

(19) HU

MAGYAR
NÉPKÖZTÁRSASÁGORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATALSZABADALMI
LEÍRÁS

(11) 184 813

A bejelentés napja: (22) 80. 08. 11.

(21) (1998/80)

A bejelentés elsőbbsége: (33) GB

(32) 79.09. 25.

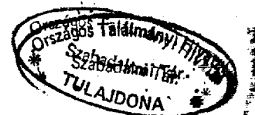
(31) (7933157)

A közzététel napja: (41) (42) 84. 02. 28.

Megjelent: (45) 87. 05. 15.

Nemzetközi
osztályjelzet:
(51) NSZO₃

C 07 F 9/40



Feltaláló(k): (72)

Bentzen Craig L. biokémikus, Genf, Nguyen Mong Lan, vegyész,
Vaud, Niesor Eric, biológus, Vaud, CH

Szabadalmas: (73)

SYMPHAR S. A., Genf, CH

(54)

ELJÁRÁS DIFOSZFONÁT-SZÁRMAZÉKOK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

(57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás az (I) általános képletű új difoszfónátok előállítására. Az (I) általános képletben R és R', melyek azonosak vagy eltérők lehetnek, metil-, etil-, propil- vagy butilcsoportot jelentenek; A jelentése terc-butil-csoport, Y-C₆H₄-, Y-C₆H₄-O-C(CH₃)₂-, Y-C₆H₄-C(CH₃)₂-, Y-C₆H₄-O-C₆H₄-, Y-C₆H₄-(CH₂)_n- vagy Y-C₆H₄-O-(CH₂)_n- csoport, ahol n 1-től 5-ig terjedő egész számot jelent, Y jelentése pedig hidrogénatom, metilcsoport, metoxycsoport vagy halogénatom.

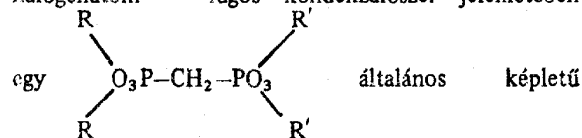
Azokat az (I) általános képletű vegyületeket, amelyek képletében X hidroxilcsoportot jelent, és m értéke 0,

úgy állítjuk elő, hogy egy A-CO-PO₃ általános kép-

letű dialkil-aril-foszfónátot katalitikus mennyiségű bázis jelenlétében egy HP(O)(OR')₂ általános képletű dialkil-foszfittal reagáltatunk. Ha a bázis mennyisége eléri a reagensek mennyiségének 80-100 %-át, akkor ily módon olyan (I) általános képletű vegyületek állíthatók elők, amelyek képletében X jelentése hidrogénatom, m értéke pedig 1.

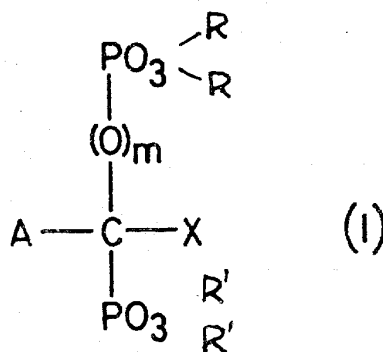
Azokat az (I) általános képletű geminális-difoszfónátokat, amelyek képletében X jelentése hidrogénatom, m értéke pedig 0, úgy állítják elő, hogy egy

A-Z általános képletű aralkil-halogenidet - Z jelentése halogénatom - lúgos kondenzálószer jelenlétében



tetraalkil-metilén-difoszfónáttal reagáltatunk.

A találmány szerinti eljárással előállított (I) általános képletű difoszfónát-származékok gyógyászati készítményekben mint antiatherogén szerek használhatók fel.



A találmány tárgya eljárás új difoszfónát-származékok, pontosabban meghatározva hidroxidifoszfónátok, foszfono-foszfátok és geminális-difoszfónátok előállítására. Az előállított vegyületek humán szív és érrendszeri betegségek kezelésére használhatók fel antiatherogén készítményekben.

Az elmúlt néhány évben kísérleteket folytattak közönséges hipolipidémiás szerekkel, így klorofibráttal a szívkoszorúérrel kapcsolatos betegségek megelőzésére. Legújabbban ezeknek a kísérleteknek az eredményei kérdéssé tették e vegyületek gyógyászati hatékonyságát (például lásd: New Engl. J. Med., 296, 1185–1190 [1970]; Atherosclerosis Rev., 2, 113–153 [1977]; The Lancet 8100, 1131–1132 [1978]; és Brit. Med. J., 6152, 1585 [1978]).

A vegyületekkel szemben támasztott kíváncsi az, hogy a koleszterintartalmat nemcsak a vérben – mint a legtöbb közönséges hipolipidémiás szer –, hanem közvetlenül a szövetekben is gyorsan és hatékonyan csökkentse.

Ezért a feltalálók vizsgálatokat végeztek difoszfono-vegyületekkel, és úgy találták, hogy az (I) általános képlettel jellemezhető difoszfónátok antiatherogén szerekként figyelemre méltó hatással rendelkeznek, képesek módosítani a lipoprotein profilokat a nagy sűrűségű lipoproteinek javára, valamint képesek közvetlenül kivonni a koleszterint a különböző szövetekből.

Az (I) általános képletben X jelentése hidrogénatom vagy hidroxilcsoport; R és R', melyek azonosak vagy eltérők lehetnek, metil-, etil-, propil- vagy butilcsoportot jelentenek; m értéke 0 vagy 1; A jelentése pedig (VIII), (IX), (X), (XI), (XII), (XIII) vagy (XIV) általános képletű csoport, ahol n 1-től 5-ig terjedő egész számot, Y pedig hidrogénatomot, metil- vagy metoxycsoportot vagy halogénatomot, különösen klór- vagy fluoratomot jelent, azzal a kikötéssel, hogy ha R és R' jelentése metilcsoport, m értéke 0 és X jelentése hidrogénatom, vagy ha R és R' jelentése etilcsoport, m értéke 0 és X jelentése hidrogénatom vagy hidroxilcsoport, akkor A jelentése csak fenilcsoporttól eltérő lehet, továbbá, ha R és R' jelentése etilcsoport, m értéke 0 és X jelentése hidrogénatom, akkor A jelentése csak benzil- vagy alkil-fenil-csoporttól eltérő lehet, és ha R és R' jelentése alkilcsoport, m értéke 0 és X jelentése hidroxilcsoport, akkor A jelentése csak (VIII) képletű csoporttól eltérő lehet.

Tetrametil- és tetraetil-fenil-metán-difoszfónátok és fenil-metán-difoszfonsav előállítási eljárását ismerteti a 3 463 835 sz. amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás. Tetraetil-benzil-metilén-difoszfónát előállítását ismerteti az 1 394 386 sz. francia szabadalmi leírás, és tetraetil-fenil-hidroxidifoszfónát előállítását ismerteti a 3 982 676 sz. amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás.

A koleszterin szövetekből való eltávolításának képessége alkalmassá teszi e vegyületeket a rendellenes koleszterin-szintézisből, -anyagcseréből és -lerakódásból eredő vagy ezek által kiváltott betegségek kezelésére. Például a szív és érrendszeri megbetegedések általában azok, amelyek kapcsolatban állnak a koleszterinnek az artériafalakon való lerakódásával (Atheromas), az örökletes hiperkoleszterinémiával, a koleszterinnek a szubkután szövetekben való lerakódásával (Xanthomatosis), az epékővel (kicsapódott koleszterin), a meggyengült koleszterin-anyagcseréjű rákos szövetekkel és a koleszterinben gazdag hiperszenzitív vérelemek által előidézett trombózissal (Shattil, S. J. és munkatársai, The Journal of Clinical Investigation, 55, 636–643 [1975]).

Minthogy a koleszterin a szteroid hormonok (férfi és női szex hormonok és kortikoszteroidok) prekursora, ezeknek a hormonoknak a rendellenes szintézise ilyen vegyületek felhasználásával szabályozható. Jelenleg kísérletek folynak a foszfónátoknak a fent ismertetett területen való esetleges alkalmazására. Ezeknek az (I) általános képletű vegyületeknek némelyike az elmondottakon kívül mint hipoglükémiás szerek is hatékonyak.

Az (I) általános képletű difoszfónát-származékok a vegyületek következő három típusába sorolhatók: hidroxidifoszfónátok (Ic). Az (Ia), (Ib) és (Ic) általános képletekben A, R és R' jelentése megegyezik a fentiekben megadottakkal.

A találmány értelmében az (Ia) és (Ib) általános képletű vegyületek azonos kiindulási anyagból könnyen előállíthatók oly módon, hogy egy (II) általános képletű dialkil-acil-foszfónátot bázis, előnyösen valamilyen amin jelenlétében egy (III) általános képletű dialkil-foszfónátal reagáltatunk. A reakció lefolyása az alkalmazott bázis mennyiségének a változtatásával szabályozható. Így a bázist – például di-n-butil-amin – katalitikus mennyiségben (körülbelül 5 mol%) alkalmazva hidroxidifoszfónát-vegyületeket (Ia) kapunk, míg ugyanazon bázist körülbelül 80–100 mol%-os mennyiségben használva foszfono-foszfátokat (Ib) kapunk. A két esetet az 1. reakcióegyenlet szemlélteti. A kiindulási anyagként használt (II) általános képletű dialkil-acil-foszfónátok ismert vegyületek, és közismert eljárással – azaz egy sav-halogenid és egy trialkil-foszfónát reagáltatásával – a 2. reakcióegyenlet szerinti szintetizálhatók.

Az eljárás előnye abban rejlik, hogy míg a kiindulási anyagok (acil-foszfónátok, dialkil-foszfónátok, bázis) hideg éterben oldhatók, addig a kapott (Ia) vagy (Ib) általános képletű vegyületek nem oldhatók, így szűrésrel kényelmesen eltávolíthatók a reakcióelegyből. Ez lehetővé teszi azt, hogy a kapott vegyületeket egy lépésben átkristályosítással tisztítva analitikai tisztaságú terméket kapjunk. Ezért a találmány szerinti eljárásban oldószerként előnyösen körülbelül 0 °C-os étert használunk. Bizonyos esetekben az éterhez kis mennyiségű metilén-kloridot adhatunk.

Az (Ia) és (Ib) általános képletű vegyületek szerkezete az IR, illetve NMR szinképek felvételével meggyőzően igazolható. Mindegyik hidroxidifoszfónát-vegyületnél (Ia) megfigyelhető egy abszorpció 3260–3300 cm⁻¹-nél (hidroxilcsoportra jellemző), míg ez a csúcs a foszfono-foszfónátok (Ib) mindegyikének a szinképből hiányzik. A vegyületek mindkét csoportja (Ia és Ib) erős foszfónát abszorpciókat mutatott 1260 cm⁻¹ (P=O csoportra jellemző) és 1060 cm⁻¹ (P–O–C csoportra jellemző) értékek körül.

A találmány értelmében az (Ic) általános képletű geminális-difoszfónát-vegyületeket úgy állítjuk elő, hogy egy A–Z általános képletű aralkil-halogenidet magas hőmérsékleten (körülbelül 120 °C-on) és lúgos kondenzálószer jelenlétében egy V általános képletű tetraalkil-metilén-difoszfónáttal reagáltatunk. Az A–Z általános képletben A jelentése megegyezik a fentiekben megadottakkal és Z jelentése halogénatom, előnyösen bróm-, vagy klóratom, míg az (V) általános képletben R és R' jelentése megegyezik a fentiekben megadottakkal. A reakciót a 3. reakcióegyenlet szemlélteti. A reakcióhoz többféle bázis felhasználható, például fém nátrium, fém kálium, nátrium-amid és nátrium-hidrid, melyek közül legelőnyösebb a nátrium-hidrid.

