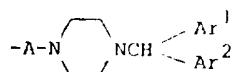


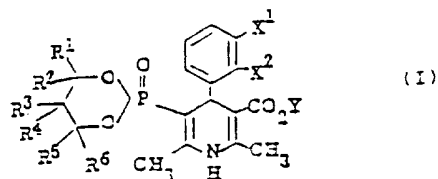
85491

85491

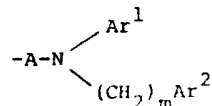


jossa A, Ar^1 ja Ar^2 merkitsevät kuten yllä, kun sekä X^1 että X^2 ovat kloori; tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola tai yhdisteen tai suolan solvaatti.

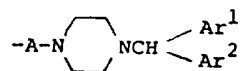
En förening med formeln



vari var och en av R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 och R^6 , vilka kan vara lika eller olika, betecknar väte eller C_{1-4} -alkyl; någondera av X^1 och X^2 är nitro, fluor, klor, difluormetoxi eller trifluormetyl och den andra är väte, eller vardera X^1 och X^2 är klor; och Y är



vari A är C_{2-6} -alkylen, vardera Ar^1 och Ar^2 , vilka kan vara lika eller olika, är fenyl, som kan vara substituerad med klor, fluor eller C_{1-3} -alkoxi, och m är ett heltal 0-4, eller Y är



vari A, Ar^1 och Ar^2 är som ovan angivits då vardera X^1 och X^2 är klor; eller ett farmaceutiskt godtagbart salt därav, eller ett solvat av föreningen eller saltet.

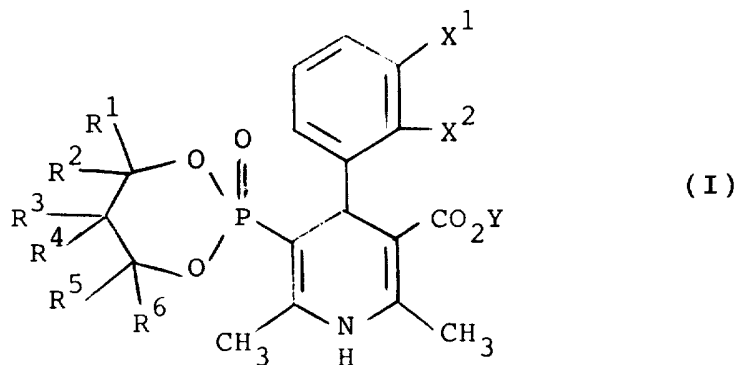
Menetelmä uusien terapeuttisesti käyttökelpoisten fosfonihappojohdannaisten valmistamiseksi

5 Keksintö koskee menetelmää uusien 1,4-dihydropyridiini-5-fosfonihapon johdannaisten ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävien suolojen ja yhdisteiden ja suolojen solvaattien valmistamiseksi.

10 Keksinnön mukaisesti valmistetut yhdisteet ovat käyttökelpoisia verenpainelääkkeinä tai sepelvaltimon tai aivojen vasodilaattorikoostumuksena.

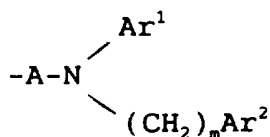
15 Lääketieteessä on tunnettua hoitaa 1,4-dihydropyridiini-5-fosfonihappoestereillä sepelvaltimosairauksia, aivosairauksia, korkeata verenpainetta tai sydämen rytmihäiriöitä, koska ne pystyvät estämään sileän lihaksen ja sepelvaltimoliuksen supistumisen toimimalla kalsiumantagonisteina (kts. patenttijulkaisut EP 159 040A, EP 121 117A, EP 141 222A ja EP 141 221A ja JP-patenttijulkaisu 60-069 089).

20 Esillä oleva keksintö tarjoaa menetelmän uuden yhdisteen, jolla on kaava I



30 jossa
jokainen R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 ja R^6 on samana tai erilaisena vety tai C_{1-4} -alkyyli;
toinen ryhmistä X^1 ja X^2 on nitro, fluori, kloori, difluorimetoksi tai trifluorimetyyli ja toinen on vety, tai sekä
35 X^1 että X^2 ovat kloori; ja

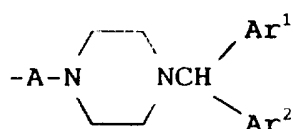
Y on



5

jossa A on C₂₋₆-alkyleeni, sekä Ar¹ että Ar² ovat samoina tai erilaisina fenyylili, joka voi olla substituoitu kloorilla, fluorilla tai C₁₋₃-alkoksilla, ja m on kokonaisluku 0 - 4, tai Y on

10



15

jossa A, Ar¹ ja Ar² merkitsevät samaa kuin edellä, kun X¹ on vety ja X² on difluorimetoksi, tai sekä X¹ että X² ovat kloori;

tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävän suolan tai yhdisteen tai suolan solvaatin valmistamiseksi.

20

Jotkut kaavan I mukaiset yhdisteet muodostavat optisia isomeerejä tai diastereomeerejä. Keksintö käsittää tällaiset optiset isomeerit ja diastereomeerit.

25

Keksinnön mukaisella menetelmällä valmistettu yhdiste tarjoaa verenpainelääkkeen tai sepelvaltimon tai aivojen vasodilaattorikoostumuksen, jotka sisältävät tehokkaan määrän kaavan I mukaista yhdistettä tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa tai yhdisteen tai suolan solvaattia ja farmaseuttisesti hyväksyttävää laimenninta tai kantajaa.

30

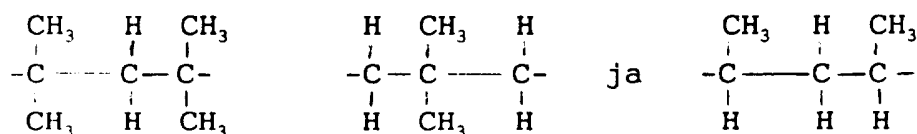
Kaavan I mukaisten yhdisteiden substituentteja kuvataan tarkemmin seuraavassa.

Ryhmien R¹, R², R³, R⁴, R⁵ ja R⁶ esimerkkejä kaavassa I ovat vety, metyyli, etyyli, n-propyyli ja isopropyyli,

35

ja ryhmän $\begin{array}{ccc} \text{R}^1 & \text{R}^3 & \text{R}^5 \\ | & | & | \\ -\text{C} & -\text{C} & -\text{C}- \\ | & | & | \\ \text{R}^2 & \text{R}^4 & \text{R}^6 \end{array}$ suositeltavia esimerkkejä kaavassa I

ovat



5

Ryhmiin X^1 ja X^2 esimerkkejä kaavassa I ovat vety, nitro, kloori, fluori, difluorimetoksi ja trifluorimetyyli. Ryhmiin X^1 ja X^2 suositeltavia esimerkkejä kaavassa I ovat vety, nitro ja kloori.

10

Ryhmän A esimerkkejä ovat $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$, $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)-$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2-$ ja $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2-$. Ryhmän A suositeltavia esimerkkejä ovat $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ja $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$.

15

Ryhmiin Ar^1 ja Ar^2 esimerkkejä ovat fenyyli, fluori-fenyyli, kloorifenyyli, dikloorifenyyli, metoksifenyyli, dimetoksifenyyli, trimetoksifenyyli, etoksifenyyli ja di-etoksifenyyli. Ryhmiin Ar^1 ja Ar^2 suositeltavia esimerkkejä ovat fenyyli ja p-fluorifenyyli.

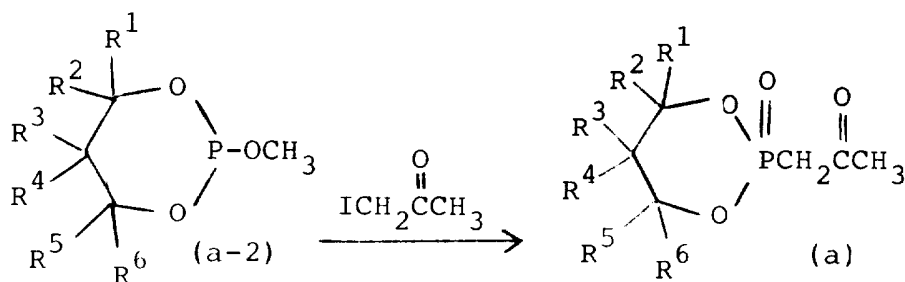
20

Keksinnön mukaisesti valmistettu yhdiste voidaan valmistaa seuraavan kaavion 1 mukaisesti.

Kaavio 1

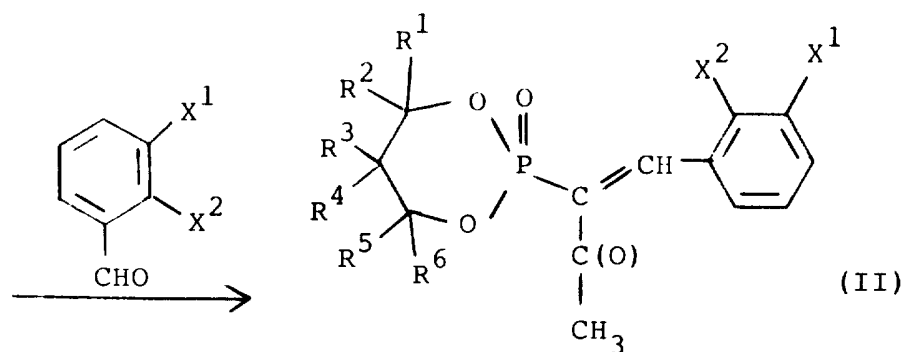
(a)

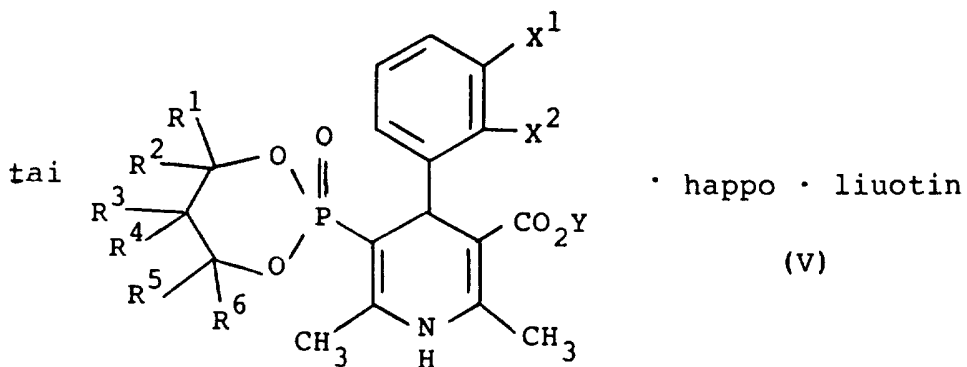
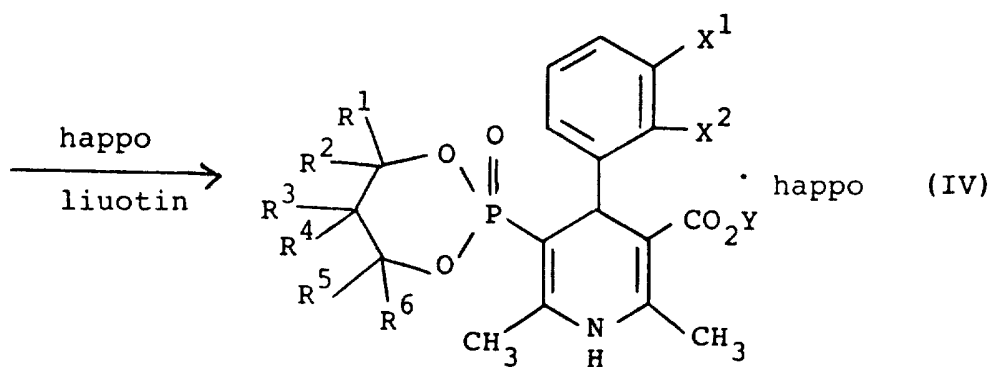
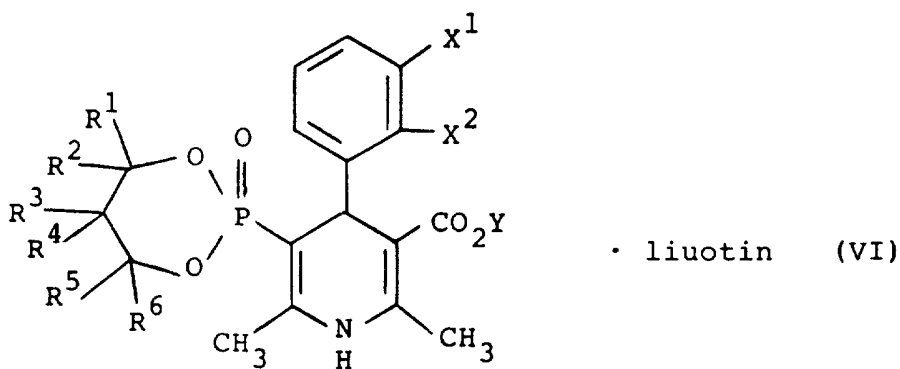
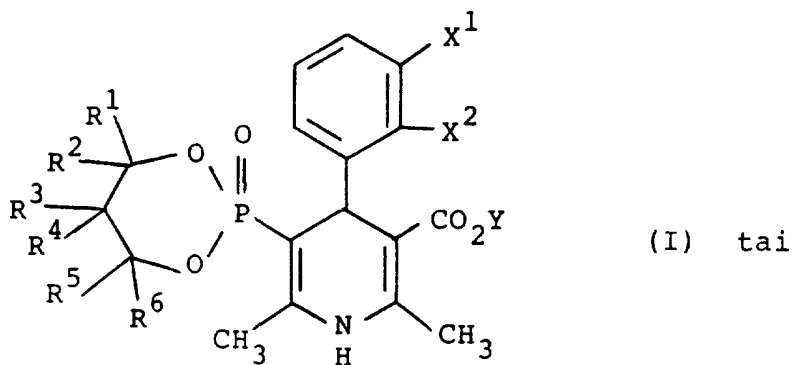
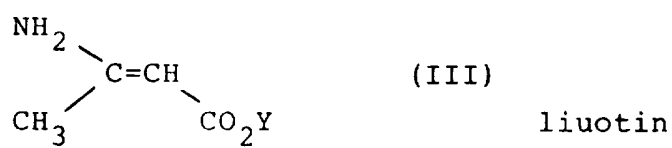
25



30

35





Kaaviossa 1 R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , X^1 , X^2 ja Y merkitsevät samaa kuin kaavassa I.

