



FEDERÁLNÍ ÚŘAD
PRO VYNÁLEZY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

268 842

(11)

(13) B2

(51) Int. Cl.⁴
C 07 F 9/65
A 61 K 31/575

(21) PV 8510-87.U
(22) Přihlášeno 25 11 87
(30) Právo přednosti od 29 11 86 DE
/P 36 40 938.3/

(40) Zveřejněno 14 08 89
(45) Vydáno 18 02 91

(72) Autor vynálezu BOSIES ELMAR dr., WEINHEIM
GALL RUDI dr., HIRSCHBERG (DE)

(73) Majitel patentu BOEHRINGER MANNHEIM GMBH,
MANNHEIM (DE)

(54) Způsob přípravy derivátů difosfonové kyseliny

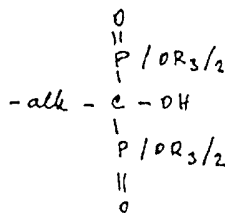
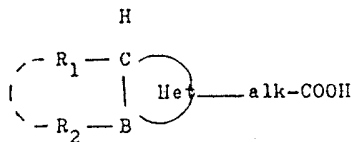
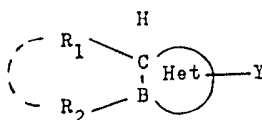
(57) Způsob přípravy derivátů sloučeniny vzorce I, kde Het společně s -CH-B- je pyrrolidinový, pyrrolinový, pyrazolidinový, pyrazolinový, piperidinový, tetrahydropyridinový, hexahydropyrazinový, tetrahydropyrazinový, tetrahydro-
pyrimidinový a hexahydroazepinový kruh, který je případně substituovaný C₁₋₄

alkylovou skupinou, R₁ a R₂ znamenají vodík nebo společně C₃₋₅ alkylenový řetězec,

Y znamená zbytek A

příčemž R₃ je vodík nebo C₁₋₄ alkyl, alk

znamená valenční čárku nebo C₁₋₂ alkylenový řetězec a jejich farmakologicky snášenlivých nezávadných solí spočívá v reakci karboxylové kyseliny obecného vzorce II se směsí 1 až 2 mol. dílů fosforité kyseliny nebo fosforečné kyseliny a 1 až 2 mol. dílů halogenidu fosforu při teplotě v rozmezí 80 až 130 °C a ve zmydlnění na volnou difosfonovou kyselinu. Získaná sloučenina vzorce I se popřípadě přemění na jinou sloučeninu vzorce I nebo se případně sloučenina vzorce I převede na farmakologicky nezávadnou sůl. Nové sloučeniny se používají k léčení poruch výměny vápenatých iontů.

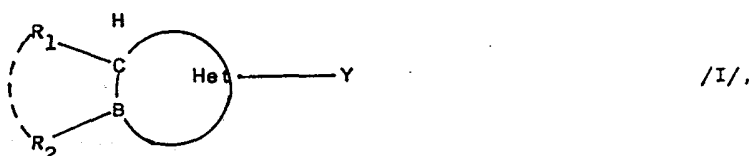


Vynález se týká způsobu přípravy derivátů difosfonové kyseliny.

V DE-PS 18 13 659 jsou popsány deriváty difosfonové kyseliny, ze kterých se používá 1-hydroxy-ethan-1,1-difosfonová kyselina jako prostředek k léčení Pagetovy nemoci. V DE-OS 27 45 083 je mezi jiným popsán 1-hydroxy-1-pyrrolidin-2-yl/-methan-1,1-difosfonát jako komplexotvorná látka. V Jpn.Kokai Tokyo Koho 8 098 193 jsou mezi jiným popsány pyridyl-methan-difosfáty jako herbicidy a v DE-OS 34 28 524 heteroaromatické alkyldifosfonáty. Nyní bylo zjištěno, že analogické deriváty těchto sloučenin, ve kterých je heterocyklus zcela nebo částečně hydrogenován, projevují také tento účinek a kromě toho jsou vhodné jako dobré komplexotvorné látky vápníku k léčení poruch výměny vápníkových iontů. Mohou se především použít velice dobře tam, kde je porušena výstavba a odbourávání vápníku z kostí, tj. jsou vhodné pro léčení onemocnění skeletového systému, jako například osteoporózy, Pagetovy nemoci, Bechtěrevovy nemoci atd.