A kiindulási anyagokként használt (V) általános képletű tetraalkil-metilén-difoszfónátok a Monatshefte

Chemie, 81, 202 (1950) szakirodalmi helyen ismertették szerint állíthatók elő a 4. reakcióegyenletnek megfelelően.

Az (V') általános képletű tetraalkil-metilén-difosfonát-nátrium-sók – amelyek igen jól oldódnak a használt oldószerekben (például toluolban és tetrahidrofuranban) – a találmány szerinti eljárásban szintén alkalmazhatók kiindulási anyagokként, ezek közül is különösen azok, amelyek képletében R és R' metilcsoportnál nagyobb alkilcsoportot – azaz etilcsoportot, izopropilcsoportot stb. – képvisel.

A tetrametil-geminális-difosfonátok – vagyis azok az (Ic) általános képletű vegyületek, amelyek képletében $R=R'$ metilcsoport – előnyösen úgy szintetizálhatók, hogy a (VII) képletű trimetil-ortoformiátot egy (VI) általános képletű geminális-difoszfonsavval reagáltatjuk. Az utóbbi vegyületet alkilcsoportként metilcsoporttól eltérő alkilcsoportot tartalmazó tetraalkil-geminális-difosfonátok hidrolízisével állítjuk elő. A folyamatot az 5. reakcióegyenlet szemlélteti (a reakciósorozat kiindulási vegyületében $R \neq CH_3$ és $R' \neq CH_3$, míg a reakciósorozat termékében $R=R'=CH_3$).

A találmány szerinti eljárással kapott (Ic) általános képletű geminális-difosfonátok szerkezete az IR, tömeg NMR színeképek felvételével egyértelműen megállapítható. A geminális-difosfonát-észterek tisztaságát gázkromatográfiás eljárással vizsgáltuk (3 % SE 30 oszlop, 150×3 mm). SE 30: dimetil-szilikongyanta, SUPELCO, INC., USA gyártmánya.

A találmány szerinti eljárást az alábbiakban példák-kal mutatjuk be. Az 1–8. példa néhány, (I) általános képletű difosfonát-származék előállítására vonatkozik.

1. példa

Tetrametil-1-(klór-fenil)-metán-1-hidroxi-1,1-difosfonát (4 vegyület) előállítása

A vegyület előállítását D. A. Nicholson és H. Vaughn módszerének adaptálásával (Journal of Organic Chemistry, 36, 3843 [1971]) végeztük el.

4,40 g (40 mmól) dimetil-foszfónátot és 0,24 g (2 mmól) di-n-butil-amint feloldottunk 90 ml éterben, majd a kapott oldatot lehűtöttük 0 °C-ra. Gyors keverés közben hozzátéptettünk 9,96 g (40 mmól) dimetil-p-klór-benzoil-foszfónátot, melyet a Journal of American Chemical Society, 86, 3862 (1964) szakirodalmi helyen ismertettett módszerrel állítottunk elő. Majdnem azonnal egy fehér színű szilárd anyag vált ki. Az elegyet 1 órán át kevertük 0 °C-on, majd leszűrve 13,0 g (36 mmól) cím szerinti terméket kaptunk.

A nyerstermék tisztítás céljából szobahőmérsékleten feloldottuk acetonban, majd étert adtunk hozzá (aceton:éter arány = 3:1). 7,9 g (22 mmól) fehér kristályt kaptunk, ami 55 %-os kitermelésnek felel meg (tisztá vegyület).

Nyerstermék kitermelés: 90 %.

Olvadáspont: 119–123 °C.

IR színekép (KBR):

3260 cm^{-1} : OH;
2880 cm^{-1} : alifás C–H;
1500 cm^{-1} : aromás C=C;
1280 cm^{-1} : P=O;
1060 cm^{-1} : P–O–C.

Tömegszínekép: m/e =

360 (M+2)⁺: 17 %;

358 (M)⁺: 52 %;

251 (M+2–PO₃Me₂)⁺: 33 %;

249 (M–PO₃Me₂)⁺: 100 %.

NMR színekép (CDCl₃):

δ = 7,90–7,20 (multiplett, 4H): fenilcsoport;

4,50–4,20 (triplett, 1H, J=7 Hz): a hidroxilcsoport hidrogénatomja;
deutérium-oxiddal való kicseréléssel eltávolítva;

3,90–3,50 (multiplett, 12H): metilcsoportok hidrogénatomjai.

Analízis a C₁₁H₁₇ClO₇P₂ összegképletű vegyületre:

	C [%]	H [%]	P [%]
számított:	36,84	4,78	17,27
talált:	36,81	4,78	17,26

Szerkezetének igazolásaként a 4 vegyületet átalakítottuk hidro-difoszfonsav-mononátriumsóvá (10 vegyület).

3,59 g (10 mmól) 4 vegyület és 15 g 37 %-os sósav elegyét 3 órán át forraltuk visszafolyató hűtő alatt. A sósav és a víz elpárolgása után maradékként 3,2 g (10 mmól) fehér színű szilárd anyagot kaptunk.

Olvadáspont: 192–194 °C (nyerstermék).

Kitermelés: 100 % (nyerstermék):

Tisztítás céljából a hidroxil-(p-klór-fenil)-metilén-difoszfonsavat az alábbi eljárás szerint (P. F. Pflaumer és J. E. Filcik, Chemical Abstracts, 72, 55656k [1970]) mononátriumsójává alakítottuk át:

A fent ismertett módon kapott szilárd anyagot 95 °C-on feloldottuk 4,8 g (80 mmól) ecetsav és 0,7 g (39 mmól) víz elegyében. Ezután fokozatosan hozzáadtunk 1,36 g (10 mmól) nátrium-acetát-trihidrátot. Majdnem azonnal bőséges csapadék képződött, melyet leszűrünk, majd éterrel – az ecetsav szagának megszüntetéséig – alaposan átmostunk. A mosott csapadékot etanol és víz 20:80 arányú elegyből átkristályosítottuk, így fehér por formájában 1,94 g (6 mmól) 1-hidroxi-1-(p-klór-fenil)-metán-difoszfonsav-mononátriumsót (10 vegyület) kaptunk.

Kitermelés: 60 %.

2. példa

Tetrametil-2,2-dimetil-2-(p-klór-fenoxi)-etán-1-hidroxi-1,1-difosfonát (7 vegyület) előállítása

A vegyület előállítását a K. D. Berlin és munkatársai (Journal of Organic Chemistry, 30, 1265 [1965]) és D. A. Nicholson és H. Vauhn (Journal of Organic Chemistry, 36, 3843 [1971]) által ismertettett módszer adaptálásával végeztük el.

Etil-p-klór-fenoxi-izobutirát lúgos hidrolízisével először p-klór-fenoxi-izobutiril-kloridot állítottunk elő, majd a kapott savat a szokásos eljárások szerint tionil-kloridban refluxáltattuk.

20,0 g (86 mmól), 0 °C-ra lehűtött p-klór-fenoxi-izobutiril-kloridhoz cseppenként hozzáadagoltunk 19,6 g (86 mmól) trimetil-foszfónátot. A reakció végbe-menetének bizonyítékaként metil-klorid fejlődése volt megfigyelhető. Csökkentett nyomáson végzett desztillációval 19,0 g (62 mmól) dimetil-p-klór-fenoxi-izobutiril-foszfónátot kaptunk majdnem szintelen olaj formájában.

Forráspont $5 \cdot 10^{-2}$ Torr nyomáson: 115–118 °C.

Kitermelés: 72 %.

IR színekép (filmi):

3000 cm^{-1} : alifás C–H;

1740 cm^{-1} : C=O;

1500 cm^{-1} : aromás C–C;

1250 cm^{-1} : P=O;

1050 cm^{-1} : P–O–C;

830 cm^{-1} : 1,4-diszubsztituált fenilcsoport.

Ezt követően 2,86 g (26 mmól) dimetil-foszfónát és 0,18 g (1,4 mmól) di-n-butil-amin 65 ml éterrel készült oldatát lehűtöttük 0 °C-ra, majd gyors keverés közben lassan hozzáadagoltunk 7,79 g (26 mmól) dimetil-p-klór-fenoxi-izobutiril-foszfónátot. Majdnem azonnal egy fehér színű szilárd anyag képződött. A reakciót 1 órán át hagytuk folyani keverés közben, majd a szilárd anyagot szűrővel elkülönítettük. A nyersterméket benzol és hexán 60:40 arányú elegyből átkristályosítva 7,18 g (17,2 mmól) cím szerinti terméket – azaz tetrametil-2,2-dimetil-2-(p-klór-fenoxi)-etán-1,1-dihidroxifoszfónátot – kaptunk fehér tollszerű kristályok formájában.

Olvadáspont: 137–139 °C.

Kitermelés: 66 %.

IR színekép (KBr):

3360 cm^{-1} : OH;

3000 cm^{-1} : alifás C–H;

1500 cm^{-1} : aromás C–C;

1250+1220 cm^{-1} : P=O;

1070 cm^{-1} : P–O–C;

860 cm^{-1} : 1,4-diszubsztituált fenilcsoport.

NMR színekép (CDCl_3):

$\delta = 7,4\text{--}7,0$ (multiplett, 4H): fenilcsoport

4,0–3,70 (multiplett, 12H): a foszfát oldalláncokhoz kötődő metilcsoportok hidrogénatomjai;

3,5–3,4 (éles csúcs, 1H): a hidroxilcsoport hidrogénatomja; D_2O -dal való kicseréléssel eltávolítva;

1,58 (szingulett, 6H): az elágazó metilcsoportok hidrogénatomjai.

Analízis a $\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{ClO}_8\text{P}_2$ összegképletű vegyületre:

	C [%]	H [%]	P [%]
számított:	40,45	5,58	14,90
talált:	40,29	5,94	14,93

3. példa

Tetrametil-1-[4-(4'-klór-benzoil)-fenil]-metán-1-hidroxil-1,1-difoszfónát (8 vegyület) előállítása

A vegyület előállítását a D. A. Nicholson és H. Vaughn által ismertetett módszer (Journal of Organic Chemistry, 36, 3843 [1971]) adaptálásával végeztük el.

A 4-(4'-klór-benzoil)-benzil-klorid kiindulási vegyületet a G. E. Robinson és J. M. Vernon (Journal of Chemical Society (C), 2586 [1970]) és az E. Wertheim (Journal of American Chemical Society, 55, 2540 [1933]) által ismertetett módszerek szerint állítottuk elő.

10,9 g (88 mmól) trimetil-foszfónátot cseppenként hozzáadtunk 22,4 g (80 mmól), éppen olvadáspontja alatti hőmérsékletre (körülbelül 100 °C-ra) melegített savkloridhoz. A reakció exoterm volt, és a savklorid fehér színű kristályai elég erős habzás közben egy barna olajjá alakultak át. A reakcióelegyet 30 percen át kever-

tük 100 °C-on. Állás és lehűlés közben az olajos anyag narancsszínű szilárd anyaggá alakult át. Kloroform és petroléter 60:40 arányú elegyből átkristályosítva 20 g (56,7 mmól) tiszta dimetil-4-(4'-klór-benzoil)-benzil-foszfónátot kaptunk.

Olvadáspont: 95–97 °C (sárga por).

Kitermelés: 71 %.

