

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 923797 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **923797**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
C07F 9/38

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **24.08.1992**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **24.08.1992**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **28.02.1993**

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date **13.06.2019**

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

27.08.1991 EP 91810682

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • Novartis AG, Schwarzwaldallee 215, 4058 BASEL, SVEITSI, (CH)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Jaeggi, Knut Alfred, Switzerland, SVEITSI, (CH)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Oy Jalo Ant-Wuorinen Ab, Iso Roobertinkatu 4 - 6 A, 00120 Helsinki

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

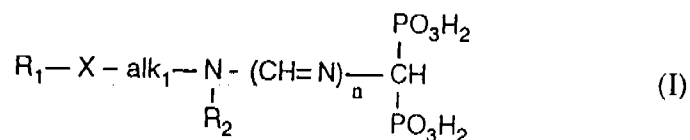
N-substituoidut aminometaanidifosfonihapot

N-substituerade aminometandifosfonsyror

N-substituoidut aminometaanidifosfonihapot

Keksintö koskee kaavan I mukaisia N-substituoituja aminometaanidifosfonihappoja,

5



- 10 jossa kaavassa R_1 on aromaattinen ryhmä, X on oksi, tio, sulfinyyli tai sulfonyyli tai kovalenttinen sidos, alk_1 tarkoittaa divalenttista alifaattista ryhmää, R_2 on vety tai monovalenttinen alifaattinen ryhmä, n on 1, tai, mikäli X on oksi, tio, sulfinyyli tai sulfonyyli, voi n
- 15 olla myös nolla, ja niiden suoloja, menetelmiä keksinnön mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, keksinnön mukaisia yhdisteitä sisältäviä farmaseuttisia valmisteita ja keksinnön mukaisten aktiivisten yhdisteiden käyttöä lääkeaineina.

20

Aromaattinen ryhmä on esimerkiksi mono- tai bisyklinen aryyli-ryhmä, kuten fenyyli-, naftyyli- tai indanyyli-ryhmä.

25

Mainitut aryyli-ryhmät voivat olla substituoituja, kuten mono-, di- tai trisubstituoituja, varsinkin mono- tai disubstituoituja, erityisesti alempialkyyllillä, alempialkoksilla, alempialkyleenidioksilla, hydroksyyllillä, trifluorometyyllillä ja/tai halogeenilla.

30

Esimerkkejä monovalenttisista alifaattisista ryhmistä ovat alempialkyyli- tai alempialkenyyli-ryhmät, kun taas esimerkkejä divalenttista alifaattisista ryhmistä ovat alempialkyleeniryhmät.

35

Oksi on -O-, tio on -S-, sulfinyyli on -SO- ja sulfonyyli on -SO₂-.

Edelläolevassa ja seuraavassa tekstissä alemmat ryhmät ja yhdisteet tarkoittavat esimerkiksi ryhmiä ja yhdisteitä, jotka sisältävät korkeintaan seitsemän, edullisesti neljä hiiliatomia.

5

Alempialkyyli on esimerkiksi C_1 - C_7 -alkyyli, edullisesti C_1 - C_4 -alkyyli, kuten metyyli, etyyli, propyyli, isobutyyli tai butyyli, mutta voi olla esim. isobutyyli, sekundääri-

10

nen butyyli, tertiäärinen butyyli tai pentyyli, heksyyli tai heptyyli. Erityisesti alempialkyyli on metyyli.

15

Alempialkenyyli on esimerkiksi C_2 - C_4 -alkenyyli, kuten vinyyli, allyyli tai but-2-enyyli, mutta voi olla myös C_5 - C_7 -alkenyyli, kuten pentyyli, heksenyyli tai heptenyyli.

20

Alempialkoksi on esimerkiksi C_1 - C_7 -alkoksi, edullisesti C_1 - C_4 -alkoksi, kuten metoksi, etoksi, propyylioksi, isopropyylioksi tai butyylioksi-ryhmä, mutta se voi myös olla esim. isobutyylioksi-, sekundäärinen butyylioksi-, tertiäärinen butyylioksi- tai pentyylioksi-, heksyylioksi- tai heptyylioksi-ryhmä.

25

Alempialkyleenidioksi voi olla esimerkiksi metyleenidioksi tai etyleenidioksi.

30

Halogeeni on esimerkiksi bromi, edullisesti kloori tai fluori, mutta se voi olla myös jodi.

35

Esimerkkejä kaavan I mukaisten yhdisteiden suoloista ovat niiden farmaseuttisesti hyväksyttävien emästen kanssa muodostuvat suolat, kuten ei-toksiset metallisuolat alkuaineryhmien Ia, Ib, IIa tai IIb metallien kanssa, esimerkiksi alkalimetallisuolat, erityisesti natrium- tai ka-

liumsuolat, maa-alkalimetallisuolat, erityisesti kalsium- tai magnesiumsuolat, kupari-, aluminium- tai sinkkisuolat ja myös ammoniumsuolat, jolloin suolassa on ammoniumryhmä tai orgaaninen amiiniryhmä tai kvaternäärisiä ammoniume-
 5 mäksiä, kuten alifaattisia amiineja, jotka voivat olla C-hydroksyloituja, erityisesti mono-, di- tai tri-alempialkyyliamiineja, esimerkiksi metyyliamiini, etyyliamiini tai dietyyliamiini, mono-, di- tai tri-(hydroksi alem-
 10 pialkyyli-)amiineja, kuten etanoliamiini, dietanoliamiini tai trietanoliamiini, tris-(hydroksimetyyli)-metyyliamii- ni tai 2-hydroksi-tert.-butyyliamiini, tai N-(hydroksi
 alempialkyyli)-N,N-dialempialkyyliamiineja tai N-(poly- hydroksi alempialkyyli)-N-alempialkyyliamiineja, kuten 2-
 15 (dimetyyliamino)-etanoli tai D-glukamiini, tai kvater-
 näärisiä alifaattisia ammoniumhydroksideja, esimerkiksi tetrabutyyliammoniumhydroksidi. Sekä täydelliset että osittaiset suolat, s.o. suolat, jotka sisältävät 1, 2, 3 tai 4, edullisesti 2 ekvivalenttia emästä per mooli kaa-
 van I mukaista happoa, kuuluvat näihin.

20

Kaavan I mukaiset yhdisteet ja niiden suolat omaavat hyödyllisiä farmakologisia ominaisuuksia. Erityisesti niillä on selvä säätelevä vaikutus lämmiveristen eläin-
 25 ten kalsiummetaboliaan. Rotilla niillä on selvä inhiboiva vaikutus luun resorptioon, mikä voidaan todeta sekä jul-
 kaisussa Acta Endocrinol. 78, 613-24 (1975) kuvatulla testijärjestelyllä että PTH:lla indusoidulla seerumin kalsiumtason nousulla ihonalaisella noin 0,01 - noin 1,0
 30 mg/kg annostuksella ja TPTX-rottamallilla (rotat, joilta on poistettu lisäkilpirauhanen) käyttäen kokeellista hyperkalsemiaa, joka on aikaansaatu D₃-vitamiinilla annos-
 telemalla ihonalaisesti noin 0,003 - noin 0,05 mg/kg ja osittain myös suun kautta. Tuumorihyperkalsemia, joka saadaan aikaan Walker-256 tuumorisoluilla, estyy suun
 35 kautta annetun noin 1,0 - noin 100 mg/kg annoksen jäl-
 keen. Niillä on myös ihonalaisina noin 0,01 - noin 1,0 mg/kg annoksina havaittava inhiboiva vaikutus kroonisen

artriitin kehittymiseen rotilla kokeellisesti aikaansaa-
tuun artriittiin koejärjestelyissä, jonka on kuvannut
Newbold, Brit. J. Pharmacology 21, 127 (1963) ja Kaibara
et al., J. Exp. Med. 159, 1388-96 (1984). Tuumori-in-
5 dusoidun hyperkalsemian, luuydinmetastaasien ja Pagetin
taudin indikaatiot ovat tässä suhteessa merkittäviä.

