



# SUOMI-FINLAND

(FI)

## Patentti- ja rekisterihallitus Patent- och registerstyrelsen

(B) (11) **KUULUTUSJULKAISU  
UTLAGNINGSSKRIFT**

86186

C (11) Patenttijlkrifft  
Publicerad den 27 07 1986

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

C 07F 9/547

(21) Patentihakemus - Patentansökning	875094
(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag	18.11.87
(24) Alkuperäpäivä - Löpdag	18.11.87
(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig	22.05.88
(44) Nähtäväksipanon ja kuul.julkaisun pvm. - Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad	15.04.92
(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet	
21.11.86 CH 4664/86 P	

(71) Hakija - Sökande

1. Ciba-Geigy AG, Basel, Switzerland, (CH)

(72) Keksijä - Uppfinnare

1. Jaeggi, Knut A., General Guisan-Strasse 44, Basel, Switzerland, (CH)

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

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning

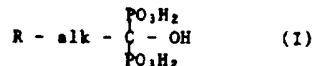
**Menetelmä terapeuttisesti käyttökelpoisten, aromaattisesti substituoitujen  
atsasykloalkyylialkanidifosfonihappojen valmistamiseksi  
Förfarande för framställning av terapeutiskt användbara aromatiskt substituerade  
azacykloalkylalkandifosfonsyror**

(56) Viitejulkaisut - Anförda publikationer

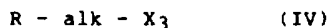
SU-keksijäntodistus 739076 (C 07F 9/38),  
Chemical Abstracts, vol. 93 (1980), 204849p

(57) Tiivistelmä - Sammandrag

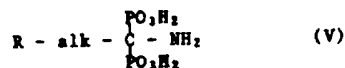
Kaavan



mukaisia aromaattisesti substituoituja atsasykloalkyylialkanidifosfonihappoja, jossa kaavassa R merkitsee ryhmään alk typpiätomia kautta yhdistettyä ja mahdollisesti lisätyppiätomia sisältävää aromaattisesti substituoitua atsasykloalifatyylitähdettä ja alk merkitsee kaksiarvoista alifaattista tähdettä, ja niiden suoloja voidaan käyttää kalsiumaineenvaihdunnan häiriöistä johtuvien sairauksien hoitoon. Ne valmistetaan esim. siten, että kaavan



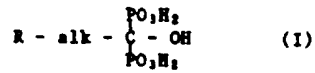
mukainen yhdiste, jossa X<sub>3</sub> merkitsee karboksia, karbamoyyliä tai syanoa, saatetaan reagoimaan fosforihapokkeen ja fosforitrikloridin kanssa ja kaavan IV mukaisista yhdisteistä, joissa X<sub>3</sub> on syano tai karbamyyli, hydrolyyttisesti viimeistelemällä saadussa kaavan



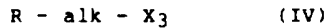
mukaisessa välituotteessa tai vast. sen suolassa korvataan aminoryhmä hydroksilla käsittelemällä typpiähapokkeella.

86186

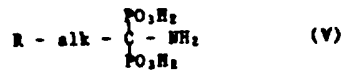
Aromatiskt substituerade azacykloalkylalkandifosforsyror med formeln



där R betyder en med gruppen alk över en kväveatom förbunden och eventuellt en ytterligare kväveatom innehållande aromatiskt substituerad azacykloalifatylrest och alk betyder en tvåvärdig alifatisk rest, och deras salter kan användas för behandling av sjukdomar, som baserar sig på kalciummetabolistörningar. De kan framställas t.ex. så, att en förening med formeln



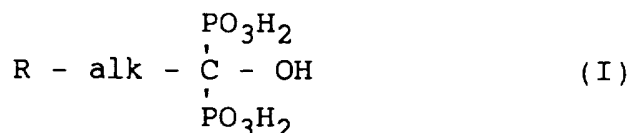
där  $\text{X}_3$  betyder karboxi, karbamoyl eller cyano, omsätts med fosforsyrlighet och fosfortriklorid och i en av föreningarna med formeln IV, där  $\text{X}_3$  betyder cyano eller karbamoyl, genom hydrolytisk vidarebehandling erhållen mellanprodukt med formeln



resp. i ett salt därav ersättes aminogruppen med hydroxi genom behandling med salpetersyrlighet.

Menetelmä terapeuttisesti käyttökelpoisten, aromaattisesti substituoitujen atsasykloalkyylialkaanidifosfonihappojen valmistamiseksi

Keksinnön kohteena on menetelmä kaavan



mukaisten terapeuttisesti käyttökelpoisten, aromaattisesti substituoitujen atsasykloalkyylialkaanidifosfonihappojen ja niiden suolojen valmistamiseksi, jossa kaavassa R merkitsee ryhmään alk typpi-atomin kautta yhdistettyä ja mahdollisesti lisätyppi-atomin sisältävää substituomattomalla tai halogeenilla tai alempialkoksilla substituoidulla fenyyllillä substituotua 5- - 8-jäsenistä atsasykloalifatyyli-tähdettä ja alk merkitsee almpialkyleenitähdettä.

Mono- tai diatsasykloalifatyyli-tähteet R" voi olla liitetty tähteeseen alk typpi-atomin (N-atomin) kautta ja ne voi olla substituoitu esim. alempialkyyllillä ja/tai silloitetu esim. alempialkyleenillä.

Tähteinä R mainittakoon etenkin ryhmällä R' substituoidut ja mahdollisesti lisäksi alempialkyyllillä substituoidut monosykliset tai vast. esim. alempialkyleenillä silloitetut, s.o. bisykliset, 5-...8-jäseniset mono- tai diatsasykloalkyyli- tai atsasykloalkenyli-, kuten pyrrolidino-, piperidino-, 3,5-metyleenipiperidino-, s.o. 3-atsa-bisyklo[3.1<sup>1,5</sup>.1<sup>1,5</sup>]hept-3-yyli-, 1,2,5,6-tetrahydropyridino-, piperatsino-, heksahydroatsepino-, 3-atsa-bisyklo[3.2.0<sup>1,5</sup>]hept-3-yyli- ja oktahydroatsokinotähteet. Tähteitä R ovat esimerkiksi 3-fenyyli- tai vast. 3(p-kloorifenyyli)-pyrrolidino, 4-fenyyli-, 4-(p-metoksifenyyli)-, 4-(p-kloorifenyyli)- tai vast. 4-(p-fluorifenyyli)- tai 4-(m-fluorifenyyli)-piperidino, 3-fenyyli-3,5-metylenei-piperidino,

s.o. 1-fenyylimetoksi-3-atsa-bisyklo[3.1<sup>1,5</sup>.1<sup>1,5</sup>]hept-3-yyli, 4-(p-kloorifenyyli)-3,5-metyyleeni-piperidino, s.o. 6-(p-kloorifenyyli)-3-atsa-bisyklo[3.1<sup>1,5</sup>.1<sup>1,5</sup>]hept-3-yyli, kuten ekso- tai ennen kaikkea endo-4-(p-kloorifenyyli)-3,5-metyyleeni-piperidino, s.o. ekso- tai ennen kaikkea endo-6-(p-kloorifenyyli)-3-atsa-bisyklo[3.1<sup>1,5</sup>.1<sup>1,5</sup>]hept-3-yyli, edelleen 1-fenyylimetoksi- tai vast. 1-(p-kloorifenyyli)-3-atsa-bisyklo[3.1<sup>1,5</sup>.1<sup>1,5</sup>]-hept-3-yyli, 4-fenyylimetoksi-piperatsino, 1-fenyylimetoksi- tai vast. 1-(p-kloorifenyyli)-3-atsa-bisyklo[3.2.0<sup>1,5</sup>]hept-3-yyli ja 4-fenyylimetoksi-oktahydroatsosino.

Seuraavassa alemmilla tähteillä ja yhdisteillä tarkoitetaan esimerkiksi sellaisia, joissa on korkeintaan 7, etenkin korkeintaan 4 C-atomia. Edelleen yleiskäsitteillä on esimerkiksi seuraavat merkitykset:

Alempialkyyli on esimerkiksi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyyli, kuten metyyli, etyyli, propyyli tai butyyli, edelleen iso-, sek- tai tert-butyyli, mutta se voi olla myös C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>-alkyyli-, kuten pentyyli-, heksyyli- tai heptyyliryhmä.

Alempialkoksi on esimerkiksi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkoksi, kuten metoksi, etoksi, propyylioksi, isopropyylioksi, butyylioksi, isobutylioksi, sek-butyylioksi tai tert-butyylioksi.

Halogeeni on esimerkiksi järjestysluvultaan korkeintaan 35 oleva halogeeni, kuten kloori, edelleen fluori tai bromi.

Alempialkyleeni alk on esimerkiksi C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-alkyleeni, ennen kaikkea suoraketjuinen C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>-alkyleeni, kuten etyleeni, 1,3-propyleeni, 1,4-butyleeni tai 1,5-pentyleeni, edelleen metyleeni, 1,2-propyleeni, 1,2- tai 1,3-butyleeni tai 1,4-pentyleeni, mutta se voi olla myös heksyleeni- tai heptyleeniryhmä. Tähteen R siltajäsenenä alempialkyleeni on esimerkiksi metyleeni tai myös etyleeni.