IR színekép (KBr):

2960 cm^{-1} : alifás C–H;

1665+1650 cm^{-1} : C=O (a benzoil-foszfónát és benzofenon oldalláncokhoz tartozik);

1590 cm^{-1} : aromás C–C;

1250+1260 cm^{-1} : P=O;

1050+1030 cm^{-1} : P–O–C.

Ezt követően 2,20 g (20 mmól) dimetil-foszfónát és 0,144 g (1,10 mmól) di-n-butil-amin 40 ml éterrel készült oldatát lehűtöttük 0 °C-ra, majd cseppenként hozzáadagoltunk 7,04 g (20 mmól) dimetil-4-(4'-klór-benzoil)-benzil-foszfónát 40 ml diklór-metánnal készült, átszűrött oldatát. A sárga anyaglúgból nem sokára egy fehér csapadék vált ki. A reakcióelegyet 1 órán át kevertük 0 °C-on, majd a csapadékot leszűrjük és éterrel mostuk. Acetonból átkristályosítva 2,4 g (5,2 mmól) tetrametil-1-[4-(4'-klór-benzoil)-fenil]-metán-1,1-dihidroxil-1,1-difoszfónátot kaptunk fehér kristályok formájában.

Olvadáspont: 150–153 °C.

Kitermelés: 26 %.

IR színekép (KBr):

3280 cm^{-1} : OH;

1670 cm^{-1} : C=O;

1600 cm^{-1} : aromás C–C;

1260+1240 cm^{-1} : P=O;

1050+1030 cm^{-1} : P–O–C.

Tömegszínekép m/e:

464 ($\text{M}+2$)⁺: 14 %;

462 (M)⁺: 42 %;

355 ($\text{M}+2\text{-PO}_3\text{Me}_2$)⁺: 32 %;

353 ($\text{M-PO}_3\text{Me}_2$)⁺: 100 %.

NMR színekép (CDCl_3):

$\delta = 8,10\text{--}7,30$ (multiplett, 8H): a két fenilcsoport hidrogénatomjai;

4,5–4,3 (triplett, 1H, J=7 Hz): a hidroxilcsoport hidrogénatomja; D_2O -dal való kicseréléssel eltávolítva;

3,95–3,60 (multiplett, 12H): a metilcsoportok hidrogénatomjai.

4. példa

50

Dimetil-1-(dimetoxi-foszfónil)-p-klór-benzil-foszfát (12 vegyület) előállítása

55

Ekvimorális mennyiségű dimetil-foszfónát (4,40 g, 40 mmól) és di-n-butil-amin (5,17 g, 40 mmól) 0 °C-ra lehűtött oldatához cseppenként hozzáadagoltunk 9,96 g (40 mmól) dimetil-p-klór-benzoil-foszfónátot. Majdnem azonnal egy fehér színű szilárd anyag képződött. Az elegyet 1 órán keresztül kevertük 0 °C-on, majd a szilárd anyagot szűrővel elkülönítettük. Szobahőmérsékleten, diklór-metán és éter 1:3 arányú elegyből végzett átkristályosítás után 12,0 g (33 mmól) fehér kristályt kaptunk.

Olvadáspont: 81–82 °C.

65

Kitermelés: 82 %.

IR szinkép (KBr):

2980 cm^{-1} : alifás C-H;
1500 cm^{-1} : aromás C-C;
1290+1260 cm^{-1} : P=O;
1050 cm^{-1} : P-O-C.

NMR szinkép (CDCl_3):

$\delta = 7,5-7,3$ (multiplett, 4H): fenilcsoport;
5,58-5,40 (dublett, J 11 és 13 Hz, 1H): a metilcsoport hidrogénatomja (deutérium-oxidos kicseréléssel nem távolítható el);
3,95-3,50 (multiplett, 12H): a metilcsoportok hidrogénatomjai.

Analízis a $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{ClO}_2\text{P}_2$ összegképletű vegyületre:

	C [%]	H [%]	P [%]
számított:	36,84	4,78	17,27
talált:	36,71	4,86	17,33

5. példa

Dimetil-[1-(dimetoxi-foszfoni)-2,2-dimetil-2-(p-klór-fenil)]-etil-foszfát (16 vegyület) előállítása

A p-klór-fenil-acetonitril éterben, nátrium-amiddal és metil-jodiddal való dimetilézésével dimetil-klór-fenil-acetonitrilt állítottunk elő. A nitril hidrolízisével, majd a kapott sav tionil-kloridban való refluxáltatásával p-klór-fenil-izobutiril-kloridot kaptunk.

A fent ismertetett módon előállított, 0 °C-ra lehűtött savkloridhoz ekvonomoláris mennyiségű trimetil-foszfónát hozzáadásával 90 %-os kitermeléssel dimetil-p-klór-fenil-izobutiril-foszfónát állítottunk elő.

Forráspont $5 \cdot 10^{-2}$ Torr nyomáson: 108-110 °C.

IR szinkép (film):

1690 cm^{-1} : C=O;
1270 cm^{-1} : P=O;
1070+1040 cm^{-1} : P-O-C.

Ezt követően 3,30 g (30 mmól) dimetil-foszfónát és 3,1 g (24 mmól) di-n-bitul-amin oldatát lehűtöttük 0 °C-ra, majd gyors keverés közben hozzáadtunk 8,72 g (30 mmól) dimetil-p-klór-fenil-izobutiril-foszfónát. Hamarosan egy fehér színű szilárd anyag vált ki. Az elegyet 1 órán át kevertük 0 °C-on, majd a szilárd anyagot szűréssel elkülönítettük. Éterből átkristályosítva 9,0 g (75 %) cím szerinti terméket – azaz dimetil-[1-(dimetoxi-foszfoni)-2,2-dimetil-2-(p-klór-fenil)]-etil-foszfátot – kaptunk fehér kristályok formájában.

Olvadáspont: 62-63 °C.

IR szinkép (KBr):

2980 cm^{-1} : alifás C-H;
1500 cm^{-1} : aromás C-C;
1280+1260 cm^{-1} : P=O;
1080+1030 cm^{-1} : P-O-C.

Tömegszinkép m/e:

402 (M+2)⁺: 05 %;
400 (M)⁺: 1,5 %;
248 (M-Cl-Ph-C(CH₃)₂+H)⁺: 100 %.

NMR szinkép (CDCl_3):

$\delta = 7,5-7,25$ (multiplett, 4H): fenilcsoport;
5,05-4,80 (kettős dublett, J=9 és 12 Hz): a metilcsoport hidrogénatomja (D_2O -dal való kicseréléssel nem távolítható el);
3,85-3,50 (multiplett, 12 H): a foszfát és a foszfónát oldalláncokhoz kapcsolódó négy metilcsoport hidrogénatomjai;

1,58 és 1,54 (két részlegesen fedésben álló szingulett, 6H): a két elágazó metilcsoport hidrogénatomjai.

5

6. példa

Tetraetil-4-fenil-butilidén-1,1-difoszfát (21 vegyület) előállítása

10

A vegyület előállítását a H. R. Hays és T. J. Logan (Journal of Organic Chemistry, 31, 3391 [1966]) és az C. T. Quimby és munkatársai (Journal of Organometallic Chemistry, 13, 199 [1968]) által ismertetett módszer adaptálásával végeztük el.

15

23,06 g (80 mmól), a Monatshefte Chemie, 81, 202 (1950) szakirodalmi helyen ismertetettek szerint előállított tetraetil-metilén-difoszfónátot cseppenként hozzáadagoltuk 1,92 g (80 mmól) nátrium-hidrid 30 ml toluollal készült diszperziójához. A hidrogénfejlődés megszűnésekor hozzáadtunk 19,9 g (100 mmól) 3-fenil-propil-bromidot, és az elegyet előbb 14 órán át 50 °C-on, majd további 2 órán át 110 °C-on tartottuk.

20

A toluol vákuumban történő eltávolítása után a maradékot feloldottuk kloroformban, telített nátrium-klorid oldattal többször mostuk, majd szilikonnal kezelt szűrőn történő átszűréssel vízmentesítettük. Csökkentett nyomáson végzett desztillációval egy $5-10^{-2}$ Torr nyomáson 135-145 °C-os forrásponttal rendelkező színtelen olajat kaptunk. Gondos refrakcionálással 10,4 g (26 mmól) tetraetil-4-fenil-butilidén-1,1-difoszfónát kaptunk.

25

Forráspont $5 \cdot 10^{-2}$ Torr nyomáson: 141-143 °C.

30

Kitermelés: 32 %.

35

IR szinkép (film): lásd III. táblázat.

35

Tömegszinkép m/e:

406 (M)⁺: 61 %;
301: 100 %;
269 (M-PO₃Et₂): 23 %.

40

NMR szinkép (CDCl_3):

40

$\delta = 7,35-7,2$ (multiplett, 5H): fenilcsoport;
4,45-3,90 (kvintett, 8H, J=8 Hz): a foszfónát oldalláncokhoz kapcsolódó négy metilén-csoport hidrogénatomjai;

45

2,80-1,70 (multiplett, 7H): az oldallánc metilén-csoportok hidrogénatomjai és a páratlan hidrogénatomok;

45

1,50-1,20 (triplett, 12H, J=7 Hz): a négy metil-csoport hidrogénatomjai.

50

7. példa

4-Fenil-butilidén-1,1-difoszfonsav (24 vegyület) előállítása

55

8,15 g (20 mmól) tetraetil-4-fenil-butilidén-1,1-difoszfónát és 40 g 37 %-os sósav elegyét 15 órán át forraltuk visszafolyató hűtő alatt. A tiszta savoldat szárazra párlásával egy fehér színű ragadós anyagot kaptunk. A vegyületet ragadóságának megszüntetése végett többször eldörzsöltük éterben. Éter, acetón és hexán 30:40:30 arányú elegyből végzett átkristályosítással 3,8 g (13 mmól) fehér port nyertünk ki.

60

Olvadáspont: 190-192 °C.

65

Kitermelés: 65 %.

IR szinkép (KBr): lásd III táblázat.

8. példa

Tetrametil-4-fenil-butilidén-1,1-difoszfónát (27 vegyület) előállítása

A vegyület előállítását a D. A. Nicholson és munkatársai által ismertetett (Journal of Organic Chemistry, 35, 3149 [1970]) módszer adaptálásával végeztük el 4,5 g (15 mmól) 4-fenil-butilidén-1,1-difoszfonsav és 9,8 g (92 mmól) trimetil-ortoformiát szuszpenzióját 90 percig forraltuk visszafolyató hűtő alatt. A két fázis bensőséges érintkezésének biztosításához, gyors keverés kellett alkalmazni. Ezután fölös mennyiségű trimetil-ortoformiátot (9,8 g, 92 mmól) adtunk hozzá, majd az elegyet további 30 percig forraltuk visszafolyató hűtő alatt. A képződött metanolt és metilformiátot desztillációval eltávolítottuk, így hagytuk hogy a reakcióelegy hőmérséklete emelkedjék. A fűtést addig folytattuk, míg csak egyetlen egy fázis maradt, és megindult a trimetil-ortoformiát desztillálása. Ennek a reagensnek az eltávolítása után a barna maradékot vákuumdesztilláltuk, így 3,3 g (9,3 mmól) színtelen olajat kaptunk. Forráspont $5 \cdot 10^{-2}$ Hgmm-en: 135–138 °C.

Kitermelés: 62 %.

IR színekép (film): lásd III. táblázat.

