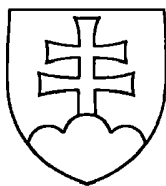


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

ZVEREJNENÁ PRIHLÁŠKA
VYNÁLEZU

(21) Číslo dokumentu:

1436-94

(13) Druh dokumentu: A3

(51) Int. Cl.⁶:

A 61K 31/66

C 07F 9/38

C 07F 9/58

C 07F 9/576

C 07F 9/6506

C 07F 9/572

C 07F 9/59,

C 07F 9/6561

(22) Dátum podania: 27.05.93

(31) Číslo prioritnej prihlášky: 07/890 885, 07/890 886,
07/891 309, 07/891 355,
07/891 487, 07/891 490

(32) Dátum priority: 29.05.92, 29.05.92, 29.05.92,
29.05.92, 29.05.92, 29.05.92

(33) Krajina priority: US, US, US, US, US, US

(40) Dátum zverejnenia: 08.01.97

(86) Číslo PCT: PCT/US93/04993, 27.05.93

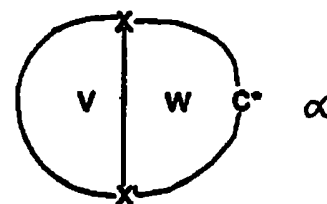
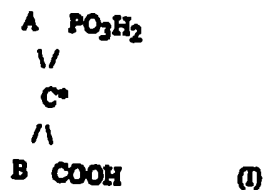
(71) Prihlasovateľ: PROCTER & GAMBLE PHARMACEUTICALS, INC., Norwich, NY, US;

(72) Pôvodca vynálezu: Ebetino Frank Hallock, Cincinnati, OH, US;
Bayless Allan Vincent, Cincinnati, OH, US;
Dansereau Susan Mary, Sherburne, NY, US;

(54) Názov prihlášky vynálezu: Fosfonokarboxylátové zlúčeniny na liečbu abnormálneho metabolizmu vápnika a fosfátu

(57) Anotácia:

Farmaceutická zmes, ktorá obsahuje farmaceuticky prijateľné nosiče a fosfonokarboxylát alebo jeho farmaceuticky prijateľné soli so štruktúrou vzorca (I), kde (A) (1) je zvolené zo skupiny pozostávajúcej z vodíka, halogénu, SR¹, R²SR¹, aminoskupiny, hydroxyly a substituovaného alebo nesubstituovaného alkylu s C₁ až C₈, (2) B je (a) NH₂ alebo (B) A a B sú kovalentne spolu spojené s C* a vytvárajú monocyklický alebo bicyklický kruh, ktorý má štruktúru (α). Opisuje sa príprava ďalších fosfonokarboxylátov a ich farmaceuticky prijateľných solí.



FOSFONOKARBOXYLÁTOVÉ ZLÚČENINY NA LIEČBU ABNORMÁLNEHO METABOLIZMU VÁPNIKA A FOSFÁTU.

Oblasť techniky

Tento vynález sa týka nových fosfonokarboxylátových zlúčenín. Tento vynález sa ďalej týka farmaceutických zmesí obsahujúcich fosfonokarboxylátové zlúčeniny, ako aj metód liečby alebo prevencie metabolických porúch kostí charakterizovaných abnormálnym metabolizmom vápnika a fosfátu pri využití zlúčeniny alebo farmaceutickej zmesi podľa tohoto vynálezu. Tento vynález sa týka najmä metód liečby alebo prevencie osteoporózy alebo artritídy, najmä reumatickej artritídy a osteoartritídy pri využití zlúčeniny alebo farmaceutickej zmesi podľa tohoto vynálezu.

Doterajší stav techniky

K patologickým podmienkam, ktoré môžu postihnúť ľudí a teplokrvné zvieratá patrí abnormálny metabolizmus vápnika a fosfátu. Tieto stavy sa dajú rozdeliť do dvoch veľkých kategórií:

(1) Podmienky, ktoré sú charakterizované anomálnou mobilizáciou vápnika a fosfátu, ktoré vedú k všeobecnej alebo špecifickej strate kostí, ako je osteoporóza a Pagetova choroba alebo k nadmerne vysokým hladinám vápnika a fosfátu v telových tekutinách, ako je hyperkalcémia nádorového pôvodu. Tieto podmienky sa tu niekedy uvádzajú ako patologická demineralizácia tuhých tkanív.

(2) Podmienky, ktoré spôsobujú alebo vyplývajú z anomálneho ukladania vápnika a fosfátu v tele, ako je artritída, vrátane reumatickej artritídy a osteoartritídy.

Tieto podmienky sa tu niekedy uvádzajú ako patologické kalifikácie.

Prvá kategória zahŕňa najčastejšiu metabolickú poruchu kosti - osteoporózu. Osteoporóza je stav, pri ktorom sa stráca tuhé kostné tkanivo v nepomere voči vyvíjaniu nového tuhého kostného tkaniva. Osteoporóza môže byť všeobecne definovaná ako množstevná redukcia kostí alebo atrofia kostrového tkaniva. Dutiny v dreni a v kosti sa zväčšujú, fibrózne väzivo sa zmenšuje a kompaktná kosť krehne. Osteoporóza môže byť ďalej triedená na menopauzálnu, stareckú, vyvolanú liekmi (napr. glukokortikoidmi, čo sa môže objaviť pri terapii steroidmi), vyvolanú chorobou (artrózou a nádorom), atď., prejavy sú však v podstate rovnaké.

Všeobecne existujú dva druhy osteoporózy: primárna a sekundárna. "Sekundárna osteoporóza" je výsledkom špeciálneho patologického procesu alebo látky, ale približne 90% všetkých prípadov je "primárna osteoporóza". Táto primárna osteoporóza zahŕňa aj postmenopauzálnu osteoporózu, osteoporózu z inaktivity, osteoporózu danú vekom (postihujúca väčšinu jedincov vo veku nad 70 až 80 rokov), idiopatickú osteoporózu postihujúcu mužov a ženy stredného veku a mladších.

U niektorých jedincov s osteoporózou je strata kostnej drene taká veľká, že spôsobuje mechanické zlyhanie kostného skeletu. Často sa objavujú zlomeniny kostí, napríklad bedrového kĺbu a chrbtice žien trpiacich postmenopauzálnou osteoporózou. Môže tiež vzniknúť kyfóza (nadmerne zväčšené zakrivenie hrudnej chrbtice).

Predpokladá sa, že mechanizmus straty kostí osteoporotikov zahŕňa nepomer v procese "remodelácie kosti". Remodelácia kosti prebieha celý život, pričom dochádza k obnove kostry a zachovávaní pevnosti kosti. K tejto remodelácii patrí erózia a vyplňanie oddelených miest na

povrchu kostí pomocou organizovanej skupiny buniek, nazývaných "základné multibunkové jednotky" alebo "BMU" (basic multicellular units). Tieto BMU sa primárne skladajú z "osteoklastov", "osteoblastov" a ich bunkových prekursorov. V cykle remodelácie je kosť resorbovaná na mieste "aktivovaných" BMU osteoklastami a vytvára sa resorpčná dutina. Táto dutina sa potom vyplní osteblastom.

U dospelých je normálne výsledkom cyklu remodelácie malý deficit kosti, spôsobený nekompletným vyplnením resorpčnej dutiny, takže sa aj u zdravých dospelých objavuje strata kosti závislá na veku, ale u osteoporotikov môže dôjsť k zvýšeniu počtu aktivovaných BMU. Táto zvýšená aktivácia urýchľuje remodelovanie kosti, ktorého výsledkom je abnormálne vysoká strata kosti.

Aj keď jej etiológia nie je celkom známa, existuje mnoho rizikových faktorov, pri ktorých sa predpokladá spojitosť s osteoporózou. Patrí k nim nízka hmotnosť, nízky príjem vápnika, telesná inaktivita a nedostatok estrogénov.

Súčasná liečba osteoporózy spočíva primárne v podávaní vápnika a estrogénov.

Okrem osteoporózy môže byť strata kosti spôsobená artritídou, vrátane reumatickej artritídy a osteoartritídy. Reumatická artritída je chronická, systémová a zápalová kĺbová porucha, charakterizovaná zoslabením kĺbového puzdra a väzov, po ktorom nasleduje deštrukcia chrupavky, väzov, šliach a kostí a zníženie viskozity a iné zmeny v synoviálnej tekutine. Príznaky reumatoidnej artritídy zahŕňajú celkovú slabosť, únavu, miestnu bolesť, tuhosť, slabosť, opúchanie a deformácie kĺbov v tele. Reumatoidná artritída je najčastejšia u žien v štvrtej až šiestej dekáde života.

Osteoartritída je vo svojej podstate nezápalová porucha pohyblivých kĺbov, charakterizovaná degeneráciou a abráziou kĺbovej chrupavky, ako aj tvorbou novej kosti na povrchu

kĺbu. Ako postupuje osteoartritída, povrch kĺbovej chrupavku praská a opotrebované čiastočky sa dostávajú do synoviálnej tekutiny, ktorá napriek tomu stimuluje fagocytózu bunkami makrofágov. Tým sa indukuje zápalová reakcia pri osteoartritíde. Bežné klinické príznaky osteoartritídy zahŕňajú zväčšenie chrupavky a kosti u kĺbov prstov, tuhosť pri prebudení a bolesť pri pohybe.

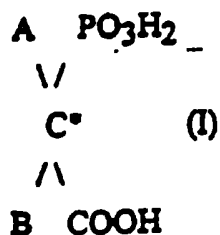
Pri použití pri liečbe a profylaxii chorôb, zahŕňajúcich abnormálny metabolizmus vápnika a fosfátu bola navrhnutá skupina derivátov kyseliny polyfosfonovej. Napríklad početné odkazy, ktoré sú tu všetky uvedené, zverejňujú zmesi obsahujúce polyfosfonáty najmä bifosfonáty, ako je etán-1-hydroxy-1,1 difosfonová kyselina ("EHDP"), a ich použitie na inhibíciu anomálneho rozkladu a mobilizáciu vápnika a fosfátu v živočíšnom tkanive: patent USA 3 683 080 vydaný 8. augusta 1972 a USA 4 230 700, vydaný 28. októbra 1980, v oboch prípadoch je autor Francis a patent USA 4 868 164, autor Ebetino, z 19. septembra 1989. Početné ďalšie odkazy opisujú substituované fosfónové kyseliny, použiteľné na liečbu osteoporózy alebo artritídy a týmto sa zahŕňajú odkazom: patent USA 5 071 840, autor Ebetino a kol., vydaný 10. decembra 1991, patent USA 4 868 164, autor Ebetino a kol., vydaný 19. septembra 1989, patent USA 5 104 863, autor Benedict a kol., vydaný 14. apríla 1992, patent USA 4 267 108, autor Blum a kol., vydaný 12. mája 1981, patent USA, autor Breliere a kol., vydaný 24. mája 1988, patent USA 4 876 247, autor Barbier a kol., vydaný 24. októbra 1989, zverejnená európska patentová prihláška č. 170 228 firmy Boehringer Mannheim GmbH, publikovaná 5. februára 1986, zverejnená európska patentová prihláška č. 186 405, autori Benedict a Perkins, publikovaná 2. júla 1986, zverejnená európska patentová prihláška č. 298 553, autor Ebetino, publikovaná 11. januára 1989, patent USA 4 754 993, autor Bosies a kol., vydaný 15. novembra

tohoto vynálezu je poskytnúť farmaceutické zlúčeniny, použiteľné pri liečbe a profylaxii abnormálneho metabolizmu vápnika a fosfátu. Navyše je predmetom tohoto vynálezu poskytnúť metódy liečby alebo prevencie chorôb charakterizovaných abnormálnym metabolizmom vápnika a fosfátu u ľudí a iných cicavcov.

Tieto a iné ciele tohoto vynálezu budú zrejmé z podrobného opisu tohoto vynálezu, ktorý nasleduje.

Podstata vynálezu

Tento vynález sa týka farmaceutických zmesí, majúcich bezpečné a účinné množstvo fosfonokarboxylátu alebo jeho farmaceuticky prijateľných solí, majúcich štruktúru podľa vzorca (I):



kde

(A) (1) A je vybrané zo skupiny skladajúcej sa z vodíka, halogénu, SR^1 , R^2SR^1 , aminoskupiny, hydroxyly a substituovaného alebo nesubstituovaného alkylu $\text{C}_1\text{-C}_8$,

(2) B je

(a) NH_2 ,

(b) nasýtený alebo nenasýtený alkylový reťazec $\text{C}_1\text{-C}_{15}$, substituovaný jedným alebo viacerými

substituentmi, zvolenými zo skupiny, skladajúcej sa z $-R^3N(R^4)_2$, $R^3[-N(R^5)_3]^+$, $-R^3N(R^4)C(O)R^4$, $-R^3N(R^4)C(S)R^4$, $-R^3N(R^4)C(N)R^4$ a $-R^3C(O)N(R^4)_2$.

(c) substituovaný alebo nesubstituovaný, nasýtený alebo nenasýtený heteroalkylový reťazec majúci 2 až 15 atómov v reťazci, kde je jedným alebo viacerými atómami v reťazci dusík,

(d) substituovaný alebo nesubstituovaný, nasýtený alebo nenasýtený heteroalkylový reťazec majúci od 2 do 15 atómov v reťazci, kde jeden alebo viac atómov v reťazci je vybraných zo skupiny S a O a kde spomenutý heteroalkylový reťazec je substituovaný jedným alebo niekoľkými substituentmi, vybranými zo skupiny skladajúcej sa z $-R^3N(R^4)_2$, $R^3[-N(R^5)_3]^+$, $-R^3N(R^4)C(O)R^4$, $-R^3N(R^4)C(S)R^4$, $-R^3N(R^4)C(N)R^4$ a $-R^3C(O)N(R^4)_2$, alebo

(e) R^6-L

(i) L je zvolené zo skupiny skladajúcej sa z nuly, N, $-N(R^5)_3^+$, S, O, substituovaného alebo nesubstituovaného, nasýteného alebo nenasýteného alkylového reťazca C_1-C_{15} a substituovaného alebo nesubstituovaného, nasýteného alebo nenasýteného heteroalkylového reťazca majúceho od 2 do 15 atómov v reťazci, kde jeden alebo viac atómov z tohoto reťazca je N, S, alebo O, a

(ii) R^6 sa zvolí zo skupiny skladajúcej sa z nasýtených monocyklických alebo polycyklických karboxylových kruhov, nenasýtených monocyklických alebo polycyklických karboxylových kruhov, nasýtených monocyklických alebo polycyklických heterocyklických kruhov a nenasýtených monocyklických alebo polycyklických heterocyklických kruhov.

1988, patent USA 4 939 130, autor Jaeggi a kol., vydaný 3. júla 1990, patent USA 4 971 958, autor Bosies a kol., vydaný 20. novembra 1990, WO 90/12017, autor Dunn a kol., publikovaná 18. októbra 1990, WO 91/10646, autor Youssefyeh, R., a kol., publikovaná 25. júla 1991, AU-A-26738/88, autor Jaeggi, K. A. dátum publikácie 15. júna 1989, AU-A-45467/89 firmy Ciba-Geigy, dátum publikácie 31. mája 1990.

V literatúre sa opisuje určitý počet častí obsahujúcich fosfonokarboxylát, ale žiadny z týchto odkazov nezverejňuje ani nenavrhuje využitie fosfonokarboxylátových zlúčenín podľa tohoto vynálezu, ktoré sa dajú použiť pri prevencii a liečbe metabolizmu kostí.

Prekvapivo bolo zistené, že zlúčeniny podľa tohoto vynálezu, majúce fosfonokarboxylátovú časť, môžu mať značnú antiresorpčnú aktivitu a terapeutické vlastnosti pri liečbe osteoporózy a artritídy. Navyše majú tieto zlúčeniny zníženú afinitu ku kostiam v porovnaní s biofosfonátmi. Táto znížená afinita ku kostiam môže znížiť vedľajšie účinky, všeobecne spojené s biofosfonátmi, ktoré majú vysokú afinitu ku kostiam. Tieto vedľajšie účinky zahŕňajú inhibíciu tvorby kosti a inhibíciu frekvencie aktivácie remodelácie kostí.

Určité látky podľa tohoto vynálezu obsahujú kvartérne dusíkaté časti. Tieto látky vykazujú neobyčajnú rozpustnosť. Preto fosfonokarboxylátové zlúčeniny obsahujúce kvartérny dusík podľa tohoto vynálezu môžu byť ľahšie perorálne absorbované. Zvýšená perorálna absorpcia umožňuje zlepšený terapeutický účinok pri menších dávkach. Nižšie dávky sú všeobecne výhodnejšie, pretože sa znížia nežiadúce vedľajšie účinky.

Preto je predmetom tohoto vynálezu poskytnúť nové účinné zlúčeniny, ktoré sú silnými činiteľmi, inhibujúcimi resorpciu kostí, použiteľnými pri terapii osteoporózy a antiartritídne látky, využiteľné pri liečbe artritídy, najmä osteoartritídy a reumatickej artritídy. Ďalším cieľom

kde R^6 môže byť substituované jedným alebo dvoma substituentmi nezávisle zvolenými zo skupiny skladajúcej sa z vodíka, $-R^3SR^1$, substituovaného alebo nesubstituovaného alkylu C_1-C_8 , $-R^3OR^4$, $-R^3CO_2R^4$, $-R^3O_2CR^4$, $-R^3N(R^4)_2$, $R^3[-N(R^5)_3]^+$, $-R^3N(R^4)C(O)R^4$, $-R^3N(R^4)C(S)R^4$, $-R^3N(R^4)C(N)R^4$, $-R^3C(O)N(R^4)_2$, halogénu, $-R^3C(O)R^4$, arylalkylu, nitroskupiny, substituovaného alebo nesubstituovaného arylu a hydroxyly a

(3)(a) R^1 je nezávisle zvolené zo skupiny skladajúcej sa z vodíka, $-C(O)R^7$, $-C(S)R^7$, $-C(O)N(R^7)_2$, $-C(O)OR^7$, $-C(S)N(R^7)_2$ a $-C(S)OR^7$, kde R^7 je vodík alebo substituovaný alebo nesubstituovaný alkyl C_1-C_8 .

(b) R^2 je substituovaný alebo nesubstituovaný alkyl C_1-C_8 .

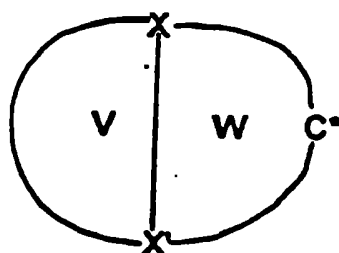
(c) R^3 je vybraný zo skupiny skladajúcej sa z nuly a substituovaného alebo nesubstituovaného alkylu C_1-C_8 .

(d) R^4 je nezávisle vybraný zo skupiny skladajúcej sa z vodíka a substituovaného alebo nesubstituovaného alkylu C_1-C_8 a $-R^2SR^1$ a

(e) R^5 je nezávisle zvolený zo skupiny skladajúcej sa zo substituovaného alebo nesubstituovaného alkylu C_1-C_{15} , substituovaného alebo nesubstituovaného fenylu, benzylu a $-R^2SR^1$,

alebo

(B) A a B sú kovalentne spolu spojené s C^* a vytvárajú monocyklický alebo bicyklický kruh majúci nasledujúcu štruktúru:



kde

(1) W je substituovaný alebo nesubstituovaný, nasýtený alebo nenasýtený karboxylový kruh, zahŕňajúci C^x, X a X', tento karboxylový kruh má celkovo 3 až 6 uhlíkových atómov v kruhu, alebo substituovaný alebo nesubstituovaný, nasýtený alebo nenasýtený heterocyklický kruh, zahŕňajúci C^x, X a X', tento heterocyklický kruh má celkovo 4 až 6 atómov v kruhu, kde jeden alebo viac z týchto atómov kruhu je N, O alebo S,

(2) V je nula, substituovaný alebo nesubstituovaný, nasýtený alebo nenasýtený karbocyklický kruh, zahŕňajúci X a X', tento karbocyklický kruh má celkovo 3 až 8 uhlíkových atómov v kruhu, alebo substituovaný alebo nesubstituovaný, nasýtený alebo nenasýtený heterocyklický kruh, zahŕňajúci X a X', tento heterocyklický kruh má celkovo 3 až 8 atómov v kruhu, kde jeden alebo viac z týchto atómov kruhu je N, O alebo S, a

(3) X a X' sú nezávisle N alebo C,

okrem toho, že keď ani V, ani W nie sú heterokruh obsahujúci dusík, potom najmenej jeden z V a W je substituovaný jedným alebo viacerými substituentmi, zvolenými zo skupiny skladajúcej sa z $-R^3N(R^4)_2$, $R^3[-N(R^5)_3]^+$, $-R^3N(R^4)C(O)R^4$, $-R^3N(R^4)C(S)R^4$, $-R^3N(R^4)C(N)R^4$ a $-R^3C(O)N(R^4)_2$.

Tento vynález sa ďalej týka fosfonokarboxylátových zlúčenín a ich farmaceuticky prijateľných solí. Nové zlúčeniny podľa tohoto vynálezu sú ďalej definované podľa vzorca (I) ako majúce A zvolené zo skupiny halogénu, SR¹, R²SR¹, aminoskupiny, hydroxyly alebo substituovaného alebo nesubstituovaného alkylu C₁-C₈ a kde B je časť obsahujúca pyridyl, časť obsahujúca kvartérny dusík alebo časť obsahujúca síru. Ak je B iné ako časť obsahujúca pyridyl,

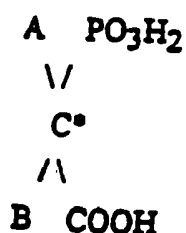
časť obsahujúca kvartérny dusík alebo časť obsahujúca síru, A je vybrané z halogénov, SR^1 , R^2SR^1 , aminoskupiny alebo hydroxyly.

Tento vynález sa týka metód liečby alebo prevencie patologických stavov, charakterizovaných abnormálnym metabolizmom vápnika a fosfátu u ľudí a cicavcov. Tieto metódy zahŕňajú to, že sa ľuďom alebo iným cicavcom, ktorí takú liečbu potrebujú, podáva bezpečné a účinné množstvo zlúčeniny alebo zmesi podľa tohoto vynálezu.

PODROBNÝ OPIS VYNÁLEZU

Farmaceutické zmesi obsahujúce fosfonokarboxylátovú zlúčeninu

Zmesi podľa tohoto vynálezu zahŕňajú fosfonokarboxylát alebo jeho farmaceuticky prijateľnú soľ. Metódy podľa tohoto vynálezu zahŕňajú podávanie fosfonokarboxylátu alebo zmesi obsahujúcej fosfonokarboxylát. Zlúčeniny použiteľné v zmesiach a metódach podľa tohoto vynálezu majú štruktúru podľa vzorca (I):



(I)

kde

(A) (1) A je zvolené zo skupiny skladajúcej sa z vodíka, halogénu, SR^1 , R^2SR^1 , aminoskupiny, hydroxyly a substituovaného alebo nesubstituovaného alkylu C_1-C_8 ,

(2) B je

(a) NH_2 .

(b) nasýtený alebo nenasýtený alkylový reťazec $\text{C}_1\text{-C}_{15}$, substituovaný jedným alebo viacerými substituentami, zvolenými zo skupiny, skladajúcej sa z $-\text{R}^3\text{N}(\text{R}^4)_2$, $\text{R}^3[-\text{N}(\text{R}^5)_3]^+$, $-\text{R}^3\text{N}(\text{R}^4)\text{C}(\text{O})\text{R}^4$, $-\text{R}^3\text{N}(\text{R}^4)\text{C}(\text{S})\text{R}^4$, $-\text{R}^3\text{N}(\text{R}^4)\text{C}(\text{N})\text{R}^4$ a $-\text{R}^3\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$.

(c) substituovaný alebo nesubstituovaný, nasýtený alebo nenasýtený heteroalkylový reťazec majúci 2 až 15 atómov v reťazci, kde jeden alebo viac z týchto atómov v reťazci je dusík,

(d) substituovaný alebo nesubstituovaný, nasýtený alebo nenasýtený heteroalkylový reťazec majúci 2 až 15 atómov v reťazci, kde jeden alebo viac z týchto atómov v reťazci je zvolených z S a O a kde tento heteroalkylový reťazec je substituovaný jedným alebo viacerými substituentmi, zvolenými zo skupiny $-\text{R}^3\text{N}(\text{R}^4)_2$, $\text{R}^3[-\text{N}(\text{R}^5)_3]^+$, $-\text{R}^3\text{N}(\text{R}^4)\text{C}(\text{O})\text{R}^4$, $-\text{R}^3\text{N}(\text{R}^4)\text{C}(\text{S})\text{R}^4$, $-\text{R}^3\text{N}(\text{R}^4)\text{C}(\text{N})\text{R}^4$ a $-\text{R}^3\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$,

alebo

(e) $\text{R}^6\text{-L}$

(i) L je vybrané zo skupiny skladajúcej sa z nuly, N, $-\text{N}(\text{R}^5)_3^+$, S, O, substituovaného alebo nesubstituovaného alkylového reťazca $\text{C}_1\text{-C}_{15}$ a substituovaného alebo nesubstituovaného, nasýteného alebo nenasýteného heteroalkylového reťazca majúceho 2 až 15 atómov v reťazci, kde jeden alebo viac atómov z tohoto reťazca je N, S, alebo O, a

(ii) R^6 je zvolený zo skupiny skladajúcej sa z nasýtených monocyklických alebo polycyklických karboxylových kruhov, nenasýtených monocyklických alebo polycyklických karbo-

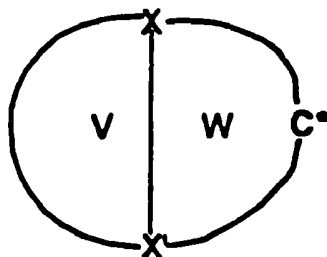
xylových kruhov, nasýtených monocyklických alebo polycyklických heterocyklických kruhov a nenasýtených monocyklických alebo polycyklických heterocyklických kruhov, kde R^6 môže byť substituované jedným alebo dvoma substituentami nezávisle zvolenými zo skupiny skladajúcej sa z vodíka, $-R^3SR^1$, substituovaného alebo nesubstituovaného alkylu C_1-C_8 , $-R^3OR^4$, $-R^3CO_2R^4$, $-R^3O_2CR^4$, $-R^3N(R^4)_2$, $R^3[-N(R^5)_3]^+$, $-R^3N(R^4)C(O)R^4$, $-R^3N(R^4)C(S)R^4$, $-R^3N(R^4)C(N)R^4$ a $-R^3C(O)N(R^4)_2$, halogénu, $-R^3C(O)R^4$, arylalkylu, nitroskupiny, substituovaného alebo nesubstituovaného arylu a hydroxyly a

- (3)(a) R^1 je nezávisle vybraný zo skupiny skladajúcej sa z vodíka, $-C(O)R^7$, $-C(S)R^7$, $-C(O)N(R^7)_2$, $-C(O)OR^7$, $-C(S)N(R^7)_2$ a $-C(S)OR^7$, kde R^7 je vodík alebo substituovaný alebo nesubstituovaný alkyl C_1-C_8 ,
- (b) R^2 je substituovaný alebo nesubstituovaný alkyl C_1-C_8 ,
- (c) R^3 je zvolený zo skupiny skladajúcej sa z nuly a substituovaného alebo nesubstituovaného alkylu C_1-C_8 ,
- (d) R^4 je nezávisle zvolený zo skupiny skladajúcej sa z vodíka a substituovaného alebo nesubstituovaného alkylu C_1-C_8 a $-R^2SR^1$ a
- (e) R^5 je nezávisle zvolený zo skupiny skladajúcej sa zo substituovaného alebo nesubstituovaného alkylu C_1-C_{15} , substituovaného alebo nesubstituovaného fenylu, benzylu a $-R^2SR^1$,

alebo

(B) A a B sú kovalentne spolu spojené s C^* tak, že tvoria monocyklický alebo bicyklický kruh majúci nasledujúcu

Štruktúru:



kde

(1) W je substituovaný alebo nesubstituovaný, nasýtený alebo nenasýtený karbocyklický kruh, zahŕňajúci C*. X a X', tento karbocyklický kruh má celkovo 3 až 6 uhlíkových atómov v kruhu, alebo substituovaný alebo nesubstituovaný, nasýtený alebo nenasýtený heterocyklický kruh, zahŕňajúci C*, X a X', pričom tento heterocyklický kruh má celkovo 4 až 6 atómov v kruhu, kde jeden alebo viac z týchto atómov kruhu je N, O alebo S.