Na základě těchto vlastností se však také mohou použít v terapii kostních metastáz, urolitiázy a k zabránění heterotopních osifikací. Ovlivnění látkové výměny vápníku tvoří dále základ pro léčení revmatoidní artritidy, osteoartritidy a degenerativní artrózy.

Předmětem vynálezu je způsob přípravy derivátů difosfonové kyseliny obecného vzorce I

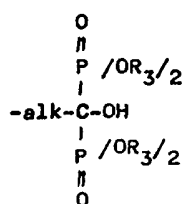


kde

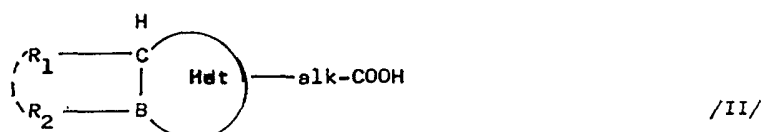
Het společně s -CH-B- je pyrrolidinový, pyrrolinový, pyrazolidinový, pyrazolinový, piperidinový, tetrahydropyridinový, hexahydropyrazinový, tetrahydropyrazinový, tetrahydropyrimidinový a hexahydroazepinový kruh, který je případně substituovaný alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku,

R₁ a R₂ znamenají vodík nebo společně alkylenový řetězec se 3 až 5 atomy uhlíku,

Y znamená zbytek



příčímž R₃ je vodík nebo alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku, alk znamená valenční čárku nebo alkylenový řetězec s 1 nebo 2 atomy uhlíku, přičímž jestliže alk znamená valenční čárku, nesmí Het představovat pyrrolidinový kruh substituovaný v poloze 2 substituentem Y, a jejich farmakologicky snášenlivých nezávadných solí, který se vyznačuje tím, že se karboxylová kyselina obecného vzorce II



kde Het společně s B, B₁, B₂ a alk mají výše uvedený význam, nechá reagovat se směsí 1 až 2 mol. dílů fosforité kyseliny nebo fosforečné kyseliny a 1 až 2 mol. dílů halogenidu fosforu při teplotě v rozmezí 80 až 130 °C a potom se zmydelní na volnou difosfonovou kyselinu a získané sloučenina vzorce I se přemění na jinou sloučeninu vzorce I nebo se případně sloučenina vzorce I převede na farmakologicky nezávadnou sůl.

Alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku je s výhodou methyl, ethyl nebo isopropyl.

Alkylenový řetězec s 1 nebo 2 atomy uhlíku je s výhodou methylen nebo ethylen.

Sloučeniny se mohou vyskytovat jako stereoisomerní směsí nebo jako čisté cis- nebo trans-isomery.

Asymetrické atomy uhlíku mohou mít R-, S- nebo R,S-konfiguraci.

Karboxylové kyseliny obecného vzorce II se nechají reagovat s 1 až 2, s výhodou 1,5 mol. dílu kyseliny fosforité nebo kyseliny fosforečné a 1 až 2, s výhodou 1,5 mol. dílu halogenidu fosforu při teplotě 80 až 130 °C, s výhodou 100 až 110 °C. Reakce se také může provádět za přítomnosti ředidla, jako halogenovaných uhlovodíků, obzvláště chlorbenzenu, tetrachlorethanu nebo také dioxanu. Následující hydrolyza se provádí varem s vodou, výhodně však s polokonzentrovanou kyselinou chlorovodíkovou nebo bromovodíkovou.