NMR színekép (CDCl_3):

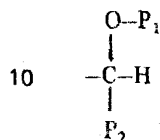
- $\delta = 7,35\text{--}7,20$ (multiplett, 5H): fenilcsoport;
 $3,95\text{--}3,60$ (dublett, 12H, $J=11$ Hz): a foszfónát oldalláncokhoz kapcsolódó metilcsoportok hidrogénatomjai;
 $2,80\text{--}1,60$ (multiplett, 7H): az oldallánc metilcsoportok hidrogénatomjai és a páratlan hidrogénatomok.

Az eddigiekben ismertetett eljárásokhoz hasonló módszerrel további (I) általános képletű vegyületeket állítottunk elő, melyek fizikai jellemzőit az I., II. és III. táblázatban foglaltuk össze.

Az (Ia) általános képletű hidroxi-difoszfónát-észterek (1–8 vegyületek) mindegyikének NMR színeképén hidroxicsoporthoz jellegzetes abszorpciói voltak láthatók: éles csúcs (az 1 és 7 vegyületek esetében) vagy egy trip-

lett (a 2, 3, 4, 5, 6 és 8 vegyületek esetében), melyek mindegyikét eltávolítottuk deutérium-oxiddal való kicseréléssel.

- 5 A metin hidrogénatomok abszorpciója kettős dublett volt (J 10 és 12 Hz), ami olyan protonra jellemző, amely két különböző P_1 és P_2 foszforatomhoz csatolódik:



- 15 Az (Ia) általános képletű hidroxi-difoszfónát-észterek szerkezetét még megerősítettük a 2 és 4 vegyületek savas hidrolízisével is: a megfelelő hidroxi-difoszfonsavakat kaptuk meg, melyeket a könnyű tisztíthatóság érdekében mononátriumsóik formájában különítettünk el (9 és 10 vegyületek).

- 20 Az (Ib) általános képletű foszfono-foszfátok NMR színeképe a következő jellemző képet mutatta:

$\delta = 7,5\text{--}7,3$ multiplett, fenilcsoport;

$\delta = 5,8\text{--}5,4$ (11, 12, 13 és 14 vegyületek);

$\delta = 5,1\text{--}4,8$ (15, 16 és 17 vegyületek), kettős

- 25 dublett, $J \sim 10$ és 12 Hz, megfelel a páratlan hidrogénatom abszorpciójának; deutérium-oxiddal való kicseréléssel nem távolítható el;

$\delta = 3,9\text{--}3,5$ multiplett, metil észtercsoportok;

$\delta = 1,60\text{--}1,55$ (csak a 15, 16 és 17 vegyületeknél),

- 30 két szingulett, elágazó metilcsoportok $[=\text{C}(\text{CH}_3)_2]$.

Az összes difoszfónát-észter (Ia, Ib és Ic) tömegszíneképe a következő jellegzetes képet mutatja: egy jelentős intenzitású (10–30 %) molekulaion (M^+) és egy alapcsúcs (100 %), amely megfelel egy foszfónát észtercsoportnak ($M-\text{PO}_3\text{R}_2$)⁺.

- 35 Az egyetlen kivételt a 7 vegyület tömegszíneképe képezi, amely nem mutatott ki molekulaiont, csak a molekula részleteinek megfelelő csúcsokat. A vegyület szerkezetét minden kétséget kizáróan mikroanalízissel állapítottuk meg.

40

I táblázat

Az (Ia) általános képletű hidroxi-difoszfónátok fizikai tulajdonságai

Vegyületek száma	A	(Ia) képlet R, R'	Olvadáspont [°C]	IR abszorpciók [cm ⁻¹]
1	terc-butyl	CH ₃	110–112	3250 : OH 2980 : alifás C–H 1260+1240 : P=O 1050 : P–O–C
2	fenil	CH ₃	129–131	
3	4-metil-fenil	CH ₃	110–113	
4	4-klór-fenil	CH ₃	119–123	
5	4-fluor-fenil	CH ₃	118–122	
6	3,4-dimetoxi-fenil	CH ₃	120–123	
7	2-(4-klór-fenoxi)-prop-2-il	CH ₃	137–138	
8	4-(4'-klór-benzoil)-fenil	CH ₃	150–153	3340, 1500, 1260, 1240, 1070 3280, 1670 (C=O) 1600, 1260+1240 1050+1030
9	fenil	3/4 H 1/4 Na	300	3460 3000 (széles) P–O–H– 1200 – 1080 – 950
10	4-klór-fenil	3/4 H 1/4 Na	300	

II. táblázat

Az (Ib) általános képletű foszfono-foszfátok fizikai tulajdonságai

Vegyületek száma	A	(Ib) képlet R, R'	Olvadáspont [°C]	IR abszorpciók [cm ⁻¹]
11	fenil	CH ₃	olaj*	2980 : alifás C—H 1500 : aromás C—C 1290+1260 : P=O 1050 : P—O—C
12	4-klór-fenil	CH ₃	81–82	
13	4-fluor-fenil	CH ₃	48–49	
14	2,5-metil-fenil	CH ₃	olaj	
15	2-fenil-prop-2-il	CH ₃	47–48	2980 : alifás C—C 1500 : aromás C—C 1280+1260 : P=O CH₃ 1200+1180 : —C— csoport CH₃
16	2-(4-klór-fenil)-prop-2-il	CH ₃	62–63	
17	2-(4-metoxi-fenil)-prop-2-il	CH ₃		

* Forráspont: 152–155 °C (5·10⁻² Torr nyomáson)

III táblázat

Az (Ic) általános képletű difoszfónatok fizikai tulajdonságai

Vegyületek száma	A	(Ic) képlet R, R'	Forráspont [°C/Torr]	Olvadáspont [°C]	IR abszorpciók [cm ⁻¹]
18	fenil-metil	C ₂ H ₅	135–138/5·10 ⁻²	210–212	2980 : alifás C—H 1500 : aromás C—C 1260 : P=O 1170 : P—O—C ₂ H ₅ 1050 : P—O—C
19	4-klór-fenil-metil	C ₂ H ₅	153–156/5·10 ⁻²		
20	2-fenil-etil	C ₂ H ₅	137–140/5·10 ⁻²		
21	3-fenil-1-propil	C ₂ H ₅	141–143/5·10 ⁻²		
22	fenil-metil	H		210–212	3400–3200 (széles): OH
23	4-klór-fenil-metil	H		237–239	1500 : aromás C—C 1230 : P=O
24	3-fenil-1-propil	H		190–192	1040 : P—O—
25	fenil-metil	CH ₃	130–132/5·10 ⁻²	190–192	2980 : alifás C—H 1500 : aromás C—C 1270 : P=O 1195 : P—O—CH ₃ 1050 : P—O—C
26	4-klór-fenil-metil	CH ₃	141–144/5·10 ⁻²		
27	3-fenil-1-propil	CH ₃	135–138/5·10 ⁻²		

9. példa

Tetraetil-4-fenoxi-butilidén-1,1-difoszfónát

92 g (320 mmól) tetraetil-metilén-difoszfónátot csepenként hozzáadunk 7,68 g (320 mmól) nátrium-hidrid 60 ml toluollal készült oldatához. Amikor a hidrogénfejlődés megszűnik, 68,0 g (320 mmól) 3-fenoxi-propil-bromidot adunk az elegyhez, és 14 óra hosszat 60 °C-on melegítjük. A toluolt vákuumban eltávolítjuk, a maradékot kloroformban feloldjuk, telített nátrium-klorid oldattal többször mossuk, és magnézium-szulfáton szárítjuk. Csökkentett nyomáson végzett desztillációval 50,0 g (118 mmól) cím szerinti vegyületet kapunk fehér viszkózus olaj formájában.

F.p.: 170–175 °C/5·10⁻² torr

Kitermelés: 37 %

IR (film):

2980: alifás C–H

1500: aromás C–C

1260: P=O, C–O

1170: P–O–C₂H₅

1050: P–O–C

NMR (CDCl₃):

δ = 7,35–7,15 és 6,95–6,8: (multiplett, 5H): fenil-csoport,

4,35–4,05: (kvintett, 8H, J=8Hz): a foszfónát-csoporthoz kapcsolódó négy metilén-csoport hidrogénjei,

4,05–3,90 (triplett, 2H, J=7Hz): a fenoxicsoporthoz kapcsolódó metilén-csoport hidrogénjei,

2,70–2,00 (multiplett, 5H): a többi hidrogén és a két másik oldallánc hidrogénjei,

1,45–1,25 (triplett, 12H, J=7Hz): a négy metilén-csoport hidrogénjei

Elemanalízis: C₁₈H₃₂O₇P₂

számított: C 51,18 H 7,64 P 14,67

talált: C 51,26 H 7,66 P 14,40

10. példa

4 Fenoxi-butilidén-1,1-difoszfonsav

27,0 g (64 mmól) tetraetil-4-fenoxi-butilidén-1,1-difoszfónát és 40 g 37 %-os sósav elegyét 15 óra hosszat visszafolyó hűtő alatt forraljuk. A tiszta sav oldatának szárazra párlásával fehér viszkózus olajat kapunk, melyet acetone és éter 10:90 térfogatarányú elegyből átkristályosítunk és így 5,95 g (19,2 mmól) fehér port kapunk.

o.p.: 189–192 °C

kitermelés: 30 %

IR (KBr):

3400–3200 (széles): OH

1500: aromás C–C

1230: P=O+C–C

1040: P–O–

11. példa

Tetrametil-4-fenoxi-butilidén-1,1-difoszfónát

5,5 g (17,7 mmól) 4-fenoxi-butilidén-1,1-difoszfonsav és 9,8 g (92 mmól) trimetil-ortoformiát szuszpenzióját visszafolyó hűtő alatt 90 percig erőteljes keverés közben forraljuk. 9,8 g (92 mmól) trimetil-ortoformiát felesleget adunk az elegyhez, és újabb 30 percig forraljuk. A képződött metanol és metil-formiátot desztillációval eltávolítjuk, mialatt a reakcióelegy hőmérsékletét emelkedni hagyjuk. A hevítést addig folytatjuk, míg csak egy fázis marad és trimetil-ortoformiát kezd desztillálni. Ennek a reagensnek az eltávolítása után a barna maradékot vákuumban desztilláljuk, és így 4,7 g (12,7 mmól) színtelen olajat nyerünk.

F.p.: 155–160 °C/5·10⁻² torr

kitermelés: 72 %

IR (film):

2980: alifás C–H

1500: aromás C–C

1270: P=O+C–O

1195: P–O–CH₃

1050: P–O–C

NMR (CDCl₃):

δ = 7,35–7,15 és 6,95–6,8 (multiplett, 5H): fenil-csoport,

4,0–3,85 (triplett, 2H, J=7Hz): a fenoxicsoporthoz kapcsolódó metilén-csoport hidrogénjei,

3,85–3,70 (duplett, 12H, J=11Hz): a foszfómát-csoporthoz kapcsolódó metilén-csoport hidrogénjei,

2,80–1,90 (multiplett, 5H): az oldallánc metilén-csoportjának hidrogénjei

35 Elemanalízis: C₁₄H₂₄O₇P₂

számított: C 45,71 H 6,60 P 16,91

talált: C 45,89 H 6,76 P 16,70

A találmányt a továbbiakban a 12–15. példákkal mutatjuk be, melyek az (I) általános képletű vegyületek farmakológiai hatásával kapcsolatosak.