(2) V je nula, substituovaný alebo nesubstituovaný, nasýtený alebo nenasýtený karbocyklický kruh, zahŕňajúci X a X', tento karbocyklický kruh má celkovo 3 až 8 uhlíkových atómov v kruhu, alebo substituovaný alebo nesubstituovaný, nasýtený alebo nenasýtený heterocyklický kruh, zahŕňajúci X a X', tento heterocyklický kruh má celkovo 3 až 8 atómov v kruhu, kde jeden alebo viac z týchto atómov v kruhu je N, O alebo S, a

(3) X a X' sú nezávisle N alebo C.

okrem toho, že keď ani V, ani W nie sú iné než heterocykel obsahujúci dusík, potom najmenej jeden z V a W je substituovaný jedným alebo niekoľkými substituentmi, vybranými zo skupiny skladajúcej sa z $-R^3N(R^4)_2$, $R^3[-N(R^5)_3]^+$, $-R^3N(R^4)C(O)R^4$, $-R^3N(R^4)C(S)R^4$, $-R^3N(R^4)C(N)R^4$ a $-R^3C(O)N(R^4)_2$.

Definície a použitie termínov

Nasleduje zoznam definícií tu použitých termínov.

"Heteroatóm" je atóm dusíka, síry alebo kyslíka. Skupiny obsahujúce jeden alebo viac heteroatómov môžu obsahovať rozdielne heteroatómy.

"Alkyl" je nesubstituovaný alebo substituovaný rovný alebo rozvetvený, nasýtený alebo nenasýtený reťazec, pričom tento uhľovodíkový reťazec môže byť nasýtený, majúci 1 až 15 atómov uhlíka, s výhodou, ak nie je povedané inak, 1 až 4 atómy uhlíka, pričom tento uhľovodíkový reťazec môže byť nenasýtený, majúci 2 až 8 uhlíkových atómov a s výhodou, ak nie je povedané inak, 2 až 4 atómy uhlíka. Podľa toho termín "alkyl" tak, ako sa tu používa, zahŕňa alkenylové uhľovodíkové nenasýtené reťazce, majúce najmenej jednu olefinickú dvojnú väzbu a alkynylové uhľovodíkové nenasýtené reťazce, majúce najmenej jednu trojnú väzbu. Preferované alkylové skupiny zahŕňajú, ale nie sú obmedzené na metyl, etyl, propyl, izopropyl a butyl.

"Heteroalkyl" je nesubstituovaný alebo substituovaný nasýtený alebo nenasýtený rovný alebo rozvetvený heteroalkylový reťazec, pričom tento reťazec má 2 až 15, s výhodou 2 až 8 členov a zahŕňajúci najmenej jeden uhlíkový atóm a najmenej jeden heteroatóm. Termín "heteroalkyl" tak, ako sa tu používa, zahŕňa alkenylové heteroalkylové nenasýtené reťazce, majúce najmenej jednu olefinickú dvojnú väzbu a alkynylové heteroalkylové nenasýtené reťazce, majúce najmenej jednu trojnú väzbu.

"Karbocyklický reťazec" alebo "karbocykel" tak, ako je tu používaný, je nesubstituovaný alebo substituovaný nasýtený, nenasýtený alebo aromatický uhľovodíkový reťazec. Karbocykly môžu byť monocyklické alebo polycyklické. Monocyklické kruhy

všeobecne obsahujú 3 až 8 atómov, s výhodou 5 až 7 (alebo 8) atómov. Polycyklické kruhy obsahujú dva kruhy obsahujúce 6 až 16, s výhodou 10 až 12 atómov a tie s tromi kruhmi všeobecne obsahujú 13 až 17, s výhodou 14 až 15 atómov.

"Heterocyklický kruh" alebo "heterocykel" tak, ako je tu požívaný, je nesubstituovaný alebo substituovaný nasýtený, nenasýtený alebo aromatický kruh, skladajúci sa z uhlíkových atómov a jedného alebo viacerých heteroatómov v kruhu. Heterocyklické kruhy môžu byť monocyklické alebo polycyklické. Monocyklické kruhy všeobecne obsahujú 3 až 8 atómov, s výhodou 5 až 7 atómov. Polycyklické kruhové systémy, skladajúce sa z dvoch kruhov, všeobecne obsahujú 6 až 16, s výhodou 10 až 12 atómov. Polycyklické kruhové systémy, skladajúce sa z troch kruhov, všeobecne obsahujú 13 až 17, s výhodou 14 až 15 atómov. Ak nie je uvedené inak, môžu byť heteroatómy zvolené nezávisle z dusíka, síry a kyslíka. Nenasýtené, nearomatické heterocykly zahŕňajú, ale nie sú obmedzené na substituované alebo nesubstituované oxatiazoly, substituované alebo nesubstituované pyranony a substituované alebo nesubstituované furany.

"Aryl" je aromatický karbocyklický kruh. Preferované arylové skupiny zahŕňajú, ale nie sú obmedzené na fenyl, tolyl, xylyl, kumenyl a naftyl.

"Heteroalkyl" je aromatický heterocyklický kruh. Preferované heteroarylové skupiny zahŕňajú, ale nie sú obmedzené na thienyl, furyl, pyroryl, piridinyl, pyrazinyl, oxazolyl, thiazolyl, quinoliny, pyrimidinyl a tetrazolyl.

"Alkoxy" je atóm kyslíka s uhlíkovým reťazcom ako substituentom, kde uhlíkový reťazec je alkyl alebo alkenyl (t.j. -O-alkyl alebo -O-alkenyl). Preferované alkoxy skupiny zahŕňajú, ale nie sú obmedzené na metoxy, etoxy, propoxy a alkyloxy.

"Hydroxyalkyl" je substituovaný uhľovodíkový reťazec, ktorý má hydroxylový substituent, (napr. -OH) a môže mať aj iné substituenty. Preferované hydroxyalkylové skupiny zahŕňajú, ale nie sú obmedzené na hydroxyetyl a hydroxypropyl.

"Karboxyalkyl" je substituovaný uhľovodíkový reťazec, ktorý má karboxylový substituent (t.j. -COOH) a môže mať iné substituenty. Preferované karboxyalkylové skupiny zahŕňajú karboxymetyl, karboxyetyl a ich kyseliny a estery.

"Aminoalkyl" je uhľovodíkový reťazec (t.j. alkyl) substituovaný amínovou časťou (t.j. NH-alkyl-) ako je aminometylový alkyl.

"Alkylamino" je amínová časť majúca jeden alebo dva alkylové substituenty (napr. -N-alkyl), ako je dimetylamínový.

"Alkenylamino" je amínová časť majúca jeden alebo dva alkenylové substituenty (napr. -N-alkenyl).

"Alkynylamino" je amínová časť majúca jeden alebo dva alkynylové substituenty (napr. -N-alkynyl).

"Alkylimino" je amínová časť majúca jeden alebo dva alkylové substituenty (t.j. -N-alkynyl-).

"Arylalkyl" je alkylová časť substituovaná arylovou skupinou. Preferované arylalkylové skupiny zahŕňajú benzyl a fenyletyl.

"Arylamino" je amínová časť, substituovaná arylovou skupinou (t.j. -NH-aryl).

"Aryloxy" je atóm kyslíka majúci arylový substituent (t.j. -O-aryl).

"Acyl" alebo "karbonyl" je dvojná väzba medzi uhlíkom a kyslíkom, t.j. $R-(C=O)$. Preferované acylové skupiny zahŕňajú, ale nie sú obmedzené na acetyl, propionyl, butanoyl a benzoyl.

"Acyloxy" je atóm kyslíka majúci acylový substituent (t.j. $-O-acyl$), napr. $-O-(C=O)-alkyl$.

"Acylamino" je aminová časť majúca acylový substituent (napr. $-N-acyl$), napríklad $-NH=(C=O)-alkyl$.

"Halo", "halogén" alebo "halid" je radikál atómu chlóru, brómu, fluóru alebo jódu. Chlór, bróm a fluór sú preferované halogény.

Taktiež ako je tu uvedené "nižšia" uhl'ovodíková časť (t.j. "nižší" alkyl) je uhl'ovodíkový reťazec, skladajúci sa, pokiaľ nie je uvedené inak, z 1 až 6, s výhodou 1 až 4, atómov uhlíka.

Ako je to tu uvedené, termín "tio substituent" (SR^1 alebo R^2SR^1) zahŕňa tioly $[-SH]$, kde $R^1 = H$, tioestery $[-SC(O)R^7]$, kde $R^1 = C(O)R^7$, ditioestery $[-SC(O)R^7]$, kde $R^1=C(S)R^7$, tiokarbamáty $[-SC(O)N(R^7)_2]$, kde $R^1=C(O)N(R^7)_2$, ditiokarbamáty $[-SC(S)N(R^7)_2]$, kde $R^1=C(S)N(R^7)_2$, tiokarbonáty $[-SC(O)OR^7]$, kde $R^1=C(O)OR^7$ a ditiokarbonáty $[-SC(S)OR^7]$, kde $R^1=C(S)OR^7$. R^7 je vodík alebo alkyl C_1-C_8 . Každý zo substituentov SR^1 môže byť sám substituovaný časťou R^2 , kde R^2 je substituovaný alebo nesubstituovaný alkyl C_1-C_8 . Podľa toho ďalšie tiosubstituenty, označené pomocou R^2SR^1 sú alkyltioly, alkyltioestery, alkyl ditioestery, alkyltiokarbamáty, alkyl ditiokarbamáty, alkyltiokarbonáty a alkyl ditiokarbonáty.

Termín "fosfonokarboxylát", tak, ako sa tu používa, sa týka zlúčenín, majúcich fosfonátovú skupinu (PO_3H_2) a karboxylovú skupinu (CO_2H), pripojenú k rovnakému atómu uhlíka.

"Farmaceuticky prijateľná" soľ je katiónová soľ vytvorená s akoukoľvek kyslou (t.j. karboxylovou) skupinou alebo aniónová soľ, vytvorená s akoukoľvek zásaditou (t.j. amino) skupinou. Je známych mnoho takýchto solí, čo je opísané vo World Patent Publication 87/05927, autor Johnston a kol., publikovanej 11. septembra 1987, ktorá sa týmto zahŕňa do odkazov. Preferované katiónové soli zahŕňajú soli alkalických kovov (ako je sodík a draslík) a soli alkalických zemín (ako je horčík a vápnik). Preferované aniónové soli zahŕňajú halidy (ako je chlorid), acetátové a fosfátové soli.

"Biohydrolizovateľný ester" je ester fosfonokarboxylátových zlúčenín, ktorý neruší terapeutický účinok zlúčenín, alebo ktorý sa u ľudí alebo iných cicavcov ľahko metabolizuje. Mnoho takých esterov je známych, ako je to opísané vo World Patent Publication 87/05297, autor Johnston a kol., publikovanej 11. septembra 1987 a týmto zahrnutej do referencií. Také estery zahŕňajú nižšie alkylestery, nižšie acyloxyalkylestery (ako je acetoxymetylový, acetoxyletylový, aminokarboxymetylový, pivaloxymetylový a pivaloxyetylový ester), laktonylové estery (ako sú ftalidové a tioftalidové estery), nižšie alkoxyacyloxyalkylové estery (ako sú metoxykarboxymetyl, etoxykarboxyetyl a izopropoxykarboxyetyl estery), alkoxyalkyl estery, cholinestery a acylaminoalkylestery (ako sú acetamidometylestery).

Ako je definované vyššie a ako sa tento termín používa v tejto prihláške, substitučné skupiny môžu byť samy substituované. Taká substitúcia môže byť s jedným alebo viacerými substituentmi. Tieto substituenty zahŕňajú, ale nie sú obmedzené na tie, ktoré sú uvedené v publikácii autorov C. Hansch a A. Leo, názov Substituent Constant for Correlation Analysis in Chemistry and Biology (1979) (Substitučné konštanty pre korelačnú analýzu v chémii

a biológii), ktorá sa týmto zahŕňa medzi odkazy. K preferovaným substituentom patria, ale nie sú obmedzené na alkyl, alkenyl, alkoxy, hydroxyl, oxo, tio (-C(=S)-), amino, aminoalkyl (napr. aminometyl, atď.), kyano, kvartérny amino, kvartérny aminoalkyl, amidino, amidinoalkyl, halo, karboxyl, alkoxyacetyl (napr. karboetoxy, atď.), tio, tiol, aryl, cykloalkyl, heteroalkyl, heterocykloalkyl (napr. piperidiny, morfoliny, piperaziny, pirolidiny, atď.), imino, tioxo, hydroxyalkyl, aryloxy, arylalkyl, alkynyl a ich kombinácie. K najmä preferovaným substituentom patria, bez toho, že by to predstavovalo obmedzenie len na ne, amino, aminoalkyl, kvartérny amino, amidino, kvartérny aminoalkyl a amidinoalkyl.

Taktiež ako sa to používa pri definovaní štruktúry zlúčenín podľa tohoto vynálezu, konkrétny radikál môže byť definovaný na použitie ako substituent na viacerých miestach. Tak ako sa to tu používa, taký radikál je nezávisle zvolený zakaždým, keď sa používa.

Pri zmesiach, zahŕňajúcich zlúčeninu vzorca (I), keď A je časť obsahujúca síru, je preferovanou časťou SR^1 , kde R^1 je s výhodou vodík alebo acyl. Najmä sa preferuje to, keď R^1 je vodík. Preferované časti A sú aminoskupina a hydroxyl. Najmä sa preferuje, keď A je hydroxy. Ako je uvedené, iné definície, než je ďalej uvedená definícia pre A, preferovaného stelesnenia zlúčenín, použiteľných v zmesiach a metódy podľa tohoto vynálezu sú tiež preferovanými stelesneniami nových zlúčenín podľa tohoto vynálezu.

Ak je B nasýtený alebo nenásýtený alkyl C_1 až C_{15} , musí byť alkylový reťazec substituovaný jedným alebo niekoľkými substituentami, zvolenými zo skupiny skladajúcej sa z $-R^3N(R^4)_2$, $R^3[-N(R^5)_3]^+$, $-R^3N(R^4)C(O)R^4$, $-R^3N(R^4)C(S)R^4$, $-R^3N(R^4)C(N)R^4$ a $-R^3C(O)N(R^4)_2$. S výhodou sa požadovaný substituent volí zo skupiny $-R^3N(R^4)_2$, $R^3[-N(R^5)_3]^+$,

$-R^3N(R^4)C(O)R^4$, $-R^3N(R^4)C(S)R^4$ a $-R^3N(R^4)C(N)R^4$.
 Najvýhodnejšie je, ak je požadovaný substituent zo skupiny
 $-R^3N(R^4)_2$, $R^3[-N(R^5)_3]^+$, $-R^3N(R^4)C(O)R^4$. Alkylový reťazec
 môže byť tiež substituovaný jedným alebo niekoľkými
 substituentami, zvolenými zo skupiny skladajúcej sa z nuly,
 $-R^3SR^1$, vodíka, substituovaného alebo nesubstituovaného
 alkylu C_1-C_8 , $-R^3OR^4$, $-R^3CO_2R^4$, $-R^3O_2CR^4$, halogénu,
 $-R^3C(O)R^4$, nitroskupiny, hydroxyly, substituovaných alebo
 nesubstituovaných nasýtených monocyklických alebo
 polycyklických karboxylových kruhov, substituovaných alebo
 nesubstituovaných nenasýtených monocyklických alebo
 polycyklických karbocyklických kruhov, substituovaných alebo
 nesubstituovaných nasýtených monocyklických alebo
 polycyklických heterocyklických kruhov a substituovaných
 alebo nesubstituovaných nenasýtených monocyklických alebo
 polycyklických heterocyklických kruhov. Preferované sú
 alkylové reťazce C_1-C_8 .

Ak je B nasýtený alebo nenasýtený heteroalkyl majúci 2 až
 15 atómov, kde jeden z týchto atómov je dusík, môže byť
 heteroalkylový reťazec substituovaný jedným alebo viacerými
 substituentami, vybranými zo skupiny skladajúcej sa
 z $-R^3SR^1$, vodíka, substituovaného alebo nesubstituovaného
 alkylu C_1-C_8 , $-R^3OR^4$, $-R^3CO_2R^4$, $-R^3O_2CR^4$, $-R^3N(R^4)_2$,
 $R^3[-N(R^5)_3]^+$, $-R^3N(R^4)C(O)R^4$, $-R^3N(R^4)C(S)R^4$,
 $-R^3N(R^4)C(N)R^4$ a $-R^3C(O)N(R^4)_2$, halogénu, $-R^3C(O)R^4$,
 nitroskupiny, hydroxyly, substituovaných alebo
 nesubstituovaných nasýtených monocyklických alebo
 polycyklických karbocyklických kruhov, substituovaných alebo
 nesubstituovaných nenasýtených monocyklických alebo
 polycyklických karbocyklických kruhov, substituovaných alebo
 nesubstituovaných nasýtených monocyklických alebo
 polycyklických heterocyklických kruhov a substituovaných
 alebo nesubstituovaných nenasýtených monocyklických alebo
 polycyklických heterocyklických kruhov. Preferované dusík
 obsahujúce heteroalkylové reťazce majú 2 až 8 atómov.

Ak je B nasýtený alebo nenasýtený heteroalkyl majúci 2 až 15 atómov, kde jeden z týchto atómov je síra alebo kyslík a kde nie je dusíkový atóm v heteroalkylovom reťazci, potom musí byť heteroalkylový reťazec substituovaný jedným alebo viacerými substituentami, vybranými zo skupiny skladajúcej sa z $-R^3N(R^4)_2$, $R^3[-N(R^5)_3]^+$, $-R^3N(R^4)C(O)R^4$, $-R^3N(R^4)C(S)R^4$, $-R^3N(R^4)C(N)R^4$ a $-R^3C(O)N(R^4)_2$. Požadovaný substituent je prednostne jeden z $-R^3N(R^4)_2$, $R^3[-N(R^5)_3]^+$, $-R^3N(R^4)C(O)R^4$, $-R^3N(R^4)C(S)R^4$, $-R^3N(R^4)C(N)R^4$. Najviac sú preferované substituenty $-R^3N(R^4)_2$, $R^3[-N(R^5)_3]^+$ alebo $-R^3N(R^4)C(O)R^4$. Heteroalkylový reťazec môže byť tiež substituovaný jedným alebo niekoľkými substituentami, vybranými zo skupiny skladajúcej sa z nuly, $-R^3SR^1$, vodíka, substituovaného alebo nesubstituovaného alkylu C_1-C_8 , $-R^3OR^4$, $-R^3CO_2R^4$, $-R^3O_2CR^4$, halogénu, $-R^3C(O)R^4$, nitroskupiny, hydroxyly, substituovaných alebo nesubstituovaných nasýtených monocyklických alebo polycyklických karbocyklických kruhov, substituovaných alebo nesubstituovaných nenasýtených monocyklických alebo polycyklických karbocyklických kruhov, substituovaných alebo nesubstituovaných nasýtených monocyklických alebo polycyklických heterocyklických kruhov a substituovaných alebo nesubstituovaných nenasýtených monocyklických alebo polycyklických heterocyklických kruhov. Preferované dusík neobsahujúce heteroalkylové reťazce majú od 2 do 8 atómov v reťazci.

Ak je B R^6-L- , môže byť časť L substituovaná jedným alebo niekoľkými substituentami, vybranými zo skupiny, skladajúcej sa z $-R^3SR^1$, vodíka, substituovaného alebo nesubstituovaného alkylu C_1-C_8 , $-R^3OR^4$, $-R^3CO_2R^4$, $-R^3O_2CR^4$, $-R^3N(R^4)_2$, $R^3[-N(R^5)_3]^+$, $-R^3N(R^4)C(O)R^4$, $-R^3N(R^4)C(S)R^4$, $-R^3N(R^4)C(N)R^4$ a $-R^3C(O)N(R^4)_2$, halogénu, $-R^3C(O)R^4$, nitroskupiny, hydroxyly, substituovaných alebo nesubstituovaných nasýtených monocyklických alebo polycyklických karbocyklických kruhov, substituovaných alebo

nesubstituovaných nenasýtených monocyklických alebo polycyklických karbocyklických kruhov, substituovaných alebo nesubstituovaných nasýtených monocyklických alebo polycyklických heterocyklických kruhov a substituovaných alebo nesubstituovaných nenasýtených monocyklických alebo polycyklických heterocyklických kruhov. Časť L je s výhodou atóm dusíka (vrátane kvartérneho dusíka), heteroalkyl obsahujúci dusík alebo alkyl. Kde je L heteroalkylový reťazec alebo alkylový reťazec, má reťazec s výhodou 2 až 3 atómy v reťazci. Preferovaný substituent na časti L je vodík.

Časť R⁶ môže byť nasýtený alebo nenasýtený monocyklický alebo polycyklický karbocykkel alebo heterocykel. Tam, kde je R⁶ monocyklický karbocykkel, je to s výhodou cykloheptyl a cyklohexyl. Tam, kde je R⁶ monocyklický heterocykel, sú preferované šesťčlenné dusík obsahujúce reťazce, zahŕňajúce pyridín, pyrimidín a piperidín. Tiež sú preferované také šesťčlenné heterocykly, ktoré majú kvartérny dusíkový atóm v reťazci, vrátane pyridínového, pyrimidínového, piperidínového a pyrazolového. Preferované monocyklické heterocykly tiež zahŕňajú päťčlenné heterocykly obsahujúce dusík, vrátane imidazolu, pyrolu a pyrrolidínu. Tiež sú preferované päťčlenné heterocykly, majúce kvartérny dusíkový atóm v reťazci, vrátane imidazolového, pyrroliového a pyrrolidínového. Tam, kde je R⁶ polycykel, sú preferované polycyklické heterocykly majúce šesťčlenný kruh pripojený k ďalšiemu šesťčlennému kruhu a také, ktoré majú šesťčlenný kruh pripojený k päťčlennému kruhu. Preferované polycyklické heterocykly zahŕňajú také, ktoré majú kvartérny atóm dusíka v kruhu. Zvlášť preferované časti R⁶ zahŕňajú cykloheptyl alebo cyklohexyl.

Tam, kde B je R⁶-L, sú preferované také zlúčeniny, kde jedna z častí R⁶ a L alebo obidve sú časti obsahujúce dusík.

Časť R^3 je s výhodou nula.

Časť R^4 je s výhodou vodík

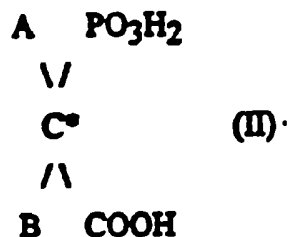
Časť R^5 zahŕňa atóm dusíka viazaný na tri časti obsahujúce uhlík. Časť R^5 je substituovaná na atóme uhlíka inej časti a tak poskytuje kvartérnu dusíkovú skupinu. Ako je ukázané vo všeobecnej štruktúre, časť s kvartérnym dusíkom môže byť substituent na ktorejkoľvek časti reťazca alebo cyklu, opísanej predtým.

B je s výhodou heteroalkylový reťazec majúci najmenej jeden atóm dusíka v reťazci alebo R^6-L . Obzvlášť preferované časti B sú R^6-L .

Podľa vzorca (I), A a B môžu spolu s C^* , X a X' tvoriť cyklickú štruktúru. Preferované cyklické štruktúry sú také, kde V je heterokruh, majúci najmenej jeden atóm dusíka v kruhu. Tento atóm dusíka v kruhu môže byť sekundárny, terciárny alebo kvartérny amín. Tam, kde ani V ani W nie sú heterocykly obsahujúce dusík, najmenej jedna z častí V alebo W musí byť substituovaná jednou alebo viacerými časťami, vybranými zo skupiny skladajúcej sa z $-R^3N(R^4)_2$, $R^3[-N(R^5)_3]^+$, $-R^3N(R^4)C(O)R^4$, $-R^3N(R^4)C(S)R^4$, $-R^3N(R^4)C(N)R^4$ a $-R^3C(O)N(R^4)_2$. Navyše, každá z častí V a W môže byť substituovaná jedným alebo viacerými substituentmi, vybranými zo skupiny skladajúcej sa z $-R^3SR^1$, vodíka, substituovaného alebo nesubstituovaného alkylu C_1-C_8 , $-R^3OR^4$, $-R^3CO_2R^4$, $-R^3O_2CR^4$, halogénu, $-R^3C(O)R^4$, nitroskupiny, hydroxyly, substituovaného alebo nesubstituovaného arylalkylu a substituovaného alebo nesubstituovaného arylu.

Preferované zlúčeniny, použiteľné v zmesiach a metódach tohoto vynálezu sú fosfonokarboxyláty a ich farmaceuticky akceptovateľné soli, majúce všeobecnú štruktúru podľa

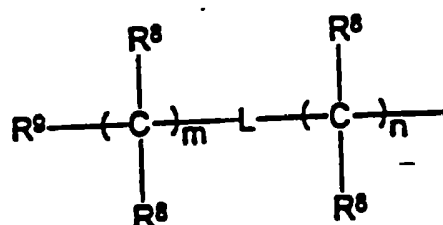
vzorca (II):



kde

(A)(1) A je hydroxy a

(2) B je



kde

(a) m je celé číslo od 0 do 10, n je celé číslo od 0 do 10 a m+n je celé číslo od 0 do 10.