Kaavan I mukaisten yhdisteiden suoloja ovat etenkin sellaiset suolat, jotka on muodostettu farmaseuttisesti käyttökelpoisten emästen kanssa, kuten ei-toksiset, ryhmien Ia, Ib, IIa ja IIb metalleista johdetut metallisuolat, esim. alkalimetalli-, etenkin natrium- tai kaliumsuolat, maa-alkalimetalli-, etenkin kalsium- tai magnesiumsuolat, kupari-, aluminium- tai sinkkisuolat, samoin ammoniumsuolat, jotka on muodostettu ammoniakin tai orgaanisten amiinien tai kvaternaaristen ammoniumemästen, kuten mahdollisesti C-hydroksyloitujen alifaattisten amiinien, etenkin mono-, di- tai trialempialkyyliamiinien, esim. metyyli-, etyyli-, dimetyyli- tai dietyyliamiinin, mono-, di- tai tri-(hydroksialempialkyyli)-amiinien, kuten etanoli-, di- etanoli- tai trietanoliamiinin, tris(hydroksimetyyli)-amino-metaanin tai 2-hydroksi-tert-butyyliamiinin, tai N-(hydroksialempialkyyli)-N,N-dialempialkyyliamiinien tai vast. N-(polyhydroksialempialkyyli)-N-alempialkyyliamiinien, kuten 2-(dimetyyliamino)-etanolin tai D-glukamiinin, tai kvaternaaristen alifaattisten ammoniumhydroksidien, esim. tetrabutyyliammoniumhydroksidin kanssa.

Kaavan I mukaisilla yhdisteillä ja niiden suoloilla on arvokkaita farmakologisia ominaisuuksia. Etenkin niillä on selvä säätävä vaikutus lämminveristen kalsiumaineenvaihduntaan. Etenkin ne saavat aikaan rotassa selvän luuresorption eston, joka voidaan osoittaa sekä julkaisun Acta Endocrinol. 78, 613 - 24 (1975) mukaisessa koejärjestelyssä seerumin kalsiumtason PTH-indusoidun nousun avulla annettaessa subkutaanisesti n. 0,01 - n. 1,0 mg/kg että TPTX (Thyroparathyroidectomised)-rottamallissa vitamiinilla D<sub>3</sub> laukaistun kokeellisen hyperkalsemian avulla annettaessa n. 0,001 - 1,0 mg subkutaanisesti. Samoin estetään Walker-256-Tumore-indusoitu tuumorihyperkalsemia annettaessa n. 1,0 - n. 100 mg/kg peroraalisesti. Edelleen ne estävät selvästi kroonis-artriittisen prosessin etene-  
misen rotan adjuvanttiartriitissa julkaisujen Newbould,

Brit. J. Pharmacology 21, 127 (1963) sekä Kaibara et al., J. Exp. Med. 159, 1388 - 96 (1984) mukaisessa koejärjestyksessä annettaessa n. 0,01 - 1,0 mg/kg subkutaanisesti. Tästä syystä ne soveltuvat erinomaisesti lääkeaineen vaikuttaviksi aineiksi sairauksien hoitoon, jotka voidaan yhdistää kalsiumaineenvaihdunnan häiriöihin, esimerkiksi nivelten tulehdusprosessien, nivelrustojen degeneratiivisten prosessien, osteoporoosin, periodontiitin, hyperparatyreoidismin ja verisuonten ja proteettisten implantaattien kalsiumkasaantumien hoitoon. Samoin edullisesti vaikutetaan sairauksiin, joissa on todettavissa vaikeasti liukenevien kalsiumsuolojen epänormaalia kasaantumista, kuten artriitti, esim. Morbus Bechterew, neuriitti, bursiitti, periodontiitti ja tendiniitti, fibrodysplasia, osteoartroosi tai arterioskleroosi, samoin kuin sellaisiin sairauksiin, joissa etusijalla on kovien kudosten epänormaali liukeneminen, kuten synnynnäinen hypofosfatasia, nivelrustojen degeneratiiviset prosessit, erilaiset osteoporoosit, Morbus Paget ja Osteodystrophia fibrosa samoin kuin tuumorien laukaisemat osteolyttiset prosessit.

Keksinnön kohteena on ennen kaikkea kaavan I mukaisten yhdisteiden ja niiden suolojen, etenkin farmaseuttisesti käyttökelpoisten suolojen valmistus, joissa yhdisteissä R merkitsee substituomattomalla tai C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkoksilla ja/tai järjestysluvultaan korkeintaan 35 olevalla halogeenilla mono- tai disubstituoidulla fenyyliähteellä R' substituotua pyrrolidino-, piperidino-, piperatsino-, 3,5-metyleenipiperidino-, s.o. 3-atsa-bisyklo[3.1<sup>1,5</sup>.1<sup>1,5</sup>]hept-3-yyli- tai oktahydroatsokinotähdettä R" ja alk merkitsee suoraketjuista C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>-alkyleeniä.

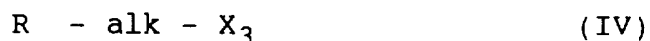
Keksinnön kohteena on etenkin kaavan I mukaisten yhdisteiden ja niiden suolojen, etenkin farmaseuttisesti käyttökelpoisten suolojen valmistus, joissa yhdisteissä R merkitsee 4-R'-piperidinotähdettä tai 4-R'-3,5-metyleen-

piperidino-, s.o. 6-R'-3-atsa-bisyklo[3.1<sup>1,5</sup>.1<sup>1,5</sup>]hept-3-yyliähdettä, kuten 4-endo-R'-3,5-metyyleeni-piperidinoa, s.o. 6-endo-R'-3-atsa-bisyklo-[3.1<sup>1,5</sup>.1<sup>1,5</sup>]hept-3-yyliä, jolloin R' merkitsee substituomatonta tai C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkoksilla tai järjestysluvultaan korkeintaan 35 olevalla halogeenilla substituotua fenyyliä, ja alk merkitsee suoraketjuista kaavan -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- mukaista C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>-alkyleeniä, jossa n merkitsee kokonaislukua 2 - 5.

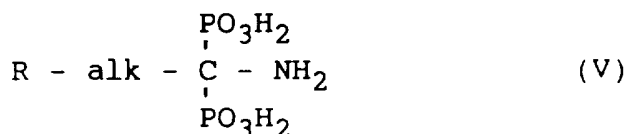
Keksinnön kohteena on aivan ensisijaisesti kaavan I mukaisten yhdisteiden ja niiden suolojen, etenkin farmaseuttisesti käyttökelpoisten suolojen valmistus, joissa yhdisteissä R merkitsee 3-R'-pyrrolidino- tai 3- tai 4-R'-piperidinotähdettä, jolloin R' merkitsee substituomatonta tai C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkoksilla tai järjestysluvultaan korkeintaan 35 olevalla halogeenilla substituotua fenyyliä, ja alk merkitsee suoraketjuista kaavan -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- mukaista C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>-alkyleeniä, jossa n merkitsee kokonaislukua 2 - 5.

Keksinnön kohteena on nimenomaan esimerkissä mainittujen kaavan I mukaisten yhdisteiden ja niiden suolojen, etenkin sisäisten suolojen ja emästen kanssa muodostettujen farmaseuttisesti käyttökelpoisten suolojen valmistus.

Menetelmä kaavan I mukaisten yhdisteiden ja niiden suolojen valmistamiseksi on tunnettu siitä, että kaavan



mukainen yhdiste, jossa X<sub>3</sub> merkitsee karboksia, karbamoyyliä tai syanoa, saatetaan reagoimaan fosforihapokkeen ja fosforitrikloridin kanssa, hydrolysoidaan primäärituote ja kaavan IV mukaisista yhdisteistä, joissa X<sub>3</sub> on syano tai karbamoyyli, saadussa kaavan



mukaisessa välituotteessa tai vast. sen suolassa korvataan aminoryhmä hydroksilla käsittelemällä typpihapokkeella ja haluttaessa muunnetaan saatu yhdiste joksikin toiseksi kaavan I mukaiseksi yhdisteeksi ja/tai saatu vapaa yhdiste suolaksi tai saatu suola vapaaksi yhdisteeksi tai joksikin toiseksi suolaksi.

Yhdisteiden IV reaktio fosforihapokkeen ja fosforitrikloridin kanssa tapahtuu tavanomaisella tavalla, jolloin fosforihapokekomponentti muodostetaan in situ etenkin saattamalla ylimääräinen fosforitrikloridi reagoimaan vesipitoisen fosforihapon kanssa, esim. kaupallisen n. 75-%:isen - n. 95-%:isen, etenkin n. 85-%:isen fosforihapon kanssa. Reaktio suoritetaan edullisesti lämmittäen, esim. n. 70 - n. 120°C:seen, sopivassa liuotuksessa, kuten tetrakloorietaanissa, trikloorietaanissa, klooribentseenissä, klooritolueenissa tai parafiiniöljyssä, ja suorittamalla loppuvaiheet hydrolyyttisesti.

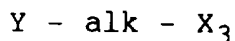
Kaavan V mukaisten välituotteiden käsittely typpihapokkeella tapahtuu tavanomaisella tavalla vapauttamalla ne vesiliuoksessa jostakin niiden suoloista, esim. natriumnitriitistä, happokäsittelyllä, esim. suolahapon vaikutuksessa, jolloin välillisesti muodostuu vastaava epästabiili diatsoniumsuola, esim. -kloridi, joka lohkaisee typen liittäen  $\alpha$ -hydroksiryhmän.

Lähtöaineet IV voidaan valmistaa, mikäli ne eivät ole tunnettuja, esimerkiksi siten, että vastaava kaavan



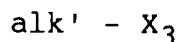
(IIh)

mukainen yhdiste saatetaan reagoimaan kaavan



(IIIi)

mukaisen yhdisteen kanssa, jossa Y on halogeeni, kuten bromi, tai kaavan IV mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, joissa alk merkitsee C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>-alkyleeniä, jonka vapaat valenssit lähtevät vierekkäisistä C-atomeista, esim. etyleeniä, kaavan



(IIIf)

mukaisen yhdisteen kanssa, jossa alk' merkitsee C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>-alkenyleenitähdettä, ja haluttaessa hydrolysoidaan kulloinkin saatu primaarituote hapoksi.