12. példa

45 Az (I) általános képletű vegyületek egészséges patkányok zsír-anyagcseréjére való hatásának vizsgálata

Az alkalmazott módszer ismertetése:

Körülbelül 200 g súlyú, hím, normális Wistar patkányok 4 vagy 5 tagú csoportjait 4–21 napig difoszfónát-származékokkal kezeltük (200 mg/kg/nap p.o.). A vízoldható vegyületeket vízben vagy 24 mólos bikarbonát pufferben feloldva adagoltuk. A zsírolható vegyületeket gabonaolajban feloldva adagoltuk. A patkányok súlyát lemértük, majd az állatokat egy éjszakán át tartó koplaltatás után enyhe éteres érzéstelenítés mellett dekaptáltuk. A vért összegyűjtöttük, és a szérumot megcselezettük. A vérnek a zsír-anyagcsere változásait visszükörző paraméterei közül az alábbiakat jegyeztük fel: szabad zsírsavak; W. G. Duncombe szerint mérve (Clin. Acta, 9, 122 [1964]);

– trigliceridek; enzimés eljárás (Boehringer Mannheim Kit 126 012);
 – foszfolipidek; molibdát/vanadát reakció (Boehringer Mannheim Kit 124 974);
 – β -lipoproteinek: a koleszterint heparin – CaCl_2 kicspás után M. Burstein és munkatársai (La Presse Médicale, 43, 974 [1958]) és D. Watson (Clin. Chin. Acta, 5, 637 [1960]) szerint.

A kapott eredmények:

Normális és koleszterinnel kezelt patkányokon mérve, az 1 és 3 vegyület kivételével az (I) általános képletű difoszfónátok csökkentették a szérumban szabad zsírsavtartalmát. Úgy tűnik, hogy ez a hatás általánosan jellemző ezekre a – p-klór-fenil oldallánccal rendelkező – difoszfónátokra, illetve ez rámutat a zsír-anyagcserében való szerepükre. Számos hipolipidémiás szerre írtak le hasonló tulajdonságokat („Hypolipemic Agents”, ed. David Kritchevsky, 41, Handbook of Experimental Pharmacology, Springer-Verlag, 349–408 [1975]). A 2, 4, 7, 8, 10 és 19 vegyületek, valamint a 4 vegyület sav formája esetében jelentős csökkenést mértünk a szérumban trigliceridek mennyiségében. Számos esetben úgy találtuk, hogy a 2, 4, 7, 8, 11, 12, 15, 16, 21 és 27 vegyületek növelik a szérumban foszfolipidek mennyiségét. Aktivitásban a 4 vegyület legalább kétszeresen felülmúlta a többit. A β -lipoprotein frakcióban (nagyon kis sűrűségű lipoproteinek [VLDL=very low density lipoproteins] és kis sűrűségű lipoproteinek [LDL=low density lipoproteins]) jelenlevő koleszterin mennyisége csökkent, míg az α -lipoprotein frakcióban (nagy sűrűségű lipoproteinek [HDL=high density lipoproteins]) a koleszterin mennyisége növekedett, ami így az α -koleszterin/ β -koleszterin arány kedvező növekedéséhez vezetett. Huzamosabb gyógykezelés során ezt a hatást a máj és az aorta csökkent koleszterintartalma kísérte. Összehasonlítás céljából vizsgáltuk a klofibrátot, és a foszfolipidek 33,6 %-os, valamint az α/β arány 52,2 %-os csökkenését tapasztaltuk. Ezek az eredmények megegyeznek a C. E. Day és munkatársai (Artery, 5, 90–109 [1979]) és K. R. Müller és G. G. Cortesi (Artery, 4, 564–577 [1978]) által ismertetett eredményekkel, amelyek azt támasztották alá, hogy a klofibrát patkányokon vizsgálva csökkenti a HDL-koleszterin mennyiségét.

A fent ismertetett eredmények azt mutatják, hogy ezek a difoszfónátok a zsír-anyagcserét befolyásoló hatással rendelkeznek, ami különösen abban nyilvánul meg, hogy növelik az α -lipoproteinekben jelenlevő lipid (főképp koleszterin) mennyiségét, valamint csökkentik a β -lipoproteinekben jelenlevő lipidek (főképp trigliceridek) mennyiségét. Minthogy ismeretes az a tény, hogy a HDL-koleszterin mennyisége fordított korrelációban áll a szív és érrendszeri megbetegedések veszélyével (lásd N. E. Miller, Lipids, 13, 914–919 [1978]), a HDL szintet tulajdonsággal rendelkező difoszfónátok hasznosnak bizonyulnak az atherosclerosis kezelésben. Fontos megjegyezni, hogy a 4 vegyület sav vagy só formája, valamint a meglehetősen egyszerű 1 difoszfónát vegyület nem rendelkezik ezekkel a tulajdonságokkal. Azt is fontos megjegyezni, hogy azok a difoszfónátok, amelyek szerkezetükben eltérnek a 2, 4, 7, és 8 vegyülettől, nem rendelkeznek a zsír-anyagcserét befolyásoló hatással. Ezzel kapcsolatban utalunk mások vizsgálataira: W. Hollander és munkatársai, Atherosclerosis, 31, 307–325 (1978); és Mellies és munkatársai, Artery, 6, 38 (1979).

13. példa

Az (I) általános képletű vegyületek koleszterinnel kezelt patkányokra gyakorolt hatásának vizsgálata

Az alkalmazott módszer ismertetése:

Abból a célból, hogy növeljük a koleszterin mennyiségét a szövetekben, különösen a májban, patkányokat magas zsír- és koleszterintartalmú diétán tartottuk 10 naptól 3 hónapig terjedő ideig. Az állatok a következő összetételt kapták: 20 % kazein, 37 % vaj, 9,1 % cellulóz, 18,9 % dextróz, 4,5 koleszterin, 1,8 % nátrium-kolát, 7,3 % ásványi anyag, 1 % vitamin és 0,4 % kolin.

Ezt követően a patkányoknak normális eledelt adtunk, és 10 naptól 3 hónapig terjedő ideig különböző vegyületekkel kezeltük őket (200 mg/kg/nap). Mértük a fentiekben felsorolt szérumban paramétereket. A máj és aorta lipideket J. Folch és munkatársai szerinti módszerrel extraháltuk (J. Biochem., 226, 497 [1957]). A lipidek össz mennyiségét szulfo-foszfó-vanillines reakcióval (lásd N. Zölner és K. Kirsch, Z. Ges. exp. Med., 135, 545 [1962]), a koleszterin mennyiségét pedig a Liebermann-Burchard reakcióval határoztuk meg.

A kapott eredmények:

A fent ismertetett diéta 8–10-szeresére növelte a lipidek, különösen a trigliceridek és a koleszterin össz mennyiségét. A 2, 4, 7, 8, 11, 12, 16 és 19 vegyületekkel való kezelés hatására a májban a lipidek össz mennyisége és/vagy a májban a koleszterin mennyisége jelentősen csökkent. Ugyanezt az eredményt kaptuk az aorta szövetek vizsgálatával is. Ez azt mutatja, hogy a vizsgált difoszfónátok a szövetekben koleszterin-eltávolító hatással rendelkeznek. Minthogy közismert, hogy a koleszterin lerakódása fontos szerepet játszik az atherosclerosis kialakulásában és/vagy kifejlődésében, a koleszterinnek a szövetekben, így az aortában való lerakódásának megelőzésével ezek a vegyületek hasznosak lehetnek az atherosclerotikus megbetegedések kezelésében vagy megelőzésében.

14. példa

Az (I) általános képletű vegyületek sav és só formáinak hiperkalcémiás patkányokra gyakorolt hatásának vizsgálata

Az alkalmazott módszer ismertetése:

Az utóbbi évek kutatási eredményei szerint a difoszfonsavak hiperkalcémiás állatokkal végzett kísérletekben hatásosak és inhibítorok az aorta és a vese elmeszesedését (lásd M. Potokar és M. Schmidt-Dunker, Atherosclerosis, 30, 313–320 [1978]). Ezek a vegyületek még azzal a hatással is rendelkeznek, hogy megelőzik a plazma kalcium mennyiségének D-vitamin által előidéztet növekedését. Ez a hatás hasznos lehet az előzőleg megállapított atherosclerosis visszafejlesztésében (lásd I. Y. Rosenblum és munkatársai, Atherosclerosis, 22, 411–424 [1975]). Minthogy a difoszfónátok sav és mononátriumsó formában rendelkeznek ezekkel a tulajdonságokkal, a 4 vegyület sav és mononátriumsó formáit megvizsgáltuk. A vizsgálatokat a Potokar-féle módszerhez (lásd fent) hasonló módon végeztük el. Négy hím Wistar patkányból álló csoportnak a 4 vegyület sav vagy

só formáját adagoltuk. A körülbelül 50 mg/kg/nap dózist 0,05 % hatóanyagtartalmú ivóvíz formájában adtuk be. A patkányokat 15 napon át kezeltük a vegyületekkel. Az 5. naptól kezdve a 10. napig a kontroll és a vizsgált állatokon hiperkalcémiát idéztünk elő 75000 U-vitamin D₃/kg/nap adagolásával. A difoszfonátos kezelést a 10. naptól a 15. napig folytattuk. Ezt követően az állatokat enyhe éteres érzéstelenítés mellett leöltük, majd a B. C. Ray Sarkar és U. P. S. Chanhani szerinti eljárással (Anal Biochem., 20, 155 [1967]) meghatároztuk a szérumban a kalcium mennyiségét.

A kapott eredmények:

A kalcium lerakódása szerepet játszik az atherosclerotikus lapok kifejlődésének késői szakaszában (lásd W. Hollander, Exp. Mol. Path., 25, 106 [1976]), és kimutattuk, hogy néhány difoszfonát sav vagy só hatással van a kalcium-anyagcserére, és hogy ez a hatás önmagában hasznos lehet az atherosclerosis késői szakaszainak kezelésében. Az a tény, hogy a szérumban a kalcium mennyiségét az egyik észterezett forma sem csökkenti, csak a 4 vegyület sav és só formái 20, illetve 14 %-kal, azt jelezi, hogy a nem észterezett difoszfonátok hatással vannak a kalcium-anyagcserére és csökkenthetik a káldaganatok (Atheroma) elmeszesedését.

A találmány szerinti eljárással előállított I általános képletű vegyületek fent ismertetett farmakológiai hatásával kapcsolatos vizsgálatok néhány eredményét a IV. táblázatban foglaltuk össze.

Megjegyzés:

– A IV. táblázatban az eredményeket a kontroll értékek százalékában adtuk meg. Kivételt képez ezalól a szérumban a kalcium értéke, amely 15 %-nál kisebb mértékben tér el a kontrolltól, és ezt nem tekintjük szignifikánsnak (NS=nem szignifikáns).

– A szabad szérumban a zsírsavak, a trigliceridek és a foszfolipidek mennyiségét normál patkányokon (N) és koleszterinnel 10 napig táplált patkányokon (C.F.) mértük.

– A szérumban a koleszterin mennyiségét, a lipidek össz mennyiségét és a máj és az aorta koleszterinjének mennyiségét normális, valamint előzőleg magas koleszterintartalmú diétán tartott patkányokon határoztuk meg.

– A szérumban a kalcium mennyiségét hiperkalcémiás patkányokon mértük.