Asetonyylifosfonihapon syklinen propyleeniesteri (a) voidaan valmistaa tavalliseen tapaan [kts. D. W. White; J. Am. Chem. Soc., 92, ss. 7 125 - 7 135 (1970)].
5 Kuten kaaviosta 1 käy ilmi, yhdiste saadaan antamalla 1-metoksi-1-fosfa-2,6-dioksasykloheksaanijohdannaisen (a-2) reagoida jodiasetonin kanssa.

Kaavan I mukaiset yhdisteet voidaan saada antamalla
10 kaavan II mukaisen yhdisteen reagoida kaavan III mukaisen yhdisteen kanssa inertissä liuottimessa edellä esitetyn kaavion 1 mukaisesti. Kaavan II mukainen lähtöyhdiste voidaan saada antamalla asetonyylifosfonihapon syklisen esterin (a) reagoida tavalliseen tapaan bentsaldehydijohdannaisen kanssa. Kaavan III mukainen lähtöyhdiste saadaan
15 samalla tavoin helposti antamalla vastaavan karbonyyliyhdisteen reagoida ammoniakin kanssa. Kaavan III mukainen lähtöyhdiste voidaan muodostaa reaktiosysteemissä yksinkertaisesti siten, että sekoitetaan vastaava karbonyyliyhdiste ja ammoniakki eristämättä lähtöyhdistettä.
20

Inertillä liuottimella tarkoitetaan alkoholiliuotinta, kuten metanolia, etanolia, propanolia tai isopropanolia; eetteriliuotinta, kuten 1,2-dimetoksietaania tai THF:a; aromaattista hiilivetyliuotinta, kuten bentseeniä,
25 tolueenia tai ksyleeniä; nitriililiuotinta, kuten asetonitriiliä tai bentsonitriiliä; amidiliuotinta, kuten DAM:a, DMF:a tai N-metyylipyrrolidiiniä; sulfoksidiliuotinta, kuten DMSO:a tai sulfolaania; esteriliuotinta, kuten etyyliasetaattia tai butyrolaktonia, tai pyridiiniä.

30 Reaktio suoritetaan tavallisesti lämpötilassa huoneen lämpötilasta 200 °C:seen, edullisesti 60 - 140 °C:ssa 1 - 100 tuntia, edullisesti 5 - 20 tuntia.

Muodostunut kaavan I mukainen yhdiste voi muodostaa kaavan VI mukaisen solvaatin käytetystä liuotintyyppistä
35 tai kaavan I mukaisen yhdisteen tyyppistä riippuen (kts. esimerkki 13).

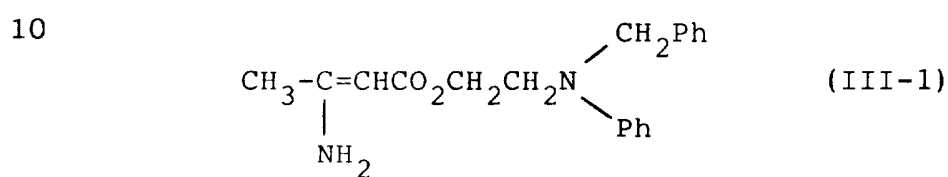
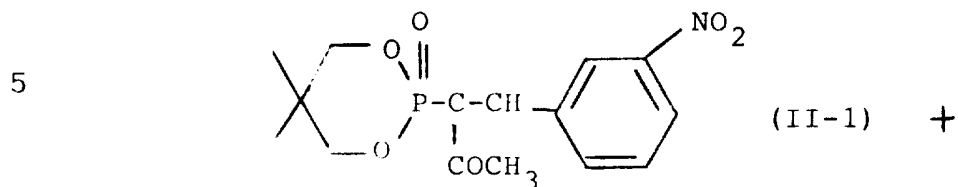
Kaavan IV mukainen suola voidaan saada antamalla kaavan I tai VI mukaisen yhdisteen reagoida hapon kanssa inertin liuottimen läsnäollessa. Happona voidaan käyttää happoa, joka pystyy muodostamaan farmaseuttisesti hyväksyttävän suolan, esim. vetykloridia, rikkihappoa, typpihappoa, meripihkahappoa, etikkahappoa tai maitohappoa.

Kaavan I mukaisen yhdisteen puhdistamiseksi on kuitenkin mahdollista käyttää muitakin vahvoja happoja, kuten vetybromidia, trifluorietikkahappoa, metaanisulfonihappoa, bentseenisulfonihappoa, tolueenisulfonihappoa tai naftaleenisulfonihappoa.

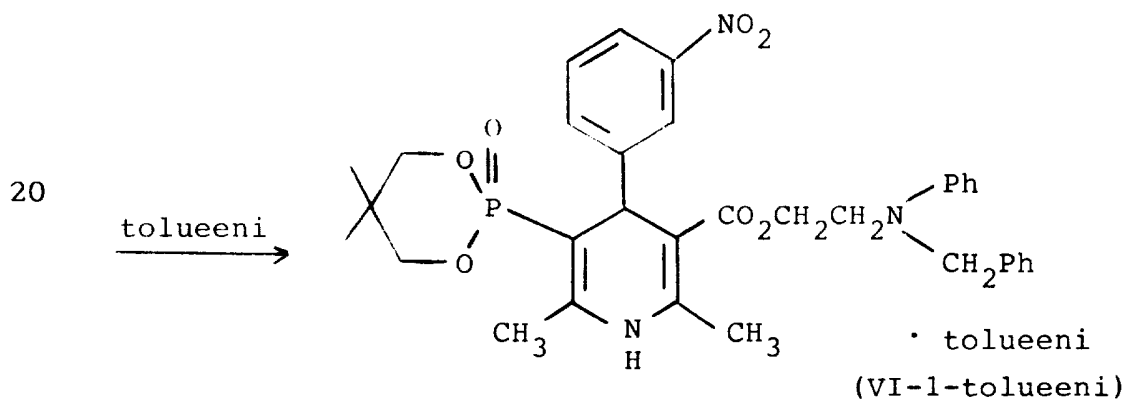
Suolanmuodostusreaktiossa käytettävän kaavan I mukaisen yhdisteen ja liuottimen tyypistä riippuen on mahdollista, että kaavan IV mukaisen suolan asemesta muodostuu tällaisen suolan solvaatti, jolla on kaava V (kts. esimerkki 14).

Kuten edellä mainittiin, kaavan VI mukainen yhdiste on kaavan I mukaisen yhdisteen solvaatti. Tällaisen solvaatin liuottimena mainittakoon bentseeni tai tolueeni. Myös ksyleenejä voidaan käyttää solvaattien liuottimina.

Kuten seuraavasta kaaviosta 2 käy ilmi, muodostetaan kaavan VI-1-tolueeni mukainen solvaatti antamalla kaavan II-1 mukaisen yhdisteen reagoida kaavan III-1 mukaisen yhdisteen kanssa tolueenissa, jolloin kaavan VI-1-tolueeni mukainen yhdiste saostuu. Kaavan VI-1-tolueeni mukainen solvaatti on addukti, joka muodostuu yhdestä moolista tolueenia. Tämän solvaatin liukoisuus tolueeniin on äärimmäisen pieni, eli noin 0,02 paino-% 20 °C:ssa. Niinpä tolueeniin liukenevat epäpuhtaudet on helppo poistaa saostamalla solvaatti tolueeniliuoksesta hyvin saannoin, koska solvaatin liukoisuus tolueeniin on pieni.

Kaavio 2

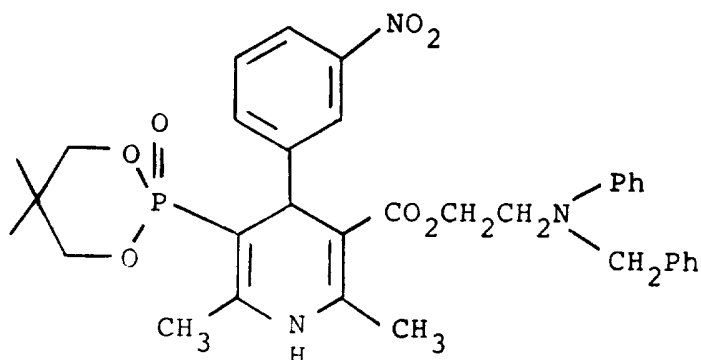
15



25

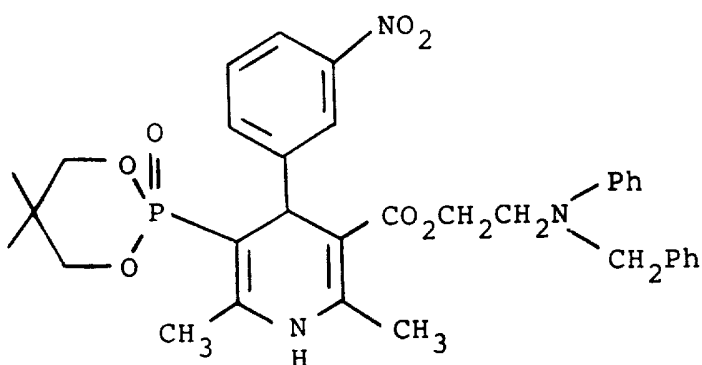
Kaavan VI-1-tolueeni mukaisen solvaatin avulla on edelleen mahdollista helposti saada esim. seuraavien kaavojen I-1, IV-1-HCl ja V-1-HCl-C₂H₅OH mukaiset yhdisteet hyvin puhtaina.

5



(I-1)

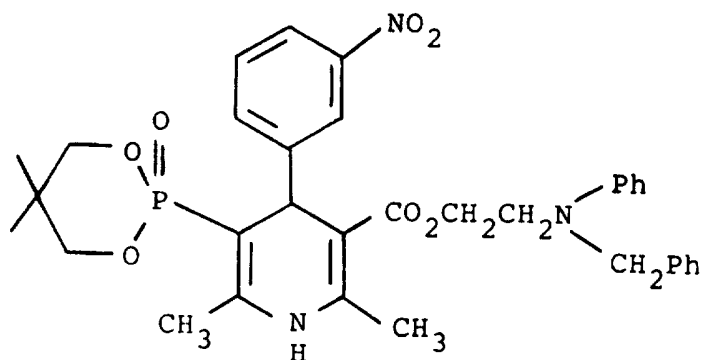
10



· HCl

(IV-1-HCl)

20

· HCl · C₂H₅OH(V-1-HCl-C₂H₅OH)

25

30

35

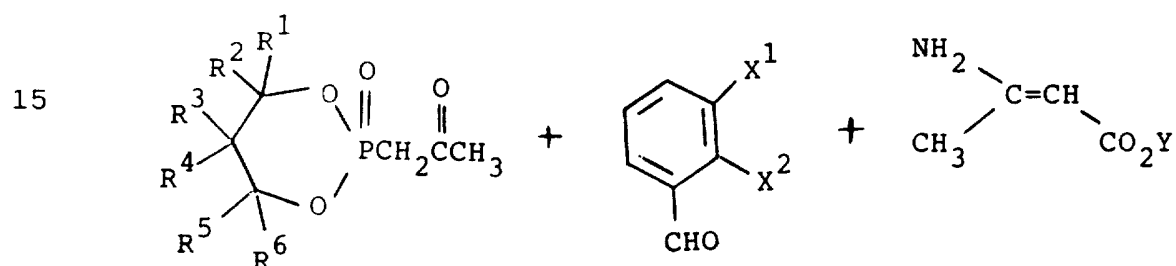
Näin ollen on mahdollista saada kaavan I mukainen yhdiste siten, että se ei sisällä liuotinta, kiteyttämällä kaavan VI mukainen solvaatti uudelleen esim. etyyliasetaatista tai etanolista. Kaavan I-1 mukainen yhdiste saadaan esim. kiteyttämällä kaavan VI-1-tolueeni mukainen tolueenisolvaatti uudelleen etyyliasetaatista tai etanolista (kts. esimerkki 13).