Kaavan I mukaiset yhdisteet ja niiden suolat ovat täten
erittäin hyvin sopivia käytettäväksi aktiivisina yhdis-
10 teinä lääkkeisiin, joilla hoidetaan kalsiummetaboliaan
liittyviä häiriötiloja, kuten esimerkiksi tulehdustiloja
nivelissä, nivelruston rappeutumisessa, osteoporoosissa,
hampaan juurikalvon tulehduksessa, lisäkilpirauhasen
liikatoiminnassa ja kalsiunsaostumissa verisuonissa tai
15 proteesisiirännäisissä.

Keksintö koskee ensisijaisesti kaavan I mukaisia yhdis-
teitä, joissa yhdisteissä R_1 on fenyyli- tai naftyyli-ryh-
mä, joka on substituoimaton tai mono-, di- tai trisubsti-
20 tuoitu substituentilla, joka voi olla alempialkyyli,
alempialkoksi, alempialkyleenidioksi, hydroksyyli, halo-
geeni tai trifluorimetyyli, X on oksi, tio, sulfinyyli
tai sulfonyyli tai kovalenttinen sidos, alk_1 on alempial-
kyleeni, R_2 on vety, alempialkyyli tai alempialkenyyli, n
25 on 1 tai jos X on oksi, tio, sulfinyyli tai sulfonyyli, n
voi olla myös 0, sekä niiden suoloja, erityisesti niiden
farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja.

Erityisesti keksintö koskee kaavan I mukaisia yhdisteitä,
30 jossa kaavassa R_1 on fenyyli-ryhmä, joka on substituoimaton
tai mono- tai disubstituoitu C_1 - C_4 -alkyyllillä, C_1 - C_4 -alkok-
silla, C_1 - C_4 -alkyleenidioksilla, hydroksyyllillä, halo-
geenilla tai trifluorimetyyllillä, X on oksi, tio tai
sulfonyyli tai kovalenttinen sidos, alk_1 on C_2 - C_6 -alky-
35 leeni, R_2 on vety tai C_1 - C_4 -alkyyli, n on 1 tai jos X on
oksi, tio tai sulfonyyli, voi n olla myös 0, ja niiden
suoloja, erityisesti niiden farmaseuttisesti hyväksyttä-

viä suoloja.

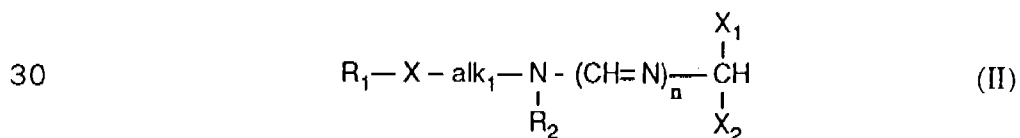
Erityisesti keksintö koskee kaavan I mukaisia yhdisteitä, jossa kaavassa R_1 on fenyyli-ryhmä, joka on substituomaton tai substituoitu C_1 - C_4 -alkyyllillä, C_1 - C_4 -alkoksilla, hydroksyyllillä, halogeenilla tai trifluorimetyyllillä, X on oksi, tio tai kovalenttinen sidos, alk_1 on C_2 - C_4 -alkyleeni, R_2 on vety tai C_1 - C_4 -alkyyli, n on 1 tai jos X on oksi tai tio, voi n olla myös 0 ja niiden suoloja, erityisesti niiden farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja.

Ennen kaikkea keksintö koskee kaavan I mukaisia yhdisteitä, jossa kaavassa R_1 on fenyyli-ryhmä, joka on substituomaton tai substituoitu C_1 - C_4 -alkyyllillä, C_1 - C_4 -alkoksilla, hydroksyyllillä tai halogeenilla, X on oksi tai tio, alk_1 on C_2 - C_4 -alkyleeni, R_2 on vety tai C_1 - C_3 -alkyyli ja n on 1 ja niiden suoloja, erityisesti niiden farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja.

Keksintö koskee erityisesti kaavan I mukaisia yhdisteitä, jotka on mainittu esimerkeissä ja niiden suoloja, erityisesti niiden farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja.

Kaavan I mukaisia yhdisteitä voidaan valmistaa sinänsä tunnetuilla menetelmillä, esimerkiksi siten, että

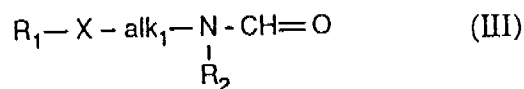
a) kaavan II mukaisessa yhdisteessä



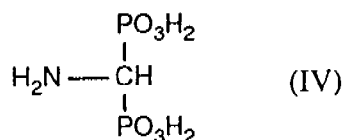
jossa kaavassa R_1 , n, X, alk_1 , R_2 ja alk_2 ovat kuten edellä on määritelty, X_1 on funktionaalisesti modifioitu fosfonoryhmä ja X_2 on vapaa tai funktionaalisesti modifioitu fosfonoryhmä, muutetaan funktionaalisesti modifioitu fosfonoryhmä X_1 ja, jos tarkoituksenmukaista, X_2 vapaaksi

fosfonoryhmäksi, tai

b) kaavan I mukaisen yhdisteen tuottamiseksi, jossa kaavassa n on 1, saatetaan kaavan III mukainen yhdiste,



jossa kaavassa R_1 , X, alk_1 ja R_2 ovat kuten kaavan I kohdalla on määriteltä, tai sen funktionaalinen johdannainen, reagoimaan kaavan IV mukaisen yhdisteen kanssa,

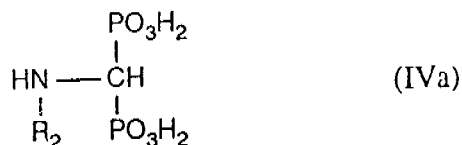


tai sen sopivan suolan kanssa; tai

c) kaavan I mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa n on 0, saatetaan kaavan IIIa mukainen yhdiste,



jossa kaavassa R_1 , X ja alk_1 ovat kuten kaavan I kohdalla on määriteltä ja Y_3 on reaktiivinen esteröity hydroksyyli, reagoimaan kaavan IVa mukaisen yhdisteen kanssa,



jossa kaavassa R_2 on kuten kaavan I kohdalla on määriteltä, tai sen sopivan suolan kanssa; ja haluttaessa muutetaan saatu yhdiste toiseksi kaavan I mukaiseksi yhdisteeksi, erotetaan menetelmän mukaisesti saatujen isomee-

rien seos komponentteikseen ja eristetään erityisesti haluttu isomeeri ja/tai muutetaan menetelmän mukaisesti saatu vapaa yhdiste suolaksi tai muutetaan menetelmän mukaisesti saatu suola vapaaksi yhdisteeksi.

