindelser med formel (V) der X₃ er karbamoyl eller cyano,
 30 oppnådd mellomprodukt med formel VI



35 der R₁, X, alk₁ og R₂ har den ovenfor angitte betydning,

henholdsvis et salt derav, erstatter aminogruppen med hydroksy ved behandling med salpetersyrling, og

b) eventuelt for fremstilling av forbindelser med formel I der R_2 betyr C_{1-7} -alkyl, eller salter derav, omsetter en forbindelse med formel (I) der R_2 er hydrogen, eller et salt derav, med en forbindelse med formel (IX)



der R_2 betyr C_{1-7} -alkyl og Y betyr reaksjonsdyktig forestret hydroksy, og eventuelt overfører en ifølge oppfinnelsen oppnådd fri forbindelse til et salt eller et ifølge oppfinnelsen oppnådd salt til den tilsvarende frie forbindelse.

2.

Fremgangsmåte ifølge krav 1 for fremstilling av 3-[N-(3-fenoksypropyl)-N-metyl-amino]-1-hydroksy-propan-1,1-difosfonsyre eller et salt derav, k a r a k t e r i s e r t v e d at man går ut fra de tilsvarende utgangsstoffer.

3.

Fremgangsmåte ifølge krav 1, for fremstilling av 3-[N-(2-fenyltiaoetyl)-N-metyl-amino]-1-hydroksy-propan-1,1-difosfonsyre eller et salt derav k a r a k t e r i s e r t v e d at man går ut fra de tilsvarende utgangsforbindelser.

4.

Fremgangsmåte ifølge krav 1 for fremstilling av 3-(N-[2-(4-metoksyfenoksy)etyl]amino)-1-hydroksy-propan-1,1-difosfonsyre eller et salt derav, k a r a k t e r i s e r t v e d at man går ut fra de tilsvarende utgangsforbindelser.

5.

Fremgangsmåte ifølge krav 1 for fremstilling av 3-(N-[2-(4-klorfenoksy)etyl]-N-metyl-amino)-1-hydroksy-propan-1,1-difosfonsyre et salt derav, k a r a k t e r i s e r t v e d at man går ut fra de tilsvarende utgangsforbindelser.