A találmány szerinti eljárással előállított (I) általános képletű vegyületek farmakológiai vizsgálata azt mutatja, hogy az említett vegyületek specifikus tulajdonságokkal és hatással rendelkeznek a lipidek, illetve a lipid-anyagcsere viszonylatában, továbbá e vegyületek alkalmasak szív és érrendszeri megbetegedések kezelésére. Ezt a következtetést támasztják alá:

– Normál patkányok lipid-anyagcseréjére úgy hatnak, hogy csökkentik a szérumban a zsírsavak mennyiségét, csökkentik a trigliceridek mennyiségét, valamint növelik a foszfolipidek mennyiségét. Az utóbbi összekapcsolható a HDL-lipidek, különösen a HDL-koleszterin mennyiségének növekedésével, ami a leghatározottabban a 2,

IV. táblázat

Az (I) általános képletű difoszfonátok farmakológiai hatása

Vegyületek sor- száma	Szérum szabad zsírsavak		Szérum tri- gliceridek		Szérum foszfo- lipidek		Szérum koleszterin α/β		Máj összes lipid	Máj kolesz- terin	Aorta összes lipid	Aorta kolesz- terin	Szérum kal- cium
	N	C.F	N	C.F	N	C.F	N	C.F	C.F	C.F	C.F	C.F	
2	NS	-56	-21	-15	+25	NS		+88	-24	-50	-30	NS	NS
4	-48	-67	-24	-21	+43	+21		+220	-31	-56	-47	NS	NS
7	+28	-40	-33	NS	+26	NS		+27	NS	-25	-27	-19	NS
8	-38	-52	-16	-17	NS	+36		+51	-25	NS	NS	-39	NS
5	—		+27		—		+64	—	—	—	—	—	—
3	NS		NS		NS		NS	—	—	—	—	—	NS
1	NS		+24		-43		NS	—	—	—	—	—	NS
4 sav	-17		-29		NS		NS	NS	NS	NS	NS	NS	-20
10	-27		-17		NS		NS	NS	NS	NS	NS	NS	-14
klofibrát	NS		+19		-34		NS	—	NS	—	—	—	—
12	-50		NS		+26			+169	-32	-57	-37	-30	NS
11	-21		+32		+21			+25	-18	-51	—	—	—
15	—		+36		+15		-25	—	—	—	—	—	—
16	—		—	+28	—	+24		-32	-36	-46	—	—	—
13	—		NS		NS		-81	—	—	—	—	—	—
14	—		NS		NS		-15	—	—	—	—	—	—
26	-44		+36		-18		NG	—	—	—	—	—	—
19	-44	-65	-16	-24	NS	NS		-35	NS	NS	-60	NS	NS
21	—		+46		+17		+33	—	—	—	—	—	—
27	—		+42		+33		-49	—	—	—	—	—	—

4, 5, és 12 és 13 vegyületek esetén figyelhető meg.

— A vegyületek azzal a fontos tulajdonsággal rendelkeznek, hogy magas zsír- és koleszterintartalmú diétán tartott patkányokon jelentős mértékben csökkentik a máj és aorta lipidek, különösen a koleszterin mennyiségét. Itt nem közölt kísérletek szintén kimutatták, hogy a vegyületek, például a 2 és 4 vegyület, növelik az epében és az ürülékben a koleszterin-kiválasztását, ami a szövetekbeni koleszterin nettó csökkenéséhez vezet.

Igy megjegyezzük, hogy a hagyományos hipolipidémiás vegyületekkel összehasonlítva az (I) általános képletű difoszfónátok elsődleges hatásai különbözők és újak. Ezeknek a hatásoknak (megnövelt HDL, a koleszterinnek a szövetekből való kivonása) specifikusa határozottan azt sugallja, hogy e vegyületeket atherosclerosis gyógyításában használjuk fel. Nyulakon végzett kísérletek — mely kísérletekben az atherosclerosis koleszterin-etetéssel idéztük elő — megerősítették az előző megfigyeléseket, vagyis azt, hogy a p-Cl oldalláncot tartalmazó 4 vegyület a leghatékonyabb.

Továbbá az a tény, hogy a 4 vegyület sav és só formái hatással vannak kalcium-anyagcserére, azt sugallja, hogy ezen ismertett difoszfónátok nem észterezett formái is felhasználhatók az atherosclerosis késői szakaszainak kezelésére.

15. példa

Az (I) általános képletű difoszfónátok hipoglükémiás hatásának vizsgálata

150–200 g-os, hím Wistar patkányokat (5 tagú csoport) 4 napon át kezeltünk előzőleg megvizsgált foszfónátokkal. Az állatokat egy éjszakán át koplaltattuk, és az 5. napon enyhe éteres érzéstelenítés mellett dekaptáltuk őket. EDTA (mint antikoaguláns) használata mellett összegyűjtöttük a vérmintákat. Az eredményeket [átlagértékek $\pm$ elérés] formában adtuk meg. Az V. táblázatban látható eredmények azt mutatják, hogy a leghatásosabb — különösen I. P. adagolás esetén — a p-klór-fenil-difoszfónát volt.

V. táblázat

Hipoglükémiás hatás

Adagolás módja, dózis és hordozóanyag	Kontrol- lok	Plazma glükóz [mg/100 ml]			
		4	2	21	27
i.p.; 50 mg/kg; vizes puffer	87 $\pm$ 3	36 $\pm$ 1			
p.o.; 50 mg/kg; vizes puffer	132 $\pm$ 8	100 $\pm$ 12			
p.o.; 50 mg/kg; gabonaolaj	125 $\pm$ 10	90 $\pm$ 5			
p.o.; 100 mg/kg; vizes puffer	111 $\pm$ 7	93 $\pm$ 12			
p.o.; 50 mg/kg; gabonaolaj	125 $\pm$ 10	110 $\pm$ 10			
p.o.; 200 mg/kg; vizes puffer	131 $\pm$ 4		88 $\pm$ 5		
p.o.; 200 mg/kg; vizes puffer	131 $\pm$ 4			102 $\pm$ 9	

A glükóz meghatározását W. Wermer és H. G. Wielinger enzimikus eljárásával (Z. Analyt. Chem., 252, 224 [1970]) végeztük el (Boehringer Mannheim, Kit No. 124036-ból).

A találmány oltalmi körébe tartoznak még olyan hipoglükémiás és antiatherogén készítmények, melyek hatóanyagként egy vagy több (I) általános képletű vegyületet tartalmaznak gyógyászatiilag megfelelő hatást biztosító mennyiségben.

A foszfónát-vegyületek mennyiségét a gyógyászati készítményekben úgy választjuk meg, hogy a kívánt hatást biztonságosan elérjük a gyógyszeres kezelésekkel együttjáró eredmény/kockázat arány ésszerű értéken tartása mellett. Az orvosi megítélés elfogadható és biztonságos határain belül a foszfónát-vegyületek adagolását a kezelt állapot súlyosságától, a kezelés időtartamától és az alkalmazott egyedi foszfónát-vegyülettől függően változtatjuk.

A foszfónátokat gyógyászatiilag elfogadható termékek formájában állítjuk elő, melyek tartalmazzák az alkalmazott készítmény összes alkotóelemét, valamint alkalmasak az emberi és állati szövetekkel való érintkezésére anélkül, hogy nemkívánatos toxicitás, irritáció vagy allergikus tünetek lépnének fel, és mindemellett a készítményre jellemző eredmény/kockázat arány is ésszerű határokon belül van.

A találmány szerinti gyógyászati készítmények orális adagolásra keverékek formájában állíthatók elő, melyek a hatóanyag mellett valamilyen szilárd hordozóanyagot, például laktózt, szacharózt, szorbitot, mannitot, keményítőt, amilopektint, cellulóz-származékot és/vagy zselatint tartalmaz. Az összekeveréshez felhasználhatunk nedvesítőszerket, például magnézium-sztearátot, kalcium-sztearátot, „carbowax”-féleket és/vagy poli(etilén-glikolt). Néha előnyös lehet kapszulák alkalmazása, és ebben az esetben a keverék tartalmazhat koncentrált cukrot, gumiarábikumot, talkumot és/vagy titán-dioxidot.

Bizonyos esetekben egyes foszfónátok összekeverhetők puffer-oldatokkal, gabonaolajjal, olívaolajjal, glicerinnel, kereskedelmi töltelékanyagokkal, és az ilyen készítmények lezárt szilárd zselatin-kapszulák, cseppek vagy szirupok formájában adagolhatók.

Ezen túlmenően a foszfónátok megfelelő végbélkúpok előállítására céljából „Imhausen H”-val dolgozhatók össze.

Például a 4 és 9 vegyületeket sajtolt tabletták formájában készítettük ki, mely készítmények 10 % magnézium-sztearátot és 25 % keményítőt tartalmaztak, a hatóanyag végső koncentrációja pedig 100–300 mg volt. Az (I) általános képletű vegyületeket ezenkívül még 2–100 mg/ml koncentrációjú, ivóvízzel vagy gabonaolajjal készült oldatok formájában is felhasználtuk.

A fent említett „Imhausen H” felszintetikus anyag, amely kakaóvajból nyert, 10–18 szénatomos zsírsavak trigliceridjeinek és ugyanezen zsírsavak mono- és digliceridjeinek elegye.

Szabadalmi igénypontok

1. Eljárás az (I) általános képletű difoszfónát-származékok előállítására — az (I) általános képletben X jelentése hidrogénatom vagy hidroxilcsoport; R és R' melyek azonosak vagy eltérők lehetnek, metil-, etil-, propil- vagy butilcsoportot jelentenek; A jelentése (VIII), (IX), (X), (XI), (XII), (XIII) vagy (XIV) általános képletű csoport, ahol Y jelentése hidrogénatom, metilcsoport, metoxycsoport vagy halogénatom, előnyösen klór- vagy fluoratom, míg n értéke 1-től 5-ig terjedő egész szám lehet; m értéke pedig 0 vagy 1 —, azzal a

kikötéssel, hogy ha R és R' jelentése metilcsoport, m értéke 0 és X jelentése hidrogénatom vagy ha R és R' jelentése etilcsoport, m értéke 0 és X jelentése hidrogénatom vagy hidroxilcsoport, akkor A jelentése csak fenilcsoporttól eltérő lehet, továbbá, ha R és R' jelentése etilcsoport, m értéke 0 és X jelentése hidrogénatom, akkor A jelentése csak benzil- vagy alkil-fenil-csoporttól eltérő lehet, és ha R és R' jelentése alkilcsoport, m értéke 0 és X jelentése hidroxilcsoport, akkor A jelentése csak (VIII) képletű csoporttól eltérő lehet,

azzal jellemezve, hogy

a) az (Ia) általános képletű – ahol R, R', A és n jelentése a fenti – vegyületek előállításakor valamely (II) általános képletű dialkil-acil-foszfónátot – amelynek képletében A és R jelentése a fenti – katalitikus mennyiségű bázis jelenlétében valamely (III) általános képletű – mely képletben R' jelentése a fenti – dialkil-foszfónáttal reagáltatunk, vagy

b) az (Ib) általános képletű – ahol R, R' és A jelentése a fenti – vegyületek előállításakor valamely (II) általános képletű dialkil-acil-foszfónátot – amelynek képletében A és R jelentése a fenti – valamely (III) általános képletű dialkil-foszfónáttal – amelynek képletében R' jelentése a fenti – reagáltatunk a reagensek összmennyiségének 80–100 molszázalékának megfelelő mennyiségű bázis jelenlétében, vagy

c) az (Ic) általános képletű – ahol R, R' és jelentése a fenti – vegyületek előállításakor valamely A–Z általános képletű aralkil-halogenidet – amelynek képletében A jelentése a fenti, míg Z halogénatomot, előnyösen klór- vagy brómatomot jelent – vagy annak sóját valamely (V) általános képletű tetra-alkil-metilén-difoszfónáttal – amelynek képletében R és R' jelentése a fenti – reagáltatunk, vagy

d) olyan (Ic) általános képletű tetrametil-geminális-difoszfónát előállításakor, amelynek képletében mind R, mind R' metilcsoportot jelent, valamely (Ic) általános képletű tetra-alkil-geminális-difoszfónátot – amelynek képletében A jelentése a fenti, míg R és R' jelentése a fenti, azzal a megkötéssel, hogy jelentésük csak metilcsoporttól eltérő lehet – hidrolizálunk, majd az így kapott (VI) általános képletű geminális-difoszfonsavat – amelynek képletében A jelentése a fenti – (VII) képletű trimetil-ortoformiáttal reagáltatjuk.