5

Menetelmän mukaiset reaktiot ja uusien lähtöaineiden tai välituotteiden valmistaminen suoritetaan samalla tavalla kuin tunnettujen lähtöaineiden ja/tai välituotteiden valmistaminen. Kussakin tapauksessa käytettävät apuaineet, kuten katalyytit, kondensoimisaineet ja solvolysointiaineet ja/tai liuottimet tai laimentimet ja reaktio-olosuhteet kuten lämpötila ja paine ja myös, jos tarpeellista suojakaasuja käytetään tässä mielessä vaikka sitä ei olisi erityisesti mainittu jäljempänä.

15

Funktionaalisesti modifioidut fosfonoryhmät, jotka voidaan muuttaa fosfonoksi menetelmävaihtoehdolla a), ovat esim. esterimuodossa, erityisesti kaavan $-P(=O)(OR)_2$ (IIa) mukaisessa diesterimuodossa, jossa kaavassa OR on eetteröity hydroksyyli, erityisesti alempialkoksi, alempialkanoyylioksi-alempialkoksi tai fenoksi tai α -fenyyli-alempialkoksi, joka on substituoimaton tai substituoitu alempialkyyllillä, alempialkoksilla, halogeenilla, trifluorimetyyllillä ja/tai hydroksyyllillä tai se on silyylioksisiryhmä kuten trialempialkyylisilyylioksi.

25

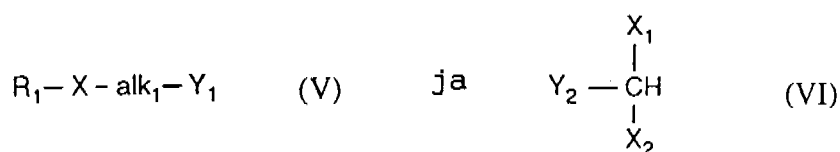
Funktionaalisesti modifioitujen fosfonoryhmien muuttaminen vapaiksi fosfonoryhmiksi tapahtuu tavanomaisella tavalla kuten hydrolyysillä, esim. mineraalihapon kuten suola- tai rikkihapon läsnäollessa noin 80 °C - noin 110 °C:n lämpötilassa, esim. kiehumislämpötilassa, tai muiden reaktiolla trialempialkyylihalogeenisilaanin kanssa, esim. trimetyylikloorisilaanin tai erityisesti trimetyylijodisilaanin tai trimetyylibromisilaanin kanssa, edullisesti metyleenikloridissa lämpötila-alueella noin 0 °C - noin 40 °C ja lopuksi suoritettavalla vesikäsitteilyllä. Kun kaavan II mukainen yhdiste on reagoinut tri-

30

35

alempialkyylihalogeenisilaanin kanssa, muodostuu silyloituneita välituotteita, joiden rakennetta ei vielä tarkkaan tunneta, ja jotka, kun ne trituroidaan vedellä tai vettä sisältävällä alkoholilla, muuttuvat kaavan I mukaisiksi difosfonihapoiksi.

Kaavan II mukaisia yhdisteitä, jotka toimivat lähtömaterialina menetelmävaihtoehdolle a), voidaan valmistaa kondensoimalla kaavojen V ja VI mukaiset yhdisteet,



- joissa kaavoissa toinen ryhmistä Y_1 ja Y_2 tarkoittaa reaktiivista esteröityä hydroksyyli ryhmää kuten halogeenia, erityisesti klooria, bromia tai jodia tai Y_1 :n kohdalla sulfonyylioksi ryhmää esim. alempialkaanisulfonyylioksi-, erityisesti metaanisulfonyylioksi ryhmää, mahdollisesti substituoitua bentseenisulfonyylioksi ryhmää, erityisesti bentseeni-, p-bromibentseeni- tai p-tolueenisulfonyylioksi ryhmää tai kaavan $R_1-X-alk_1-O-SO_2-O-alk_1-X-R_1$ mukaista sulfonyylioksi ryhmää ja toinen tarkoittaa kaavan $-N(R_2)-H$ (VII) mukaista ryhmää, tai Y_1 tarkoittaa kaavan $-N(R_2)-CH=O$ (VIII) mukaista ryhmää, jossa kaavassa formyyliryhmä on edullisesti funktionaalisesti modifioitu kuten asetalisoitu, esim. alempialkanolilla tai alempialkaanidiolilla, ja Y_2 on amino.
- Kaavan V mukaiset yhdisteet, jossa kaavassa Y_1 on reaktiivinen esteröity hydroksi tai ryhmä (VII), ja kaavan VI mukaiset yhdisteet, jossa kaavassa Y_2 on halogeeni, amino tai ryhmä (VII), ovat alalla tunnettuja. Kaavan V mukaisia yhdisteitä, jossa kaavassa Y_1 on ryhmä $-N(R_2)-CH=O$ (VIII), voidaan valmistaa esim. antamalla vastaavan kaavan $R_1-X-alk_1-NH_2$ (IX) mukaisen yhdisteen reagoida N,N-disubstituoidun formamidin, kuten N,N-dimetyyliformamidin

kanssa tai mieluiten sen asetaalin, kuten N,N-dimetyyli-formamidi-dialempialkyyli- tai alempialkyleeniasetaalin kanssa, erityisesti N,N-dimetyyliformamidi-dimetyyliasetaa-
 taalin kanssa.

5

Menetelmä (b): Käytetään edullisesti kaavan III mukaisen yhdisteen funktionaalista johdannaista.

10

Kaavan III mukaisen yhdisteen funktionaalinen johdannainen on edullisesti di-alempialkyyliasetaaali, erityisesti dimetyyliasetaaali.

Vaihtoehtoisesti reaktio voidaan suorittaa kondensoivan aineen läsnäollessa, esim. POCl_3 :n läsnäollessa.

15

Menetelmä (c): Reaktiivinen esteröity hydroksyyli-ryhmä Y_3 määritellään samoin kuin Y , Y_1 ja Y_2 yllä ja se on esim. halogeeni.

20

Menetelmän (c) mukainen muuttaminen tapahtuu yleisesti tunnetulla nukleofiilisen substituution avulla tapahtuvalla N-alkylointireaktiolla.

25

Menetelmät (b) ja (c) ovat samanlaisia kuin kaavan II mukaisten yhdisteiden valmistaminen kuvatun menetelmän (a) mukaisesti.

30

Menetelmän mukaisesti saatavia yhdisteitä voidaan muuttaa tunnetuin menetelmin toisiksi kaavan I mukaisiksi yhdisteiksi.