(b) R⁸ je nezávisle zvolené zo skupiny skladajúcej sa z nuly, -R³SR¹, vodíka, substituovaného alebo nesubstituovaného alkylu C₁-C₈, -R³OR⁴, -R³CO₂R⁴, -R³O₂CR⁴, -R³N(R⁴)₂, R³[-N(R⁵)₃]⁺, -R³N(R⁴)C(O)R⁴, -R³N(R⁴)C(S)R⁴, -R³N(R⁴)C(N)R⁴ a -R³C(O)N(R⁴)₂, halogénu, -R³C(O)R⁴, nitroskupiny, hydroxyly, substituovaných alebo nesubstituovaných nasýtených monocyklických alebo polycyklických karbocyklických kruhov, substituovaných alebo nesubstituovaných nenasýtených monocyklických alebo polycyklických karbocyklických kruhov, substituovaných alebo nesubstituovaných nasýtených monocyklických alebo polycyklických heterocyklických kruhov a substituovaných alebo nesubstituovaných

nenasýtených monocyklických alebo polycyklických heterocyklických kruhov,

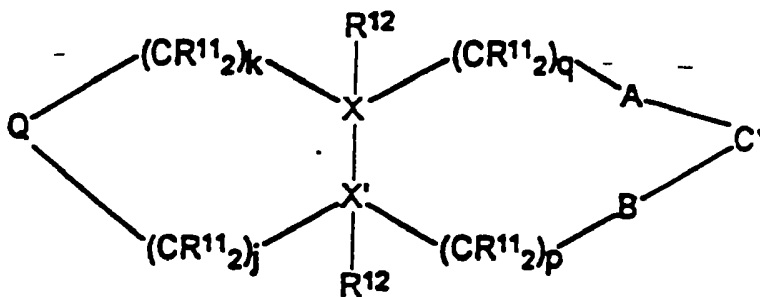
- (c) R^1 je nezávisle zvolené zo skupiny skladajúcej sa z vodíka, $-C(O)R^7$, $-C(S)R^7$, $-C(O)N(R^7)_2$, $-C(O)OR^7$, $-C(S)N(R^7)_2$ a $-C(S)OR^7$, kde R^7 je vodík alebo substituovaný alebo nesubstituovaný alkyl C_1-C_8 .
- (d) R^3 je nula,
- (e) R^4 je nezávisle vybraný zo skupiny skladajúcej sa z vodíka a substituovaného alebo nesubstituovaného alkylu C_1-C_8 a $-R^2SR^1$,
- (f) R^5 je nezávisle zvolený zo skupiny skladajúcej sa zo substituovaného alebo nesubstituovaného alkylu C_1-C_{15} , substituovaného alebo nesubstituovaného fenylu, benzylu a $-R^2SR^1$,
- (g) L je vybraný zo skupiny skladajúcej sa z nuly, N , $-N(R^8)-$, $[-N(R^5)_2]^+$, $-S-$, $-O-$ a $D-C(=E)-S-$, kde D je zvolené zo skupiny skladajúcej sa z kovalentnej väzby, O alebo S a E je O alebo S a kde
- (i) keď L je $-N(R^8)-$ alebo keď L je $[-N(R^5)_2]^+$ a m je celé číslo od 1 do 10, R^9 je nezávisle zvolené zo skupiny skladajúcej sa z nuly, vodíka, substituovaného alebo nesubstituovaného alkylu C_1-C_{35} , R^2SR^1 a R^{10} ,
- (ii) keď L je $[-N(R^5)_2]^+$ a $m = 0$, R^9 je zvolené zo skupiny, skladajúcej sa zo substituovaného alebo nesubstituovaného alkylu C_1-C_{35} , R^2SR^1 a R^{10} alebo
- (iii) keď L je nula, $-S-$, $-O-$ alebo $D-C(=E)-S$, R^9 je R^{10} ,

(h) R^{10} je nasýtený, nenasýtený alebo aromatický monocyklický alebo polycyklický karbocykél alebo nasýtený, nenasýtený alebo aromatický monocykél alebo polycykél a obsahuje jeden alebo viac heteroatómov, pričom tento karbocykél alebo heterocykél je substituovaný jedným alebo viacerými substituentmi R^{11} a

(i) každé R^{11} je nezávisle zvolené zo skupiny skladajúcej sa z $-R^3SR^1$, vodíka, substituovaného alebo nesubstituovaného alkylu C_1-C_8 , $-R^3OR^4$, $-R^3CO_2R^4$, $-R^3O_2CR^4$, $-R^3N(R^4)_2$, $R^3[-N(R^5)_3]^+$, $-R^3N(R^4)C(O)R^4$, $-R^3N(R^4)C(S)R^4$, $-R^3N(R^4)C(N)R^4$ a $-R^3C(O)N(R^4)_2$, halogénu, $-R^3C(O)R^1$, nitroskupiny, hydroxyly, substituovaného alebo nesubstituovaného arylalkylu a nesubstituovaného alebo substituovaného arylu

alebo

(B) A a B sú kovalentne spojené dokopy s C^* tak, že vytvárajú monocyklický alebo bicyklický kruh majúci nasledujúcu štruktúru:



kde

(a) A a B sú nezávisle zvolené zo skupiny skladajúcej sa z nuly, $-O-$, $-S-$ a NR^{12} ,

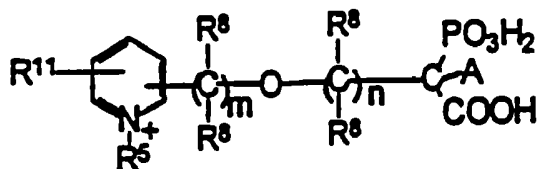
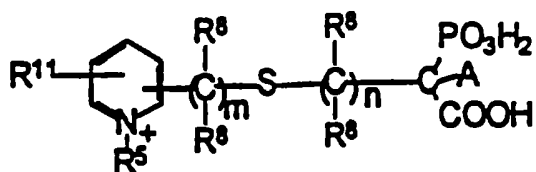
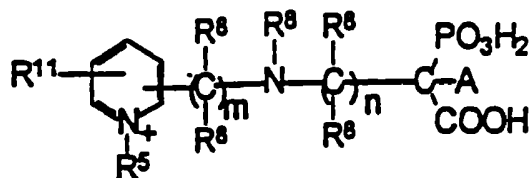
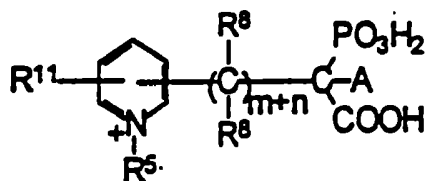
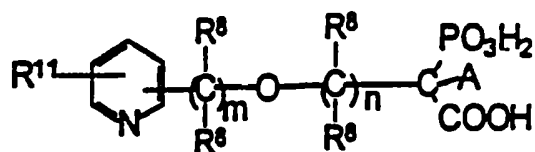
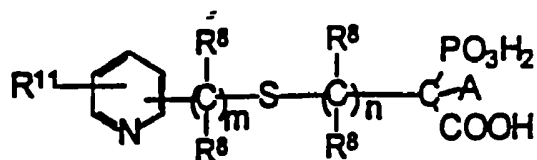
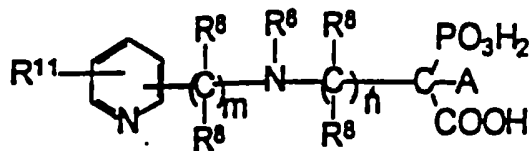
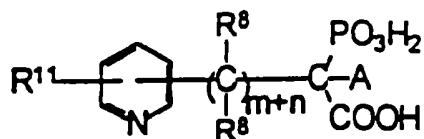
(b) Q je zvolené zo skupiny skladajúcej sa z nuly, $-NR^{12}-$ a $[-N(R^{13})_2-]^+$,

(c) X a X' sú nezávisle zvolené z C alebo N,

- (d) R^{12} je nezávisle vybraný zo skupiny skladajúcej sa z nuly, $-R^3SR^1$, vodíka, substituovaného alebo nesubstituovaného alkylu C_1-C_8 , $-R^3OR^4$, $-R^3CO_2R^4$, $-R^3O_2CR^4$, $-R^3N(R^4)_2$, $R^3[-N(R^5)_3]^+$, $-R^3N(R^4)C(O)R^4$, $-R^3C(O)N(R^4)_2$, halogénu, $-R^3C(O)R^4$, nitroskupiny, hydroxyly, substituovaného alebo nesubstituovaného arylalkylu a nesubstituovaného alebo substituovaného arylu.
- (e) R^{13} je nezávisle zvolený zo skupiny skladajúcej sa z nuly, substituovaného alebo nesubstituovaného alkylu C_1-C_{15} , substituovaného alebo nesubstituovaného fenylu, benzylu a $-R^2SR^1$.
- (f) keď je Q iné než nula, k a j a $k+j$ sú celé čísla od 0 do 5,
keď Q je nula, k a j a $k+j$ sú celé čísla od 0 do 6 a
- (g) p a q a $p+q$ sú nezávislé celé čísla od 0 do 3, okrem toho, že keď je Q rovné nule, potom najmenej jeden z R^{11} alebo R^{12} je zvolený zo skupiny skladajúcej sa z $-R^3N(R^4)_2$, $R^3[-N(R^5)_3]^+$, $-R^3N(R^4)C(O)R^4$, $-R^3N(R^4)C(S)R^4$, $-R^3N(R^4)C(N)R^4$ a $-R^3C(O)N(R^4)_2$.

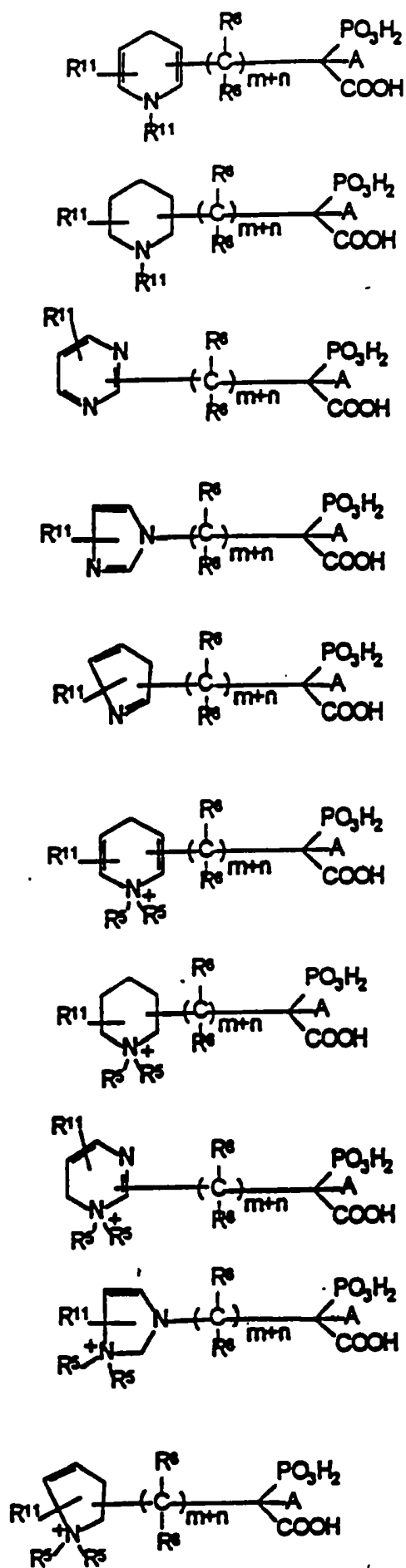
Preferované polyfosfonokarboxylátové zlúčeniny vzorca (I) alebo (II) majú heterocykel obsahujúci dusík, spojený s polyfosfonokarboxylátovým geminálnym uhlíkom cez spájajúci reťazec. Zahrnuté sú fosfonokarboxylátové zlúčeniny majúce všeobecne nasledujúce štruktúry:

(1)



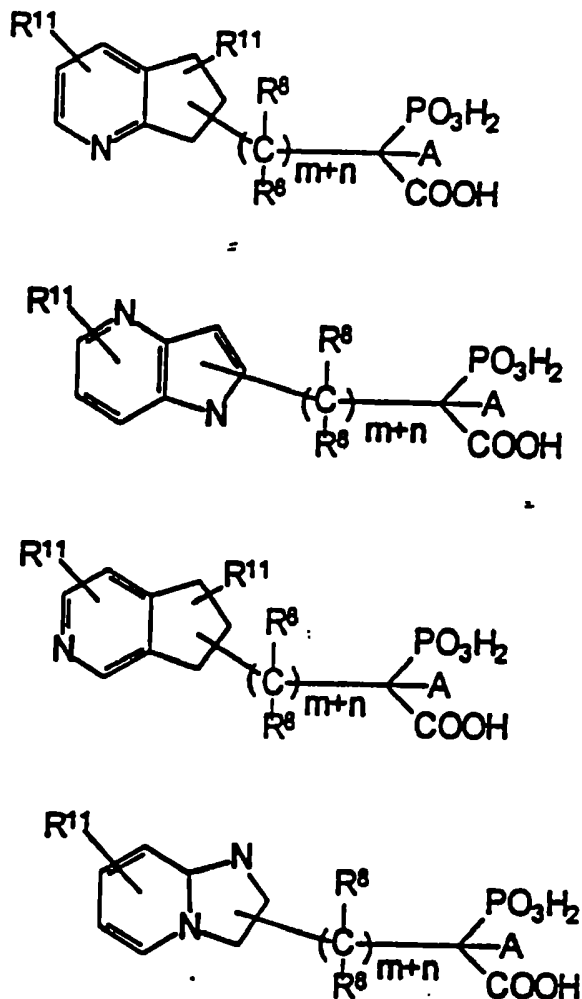
kde heterocyklus obsahující dusík je pyridín alebo pyridínium.

(2)



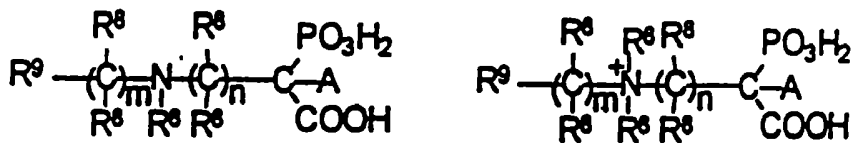
kde heterocyklus obsahujúci dusík je monocykél iný než pyridín alebo pyridínium.

(3)

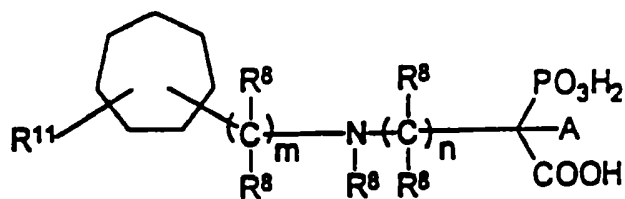


kde heterocykel obsahujúci dusík je polycykél.

Tiež sú preferované tie fosfonokarboxylátové zlúčeniny, ktoré majú heteroalkylovú časť, obsahujúcu dusík, spojenú s fosfonátom, obsahujúcim geminálny uhlík. Také zlúčeniny zahŕňajú tie, ktoré majú nasledujúcu štruktúru, kde R⁸ a R⁹ sú necyklické substituenty:

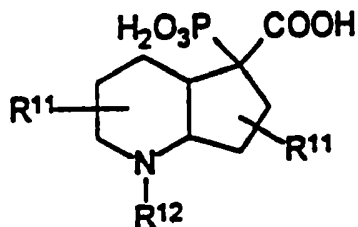


Tiež sú preferované také zlúčeniny, ktoré majú nasledujúcu štruktúru, kde R⁹ je cykloheptylový kruh:



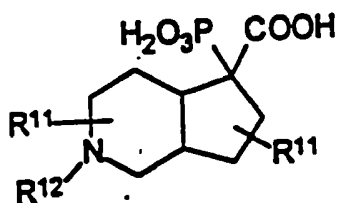
Tiež sú preferované substituované alebo nesubstituované oktahydrofosfonokarboxylové pyridíny, majúce všeobecné štruktúry:

(1)



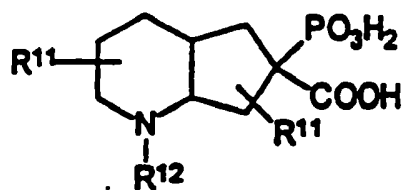
uvádzané tu ako "nesubstituované alebo substituované oktahydro-5-fosfona-5-karboxyl-1-pyridíny".

(2)



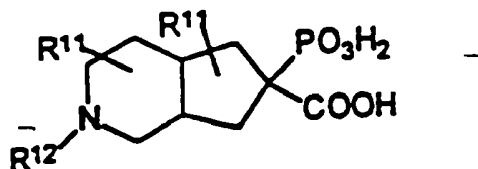
uvádzané tu ako "nesubstituované alebo substituované oktahydro-5-fosfono-5-karboxyl-2-pyridíny",

(3)



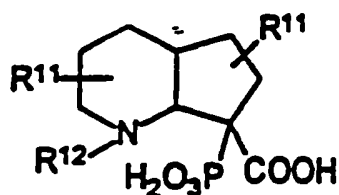
uvádzané tu ako "nesubstituované alebo substituované oktahydro-6-fosfono-6-karboxyl-1-pyridíny",

(4)



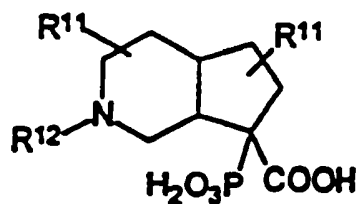
uvádzané tu ako "nesubstituované alebo substituované oktahydro-6-fosfono-6-karboxyl-2-pyridíny",

(5)



uvádzané tu ako "oktahydro-7-fosfono-7-karboxyl-1-pyridíny",

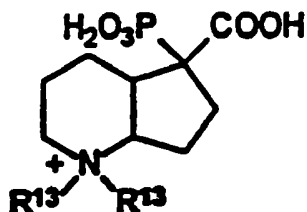
(6)



uvádzané tu ako "oktahydro-7-fosfono-7-karboxyl-2-pyridíny".

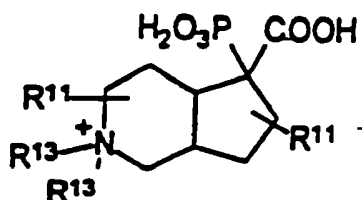
Tiež sú preferované substituované alebo nesubstituované oktahydrofosfonokarboxyláty pyridínia majúce všeobecné štruktúry:

(1)



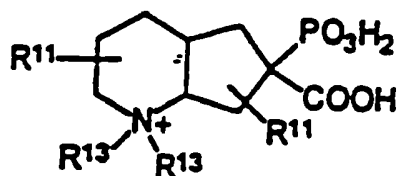
uvádzané tu ako "oktahydro-5-fosfono-5-karboxyl-1-pyridíny".

(2)



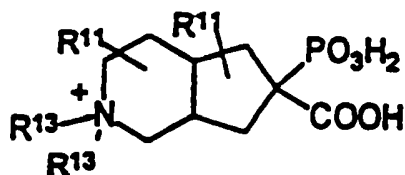
uvádzané tu ako "oktahydro-5-fosfono-5-karboxyl-2-pyridíny".

(3)

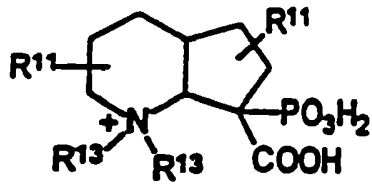


uvádzané tu ako "oktahydro-6-fosfono-6-karboxyl-1-pyridíny".

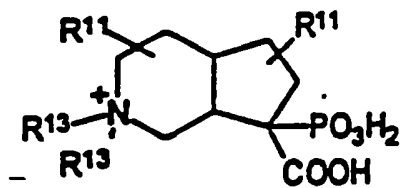
(4)



uvádzané tu ako "oktahydro-6-fosfono-6-karboxyl-2-pyridíny",
(5)

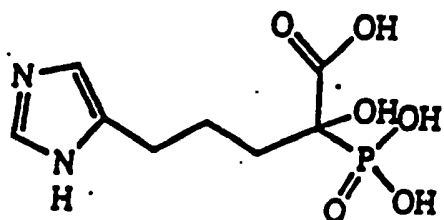
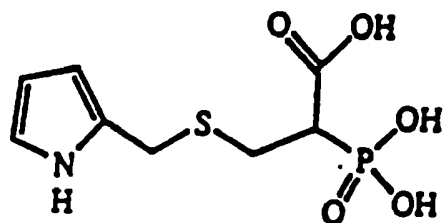
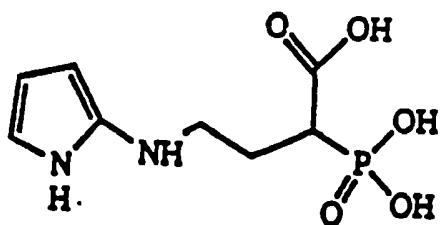
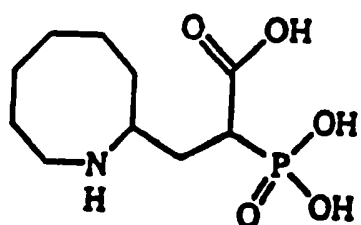
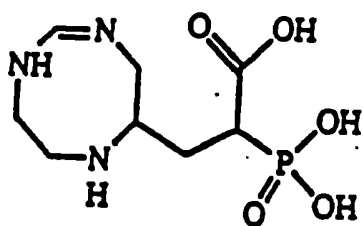
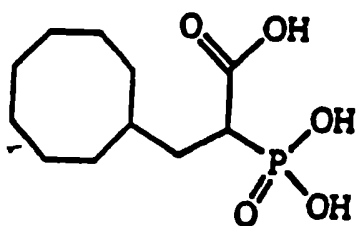
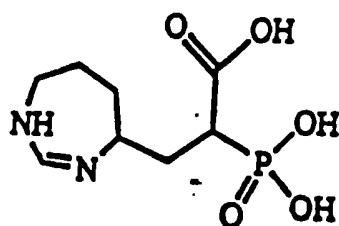
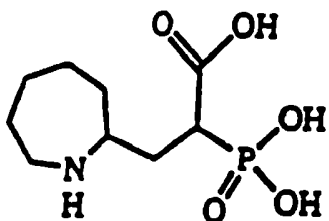
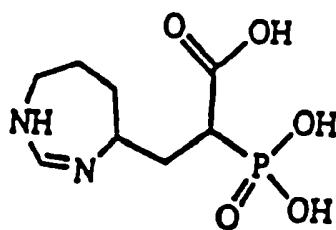
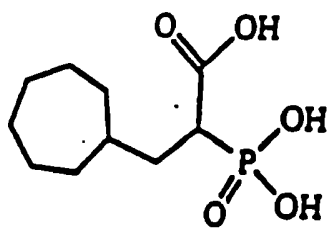


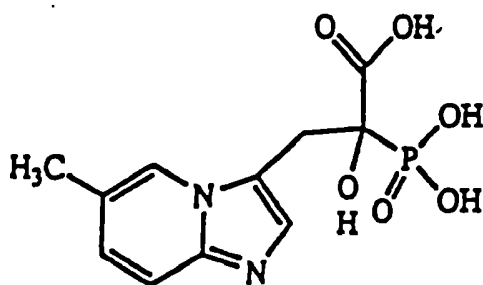
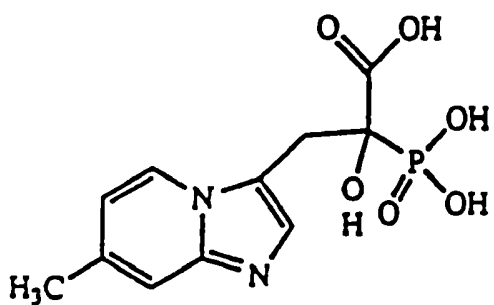
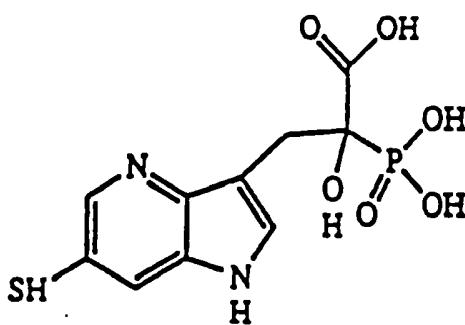
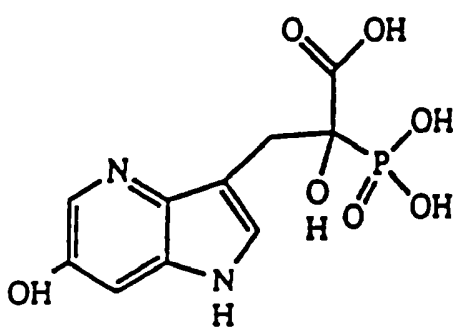
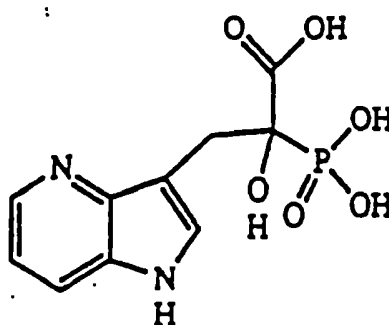
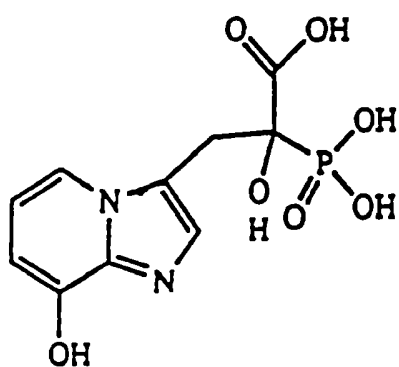
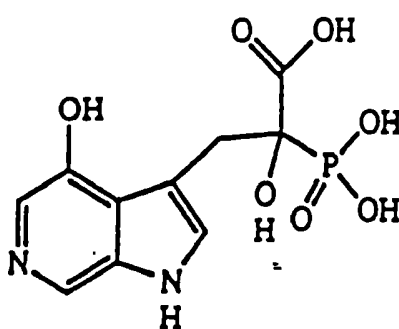
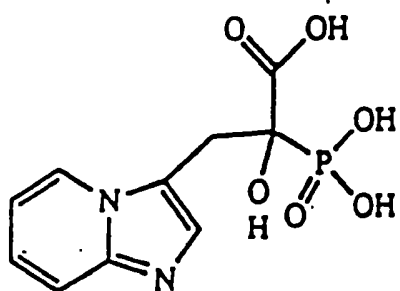
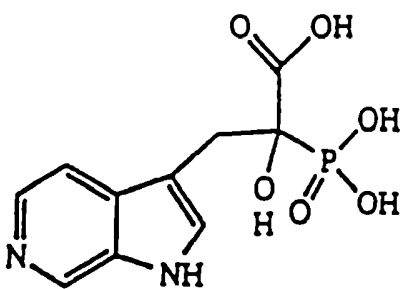
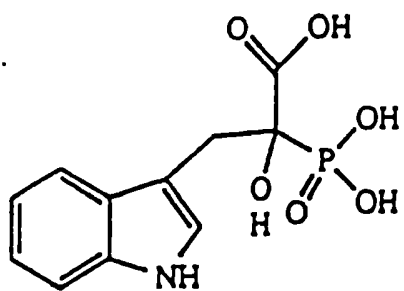
uvádzané tu ako "oktahydro-7-fosfono-7-karboxyl-1-pyridíny",
(6)

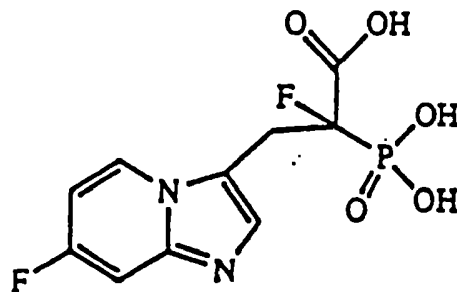
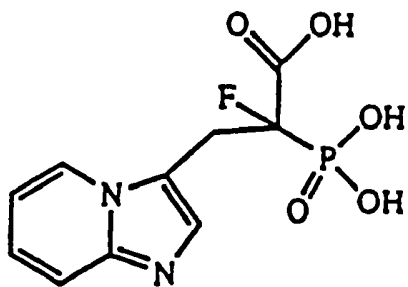
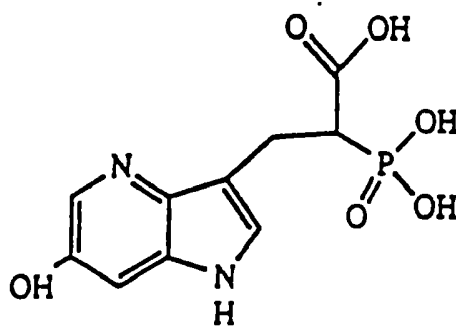
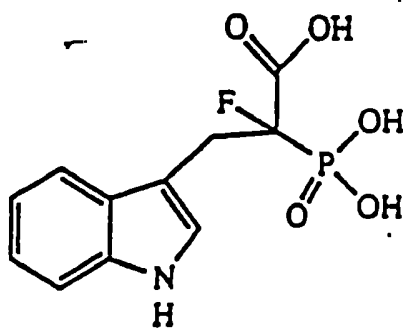
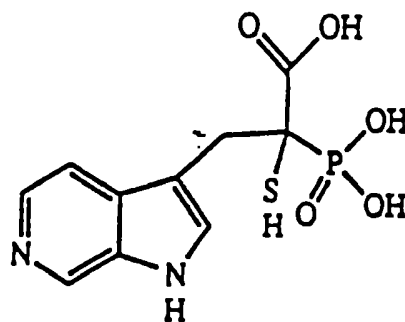
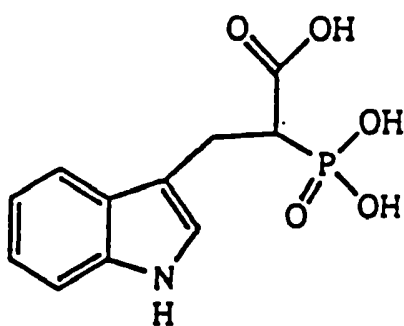
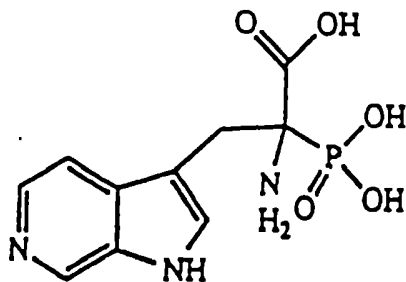
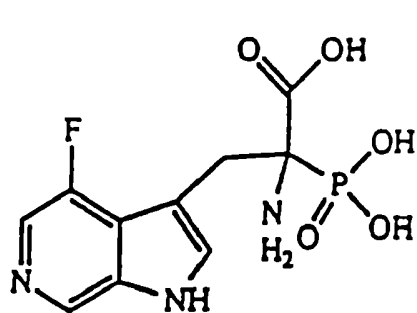