Menetelmän tai jonkin muun sinänsä tunnetun menetelmän mukaisesti saadut kaavan I mukaiset yhdisteet voidaan muuntaa sinänsä tunnetulla tavalla toisiksi kaavan I mukaisiksi yhdisteiksi.

Siten voidaan tähde R' substituoida, esimerkiksi liittää halogeeni saattamalla reagoimaan tavanomaisen ydinhalogeenointiaineen, esim. kloorin tai bromin kanssa Lewis-hapon, kuten rauta-III-trikloridin läsnäollessa.

Uudet yhdisteet voivat esiintyä riippuen lähtöaineiden ja työtapojen valinnasta jonkin mahdollisen isomeerin muodossa tai isomeerien seoksena, esimerkiksi riippuen asymmetristen hiiliatomien määrästä puhtaina optisina isomeereinä, kuten antipodeina tai isomeeriseoksina, kuten rasemaatteina, diastereoisomeeriseoksina tai rasemaattiseoksina.

Saadut diastereoisomeerien seokset tai rasemaattien seokset voidaan erottaa komponenttien fysikaalis-kemiallisten erojen perusteella tunnetulla tavalla puhtaiksi isomeereiksi, diastereoisomeereiksi tai rasemaateiksi, esimerkiksi kromatografoimalla ja/tai jakokiteyttämällä.

Muodostuneet rasemaatit voidaan erottaa edelleen tunnettujen menetelmien avulla optiseksi antipodeiksi, esimerkiksi uudelleenkiteyttämällä optisesti aktiivisesta liuottimesta, mikro-organismien avulla tai saattamalla hapan lopputuote reagoimaan raseemisen hapon kanssa suoloja muodostavan optisesti aktiivisen emäksen kanssa ja erottamalla näin saadut suolat, esimerkiksi niiden erilaisten liukenevuuksien perusteella diastereomeereiksi, joista antipodit voidaan vapauttaa sopivien aineiden vaikutuksessa. Edullisesti erotetaan aktiivisempi antipodi.

Saadut vapaat kaavan I mukaiset yhdisteet sekä niiden kaavan I mukaiset sisäiset suolat voidaan muuntaa emässuoloiksi neutralisoimalla osittain tai kokonaan jollakin edellä mainitulla emäksellä. Vastaavalla tavalla voidaan myös happoadditiosuolat muuntaa vastaaviksi vapaiksi yhdisteiksi tai niiden sisäisiksi suoloiksi.

Toisaalta taas saadut kaavan I mukaiset vapaat yhdisteet voidaan muuntaa happoadditiosuoloiksi käsittelemällä jollakin alussa mainitulla protonihapolla.

Saadut suolat voidaan muuntaa sinänsä tunnetulla tavalla vapaiksi yhdisteiksi, esim. käsittelemällä happamalla reagenssilla, kuten mineraalihakolla tai vast. emäksellä, esim. alkalihydroksidilla.

Yhdisteet ja niiden suolat voidaan saada myös niiden hydraattien muodossa tai ne voivat sisältää kiteyttämiseen käytetyn liuottimen.

Johtuen uusien vapaassa muodossa ja suolojensa muodossa esiintyvien yhdisteiden läheisestä suhteesta tarkoitetaan edellä ja seuraavassa vapailla yhdisteillä tai niiden suoloilla merkityksen- ja tarkoituksenmukaisesti mahdollisesti myös vastaavia suoloja tai vast. vapaita yhdisteitä.

Keksinnön kohteena ovat myös ne menetelmät suoritusmuodot, joiden mukaisesti lähdetään menetelmän jossakin vaiheessa välituotteena saatavasta yhdisteestä ja suoritetaan puuttuvat vaiheet tai lähtöaine käytetään suolan ja/tai raseemaatin tai vast. antipodin muodossa tai se muodostetaan etenkin reaktio-olosuhteissa.

Tämän keksinnön mukaisessa menetelmässä käytetään mieluummin sellaisia lähtöaineita, jotka johtavat alussa erittäin arvokkaiksi kuvattuihin yhdisteisiin. Uudet lähtöaineet ja menetelmät niiden valmistamiseksi muodostavat samoin erään keksinnön kohteen.

Keksinnön mukaiset farmaseuttiset valmisteet, jotka sisältävät kaavan I mukaisia yhdisteitä tai niiden farmaseuttisesti sopivia suoloja, on tarkoitettu enteraaliseen, kuten oraaliseen tai rektaaliseen, ja parenteraaliseen käyttöön ja ne sisältävät farmakologisen vaikuttavan aineen yksinään tai yhdessä farmaseuttisesti sopivan kantoaineen kanssa.

Farmaseuttiset valmisteet sisältävät esim. n. 10 - n. 80 %, etenkin n. 20 - n. 60 % vaikuttavaa ainetta. Keksinnön mukaiset enteraaliseen tai vast. parenteraaliseen käyttöön tarkoitettut farmaseuttiset valmisteet ovat esim. annosyksikkömuodossa, kuten rakeina, tabletteina, kapsелеina tai suppositorioina, edelleen myös ampulleina. Nämä valmistetaan sinänsä tunnetulla tavalla, esim. tavanomaisten sekoitus-, granulointi-, rakeistus-, liuotus- tai lyofiliointimenetelmien avulla. Näin voidaan saada farmaseuttisia valmisteita oraaliseen käyttöön siten, että vaikuttava

aine yhdistetään kiinteiden kantoaineiden kanssa, saatu seos granuloidaan mahdollisesti ja seos tai vast. granulaatti, haluttaessa tai tarvittaessa sopivien apuaineiden lisäämisen jälkeen, käsitellään tableteiksi tai raeytimiksi.

Sopivia kantoaineita ovat etenkin täyteaineet, kuten sokeri, esim. laktoosi, sakkaroosi, manniitti tai sorbiitti, selluloosavalmisteet ja/tai kalsiumfosfaatit, esim. trikalsiumfosfaatti tai kalsiumvetykarbonaatti, edelleen siideaineet, kuten tärkkelys, esim. maissi-, vehnä-, riisi- tai perunatärkkelys, gelatiini, tragantti, metyylliselluloosa ja/tai polyvinyylipyrrolidoni ja/tai haluttaessa hajotusaineet, kuten yllä mainitut tärkkelykset, edelleen karboksimeyyli-tärkkelys, ristisilloitettu polyvinyylipyrrolidoni, agar, algiinihappo tai sen suola, kuten natriumalginaatti. Apuaineita ovat ensisijassa juoksevuuden säätö- ja voiteluaineet, esim. pihappo, talkki, steariinihappo tai sen suolat, kuten magnesium- tai kalsiumsteaaraatti ja/tai polyeteeniglykoli. Raeytimet päällystetään sopivilla, mahdollisesti mahanestettä kestäväillä päällysteillä, jolloin käytetään mm. konsentroituja sokeriliuoksia, jotka sisältävät mahdollisesti arabikumia, talkkia, polyvinyylipyrrolidonia, polyeteeniglykolia ja/tai titaanidioksidia, sopivissa orgaanisissa liuottimissa tai liuotinseoksissa olevia lakkaliuoksia tai mahanestettä kestävien päällysteiden valmistamiseksi sopivien selluloosavalmisteiden, kuten asetyyliselluloosaftalaatin tai hydroksi-propyyli-metyyliselluloosaftalaatin liuoksia. Tabletit tai raeytimet voivat sisältää väriaineita tai pigmenttejä, esim. erilaisten vaikuttavan aineen annosten tunnistamiseksi tai merkitsemiseksi.

Muita oraalisesti käytettäviä farmaseuttisia valmisteita ovat gelatiinista valmistetut pistokapselit sekä pehmeät, suljetut kapselit, jotka on valmistettu gelatiinista ja

pehmentimestä, kuten glyserolista tai sorbitolista. Pisto-kapselit sisältävät vaikuttavan aineen granulaatin muodossa, esim. sekoitettuna täyteaineiden, kuten laktoosin, si-deaineiden, kuten tärkkelysten ja/tai liukuaineiden, kuten talkin tai magnesiumstearaatin ja mahdollisesti stabili-saattoreiden kanssa. Pehmeissä kapsелеissa vaikuttava aine on mieluummin liuotettu tai suspendoitu sopiviin nesteisiin, kuten rasvaöljyihin, parafiiniöljyyn tai nestemäisiin polyeteeniglykoleihin, jolloin voi olla lisätty myös stabilisaattoreita.

Rektaalisesti käytettäviä farmaseuttisia valmisteita ovat esim. suppositoriot, jotka koostuvat vaikuttavan aineen ja suppositorioperusmassan yhdistelmästä. Suppositorioperusmassaksi soveltuvat esim. luonnolliset tai synteettiset triglyseridit, parafiinihiilivedyt, polyeteeniglykolit tai korkeammat alkanolit. Edelleen voidaan käyttää myös gela-tiinista valmistettuja rektaalikapsелеita, jotka sisältä-vät vaikuttavan aineen ja perusmassan yhdistelmän. Perus-massa-aineina tulevat kysymykseen esim. nestemäiset tri-glyseridit, polyeteeniglykolit tai parafiinihiilivedyt.

Parenteraaliseen käyttöön soveltuvat ensisijassa vesiliu-koisessa muodossa, esim. vesiliukoisen suolan muodossa olevan vaikuttavan aineen vesiliuokset, edelleen vaikutta-van aineen suspensiot, kuten vastaavat öljymäiset injek-tiosuspensiot, jolloin käytetään sopivia lipofiilisiä liuottimia tai apuaineita, kuten rasvaisia öljyä, esim. seesamiöljyä, tai synteettisiä rasvahappoestereitä, esim. etyylioleaattia tai triglyseridejä, tai vesipitoiset in-jektiosuspensiot, jotka sisältävät viskositeettiä paranta-via aineita, esim. natrium-karboksimetyyliselluloosaa, sorbiittia ja/tai dekstraania ja mahdollisesti myös stabi-lisaattoreita.