Kaavan IV-1-HCl mukainen hydrokloridi esiintyy kolmena kidemuotona, eli α -, β - ja γ -muotona. Näiden kidemuotojen ero ilmenee tavasta, jolla ne saadaan esimerkeissä 15 ja 16. Erot ilmenevät myös röntgendiffraktiospektreistä. Näiden kolmen kidemuototyypin välillä ei ole havaittu farmakologisia eroja.

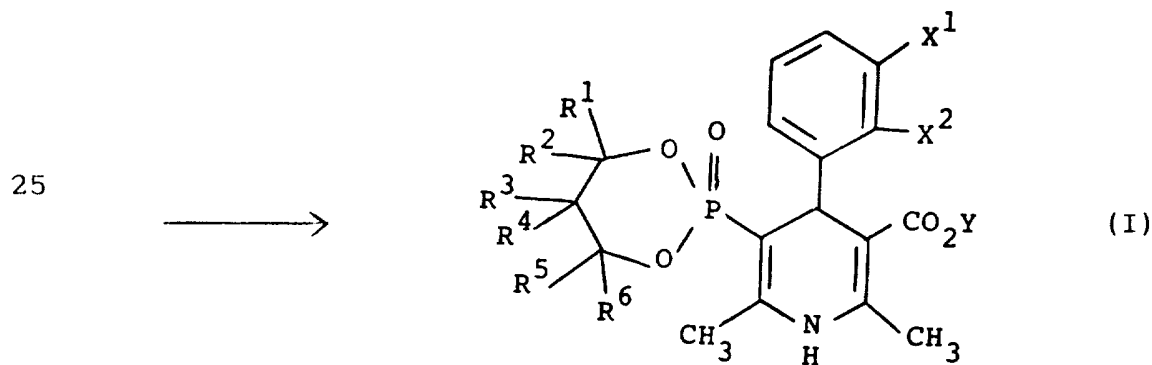
Kaavan I mukainen yhdiste voidaan myös valmistaa seuraavan kaavion 3 avulla, jossa $R^1 - R^6$, X^1 , X^2 ja Y merkitsevät samaa kuin kaavassa I ja Z on -O- tai -CH₂-.

Kaavio 3

(b) Menettely, jossa annetaan seuraavien lähtöaineiden reagoida:

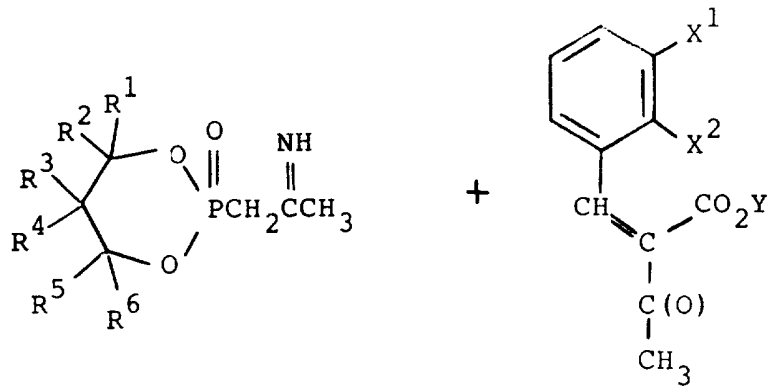


20



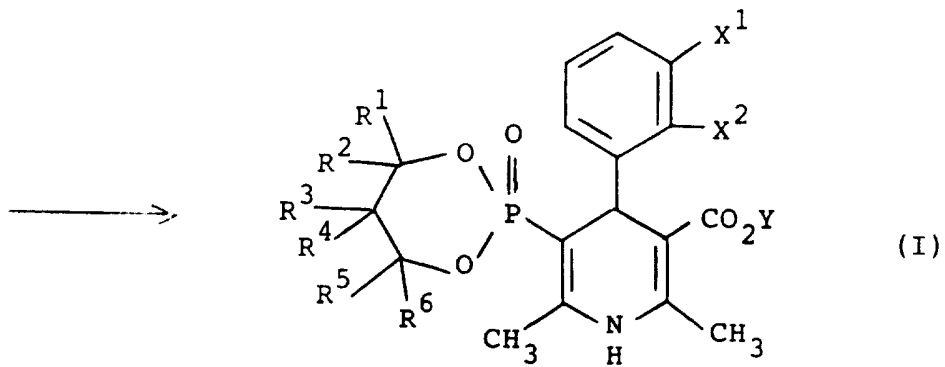
30 (c) Menettely, jossa annetaan seuraavien lähtöaineiden reagoida:

5



10

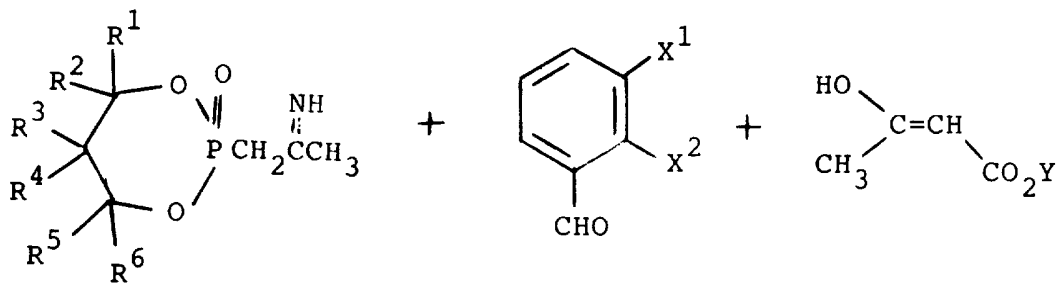
15



(d) Menettely, jossa annetaan seuraavien lähtöaineiden reagoita:

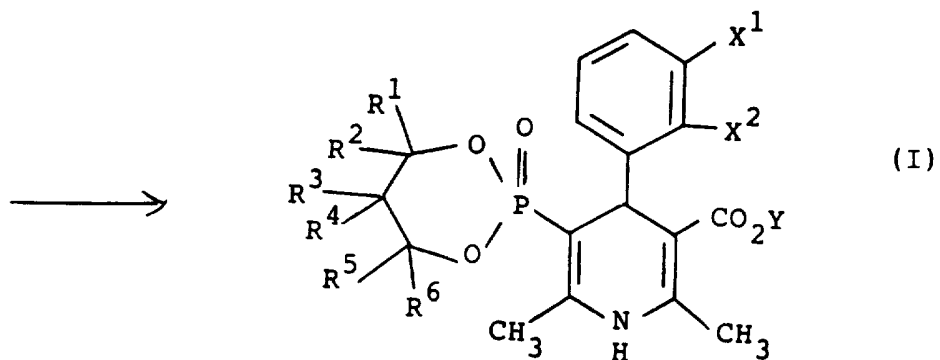
20

25

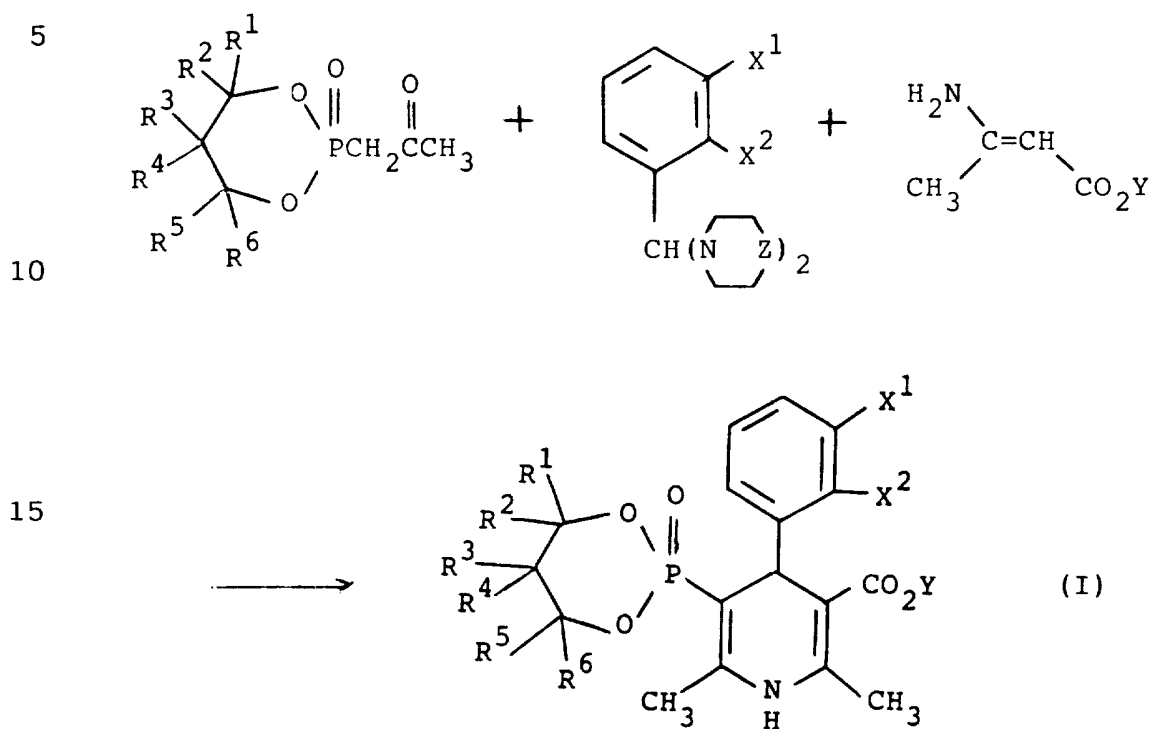


30

35



(e) Menettely, jossa annetaan seuraavien lähtöaineiden reagoida α -halogeenialkaanihapon, kuten trifluorietikkahapon tai monokloorietikkahapon läsnäollessa:



Nämä reaktiot voidaan suorittaa inerteissa liuottimissa menetelmän avulla, jolla valmistetaan kaavan I mukainen yhdiste kaavojen II ja III mukaisista yhdisteistä. Reaktiossa käytettävästä liuottimesta ja kaavan I mukaisen yhdisteen tyypistä riippuen voi muodostua kaavan VI mukainen solvaatti.

Kuten edellä mainittiin, keksinnön mukaisesti valmistetut yhdisteet eivät vain pysty estämään sileän lihaksen ja sepelvaltimolihas supistumista kalsiumantagonistisen vaikutuksen avulla, vaan ne tehoavat myös kohonneeseen verenpaineeseen annettaessa suun kautta. Niinpä ne ovat lääketieteellisesti käyttökelpoisia hoidettaessa sepelvaltimosairauksia, aivoverisuonisairauksia tai kohonnutta verenpainetta nisäkkäissä.

Monien keksinnön mukaisesti valmistettujen yhdisteiden toksisuus oraalisesti annettuna on odottamattoman pieni.

5 Niinpä keksintö tarjoaa verenpainelääkkeen tai se-
pelvaltimon tai aivojen vasodilaattorikoostumuksen, jotka
sisältävät tehokkaan määrän kaavan I mukaista yhdistettä
tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa ja farma-
seuttisesti hyväksyttävää laimenninta tai kantajaa. Täl-
lainen koostumus voidaan myös formuloida eläinlääkintä-
10 koostumukseksi yhdistämällä keksinnön mukaisesti valmis-
tettu yhdiste ja eläinlääketieteellisesti hyväksyttävä
laimennin tai kantaja.

Näitä koostumuksia voidaan käyttää suun kautta an-
toon sopivassa muodossa, esim. tabletteina tai kapsелеina;
15 ihon kautta annettavassa muodossa, esim. voiteina tai
laastareina; hengitettävässä muodossa, esim. aerosoleina
tai ruiskutettavina liuoksina; ruiskemuodossa, esim. ste-
riloituna vesiliuoksena, tai emättimen tai peräaukon kaut-
ta annettavassa peräpuikkomuodossa.