35

Siten monovalenttinen alifaattinen ryhmä R_2 voidaan liittää sellaisiin kaavan I mukaisiin yhdisteisiin, jossa kaavassa R_2 on vety, saattamalla yleisesti tunnetulla reaktiolla reagoimaan kaavan $\text{R}_2\text{-Y}$ (X) mukaisen reaktiivisen esterin kanssa, jossa kaavassa Y on reaktiivinen esteröity hydroksyyli, esim. halogeeniatomi kuten kloori,

- bromi tai jodi, tai sulfonyylioksiiryhmä, esim. metaani-sulfonyylioksi tai p-tolueenisulfonyylioksi, tai reaktiolla kaavan $R_2=O$ (Xa) mukaisen alifaattisen aldehydin tai ketonin kanssa. Reaktio oksoyhdisteiden kanssa (Xa)
- 5 tapahtuu esim. pelkistävän yhdisteen läsnäollessa, esim. alkalimetalliboorihydridin, esim. natriumsyanoboorihydridin kanssa katalyyttisellä hydrauksella tai muurahaishappokäsittelyllä. Edullisessa suoritussuodossa voidaan vastaava kaavan Ia mukainen yhdiste substituoida alempialkyyliiryhmällä R_2 pelkistävissä olosuhteissa alempialkanal-
- 10 lin, esim. formaldehydin ja muurahaishapon avulla.

- On myös mahdollista hapettaa kaavan I mukaiset yhdisteet, jossa kaavassa X on tioryhmä, yleisesti tunnetuilla menetelmillä vastaaviksi kaavan I mukaisiksi yhdisteiksi,
- 15 jolloin X on sulfinyyli tai sulfonyyli, esim. epäorgaanisella peroksidikäsittelyllä, esim. vetyperoksidilla, perrikkihapolla, tai orgaanisella peroksiyhdisteellä kuten perbentsoehapolla tai m-klooriperbentsoehapolla.

20

- On myös mahdollista liittää substituentteja kaavan I mukaisten yhdisteiden ryhmään R_1 , esimerkiksi alempialkyyliiryhmä reaktiolla alempialkyylihalidin kanssa alu-
- miniumtrikloridin läsnäollessa, alempialkoksi, esimerkik-
- 25 si nitraatiolla, pelkistämällä nitroriymä aminoriymäksi, diatsotoimalla aminoriymä ja käsittelemällä saatu diatsoniumsuola vastaavalla alempialkanolilla kuumassa, ja halogeeni, esimerkiksi kloori- tai bromikäsittelyllä, edullisestii Lewis-hapon läsnäollessa, esimerkiksi rauta-
- 30 III-kloridilla. On kuitenkin myös mahdollista korvata halogeeni trifluorimetyylillä, esimerkiksi käsittelemällä trifluorijodimetaanilla kuparijauheen tai kupari-I-jodidin läsnäollessa.

- 35 Riippuen lähtöaineista ja menetelmistä uudet yhdisteet voivat esiintyä jossain mahdollisessa isomeeriensä muodossa, esimerkiksi, riipuen asymmetristen hiiliatomien

määrästä, optisina isomeereinä, kuten enantiomeerin muodossa, kuten antipodeina tai diastereomeereinä tai niiden seoksina, kuten enantiomeerien seoksina, esimerkiksi rasemaatteina, diastereomeerien seoksina tai rasemaattien seoksina.

Saadut diastereomeerien seokset tai rasemaattien seokset voidaan erottaa puhtaiksi diastereomeereiksi tai vastavasti rasemaateiksi yleisesti tunnetuilla menetelmillä perustuen yhdisteiden fysikaalis-kemiallisiin eroihin, esimerkiksi kromatografisesti ja/tai jakokiteytyksellä. Saadut rasemaatit voidaan myös erotella optisiksi antipodeikseen tunnetuilla menetelmillä, esimerkiksi uudelleenkiteyttämällä optisesti aktiivisesta liuottimesta, mikrobien avulla antamalla kaavan I mukaisen yhdisteen reagoi-da optisesti aktiivisen emäksen tai optisesti aktiivisen alkoholin kanssa ja erottelemalla saadut diastereomeeriset esterit esimerkiksi niiden erilaisen liukoisuuden perusteella diastereomeereiksi, joista enantiomeerit voidaan vapauttaa sopivien yhdisteiden avulla. Kaavan I mukaiset rasemaatit voidaan myös erotella optisesti aktiivisen emäksen avulla diastereomeeristen suolojen seoksiksi ja erotella nämä seokset diastereomeereiksi, joista enantiomeerit voidaan vapauttaa tunnetuin menetelmin tapauskohtaisesti.

Esimerkkejä optisesti aktiivisista emäksistä, joita käytetään näihin tarkoituksiin, ovat optisesti aktiiviset alkaloidit, kuten kiniini, kinkoniini, brusiini ja vastaavat tai erityisesti α -fenyylietyyliamiini.

On myös mahdollista muuttaa saatavat suolanmuodostavat yhdisteet suoloiksi tunnetuin menetelmin esimerkiksi antamalla vapaan yhdisteen liuoksen reagoida sopivassa liuottimessa tai liuotinseoksessa sopivan emäksen tai sopivan ioninvaihtajan kanssa.

Saadut suolat voidaan muuttaa vapaiksi yhdisteiksi tunnetuin menetelmin esimerkiksi käsittelemällä hapolla, kuten mineraalihakolla, esimerkiksi suolahapolla.

- 5 Saadut suolat voidaan muuttaa muiksi suoloksi tunnetuin menetelmin esimerkiksi käsittelemällä sopivalla emäksellä, kuten natrium- tai kaliumhydroksidilla, ammoniakilla tai sopivalla amiinilla.
- 10 Kaavan I mukaiset yhdisteet, niiden suolat mukaanlukien, voivat esiintyä hydraattien muodossa tai sisältää kiteytykseen käytettyä liuotinta.

- 15 Koska uudet yhdisteet vapaassa muodossa ja suolojensa muodossa ovat hyvin samankaltaisia, se, mitä edellä ja jäljempänä mainitaan vapaista yhdisteistä tai niiden suoloista, pätee samoin myös vastaaviin suoloihin ja vapaisiin yhdisteisiin.

- 20 Keksinntö koskee myös niitä menetelmän toteutusmuotoja, joiden missä tahansa vaiheessa saatavia välituotteita käytetään lähtöaineina ja muut vaiheet toteutetaan, tai lähtömateriaalia käytetään suolan muodossa tai erityisesti valmistetaan reaktion mukaisissa olosuhteissa.

- 25 Uudet lähtöaineet, jotka on erityisesti kehitetty keksinnön mukaisten yhdisteiden valmistamista varten, ja erityisesti edellä erityisen edullisiksi mainittuihin kaavan I mukaisiin yhdisteisiin johtavat lähtöaineet, menetelmät niiden valmistamiseksi ja niiden käyttö välituotteina ovat myös keksinnön kohteena.