Tämän keksinnön kohteena on samoin kaavan I mukaisten yh-disteiden ja niiden suolojen käyttö, etenkin kalsiumaineen-

vaihdunnan häiriöistä johtuvien sairauksien, esim. reumaattisten sairauksien ja etenkin osteoporoosien hoitoon.

Alle 0,01 mg/kg:n annostukset vaikuttavat vain vähäisesti kovien kudosten patologiseen kalkkeutumiseen tai vast. liukenemiseen. Yli 100 mg/kg:n annostuksissa voi esiintyä pitkäaikaisesti toksisia sivuvaikutuksia. Kaavan I mukaiset yhdisteet ja niiden suolat voidaan antaa sekä oraalisesti että myös hypertonisessa liuoksessa subkutaanisesti, intramuskulaarisesti tai intravenöosisesti. Parhaimmat päivittäisannokset ovat oraalisisä käytössä n. 0,1 - 5 mg/kg, subkutaanisessa ja intramuskulaarisessa käytössä n. 0,1 - 1 mg/kg ja intravenöosisessä käytössä n. 0,01 - 2 mg/kg, esimerkiksi n. 0,013 - 0,67 mg/kg.

Käytettyjen yhdisteiden annostusta voidaan kuitenkin vaihdella ja se riippuu kulloinkin kyseessä olevista olosuhteista, kuten sairaustyypistä ja sen vakavuudesta, hoidon kestosta ja kyseessä olevasta yhdisteestä. Yksittäisannokset sisältävät esimerkiksi 0,01 - 10 mg, annosyksikkömuodot parenteraaliseen, kuten intravenöosisiseen käyttöön sisältävät esim. 0,01 - 0,1 mg, etenkin 0,02 - 0,08 mg, oraaliset annosyksikkömuodot sisältävät esim. 0,2 - 2,5 mg, etenkin 0,3 - 1,5 mg/kg. Edullisin yksittäisannostus on oraalisisä käytössä 10 - 100 mg ja intravenöosisessä käytössä 0,5 - 5 mg ja se voidaan antaa neljän kertaa päivässä. Korkeammat annostukset oraalisisä käytössä ovat tarpeen rajoitetun resorption johdosta. Pitempään kestävässä hoidoissa voidaan siirtyä alussa korkeammasta annostuksesta normaalisti pienempään annostukseen halutun vaikutuksen säilyttämiseksi.

Seuraavat esimerkit havainnollistavat yllä esitettyä keksintöä. Niiden tarkoituksena ei ole kuitenkaan rajoittaa keksinnön laajuutta millään tavoin. Lämpötilat on esitetty Celsius-asteina.

Esimerkki 1: 26,98 g (0,1 moolia) 3-(4-fenyylipiperidino)-propionihappohydrokloridia, 13,4 ml 85-%:ista fosforihappoa ja 50 ml klooribentseeniä kuumennetaan sekoittaen palautusjäähdyttären 100°:seen. Sitten 100°C:ssa lisätään tiipottain 27 ml fosforitrikloridia, jolloin kehittyy kaasua. Reaktioseos eroaa 30 minuutin kuluessa paksuna massana. Kuumennetaan vielä 3 tunnin ajan 100°:seen ja sitten päällä oleva klooribentseeni dekantoidaan pois. Jäljelle jäävä sitkeä massa ja 100 ml 9-n. kloorivetyhappoa keitetään 3 tunnin ajan sekoittaen ja palautusjäähdyttären. Suodatetaan kuumana lisäämällä hiiltä ja sitten suodos laimennetaan asetonilla, jolloin eroaa 3-(4-fenyylipiperidino)-1-hydroksi-propaani-1,1-difosfonihappo, sp. 243 - 245° (haj.) (saanto 57 % teoriasta).

Lähtöaineena toimiva 3-(4-fenyylipiperidino)propionihappohydrokloridi voidaan valmistaa seuraavasti:

25,0 g 4-fenyylipiperidiiniä (0,15 moolia) lisätään 50 ml:aan dietyylieetteriä ja sitten lisätään sekoittaen vähitellen 15,1 g akryylihapoetyyliesteriä. Muodostuu kirakas liuos lämpötilan kohotessa samalla hieman. Annetaan seistä yön yli huoneen lämmössä ja sitten eetteri tislataan pois. Jäljelle jäävä öljy on raaka 3-(4-fenyylipiperidino)-propionihapoetyyliesteri (saanto n. 95 %).

39,4 g 3-(4-fenyylipiperidino)-propionihapoetyyliesteriä ja 600 ml 4-n. kloorivetyhappoa kuumennetaan 24 tunnin ajan palautusjäähdyttären. Sitten haihdutetaan täysin alen-  
netussa paineessa ja kiteistä jäännöstä hierotaan asetonin kanssa. Kiteet imusuodatetaan, pestään ja kuivatetaan, jolloin saadaan 3-(4-fenyylipiperidino)propionihapohydrokloridi, sp. 216 - 217° (saanto 90 % teoriasta).

Esimerkki 2: Esimerkissä 1 esitetyllä tavalla käyttämällä kulloinkin 0,1 moolia 3-(3-fenyylipyrrolidino)propionihap-

pohydrokloridia, 3-[4-(p-metoksifenyyli)piperidino]propionihappo-hydrokloridia, 3-[4-(p-kloorifenyyli)piperidino]propionihappo-hydrokloridia, 3-[4-(p-fluorifenyyli)piperidino]propionihappo-hydrokloridia, 4-(4-fenyylipiperidino)-vaihappo-hydrokloridia tai vast. 6-(4-fenyylipiperidino)-heksaanihappo-hydrokloridia voidaan valmistaa myös 3-(3-fenyylipyrrolidino)-1-hydroksi-propaani-1,1-difosfonihappo, sp. 221° (haj.), 3-[4-(p-metoksifenyyli)piperidino]-1-hydroksi-propaani-1,1-difosfonihappo, sp. 243 - 245° (haj.), 3-[4-(p-kloorifenyyli)piperidino]-1-hydroksi-propaani-1,1-difosfonihappo, 3-[4-(p-fluorifenyyli)piperidino]-1-hydroksi-propaani-1,1-difosfonihappo, 4-(4-fenyylipiperidino)-1-hydroksi-butaani-1,1-difosfonihappo, sp. 230° (haj.) ja 6-(4-fenyylipiperidino)-1-hydroksi-heksaani-1,1-difosfonihappo, sp. 236 - 237° (haj.) sekä näiden suolat, esim. dinatriumsuolat.

Lähtöaineena toimiva 4-(4-fenyylipiperidino)vaihappo-hydrokloridi ja 6-(4-fenyylipiperidino)heksaanikarboksylihappo-hydrokloridi voidaan valmistaa seuraavasti:

1,61 g (0,01 moolia) 4-fenyylipiperidiiniä, 2,76 g kaliumkarbonaattia ja 2,15 g bromivaihappoetyyliesteriä kuumennetaan 20 ml:ssa 2-butanonia sekoittaen ja palautusjäähdyttään 24 tunnin ajan. Sitten imusuodatetaan epäorgaanisista suoloista ja suodos haihdutetaan. Jäljelle jäävää raakaa 4-(4-fenyylipiperidino)vaihappoetyyliesteriä ja 40 ml 4-n. kloorivetyhappoa keitetään 24 tunnin ajan ja sitten haihdutetaan, hierretään asetonilla ja kiteet imusuodatetaan, jolloin saadaan 4-(4-fenyylipiperidino)vaihappo-hydrokloridi, sp. 217 - 220° (haj.).

Vastaavasti käyttämällä 6-bromiheksaanikarboksylihappoetyyliesteriä saadaan 6-(4-fenyylipiperidino)heksaanikarboksylihappo-hydrokloridi, sp. 197 - 198°.

Vastaavasti käyttämällä lähtöaineena 3-fenyylipyrrolidiniä, 4-(4-metoksifenyyli)piperidiiniä, 4-(4-kloorifenyyli)piperidiiniä tai vast. 4-(4-fluorifenyyli)piperidiiniä saattamalla reagoimaan akryylihapoesterin kanssa ja hydrolysoimalla tämän jälkeen suolahapolla saadaan 3-(3-fenyylipyrrolidino)propionihappo-hydrokloridi, sp. 139 - 140°, 3-[4-(4-metoksifenyyli)piperidino]-propionihappo-hydrokloridi, sp. 214° (haj.), 3-[4-(4-kloorifenyyli)piperidino]-propionihappo-hydrokloridi ja 3-[4-(4-fluorifenyyli)piperidino]-propionihappo-hydrokloridi.