20 Keksinnön mukaisesti valmistetut koostumukset si-
sältävät tavallisesti noin 0,5 - noin 95 paino-% kaavan I
mukaista yhdistettä koostumuksen kokonaispainosta lasket-
tuna.

25 Keksinnön mukaisesti valmistettuja koostumuksia
sisältäviä yhdisteitä voidaan käyttää yhdistelminä muiden
farmaseuttisesti tai eläinlääkinnällisesti vaikuttavien
yhdisteiden kanssa. Keksinnön mukaisesti valmistettu koos-
tumus voi lisäksi sisältää useita kaavan I mukaisia yhdis-
teitä.

30 Keksintöä selvennetään seuraavassa toteutusesimerk-
kien ja testausesimerkkien avulla. On kuitenkin huomatta-
va, että keksintö ei millään tavoin rajoitu näihin vali-
koituihin esimerkkeihin.

Testi 1Keksinnön mukaisesti valmistettujen yhdisteiden
farmakologinen teho1) Kalsiumantagonistivaikutus

- 5 Pätkä marsun taenia caecum'ia, jonka pituus sellai-
senaan oli 10 mm, ripustettiin jännitettynä 1 g:n voimalla
20 ml:aan elinhaudetta, joka oli täytetty fysiologisella
suolaliuoksella (NaCl: 135 millimoolia, KCl: 5 millimoo-
lia, jne.).
- 10 Tämän liuoksen läpi kuplitettiin kaasuseos, jossa
oli 95 % O₂:ta ja 5 % CO₂:ta ja liuos pidettiin 37 °C:ssa.
Sitten valmiste depolaroitiin runsaasti K⁺-ioneja sisältä-
vällä liuoksella (NaCl: 40 millimoolia, KCl: 100 millimoo-
lia). 10 - 20 minuutin tasapainotusajan jälkeen haude-
15 liuokseen lisättiin 10 mmooli CaCl₂:ta. Tapahtui supistumi-
nen, ja sitten lisättiin kumulatiivisesti testiyhdistettä.
Tapahtui relaksaatio, joka ilmaistiin prosentteina 10⁻⁴ M
papaveriinilla synnytetystä maksimirelaksaatiosta, ja las-
kettiin yhdisteen konsentraatio, joka aikaansai 50 %:n
20 relaksaation, eli laskettiin ID₅₀ (M).

Taulukossa 1 on esitetty yhteenveto pID₅₀-arvoista
(pID₅₀ = -log[ID₅₀]).

2) Verenpainetta alentava vaikutus

- Kun spontaanisti korkeata verenpainetta potevalle
25 rotalle (SHR) oli suun kautta annettu testiyhdistettä
liuotettuna liuotinseokseen H₂O/PEG 400 [H₂O:PEG 400 (t/t)
= 1:3], mitattiin systolinen verenpaine 2, 4, 6 ja 8 tun-
tia testiyhdisteiden annon jälkeen käyttäen häntämansettia
(KN-210-1; valmistaja Natsume Seisakusho). Ennen mittausta
30 rottia lämmitettiin 5 minuuttia 50 °C:ssa. Tehokas veren-
painetta alentava vaikutus oli havaittavissa vielä 8 tun-
tia testiyhdisteiden annon jälkeen.

Taulukossa 2 on yhteenveto tuloksista.

Testi 2Testi akuutin toksisuuden määrittämiseksi

5 ddY-hiiriä (koiraita, ikä 4 viikkoa) jaettiin ryhmiksi, joissa oli 3 - 5 hiirtä, ja ddY-koirashiirille annettiin suun kautta testiyhdistettä, joka oli suspendoitu 0,5-%:iseen metyyliiselluloosaliuokseen.

7 vuorokauden kuluttua laskettiin LD₅₀-arvot Lichtfield-Wilcoxon'in menetelmän avulla yksittäisannostusryhmien kuolleiden rottien perusteella.

10 Tulokset ilmenevät taulukosta 1.

Taulukko 1

15 Keksinnön mukaisesti valmistettujen yhdisteiden kalsiumantagonistinen vaikutus ja LD₅₀-arvo

	Testiyhdiste	pID ₅₀	LD ₅₀ (mg/kg)
	Esimerkin 1 hydrokloridi	8,17	600
20	Esimerkin 2 dihydrokloridi	7,01	400
	Esimerkin 3 dihydrokloridi	6,34	400
	Esimerkin 4 hydrokloridi	6,90	300
	Esimerkin 5 hydrokloridi	-	300
	Esimerkin 6 hydrokloridi	6,98	300
25	Esimerkin 7 hydrokloridi	8,17	600
	Esimerkin 8 hydrokloridi	7,21	-
	Esimerkin 9 dihydrokloridi	7,19	-
	Esimerkin 10 dihydrokloridi	6,76	-
30	Esimerkin 11 hydrokloridi	6,66	-

Taulukko 2

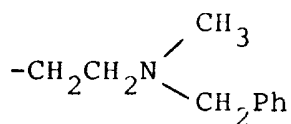
		Annos (mg/kg)	Verenpainetta alenta- va vaikutus: lasku, %			
			2 (h)	4	6	8
5	Testiyhdiste					
	Vertailuyhdiste 1	60	22	9	3	
	Vertailuyhdiste 2	30	18	7	6	
	Kaavan IV-1-HCl yhdiste					
10	(esimerkin 1 hydrokloridi)	10	14	32	27	15
	Esimerkin 2 dihydrokloridi	10	15	29	37	26
	Esimerkin 3 dihydrokloridi	15	19	33	34	29
	Esimerkin 4 hydrokloridi	20	16	38	37	22
	Esimerkin 5 hydrokloridi	10	32	40	37	10
15	Esimerkin 6 hydrokloridi	10	12	18	28	15
	Esimerkin 7 hydrokloridi	15	27	31	34	17
	Esimerkin 8 hydrokloridi	5	7	23	23	14
	Esimerkin 9 dihydrokloridi	10	8	17	29	21
	Esimerkin 10 dihydrokloridi	15	28	36	33	26
20	Esimerkin 11 hydrokloridi	10	15	33	35	30
	Esimerkin 12 dihydrokloridi	20	15	23	10	1

25 Vertailuyhdisteiden rakenne (yhdisteet, jotka on julkistettu japanilaisessa tutkimattomassa patenttijulkaisussa 69089/1985).

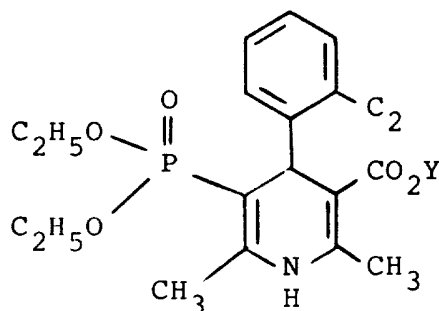
Vertailuyhdiste 1: Y on -CH₃

Vertailuyhdiste 2: Y on

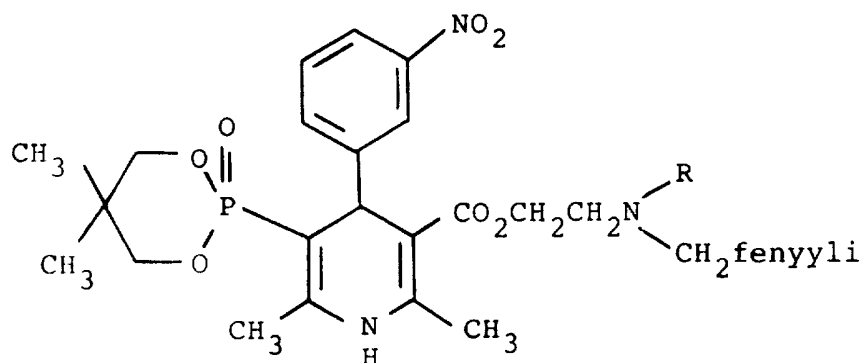
30



35

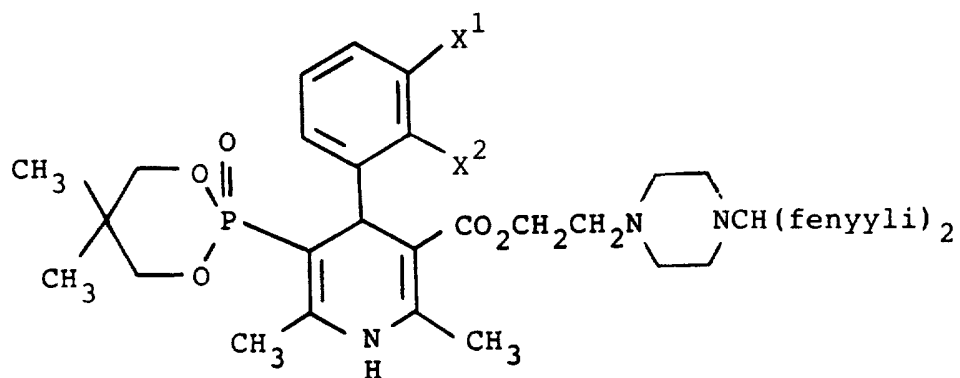


Lisäksi esillä olevia yhdisteitä on verrattu julkaisujen EP 141 222 ja EP 159 040 mukaisiin yhdisteisiin.



Yhdiste	R
(I)	fenyyli
(II)	metyyli

Keksinnön mukainen esimerkki 1
EP 141 222, esimerkki 16 ja
EP 159 040, esimerkki 9



Yhdiste	X ¹	X ²
(I')	Cl	Cl
(II')	H	Cl
(II'')	Cl	H

Keksinnön mukainen esimerkki 2
EP 141 222, esimerkki 11
EP 141 222:n päävaatimuksen mukainen yhdiste (ei erikseen mainittu selitysosassa)

	Tutkittava yhdiste	Annos (mg/kg)	Antihypertensiivinen vaikutus: väheneminen (%)			
			2 h	4 h	6 h	8 h
5	(I) HCl-suola	20	27,8	41,2	42,0	30,6
	(II) HCl-suola	20	40,7	41,2	32,9	12,3

	Tutkittava yhdiste	pID ₅₀	Annos (mg/kg)	Antihypertensiivinen vaikutus: väheneminen (%)			
				2 h	4 h	6 h	8 h
10	(I') diHCl-suola	7,01	10	15	29	37	26
			15	41	39	33	29
15	(II'')	7,44	15	21	29	20	1
	diHCl-suola						
15	(III''')	7,40	15	9	23	23	3
	diHCl-suola						

Kuten edellä olevasta käy ilmi, keksinnön mukaisten yhdisteiden farmakologinen aktiivisuus on suurempi kuin tunnettujen yhdisteiden. Vielä 8 tunnin kuluttua annon jälkeen keksinnön mukaiset yhdisteet I ja I' säilyttävät korkean farmakologisen aktiivisuutensa, kun se sen sijaan laskee huomattavasti yhdisteillä II, II' ja II''. Saaduista tuloksista voidaan vetää seuraavat johtopäätökset:

(a) nyt esillä olevan keksinnön mukaiset yhdisteet voidaan antaa suuremmalla aikavälillä, ja siten vähentää räsitusta potilaaseen;

(b) koska esillä olevan keksinnön mukaisilla yhdisteillä tehokas plasmakonsentraatio säilyy pitempään, voidaan turhan ylimäärän antaminen välttää.

Esimerkissä 15 mainittu kaavan IV-1-HCl mukainen yhdiste (joka on myös esimerkin 1 hydrokloridi) testattiin yksityiskohtaisemmin ja havaittiin, että tämä yhdiste omaa seuraavat erinomaiset farmakologiset ominaisuudet:

1. Sen verenpainetta alentava vaikutus alkaa hitaasti ja jatkuu pitkään.

2. Verenpainetta alentavassa vaikutuksessa ei ole havaittu merkittäviä muutoksia jatkuvassa annossa 10 vrk:n aikana.

3. Sillä on hyvä vaskuloselektiivisyys sydänlihaksen suhteen ja lähes olematon vaikutus sydämen supistusvoimaan.

4. Sen akuutti toksisuus on vähäinen.

5. Sillä on diureettinen ja natriumureettinen vaikutus.

Siten yhdiste IV-1-HCl omaa ilmeisesti erinomaiset ominaisuudet verenpainelääkkeenä.

Kaavan V-1-HCl-C₂H₅OH mukaisen yhdisteen vaikutukset muistuttavat tämän yhdisteen IV-1-HCl vaikutuksia.