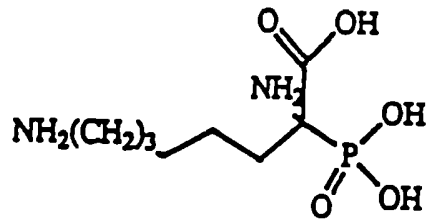
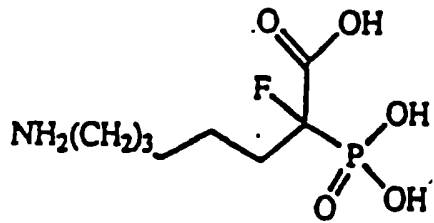
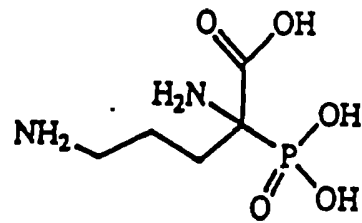
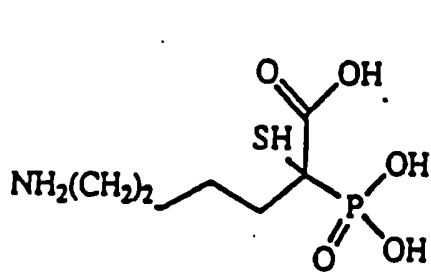
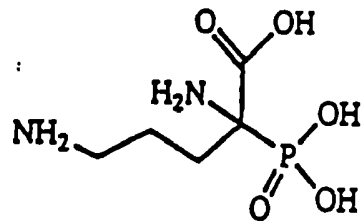
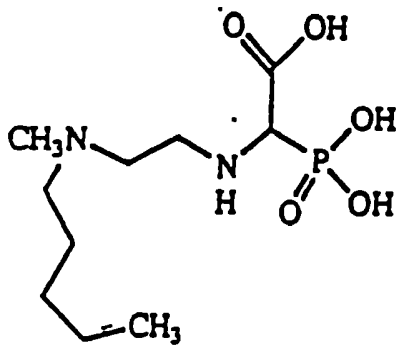
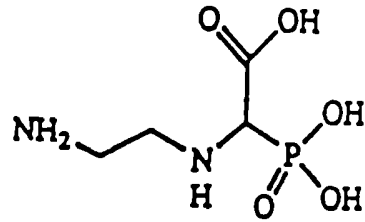
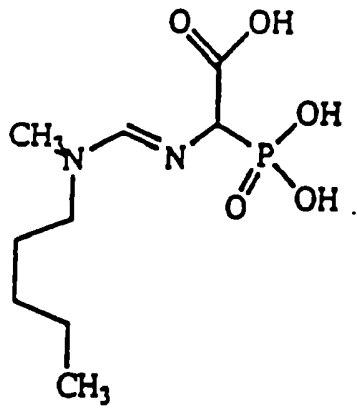
uvádzané tu ako "oktahydro-7-fosfono-7-karboxyl-2-pyridíny",

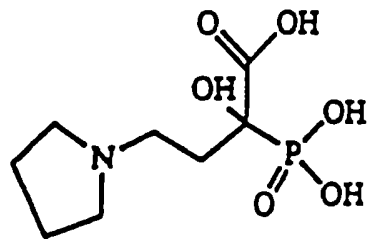
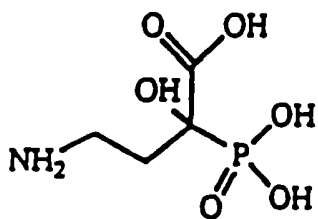
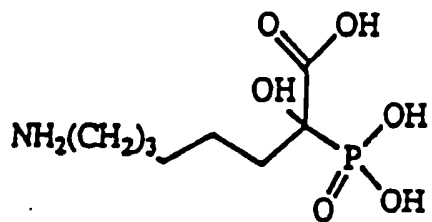
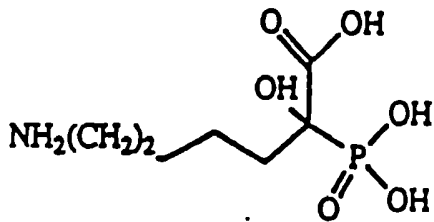
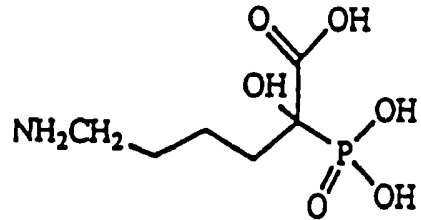
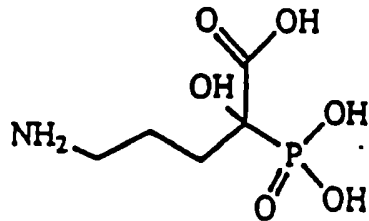
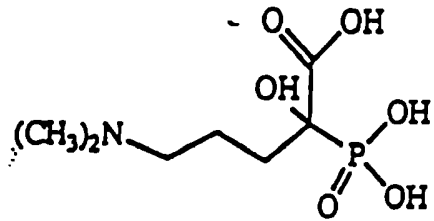
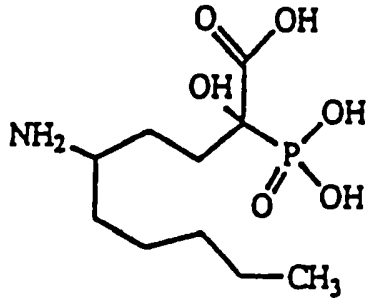
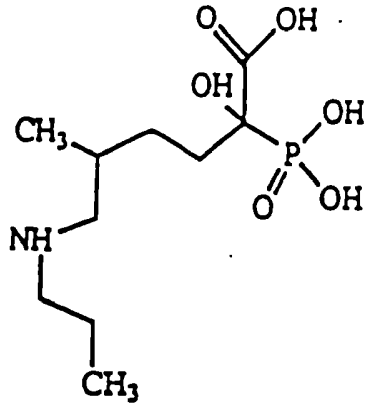
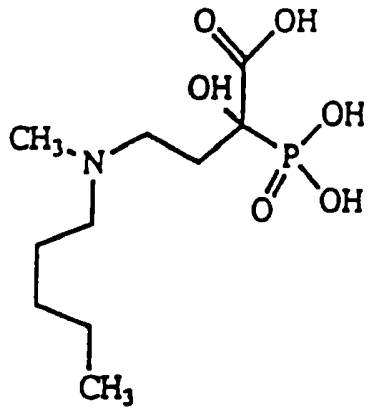
Špecifické príklady zlúčenín podľa tohoto vynálezu sú:

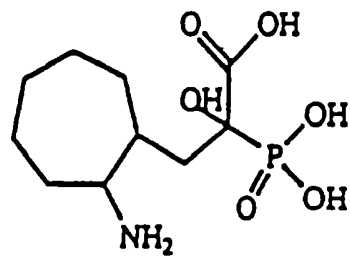
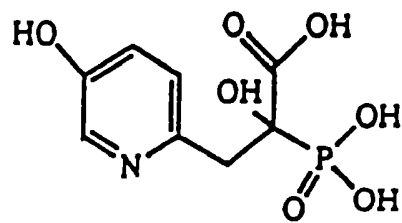
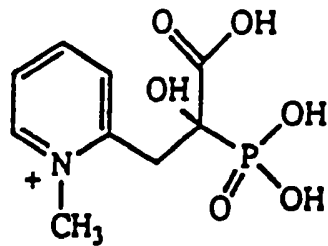
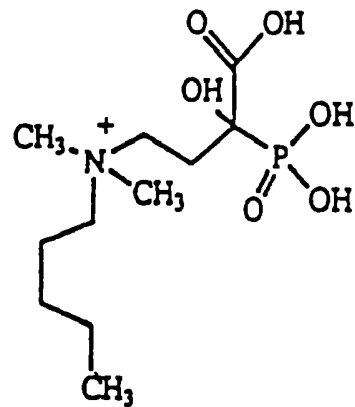
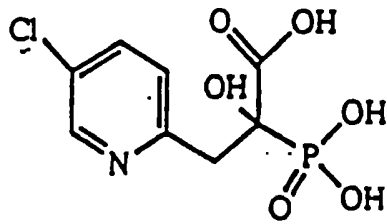
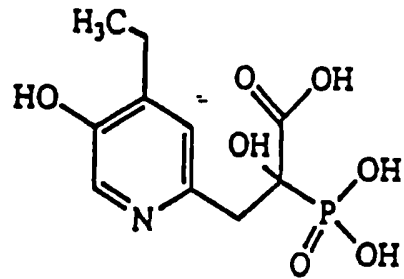
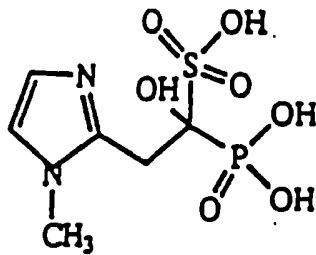
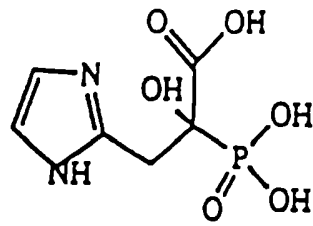
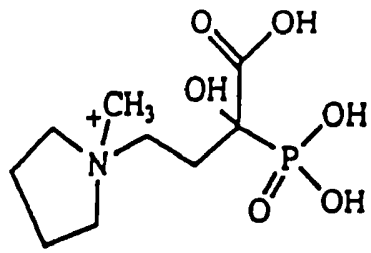


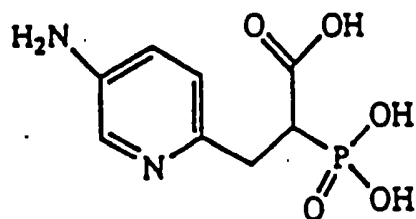
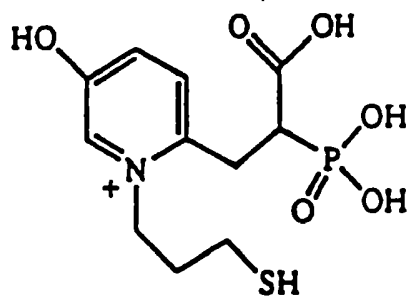
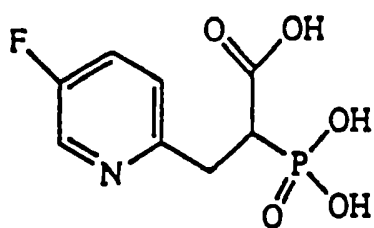
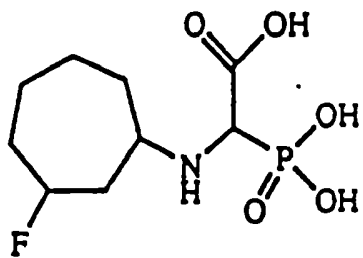
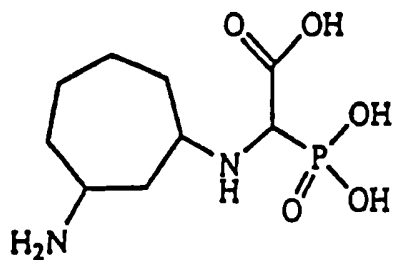
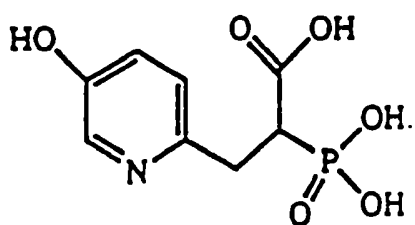
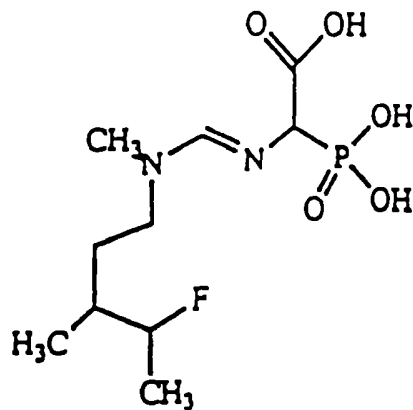
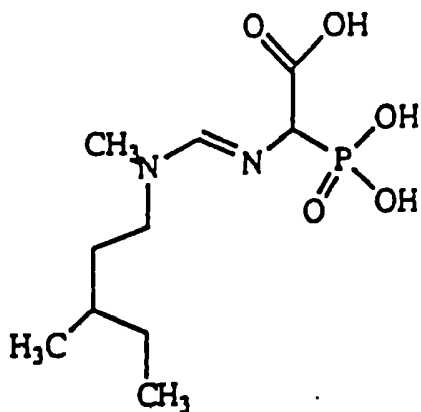


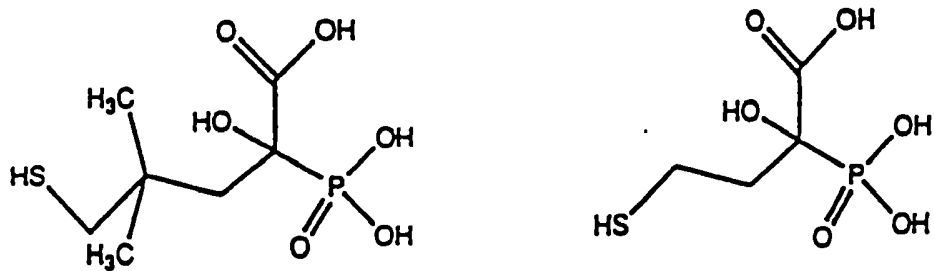
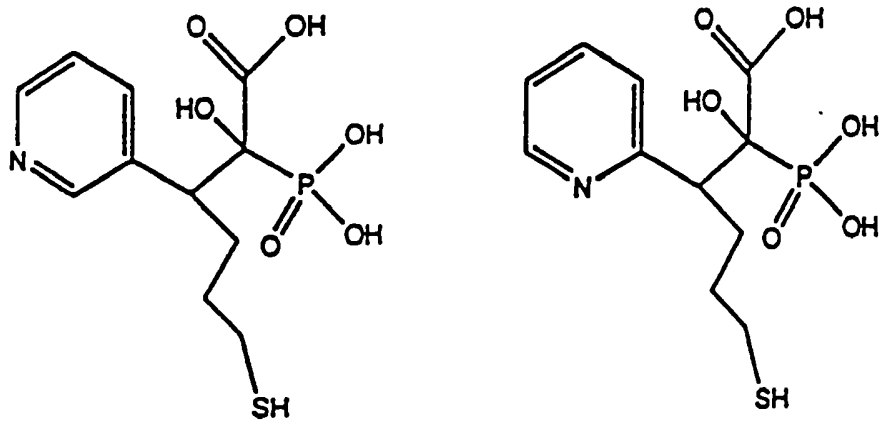
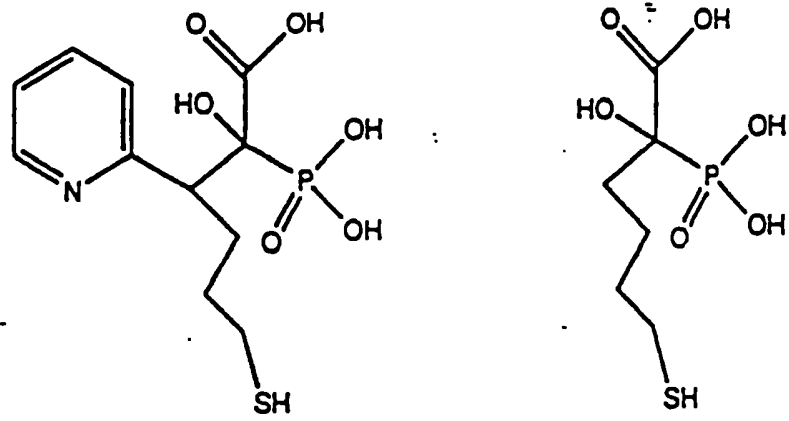
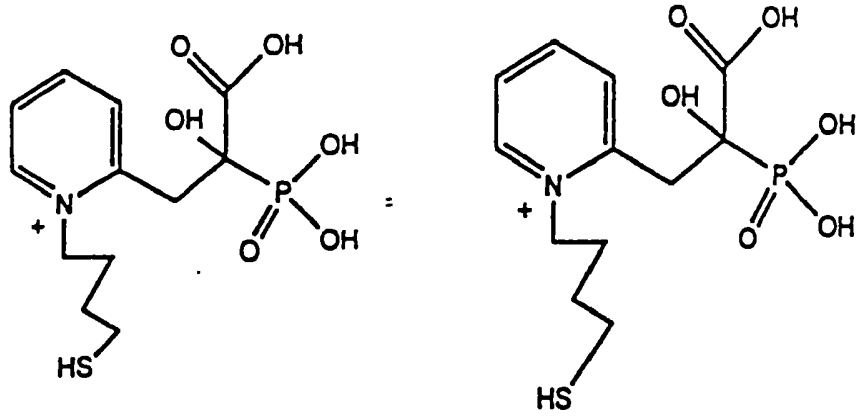


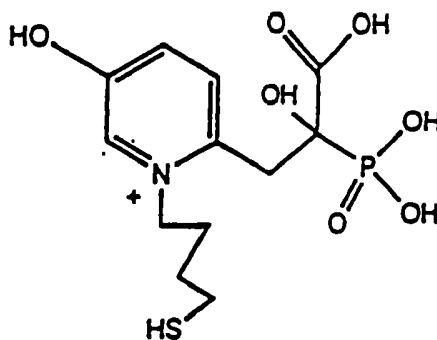
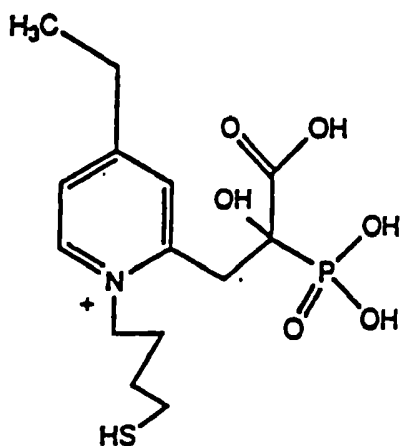
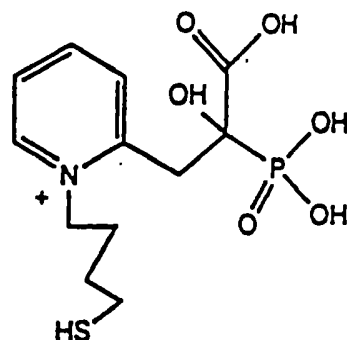
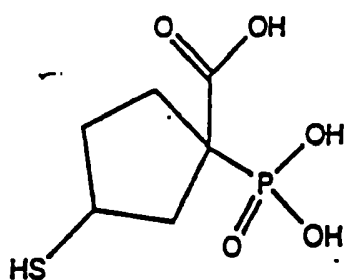
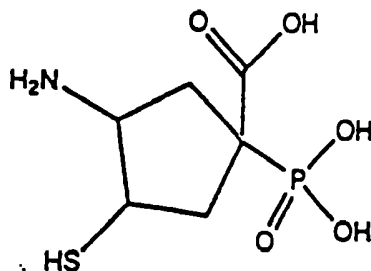
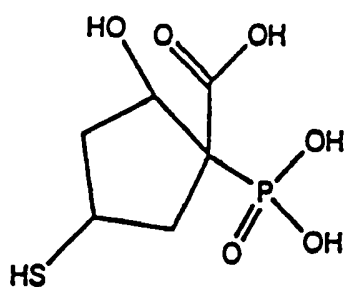
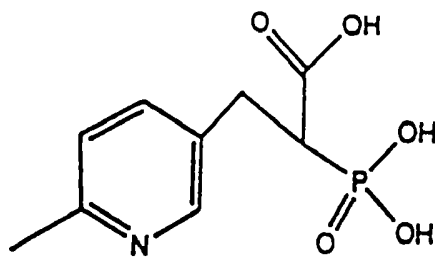
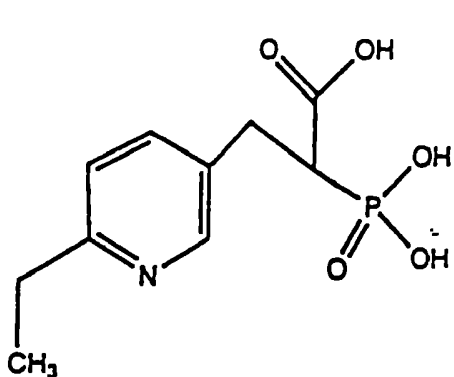


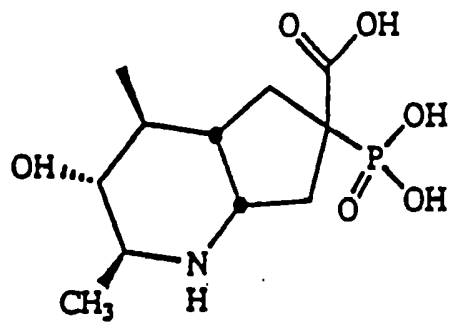
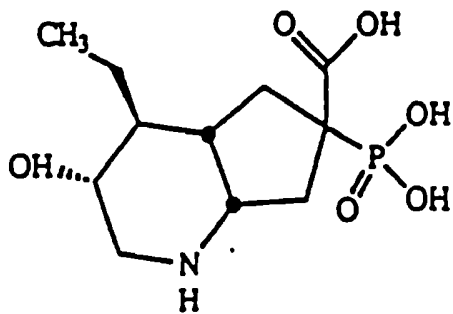
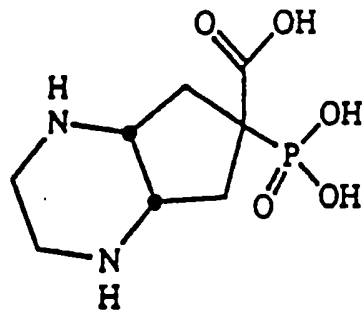
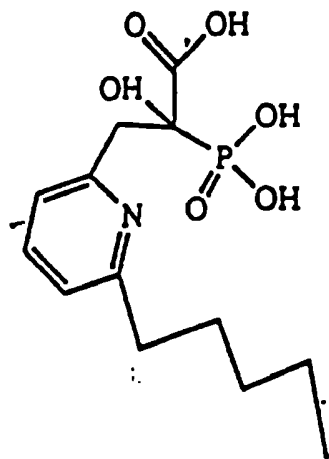
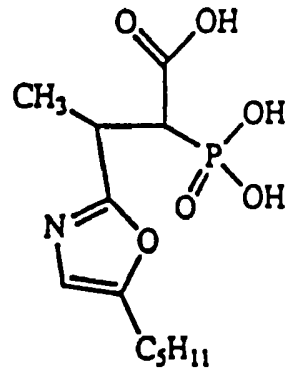
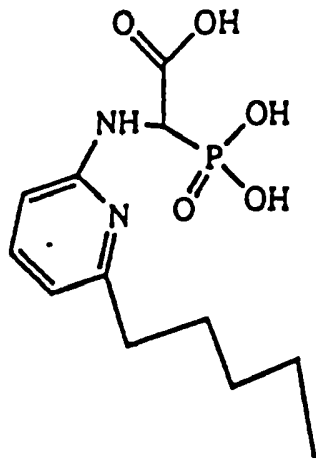


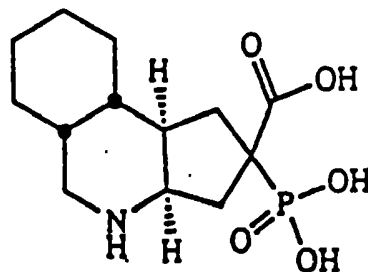
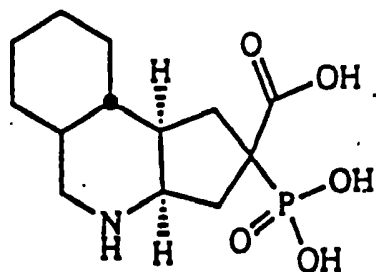
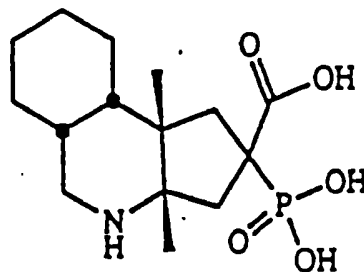
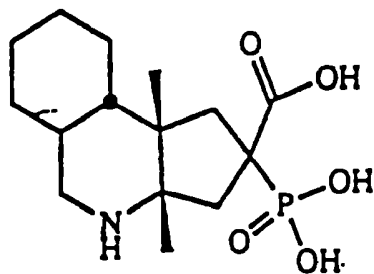
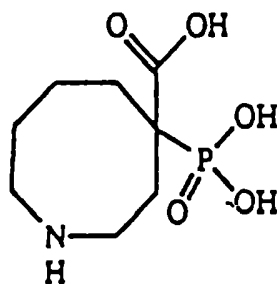
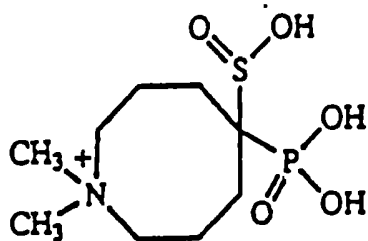
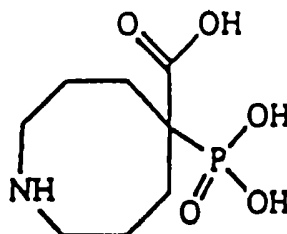
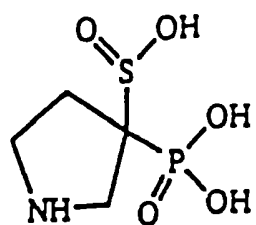


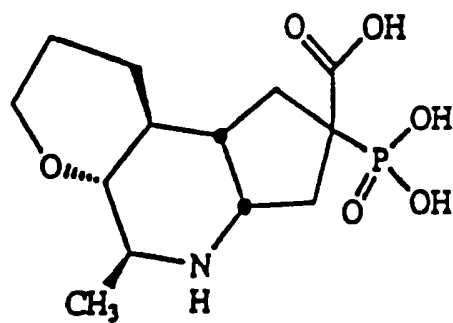
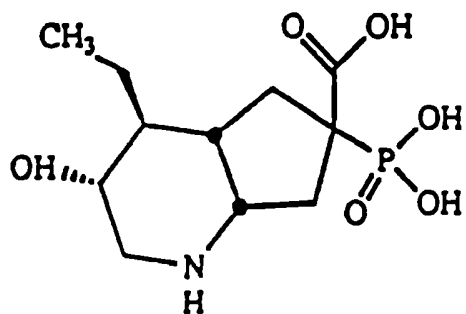
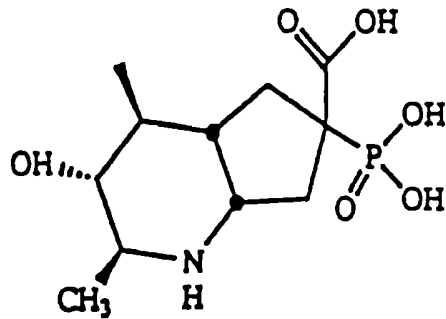
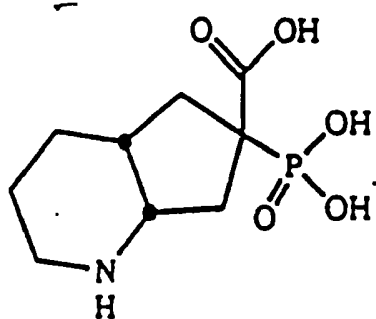
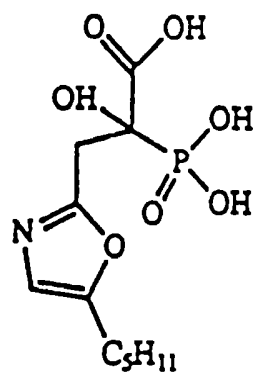
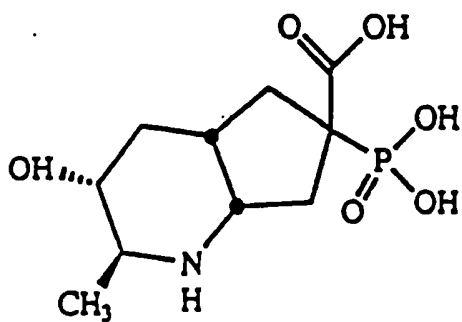
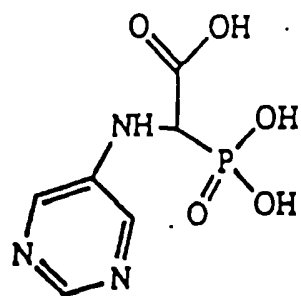
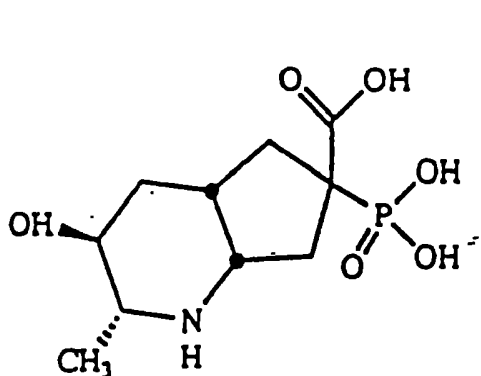