Případně vytvořené tetraalkylestery se mohou zmydelnit na diestery nebo volné tetrakyseliny. Zmydelnění na diestery se zpravidla provádí tak, že se tetraalkylester nechá reagovat při teplotě místnosti s halogenidem alkalického kovu, s výhodou jodidem sodným ve vhodném rozpouštědle jako například acetonu.

Přítom vznikne směs symetrický diester/dvojsodná sůl, která se může případně přeměnit pomocí ionexu na směs diester/dikyselina. Zmydelnění na volné difosfonové kyseliny se zpravidla provádí varem s kyselinou chlorovodíkovou nebo bromovodíkovou. Může se však také štěpení provádět trimethylsilylhalogenidem, s výhodou-bromidem nebo-jodidem. Volné difosfonové kyseliny se mohou naopak převést varem s estery ortho-mravenčí kyseliny opět na tetraalkylestery.

Volné difosfonové kyseliny obecného vzorce I se mohou izolovat jako volné kyseliny nebo ve formě mno- nebo dialkalických solí nebo amonných solí. Alkalické soli se mohou zpravidla dobře čistit přesrážením ze směsi voda/methanol nebo voda/aceton.

Sloučeniny obecného vzorce I se mohou případně dále navzájem převádět. Mohou se například alkylivat nebo se mohou hydrogenolytickým odštěpením N-benzylové skupiny připravit například příslušné nesubstituované sloučeniny obecného vzorce I.

Jako farmakologicky snášitelné soli se mohou především použít alkalické nebo amonné soli, které se mohou připravit obvyklým způsobem, například neutralizací sloučenin anorganickými nebo organickými bázemi jako například hydrogenuhlíčitanem sodným nebo draselným, hydroxidem sodným, hydroxidem draselným, vodným amoniakem nebo aminy, jako například trimethylaminem nebo triethylaminem.

Nové látky podle vynálezu vzorce I a jejich soli se mohou aplikovat v kapalně nebo pevné formě enterálně a parenterálně. Přicházejí v úvahu všechny obvyklé aplikační formy, například tablety, kapsle, draže, sirupy, roztoky, suspenze atd. Jako injekční prostředí se s výhodou použije voda, která obsahuje přísady obvyklé při injekčních roztocích, jako stabilizační prostředek, činidlo zlepšující rozpouštění a pufr.

Takovou přísadou je například vinnanový a citranový pufr, ethanol, komplexotvorné činidlo /jako ethylendiamintetraoctová kyselina a její netoxické soli/, vysokomolekulární polymery /jako kapalný polyethylenoxid/ k regulaci viskozity. Kapalně nosiče pro injekční roztoky musí být sterilní a s výhodou se plní do ampulí. Pevným nosičem je například škrob, laktoza, manit, methylcelulóza, talek, vysokodisperzní kyselina křemičitá, výšemolekulární mastné kyseliny /jako kyselina stearová/, želatina, agar-agar, fosforečnan vápenatý, stearan hořečnatý, živočišné a rostlinné tuky; pevné vysokomolekulární polymery /jako polyethylenglykol/; pro orální aplikaci mohou obsahovat vhodné přípravky případně chuťové látky a sladidlo.

Dávkování závisí na různých faktorech, jako způsobu aplikace, druhu, stáži a/nebo individuálním stavu. Denní podávané dávky jsou v rozmezí 1 až 1000 mg/člověk, s výhodou 10 až 200 mg/člověk a mohou se podávat v jedné nebo více dávkách.

Následující příklady ukazují možnosti přípravy, které se mohou použít k syntéze sloučenin podle vynálezu. Nepředstavují však omezení předmětu vynálezu. Sloučeniny vznikají zpravidla jako vysokotající pevné produkty /mono- nebo dvojsodná sůl/, jejichž struktura byla potvrzena H-, P-, a případně ^{13}C nukleární magnetickou rezonanční spektroskopií. Čistota látek byla stanovena pomocí C, H, N, P, S, Na-analýzy a také elektroforézou na tenké vrstvě /celulóza, oxalátový pufr, pH = 4,0/. K charakterizaci jednotlivých sloučenin jsou udány M_{rel} -hodnoty (=relativní mobilita/ vztaženo na pyrofosforečnan $M_{\text{rel}} = 1$).