Testi 3

Verenpainetta alentava vaikutus

Liuotettiin jokainen esimerkin 15 γ -muotoinen yhdiste (yhdiste A) ja nikardipiinihydrokloridi liuottimeen [PEG 400:H₂O (t/t) = 2:1], ja annettiin sitten suun kautta spontaanisti kohonnutta verenpainetta poteville koirasrotille (SHR) (10 mg/kg kehonpainoa). Seuraten kohtaa "Testi 1: 2) Verenpainetta alentava vaikutus" sillä erolla, että systolinen verenpaine mitattiin laitteella PS-100 (valmistaja Riken Kaihatsu) ja että mainittu ryhmä käsitti 8 rottaa/ryhmä, systolinen verenpaine mitattiin häntämansetilla ennen antoa ja 2, 4, 6, 8, 10 ja 24 tuntia annon jälkeen.

Yhdisteen A ja nikardipiinihydrokloridin (positiivinen kontrolli) verenpainetta alentava vaikutus ilmenee kuvasta 1.

Kuten kuvasta 1 ilmenee, yhdisteen A vaikutus alkaa hitaasti ja kestää kauemmin kuin nikardipiinihydrokloridilla.

Testi 4Vaskuloselektiivisyys4 - 1) Vaikutus verisuonien sileisiin lihaksiin

Yhdisteen A vasodilatatorinen vaikutus kanin rinta-aortasta eristettyjen suikaleiden supistumiseen KCl:n (50 mmol) vaikutuksesta alkoi paljon hitaammin kuin nifedipiinillä tai nikardipiinihydrokloridilla aikaansaatu vaikutus ja suikaleiden palautuminen yhdisteellä A synnytetystä vasodilataatiotilasta, joka palautuminen aikaansaatiin pesemällä runsaasti K⁺-ioneja sisältävällä liuoksella, oli myös hyvin hidasta.

Suikaleiden CaCl₂:lla indusoitu supistuminen runsaasti K⁺-ioneja sisältävässä liuoksessa estyi esi-inkuboidessa yhdisteen A, nifedipiinin ja nikardipiinihydrokloridin kanssa. Yhdisteen A kanssa suoritettun esi-inkuboinnin keston pidentäminen lisäsi estotilavuutta. pA₂-arvot ilmenevät taulukosta 3.

Taulukko 3

20

Yhdiste	pA ₂		
	Esi-inkubointiaika testiyhdisteen kanssa		
	1 h	3 h	6 h
Yhdiste A	8,63	9,17	9,33
Nifedipiini	8,60	-	-
Nikardipiinihydrokloridi	9,68	-	9,70

30

Taulukon 3 arvoista voidaan päätellä seuraavaa:

35

Yhdisteellä A on voimakas kalsiumantagonistinen vaikutus verisuonien sileään lihakseen ja voidaan olettaa, että yhdisteen A vasodilatatorisen vaikutuksen hyvin hidas alkaminen ja palautuminen johtavat verenpainetta alentavan vaikutuksen hitaaseen alkamiseen ja pitkään keston.

4 - 2) Vaikutukset sydänlihakseen

Käytettiin koirasmarsusta saatuja sydämen eteisiä. Oikea eteinen sai olla vapaasti ja vasenta eteistä stimuloitiin sähköisesti.

5 Taulukosta 4 nähdään oikean eteisen alkuperäisen sykintänopeuden (HR) prosentuaalinen väheneminen 3 tuntia testiyhdisteen annon jälkeen.

Taulukko 4

10

Yhdiste	Sykintänopeus		Supistusvoima	
	Annos (M)	Väheneminen (%)	Annos (M)	Väheneminen (%)
Yhdiste A	10^{-9}	11,6	10^{-6}	23,1
15	10^{-8}	60,4		
Nikardipiini	10^{-9}	11,3	10^{-7}	43,5
Hydrokloridi	10^{-8}	50,0	10^{-6}	80,2

20

Näistä testituloksista voidaan päätellä seuraavaa:

1. Yhdisteen A negatiivinen kronotrooppinen vaikutus oli voimakkuudeltaan lähes sama kuin nikardipiinihydrokloridin. Yhdisteen A negatiivisen inotrooppisen vaikutuksen voimakkuus oli toisaalta yli 10 kertaa pienempi
25 kuin nikardipiinihydrokloridin.

2. Yhdiste A omaa suuren vaskuloselektivisyyden ja se ei vaikuta juuri lainkaan sydämen supistusvoimaan.

Testi 5

Akuutti toksisuus

30

Käytettiin ddY-kantaan kuuluvia koirashiiriä, ikä 4 viikkoa (ddY-kantahiiriä) ja Sprague-Dawley-koirasrottia, ikä 6 viikkoa (SD-kantarottia). Testiyhdiste suspendoituna 0,5-%:iseen metyyliiselluloosaliuokseen annettiin hiirille ja rotille suun kautta. Nämä eläimet tutkittiin 7 vrkannon jälkeen. Tulokset ilmenevät taulukosta 5.

35

Taulukko 5

5	Testieläimet	Annos (mg/kg)	Testiyhdisteet	
			Yhdiste A	Nikardipiini- hydrokloridi
			Kuolleet eläimet/ testatut eläimet	Kuolleet eläimet/ testatut eläimet
10	ddY-kantahiiret	300	0/3	0/3
		424	0/3	1/3
		600	0/3	3/3
	SD-kantarotat	600	0/5	2/5
		1200	0/5	2/5
15		2400	0/5	5/5

Kuten taulukosta 5 käy ilmi, yhdiste A on selvästi vähemmän toksinen kuin nikardipiinihydrokloridi.

20

Testi 6Diureettinen vaikutus

25

Käytettiin SHR-koiraita (ikä 10 - 11 viikkoa), jotka olivat paastonneet 18 tuntia. Välittömästi testiyhdisteiden suun kautta annon jälkeen ne saivat suun kautta 25 ml/kg 0,9-%:ista NaCl-liuosta. Tämän jälkeen jokainen rotta asetettiin metaboliahäkkiin ja virtsa otettiin talteen 10 tunnin aikana.

30

Virtsan elektrolyytit (Na⁺) mitattiin liekkifotometrillä (FPF-3A; valmistaja Hiranuma Seisakusho). Tulokset ilmenevät taulukosta 6.

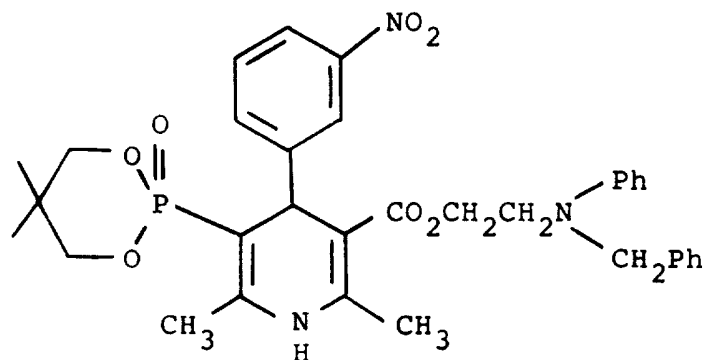
Taulukko 6

Testiyhdiste	Annos (mg/kg)	Virtsan tilavuus (ml/rotta)	Virtsan Na- pitoisuus (mekv/rotta)
Kontrolli	-	4,7	0,73
Yhdiste A	10	7,9	1,02
	20	15,3	1,25
Furosemidi	20	7,7	1,02

Kuten taulukosta 6 käy ilmi, yhdisteen A diureettinen ja natriumureettinen vaikutus on voimakkaampi kuin furosemidin, joka on diureetti.

Esimerkki 1

2-(N-bentsyyli-N-fenyyliamino)etyyli-5-(2,2-dimetyylipropyleenidioksisfosfinyyli)-2,6-dimetyyli-1,4-dihydro-4-(3-nitrofenyyli)pyridiini-3-karboksylaatin synteesi

Esimerkki 1.1Menetelmä a

Liuotettiin 14,7 g 2,2-dimetyylipropyleeni- α -(3-nitrobentsylideeni)asetonyylifosfonaattia ja 13,4 g 2-(N-bentsyyli-N-fenyyliamino)etyyli-3-aminokrotonaattia 50 ml:aan tolueenia ja liuosta kuumennettiin palautuslämpötilassa 10 tuntia. Sitten sakka eristettiin suodattamalla ja

kiteytettiin uudelleen etyyliasetaatista, jolloin saatiin edellä kuvattu yhdiste keltaisina kiteinä (sp. 155 - 156 °C).

5 Samalla tavoin saatiin esimerkkien 2 - 12 yhdisteet. Näin saatujen yhdisteiden tunnusarvot ja massaspektrit ilmenevät taulukosta 7.

Esimerkki 1.2

Menetelmä b

10 Liuotettiin 2,1 g 2,2-dimetyylipropyleeniasetonyyllifosfonaattia, 1,5 g 3-nitrobentsaldehydiä ja 3,1 g 2-(N-bentsyyli-N-fenyyliamino)etyyli-3-aminokrotonaattia tolueeniin ja liuosta kuumennettiin palautuslämpötilassa. Sitten liuotin poistettiin tislaamalla vakuumissa ja jäännös puhdistettiin silikageelipylväskromatografoimalla ja
15 kiteyttämällä uudelleen etyyliasetaatista, jolloin saatiin edellä kuvattu yhdiste.

Esimerkki 1.3

Menetelmä c

20 Liuotettiin 2,1 g 2,2-dimetyylipropyleeni-2-amino-1-propenyylifosfonaattia ja 4,4 g 2-(N-bentsyyli-N-fenyyliamino)etyyli- α -(3-nitrobentsylideeni)asetoasetaattia tolueeniin ja liuosta kuumennettiin palautuslämpötilassa. Sitten liuotin poistettiin tislaamalla vakuumissa ja jäännös puhdistettiin silikageelipylväskromatografoimalla ja
25 kiteyttämällä uudelleen etyyliasetaatista, jolloin saatiin edellä kuvattu yhdiste.

Esimerkki 1.4

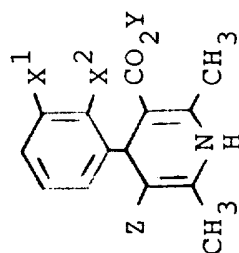
Menetelmä d

30 Liuotettiin 2,1 g 2,2-dimetyylipropyleeni-2-amino-1-propenyylifosfonaattia, 1,5 g 3-nitrobentsaldehydiä ja 3,1 g 2-(N-bentsyyli-N-fenyyliamino)etyyliasetaatia tolueeniin ja liuosta kuumennettiin palautuslämpötilassa. Sitten liuotin poistettiin tislaamalla vakuumissa ja jäännös puhdistettiin silikageelipylväskromatografoimalla ja
35 kiteyttämällä uudelleen etyyliasetaatista, jolloin saatiin edellä kuvattu yhdiste.

Esimerkki 1.5Menetelmä e

- 5 Liuotettiin 2,1 g 2,2-dimetyylipropyleeniasetonyy-
lifosfonaattia, 3,1 g 4,4'-[(3-nitrofenyyli)metyleeni]-
bismorfoliinia ja 3,1 g 2-(N-bentsyyli-N-fenyyliamino)-
etyyli-3-aminokrotonaattia tolueeniin ja liuokseen lisät-
tiin tiputtaen 10 minuutin aikana 2,3 g trifluorietikka-
happoa ja liuosta kuumennettiin palautuslämpötilassa 2
tuntia. Sitten liuos pestiin vedellä ja kuivattiin
10 Na₂SO₄:llä. Liuotin poistettiin tislamalla vakuumissa ja
jäännös puhdistettiin silikageelipylväskromatografoimalla
ja kiteyttämällä uudelleen etyyliasetaatista, jolloin saa-
tiin edellä kuvattu yhdiste.

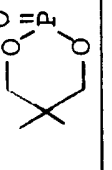
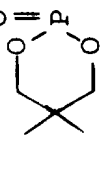
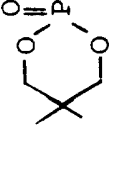
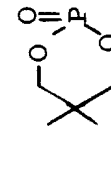
Taulukko 7



Esim.	X ¹	X ²	Y	Z	Saanto (%)	Tunnus- arvot, sp. OC	M/S, m/e intensiteet- tien suhde
1	NO ₂	H	CH ₂ CH ₂ N(CH ₂ Ph) ₂		45	kelt. kiintoaine (155-156)	196(61), 209(100), 631/7, M ⁺
2	CH	CH	CH ₂ CH ₂ N(CH ₂ Ph) ₂		60	kelt. kiintoaine (206-207)	44(100), 167(32), 408(5)
3	Cl	Cl	CH ₂ CH ₂ CH ₂ N(CH ₂ Ph) ₂		55	kelt. amor- finen aine	126(81), 203(100), 301(38), 773(20, M ⁺)
4	NO ₂	H	CH ₂ CH ₂ N(CH ₂ Ph) ₂		40	kelt. öljymäinen aine	196(100), 495(5), 656(3), 673(2, M ⁺)
5	NO ₂	H	CH ₂ CH ₂ N(CH ₂ Ph) ₂		69	---	81(100), 196(93), 481(15)

(jatkuu...)