2. Az 1. igénypont a) eljárásának fogantatási módja, azzal jellemezve, hogy a reagensek összmennyiségének mintegy 5 molszázalékát kitevő mennyiségű bázist használunk.

3. Az 1. igénypont a) vagy b) eljárásának fogantatási módja, azzal jellemezve, hogy bázisként valamilyen amint használunk.

4. Az 1. igénypont a) vagy b) eljárásának vagy a 2. vagy 3. igénypontok bármelyike szerinti eljárás fogantatási módja, azzal jellemezve, hogy a reakciót 0 °C körüli hőmérsékleten hajtjuk végre, és oldószerként étert használunk.

5. Az 1. igénypont c) eljárásának fogantatási módja, azzal jellemezve, hogy kiindulási anyagként valamely (V) általános képletű vegyület (V') általános képletű nátriumsóját használjuk, amelynek képletében R és R' jelentése megegyezik az 1. igénypontban megadottakkal.

6. Az 1. igénypont c) eljárása vagy az 5. igénypont szerinti eljárás fogantatási módja, azzal jellemezve, hogy bázikus kondenzálószerként fém nátriumot vagy káliumot, nátrium-amidot vagy nátrium-hidridet használunk.

7. Az 1. igénypont c) eljárása vagy az 5. vagy 6. igénypont bármelyike szerinti eljárás fogantatási módja, azzal jellemezve, hogy a reakciót mintegy 120 °C-on oldószerben hajtjuk végre.

8. Az 1. igénypont a) eljárásának fogantatási módja tetrametil-1-(p-klór-fenil)-metán-1-hidroxi-1,1-difoszfónát előállítására, azzal jellemezve, hogy dimetil-p-klór-benzoil-foszfónátot dimetil-foszfónáttal reagáltatunk.

9. Az 1. igénypont a) eljárásának fogantatási módja tetrametil-2,2-dimetil-2-(p-klór-fenoxi)-etán-1-hidroxi-1,1-difoszfónát előállítására, azzal jellemezve, hogy dimetil-p-klór-fenoxi-izobutiril-foszfónátot dimetil-foszfónáttal reagáltatunk.

10. Az 1. igénypont szerinti eljárás fogantatási módja 1-[4-(4'-klór-benzoil)-fenil]-metán-1-hidroxi-1,1-difoszfónát előállítására, azzal jellemezve, hogy dimetil-4-(4'-klór-benzoil)-benzoil-foszfónátot dimetil-foszfónáttal reagáltatunk.

11. Az 1. igénypont b) eljárásának fogantatási módja dimetil-1-(dimetoxi-foszfónil)-p-klór-benzil-foszfát előállítására, azzal jellemezve, hogy dimetil-p-klór-benzoil-foszfónátot dimetil-foszfónáttal reagáltatunk.

12. Az 1. igénypont b) eljárásának fogantatási módja [1-(dimetoxi-foszfónil)-2,2-dimetil-2-fenil]-etil-foszfát előállítására, azzal jellemezve, hogy dimetil-fenil-izobutiril-foszfónátot dimetil-foszfónáttal reagáltatunk.

13. Az 1. igénypont b) eljárásának fogantatási módja [1-(dimetoxi-foszfónil)-2,2-dimetil-2-(p-klór-fenil)]-etil-foszfát előállítására, azzal jellemezve, hogy dimetil-p-klór-fenil-izobutiril-foszfónátot dimetil-foszfónáttal reagáltatunk.

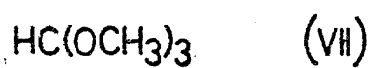
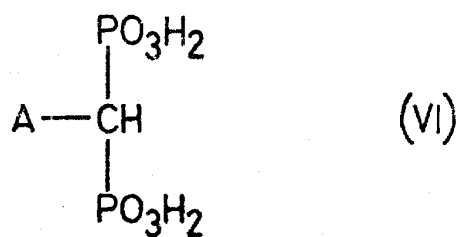
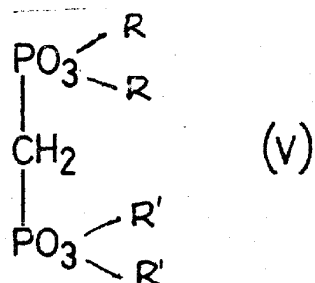
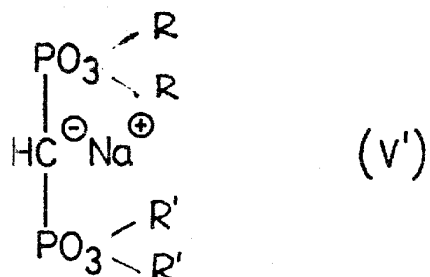
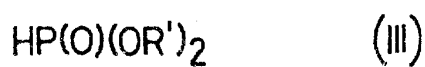
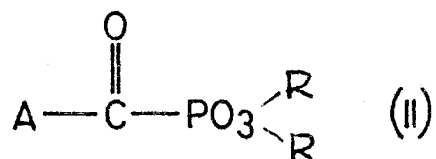
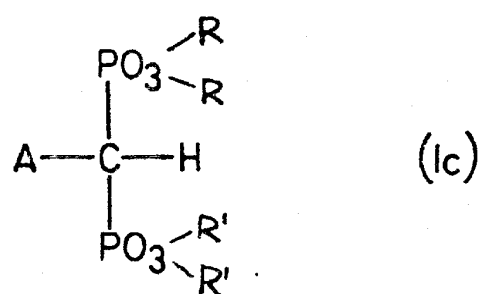
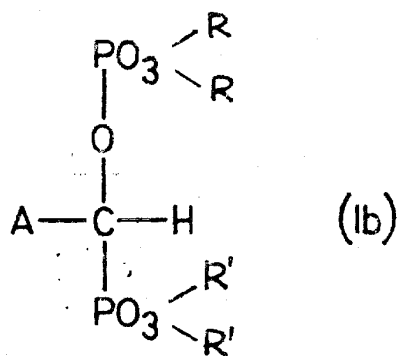
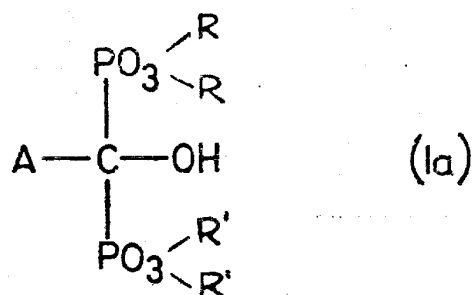
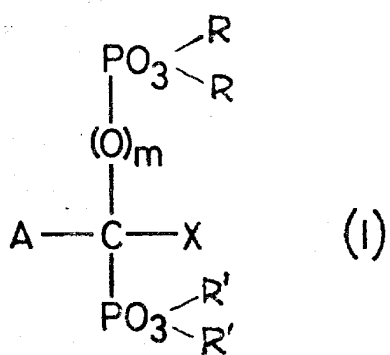
14. Az 1. igénypont c) eljárásának fogantatási módja tetraetil-4-fenil-butilidén-1,1-difoszfónát előállítására, azzal jellemezve, hogy tetraetil-metilén-difoszfónátot 3-fenil-propil-bromiddal reagáltatunk.

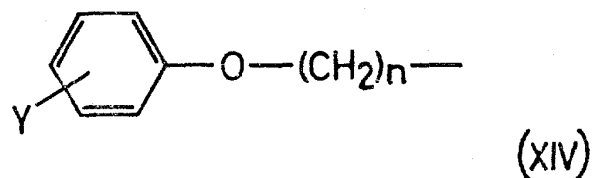
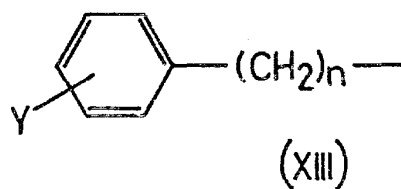
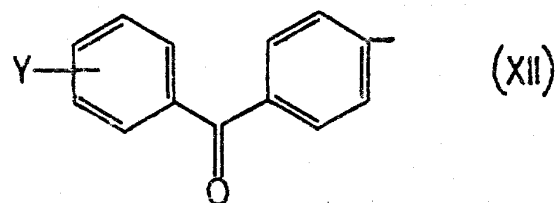
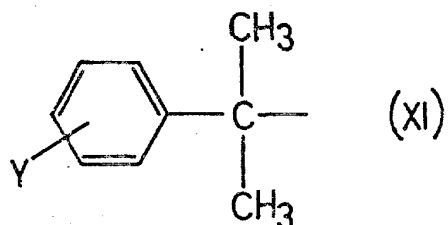
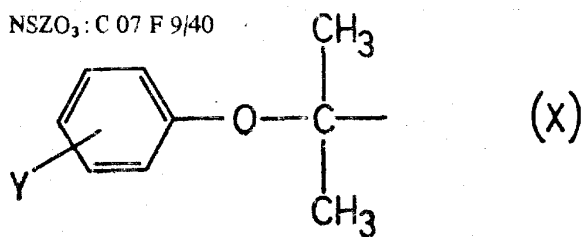
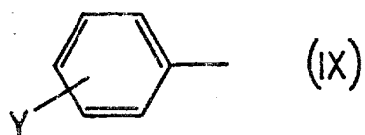
15. Az 1. igénypont d) eljárásának fogantatási módja tetrametil-butilidén-1,1-difoszfonsav előállítására, azzal jellemezve, hogy tetraetil-4-fenil-butilidén-1,1-difoszfónátot hidrolizálunk, majd a kapott 4-fenil-butilidén-1,1-difoszfonsavat trimetil-ortoformiáttal reagáltatjuk.