Příklad 1

1-/Dekahydrochinolin-3-yl/methan-1-hydroxy-1,1-difosfonová kyselina

5,6 g dekahydro-chinolin-3-karboxylové kyseliny /připravené zmýdelněním příslušného ethylesteru, který byl připraven hydrogenací ethylesteru 4-chlorchinolin-3-karboxylové kyseliny za použití paládiumu na uhlí v ledové kyselině octové při tlaku 0,5 MPa a teplotě 60 °C/ se suspenduje v 40 ml chlorbenzenu a přidá se 2,9 g kyseliny fosforité. Zahřívá se 10 minut na 120 °C, potom se přikape 3,8 ml chloridu fosforitého a nechá se míchat 8 hodin při 120 °C. Po ochlazení se odfiltruje žlutá, amorfni hmota, promyje se etherem a zbytek se zahřívá 5 hodin s 60 ml polokonzentrované kyseliny chlorovodíkové pod zpětným chladičem. Po ochlazení se odsaje a filtrát se zahustí. Zbytek se suší a rozmíchá se s acetonem. Po jedné hodině se aceton dekantuje, zbytek se rozpustí v 16 ml vody a filtruje se. Filtrát se upraví 2 N louhem sodným na pH 5 a přidá se 150 ml methanolu. Vyloučený produkt se odsaje a suší. Získá se 3,1 g (= 26 % teorie) monohydrátu dvojsodné soli, t.t.: 270 až 280 °C, M_{rel} : 0,40.

Analogickým způsobem se získá použitím

a) 1-ethoxykarbonyl-piperidin-2-yloctové kyseliny (t.t.: 58 až 60 °C)

1 hydroxy-2-/piperidin-2-yl/ethan-1,1-difosfonová kyselina jako monohydrát monosodné soli ve výtěžku 23 %, t.t.: 250 až 255 °C, M_{rel} : 0,40

b) hydrochloridu 1-methyl-piperidin-2-yloctové kyseliny (t.t.: 178 až 179 °C)

1-hydroxy-2-/1-methyl-piperidin 2-yl/ethan-1,1-difosfonová kyselina jako monohydrát monosodné soli ve výtěžku 28 %, t.t.: 155 až 160 °C, M_{rel} : 0,40

c) 3-/pyrrolidin-2-yl/propionové kyseliny/ Can.J.Chem. 57, 1977/

1-hydroxy-3-/pyrrolidin-2-yl/propan-1,1-difosfonová kyselina jako monohydrát monosodné soli ve výtěžku 39 % t.t.: 275 až 280 °C, M_{rel} : 0,50

d) 1-benzyl-pyrrolidin-3-karboxylové kyseliny /J.Chem.Soc. 1959, 852/

1-/benzylpyrrolidin-3-yl/methan-1-hydroxy-1,1-difosfonová kyselina, jejíž čištění bylo prováděno na silně kyselém ionexu na bázi polystyrenu s SO_2H - účinnými skupinami; sloučenina se eluovala z iontoměniče amoniakem a získala se jako monohydrát amorfni amonné soli ve výtěžku 12 %, M_{rel} : 0,40

Příklad 2

1-Hydroxy-3-/piperidin-2-yl/propan-1,1-difosfonová kyselina

1,5 g hydrochloridu 3-/piperidin-2-yl/propionové kyseliny /t.t.: 193 až 195 °C, připraveného hydrogenací 3-/2-pyridyl/propionové kyseliny v prostředí kyseliny chlorovodíkové za přítomnosti oxidu platiny/ a 1,3 g kyseliny fosforité se společně roztaví při 80 °C. Nechá se vše zchladit, přikape se 1,4 ml chloridu fosforitého a zahřívá se dalších 20 hodin na 90 °C. Po ochlazení se přidá opatrně 20 ml vody a zahřívá 7 hodin pod zpětným chladičem. K ochlazenému roztoku se přidá uhlí, filtruje se a filtrát se zahustí. Po vysušení se odparek několikrát rozmíchá s acetonem, pak se vnese do vody roztok se upraví 2 N hydroxidem sodným na pH 5 a přidá se methanol. Míchá se za ochla-