Taulukko 7 (jatkoa)

Esim.	X ¹	X ²	Y	Z	Saanto (%)	Tunnus- arvot, sp. ν_{OC}	M/S, m/e intensiteet- tien suhde
6	Cl	Cl	$\begin{array}{c} \text{CHCH}_2\text{N-Ph} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array} \text{CH}_2\text{-Ph}$		46	kelt. öljymäinen aine	91(67), 223(100), 669(2, M ⁺)
7	NO ₂	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N} \begin{array}{c} \text{Ph} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{CH}_2\text{-Ph} \end{array}$		81	" - "	186(50), 209(100), 631(11, M ⁺)
8	Cl	Cl	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N} \begin{array}{c} \text{Ph} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{Ph} \end{array}$		68	vaal. kelt. kiintoaine (131)	182(29), 195(100), 640(5, M ⁺)
9	Cl	Cl	$(\text{CH}_2)_3\text{N} \begin{array}{c} \text{Ph} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{NCH} \quad \text{Ph} \end{array}$		74	vaal. kelt. kiintoaine (158)	125(100), 167(29), 428(39), 737(18, M ⁺)
10	Cl	Cl	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N} \begin{array}{c} \text{NCN} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{C}_6\text{H}_3\text{F}_2 \end{array}$		67	vaal. kelt. kiintoaine (141)	203(100), 300(44), 759(12, M ⁺)
11	Cl	Cl	$\begin{array}{c} \text{CHCH}_2\text{N-Ph} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array} \text{CH}_2\text{-Ph}$		64	kelt. öljy- mäinen aine	223(100), 408(5), 668(2, M ⁺)
12	H	OCHF ₂	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N} \begin{array}{c} \text{Ph} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{NCH} \quad \text{Ph} \end{array}$		75	väritön kiintoaine (214)	167(100), 278(63), 426(54), 721(46, M ⁺)

Esimerkki 13

5 Liuotettiin 13 g 2,2-dimetyylipropyleeni- α -(3-nitro-
bentsylideeni)-asetonyylifosfonaattia ja 11,9 g 2-(N-
bentsyyli-N-fenyylimino)etyyli-3-aminokrotonaattia 100
ml:aan tolueenia ja liuosta kuumennettiin palautuslämpöti-
lassa 2 tuntia samalla poistaen muodostunut vesi atseo-
trooppisella dehydrataatiolla. Reaktioliuos jäähdytettiin
10 huoneen lämpötilaan, jolloin saatiin 2-(N-bentsyyli-N-
fenyylimino)etyyli-5-(2,2-dimetyylipropyleenidioksifosfi-
nyyli)-1,4-dihydro-2,6-dimetyyli-4-(3-nitrofenyyli)pyri-
diini-3-karboksylaatin (I-1) solvaatti (kiteisenä), jossa
oli 1 molekyyli tolueenia (VI-1-tolueeni). Keltaisia ki-
teitä määränä 23,6 g (saanto 85 %).

15 Havaittiin, että kaavan I-1 mukainen yhdiste muo-
dosti solvaatin myös bentseenin kanssa.

Kun nämä solvaatit kiteytettiin uudelleen etyyli-
asetaatista tai etanolista, saatiin yhdisteitä, jotka ei-
vät sisältäneet liuotinta (tolueenia tai bentseeniä).
Liuottimettoman yhdisteen sulamispiste ja NMR-spektri oli-
20 vat seuraavat: sp. 156 - 158 °C;

NMR (CDCl₃) δ : 0,66 (4H, s), 0,99 (3H, s), 2,25 (3H, s),
2,3 (3H, d, J = 2,5 Hz), 3,5 - 3,7 (4H, m), 4,1 - 4,4 (4H,
m), 4,51 (2H, s), 4,9 (1H, d, J = 10,9 Hz), 6,47 (1H, d,
J = 6,6 Hz), 7,96 (1H, m), 8,07 (1H, t, J = 1,9 Hz).

25 Esimerkki 14

193,1 g tolueenisolvaattia (VI-1-tolueeni), joka
saatiin esimerkin 13 menetelmän mukaan, liuotettiin kuu-
mentaen 996 g:aan etanolia ja tähän liuokseen lisättiin
51 g vetykloridin 21-%:ista etanoliliuosta. Seos jäähdy-
30 tettiin huoneen lämpötilaan, jolloin saatiin 185,2 g
(saanto 97,2 %) solvaattia, joka muodostui hydrokloridista
ja yhdestä moolista etanolia (V-1-HCl-C₂H₅OH). Keltaisia
kiteitä; sp. 149 - 155 °C (hajosi).

Esimerkki 15

135 g esimerkissä 13 saatua tolueenisolvaattia (VI-1-tolueeni) liuotettiin kuumentaen 783 g:aan asetonia ja tähän liuokseen lisättiin hitaasti tiputtaen 21,4 g 35-%:ista kloorivetyhappoa. Tiputtamalla tehdyn lisäyksen päätyttyä reaktioliuos jäähdytettiin huoneen lämpötilaan, jolloin saatiin 121,6 g (saanto 97,6 %) hydrokloridia (IV-1-HCl:n γ -muoto). Vihreänkeltaisia, neulamaisia kiteitä (γ -muoto); sp. 149 - 156 °C (hajosi).

Kaavan IV-1-HCl mukainen yhdiste liuotettiin etanoli/kloroformiin (1:9; t/t) ja liuotin poistettiin tislamalla. Jäännös liuotettiin asetoniin ja liuosta seisotettiin huoneen lämpötilassa, jolloin saatiin kaavan IV-1-HCl mukainen hydrokloridi, jolla oli toinen kidemuoto (α -muoto). α -muoto voitiin kuumentamalla (70 °C) muuttaa toiseksi kidemuodoksi (β -muoto).

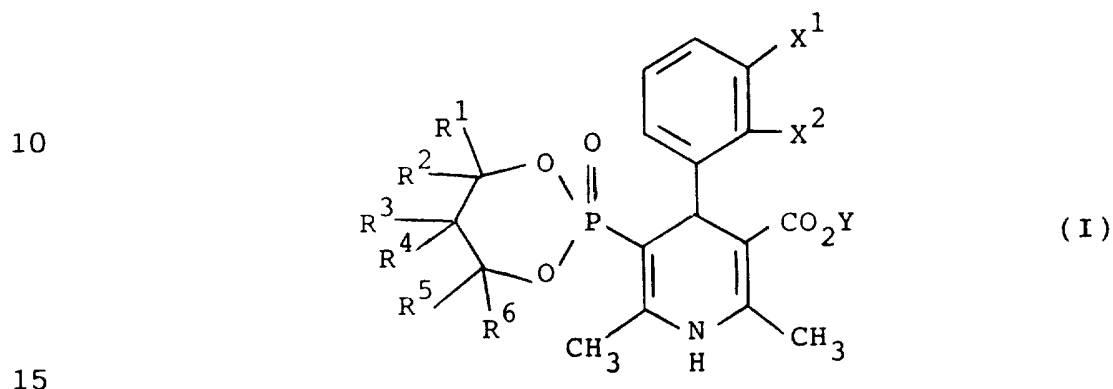
Esimerkki 16

7,24 g esimerkissä 13 saatua tolueenisolvaattia (VI-1-tolueeni) liuotettiin kuumentaen 30 g:aan asetonitriiliä ja tähän liuokseen lisättiin 2 g 35-%:ista kloorivetyhappoa. Seos jäähdytettiin huoneen lämpötilaan ja seisotettiin 5 tuntia, jolloin saatiin 4,52 g (saanto 63,8 %) kaavan IV-1-HCl mukaisen yhdisteen hydrokloridin solvaattia, jossa oli 1 mooli asetonitriiliä (V-1-HCl-CH₃CN). Keltaisia kiteitä; sp. 149 - 156 °C (hajosi).

Kun tätä yhdistettä kuumennettiin 70 °C:ssa, asetonitriili poistui ja saatiin β -muodon omaavia kiteitä.

Patenttivaatimukset

1. Menetelmä uusien terapeuttisesti käyttökelpois-
ten kaavan I mukaisten fosfonihappojohdannaisten ja niiden
5 farmaseuttisesti hyväksyttävien suolojen ja yhdisteiden ja
suolojen solvaattien valmistamiseksi,

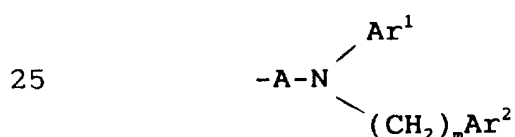


jossa

jokainen R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 ja R^6 ovat samana tai erilaisena
vety tai C_{1-4} -alkyyli;

20 toinen ryhmistä X^1 ja X^2 on nitro, fluori, kloori, difluo-
rimetoksi tai trifluorimetyyli ja toinen on vety, tai sekä
 X^1 että X^2 ovat kloori; ja

Y on



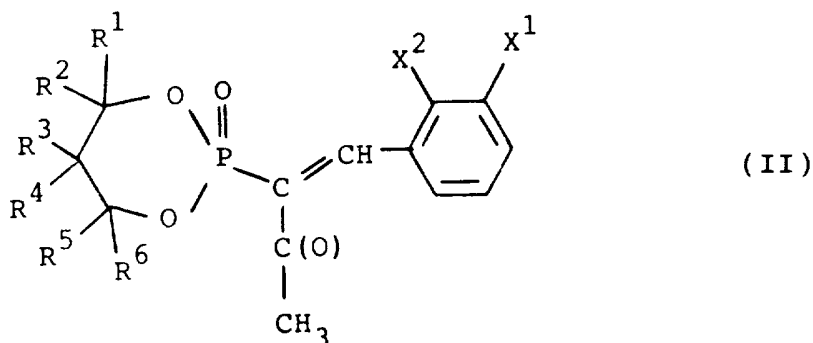
jossa A on C_{2-6} -alkyleeni, sekä Ar^1 että Ar^2 ovat samoina
tai erilaisina fenyyli, joka voi olla substituoitu kloo-
30 rilla, fluorilla tai C_{1-3} -alkoksilla, ja m on kokonaisluku
0 - 4, tai Y on



jossa A, Ar¹ ja Ar² merkitsevät samaa kuin edellä, kun X¹ on vety ja X² on difluorimetoksi tai kun sekä X¹ että X² ovat kloori;

t u n n e t t u siitä, että

a) yhdiste, jonka kaava on

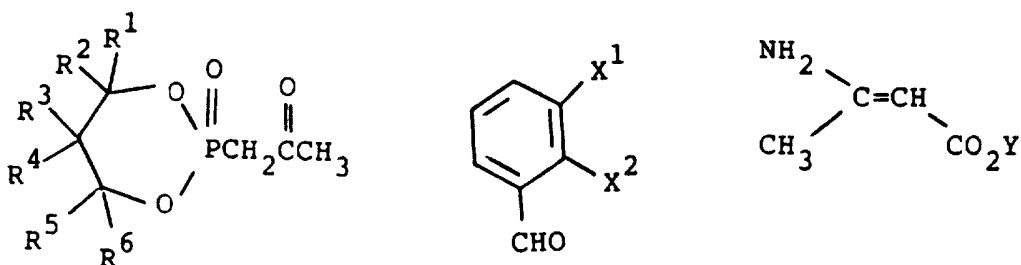


jossa R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, X¹ ja X² merkitsevät samaa kuin edellä, saatetaan reagoimaan yhdisteen kanssa, jonka kaava on