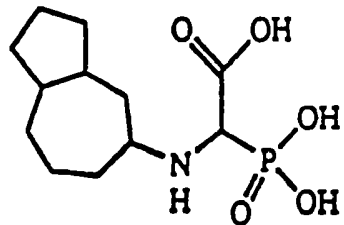
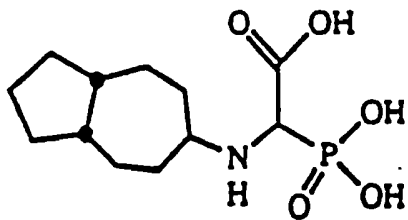
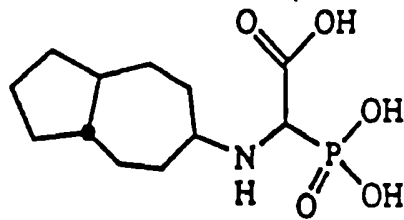
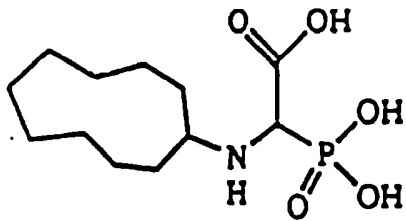
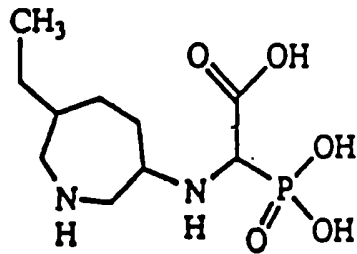
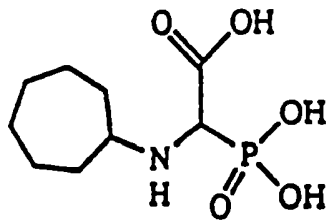
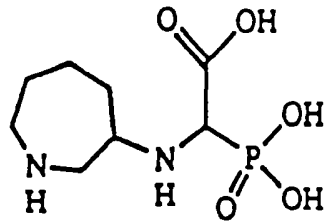
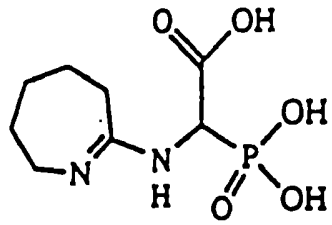


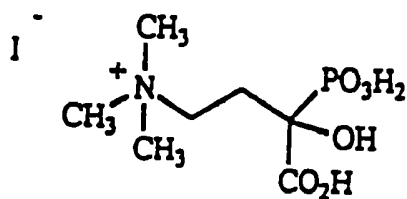
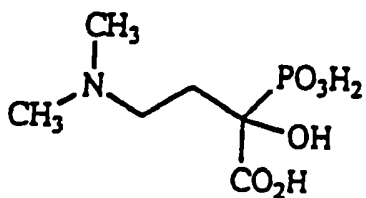
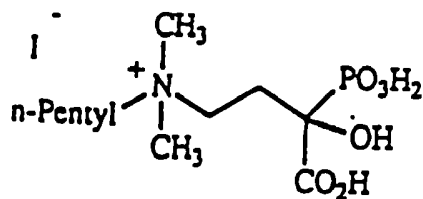
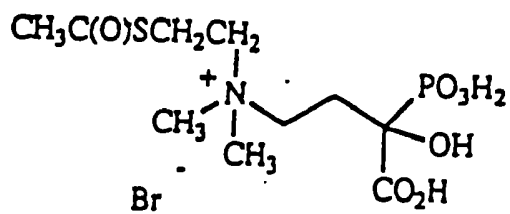
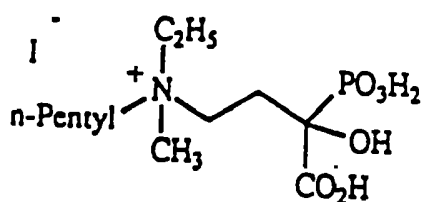
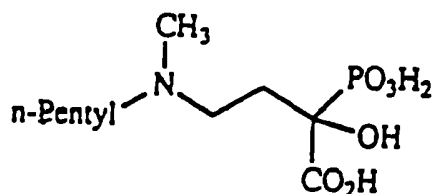
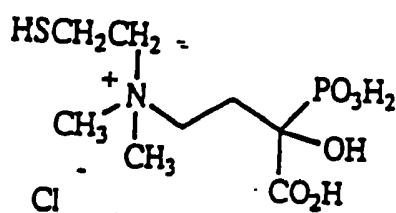
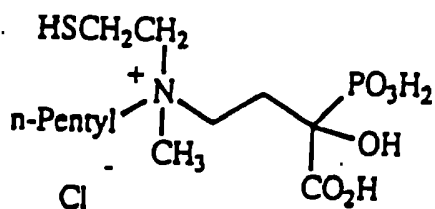
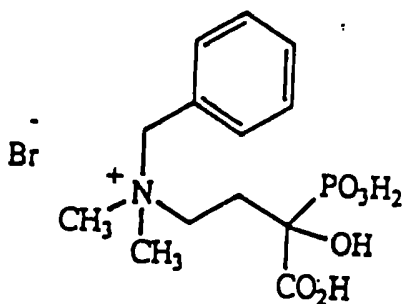
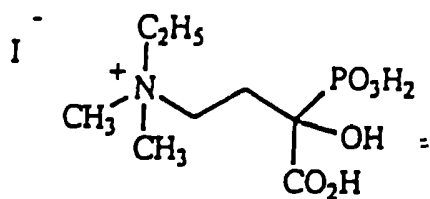


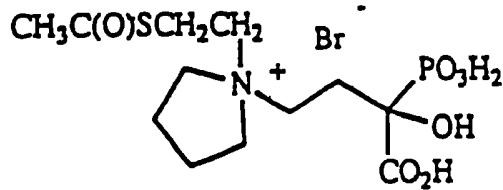
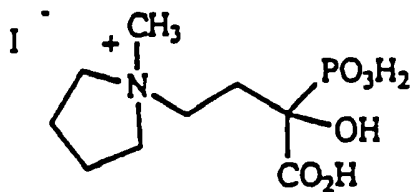
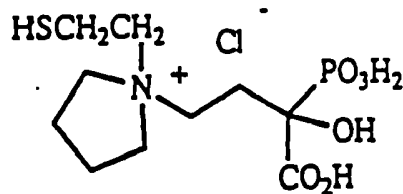
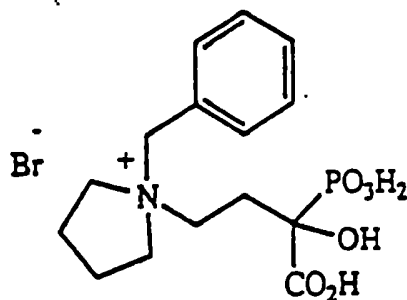
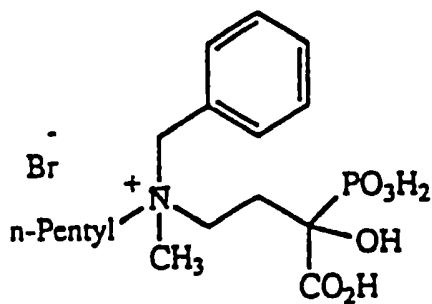
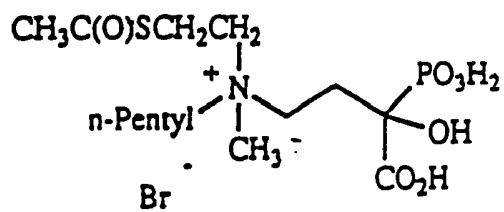
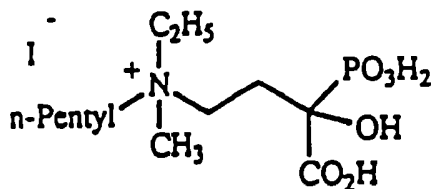
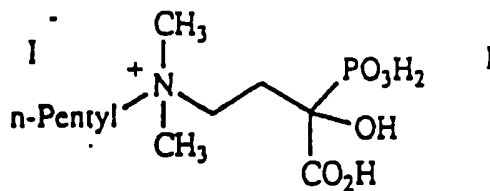
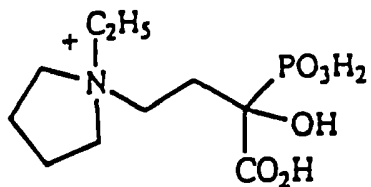


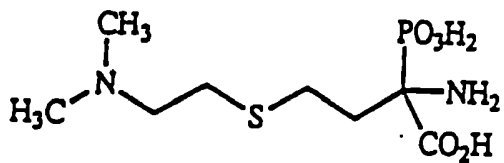
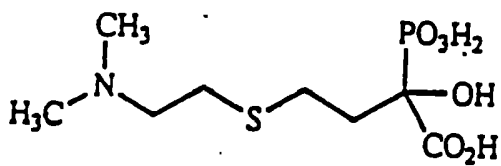
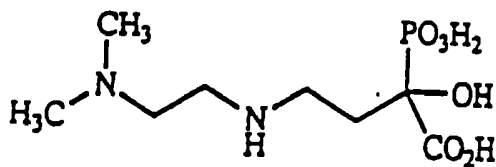
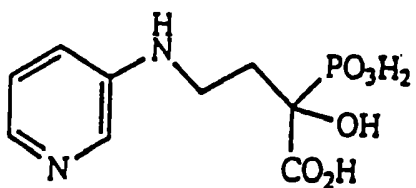
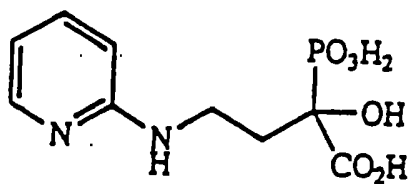
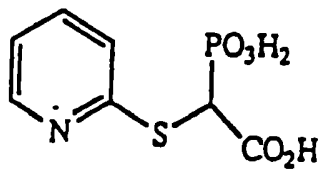
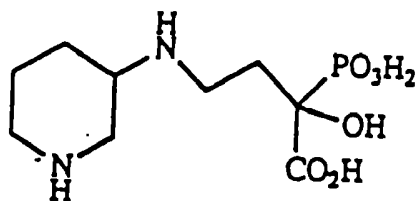
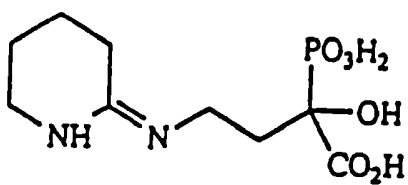


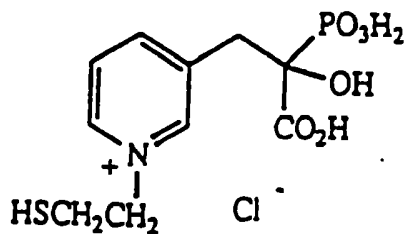
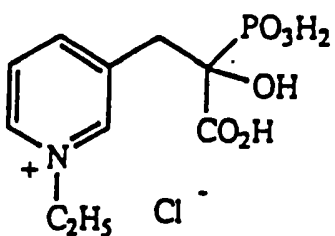
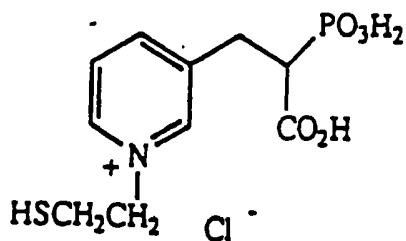
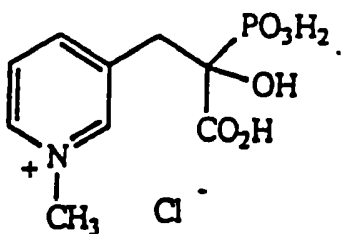
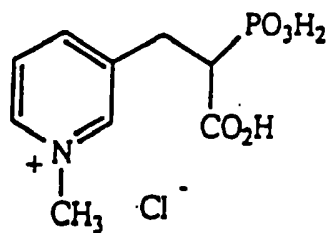
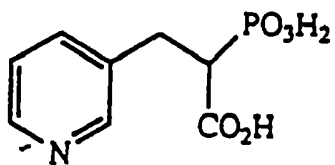
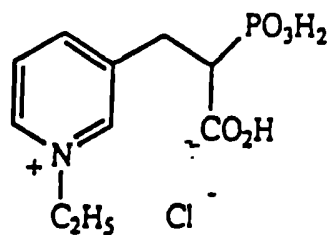
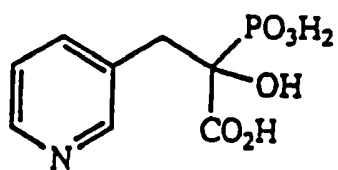
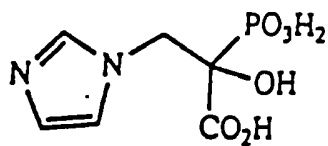
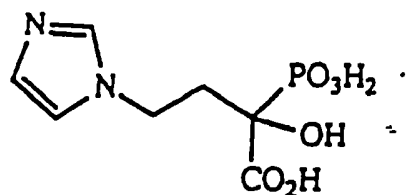


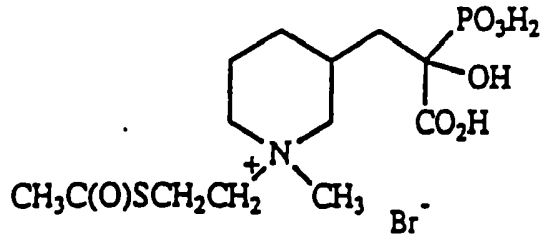
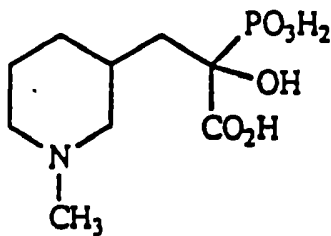
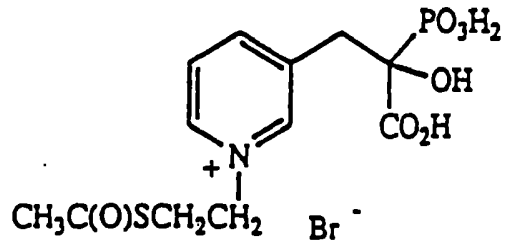
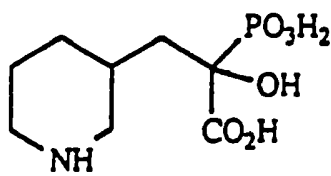
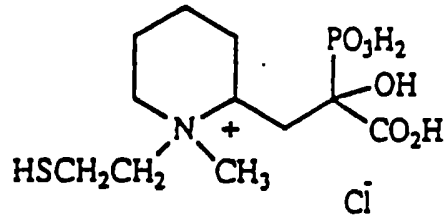
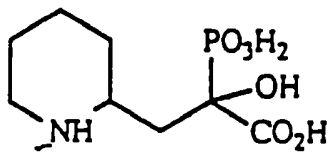
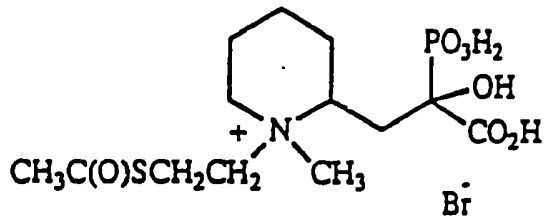
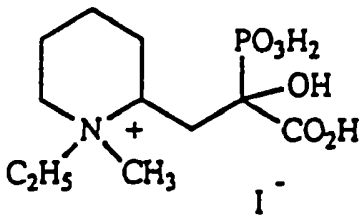
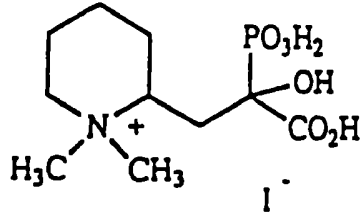
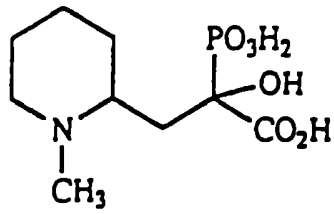


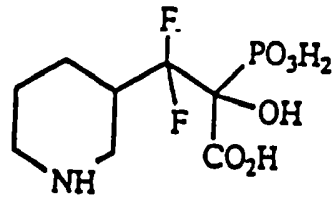
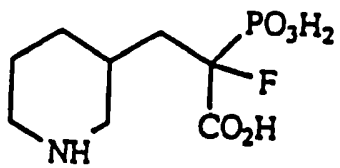
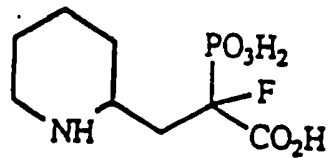
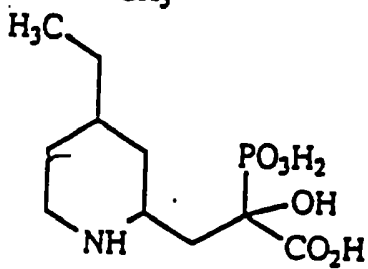
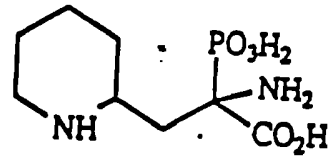
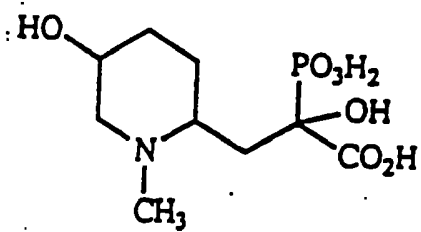
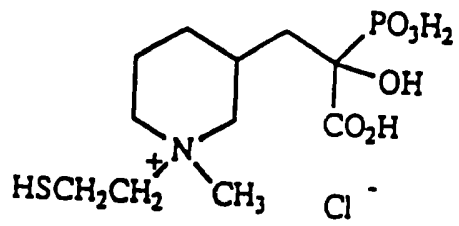
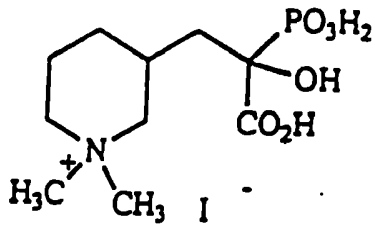


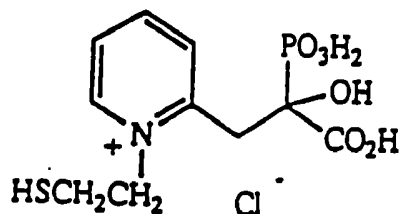
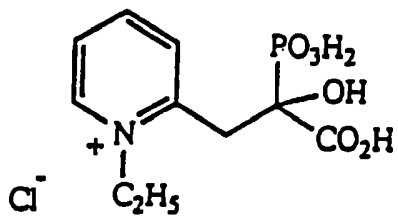
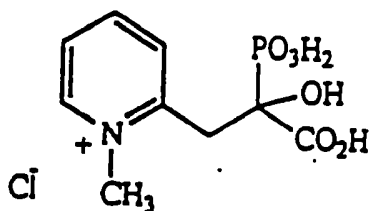
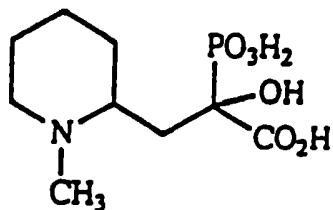
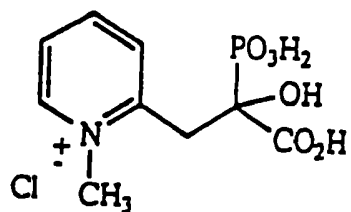
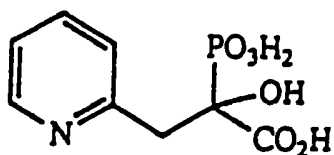


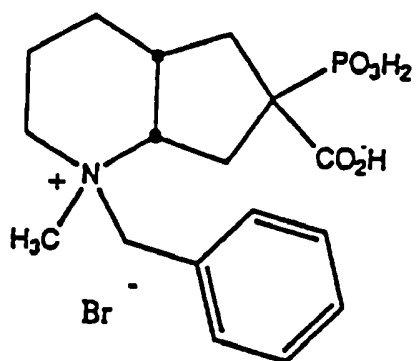
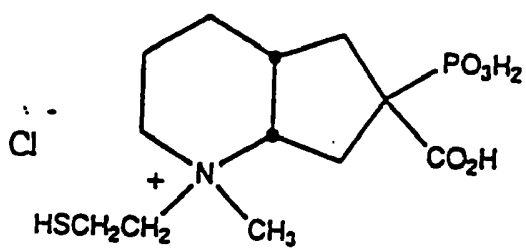
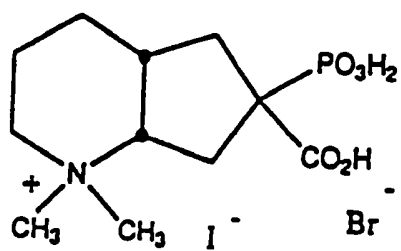
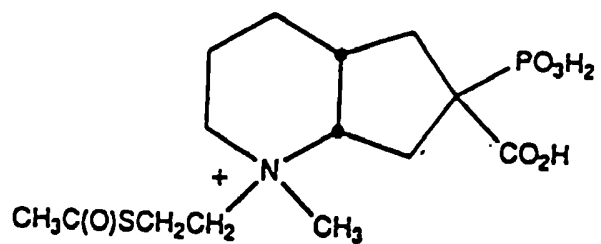


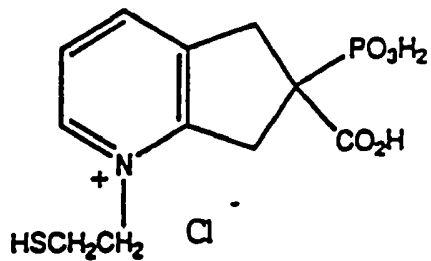
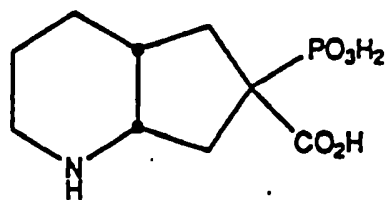
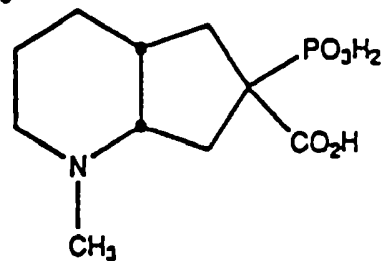
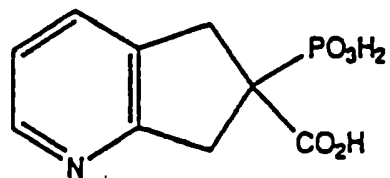
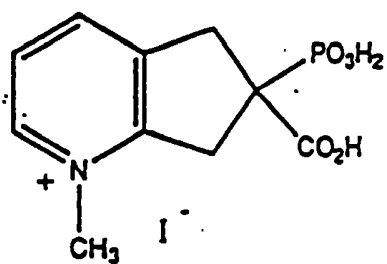
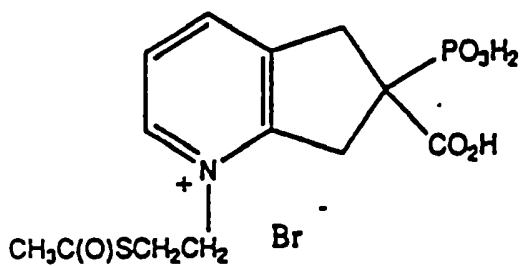
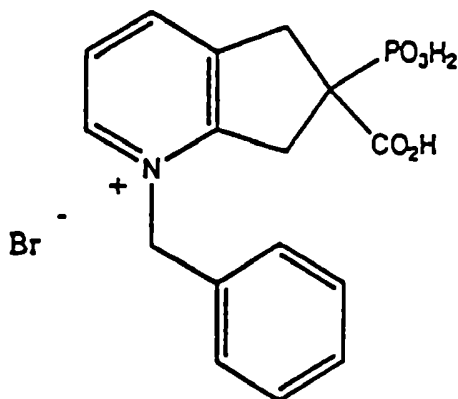
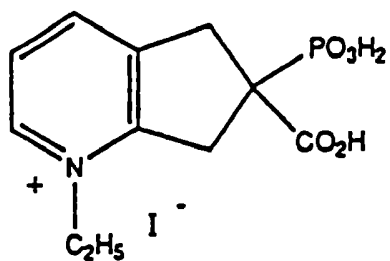


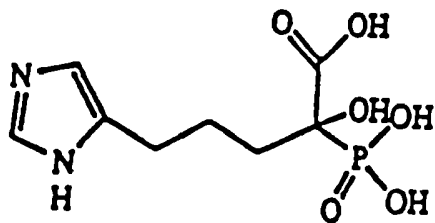
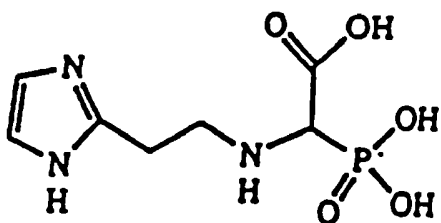
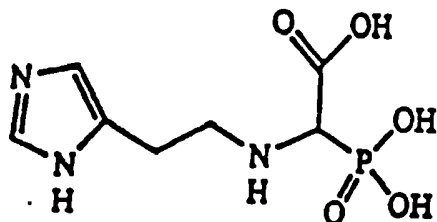
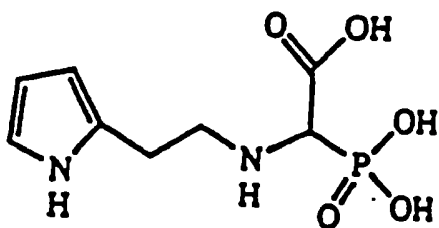
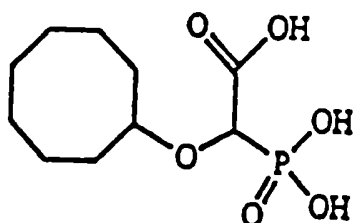
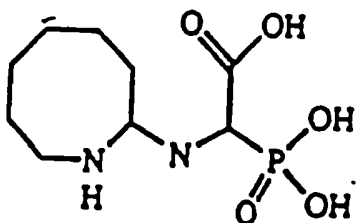
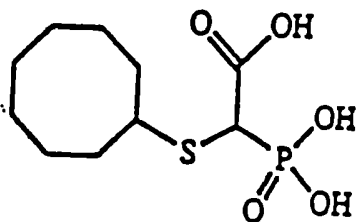
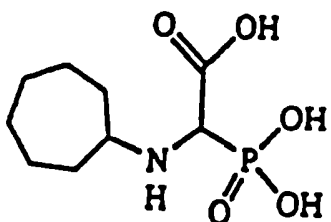
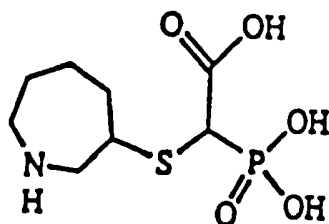
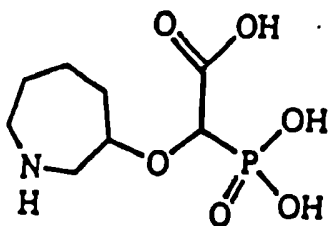
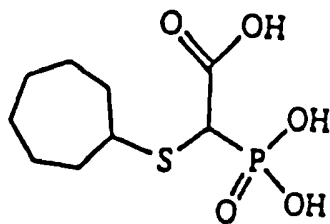
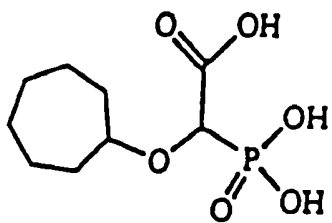