- 30 Kaavan I mukaista yhdistettä voidaan käyttää farmaseutissa valmistuksessa, jossa on terapeuttisesti tehokas määrä aktiivista yhdistettä, jossa valmistuksessa käytetään farmaseuttisesti hyväksyttäviä epäorgaanisia tai orgaanisia, kiinteitä tai nestemäisiä apuaineita, jolloin näitä

valmisteita voidaan käyttää enteraaliseen, kuten oraali-
seen, parenteraaliseen tai transdermaaliseen antoon.
Siten tabletit tai gelatiinikapselit voivat sisältää
aktiivisen yhdisteen lisäksi laimentimia, kuten laktoo-
5 sia, dekstroosia, sakkaroosia, mannitolia, sorbitolia tai
selluloosaa, ja/tai liukasteita kuten piidioksidia, talk-
kia, steariinihappoa tai sen suoloja kuten magnesiums-
tearaattia tai kalsiumstearaattia ja/tai polyetyleenigly-
kolia. Tabletit voivat sisältää myös sidosaineita kuten
10 esimerkiksi magnesiumaluminiumsilikaattia, tärkkelyksiä
kuten maissi-, vehnä-, tai arrowjuuritärkkelystä, gela-
tiinia, traganttia, metyyliiselluloosaa, natriumkarboksi-
metyyliiselluloosaa ja/tai polyvinyylipyrrolidonia ja
haluttaessa hajottimia, esimerkiksi tärkkelyksiä, agaria,
15 algiinihappoa tai sen suoloja, esimerkiksi natriumalgi-
naattia ja/tai kuohuseoksia tai absorbentteja, värejä,
makuaineita ja makeutusaineita. Kaavan I mukaisia yhdis-
teitä voidaan käyttää myös valmisteina, joita voidaan
annostella parenteraalisesti tai infuusioliuoksina. Täl-
20 laiset liuokset ovat mieluiten isotonisia vesiliuoksia
tai -suspensioita, jälkimmäiset voidaan valmistaa juuri
ennen käyttöä, esimerkiksi kylmäkuivatut valmisteet,
joissa on aktiivinen yhdiste yksinään tai yhdessä kanto-
aineen, kuten mannitolin kanssa. Farmaseuttiset valmis-
25 teet voidaan steriloida ja/tai ne voivat sisältää lisäai-
neita, esimerkiksi säilöntäaineita, stabilisaattoreita,
kosteuttavia aineita ja/tai emulgoivia aineita, liuotta-
via aineita, suoloja säätelemään osmoottista painetta
ja/tai puskureita. Esitetyt farmaseuttiset valmisteet,
30 jotka voivat haluttaessa sisältää muita farmaseuttisesti
aktiivisia yhdisteitä, valmistetaan tunnetuin menetelmin
esimerkiksi tavanomaisesti sekoittamalla, rakeistamalla,
päällystämällä, liuottamalla tai kylmäkuivaamalla, ja ne
sisältävät noin 0,1 % - 100 % aktiivista yhdistettä,
35 erityisesti noin 1 % - noin 50 %, kylmäkuivattujen val-
misteiden kyseessä ollessa jopa noin 100 %.

Parenteraalisesti annosteltavat valmisteet ovat pääasias-
sa vesiliukoisen aktiivisen yhdisteen vesiliuoksia, esi-
merkiksi vesiliukoisen, farmaseuttisesti hyväksyttävän
suolan liuoksena ja myös aktiivisen yhdisteen suspensiona
5 kuten öljymäisenä injektiosuspensiona, missä tapauksessa
käytetään lipofiilisiä liuottimia tai kantoaineita kuten
esimerkiksi rasvaöljyä, kuten seesamöljyä, tai synteet-
tisiä rasvaestereitä, esim. etyylioleaattia ja myös trig-
lyseridejä, tai vesiliukoisia injektiosuspensioita, jois-
10 sa on viskositeettia lisääviä aineita, esimerkiksi kar-
boksimeytyyliselluloosaa, sorbitolia ja/tai dekstraania ja
jos tarpeen niin stabilointiaineita.

Ihon läpi annosteltavat valmisteet sisältävät vaikuttavan
15 annoksen keksinnön mukaista yhdistettä kantoaineen kans-
sa. Edulliset kantoaineet sisältävät farmaseuttisesti
hyväksyttäviä liuottimia, jotka edistävät vaikuttavan
aineen imeytymistä ihon läpi. Tyypillisesti ihon läpi
annosteltavat valmisteet ovat laastarin muodossa, jossa
20 laastarissa on taustaosa, säiliö, jossa on vaikuttava
aine mahdollisesti yhdessä kantoaineen kanssa, mahdolli-
sesti annosnopeutta säätelevä kalvo, jonka säätelee vai-
kuttavan yhdisteen imeytymistä ihon läpi valvotusti ja
etukäteen lasketulla nopeudella pidemmän ajan kuluessa ja
25 välineet laastarin kiinnittämiseksi ihoon.

Keksintö kattaa myös hoitomenetelmät, joissa käytetään
kaavan I mukaisia yhdisteitä kalsiummetabolian häiriöiden
hoitoon mieluiten annostelemalla niitä farmaseuttisten
30 valmisteiden muodossa. Kaavan I mukaisten yhdisteiden
annosmäärä riippuu useista tekijöistä, kuten annosteluta-
vasta, kohteesta, iästä ja/tai yksilöllisistä ominaisuuksista.
Yksittäisannos sisältää esim. noin 0,01 - noin 0,1
mg, edullisesti 0,02 - 0,08 mg per kehon painokilo paren-
35 teraalisesti annosteltuna ja noin 0,2:sta noin 2,5
mg:aan, edullisesti 0,3 - 1,5 mg per kehon painokilo suun
kautta annosteltuna. Suositellut yksittäisannokset vaih-

televat siten noin 0,5:stä 5,0 mg:aan parenteraalisesti annosteltuna ja noin 10:stä 100 mg:aan suun kautta annosteltuna. Suun kautta annosteltavat päivittäisannokset vaihtelevat noin 0,25:stä noin 10 mg:aan per kilo lämmi-

5 verisillä eläimillä, joiden kehon paino on noin 70 kg, erityisesti noin 20:stä noin 500 mg:aan.

Seuraavat esimerkit kuvaavat keksintöä, lämpötilat on ilmoitettu celsiusasteina ja paineet mbaareina.

10

Esimerkki 1:

3,5 g (0,0073 mol) N-(3-fenoksiopropyyli)-N-metyyli-formamidinometaanidifosfonihapon tetraetyyliesteriä liuotetaan

15 30 ml:aan dikloorimetaania ja siihen lisätään 4,7 ml (0,036 mol) trimetyylibromisilaania. 72 tunnin, huoneenlämmössä, jälkeen liuotin poistetaan alipaineessa. Jäljelle jäänyt öljy liuotetaan lämpimään 95%:iseen vesipitoiseen metanoliin. Jäähdytettäessä saadaan N-(3-fenok-

20 sipropyyli)-N-metyyliformamidinometaanidifosfonihappoa, sp. 211-212°, (hajoo).

Lähtöaine voidaan saada seuraavasti:

16,5 g (0,1 mol) N-(3-fenoksiopropyyli)-N-metyyliamiinia

25 ja 15 ml (0,1 mol) N,N-dimetyyliformamidi-dimetyyliasetaaliala sekoitetaan 120°:ssa 18 tuntia. Vakuumitislauksella saadaan N-(3-fenoksiopropyyli)-N-metyyliformamididimetyyliasetaaliala, kp 64-67° (0,001 mbar).

30 2,43 g (0,008 mol) aminometyleenidifosfonihapon tetraetyyliesteriä ja 1,91 g (0,008 mol) N-(3-fenoksiopropyyli)-N-formamidi-dimetyyliasetaaliala liuotetaan 30 ml:aan tetrahydrofuraania ja sekoitetaan palautusjäähdyttään 5 tunnin ajan. Kun liuotin poistetaan vakuumissa, saadaan

35 raakaa N-(3-fenoksiopropyyli)-N-metyyliformamidinometaanidifosfonihapon tetraetyyliesteriä, jota voidaan käyttää edelleen ilman lisäpuhdistusta.