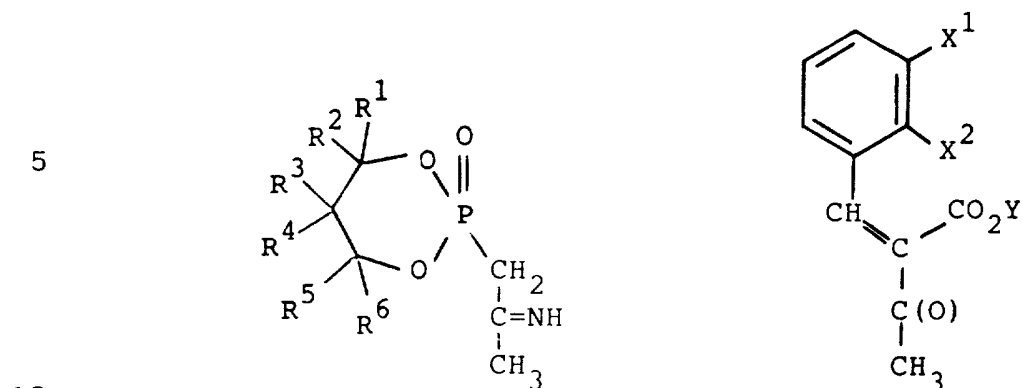
jossa Y merkitsee samaa kuin edellä, tai

b) yhdisteet, joilla on kaava



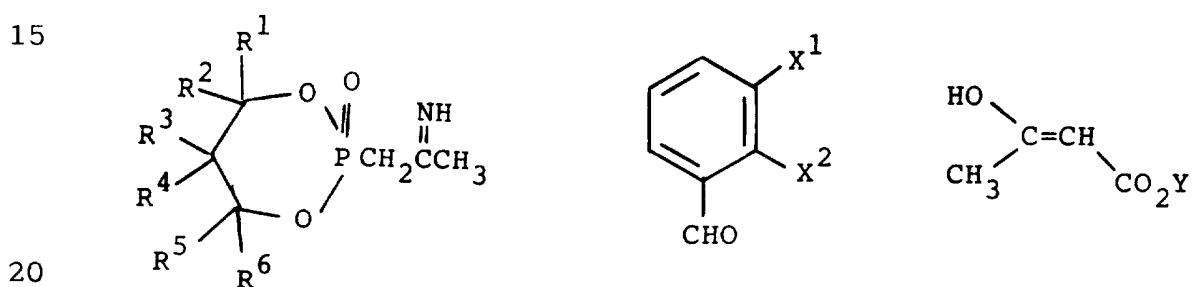
joissa R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, X¹, X² ja merkitsevät samaa kuin edellä, saatetaan reagoimaan keskenään, tai

c) yhdisteet, joilla on kaava



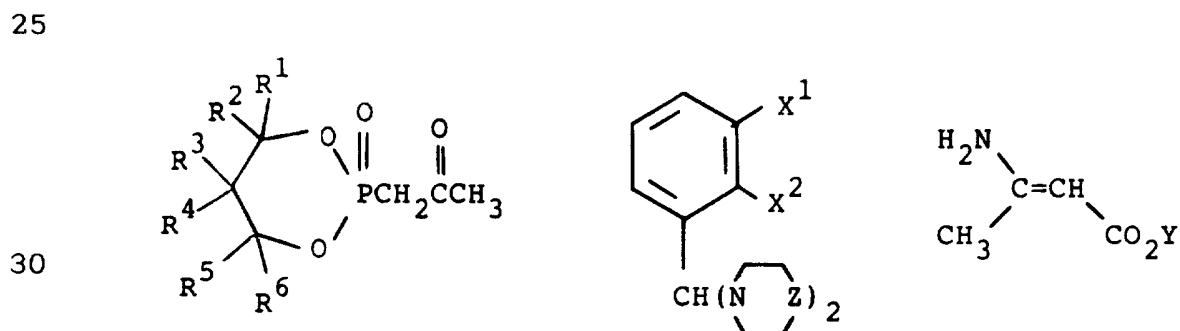
joissa R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , X^1 , X^2 ja merkitsevät samaa kuin edellä, saatetaan reagoimaan keskenään, tai

d) yhdisteet, joilla on kaava



joissa R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , X^1 , X^2 ja merkitsevät samaa kuin edellä, saatetaan reagoimaan keskenään, tai

e) yhdisteet, joilla on kaava



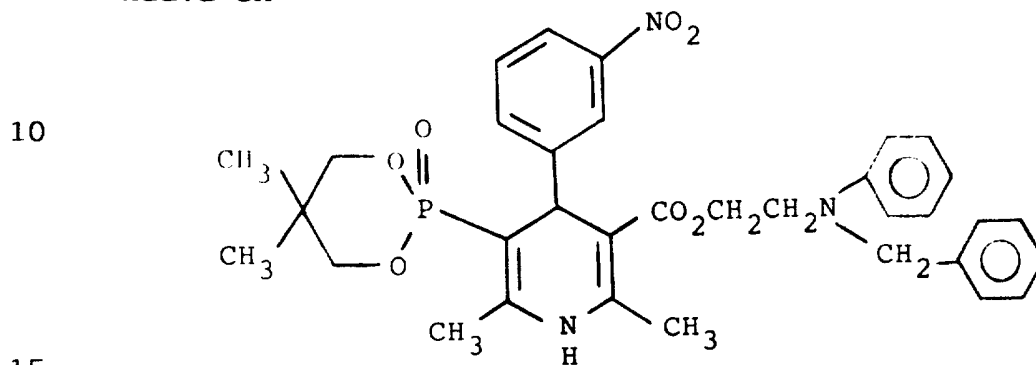
joissa R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , X^1 , X^2 ja merkitsevät samaa kuin edellä ja Z on -O- tai -CH₂-, saatetaan reagoimaan

35

keskenään α -halogeenialkaanihapon läsnäollessa,

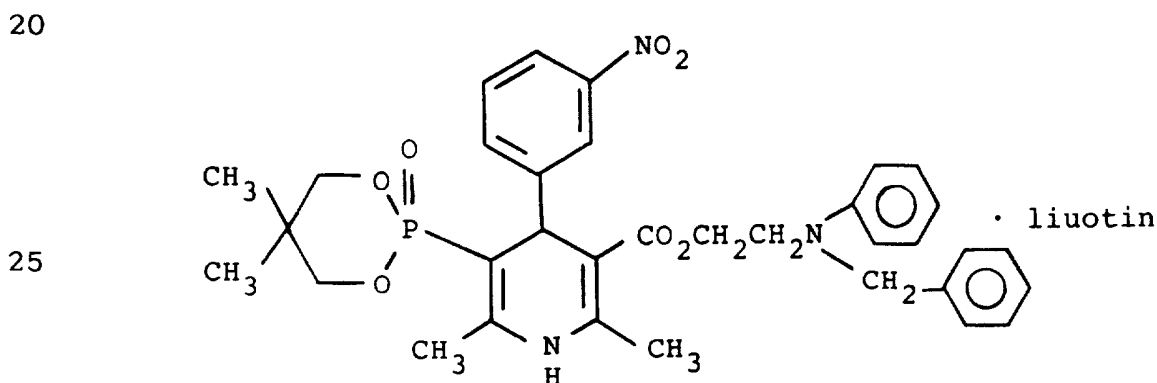
ja haluttaessa kaavan I mukainen yhdiste muutetaan farmaseuttisesti hyväksyttäväksi suolaksi ja/tai kaavan I mukainen yhdiste tai sen suola muutetaan solvaatiksi.

5 2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että valmistetaan yhdiste, jonka kaava on



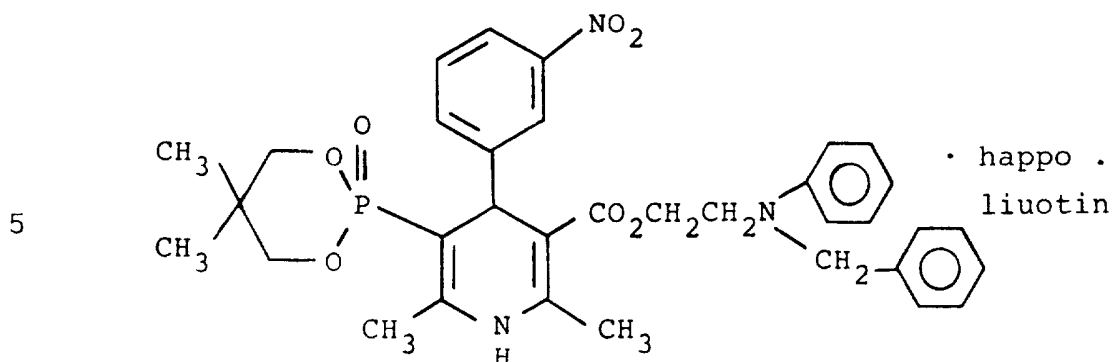
tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola.

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että valmistetaan yhdiste, jonka kaava on



jossa liuottimena on bentseeni tai tolueeni.

30 4. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että valmistetaan yhdiste, jonka kaava on



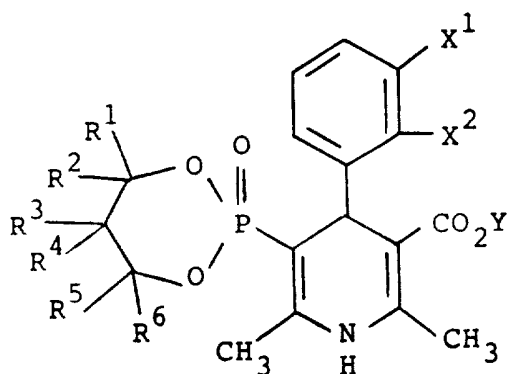
jossa liuottimena on etanoli tai asetonitriili.

- 10 c. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä,
t u n n e t t u siitä, että valmistetaan
2-(4-difenyyylimetyyli-1-piperatsinyyli)etyyli-5-(2,2-dime-
tyyllipropyleenidioksifosfinyyli)-2,6-dimetyyli-1,4-dihyd-
ro-4-(2,3-dikloorifenyyli)-pyridiini-3-karboksylaatti,
15 3-[4-bis(4-fluorifenyyli)metyyli-1-piperatsinyyli]propyy-
li-5-(2,2-dimetyyllipropyleenidioksifosfinyyli)-2,6-dime-
tyyli-1,4-dihydro-4-(2,3-dikloorifenyyli)pyridiini-3-karb-
oksylaatti,
1-metyyli-2-(N-bentsyyli-N-fenyyliamino)etyyli-5-(1,1,3,3-
20 tetrametyyllipropyleenidioksifosfinyyli)-2,6-dimetyyli-1,4-
dihydro-4-(3-nitrofenyyli)pyridiini-3-karboksylaatti,
2-(N-bentsyyli-N-fenyyliamino)etyyli-5-(1,1,3,3-tetrame-
tyyllipropyleenidioksifosfinyyli)-2,6-dimetyyli-1,4-dihyd-
ro-4-(3-nitrofenyyli)pyridiini-3-karboksylaatti,
25 1-metyyli-2-(N-bentsyyli-N-fenyyliamino)etyyli-5-
[1(R),3(R)-dimetyyllipropyleenidioksifosfinyyli]-2,6-dime-
tyyli-1,4-dihydro-4-(2,3-dikloorifenyyli)pyridiini-3-karb-
oksylaatti,
2-(N-bentsyyli-N-fenyyliamino)etyyli-5-[1(R),3(R)-dimetyy-
30 lipropyleenidioksifosfinyyli]-2,6-dimetyyli-1,4-dihydro-
4-(3-nitrofenyyli)pyridiini-3-karboksylaatti,
2-(N,N-difenyyliamino)etyyli-5-(2,2-dimetyyllipropyleenidi-
oksifosfinyyli)-2,6-dimetyyli-1,4-dihydro-4-(2,3-dikloori-
fenyyli)pyridiini-3-karboksylaatti,

- 3-(4-difenyyylimetyyli-1-piperatsinyyli)propyyli-5-(2,2-dimetyylipropyleenidioksifosfinyyli)-2,6-dimetyyli-1,4-dihydro-4-(2,3-dikloorifenyyli)pyridiini-3-karboksylaatti, 2-[4-bis(4-fluorifenyyli)metyyli-1-piperatsinyyli]propyyli-5-(2,2-dimetyylipropyleenidioksifosfinyyli)-2,6-dimetyyli-1,4-dihydro-4-(2,3-dikloorifenyyli)pyridiini-3-karboksylaatti,
- 5
- 1-metyyli-2-(N-bentsyyli-N-fenyyliamino)etyyli-5-(2,2-dimetyylipropyleenidioksifosfinyyli)-2,6-dimetyyli-1,4-dihydro-4-(2,3-dikloorifenyyli)pyridiini-3-karboksylaatti tai
- 10
- 2-(4-difenyylimetyyli-1-piperatsinyyli)etyyli-5-(2,2-dimetyylipropyleenidioksifosfinyyli)-2,6-dimetyyli-1,4-dihydro-4-(2-difluorimetoksifenyyli)pyridiini-3-karboksylaatti tai näiden farmaseuttisesti hyväksyttävä suola tai solvaatti tai suolan solvaatti.
- 15

Patentkrav

1. Förfarande för framställning av nya terapeutiskt användbara fosfonsyraderivat och farmaceutiskt godtagbara salter och solvat av föreningarna och salterna med formeln I