zení ledem, sraženina se odsaje a suší. Získá se 1,05 g (= 37 % teorie) dihydrátu monosodné soli t.t.: 270 až 274 °C, M_{rel} : 0,41.

Příklad 3

1-Hydroxy-1-/pyrrolidin-3-yl/methan-1,1-difosfonová kyselina

0,88 g amonné soli 1-/1-benzylpyrrolidin-3-yl/methan-1,1-difosfonové kyseliny se rozpustí ve 30 ml vody a za přítomnosti 0,7 g paladia na uhlí se hydrogenuje při teplotě místnosti a normálním tlaku. Po ukončení pohlcování vodíku se katalyzátor odsaje, filtrát se zahustí a ke zbytku se přidá aceton. Po odsání se získá 0,44 g (= 65 %) monohydrátu amorfni amonné soli, M_{rel} : 0,47

Příklad 4

1-Hydroxy-1-/piperidinyl/methan-1,1-difosfonová kyselina

12,9 g piperidin-4-karboxylové kyseliny a 12,3 g kyseliny fosforité se suspenduje ve 130 ml chlorbenzenu, zahřeje se na 100 °C a po kapkách se přidá 26,1 ml chloridu fosforitého. Reakce se dále provádí při 130 °C. Po 25 hodinách se oddestiluje chlorbenzen; přidá se 170 ml 6 N kyseliny chlorovodíkové a vaří se 13 hodin. Filtruje se, filtrát se koncentruje a nalije se do 2 l acetonu. Mazlavá sraženina krystaluje z isopropanolu (7,7 g = 28 %). Po překrystalování z vody se získá 3,6 g (= 13 %) jako monohydrátu o teplotě tání 238 °C, slinutí 246 až 248 °C. M_{rel} : 0,41.

a) Analogickým způsobem se získá z 3-/4-piperidinyl/propionové kyseliny /Biochem.J.46, 192/ 1-hydroxy-3-/4-piperidinyl/-propan-1,1-difosfonová kyselina (35% výtěžek) jako hydrochlorid, t.t. 230 °C, slinutí 234 až 238 °C tvorba bublinek (z vodného methanolu). M_{rel} : 0,40.

Příklad 5

1-Hydroxy-3-/1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-2-yl/propan-1,1-difosfonová kyseliny

K 6 g hydrochloridu 3-/1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-2-yl/propionové kyseliny a 3,9 g fosforité kyseliny suspendované v 60 ml chlorbenzenu se přikape při 100 °C 8,3 ml chloridu fosforitého a potom se dále míchá 10 hodin při stejné teplotě.

Potom se chlorbenzen odlije, přidá se 120 ml 6 N kyseliny chloreovodíkové a vaří se 1 den. Potom se hydrolyzační roztok koncentruje, vlije se do 600 ml acetonu a vyloučený olej se přivede s methanolem ke krystalizaci. Získá se 2,8 g (= 29 %) žádané difosfonové kyseliny (M_{rel} : 0,36), která se vyloučí jako monohydrát o teplotě tání 219 až 226 °C (rozk.). Konečné čištění se provádí na silné kyselém ionexu na bázi polystyrenu s SO_3H - účinnými skupinami.

Výchozí sloučenina se získá hydrogenací známé 3-/2-pyrimidinyl/akrylové kyseliny za přítomnosti paladia na uhlí, t.t. 214 až 218 °C (rozk.)(J.Am.Chem.Soc. 72, 3541).