4 db ábra

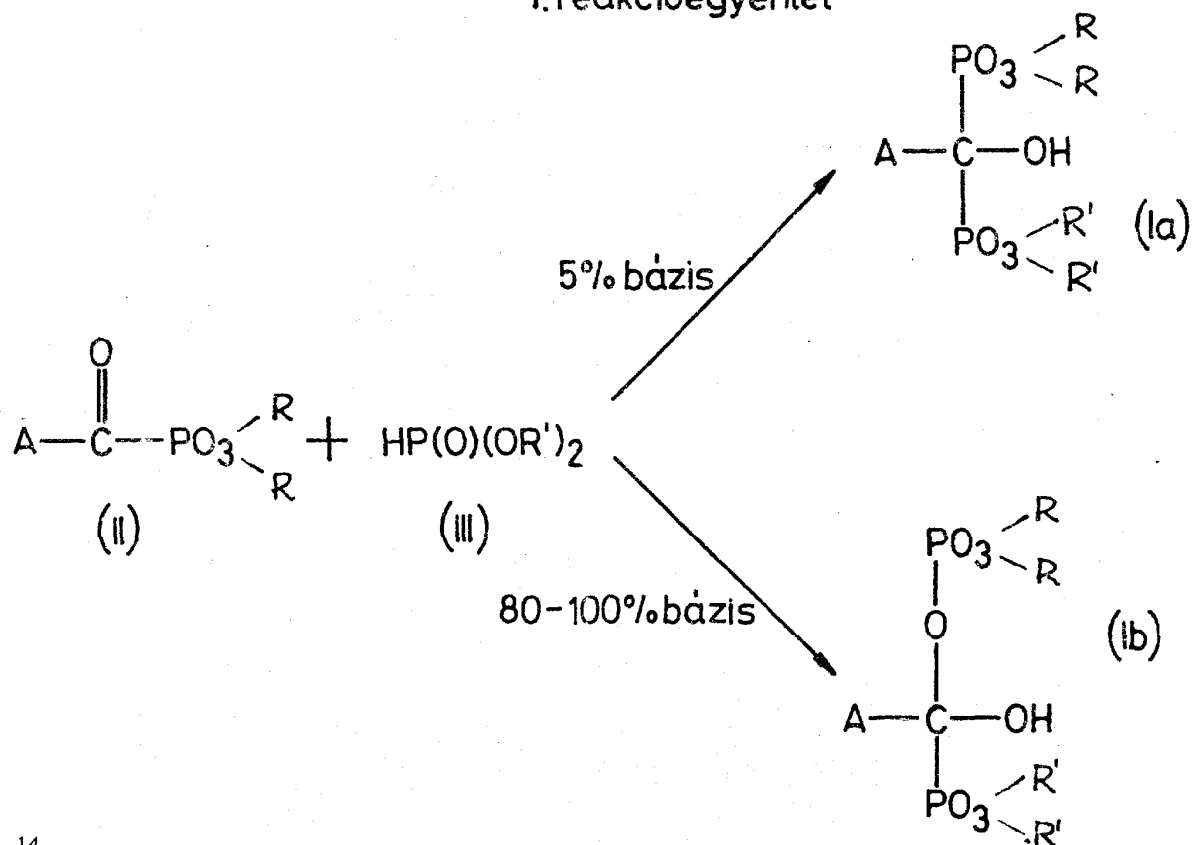
Kiadja az Országos Találmányi Hivatal
A kiadásért felel: Hír- és Zoltán osztályvezető
Megjelent: a Műszaki Könyvkiadó gondozásában

COPYLUX Nyomdaipari és Szakszorosító Kiszármazék

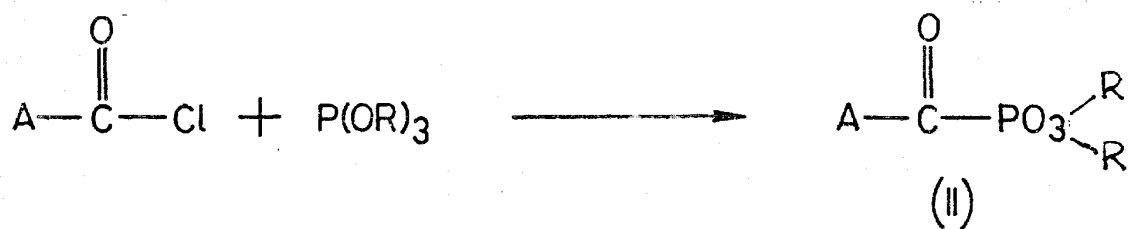




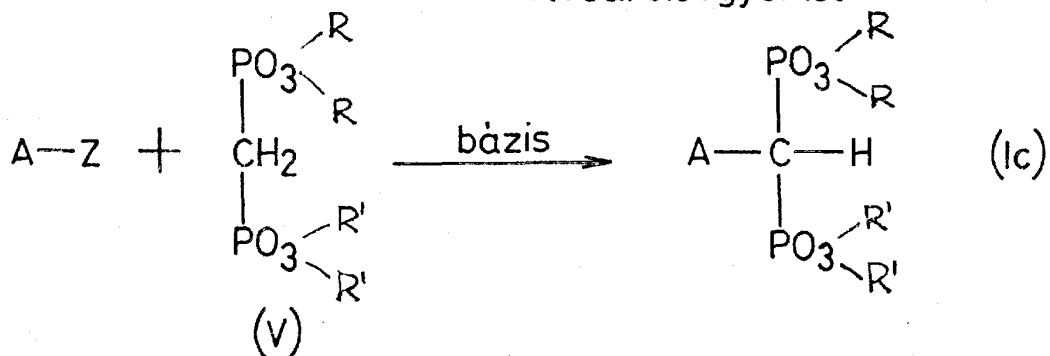
1. reakcióegyenlet



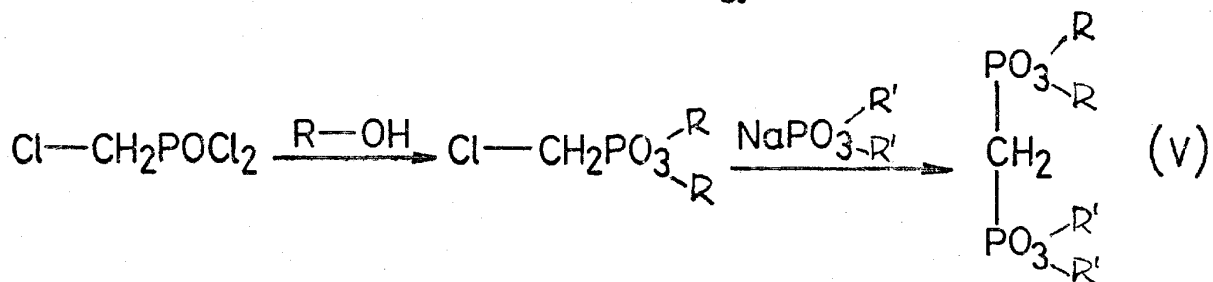
2. reakcióegyenlet



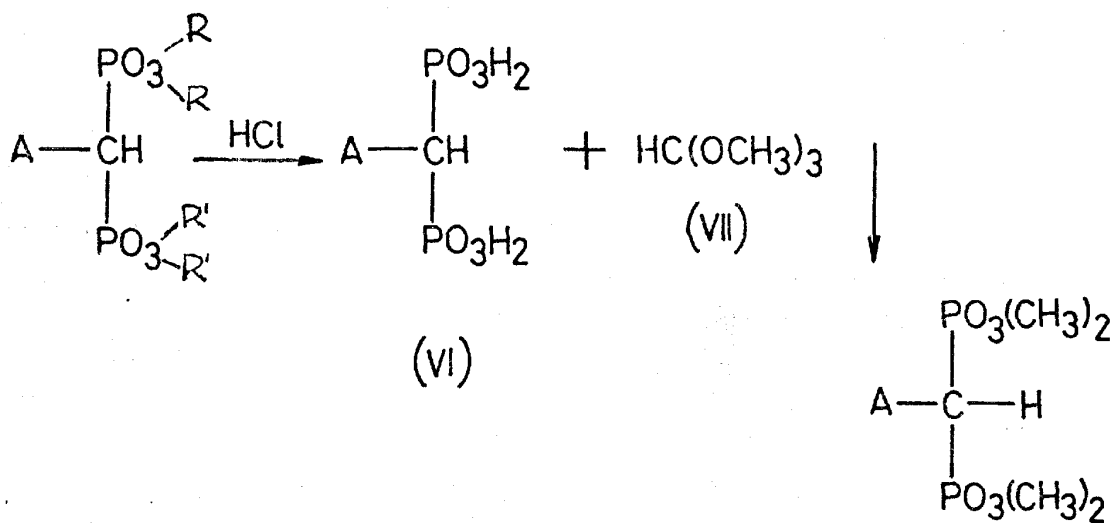
3. reakcióegyenlet

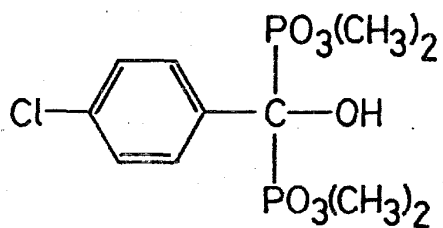


4. reakcióegyenlet

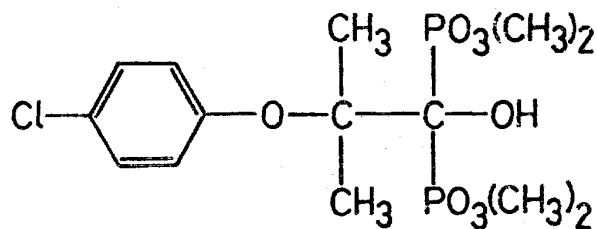


5. reakcióegyenlet

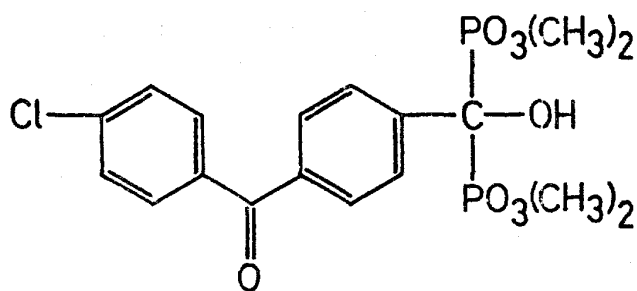




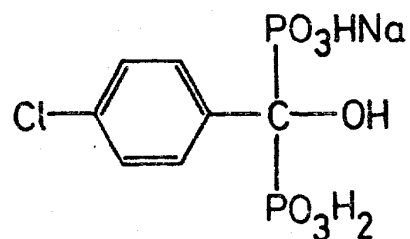
(4)



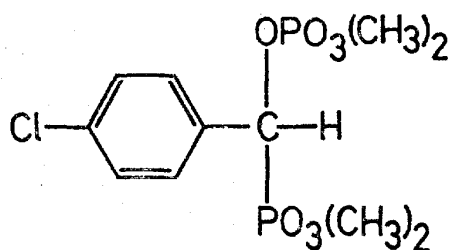
(7)



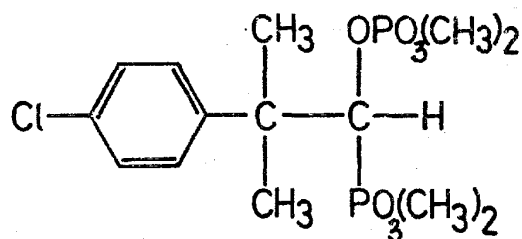
(8)



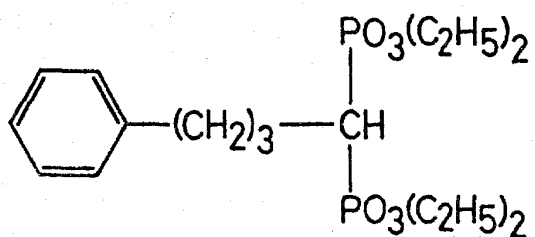
(10)



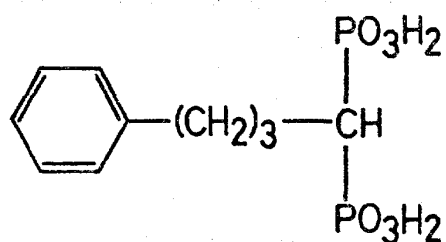
(12)



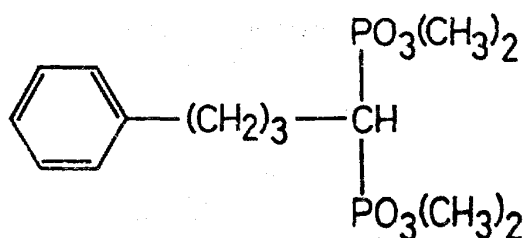
(16)



(21)



(24)



(27)