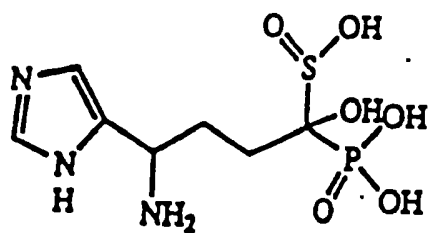
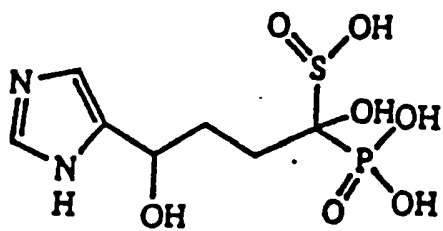
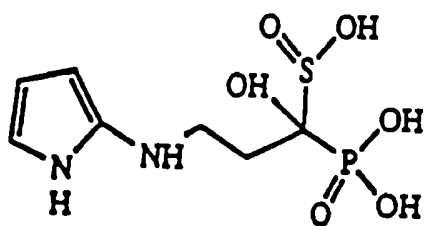
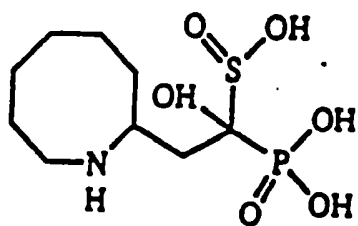
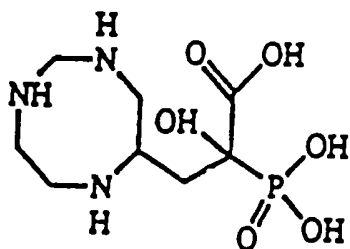
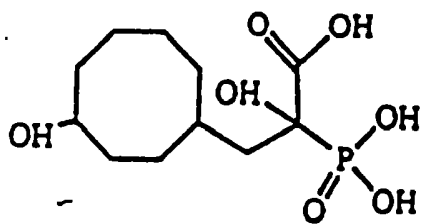
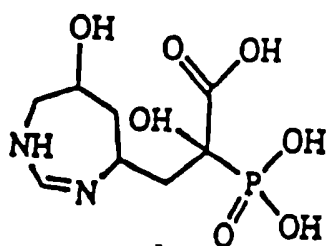
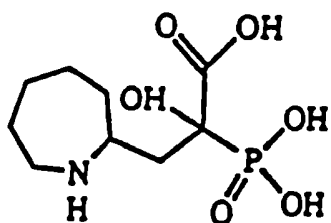
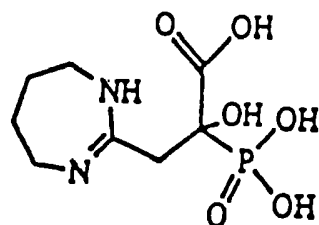
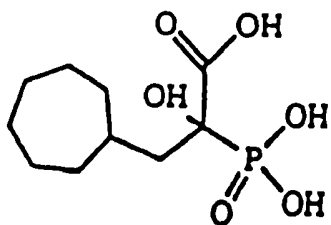


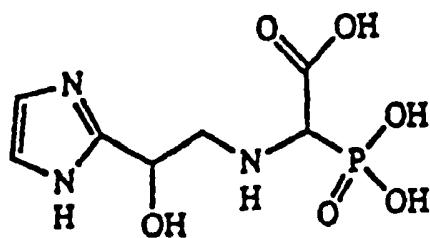
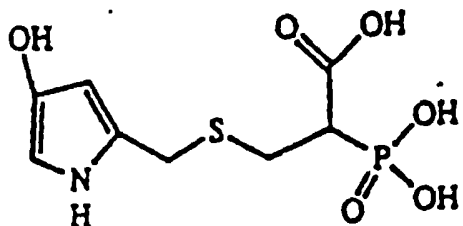
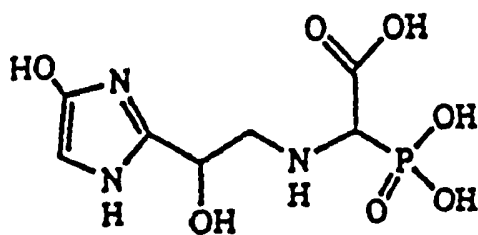
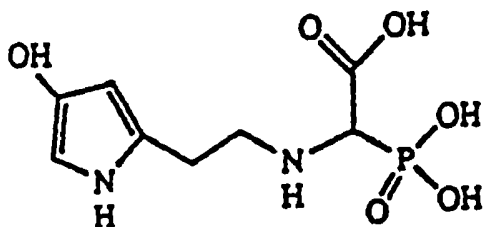
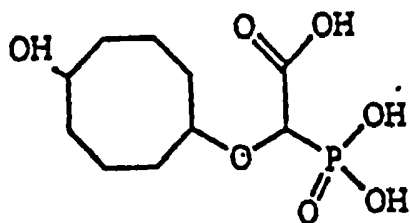
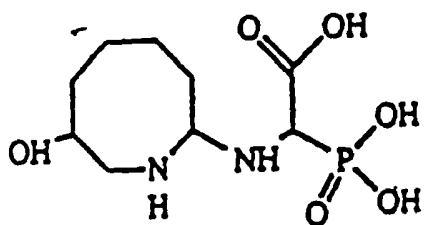
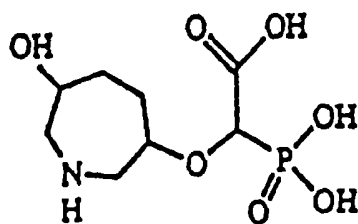
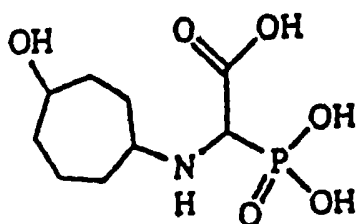
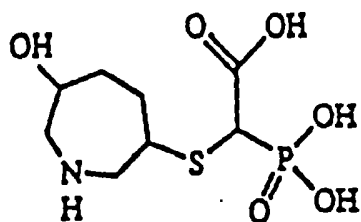
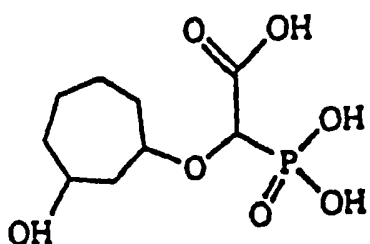
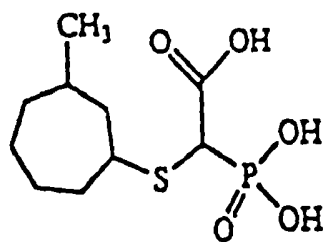
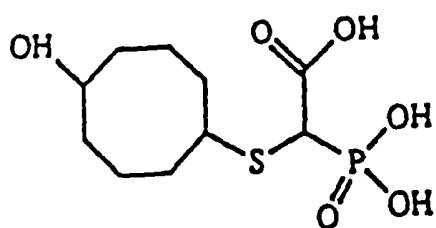












a ich farmaceuticky prijateľné soli.

Termín "farmaceuticky prijateľné soli" tak, ako sa tu používa, znamená soli fosfonokarboxylátových zlučenin, ktoré majú rovnaké všeobecné farmakologické vlastnosti ako kyslá forma z ktorej sú odvodené a ktoré sú prijateľné z toxikologického hľadiska. Farmaceuticky prijateľné soli zahŕňajú soli alkalických kovov (napríklad sodné a draselné), kovov alkalických zemín (napríklad vápnika a horčíka), netoxických ťažkých kovov (napríklad cínu a india) a amónne a nízkomolekulárne substituované amónne (napríklad mono-, di- a tri- etanolanové) soli. Preferované zlučenyiny sú sodné, draselné a amónne soli.

Aby sa určila a posúdila farmakologická aktivita, vykonáva sa testovanie fosfonokarboxylátových zlučenin na zvieratách pri použití rôznych posudzovacích techník, ktoré sú odborníkom v danom odbore známe. Preto antiresorpčná aktivita vivo bone sa dá konvenčne demonštrovať pri použití posúdenia, zostaveného na testovanie schopnosti týchto zlučenin inhibovať resorpciu kostí, pričom resorpcia je charakteristická pre abnormálny metabolizmus vápnika a fosfátu. Jeden z týchto testov, známy odborníkom v tomto odbore, je model podľa Schenka. Iný použiteľný test z tejto oblasti je test adjuvantnej artritídy. Tiež sa dá použiť test in vitro inhibície rastu hydroxyapatitových kryštálov. Tieto a iné príslušné testy pre farmakologickú aktivitu sú zverejnené alebo uvádzané v publikáciách Shinoda a kol., Calcified Tissue International 35, str. 87-99 (1983), Schenk a kol., Calcified Tissue Research 11, str. 196-214 (1973), Russel a kol., Calcified Tissue Research 6, str. 183-196 (1970), Muhlbauer a Fleisch, Mineral Electrolyte Metab., 5, str. 296-303 (1981), Nancollas a kol., Oral Biol., 15, 731 (1970), US patente 3 683 080, autor Francais, vydanom 8. augusta 1972, US patente 4 134 969, autor Schmidt-Dunker, vydanom 16. januára 1979 a zverejnené EPO patentovej

prihláške č. 189 662, publikovanej 6. augusta 1986, pričom informácie obsiahnuté vo všetkých týchto článkoch a opisoch patentov sa týmto zahŕňajú v celom ich rozsahu ako odkazy. Niektoré z týchto testov na farmakologickú aktivitu sú tiež opísané podrobnejšie v príkladoch, uvedených ďalej.

Okrem toho, že sa dajú použiť na liečbu alebo prevenciu patologických stavov, charakterizovaných abnormálnym metabolizmom vápnika alebo fosfátu, majú zlúčeniny podľa tohoto vynálezu aj iné použitie. Napríklad pri zlúčeninách podľa tohoto vynálezu sa predpokladá ich použitie ako látok na sledovanie kostí, pokiaľ sa označujú techníciom ^{99m}. Zlúčeniny podľa tohoto vynálezu sa dajú tiež použiť ako maskovacie činidle pre polyvalentné kovové ióny, najmä dvojmocné (napr. vápnik a horčík) a trojmocné (napr. indium) kovové ióny. Zlúčeniny podľa tohoto vynálezu sa teda dajú použiť ako plnidlá v detergentoch a čistiacich prostriedkoch alebo na úpravu vody. Tiež sa dajú použiť ako stabilizátory zlúčenín. Navyše sa dajú použiť pri prevencii tvorby vinného kameňa (t.j. calculus) alebo povlaku na zuboch. Nakoniec, zlúčeniny podľa tohoto vynálezu sa dajú použiť ako herbicídy, ktoré sú netoxické pre zvieratá.

Fosfonokarboxylátové zlúčeniny podľa tohoto vynálezu sú pripravované z komerčne dostupných materiálov napríklad podľa príkladov 1 až 65.

Zlúčeniny obsahujúce nové fosfonokarboxylové zlúčeniny

Fosfonokarboxylátové zlúčeniny podľa tohoto vynálezu sa dajú podávať ľuďom alebo iným cicavcom mnohými spôsobmi, vrátane, ale nie len, v orálnych dávkach a injekciami (intravenózne, intramuskulárne, intraperitoneálne a podkožne). Odborníci z odboru dokážu ľahko nájsť ďalšie spôsoby podávania týchto nových fosfonokarboxylátových zlúčenín podľa tohoto vynálezu a využiť pritom vhodné farmaceutické základy definované

ďalej. Ak počítame so spoluprácou pacienta, je všeobecne najviac dávaná prednosť formám podávaným orálne.

Výraz "farmaceutická zmes" tak, ako je tu používaný, znamená kombináciu skladajúcu sa z bezpečného a účinného množstva fosfonokarboxylátovej zlúčeniny alebo ich zmesí ako aktívnej zložky a farmaceuticky prijateľného základu.

Výraz "bezpečné a účinné množstvo", tak ako je tu používaný, znamená množstvo zlúčeniny alebo zmesi dostatočne veľké na to aby výrazne pozitívne ovplyvnilo príznaky alebo stavy, ktoré sa liečia, ale dostatočne malé na to, aby sa zabránilo vážnym vedľajším účinkom (pri rozumnom pomere medzi prínosom a rizikom) na základe zdravého lekárskeho úsudku. Bezpečné a účinné množstvo aktívnej zložky na použitie vo farmaceutických zmesiach, ktoré sa majú použiť pri metóde podľa vynálezu tu uvedenej sa bude meniť podľa konkrétneho stavu, ktorý sa lieči, veku a fyzického stavu pacienta, vážnosti stavu, doby trvania liečby, charakteru ďalšej liečby, toho, ktorá konkrétna aktívna zložka sa použije, konkrétne použitých farmaceuticky prijateľných základov a podobných faktorov podľa vedomostí a odbornosti asistujúceho lekára.

Termín "farmaceuticky prijateľné základy", tak ako sa tu používa, zahŕňa všetky fyziologicky inertné, farmakologicky neaktívne materiály známe odborníkom v odbore, ktoré sú kompatibilné s fyzikálnymi a chemickými vlastnosťami konkrétnej fosfonokarboxylátovej zlúčeniny, ktorá sa použije ako aktívna zložka. Farmaceuticky prijateľné základy zahŕňajú, bez toho, že by tým boli ohraničené, polyméry, živice, plastifikátory, plnivá, spájadlá, lubrikanty, klzné činidle, dezintegrátory, rozpúšťadlá, pomocné rozpúšťadlá, pufrové systémy, povrchovo aktívne činidle, ochranné činidle, sladidlá, ochucovadlá, farmaceutické farby alebo pigmenty a viskozitné činidle.

Termín "forma podávaná orálne" tak, ako sa tu používa, znamená každú farmaceutickú zmes, ktorá má byť systematicky podávaná osobe tak, že sa táto zmes dodáva do gastrointestinálneho traktu osoby ústami tejto osoby. Na účely tohto vynálezu môže byť podávaná forma vo forme tabliet, či už potiahnutých alebo nepotiahnutých.

Termín "injekcia" tak, ako sa tu používa, znamená akúkoľvek farmaceutickú zmes, ktorá je určená na systematické podávanie človeku alebo inému cicavcovi prostredníctvom podávania roztoku alebo emulzie obsahujúcej aktívnu zložku tak, že sa prepichne pokožka tejto bytosti preto, aby sa dopravil tento roztok alebo emulzia do obehového systému bytosti intravenózne, intramuskulárne, intraperitoneálne alebo podkožne.

Zlúčeniny podľa tohoto vynálezu môžu zahŕňať 0,1 % až 99,9 % hmotnosti farmaceutických zmesí podľa tohoto vynálezu. S výhodou zlúčeniny podľa tohoto vynálezu zahŕňajú 20% až asi 80% hmotnosti farmaceutických zmesí podľa tohoto vynálezu.

V tomto zmysle farmaceutické zmesi podľa tohoto vynálezu zahŕňajú od 15% do 95% fosfonokarboxylátovej zlúčeniny ako aktívne zložky alebo ich zmesi, 0 - 2 % ochucovadlá, 0 - 50 % korozpúšťadlá, 0 - 5 % pufrového systému, 0 - 2 % povrchovo aktívnych činiteľov, 0 - 2 % ochranných prostriedkov, 0 - 5 % sladidiel, 0 - 5 % viskozitných činiteľov, 0 - 75 % plnidiel, 0,5 - 2 % lubrikantov, 1 - 5 % klzných prostriedkov, 4 - 15 % disintegrantov a 1 - 10 % spájadiel.

Vhodné farmaceutické zmesi sú tu opísané v príkladoch 66 - 68. Odborníci z daného odboru dokážu dobre pozmeňovať príklady tu opísané tak, aby dosiahli širšie medze farmaceutických zmesí.

Voľba farmaceuticky prijateľného základu, ktorý sa použije v spojitosti s fosfonátovými zlúčeninami podľa tohoto vynálezu je v podstate určená tým, akým spôsobom má byť fosfonátová zlúčenina podaná. Ak má byť zlúčenina vstreknutá, je preferovaným farmaceutickým nosičom sterilný fyziologický roztok, ktorého pH bolo upravené na asi 7,4. Vhodné farmaceuticky prijateľné nosiče na uvedené aplikácie zahŕňajú také, ktoré sú vhodné na použitie v krémoch, géloch, páskach a pod.

Farmaceuticky prijateľný nosič, využitý v spojitosti s fosfonokarboxylátovými zlúčeninami podľa tohoto vynálezu, sa používa v koncentrácii postačujúcej na dosiahnutie praktického pomeru medzi veľkosťou a dávkou. Farmaceuticky prijateľné nosiče dokopy môžu tvoriť asi 0,1 až 99,9 hmotnosti z farmaceutických zmesí podľa tohoto vynálezu a s výhodou od 20 do 80 %.

Preferovaný spôsob podávania fosfonokarboxylátovej zlúčeniny podľa tohoto vynálezu je orálne. Preferované dávkovacie jednotky sú teda tabletky, tobolky a podobne, ktoré obsahujú bezpečné a efektívne množstvo fosfonátovej zmesi podľa tohoto vynálezu. Farmaceuticky prijateľné nosiče vhodné na prípravu foriem dávkovej jednotky pre orálne podávanie sú v praxi dobre známe. Ich výber bude závisieť na druhotných úvahách ako je chuť, náklady a stabilita pri skladovaní, ktoré nie sú kritické na účely tohoto vynálezu a odborník v odbore ich bez problémov zrealizuje.

Rýchlosť systematického podávania môže odborník v odbore uspokojivo riadiť úpravou nasledujúcich parametrov:

- (a) aktívnej zložky,
- (b) farmaceuticky prijateľného základu, pokiaľ tieto varianty nerušia aktivitu konkrétnej zvolenej aktívnej zložky,
- (c) typu základu a spolupôsobiacej požadovenej hustoty

- a permeability (nasiakavosti) týchto základov,
- (d) časovo závislých podmienok vlastného základu alebo v základoch,
 - (e) veľkosti častíc granulovanej aktívnej zložky a
 - (f) na pH závislých podmienok v základe.

Najmä rozpustnosť, kyslosť a sklon k hydrolyze rôznych fosfonokarboxylátových aktívnych ingrediencií, ako sú kyslé soli, soli vytvorené s karboxylovou skupinou, napr. alkalických kovových solí, solí alkalických zemín, atď. a esterov, napr. alkyly, alkenyly, arylu, arylalkyly sa dajú použiť ako kľúč na správny výber. Navyše vhodné podmienky pH sa dajú nastaviť na orálne dávkovanie pridaním vhodného pufru k aktívnej zložke v súlade s požadovanou schémou uvoľňovania.

Ako už bolo povedané, farmaceuticky prijateľné základy zahŕňajú, ale nie sú obmedzené na živice, plniva, spájadlá, lubrikanty, rozpúšťadlá, klzné prostriedky, deintegranty, pomocné rozpúšťadlá, povrchovo aktívne činidlo, ochranné prostriedky, sladidlá, ochucovadlá, pufrové systémy, farmaceutické farbivá alebo pigmenty a viskozitné činidlo.

Preferovaným rozpúšťadlom je voda.

Ochucovacie činidlo medzi tými, ktoré sa tu používajú, zahŕňajú také, ktoré sú opísané v Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Edition, Mack Publishing Company, 1990, str. 1288-1300. Tento zdroj sa týmto zahŕňa do odkazov. Farmaceutické zmesi, tu vhodné na použitie, všeobecne obsahujú 0-2% ochucovadla.

Farbivá alebo pigmenty vhodné na toto použitie zahŕňajú tie, ktoré sú opísané v Handbook of Pharmaceutical Excipients, str. 81-90, 1986, vydané v American Pharmaceutical Association & the Pharmaceutical Society vo Veľkej Británii.

Tento zdroj sa týmto zahŕňa medzi odkazy. Farmaceutické zmesi podľa tohoto vynálezu všeobecne obsahujú 0-2% farbív alebo pigmentov.

Preferované pomocné rozpúšťadlá zahŕňajú, ale neobmedzujú sa na etanol, glycerín, propylénglykol a polyetylénglykol. Farmaceutické zmesi podľa tohoto vynálezu zahŕňajú 0-50% pomocných rozpúšťadiel.

Preferované systémy pufrův zahŕňajú, ale neobmedzujú sa na kyselinu octovú, borovú, uhličitú, fosforečnú, jantárovú, jablčnú, vinnú, citrónovú, octovú, benzoovú, mliečnu, glycerovú, glukónovú, glutarovú a glutamanovú a ich sodné, draselné a amónne soli. Najmä uprednostňované sú kyselina fosforečná, vinná, citrónová a octová a ich soli. Farmaceutická zmes podľa tohoto vynálezu všeobecne obsahuje 0-5% pufrůvých systémův.

Preferované povrchové činidlo zahŕňajú, ale nie sú obmedzené na polyoxyletylénové sorbitanové estery mastných kyselín, polyoxyletylénové monoalkylové étery, sacharózové monoestery a lanolínové estery a étery, alkylsulfátové soli, sodné, draselné a amónne soli mastných kyselín. Farmaceutické zmesi podľa tohoto vynálezu zahŕňajú 0-2% povrchovo aktívnych činidloův.

Preferované ochranné prostriedky zahŕňajú, ale nie sú obmedzené na fenol, alkylestery parahydroxybenzoovej kyseliny, o-fenylfenolbenzoovej kyseliny a ich soli, kyselinu sorbovú a jej soli, chlórobutanol, benzylalkohol, timerosal, fenyl-Cu-acetát a nitrát, nitromersol, bezalkóniumchlorid, cetylpyridíniumchlorid, metylparabén, a propylparabén. Obzvlášť preferované sú soli kyseliny benzoovej, cetylpyridíniumchlorid, metylparabén a propylparabén. Zlúčeniny podľa tohoto vynálezu všeobecne zahŕňajú 0-2% ochranných prostriedkoův.

Preferované sladidlá zahŕňajú, ale nie sú obmedzené na sacharidy, glukózu, sacharín, sorbitol, manitol a aspartam. Najmä sú preferované sacharóza a sacharín. Farmaceutické zmesi podľa tohoto vynálezu zahŕňajú 0-5% sladidiel.

Preferované viskozitné činidle zahŕňajú, ale nie sú obmedzené na metylcelulózu, sodium-karboxymetylcelulózu, hydroxypropylmetylcelulózu, hydroxypropylcelulózu, sodium-alginát, karbomér, povidon, arabskú gumu, guar-gumu, xantánovú gumu a tragacant. Najmä sú preferované metylcelulóza, karbomér, xantánová guma, guar-guma, povidon, sodium-karboxymetylcelulóza a magnézium alumínium silikát. Zmesi podľa tohoto vynálezu zahŕňajú 0-5% viskozitného činidla.

Preferované činidle zahŕňajú, ale nie sú obmedzené na laktózu, manitol, sorbitol, tribázický fosforečnan vápenatý, dvojbázický fosforečnan vápenatý, stlačiteľný cukor, škrob, síran vápenatý, dextro a mikrokryštalickú celulózu. Zmesi podľa tohoto vynálezu obsahujú 0-75% plnidiel.

Preferované lubrikanty zahŕňajú, ale nie sú obmedzené na stearát horečnatý, kyselinu stearovú a talok. Farmaceutické zmesi podľa tohoto vynálezu zahŕňajú 0,5-2% lubrikantov.

Preferované klzné činidle zahŕňajú, ale nie sú obmedzené na talok a koloidný oxid kremičitý. Zmesi podľa tohoto vynálezu zahŕňajú 1-5% klzného prostriedku.

Preferované dezintegranty zahŕňajú, ale nie sú obmedzené na škrob, sodný glykolát škrobu, krosopovidón, kroskarmelózu sodnú a mikrokryštalickú celulózu. Farmaceutické zmesi podľa tohoto vynálezu obsahujú 4-15% dezintegrantov.

Preferované spájadlá zahŕňajú, ale nie sú obmedzené na arabskú gumu, tragakant, hydroxypropylcelulózu,

predželatinizovaný škrob, želatínu, povidon, hydroxypropylcelulózu, hydroxypropylmetylcelulózu, metylcelulózu, roztoky cukru, ako je sacharóza a sorbitol a etylcelulóza. Zmesi podľa tohoto vynálezu zahŕňajú 1-10% spájadla.

Výraz "mg P" tak, ako sa tu používa, znamená hmotnosť atómov fosforu prítomných v množstve fosfonokarboxylátovej zlúčeniny podľa tohoto vynálezu. Táto jednotka sa používa na štandardizáciu množstva fosfonokarboxylátových zlúčenín podľa tohoto vynálezu, ktoré sa používa vo farmaceutických zmesiach a metódach podľa tohoto vynálezu. Napríklad 2-hydroxy-2-fosfono-3-(3-pyridil)pro-piónová kyselina má molekulovú hmotnosť 247 g/mol, z čoho 12,5% (31 g/mol) je daných prítomnosťou atómu fosforu v tejto molekule. Jeden miligram tejto zlúčeniny má teda podľa výpočtu 0,125 mg P. Na prípravu farmaceutickej zmesi obsahujúcej 0,125 mg P z tejto zlúčeniny musí teda táto zmes obsahovať 1 mg tejto látky a pri dávkovaní 0,125 mg P/kg tejto látky pri 50 kg pacienta vyplýva, že pacient by mal dostávať 50 mg tejto zlúčeniny.

Metóda liečby alebo prevencia ochorení, charakterizovaných abnormálnym metabolizmom vápnika a fosfátu.

Ďalším aspektom tohoto vynálezu sú metódy liečby alebo prevencie ochorení, charakterizovaných abnormálnym metabolizmom vápnika a fosfátu. Tieto metódy zahŕňajú podávanie človeku alebo nižšiemu živočíchovi v prípade potreby takej liečby bezpečné a účinné množstvo fosfonokarboxylátovej zlúčeniny podľa tohoto vynálezu.

Preferovaný režim podávania je orálny, ale iné známe metódy podávania sa dajú tiež uvážiť, napr. pod pokožku a sliznicu (napr. na pokožku alebo cez konečník a pod.) a parenterálne (napr. subkutánnymi, intramuskulárnymi, intraartikulárnymi

alebo intravenóznymi injekciami, a pod.) Zahrnutá je aj inhalácia. Špecifické režimy podávania teda zahŕňajú bez obmedzenia orálne, transdermálne, mukosálne, sublinguálne, intramuskulárne, intravenózne, intraperitoneálne a subkutánne podávanie, ako aj povrchovú aplikáciu.

Termín "abnormálny metabolizmus vápnika a fosfátu" tak, ako sa tu používa znamená (1) podmienky, ktoré sú charakterizované anomálnou mobilizáciou vápnika a fosfátu, ktorá vedie k všeobecnej alebo špecifickej strate kosti, alebo k nadmerne vysokým hladinám vápnika alebo fosfátu v telových kvapalinách a (2) podmienky, ktoré spôsobujú alebo vyplývajú z anomálneho ukladania vápnika alebo fosfátu v tele. Prvá kategória zahŕňa, ale nie je obmedzená na osteoporézu, Pagetovu chorobu, hyperparatyroidizmus, malígnu hyperkalcémiu, heterotopickú osifikáciu a osteolytické kostné metastázy. Druhá kategória zahŕňa, ale nie je obmedzená na myositis ossificans progressiva, calcinosis universalis a také postihnutia, ako je artritída, osteoartritída, neuritis, bursitis, tendonitis a iné zápalové stavy, ktoré predisponujú zasiahnuté tkanivo na ukladanie fosfátov vápnika.