Esimerkki 2:

4,0 g (0,008 mol) N-(2-fenyylitioetyyli)-N-metyyliformamidinometaanidifosfonihapon tetraetyyliesteriä liuotetaan 30 ml:aan dikloorimetaania ja lisätään 5,2 ml (0,040 mol) trimetyyllibromisilaania. 72 tunnin jälkeen, huoneenlämmössä, liuotin poistetaan alipaineessa. Jäljelle jäänyt öljy liuotetaan lämpimään 95%:iseen vesipitoiseen metanoliin. Jäähdytettäessä saadaan N-(2-fenyylitioetyyli)-N-metyyliformamidinometaanidifosfonihappoa, sp. 215-216° (hajoaa).

Lähtöaine voidaan saada seuraavasti:

8,0 g (0,048 mol) N-(2-fenyylitioetyyli)-N-metyyliamiinia ja 7,0 ml (0,048 mol) N,N-dimetyyliformamidinodimetyyliasettaalia sekoitetaan 120°:ssa 18 tunnin ajan. Vakuutislauksella saadaan N-(2-fenyylitioetyyli)-N-metyyliformamidi-dimetyyliasettaalia, kp. 85-89° (0,001 mbar).

2,43 g (0,008 mol) aminometyleenidifosfonihapon tetraetyyliesteriä ja 1,93 g (0,008 mol) N-(2-fenyylitioetyyli)-N-metyyliformamidi-dimetyyliasettaalia liuotetaan 30 ml:aan tetrahydrofuraania ja sekoiteaan palautusjäähdyttään 5 tunnin ajan. Kun liuotin poistetaan alipaineessa, saadaan raakaa N-(2-fenyylitioetyyli)-N-metyyliformamidinometaanidifosfonihapon tetraetyyliesteriä, jota voidaan käyttää edelleen puhdistamatta.

Esimerkki 3:

2,9 g (0,0065 mol) N-(2-fenyylitioetyyli)-N-metyyliformamidinometaanidifosfonihapon tetraetyyliesteriä liuotetaan 30 ml:aan dikloorimetaania ja lisätään 4,2 ml (0,0325 mol) trimetyyllibromisilaania. 72 tunnin jälkeen, huoneenlämmössä, liuotin poistetaan alipaineessa. Jäljelle jäänyt öljy liuotetaan lämpimään 95%:iseen vesipitoiseen me-

tanoliin. Jäähdytettäessä saadaan N-(2-fenyylietyyli)-N-metyyliformamidinometaanidifosfonihappoa, sp. 223-224° (hajoaa).

5 Lähtöaine voidaan saada seuraavasti:

6,76 g (0,050 mol) N-(2-fenyylietyyli)-N-metyyliamiinia ja 7,4 ml (0,050 mol) N,N-dimetyyliformamidi-dimetyyliasettaalia sekoitetaan palautusjäähdyttäen 120°:ssa 18
10 tunnin ajan. Tislataan alipaineella, jolloin saadaan N-(2-fenyylietyyli)-N-metyyliformamidi-dimetyyliasettaalia, kp. 52-54° (0,001 mbar).

3,03 g (0,01 mol) aminometyleenidifosfonihapon tetraetyyliesteriä ja 2,1 g (0,01 mol) N-(2-fenyylietyyli)-N-metyyliformamidi-dimetyyliasettaalia liuotetaan 30 ml:aan tetrahydrofuraania ja sekoitetaan palautusjäähdyttäen 5
15 tunnin ajan. Kun liuotin poistetaan alipaineessa, saadaan raakaa N-(2-fenyylietyyli)-N-metyyliformamidinometaanidifosfonihapon tetraetyyliesteriä, jota voidaan käyttää
20 edelleen ilman puhdistusta.

Esimerkki 4:

3,0 g (0,0068 mol) N-(3-fenoksiopropyyli)aminometaanidifosfonihapon tetraetyyliesteriä liuotetaan 20 ml:aan dikloorimetania ja lisätään 4,4 ml (0,0343 mol) trimetyyllibromisilaania. 72 tunnin kuluttua, huoneenlämmössä,
25 liuotin poistetaan alipaineessa. Saatu öljy liuotetaan lämpimään 95%:iseen vesipitoiseen metanoliin. Jäähdytettäessä saadaan N-(3-fenoksiopropyyli)aminometaanidifosfonihappoa, sp. 226-228° (hajoaa).
30

Lähtömateriaali voidaan saada seuraavasti:

35

3,03 g (0,01 mol) aminometyleenidifosfonihapon tetraetyyliesteriä, 2,3 g (0,01 mol) 3-fenoksiopropyylibromidia ja

1,4 g (0,01 mol) kaliumkarbonaattia liuotetaan 50 ml:aan dioksaania ja sekoitetaan palautusjäähdyttään 24 tunnin ajan. Pääosa liuottimesta tislataan pois ja jäännös erotellaan vesi- ja etyyliasetaattifaaseihin. Orgaaninen

- 5 kerros erotetaan ja pestään vedellä, kuivataan natriumsulfaatin päällä ja haihdutetaan kuiviin, jolloin saadaan raakaa N-(3-fenoksipropyyli)aminometaanidifosfonihapon tetraetyyliesteriä, jota voidaan käyttää edelleen ilman puhdistusta.

10

Esimerkki 5:

Seuraavat yhdisteet voidaan valmistaa esimerkeissä 1-4 esitetyin menetelmin:

- 15 a) N-[3-(4-kloorifenoksi)propyyli]-N-metyyliformamidinometaanidifosfonihappo, sp. 204-205°;
 b) N-[3-(4-metyylifenoksi)propyyli]-N-metyyliformamidinometaanidifosfonihappo; ja
 c) N-[3-(4-metoksifenoksi)propyyli]-N-metyyliformamidinometaanidifosfonihappo.
 20

Esimerkki 6:

- 4,7 g (0,0084 mol) N-[3-(4-kloorifenoksi)propyyli]-N-metyyliformamidinometaanidifosfonihapon tetraetyyliesteriä liuotetaan 30 ml:aan dikloorimetaania ja lisätään 5,5 ml (0,042 mol) trimetyylibromisilaania. 72 tunnin kuluttua, huoneenlämmössä, liuotin poistetaan alipaineessa. Jäljelle jäänyt öljy liuotetaan lämpimään 95%:iseen vesipitoiseen metanoliin. Jäähdytettäessä saadaan N-[3-(4-kloorifenoksi)propyyli]N-metyyliformamidinometaanidifosfonihappoa, sp 204-205° (hajooa).
 25
 30

Lähtöaine valmistetaan seuraavasti:

35

4,0 g (0,02 mol) N-[3-(4-kloorifenoksi)propyyli]-N-metyyliamiinia ja 3,0 ml (0,02 mol) N,N-dimetyyliformamidin

dimetyyliasettaalia sekoitetaan 120°:ssa 18 tunnin ajan. Vakuumitislauksen jälkeen saadaan N-[3-(4-kloorifenoksi)propyyli]-N-metyyliformamidin dimetyyliasettaalia, kp 92° (0,005 mbar).