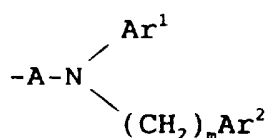
(I)

vari

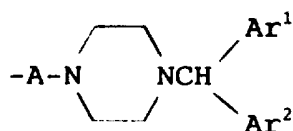
var och en av R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 och R^6 , vilka kan vara lika eller olika, är väte eller C_{1-4} -alkyl;

någondera av X^1 och X^2 är nitro, fluor, klor, difluormetoxi eller trifluormetyl och den andra är väte, eller X^1 och X^2 är klor;

och Y är



vari A är C_{2-6} -alkylen, vardera Ar^1 och Ar^2 , vilka kan vara lika eller olika, är fenyl, som kan vara substituerad med klor, fluor eller C_{1-3} -alkoxi, och m är ett heltal 0 - 4, eller Y är



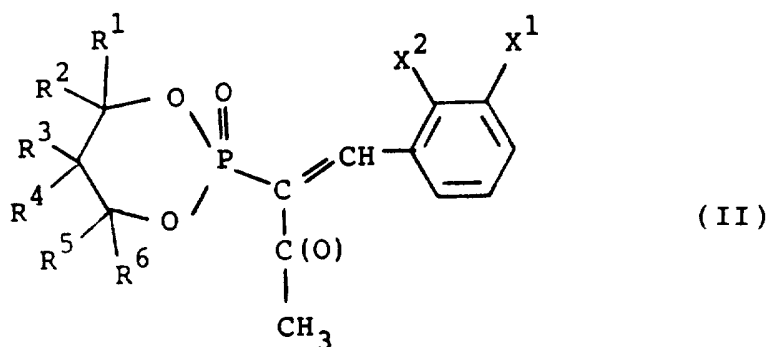
vari A, Ar¹ och Ar² är som ovan angivits då X¹ är väte och X² är difluormetoxi, eller då både X¹ och X² är klor;

k ä n n e t e c k n a t d ä r a v, a t t m a n

a) reagerar en förening med formeln

5

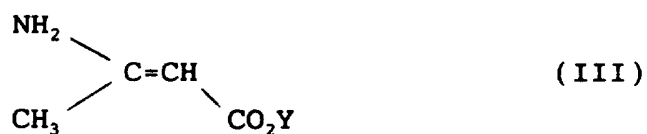
10



15

vari R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, X¹ och X² är som ovan angivits, med en förening med formeln

20

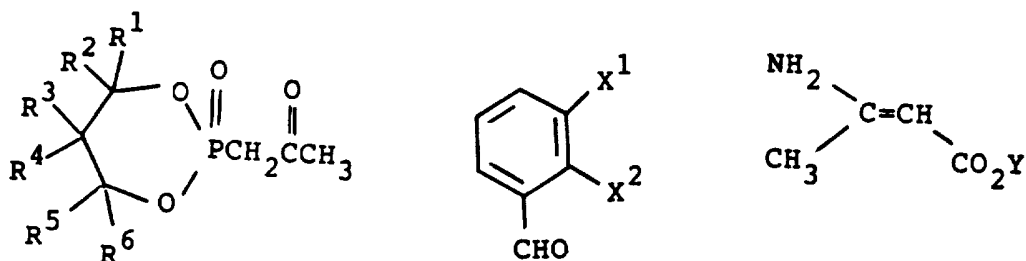


vari Y är som ovan angivits; eller

b) reagerar följande tre utgångsmaterial

25

30

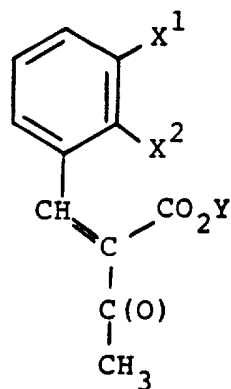
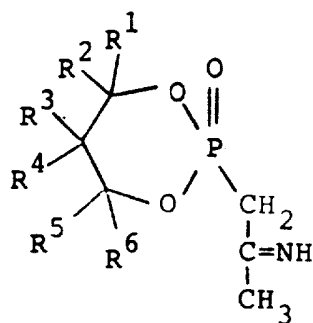


vari R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, X¹, X² och Y är som ovan angivits, med varandra, eller

35

c) reagerar följande två utgångsmaterial

5

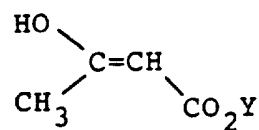
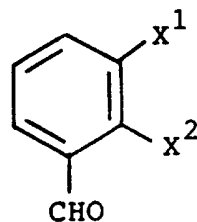
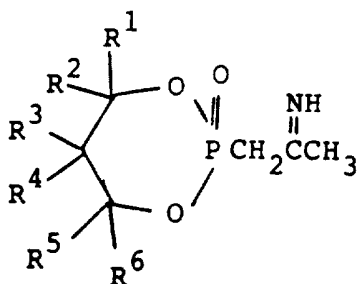


10

vari R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , X^1 , X^2 och Y är som ovan angivits, med varandra, eller

d) reagerar följande tre utgångsmaterial

15



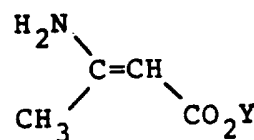
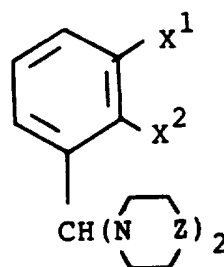
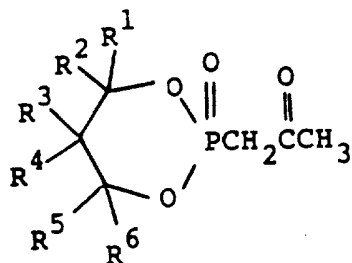
20

vari R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , X^1 , X^2 och Y är som ovan angivits, med varandra, eller

25

e) reagerar följande tre utgångsmaterial i närvaro av en α -halogenalkanonsyra

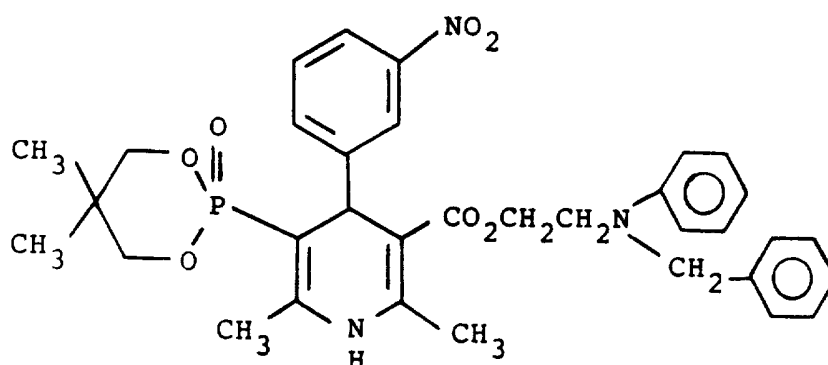
30



vari R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , X^1 , X^2 och Y är som ovan angivits och Z är $-O-$ eller $-CH_2-$;

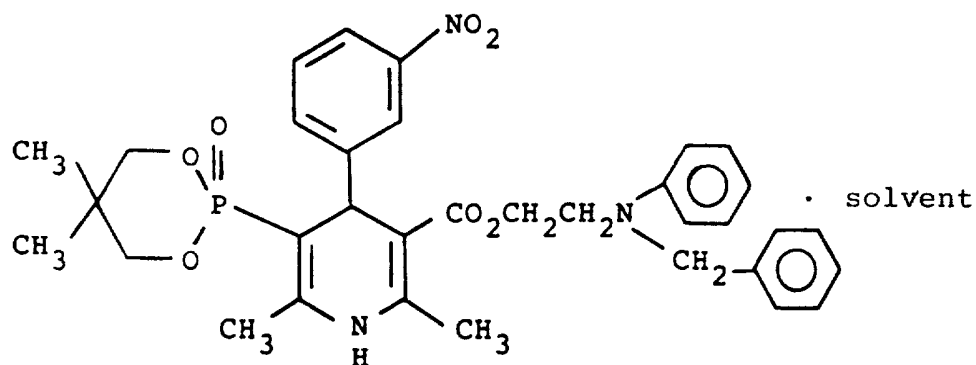
och, ifall önskvärt, omvandlar den resulterande föreningen med formeln I till dess farmaceutiskt godtagbara salt, och eventuellt omvandlar föreningen med formeln I eller saltet till ett solvat.

2. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e - t e c k n a t därav, att man framställer en förening med formeln



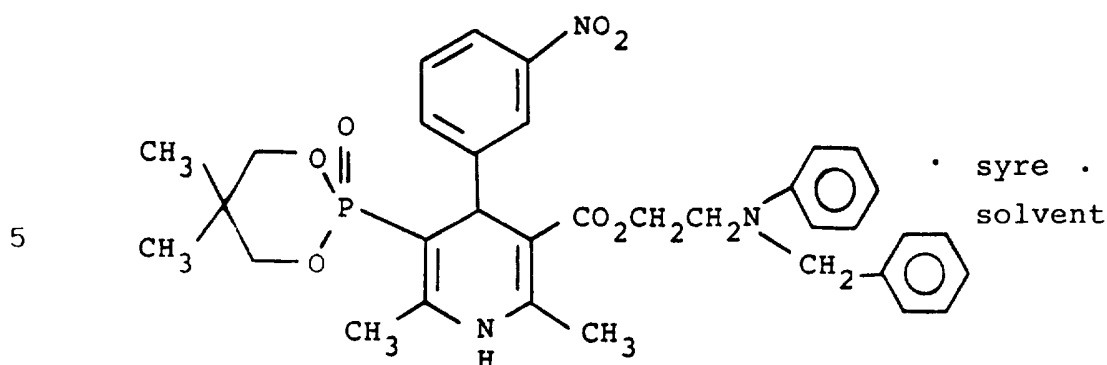
eller ett farmaceutiskt godtagbart salt därav.

3. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e - t e c k n a t därav, att man framställer en förening med formeln



vari solvent betecknar bensen eller toluen.

4. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e - t e c k n a t därav, att man framställer en förening med formeln



vari solvent betecknar etanol eller acetonitril.

- 10 5. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att man framställer
2-(4-difenylmetyl-1-piperazinyl)etyl-5-(2,2-dimetylpropyl-
lendioxifosfinyl)-2,6-dimetyl-1,4-dihydro-4-(2,3-diklor-
fenyl)-pyridin-3-karboxylat,
15 3-[4-bis(4-fluorfenyl)metyl-1-piperazinyl)propyl-5-(2,2-
dimetylpropylendioxifosfinyl)-2,6-dimetyl-1,4-dihydro-4-
(2,3-diklorfenyl)pyridin-3-karboxylat,
1-metyl-2-(N-bensyl-N-fenylamino)etyl-5-(1,1,3,3-tetrame-
tylpropylendioxifosfinyl)-2,6-dimetyl-1,4-dihydro-4-(3-
20 nitrofenyl)pyridin-3-karboxylat,
2-(N-bensyl-N-fenylamino)etyl-5-(1,1,3,3-tetrametylpropyl-
lendioxifosfinyl)-2,6-dimetyl-1,4-dihydro-4-(3-nitrofe-
nyl)pyridin-3-karboxylat,
1-metyl-2-(N-bensyl-N-fenylamino)etyl-5-[1(R),3(R)-dime-
25 tyylpropylendioxifosfinyl]-2,6-dimetyl-1,4-dihydro-4-(2,3-
diklorfenyl)pyridin-3-karboxylat,
2-(N-bensyl-N-fenylamino)etyl-5-[1(R),3(R)-dimetylpropyl-
lendioxifosfinyl]-2,6-dimetyl-1,4-dihydro-4-(3-nitrofe-
nyl)pyridin-3-karboxylat,
30 2-(N,N-difenylamino)etyl-5-(2,2-dimetylpropylendioxifosfi-
nyl)-2,6-dimetyl-1,4-dihydro-4-(2,3-diklorfenyl)pyridin-
3-karboxylat,
3-(4-difenylmetyl-1-piperazinyl)propyl-5-(2,2-dimetylpropyl-
lendioxifosfinyl)-2,6-dimetyl-1,4-dihydro-4-(2,3-diklor-
35 fenyl)pyridin-3-karboxylat,

2-[4-bis(4-fluorfenyl)metyl-1-piperazinyllpropyl-5-(2,2-dimetylpropylendioxifosfinyl)-2,6-dimetyl-1,4-dihydro-4-(2,3-diklorfenyl)pyridin-3-karboxylat,

5 1-metyl-2-(N-bensyl-N-fenylamino)etyl-5-(2,2-dimetylpropylendioxifosfinyl)-2,6-dimetyl-1,4-dihydro-4-(2,3-diklorfenyl)pyridin-3-karboxylat

eller

10 2-(4-difenylmetyl-1-piperazinyll)etyl-5-(2,2-dimetylpropylendioxifosfinyl)-2,6-dimetyl-1,4-dihydro-4-(2-difluormetoxifenyl)pyridin-3-karboxylat

eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller solvat därav, eller ett solvat av saltet.

KUVA I