Termín "reumatická artritída" tak, ako sa tu používa, znamená chronickú a artikulárnu zápalovú poruchu neznámej etiológie. Je charakterizovaná deštrukciou kĺbovej chrupavky, väzov, šliach a kostí.

Termín "osteoartritída" tak, ako sa tu používa, znamená nezápalovú poruchu pohyblivých kĺbov. Je charakterizovaná degeneráciou a abráziou kĺbovej chrupavky a tvorbou novej kosti na povrchu kĺbu.

Termíny "osoba s rizikom" a "osoba, potrebujúca túto liečbu" tak, ako sa tu používajú, znamenajú človeka a nižšieho živočícha, ktorý trpí významným rizikom abnormálneho

metabolizmu vápnika a fosfátu, pokiaľ by sa zanechal bez liečenia a každého človeka alebo nižšieho živočícha s diagnostikovaným postihnutím abnormálnym metabolizmom vápnika a fosfátu. Napríklad: ženy po menopauze, osoby, ktoré sú liečené určitými steroidmi, osoby užívajúce určité antikonvulzíva, osoby s diagnózou Pagetovej choroby, hyperparatyroidizmom, malígnou hyperkalcémiou alebo osteolytickými metastázami v kostiach, osoby s diagnózou, že trpia jednou alebo niekoľkými rôznymi formami osteoporézy, osoby patriace do skupiny populácie, o ktorej sa vie, že má podstatne vyššiu než priemernú pravdepodobnosť, že sa u nich vyvinie osteoporéza, t.j. postmenopauzálna ženy, muži nad 65 rokov a osoby, ktoré sú liečené liečivami, o ktorých je známe, že spôsobujú osteoporézu ako vedľajší účinok, osoby trpiace myositis ossificans progressiva alebo calcinosis universalis a osoby postihnuté artritídou, osteoartritídou, neuritis, bursitis, tendonitis a inými zápalovými stavmi, ktoré predisponujú zasiahnuté tkanivo na ukladanie fosfátov vápnika.

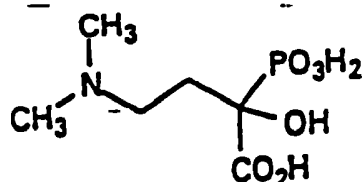
Výraz "bezpečné a účinné množstvo" tak, ako sa tu používa, znamená množstvo zlúčeniny alebo zmesi, dostatočne vysoké, aby významne pozitívne modifikovalo stav, ktorý sa má liečiť, ale dostatočne nízke, aby sa zabránilo vážnym vedľajším účinkom (pri rozumnom pomere medzi prínosom a rizikom) v rozsahu rozumného lekárskeho úsudku. Bezpečné a efektívne množstvo fosfonokarboxylátových zlúčenín podľa tohto vynálezu sa bude meniť podľa konkrétnych podmienok, ktoré sa liečia, veku a fyzického stavu pacienta, vážnosti stavu, trvania liečby, charakteru ďalšej vykonávanej terapie, špecificky použitých difosfonátov, konkrétne použitého farmaceuticky prijateľného nosiča a podobných faktorov v rámci vedomostí a odbornosti liečiaceho lekára. Jednotlivé dávky však môžu byť v rozsahu 0,01 mg P až 3500 mg P alebo od 0,0002 do 70 mg P/kg telesnej hmotnosti (založené na hmotnosti tela 50 kg). Preferované jednotlivé dávky sú od

1 mg P do 600 mg P alebo od 0,02 do 12 mg P/kg telesnej hmotnosti (založené na telesnej hmotnosti 50 kg). Je možné podať až štyri jednotlivé dávky denne. Denné dávky väčšie než 500 mg P/kg neprejavujú požadovaný účinok a môžu vytvárať nežiadúce vedľajšie účinky. Vyššie dávky v tomto rozsahu sú samozrejme požadované v prípade orálneho podávania kvôli obmedzenej absorpcii.

Nasledujúce príklady ďalej opisujú a demonštrujú preferované stelesnenia v rámci rozsahu tohoto vynálezu. Príklady sú uvedené iba pre ilustráciu a nie je ich možné interpretovať ako vymedzenia tohoto vynálezu, pretože je možných mnoho ich obmien bez toho, že by došlo k odchýlke čo sa týka zmyslu a rozsahu.

Príklad 1

Syntéza 4-(N,N-dimetylamino)-2-hydroxy-2-fosfonobutánovej kyseliny



I. Syntéza etyl 2-oxo-3-butenoátu

Roztok 41 g (0,30 mólu) etyloxalylchloridu v 500 ml bezvodého dietyléteru sa mieša pod dusíkovou atmosférou v kúpeli pri -78°C . Po kvapkách sa pridá počas 1-2 hodín 100 ml (0,10 mólu) roztoku vynilmagnéziumbromidu (1,0 mólu v tetrahydrofuráne). Reakčná zmes sa mieša ďalších 30 min pri -78°C a potom sa nechá ohriať na 0°C počas 2 hodín. Reakčná zmes sa koncentruje na rotačnej odparke vo vákuu, aby sa odstránil prebytočný etyloxalylchlorid. Zvyšok sa znova suspenduje v éteri a výsledná zmes sa mieša v ľadovom

kúpeli. K nej sa pomaly pridá roztok 2 g (0,01 mólu) trietylamínu v 10 ml etanolu. Zmes sa nechá ohriať na izbovú teplotu a prefiltruje sa. Filtračný koláč sa dobre preperie éterom. Filtrát sa odparí a zvyšok sa rozdelí medzi 200 ml éteru a 200 ml vody. Vrstva vody sa extrahuje pomocou 100 ml ďalšieho éteru. Kombinované éterové vrstvy sa dvakrát preperú so 100 ml 1 N vodného roztoku kyseliny octovej, dvakrát so 100 ml 1 N vodného roztoku NaHCO₃ a raz so 100 ml nasýteného roztoku NaCl. Organická vrstva sa vysuší pomocou N₂SO₄ a odparí sa do sucha na rotačnej odparke a tým sa získa surový produkt. Ten sa potom čistí odháňaním a chromatografickým odparením na silikagéli, aby sa získal olejovitý etyl 2-oxo-3-butenoát.

II. Syntéza etyl 4-(N,N-dimetylamino)-2-oxobutanoátu

K miešanému roztoku 12,8 g (0,10 mólu) etyl 2-oxo-3-butenoátu v 200 ml bezvodého éteru pod dusíkovou atmosférou (v ľadovom kúpeli) sa pridá počas 1 hodiny studený roztok 4,5 g (0,10 mólu) dimetylamínu v 200 ml bezvodého éteru. Reakcia sa vykonáva za miešania pri 0°C niekoľko hodín a potom jeden deň pri 20-25°C. Odstráni sa roztok a výsledný surový produkt sa čistí odparovaním na chromatografe na silikagéli pri použití chloroformu s metanolom ako eluantom.

III. Syntéza etyl 2-dietoxyfosfínyl-4-(N,N-dimetylamino)-2-hydroxybutanoátu

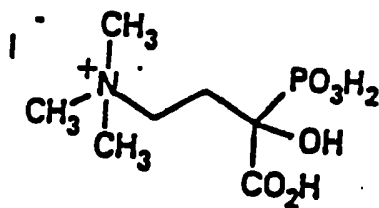
Zmes 8,05 g (0,05 mólu) etyl 4-(N,N-dimetylamino)-2-oxobutanoátu v 31 g (0,225 mólu) dietylu fosfitu sa mieša pri 20-30°C počas 3-5 dní. Prebytočný dietylu fosfit sa odstráni na rotačnej odparke za vysokého vákuu pri teplote kúpeľa 50-70°C a získa sa surový produkt ako viskózný olej. Ten sa chromatograficky vyčistí na silikagéli pri použití chloroformu s metanolom ako eluantom.

IV. Syntéza 4-(N,N-dimetylamino)-2-hydroxy-2-fosfono-
butánovej kyseliny

Hydrolýza uvedeného trietylésteru (3,2 g) sa vykoná jeho refluxovaním v 6 N HCl počas 18 hodín. Vodná HCl sa odstráni vo vákuu a výsledný zvyšok sa rozpustí vo vode, ošetrí aktívnym uhlím a prefiltruje. Filtrát sa skoncentruje na niekoľko ml a pridá sa etanol na vyzrážanie produktu. Ten sa zhromaždí filtráciou a usuší sa v dezikátore a tak sa získa 4-(N,N-dimetylamino)-2-hydroxy-2-fosfonobutanoát.

Príklad 2

Syntéza N-(3-karboxy-3-hydroxy-3-fosfonopropyl)-N,N,N-
trimetyl-amónium jodidu

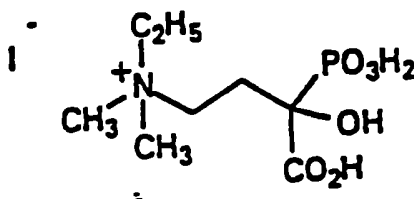


Roztok 2,27 g (0,01 mólu) 4-(N,N-dimetylamino)-2-hydroxy-2-fosfonobutánovej kyseliny (pripravenej tak, ako je to opísané v príklade 1) v 20 ml vody a 30 ml etanolu sa upraví na pH 7,0 pridaním 1 N vodného NaOH. K tomu sa pridá 7,1 g (0,05 mólu) metyljodidu a reakčná zmes sa mieša pri 30-50°C počas jedného dňa. Reakčná zmes sa odparí do sucha pri zníženom tlaku. Výsledný zvyšok sa rozpustí v destilovanej vode a upraví kationomeničovou živicom vo forme H⁺. Táto živica sa odfiltruje, vodný roztok sa skoncentruje na niekoľko ml a po kvapkách sa pridá acetón tak, aby sa produkt vyzrážal. Produkt sa potom čistí rekryštalizáciou od vody/acetónu a získa sa

N-(3-karboxy-3-hydroxy-3-fosfonopropyl)-N,N,N-trimetyl-
-amónium jodid.

Príklad 3

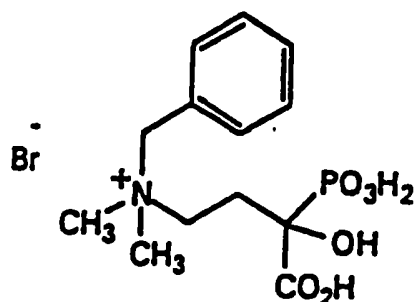
Syntéza N-(3-karboxy-3-hydroxy-3-fosfonopropyl)-N,N-
dimetyl-N-etylamónium jodidu



Roztok 2,27 g (0,01 mólu) 4-(N,N-dimetylamino)-2-hydroxy-2-fosfonobutánovej kyseliny (pripravenej tak, ako je to opísané v príklade 1) v 20 ml vody a 40 ml etanolu sa upraví na pH 7,0 pridaním 1 N vodného NaOH. K tomu sa pridá 6,24 g (0,04 mólu) metyljodidu a reakcia sa mieša pri 30-50°C počas jedného dňa. Reakčná zmes sa odparí do sucha pri zníženom tlaku. Výsledný zvyšok sa rozpustí v destilovanej vode a upraví sa katiónomeničovou živicom vo forme H⁺. Táto živica sa odfiltruje, vodný roztok sa skoncentruje na niekoľko ml a po kvapkách sa pridá acetón tak, aby sa produkt vyzrážal. Produkt sa potom čistí rekryštalizáciou od vody/acetónu a získa sa N-(3-karboxy-3-hydroxy-3-fosfonopropyl)-N,N-dimetyl-N-etylamónium jodid.

Príklad 4

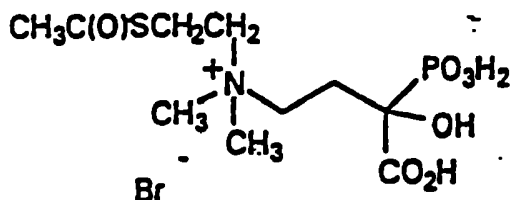
Syntéza N-(3-karboxy-3-hydroxy-3-fosfonopropyl)-N,N-
dimetyl-N-(fenylmetyl)amónium bromidu



Roztok 2,27 g (0,01 mólu) 4-(N,N-dimetylamino)-2-hydroxy-2-fosfonobutánovej kyseliny (pripravenej tak, ako je to opísané v príklade 1) v 10 ml vody a 40 ml etanolu sa upraví na pH 7,0 pridaním 1 N vodného NaOH. K tomu sa pridá 5,13 g (0,03 mólu) benzylbromidu a reakčná zmes sa ohrieva na asi 50°C počas jedného dňa. Reakčná zmes sa odparí do sucha pri zníženom tlaku. Výsledný zvyšok sa rozriedi na kašu vodou a zmes sa niekoľko krát extrahuje pomocou CHCl₃. Vodný roztok sa trochu odparí, aby sa zbavil stôp chloroformu a upraví sa kationomeničovou živicom vo forme H⁺. Táto živica sa odfiltruje, vodný roztok sa skoncentruje na niekoľko ml a po kvapkách sa pridá etanol, aby sa produkt vyzrážal. Produkt sa potom čistí rekryštalizáciou od vody/etanolu a získa sa N-(3-karboxy-3-hydroxy-3-fosfonopropyl)-N,N-dimetyl-N-(fenyl-metyl)amónium bromid.

Príklad 5

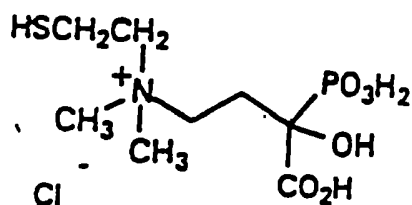
Syntéza N-(2-(acetyltio)etyl)-N-(3-karboxy-3-hydroxy-3-fosfonopropyl)-N,N-dimetylamónium bromidu



Roztok 2,27 g (0,01 mólu) 4-(N,N-dimetylamino)-2-hydroxy-2-fosfonobutánovej kyseliny (pripravenej tak, ako je to opísané v príklade 1) v 20 ml vody a 40 ml etanolu sa upraví na pH 7,0 pridaním 1 N vodného NaOH. K tomu sa pridá 9,16 g (0,05 mólu) S-acetyl-2-brómetánetiolu a reakčná zmes sa ohrieva na 40-80°C počas niekoľkých hodín. Reakčná zmes sa odparí do sucha pri zníženom tlaku. Výsledný zvyšok sa niekoľko krát trituruje acetónom (acetónové extrakty sa vyradia). Zvyšná pevná látka sa rozpustí v destilovanej vode a upraví sa katiónomeničovou živicom vo forme H⁺. Táto živica sa odfiltruje, vodný roztok sa skoncentruje na niekoľko ml a po kvapkách sa pridá acetón, aby sa produkt vyzrážal. Produkt sa potom čistí rekryštalizáciou od vody/etanolu a vznikne N-(2-(acetyltio)etyl)-N-(3-karboxy-3-hydroxy-3-fosfonopropyl)-N,N-dimetylamónium bromid.

Príklad 6

Syntéza N-(3-karboxy-3-hydroxy-3-fosfonopropyl)-N,N-dimetyl-N-(fenylmetyl)amónium chloridu



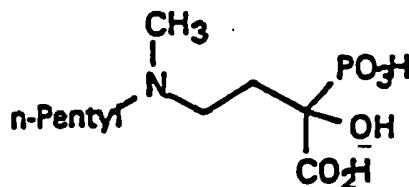
Roztok 1 g N-(2-(acetyltio)etyl)-N-(3-karboxy-3-hydroxy-3-fosfonopropyl)-N,N-dimetylamónium bromidu v 50 ml vody je upravený aniónomeničovou živicom v chloridovej forme. Roztok je skoncentrovaný na 20 ml a pridá sa 20 ml 12 N HCl. Roztok sa ohrieva počas refluxu pod dusíkovou atmosférou 12 hodín a potom sa odparí do sucha. Zvyšok sa rozpustí v 50 ml čerstvej 6 N HCl a opäť sa odparí do sucha. Potom sa dá do niekoľkých ml vody a znovu sa vyzráža etanolom a získa sa

N-(3-karboxy-3-hydroxy-3-fosfonopropyl)-N,N-dimetyl-N-(2-tioetyl)amónium chlorid.

Všetky tieto operácie sa vykonávajú pod atmosférou N₂ pri použití rozpúšťadiel zbavených kyslíka tak, aby sa minimalizovala tvorba disulfidu.

Príklad 7

Syntéza 2-hydroxy-4-((N-metyl-n-pentyl)amino)-2-fosfono-butánovej kyseliny



I. Syntéza etyl 4-((N-metyl-N-pentyl)amino)-2-oxobutanoátu

Roztok 10,1 g (0,10 mólu) N-metyl-N-pentylamínu a 12,8 g (0,10 mólu) etyl 2-oxo-3-butenoátu (pripravovaný ako v príklade 1) v 50 ml toluénu pod dusíkovou atmosférou sa mieša pri 30-50°C počas niekoľkých hodín. Odstráni sa rozpúšťadlo a výsledný surový produkt sa vyčistí chromatografiou na silikagéli.

II. Syntéza etyl-2-dietyloxyfosfínyl-2-hydroxy-4-((N-metyl-N-pentyl)amino)butanoátu

Zmes 10,9 g (0,05 mólu) etyl 4-((N-metyl-N-pentyl)amino)-2-oxobutanoátu v 31 g (0,225 mólu) dietylfosfitu sa mieša pri 20-30°C počas 5 dní. Prebytočný dietylfosfit sa odstráni na rotačnej odparke pod vysokým vákuom pri teplote kúpeľa 50-70°C, čím vznikne surový produkt vo forme oleja. Ten sa

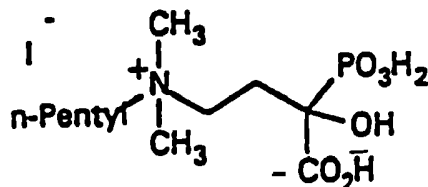
vyčistí chromatografiou na silikagéli pri použití chloroformu s metanolom ako eluantom.

III. Syntéza 2-hydroxy-4-((N-metyl-N-pentyl)amino)-2-fosfonobutánovej kyseliny

Hydrolýza uvedeného trietylésteru (3,2 g) sa vykoná jeho refluxovaním v 6 N HCl počas 18 hodín. Vodná HCl sa odstráni za vákua a výsledný zvyšok sa rozpustí vo vode, upraví sa aktívnym uhlím a prefiltruje sa. Filtrát sa skoncentruje na niekoľko ml a pridá sa etanol na vyzrážanie produktu. Produkt sa oddelí filtráciou a usuší sa v dezikátore. Vznikne 2-hydroxy-4-(N-metyl-N-pentyl-amino)-2-fosfonobutanoát.

Príklad 8

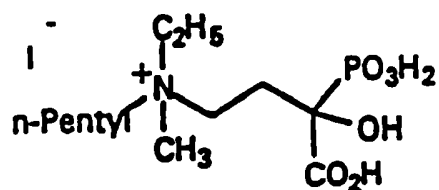
Syntéza N-(3-karboxy-3-hydroxy-3-fosfonopropyl)-N,N-dimetyl-N-pentylamónium jodidu



Táto zlúčenina sa vyrába metódou podľa príkladu 2 a vychádza sa z 2-hydroxy-4-(N-metyl-N-pentylamino)-2-fosfonobutyrovej kyseliny.

Príklad 9

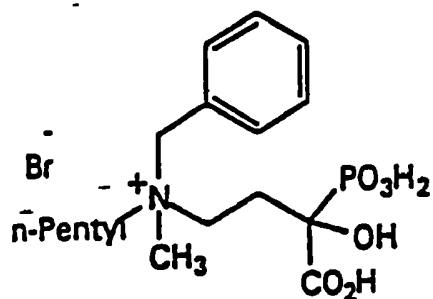
Syntéza N-(3-karboxy-3-hydroxy-3-fosfonopropyl)-N,N-etyl-N-metyl-N-pentylamónium jodidu



Táto zlúčenina sa vyrába metódou podľa príkladu 3 a vychádza sa z 2-hydroxy-4-(N-metyl-N-pentylamino)-2-fosfonobutyrovej kyseliny.

Príklad 10

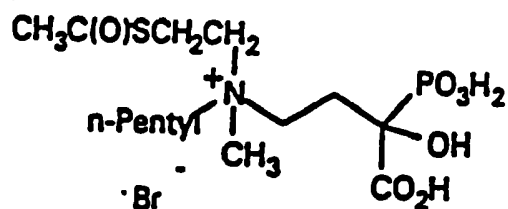
Syntéza N-(3-karboxy-3-hydroxy-3-fosfonopropyl)-N-metyl-N-pentyl-N-(fenylmetyl)amónium bromidu



Táto zlúčenina sa vyrába metódou podľa príkladu 4 a vychádza sa z 2-hydroxy-4-(N-metyl-N-pentylamino)-2-fosfonobutyrovej kyseliny.

Príklad 11

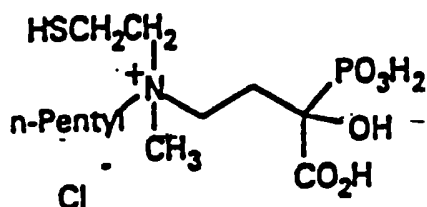
Syntéza N-(2-acetyltioetyl)-N-(3-karboxy-3-hydroxy-3-fosfonopropyl)-N-metyl-N-pentylamónium bromidu



Táto zlúčenina sa vyrába metódou podľa príkladu 5 a vychádza sa z 2-hydroxy-4-(N-metyl-N-pentylamino)-2-fosfonobutyrovej kyseliny.

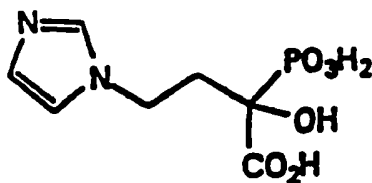
Príklad 12

Syntéza N-(3-karboxy-3-hydroxy-3-fosfonopropyl)-N-metyl-N-pentyl-N-(2-tioetyl)amónium chloridu



Táto zlúčenina sa vyrába metódou podľa príkladu 6 a vychádza sa z N-(2-(acetyltio)etyl-N-3-karboxy-3-hydroxy-3-fosfonopropyl)-N-metyl-N-pentylamónium bromidu.

Príklad 13

Syntéza 2-hydroxy-4-(1-imidazolyl)-2-fosfonobutánovej kyselinyI. Syntéza etyl 4-(1-imidazolyl)-2-oxobutanóátu

Zmes 6,8 g (0,10 mólu) imidazolu a 12,8 g (0,10 mólu) etyl 2-oxo-3-butenóátu (pripraveného podľa príkladu 1) v 50 ml tetrahydrofuránu pod dusíkovou atmosférou sa mieša pri 50-80°C počas niekoľkých hodín. Odstráni sa rozpúšťadlo a výsledný surový produkt sa čistí chromatografiou na silikagéli.

II. Syntéza 2-dietyloxyfosfínyl-2-hydroxy-4-(1-imidazolyl)-butanátu

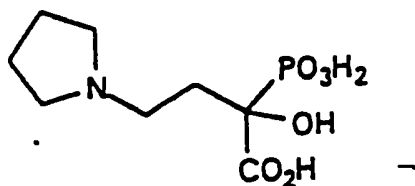
Zmes 9,81 g (0,05 mólu) etyl 4-(1-imidazolyl)-2-oxobutanátu v 31 g (0,225 mólu) dietylfosfitu sa mieša pri 20-30°C počas 4 dní. Prebytočný dietylfosfit sa odstráni na rotačnej odparke pod vysokým vákuom pri teplote kúpeľa 50-70°C a vznikne surový produkt. Ten sa čistí chromatografiou na silikagéli pri použití chloroformu s metanolom ako eluantom.

III. Syntéza 2-hydroxy-4-(1-imidazolyl)-2-fosfonobutánovej kyseliny

Hydrolyza uvedeného trietylésteru (5 g) sa vykoná jeho refluxovaním v 100 ml 6 N HCl počas 18 hodín. Vodná HCl sa odstráni za vákua a výsledný zvyšok sa rozpustí vo vode, upraví sa aktívnym uhlím a prefiltruje sa. Filtrát sa skoncentruje na niekoľko ml a pridá sa acetón na vyzrážanie produktu. Produkt sa oddelí filtráciou, rekryštalizuje sa od vody a etanolu a vznikne vyčistený produkt, ktorý sa vysuší v dezikátore a vznikne tým 2-hydroxy-4-(1-imidazolyl)-2-fosfono-butánová kyselina.

Príklad 14

Syntéza 2-hydroxy-2-fosfono-4-(1-pyrolidiny) butánovej kyseliny



I. Syntéza etyl 2-oxo-4-(1-pyrolidiny)propanoátu

Roztok 7,1 g (0,10 mólu) pyrolidínu a 12,8 g (0,10 mólu) etyl 2-oxo-3-butenoátu (pripraveného metódou podľa príkladu 1) v 50 ml toluénu sa mieša pri 30-40°C počas jedného dňa pod dusíkovou atmosférou. Odstráni sa rozpúšťadlo a výsledný surový produkt sa vyčistí chromatografiou na silikagéli.

II. Syntéza etyl 2-dietyloxyfosfinyl-2-hydroxy-4-(1-pyrolidiny)butanoátu

Zmes 9,96 g (0,05 mólu) etyl 2-oxo-4-(1-pyrolidiny)butanoátu v 31 g (0,225 mólu) dietylfosfitu sa mieša pri 20-30°C počas 3-6 dní. Prebytočný dietylfosfit sa odstráni na rotačnej odparke pod vysokým vákuom pri teplote kúpeľa

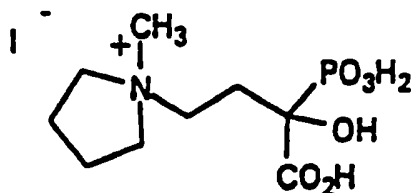
50-70°C a vznikne surový produkt vo forme viskózneho oleja. Tento produkt sa vyčistí chromatograficky na silikagéli pri použití chloroformu a metanolu ako eluantu.

III. Syntéza 2-hydroxy-2-fosfono-4-(1-pyrolidiny)butánovej kyseliny

Hydrolyza uvedeného trietylésteru (3,2 g) sa vykoná jeho refluxovaním v 6 N HCl počas 18 hodín. Vodná HCl sa odstráni za vákua a výsledný zvyšok sa rozpustí vo vode, upraví sa aktívnym uhlím a prefiltruje sa. Filtrát sa skoncentruje na niekoľko ml a pridá sa etanol na vyzrážanie produktu. Produkt sa oddelí filtráciou a usuší sa v dezikátore. Vznikne 2-hydroxy-2-fosfono-4-(1-pyrolidiny) butánová kyselina.

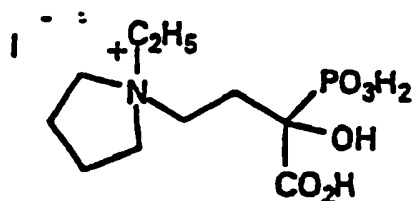
Príklad 15

Syntéza N-(3-karboxy-3-hydroxy-3-fosfonopropyl)-N-metylpyrolidínium jodidu



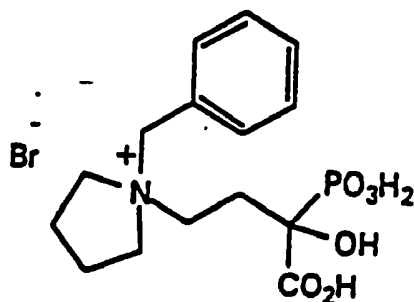
Táto zlúčenina sa pripravuje metódou podľa príkladu 2, pričom sa vychádza z 2-hydroxy-2-fosfono-4-(1-pyrolidiny) butánovej kyseliny.