Esimerkki 3: Esimerkissä 1 esitetyllä tavalla käyttämällä lähtöaineena 4-(p-metyylifenyyli)piperidiiniä, 4-(2-tienyyli)piperidiiniä, 4-(3-tienyyli)piperidiiniä, 4-(3-pyridyyli)piperidiiniä, 4-(4-pyridyyli)piperidiiniä, 4-(2-pyridyyli)piperidiiniä, 4-fenyyli-oktahydro-atsokiinia tai vast. 4-endo-(p-kloorifenyyli)-3,5-metyleenipiperidiiniä, s.o. 6-endo-(p-kloorifenyyli)-3-atsa-bisyklo[3.1<sup>1,5</sup>.1<sup>1,5</sup>]-heptaania, 3-[4-(p-metyylifenyyli)piperidino]propionihappo-hydrokloridin, 3-[4-(2-tienyyli)piperidino]propionihappo-hydrokloridin, 3-[4-(3-tienyyli)piperidino]propionihappo-hydrokloridin, 3-[4-(3-pyridyyli)piperidino]propionihappo-hydrokloridin, 3-[4-(4-pyridyyli)piperidino]propionihappo-hydrokloridin, 3-[4-(2-pyridyyli)piperidino]propionihappo-hydrokloridin, 3-(4-fenyyli-oktahydro-atsosino)propionihappo-hydrokloridin tai vast. 3-[4-endo(p-kloorifenyyli)-3,5-metyleeni-piperidino]propionihappo-hydrokloridin, s.o. 3-[6-endo-(p-kloorifenyyli)-3-atsa-bisyklo[3.1<sup>1,5</sup>.1<sup>1,5</sup>]-hept-3-yyli]propionihappo-hydrokloridin, sp. 220°, kautta voidaan valmistaa

3-[4-(p-metyylifenyyli)piperidino]-1-hydroksi-propaani-1,1-difosfonihappo,

3-[4-(2-tienyyli)piperidino]-1-hydroksi-propaani-1,1-difosfonihappo,

3-[4-(3-tienyyli)piperidino]-1-hydroksi-propaani-1,1-difosfonihappo,

3-[4-(3-pyridyyli)piperidino]-1-hydroksi-propaani-1,1-difosfonihappo,  
 3-[4-(4-pyridyyli)piperidino]-1-hydroksi-propaani-1,1-difosfonihappo,  
 3-[4-(2-pyridyyli)piperidino]-1-hydroksi-propaani-1,1-difosfonihappo,  
 3-(4-fenyyli-oktahydro-atsokino)-1-hydroksi-propaani-1,1-difosfonihappo ja  
 3-[4-endo-(p-kloorifenyyli)-3,5-metyleeni-piperidino]-1-hydroksi-propaani-1,1-difosfonihappo, s.o. 3-[6-endo-(p-kloorifenyyli)-3-atsa-bisyklo[3.1<sup>1,5</sup>.1<sup>1,5</sup>]hept-3-yyli]-1-hydroksi-propaani-1,1-difosfonihappo, sp. 224° (haj.) sekä niiden suolat, esim. dinatriumsuolat.

Lähtöaineena käytettävä endo-6-(p-kloorifenyyli)-3-atsa-bisyklo[3.1<sup>1,5</sup>.1<sup>1,5</sup>]heptaani(-hydrokloridi) voidaan valmistaa seuraavasti:

a) Liuokseen, jossa on 72 g endo-1-bromi-6-(p-kloorifenyyli)-3-(p-metoksibentsyyli)-3-atsa-bisyklo[3.1<sup>1,5</sup>.1<sup>1,5</sup>]heptaani-2,4-dionia ja 1,65 g bisatsoisobutyronitriiliä 1,66 l:ssa tetrahydrofuraania, lisätään typpi-atmosfäärissä 49 g tri-n-butyylitinahydriidiä. Reaktioliuosta kuumennetaan tunnin ajan palautusjäähdyttämällä ja sitten se haihdutetaan. Näin saadut kiteet viimeistellään esimerkissä 4d1) esitetyllä tavalla. Näin saadaan endo-6-(p-kloorifenyyli)-3-(4-metoksibentsyyli)-3-atsa-bisyklo[3.1<sup>1,5</sup>.1<sup>1,5</sup>]heptaani-2,4-dioni valkoisten kiteiden muodossa, sp. 156 - 158°.

b) Sekoitettuun suspensioon, jossa on 47,7 g endo-6-(p-kloorifenyyli)-3-(p-metoksibentsyyli)-3-atsa-bisyklo[3.1<sup>1,5</sup>.1<sup>1,5</sup>]heptaani-2,4-dionia 0,5 l:ssa asetonitriiliä, lisätään tipoittain huoneen lämmössä liuos, jossa on 280 g cer(IV)-ammoniumnitraattia 390 ml:ssa vettä. Lisäyksen loputtua sekoitetaan 4 tunnin ajan huoneen lämmössä, tislataan vesisuihkutyhjössä 200 ml asetonitriiliä reaktioseok-

sesta ja laimennetaan sitten 800 ml:lla vettä. Sekoitetaan tunnin ajan jäähauteessa ja imusuodatetaan. Saadut vaaleankeltaiset kiteet pestään vedellä ja eetterillä. Väli- tuote liuotetaan 1 litraan metyleenikloridia, lisätään 6,8 g n-propyyliamiinia ja annetaan seistä yön yli. Sitten suodatetaan ja vaaleanruskea liuos haihdutetaan 70 ml:aan. Laimennetaan 70 ml:lla eetteriä ja imusuodatetaan. Näin saatu harmaanruskea, kiteinen endo-6-(p-kloorifenyyli)-3-atsa-bisyklo[3.1<sup>1,5</sup>.1<sup>1,5</sup>]heptaani-2,4-dioni pestään 50 ml:lla metyleenikloridi-eetteriä (1:1), sp. 227 - 228°.

c) 5,9 g endo-6-(p-kloorifenyyli)-3-atsa-bisyklo- [3.1<sup>1,5</sup>.1<sup>1,5</sup>]heptaani-2,4 dionia saatetaan reagoimaan 130 ml:ssa tolueenia 24 ml:n kanssa natriumdihydrobis-(2-metoksietoksi)-aluminaatti-tolueeniliuosta (70 %, FLUKA) ja viimeistellään 24 ml:lla väkevää natriumhydroksidia esi- merkin 4d2) mukaisesti. Näin saadaan endo-6-(p-kloorife- nyyli)-3-atsa-bisyklo[3.1<sup>1,5</sup>.1<sup>1,5</sup>]heptaani-hydrokloridi valkoisina kiteinä, sp. 236 - 237°.

Esimerkki 4: Esimerkeissä 1 ja 2 esitetyllä tavalla käyt- tämällä lähtöaineina 4-(m-fluorifenyyli)piperidiiniä, 1-fenyylipiperatsiinia, 3-(p-kloorifenyyli)pyrrolidiinia, 3-fenyylipyrrolidiinia, 6-ekso-(p-kloorifenyyli)-3-atsa- bisyklo[3.1<sup>1,5</sup>.1<sup>1,5</sup>]heptaania tai vast. 1-fenyyl-3-atsa- bisyklo[3.1<sup>1,5</sup>.1<sup>1,5</sup>]heptaania 3-[4-(m-fluorifenyyli)pipe- ridino]propionihappo-hydrokloridin, sp. 207 - 208°, 3-(4- fenyylipiperatsino)propionihappo-hydrokloridin, sp. 206 - 207°, 3-[3-(p-kloorifenyyli)pyrrolidino]-propionihappo- hydrokloridin, sp. 201°, 3-(3-fenyylipyrrolidino)propioni- happo-hydrokloridin, sp. 139 - 140°, 3-[6-ekso-(p-kloori- fenyyli)-3-atsa-bisyklo[3.1<sup>1,5</sup>.1<sup>1,5</sup>]hept-3-yyli]propioni- happo-hydrokloridin, sp. 232°, tai vast. 3-(1-fenyyl-3- atsa-bisyklo[3.1<sup>1,5</sup>.1<sup>1,5</sup>]hept-3-yyli)propionihappo-hydro- kloridin, sp. 139 - 140°, kautta voidaan valmistaa 3-[4-(m-fluorifenyyli)piperidino]-1-hydroksi-propaani-

1,1-difosfonihappo, sp. 239 - 240° (haj.),  
3-(4-fenyylipiperatsinyyli)-1-hydroksi-propaani-1,1-difosfonihappo, sp. 234° (haj.) ja  
3-[3-(4-kloorifenyyli)pyrrolidinyyli]-1-hydroksi-propaani-1,1-difosfonihappo, sp. 219° (haj.),  
3-(3-fenyylipyrrolidino)-1-hydroksi-propaani-1,1-difosfonihappo, sp. 221° (haj.),  
3-[6-ekso-(p-kloorifenyyli)-3-atsa-bisyklo[3.1<sup>1,5</sup>.1<sup>1,5</sup>]-hept-1-yyli]-1-hydroksi-propaani-1,1-difosfonihappo, sp. 236° ja  
3-(1-fenyyli-3-atsa-bisyklo[3.1<sup>1,5</sup>.1<sup>1,5</sup>]-hept-3-yyli)-1-hydroksi-propaani-1,1-difosfonihappo, sp. 252° (haj.) sekä näiden suolat, esim. dinatriumsuolat.

Lähtöaineena käytettävä ekso-6-(p-kloorifenyyli)-3-atsa-bisyklo[3.1<sup>1,5</sup>.1<sup>1,5</sup>]-heptaani(-hydrokloridi) voidaan valmistaa seuraavasti:

a1) Sekoitettuun suspensioon, jossa on 100 g fosforipentakloridia 2 l:ssa bentseeniä, lisätään sekoittaen 131,6 g N-(4-metoksibentsyyli)-4-kloorikanelihappoamidia. Sekoitetaan 30 minuutin ajan huoneen lämmössä ja sitten 30 minuutin ajan 50°:ssa. Haihduttamisen jälkeen tummanruskea öljy otetaan 600 ml:aan tolueenia ja haihdutetaan. Jäännös liuotetaan 1,2 l:aan hiilitetrakloridia, lisätään piimaata (HYFLO-Super-Gel®), suodatetaan pois, haihdutetaan ja kuivatetaan tyhjöissä.