5

2,54 g (0,0084 mol) aminometyleenidifosfonihapon tetra-
etyyliesteriä ja 2,30 g (0,0084 mol) N-[3-(4-kloorifenok-
si)propyyli]-N-metyyliformamidin dimetyyliasettaalia liuo-
tetaan 30 ml:aan tetrahydrofuraania ja sekoitetaan palau-
tusjäähdyttään 5 tunnin ajan. Kun liuotin poistetaan
alipaineessa, saadaan raakaa N-[3-(4-kloorifenoksi)pro-
pyyli]-N-metyyliformamidinometaanidifosfonihapon tetra-
etyyliesteriä, jota voidaan käyttää edelleen ilman puh-
distusta.

15

Esimerkki 7: Tabletit, jotka sisältävät kukin 50 mg N-(3-
fenoksi-propyyli)-N-metyyliformamidinometaanidifosfonihap-
poa tai sen suolaa, esimerkiksi dinatriumsuolaa, voidaan
valmistaa seuraavasti:

20

Koostumus (10 000 tablettia)

Aktiiviaine	500,0 g
Laktoosi	500,0 g
Perunatärkkelys	325,0 g
25 Gelatiini	8,0 g
Talkki	60,0 g
Magnesiumstearaatti	10,0 g
Piidioksidi (hienojakoinen)	20,0 g
Etanoli	q.s

30

Aktiiviaine sekoitetaan laktoosin ja 292 g:n kanssa pe-
runatärkkelystä ja seos kostutetaan gelatiinin etanoli-
liuoksella ja rakeistetaan siivilällä. Kun rakeet ovat
kuivuneet, loppu perunatärkkelyksestä, magnesiumstearaat-
ti ja piidioksidi sekoitetaan rakeisiin ja saatu seos
35 puristetaan tableteiksi, jotka painavat 145 mg ja sisäl-
tävät 50,0 mg aktiivista yhdistettä, jotka tabletit voi-

daan haluttaessa jakaa pienemmiksi murtourien avulla, jolloin saavutetaan tarkempi annostus.

Esimerkki 8: Lakkatabletit, jotka sisältävät kukin 100 mg N-(3-fenoksiopropyyli)-N-metyyliformamidinometaanidifosfoni-happoa tai sen suolaa, esimerkiksi dinatriumsuolaa, voidaan valmistaa seuraavasti:

Koostumus (1000 lakkatablettia)

10

Aktiiviaine	100,0 g
Laktoosi	100,0 g
Maissitärkkelys	70,0 g
Talkki	8,5 g
15 Kalsiumstearaatti	1,5 g
Hydroksipropyloosi	2,36 g
Sellakka	0,64 g
Vesi	q.s.
Metyleenikloridi	q.s.

20

Aktiiviaine, laktoosi ja 40 g maissitärkkelyksestä sekoitetaan ja kostutetaan pastalla, joka on valmistettu (kuumentamalla) 15 g:sta maissitärkkelystä ja vettä, ja rakeistetaan. Rakeet kuivataan ja loput maissitärkkelyksestä, talkki ja kalsiumstearaatti lisätään ja sekoitetaan rakeiden kanssa. Seos puristetaan tableteiksi, joiden paino on 280 mg, ja saadut tabletit pinnoitetaan hydroksipropyylimetyyliselluloosan ja sellakan metyleenikloridiliuoksella, lakkatablettien lopullinen paino on 283 mg.

30

Esimerkki 9: Kovat gelatiinikapselit, jotka sisältävät 100 mg aktiivianetta, esimerkiksi N-(3-fenoksiopropyyli)-N-metyyliformamidinometaanidifosfoni-happoa tai sen suolaa, esimerkiksi dinatriumsuolaa, voidaan valmistaa seuraavasti:

35

Koostumus (1000 kapselia)

	Aktiiviaine	100,0 g
	Mikrokiteinen selluloosa	30,0 g
5	Natriumlauryylisulfaatti	2,0 g
	Magnesiumstearaatti	8,0 g

- Käyttämällä 0,2 mm:n seulaa natriumlauryylisulfaatti puristetaan kylmäkuivatun aktiiviaineen päälle. Nämä
- 10 kaksi sekoitetaan välittömästi. Tämän jälkeen mikrokitei-
- nen selluloosa puristetaan saadun seoksen päälle 0,9 mm:n seulan läpi. Saatua seosta sekoitetaan välittömästi 10 min. ajan. Lopuksi lisätään magnesiumstearaatti puris-
- 15 tamalla se 0,8 mm:n seulan läpi. 3 min. sekoituksen jäl-
- keen 390 mg saatua seosta kapseloidaan koviin, 0-koon gelatiinikapseleihin.

- Esimerkki 10: 0,2%:inen N-(3-fenoksiopropyyli)-N-metyyli-
- formamidinometaanidifosfonihapon tai sen suolojen, esi-
- 20 merkiksi dinatriumsuolan, injektio- tai infuusioneste voidaan valmistaa seuraavasti:

Koostumus (1000 ampullia)

25	Aktiiviaine	5,0 g
	Natriumkloridi	22,5 g
	Fosfaattipuskuri, pH 7,4	300,0 g
	Deionisoitu vesi ad.	2500,0 ml

- 30 Aktiiviaine liuotetaan 1000 ml:aan vettä ja liuos suoda-
- tetaan mikrosuodattimen läpi. Lisätään puskuriliuos ja
- lisätään vettä 2500 ml:ksi. Annosyksiköt valmistetaan
- täyttämällä 1,0 tai 2,5 ml lasi- tai muoviampulleihin,
- 35 jotka sisältävät 2,0 tai vastaavasti 5,0 mg aktiiviatinet-
- ta.

Esimerkki 11: Farmaseuttiset valmisteet, jotka sisältävät jotain muuta kaavan I mukaista esimerkeissä 2 - 6 esitettyä yhdistettä voidaan myös valmistaa samoin kuin esimerkeissä 7 -10 on esitetty.

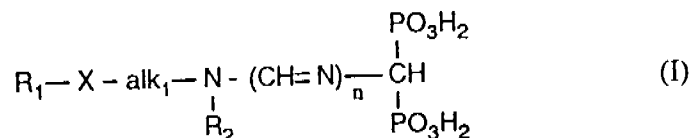
1
2
3
4
5
6
7

8
9
10
11
12
13

Patenttivaatimukset

1. Menetelmä N-substituoidun aminometaanidifosfonihapon valmistamiseksi, jolla on kaava I

5

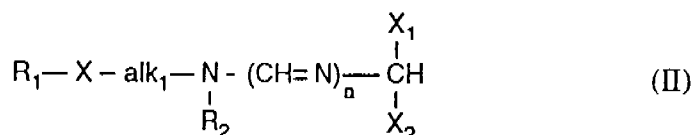


10

jossa kaavassa R_1 on aromaattinen ryhmä, X on oksi, tio, sulfinyyli tai sulfonyyli tai kovalenttinen sidos, alk_1 tarkoittaa divalenttista alifaattista ryhmää, R_2 on vety tai monovalenttinen alifaattinen ryhmä, n on 1, tai, 15 mikäli X on oksi, tio, sulfinyyli tai sulfonyyli, voi n olla myös nolla, tai niiden suolan valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että

a) kaavan II mukaisessa yhdisteessä

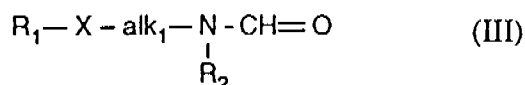
20



25 jossa kaavassa R_1 , n, X, alk_1 , R_2 ja alk_2 ovat kuten edellä on määritelty, X_1 on funktionaalisesti modifioitu fosfonoryhmä ja X_2 on vapaa tai funktionaalisesti modifioitu fosfonoryhmä, muutetaan funktionaalisesti modifioitu fosfonoryhmä X_1 ja, jos tarkoituksenmukaista, X_2 vapaaksi 30 fosfonoryhmäksi, tai

b) kaavan I mukaisen yhdisteen tuottamiseksi, jossa kaavassa n on 1, saatetaan kaavan III mukainen yhdiste,