Příklad 6

Analogickým způsobem jak je popsáno v příkladu 1 se získá reakcí kyseliny fosforité a chloridu fosforitého s

a) dekahydroisochinolin-1-yloctovou kyselinou (t.t. 224 až 229 °C; připravenou hydrogenací 1,2,3,4,5,6,7,8- oktahydroisochinolin-1-yl-octové kyseliny [syntéza podle Helv. Chim.Acta 41,129] za přítomnosti oxidu platiny/ 2-/dekahydroisochinolin-1-yl/ethan-1-hydroxy-1,1-difosfonová kyselina, která se izoluje po čištění na silné kyselém ionexu na bázi polystyrenu s SO_3H -účinnými skupinami jako volná kyselina, ve výtěžku 53 %; t.t.: 219 až 224 °C (rozk.); M_{rel} : 0,35

b) oktahydro/4N/-chinolizin-3-karboxylovou kyselinou /t.t.: 258 až 261 °C; připravenou alkalickým zmydlením ethylesteru, který byl syntetizován podle Chem. Pharm. Bull 27, 1454/

1-hydroxy-1 [oktahydro-/4H/-chinolizin-3-yl] methan-1,1-difosfonová kyselina, která byla izolována jako dihydrát dvojsodné soli ve výtěžku 22 %; t.t.: 285 až 290 °C (rozk.); M_{rel} : 0,45.

c) 1-methyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-3-karboxylovou kyselinou (t.t.: 90 až 95 °C; příprava: ethylester 4-chlorchinolin-3-karboxylové kyseliny reaguje s trimethyloxoniumbórfuorátem na 1-methylchinoliniovou sůl (t.t.: 143 až 146 °C); hydrogenací za použití oxidu platiny se získá ethylester 1-methyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-3-karboxylové kyseliny jako olej, který se potom alkalicky zmýdelní na příslušnou kyselinu. 1-hydroxy-1-/1-methyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-3-yl/methan-1,1-difosfonová kyselina, která se analogicky podle příkladu 1 izoluje jako amonná sůl ve výtěžku 25 %; t.t.: 210 až 220 °C (rozk.); M_{rel} : 0,40

d) 1-ethoxykarbonyl-piperidin-3-karboxylovou kyselinou (olej; připravený reakcí hydrochloridu piperidin-3-karboxylové kyseliny s ethylesterem kyseliny chlormravenčí při pH 9)

1-hydroxy-1-/piperidin-3-yl/methan-1,1-difosfonová kyselina, která se izoluje po čištění na silně kyselém ionexu na bázi polystyrenu s SO_3H -účinnými skupinami jako monohydrát volné kyseliny; ve výtěžku 19 %. [hydrolyza kyselinou chlorovodíkovou se prováděla 10 hodin, aby se kvantitativně odštěpila ethoxykarbonylová skupina] t.t.: 260 až 264 °C (rozk.); M_{rel} : 0,50

e) hydrochloridem 1-methylpiperidin-3-karboxylové kyseliny (t.t.: 166 až 168 °C; příprava: methylester kyseliny nikotinové reaguje s methyljodidem na N-methylpyridinium-jodid (t.t.: 128 až 130 °C), za přítomnosti oxidu platiny se hydrogenuje na hydrojodid methylesteru 1-methylpiperidin-3-karboxylové kyseliny (t.t.: 104 až 105 °C) a potom se po alkalickém zmýdlnění izoluje jako hydrochlorid žádané kyseliny)

1-/1-methylpiperidin-3-yl/methan-1-hydroxy-1,1-difosfonová kyselina, která se izoluje po čištění pomocí silně kyselého ionexu na bázi polystyrenu s SO_3H -účinnými skupinami jako monohydrát volné kyseliny, ve výtěžku 18 %; t.t.: 265 až 270 °C (rozk.); M_{rel} : 0,50.

f) hexahydro-/3H/-pyrrolizin-1-karboxylovou kyselinou /amorfní látka; připravena podle Arch.Pharm. 310, 179/