Näin saatu oranssi kiteinen välituote liuotetaan 1,2 l:aan metyleenikloridia ja lisätään tipoittain liuokseen, jossa on 430 ml n-natriumvetykarbonaattiliuosta, 6,2 g tetra-n-butyyl ammoniumbromidia ja 600 ml vettä. Lisäyksen loputtua lisätään tipoittain 100 ml n-natriumvetykarbonaattiliuosta ja sekoitetaan 2 tunnin ajan. Orgaaninen faasi erotetaan ja vesifaasi uutetaan kaksi kertaa metyleenikloridilla. Yhdistetyt orgaaniset faasit kuivatetaan magne-

siumsulfaatin päällä, haihdutetaan ja raakatuote kuivataan suurtyhjössä. 4-atsa-2-bromi-7-(p-kloorifenyyli)-4-(4-metoksibentsyyli)-1,6-heptadieeni-3,5-dioni saostuu tummanruskeana öljynä ja se saatetaan heti reagoimaan edelleen.

b1) Liuosta, jossa on 111,8 g 4-atsa-2-bromi-7-(4-kloorifenyyli)-4-(4-metoksibentsyyli)-1,6-heptadieeni-3,5-dionia ja 0,6 g 2,6-di-tert-butyyli-p-kresolia 1,4 l:ssa ksyleeniä, lämmitetään 2 tunnin ajan palautusjäähdyttäen. Jäähdytymisen jälkeen tummanruskea sakka erotetaan mustasta reaktioliuoksesta, sekoitetaan eetterin kanssa, imusuodatetaan ja pestään eetterillä. Jakokiteyttämällä asetonitriilistä saadaan ensin ekso-1-bromi-6-(4-kloorifenyyli)-3-(4-metoksibentsyyli)-3-atsa-bisyklo[3.1<sup>1,5</sup>.1<sup>1,5</sup>]heptaani-2,4-dioni vaaleankeltaisina kiteinä, sp. 177 - 180°, ja toisena tuotteena diastereomeerinen yhdiste endo-1-bromi-6-(p-kloorifenyyli)-3-(p-metoksibentsyyli)-3-atsabisyklo[3.1<sup>1,5</sup>.1<sup>1,5</sup>]heptaani-2,4-dioni, sp. 142,5 - 143,5°.

c1) Sekoitettuun suspensioon, jossa on 52,1 g ekso-1-bromi-6-(p-kloorifenyyli)-3-(4-metoksibentsyyli)-3-atsa-bisyklo[3.1<sup>1,5</sup>.1<sup>1,5</sup>]heptaani-2,4-dioni 2,1 l:ssa asetonitriiliä, lisätään huoneen lämmössä tipoittain liuos, jossa on 249 g cer(IV)-ammoniumnitraattia 330 ml:ssa vettä. Lisäyksen loputtua sekoitetaan tunnin ajan huoneen lämmössä, lämmitetään 40°:seen, sitten liuoksen annetaan hitaasti jäähtyä huoneen lämpötilaan ja sekoitetaan vielä 3 tunnin ajan. Haihdutetaan kolmannekseen ja sitten laimennetaan 1,6 l:lla vettä. Saostunut tuote imusuodatetaan, pestään vedellä, eetterillä ja etikkaesterillä ja kuivataan tyhjössä. Saadaan ekso-1-bromi-6-(p-kloorifenyyli)-3-atsa-bisyklo[3.1<sup>1,5</sup>.1<sup>1,5</sup>]heptaani-2,4-dioni keltaisina kiteinä, sp. 231 - 232°.

d1) Liuokseen, jossa on 58,5 g ekso-1-bromi-6-(p-kloorifenyyli)-3-atsa-bisyklo[3.1<sup>1,5</sup>.1<sup>1,5</sup>]heptaani-2,4-dionia ja

1,9 g bisatsoisobutyronitriiliä 1 l:ssa tetrahydrofuraa-  
nia, lisätään typpi-atmosfäärissä 60 g tri-n-butyylitina-  
hydriidiä. Reaktioluosta lämmitetään 4 tunnin ajan palau-  
tusjäähdyttäen ja sitten se haihdutetaan tyhjöissä. Kitei-  
nen jäännös otetaan sykloheksaaniin, imusuodatetaan ja  
pestään eetterillä. Näin saadaan ekso-6-(p-kloorifenyyli)-  
3-atsa-bisyklo[3.1<sup>1,5</sup>.1<sup>1,5</sup>]heptaani-2,4-dioni valkoisina  
kiteinä, sp. 179 - 181°.

e) 3,5 g ekso-6-(p-kloorifenyyli)-3-atsa-bisyklo[3.1<sup>1,5</sup>.1<sup>1,5</sup>]-  
heptaani-2,4-dionia saatetaan reagoimaan 75 ml:ssa toluee-  
nia 24 ml:n kanssa natriumdihydrobis(2-metoksietoksi)-alu-  
minaatti-tolueeniliuosta (70 %, FLUKA) ja viimeistellään  
24 ml:lla väkevää natriumhydroksidia (kuten esimerkissä  
4d2) esitetään). Näin saadaan ekso-6-(p-kloorifenyyli)-3-  
atsa-bisyklo[3.1<sup>1,5</sup>.1<sup>1,5</sup>]heptaani-hydrokloridi, sp. 201 -  
203°.

Lähtöaineena käytettävä 1-fenyyli-3-atsa-bisyklo[3.1<sup>1,5</sup>.1<sup>1,5</sup>]-  
heptaani(-hydrokloridi) voidaan valmistaa seuraavasti:

a2) Sekoitettuun liuokseen, jossa on 88,8 g 2-fenyyliak-  
ryylihappoa 7 ml:ssa dimetyyliformamidia ja 1,6 l:ssa me-  
tyleenikloridia, lisätään tipoittain 2 1/2 tunnin kuluessa  
huoneen lämmössä liuos, jossa on 103 ml oksalylikloridia  
400 ml:ssa metyleenikloridia. Lisäyksen loputtua sekoite-  
taan 2 tunnin ajan ja sitten haihdutetaan tyhjöissä. Ruskea  
öljymäinen tuote otetaan 600 ml:aan eetteriä ja erotetaan  
tahmeasta jäännöksestä, suodatetaan piimaan läpi (HYFLO-  
Super-Gel®) ja haihdutetaan tyhjöissä. Ruskea öljy liuote-  
taan 0,8 l:aan metyleenikloridia ja lisätään tipoittain 0  
- 5°:seen jäähdytettyä liuosta, jossa on 95,6 g N-(p-me-  
toksibentsyyli)-akryyliamidia, 6,43 g 4-dimetyyliaminopy-  
ridiiniä ja 63,1 g trietyyliamiinia 1 litrassa metyleeni-  
kloridia. Lisäyksen loputtua sekoitetaan vielä 3 tunnin  
ajan huoneen lämmössä. Reaktioliuos haihdutetaan 250 ml:

aan ja sitten lisätään 1 l eetteriä. Orgaaninen faasi dekantoidaan pois tahmeasta jäännöksestä. Jäänös otetaan 3 kertaa 500 ml:aan eetteriä ja orgaaninen faasi dekantoidaan joka kerta pois. Yhdistetyt orgaaniset faasit haihdutetaan 200 ml:aan ja suodatetaan (HYFLO-Super-Gel®). Haihduttamalla kuiviin saadaan 4-atsa-4-(4-metoksibentsyyli)-2-fenyyli-1,6-heptadieeni-3,5-dioni ruskeana öljynä. Tämä saatetaan heti reagoimaan edelleen.

b2) Liuosta, jossa on 65,7 g 4-atsa-4-(p-metoksibentsyyli)-2-fenyyli-1,6-heptadieeni-3,5-dionia ja 0,5 g 2,6-di-tert-butyyli-p-kresolia 1 litrassa 1,3-diklooribentseeniä, sekoitetaan 6 tunnin ajan 170°:ssa. Haihduttamisen jälkeen jäännös kromatografoidaan tolueeni-eetterissä (9:1) 2,5 kg:ssa pihappogeeliä. Saatu ruskea öljy liuotetaan 70°:ssa 550 ml:aan di-isopropyylieetteriä ja jäähdytetään sekoittaen jäähauteessa. Sakka imusuodatetaan. Kuivatetaan suurtyhjössä, jolloin saadaan 3-(4-metoksibentsyyli)-1-fenyyli-3-atsa-bisyklo[3.1<sup>1,5</sup>.1<sup>1,5</sup>]heptaani-2,4-dioni valkoisina kiteinä, sp. 87 - 88°.

c2) Sekoitettuun liuokseen, jossa on 53 g 3-(4-metoksibentsyyli)-1-fenyyli-3-atsa-bisyklo[3.1<sup>1,5</sup>.1<sup>1,5</sup>]heptaani-2,4-dionia 560 ml:ssa asetonitriiliä, lisätään tiipoittain huoneen lämmössä liuos, jossa on 344 g cer(IV)-ammoniumnitraattia 1,1 litrassa asetonitriiliä. Tunnin kuluttua lisätään 515 ml vettä ja sekoitetaan 2 tunnin ajan. Tislaamalla asetonitriili pois haihdutetaan puoleen tilavuuteen ja sitten laimennetaan 1 litralla vettä. Saostunut tuote imusuodatetaan, pestään vedellä ja kuivatetaan tyhjössä. Ruskeankeltainen kiteinen aine otetaan 800 ml:aan metyleenikloridia, lisätään 11 ml n-propyyliamiinia ja annetaan seistä yön yli. Musta liuos haihdutetaan ja ruskeaan kiteiseen massaan lisätään 80 ml metyleenikloridieetteriä (1:1), imusuodatetaan ja kuivatetaan suurtyhjössä. Saadaan 1-fenyyli-3-atsa-bisyklo[3.1<sup>1,5</sup>.1<sup>1,5</sup>]heptaani-2,4-dioni valkoisten kiteiden muodossa, sp. 217 - 218°.