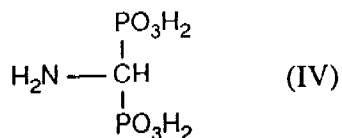
35



jossa kaavassa R_1 , X, alk_1 ja R_2 ovat kuten kaavan I koh-

dalla on määritelty, tai sen funktionaalinen johdannainen, reagoimaan kaavan IV mukaisen yhdisteen kanssa,

5



10 tai sen sopivan suolan kanssa; tai

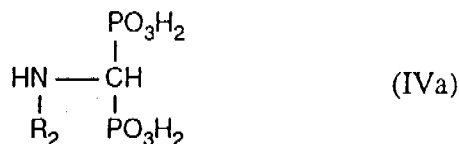
c) kaavan I mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa n on 0, saatetaan kaavan IIIa mukainen yhdiste,

15



jossa kaavassa R_1 , X ja alk_1 ovat kuten kaavan I kohdalla on määritelty ja Y_3 on reaktiivinen esteröity hydroksyyli, reagoimaan kaavan IVa mukaisen yhdisteen kanssa,

20



25 jossa kaavassa R_2 on kuten kaavan I kohdalla on määritelty, tai sen sopivan suolan kanssa; ja haluttaessa muutetaan saatu yhdiste toiseksi kaavan I mukaiseksi yhdisteeksi, erotetaan menetelmän mukaisesti saatujen isomeerien seos komponenteikseen ja eristetään erityisesti
30 haluttu isomeeri ja/tai muutetaan menetelmän mukaisesti saatu vapaa yhdiste suolaksi tai muutetaan menetelmän mukaisesti saatu suola vastaavaksi vapaaksi yhdisteeksi.

35

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä kaavan I mukaisen yhdisteen tai sen suolan valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että R_1 on fenyyli- tai naftyyli-ryhmä, joka ryhmä on joko substituoimaton tai mono-, di-

tai trisubstituoitu alempialkyyllillä, alempialkoksilla, alempialkyleenidioksilla, hydroksyyllillä, halogeenilla tai trifluorimetyyllillä, X on oksi, tio, sulfinyyli, sulfonyyli tai kovalenttinen sidos, alk_1 on alempialkyleeni, R_2 on vety, alempialkyyli tai alempialkenyyli, n on 1, tai jos X on oksi, tio, sulfinyyli tai sulfonyyli, n voi olla myös nolla.

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä kaavan I mukaisen yhdisteen tai sen suolan valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että R_1 on fenyyli-ryhmä, joka on substituoimaton tai mono- tai disubstituoitu C_1 - C_4 -alkyyllillä, C_1 - C_4 -alkoksilla, C_1 - C_4 -alkyleenidioksilla, hydroksyyllillä, halogeenilla tai trifluorimetyyllillä, X on oksi, tio, sulfonyyli tai kovalenttinen sidos, alk_1 on C_2 - C_6 -alkyleeni, R_2 on vety tai C_1 - C_4 -alkyyli, n on 1 tai jos X on oksi, tio tai sulfonyyli, voi n olla myös 0.

4. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä kaavan I mukaisen yhdisteen tai sen suolan valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että R_1 on fenyyli-ryhmä, joka on substituoimaton tai substituoitu C_1 - C_4 -alkyyllillä, C_1 - C_4 -alkoksilla, hydroksyyllillä, halogeenilla tai trifluorimetyyllillä, X on oksi, tio tai sulfonyyli tai kovalenttinen sidos, alk_1 on C_2 - C_4 -alkyleeni, R_2 on vety tai C_1 - C_4 -alkyyli, n on 1 tai jos X on oksi tai tio, voi n olla myös 0.

5. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä kaavan I mukaisen yhdisteen tai sen suolan valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että R_1 on fenyyli-ryhmä, joka on substituoimaton tai substituoitu C_1 - C_4 -alkyyllillä, C_1 - C_4 -alkoksilla, hydroksyyllillä tai halogeenilla, X on oksi tai tio, alk_1 on C_2 - C_4 -alkyleeni, R_2 on vety tai C_1 - C_3 -alkyyli ja n on 1.

6. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan N-(2-fenoksi-propyy-

li)-N-metyyliformamidinometaanidifosfonihappo tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola.

5 7. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n -
n e t t u siitä, että valmistetaan N-(2-fenyylitioetyy-
li)-N-metyyliformamidinometaanidifosfonihappo tai sen
farmaseuttisesti hyväksyttävä suola.

10 8. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n -
n e t t u siitä, että valmistetaan N-(3-fenoksipropyy-
li)aminometaanidifosfonihappo tai sen farmaseuttisesti
hyväksyttävä suola.

15 9. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n -
n e t t u siitä, että valmistetaan N-[-3-(4-kloorifenok-
si)propyyli]-N-metyyliformamidinometaanidifosfonihappo
tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola.

20 10. Menetelmä farmaseuttisen koostumuksen valmistamiseksi,
si, t u n n e t t u siitä, että se sisältää jonkin
patenttivaatimuksista 1 - 9 mukaisesti saatua yhdistettä.

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50

HAKEMUSNUMERO	LUOKITUS
923797	C07F 9/38
☐ jatkuu kääntöpuolella	

TUTKITTU AINEISTO	
Patenttivirastojen julkaisut FI, SE, NO, DK, DE, CH, EP, WO, GB, US	
C07F 9/38	
☐ jatkuu kääntöpuolella	
Muu aineisto	
EP, US viitejulkaisut	
☐ jatkuu kääntöpuolella	

VIITEJULKAISUT		
Kategoria*)	Julkaisun tunnistetiedot	Koskee vaatimuksia
	FI-A-913067 (C07F 9/38) (PL 28, 2. mom = 2)	
	FI-C-87653 (C07F 9/6506)	
	EP-A2-88359 (C07F 9/38)	
☐ jatkuu kääntöpuolella		
*) X Patentoitavuuden kannalta merkittävä julkaisu yksinään tarkasteltuna Y Patentoitavuuden kannalta merkittävä julkaisu, kun otetaan huomioon tämä ja yksi tai useampi samaan kategoriaan kuuluva julkaisu A Yleistä tekniikan tasoa edustava julkaisu, ei kuitenkaan patentoitavuuden este		
Päiväys	Tutkija	
25.2.1998	Matti Harti	