1-hexahydro/3/-pyrrolizin-1-yl/methan-1-hydroxy-1,1-difosfonová kyselina jako dihydrát dvojsodné soli ve výtěžku 32 % t.č.: > 300 °C; M_{rel} : 0,55.

g) oktahydro-/4H/-chinolizin-9a-yl-octovou kyselinou /amorfní látka; připravena alkalickým zmýdlněním ethylesteru, který se syntetizuje podle Chem. Pharm. Bull 23, 2387/ 1-hydroxy-2-/oktahydro-/4H/-chinolizin-9a-yl/ethan-1,1-difosfonová kyselina, která se izoluje po čištění pomocí silně kyselého ionexu na bázi polystyrenu s SO_3H -účinnými skupinami jako monohydrát volné kyseliny; ve výtěžku 27 %; t.t.: 200 až 205 °C (rozk.); M_{rel} : 0,45.

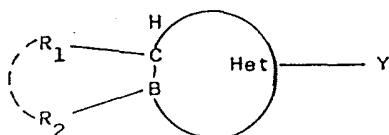
h) 1,2-dihydro/3H/-pyrrolizin-2-yl-octovou kyselinou /t.t.: 65 až 67 °C; připravenou podle J.Org.Chem. 42, 3955/, 1-/1,2-dihydro-/3H/-pyrrolidin-2-yl/ methan-1-hydroxy-1,1-difosfonová kyselina jako monohydrát dvojsodné soli ve výtěžku 19 %; t.t.: > 300 °C; M_{rel} : 0,55

i) hydrochloridem hexahydro/3H/-pyrrolidin-2-yl-octové kyseliny / t.t.: 186 až 188 °C; připraveným hydrogenací dihydrosloučeniny uvedené v příkladu 6 h / za použití oxidu platiny jako katalyzátoru/

1- [hexahydro/3H/-pyrrolidin-2-yl] methan-1-hydroxy-1,1-difosfonová kyselina jako monohydrát sodné soli ve výtěžku 24 %; t.t.: > 300 °C; M_{rel} : 0,50

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Způsob přípravy derivátů difosfonové kyseliny obecného vzorce I



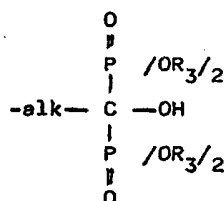
/I/.

kde

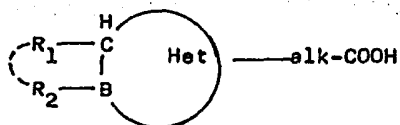
Het společně s -CH-B- je pyrrolidinový, pyrrolinový, pyrazolidinový, pyrazilinový, piperidinový, tetrahydropyridinový, hexahydropyrazinový, tetrahydropyrazinový, tetrahydropyrimidinový a hexahydroazepinový kruh, který je případně substituovaný alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku,

R_1 a R_2 znamenají vodík nebo společně alkylenový řetězec se 3 až 5 atomy uhlíku,

Y znamená zbytek



přičemž R_3 je vodík nebo alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku, alk znamená valenční čárku nebo alkylenový řetězec s 1 nebo 2 atomy uhlíku, přičemž jestliže alk znamená valenční čárku, nesmí Het představovat pyrrolidinový kruh substituovaný v poloze 2 substituentem Y, a jejich farmalogicky snášitelných nezávadných solí, vyznačený tím, že se karboxylová kyselina obecného vzorce II



/II/,

kde Het společně s B, R_1 , R_2 a alk mají výše uvedený význam, nechá reagovat se směsí 1 až 2 mol. dílů fosforité kyseliny nebo fosforečné kyseliny a 1 až 2 mol. dílů halogenidu fosforu při teplotě v rozmezí 80 až 130 °C a potom se zmýdelní na volnou difosfonovou kyselinu a získaná sloučenina vzorce I se přemění na jinou sloučeninu vzorce I nebo se případně sloučenina vzorce I převede na farmakologicky nezávadnou sůl.