d2) Sekoitettuun suspensioon, jossa on 3 g 1-fenyyli-3-atsa-bisyklo[3.1<sup>1,5</sup>.1<sup>1,5</sup>]heptaani-2,4-dionia 150 ml:ssa toluenia, lisätään tipoitain typpi-atmosfäärissä 25,5 ml natriumdihydrobis-(2-metoksietoksi)-aluminaatti-tolueeniliuosta (70 %, FLUKA). Lisäyksen aikana lämpötila pidetään 25 - 35°:ssa jäädyttämällä ulkoisesti jäähauteessa. Lisäyksen loputtua sekoitetaan vielä 15 min. huoneen lämmössä ja sitten lämmitetään tunnin ajan palautusjäädyttäen. Jäädytetään jäähauteessa ja sitten lisätään tipoitain 10 - 15°:ssa 25,5 ml väkevää natriumhydroksidia. Orgaaninen faasi dekantoidaan pois, ja vesifaasi pestään tolueenilla. Yhdistetyt orgaaniset faasit pestään 2 kertaa 100 ml:lla vettä ja kerran 70 ml:lla kyllästettyä keittosuolaliuosta. Magnesiumsulfaatin lisäyksen jälkeen orgaaninen faasi suodatetaan ja haihdutetaan vesisuihkutyhjössä. Ruskehtava öljy liuotetaan 50 ml:aan eetteriä. 1-fenyyli-3-atsa-bisyklo[3.1<sup>1,5</sup>.1<sup>1,5</sup>]heptaani-hydrokloridi saadaan johtamalla reaktioseokseen kloorivetyä kiteisenä tuotteena, joka imusuodatuksen jälkeen suspendoidaan vielä kerran eetteriin ja sitten taas imusuodatetaan ja lopuksi kuivatetaan suurtyhjössä yön yli: valkoisia kiteitä, sp. 248 - 249°.

Esimerkki 5: Tabletit, jotka sisältävät 75 mg vaikuttavaa ainetta, esim. 3-(4-fenyyli-piperidino)-1-hydroksi-propaani-1,1-difosfonihappoa tai sen suolaa, esim. natriumsuolaa, voidaan valmistaa seuraavasti:

Aineosat (1000 tablettia):

vaikuttavaa ainetta	75,0 g
laktoosia	268,5 g
maissitärkkelystä	22,5 g
polyeteeniglykoli 6000	5,0 g
talkkia	15,0 g
magnesiumstearaattia	4,0 g
demineralisoitua vettä	q.s.

Valmistus: Kiinteät aineosat seulotaan ensin seulalla, jonka silmäkoko on 0,6 mm. Sitten vaikuttava aine, laktoosi, talkki, magnesiumstearaatti ja puolet tärkkelyksestä sekoitetaan keskenään. Loput tärkkelyksestä suspendoidaan 65 ml:aan vettä ja tämä suspensio lisätään polyeteeniglykolin 260 ml:ssa vettä olevaan kiehuvaan liuokseen. Saatu liisteri lisätään jauhemaisiin aineisiin, sekoitetaan ja granuloidaan, tarvittaessa lisäämällä vettä. Granulaattia kuivatetaan yön yli 35°:ssa, seulotaan seulalla, jonka silmäkoko on 1,2 mm, ja puristetaan molemmin puolin koveroiksi tableteiksi, joiden läpimitta on n. 10 mm ja joissa on murtoura yläsivulla.

Vastaavalla tavalla voidaan valmistaa myös tabletteja, jotka sisältävät 75 mg jotain muuta esimerkeissä 1 - 4 mainittua kaavan I mukaista yhdistettä, jolloin tämä voi esiintyä myös emästen kanssa muodostettujen suolojen muodossa, esim. dinatriumsuolana.

Esimerkki 6: Tabletit, jotka sisältävät 10 mg vaikuttavaa ainetta, esim. 3-(4-fenyylipiperidino)-1-hydroksi-propaani-1,1-difosfonihappoa tai sen suolaa, esim. natriumsuolaa, voidaan valmistaa seuraavasti:

Aineosat (1000 tablettia):

vaikuttavaa ainetta	10,0 g
laktoosia	328,5 g
maissitärkkelystä	17,5 g
polyeteeniglykoli 6000	5,0 g
talkkia	25,0 g
magnesiumstearaattia	4,0 g
demineralisoitua vettä	q.s.

Valmistus: Kiinteät aineosat seulotaan ensin seulalla, jonka silmäkoko on 0,6 mm. Sitten vaikuttava aine, laktoosi, talkki, magnesiumstearaatti ja puolet tärkkelyksestä

sekoitetaan keskenään. Loput tärkkelyksestä suspendoidaan 65 ml:aan vettä ja tämä suspensio lisätään polyeteeniglykolin 260 ml:ssa vettä olevaan kiehuvaan liuokseen. Saatu liisteri lisätään jauhemaisiin aineisiin, sekoitetaan ja granuloidaan, tarvittaessa lisäämällä vettä. Granulaattia kuivatetaan yön yli 35°:ssa, seulotaan seulalla, jonka silmäkoko on 1,2 mm, ja puristetaan molemmin puolin kove-roiksi tableteiksi, joiden läpimitta on n. 10 mm ja joiden yläsivulla on murtoura.

Vastaavalla tavalla voidaan valmistaa myös tabletteja, jotka sisältävät 10 mg jotain muuta esimerkeissä 1 - 4 mainittua kaavan I mukaista yhdistettä, jolloin tämä voi esiintyä myös emästen kanssa muodostettujen suolojen muodossa, esim. dinatriumsuolana.

Esimerkki 7: Gelatiinipistokapselit, jotka sisältävät 100 mg vaikuttavaa ainetta, esim. 3-(4-fenyylipiperidino)-1-hydroksi-propaani-1,1-difosfonihappoa tai sen suolaa, esim. natriumsuolaa, voidaan valmistaa seuraavasti:

Koostumus (1000 kapselia):

vaikuttavaa ainetta	350,0 g
mikrokiteistä selluloosaa	30,0 g
natriumlauryylisulfaattia	2,0 g
magnesiumstearaattia	8,0 g

Natriumlauryylisulfaatti seulotaan seulalla, jonka silmäkoko on 0,2 mm, vaikuttavaan aineeseen (lyofilisoidaan) ja sekoitetaan perusteellisesti 10 minuutin ajan. Sitten seulotaan mikrokiteinen selluloosa tähän seokseen seulalla, jonka silmäkoko on 0,9 mm, ja sekoitetaan jälleen 10 minuutin ajan. Viimeksi seulotaan seokseen magnesiumstearaatti seulalla, jonka silmäkoko on 0,8 mm, ja sekoitetaan 3 minuutin ajan, minkä jälkeen kulloinkin 390 mg seosta täytetään gelatiinipistokapseleihin, koko 0 (elongated).

Vastaavalla tavalla voidaan valmistaa kapseleita, jotka sisältävät 100 mg jotain muuta esimerkkien 1 - 7 mukaista kaavan I yhdistettä, jolloin tämä voi esiintyä myös emästen kanssa muodostettujen suolojen muodossa, esim. natriumsuolana.

Esimerkki 8: 0,2-%:nen injektio- tai vast. infuusioliuos voidaan valmistaa esim. seuraavasti:

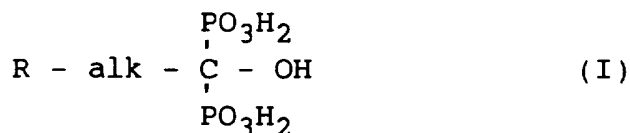
vaikuttavaa ainetta, esim. 3-(4-fenyyli-piperidino)-1-hydroksi-propaani-1,1-difosfonihappoa tai sen suolaa, esim.

natriumsuolaa	5,0 g
natriumkloridia	22,5 g
fosfaattipuskuria, pH = 7,4	300,0 g
vettä, demineralisoitua	ad 2500,0 ml

Vaikuttava aine liuotetaan 1000 ml:aan vettä ja suodataan mikrosuodattimen läpi. Lisätään puskuriliuos ja täydennetään vedellä 2500 ml:aan. Annosyksikkömuotojen valmistamiseksi täytetään kulloinkin 1,0 tai 2,5 ml lasiampulleihin (jotka sisältävät 2,0 tai vast. 5,0 mg vaikuttavaa ainetta).

#### Patenttivaatimukset

1. Analogiamenetelmä terapeuttisesti käyttökelpoisten, kaavan

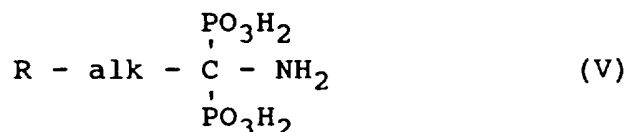


mukaisten aromaattisesti substituoitujen atsasykloalkyyli-alkaanidifosfonihappojen ja niiden suolojen valmistamiseksi-

si, jossa kaavassa R merkitsee ryhmään alk typpiatomin kautta yhdistettyä ja mahdollisesti lisätyppiatomin sisältävää substituomattomalla tai halogeenilla tai alempialkoksilla substituoidulla fenyyllillä substituotua 5- - 8-jäsenistä atsasykloalifatyyliähdettä ja alk merkitsee alempialkyleeniähdettä, t u n n e t t u siitä, että kaavan



mukainen yhdiste, jossa  $X_3$  merkitsee karboksia, karbamoyyliä tai syanoa, saatetaan reagoimaan fosforihapokkeen ja fosforitrikloridin kanssa, hydrolysoidaan primäärituote ja kaavan IV mukaisista yhdisteistä, joissa  $X_3$  on syano tai karbamoyyli, saadussa kaavan



mukaisessa välituotteessa tai vast. sen suolassa korvataan aminoryhmä hydroksilla käsittelemällä typpihapokkeella ja haluttaessa muunnetaan saatu yhdiste joksikin toiseksi kaavan I mukaiseksi yhdisteeksi ja/tai saatu vapaa yhdiste suolaksi tai saatu suola vapaaksi yhdisteeksi tai joksikin toiseksi suolaksi.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan kaavan I mukaisia yhdisteitä tai niiden suoloja, joissa yhdisteissä R merkitsee substituomattomalla tai  $C_1$ - $C_4$ -alkoksilla ja/tai järjestysluvultaan korkeintaan 35 olevalla halogeenilla mono- tai disubstituoidulla fenyyliähdteellä  $R'$  substituotua pyrrolidino-, piperidino-, piperatsino-, 3-atsa-bisyklo[3.1<sup>1,5</sup>.1<sup>1,5</sup>]-hept-3-yyli- tai oktahydroatsokinotähdettä  $R''$  ja alk merkitsee suoraketjuista  $C_2$ - $C_5$ -alkyleeniä.

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t -  
t u siitä, että valmistetaan kaavan I mukaisia yhdisteitä  
tai niiden suoloja, joissa yhdisteissä R merkitsee 4-R'-  
piperidinotähdettä tai 6-R'-3-atsa-bisyklo[3.1<sup>1,5</sup>.1<sup>1,5</sup>]  
hept-3-yyliähdettä, jolloin R' merkitsee substituomaton-  
ta tai C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkoksilla tai järjestysluvultaan korkeintaan  
35 olevalla halogeenilla substituotua fenyyliä, ja alk  
merkitsee suoraketjuista kaavan -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- mukaista C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>-  
alkyleeniä, jossa n merkitsee kokonaislukua 2 - 5.

4. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t -  
t u siitä, että valmistetaan kaavan I mukaisia yhdisteitä  
tai niiden suoloja, joissa yhdisteissä R merkitsee 3-R'-  
pyrrolidino- tai 3- tai 4-R'-piperidinotähdettä, jolloin  
R' merkitsee substituomaton-ta tai C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkoksilla tai  
järjestysluvultaan korkeintaan 35 olevalla halogeenilla  
substituotua fenyyliä, ja alk merkitsee suoraketjuista  
kaavan -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- mukaista C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>-alkyleeniä, jossa n merkit-  
see kokonaislukua 2 - 5.

5. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t -  
t u siitä, että valmistetaan 3-(4-fenyylipiperidino)-1-  
hydroksi-propaani-1,1-difosfonihappo tai sen suola.

6. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t -  
t u siitä, että valmistetaan 3-(3-fenyyli-pyrrolidino)-1-  
hydroksi-propaani-1,1-difosfonihappo tai sen suola.

7. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t -  
t u siitä, että valmistetaan 3-[6-endo-(p-kloorifenyyli)-  
3-atsa-bisyklo[3.1<sup>1,5</sup>.1<sup>1,5</sup>]hept-3-yyli]-1-hydroksi-propaa-  
ni-1,1-difosfonihappo tai sen suola.

8. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t -  
t u siitä, että valmistetaan 4-(4-fenyylipiperidino)-1-  
hydroksi-butaani-1,1-difosfonihappo tai 6-(4-fenyyli-pipe-

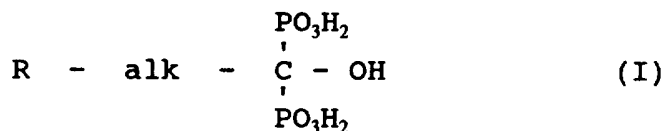
ridino)-1-hydroksi-heksaani-1,1-difosfonihappo tai jokin näiden suola.

9. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan 3-[4-(p-metoksifenyyli)piperidino]-1-hydroksi-propaani-1,1-difosfonihappo, 3-[4-(p-kloorifenyyli)piperidino]-1-hydroksi-propaani-1,1-difosfonihappo, 3-[4-(m-fluorifenyyli)piperidino]-1-hydroksi-propaani-1,1-difosfonihappo tai jokin näiden suola.

10. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan 3-(1-fenyylipiperatsino)-1-hydroksi-propaani-1,1-difosfonihappo, 3-[3-(p-kloorifenyyli)pyrrolidino]-1-hydroksi-propaani-1,1-difosfonihappo, 3-[6-ekso(p-kloorifenyyli)-3-atsa-bisyklo-[3.1<sup>1,5</sup>.1<sup>1,5</sup>]-hept-3-yyli]-1-hydroksi-propaani-1,1-difosfonihappo tai 3-(1-fenyli-3-atsa-bisyklo[3.1<sup>1,5</sup>.1<sup>1,5</sup>]-hept-3-yyli)-1-hydroksi-propaani-1,1-difosfonihappo tai jokin näiden suola.

Patentkrav

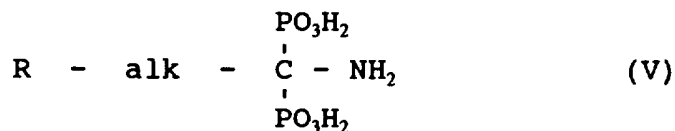
1. Analogiförfarande för framställning av terapeutiskt användbara, aromatiskt substituerade azacykloalkylalkan-difosfonsyror och deras salter med formeln



i vilken formel R betecknar en till gruppen alk över kväveatomen bunden och eventuellt en ytterligare kväveatom innehållande, en med en osubstituerad eller med halogen- eller lågalkoxisubstituerad fenyl substituerad azacykloalifatylrest med 5 - 8-medlemmar, och alk betecknar en lågalkylenrest, k ä n n e t e c k n a t därav, att en förening med formeln



i vilken X<sub>3</sub> betecknar karboxi, karbamoyl eller cyano, om-sättes med fosforsyrlighet och fosfortriklorid, primär-produkten hydrolyseras och i en utgående från föreningar med formeln IV, i vilka X<sub>3</sub> är cyano eller karbamoyl, erhållen mellanprodukt eller ett salt med formeln



ersätts aminogruppen med hydroxi genom behandling med salpetersyrlighet och, om så önskas, överförs en erhållen förening till en annan förening med formeln I och/eller en erhållen fri förening överförs till ett salt eller ett erhållet salt överförs till den fria föreningen eller till något annat salt.

2. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k - n a t därav, att man framställer föreningar med formeln I eller salt därav, i vilka föreningar R betecknar en med en osubstituerad eller C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkoxi- och/eller med halogen med ett ordningstal av högst 35 mono- eller di-substituerad fenylrest R' substituerad pyrrolidino-, piperidino-, piperazino-, 3-aza-bicyklo[3.1<sup>1,5</sup>.1<sup>1,5</sup>]hept-3-yl- eller oktahydroazokinorest R" och alk betecknar en rak C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>-alkylen.

3. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k - n a t därav, att man framställer föreningar med formeln I eller salt därav, i vilka föreningar R betecknar en 4-R'-piperidinorest eller 6-R'-3-aza-bicyklo[3.1<sup>1,5</sup>.1<sup>1,5</sup>]hept-3-ylrest, varvid R' betecknar en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkoxi- eller med halogen med ett ordningstal av högst 35 substituerad fenyl, och alk betecknar rak C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>-alkylen med formeln - (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-, i vilken n betecknar ett heltal 2 - 5.

4. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k - n a t därav, att man framställer föreningar med formeln I eller salt därav, i vilka föreningar R betecknar en 3-R'-pyrrolidino- eller 3- eller 4-R'-piperidinorest varvid R' betecknar osubstituerad eller med C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkoxi- eller med halogen med ett ordningstal av högst 35 substituerad fenyl och alk betecknar rak C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>-alkylen med formeln - (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-, i vilken n betecknar ett heltal 2 - 5.

5. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k - n a t därav, att man framställer 3-(4-fenylpiperidino)-1-hydroxi-propan-1,1-difosfonsyra eller dess salt.

6. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k - n a t därav, att man framställer 3-(3-fenylpyrrolidino)-1-hydroxi-propan-1,1-difosfonsyra eller dess salt.

7. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k -

n a t därav, att man framställer 3-[6-endo-(p-klorfenyl)-3-aza-bicyklo[3.1<sup>1,5</sup>.1<sup>1,5</sup>]hept-3-yl]-1-hydroxi-propan-1,1-difosfonsyra eller dess salt.

8. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k-  
n a t därav, att man framställer 4-(4-fenylpiperidino)-  
1-hydroxi-butan-1,1-difosfonsyra eller 6-(4-fenyl-piperi-  
dino)-1-hydroxi-hexan-1,1-difosfonsyra eller ett salt av  
någon av dessa.

9. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k-  
n a t därav, att man framställer 3-[4-(p-metoxifenyl)-  
piperidino]-1-hydroxi-propan-1,1-difosfonsyra, 3-[4-(p-  
klorfenyl)piperidino]-1-hydroxi-propan-1,1-difosfonsyra,  
3-[4-(m-fluorfenyl)piperidino]-1-hydroxi-propan-1,1-  
difosfonsyra, eller ett salt av någon av dessa.

10. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k-  
n a t därav, att man framställer 3-(1-fenyl)piperazino)-  
1-hydroxi-propan-1,1-difosfonsyra, 3-[3-(p-klorfenyl)-  
pyrrolidino]-1-hydroxi-propan-1,1-difosfonsyra, 3-[6-exo-  
(p-klorfenyl)-3-aza-bicyklo[3.1<sup>1,5</sup>.1<sup>1,5</sup>]hept-3-yl]-1-hydroxi-  
propan-1,1-difosfonsyra eller 3-(1-fenyl-3-aza-bicyklo-  
[3.1<sup>1,5</sup>.1<sup>1,5</sup>]hept-3-yl)-1-hydroxi-propan-1,1-difosfonsyra  
eller ett salt av någon av dessa.