Príklad 16

Syntéza N-(3-karboxy-3-hydroxy-3-fosfonopropyl)-N-etylpyrolidínium jodidu

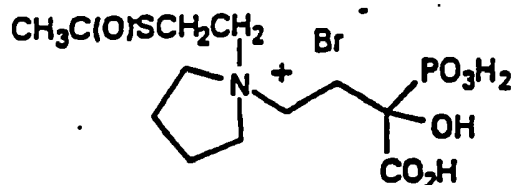
Táto zlúčenina sa pripravuje metódou podľa príkladu 3, pričom sa vychádza z 2-hydroxy-2-fosfono-4-(1-pyrolidiny)butánovej kyseliny

Príklad 17

Syntéza N-(3-karboxy-3-hydroxy-3-fosfonopropyl)-N-(fenylmetyl)pyrolidínium bromidu

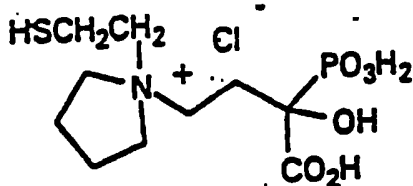
Táto zlúčenina sa pripravuje metódou podľa príkladu 4, pričom sa vychádza z 2-hydroxy-2-fosfono-4-(1-pyrolidiny)butánovej kyseliny

Príklad 18

Syntéza N-(2-(acetylthio)etyl)-N-(3-karboxy-3-hydroxy-3-fosfonopropyl)-pyrolidínium bromidu

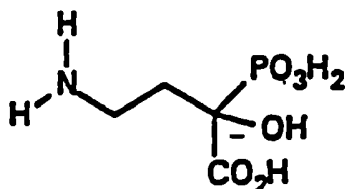
Táto zlúčenina sa pripravuje metódou podľa príkladu 5, pričom sa vychádza z 2-hydroxy-2-fosfono-4-(1-pyrolidiny)butánovej kyseliny.

Príklad 19

Syntéza N-(3-karboxy-3-hydroxy-3-fosfonopropyl)1-N-(2-thioetyl)pyrolidínium chloridu

Táto zlúčenina sa pripravuje metódou podľa príkladu 6, pričom sa začína z N-(2-(acetylthio)etyl)-N-(3-karboxy-3-hydroxy-3-fosfonopropyl)pyrolidínium bromidu.

Príklad 20

Syntéza 4-amino-2-hydroxy-2-fosfonobutánovej kyselinyMetóda 1:I. Syntéza etyl 2-oxo-4-ftalimidobutanoátu

Do roztoku 12,8 g (0,10 mólu) etyl 2-oxo-3-butánovej kyseliny (pripravenej ako v príklade 1) v 75 ml bezvodého etanolu sa pridá ftalimid (14,7 g, 0,10 mólu) a ftalimid draselný (0,92 g, 0,005 mólu). Zmes sa ohrieva na 50-80°C počas asi jedného dňa. Potom sa schladí v ľadovom kúpeli a preleje sa 20 ml 0,5 N HCl. Tetrahydrofurán sa odstráni vo vákuu a zvyšok sa rozdelí medzi vodu a CH₂Cl₂. Vodná vrstva sa extrahuje ďalej CH₂Cl₂ a skombinované extrakty sa preperú vodným 5% roztokom NaHCO₃ a usušia sa s MgSO₄. Surový produkt, získaný po odstránení rozpúšťadla sa chromatografuje na silikagéli, aby sa získal požadovaný ester.

II. Syntéza etyl 2-dietyloxyfosfínyl-2-hydroxy-4-ftalimido-butanoátu

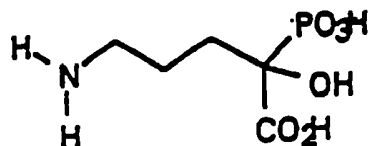
Zmes 13,76 g (0,05 mólu) etyl 2-oxo-4-ftalimidobutanoátu v 31 g (0,225 móloch) dietylfosfitu sa mieša pri 20-30°C počas niekoľkých dní. Prebytočný dietylfosfit sa odstráni na rotačnej odparke za vákuu pri teplote kúpeľa 50-70°C a tak vznikne surový produkt. Ten sa čistí chromatografiou na silikagéli pri použití chloroformu/metanolu ako eluantu.

III. Syntéza 4-amino-2-hydroxy-2-fosfonobutánovej kyseliny

Uvedený triester (5,0 g) sa suspenduje v 100 ml 12 N HCl a reakčná zmes sa ohrieva za refluxovania počas 1-2 dní. Reakcia sa ochladí na teplotu okolia a kyselina ftálová sa odstráni filtráciou. Filtrát sa odparí do sucha vo vákuu a zvyšok sa suspenduje vo vode a preperie chloroformom aby sa ďalej odstránila kyselina ftálová. Vodná vrstva sa skoncentruje na 5-10 ml a po kvapkách sa pridá etanol na miešanie, aby sa vyzrážal požadovaný produkt, ktorý sa ochladí filtráciou. Rekryštalizácia tejto pevnej látky z vody a etanolu dáva čistú 4-amino-2-hydroxy-2-fosfonobutánovú kyselinu.

Príklad 21

Syntéza 5-amino-2-hydroxy-2-fosfopentánovej kyseliny



Metóda 1:

I. Syntéza etyl 2-dietoxyfosfinyloxirankarboxylátu

Do roztoku 2,36 g (0,01 mólu) etyl-2-dietoxyfosfinylpropeonátu (J. Org. Chem., 43, 1259 (1978)) v 150 ml metylénchloridu sa pridá 50 ml 0,5 N vodného roztoku NaHCO₃. Zmes sa rýchlo mieša pri izbovej teplote a pritom sa pomaly pridáva meta-chloroperbenzoová kyselina (0,01 mólu). Po miešaní počas ďalších asi 6 hodín sa oddelí metylénchloridová vrstva a preperie sa 0,5 NaOH roztokom a potom vodou. Vysuší sa Na₂SO₄ a odparí sa do sucha a získa sa tak etyl-2-dietoxyfosfinyloxirankarboxylát vo forme oleja.

II. Syntéza etyl 4-kyano-2-dietoxyfosfinyl-2-hydroxybutanoátu

Pod dusíkovou atmosférou sa vo vysušenej sklenenej nádobe mieša roztok 4,1 g (0,10 mólu) acetonitrilu v asi 30 ml bezvodého tetrahydrofuránu pri 78°C v kúpeli suchého ľadu s acetónom. K roztoku sa pomaly pridáva injekčnou striekačkou studený roztok 0,10 mólu dítium diizopropylamidu v tetrahydrofuráne. Reakčná zmes sa mieša 30-60 minút pri -78°C a potom sa k nej rýchlo pridá 2,52 g (0,10 mólu) etyl 2-dietoxyfosfinyloxirankarboxylátu. Reakcia sa mieša pri -78°C počas asi 30 minút a potom sa zastaví pridaním 0,1 N HCl v etanole. Zmes sa ohreje na teplotu okolia a rozpúšťadlo sa odstráni pod vákuom. Výsledný zvyšok sa rozdelí medzi vodu a CH₂Cl₂ a vodná vrstva sa ďalej extrahuje pomocou CH₂Cl₂. Kombinované organické vrstvy sa vyperú NaHCO₃ roztokom a potom vodou, vysušia sa (MgSO₄ a rozpúšťadlo sa odstráni), čím sa získa kyano-triester ako olej, ktorý sa vyčistí chromatografiou na silikagéli.

III. Syntéza 4-kyano-2-2-hydroxy-2-fosfonobutánovej kyseliny

Rožtok 2,77 g (0,01 mólu) etyl 4-kyano-2-dietoxyfosfinyl-2-hydroxybutanátu v 30 ml CHCl₃ reaguje s 10,7 g (0,07 mólu) trimetylsilylbromidu. Rožtok sa mieša pri 50°C počas asi jedného dňa. Schladí sa na izbovú teplotu a pridá sa voda. Zmes sa mieša asi 30 minút. Vrstvy sa separujú a vodná vrstva sa preperie niekoľkokrát s CHCl₃. Vodná vrstva sa odparí do sucha pod vákuom a zvyšok sa tritureje acetónom a tak sa prevedie na pevnú látku (zhromaždí sa filtráciou), ktorou je 4-kyano-2-hydroxy-2-fosfonobutánová kyselina.

IV. Syntéza 5-amino-2-hydroxy-2-fosfonopentánovej kyseliny

Hydrogenácia 4-kyano-2-hydroxy-2-fosfonobutánovej kyseliny sa vykoná pri použití techniky hydrogenácie podľa

Freifeldera (J. Am. Chem. Soc., 82, 2386 (1960)). Kyanozlúčenina (2,09 g; 0,01 mólu) sa umiestni do 20 ml 10% metanolového amónia. Pridá sa katalyzátor, ktorým je ródium (5%) na alumíne (0,5g) a zmes sa hydrogenuje niekoľko hodín pri 40 PSI v aparatúre podľa Parra (až kým nie je nasýtenosť vodíkom úplná). Katalyzátor sa odfiltruje a filtrát sa odparí do sucha. Zvyšok sa upraví kationomeničovou živicom vo forme H^+ a materiál sa tak prevedie do kyslej formy. Roztok, ktorý tento materiál obsahuje sa odparí do sucha vo vákuu. Produkt sa vyčistí rozpustením zvyšku vo vode, pridaním etanolu, aby vznikla zrazenina a jej odfiltrovaním. Ďalšie čistenie sa vykoná opäť rekryštalizáciou z vody a etanolu.

Metóda 2:

I. Syntéza etyl 4-kyano-2-oxo-butanátu

Do roztoku 12,8 g (0,10 mólu) etyl 2-oxo-3-butánovej kyseliny (prípravenej ako v príklade 1) v 100 ml etanolu a 50 ml vody sa pridá 6,5 g (0,10 mólu) kyanidu draselného. Zmes sa mieša pri 30-50°C počas asi jednej hodiny, pričom počas tohto času sa prikvapáva roztok 6,0 g (0,10 mólu) kyseliny octovej v 20 ml etanolu. Po dokončení tohoto pridávania sa zmes ochladí na izbovú teplotu a rozpúšťadlo sa odstráni pod vákuom. Zvyšok sa rozdelí medzi vodu a CH_2Cl_2 a vrstvy sa oddelia a voda sa ďalej extrahuje s CH_2Cl_2 . Kombinované organické vrstvy sa usušia (Na_2SO_4) a roztok sa odstráni a tak vznikne surový produkt. Ten sa vyčistí chromatografiou na silikagéli a tým vznikne etyl 4-kyano-2-oxo-butanoát vo forme oleja.

II. Syntéza etyl 2-dietoxyfosfínyl-4-kyano-2-hydroxy-butanátu

Zmes 7,75 g (0,05 mólu) etyl 4-kyano-2-oxo-butanátu v 31

g (0,225 mólu) dietylfosfitu sa mieša pri 20-30°C počas 3-4 dní. Prebytočný dietylfosfit sa odstráni na rotačnej odparke po vysokým vákuom pri teplote kúpeľa 50-70°C a vznikne tak surový produkt vo forme oleja. Ten sa vyčistí chromatografiou na silikagéli.

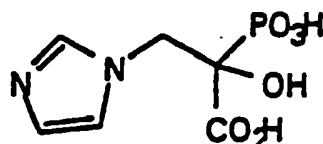
III. Syntéza 4-kyano-2-hydroxy-2-fosfonobutánovej kyseliny

Roztok 2,77 g (0,01 mólu) etyl 4-kyano-2-dietoxyfosfinyl-2-hydroxybutanátu v 30 ml CHCl_3 sa nechá reagovať s 10,7 g (0,07 mólu) trimetylsilylbromidu. Roztok sa mieša pri 50°C asi jeden deň. Ochladí sa na izbovú teplotu a pridá sa voda. Zmes sa mieša asi 30 minút. Vrstvy sa oddelia a vodná vrstva sa niekoľko krát preperie CHCl_3 . Vrstva vody sa odparí do sucha vo vákuu a zvyšok sa tritureuje acetónom, aby sa previedol na pevnú látku (zhromaždí sa odfiltrovaním), ktorou je 4-kyano-2-hydroxy-2-fosfonobutánová kyselina.

IV. Syntéza 5-amino-2-hydroxy-2-fosfonopentánovej kyseliny

Hydrogenácia 4-kyano-2-hydroxy-2-fosfonobutánovej kyseliny sa vykoná pri použití techniky hydrogenácie podľa Freifeldera (J. Am. Chem. Soc., 82, 2386 (1960)). Kyanozlúčenina (2,09 g; 0,01 mólu) sa umiestni do 20 ml 10% metanolového amónia. Pridá sa katalyzátor, ktorým je ródium (5%) na alumíne (0,5g) a zmes sa hydrogenuje niekoľko hodín pri 40 PSI v aparatúre podľa Parra (až kým nie je nasýtenosť vodíkom úplná). Katalyzátor sa odfiltruje a filtrát sa odparí do sucha. Zvyšok sa upraví kationomeničovou živinicou vo forme H^+ a materiál sa tak prevedie do kyslej formy. Roztok, ktorý tento materiál obsahuje sa odparí do sucha vo vákuu. Produkt sa vyčistí rozpustením zvyšku vo vode, pridaním etanolu, aby vznikla zrazenina a jej odfiltrovaním. Ďalšie čistenie sa vykoná opäť rekryštalizáciou z vody a etanolu.

Príklad 22

Syntéza 2-hydroxy-3-(1-imidazolyl)-2-fosfonopropánovej kyselinyI. Syntéza etyl 2-oxo-3-(1-imidazolyl)propanátu

Zmes 19,5 g (0,10 mólu) etyl bromopyruvátu a 13,8 g (0,20 mólu) imidazolu v asi 200 ml suchého tetrahydrofuránu sa ohrieva za refluxu počas 15 hodín. Rozpúšťadlo sa odstráni na rotačnej odparke a zvyšok sa nechá reagovať s 200 ml 1 N vodného roztoku bikarbonátu sodného. Zmes sa extrahuje niekoľkokrát chloroformom a extrakty sa spoja a vysušia ($MgSO_4$) a tým sa získa surový produkt. Ten sa vyčistí chromatografiou na silikagéli pri použití zmesi metylénchloridu s etanolom ako eluantom.

II. Syntéza trietyl 2-hydroxy-3-(1-imidazolyl)-2-fosfopropanátu

Suspenzia 14,62 g (0,10 mólu) etyl 2-oxo-3-(1-imidazolyl)propanátu v 62 g (0,45 móloch) dietylfosfitu sa mieša 3-7 dní pri 20-30°C. Prebytočný dietylfosfit sa odstráni na rotačnej odparke za vysokého vákua pri teplote kúpeľa 50-70°C. Výsledný viskózný zvyšok sa vyčistí chromatograficky na silikagéli pri použití chloroformu s metanolom ako eluantom.

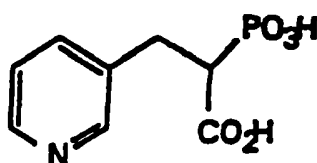
III. Syntéza 2-hydroxy-3-(1-imidazolyl)-2-fosfonopropánovej kyseliny

Uvedený trietyléster (0,02 mólu) sa hydrolyzuje za

refluxovania 6 N HCl (100 ml) počas 18 hodín. Reakčná zmes sa odparí do sucha vo vákuu. Výsledný zvyšok sa upraví aktívnym uhlím, odfiltruje sa a filtrát sa odparí takmer do sucha. Pridanie etanolu spôsobí zrazenie produktu, ktorý sa zhromaždí filtráciou.

Príklad 23

Syntéza 2-fosfono-3-(3-pyridyl)propánovej kyseliny



I. Syntéza metyl 2-dimetoxyfosfínyl-3-(3-pyridyl)-propanátu

Roztok A sa pripraví pridaním 2,00 g (0,050 mólu) NaH (60% v minerálnom oleji) pomaly do roztoku 8,09 ml (0,050 mólu) trimetylfosfonoacetátu v 50 ml bezvodého dimetylsulfoxidu (DMSO), aby sa minimalizovalo penenie. Reakčná zmes je svetložltý roztok. (Všetko sa vykonáva v sklenenom riade vysušenom v peci pri teplote okolia pod dusíkovou atmosférou.)

K zmesi 8,20 g (0,50 mólu) 3-pikolychloridhydrochloridu v 50 ml bezvodého DMSO pod dusíkom sa pomaly pridáva (v priebehu 5 minút, kvôli minimalizácii penenia) 2,0 g (0,050 mólu) NaH (60% v minerálnom oleji). Reakčná zmes sa mieša počas 75 minút. K tejto zmesi sa potom pridá roztok A v období 40 minút. Výsledný roztok sa mieša pri okolitej teplote počas 18 hodín. Roztok sa odstráni vo vákuu a vznikne lepkavý červenohnedý zbytok. Ten sa dá do 100 ml nasýteného vodného roztoku NH₄Cl a je extrahovaný 3x pomocou 100 ml CH₂Cl₂. Súhrn týchto troch extraktov sa vysuší pomocou MgSO₄

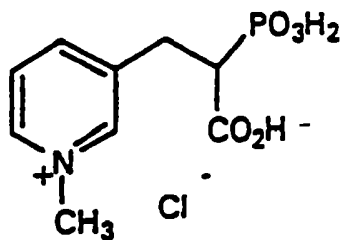
a vykoná sa odparenie vo vákuu, čím vznikne 11,3 g oleja. Z toho sa minerálny olej extrahuje 3x 100 ml hexánu a zostane 9,6 g červenohnedého materiálu, ktorý sa vyčistí pomocou preparatívneho HPLC pri použití acetónu ako eluantu na silikagélovej kolóne. Vznikne 2,5 g trimetyl 2-fosfono-3-(3-pyridyl)-propanátu.

II. Syntéza 2-fosfono-3-(3-pyridyl)propánovej kyseliny

Triester sa hydrolyzuje jeho refluxovaním (2,0g) s 50 ml 6 N HCl počas 3-6 hodín. Voda a HCl sa odstráni vo vákuu. Výsledný zbytok sa znova rozpustí vo vode a opäť sa odparí do sucha aby sa ukončilo odstránenie HCl. Ešte raz sa rozpustí v niekoľkých ml H₂O a pomaly sa pridá etanol, ktorý spôsobí, že sa požadovaný produkt vyzráža.

Príklad 24

Syntéza 3-(2-karboxy-2-fosfonometyl)-1-metylpyridínium-chloridu



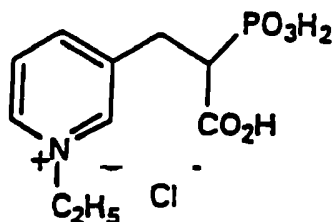
Roztok 2,5 g (0,009 mólu) metyl 2-dimetroxyfosfonyl-3-(3-pyridyl)propanátu (pripraveného podľa príkladu 23) a 2,25 ml (0,020 mólu) metyliodidu v 5 ml bezvodého tetrahydrofuránu sa mieša za teploty okolia počas 18 hodín. V tomto čase sa vytvorí guma. Roztok sa vyleje a guma sa

dvakrát vyperie v 10 ml éteru.

Esterové skupiny sa hydrolyzujú rozpúšťaním gummy v 25 ml 6 N HCl a výsledný roztok sa refluxuje počas 3 hodín. Roztok sa ochladí a niekoľkokrát sa extrahuje chloroformom aby sa odstránil I₂. Vodná vrstva sa odparí za vákua a vznikne hnedastá guma. Tá sa rozpustí v 20-25 ml horúceho absolútneho etanolu. Roztok sa ochladí a pridá sa 10 až 15 ml suchého acetónu. Po niekoľkohodinovom miešaní tohoto roztoku sa vytvorí pevná látka. Tá sa oddelí filtráciou a vyperie sa acetónom a potom éterom, čím vznikne 2,0 g svetložltkastej pevnej látky. Tá sa ďalej čistí miešaním s 10 ml bezvodého etanolu počas 2-3 hodín. Potom sa odfiltruje a vyperie sa v niekoľkých ml etanolu, potom v acetóne a nakoniec v obidvoch naraz. Získa sa 1,82 g (Výťažok 71%) 3-(2-karboxy-2-fosfonoetyl)-1-metylpyridí-nium chloridu.

Príklad 25

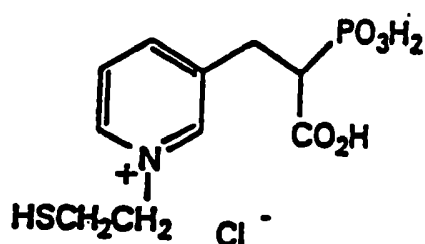
Syntéza 3-(2-karboxy-2-fosfonoetyl)-1-etylpyridí-nium chloridu



Roztok 2,5 g (0,009 mólu) metyl i 2-dimetoxyfosfinyl-3-(3-pyridil)propanátu (pripraveného podľa príkladu 23) a 3,12 g (0,020 mólu) etyljodidu v 5 ml bezvodého tetrahydrofuránu sa mieša pri okolitej teplote počas 18 hodín. Počas tohto času sa vytvorí guma. Rozpúšťadlo sa vyleje a guma sa dvakrát vyperie v 10 ml dávkach éteru.

Esterové skupiny sa hydrolyzujú rozpúšťaním gumy v 25 ml 6 N HCl a refluxovaním výsledného roztoku počas 3 hodín. Roztok sa ochladí a niekoľkokrát sa extrahuje chloroformom, aby sa odstránil I₂. Vodná vrstva sa odparí vo vákuu a získa sa guma. Tá sa rozpustí v 20-25 ml horúceho absolútneho etanolu a upraví sa aktívnym uhlím a prefiltruje sa. Filtrát sa ochladí a pridá sa 10-15 ml acetónu. Po miešaní tohoto roztoku počas niekoľkých hodín sa vytvorí pevná látka. Tá sa zozbiera filtráciou a znova sa rekryštalizuje z vody/etanolu/acetónu a získa sa 3-(2-karboxy-2-fosfono-etyl)-1-etylpyridínium chlorid.

Príklad 26

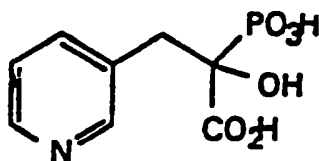
Syntéza 3-(2-karboxy-2-fosfonoetyl)-1-(2-tioetyl)-pyridinium chloridu

Roztok 2,5 g (0,009 mólu) metyl 2-dimetoxyfosfinyl-3-(3-pyridyl)propanátu (pripraveného podľa príkladu 23) a 2,25 ml (0,020 mólu) S-acetyl-2-brómoetántiolu v 5 ml bezvodého tetrahydrofuránu sa mieša za teploty okolia počas 2-3 dni. V tomto čase sa vytvorí guma. Roztok sa vyleje a guma sa dvakrát vyperie 10 ml dávkami éteru.

Esterové skupiny sa hydrolyzujú rozpúšťaním gummy v 50 ml 6 N HCl a výsledný roztok sa refluxuje počas 24 hodín pod dusíkovou atmosférou. Rozpúšťadlo sa ochladí a niekoľkokrát sa extrahuje chloroformom. Vodná vrstva sa odparí za vákua a výsledný zvyšok sa rozpustí v 20-25 ml horúceho absolútneho etanolu a upraví sa aktívnym uhlím a prefiltruje sa. Filtrát sa skoncentruje a pridá sa niekoľko ml acetónu. Po niekoľkohodinovom miešaní tohto roztoku vznikne pevná látka. Tá sa zozbiera filtráciou a rekryštalizuje sa ešte raz z vody/etanolu/acetónu. Vznikne 3-(2-karboxy-2-fosfonoetyl)-1-(2-tioetyl)pyridinium chlorid.

Príklad 27

Syntéza 2-hydroxy-2-fosfono-3-(3-pyridyl)propánovej kyseliny



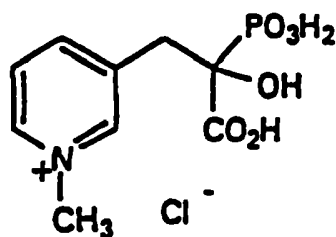
I. Syntéza etyl 2-dimetoxyfosfinyl-2-hydroxy-3-(3-pyridyl) propanátu

Suspenzia 11,64 g (0,060 mólu) etyl 2-oxo-3-(3-pyridyl) propanátu (syntetizovaná podľa Liebig's Annalen der Chemie, 703, 37-43 (1967)) v 30,13 g (0,274 mólu) dimetylfosfitu sa mieša počas troch dní pri 20-30°C. Nadbytočný dimetylfosfit sa odstráni na rotačnej odparke pod vysokým vákuom pri teplote kúpeľa asi 55°C a získa sa 21,1 g viskózneho oranžového oleja. Ten sa vyčistí chromatografiou na silikagéli pri použití chloroformu a metanolu (20/1) ako eluantu. Získa sa asi 6-8 g čistého produktu vo forme oleja.

II. Syntéza 2-hydroxy-2-fosfono-3-(3-pyridyl)propánovej kyseliny

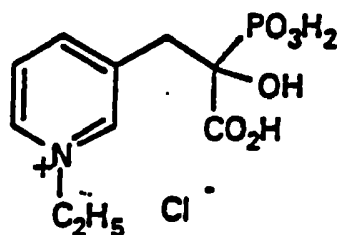
Asi 6 g uvedeného esteru sa rozpustí v 50 ml 12 N HCl a roztok sa ohrieva za refluxovania počas 5 hodín. Roztok sa skoncentruje na rotačnej odparke a získa sa viskózny olej. Ten sa rozpustí v asi 5 ml vody a mieša sa sklenenou tyčinku až kým sa nevytvorí pevná látka. Tá sa pozbiera filtráciou a vyperie sa v niekoľkých ml vody. Po usušení pri 76°C vo vysokom vákuu cez noc sa získa asi 2,7 g čistej 2-hydroxy-2-fosfono-3-(3-pyridyl)propánovej kyseliny, čo je biela pevná látka.

Príklad 28

Syntéza 3-(2-karboxy-2-hydroxy-2-fosfonoetyl)-
1-metylpyridínium chloridu

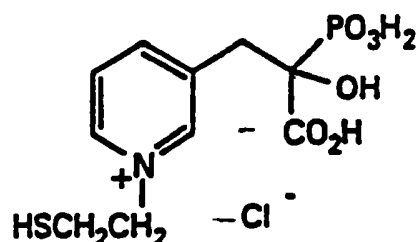
Táto zlúčenina sa pripravuje podľa metódy uvedenej v príklade 24, pričom sa vychádza z etyl 2-dimetoxyfosfinyl-2-hydroxy-3-(3-pyridyl)propanátu.

Príklad 29

Syntéza 3-(2-karboxy-2-hydroxy-2-fosfonoetyl)-
1-etylpyridínium chloridu

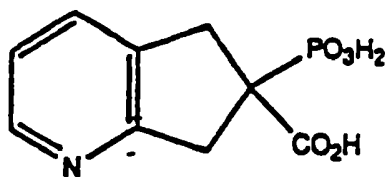
Táto zlúčenina sa pripravuje podľa metódy uvedenej v príklade 25, pričom sa vychádza z etyl 2-dimetoxyfosfinyl-2-hydroxy-3-(3-pyridyl)propanátu.

Príklad 30

Syntéza 3-(2-karboxy-2-hydroxy-2-fosfonoetyl)-1-(2-tioetyl)-pyridínium chloridu

Táto zlúčenina sa pripravuje podľa metódy uvedenej v príklade 26, pričom sa vychádza z etyl 2-dimetoxyfosfínyl-2-hydroxy-3-(3-pyridyl) propanoátu.

Príklad 31

Syntéza dihydro-6-fosfono-1-pyridín-6-karboxylovej kyseliny

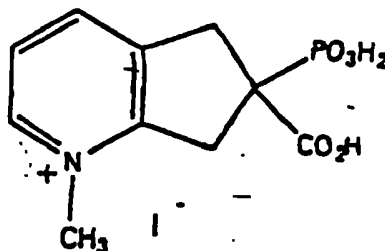
K 70 ml bezvodého dimetylsulfoxidu (DMSO), miešaného pod dusíkovou atmosférou v ľadovom kúpeli sa pridá 1,6 g 60% NaH v minerálnom oleji (0,04 mólu). Keď sa rozpustí, pridáva sa po kvapkách k roztoku (stále za miešania pri 0°C) roztok trietylfosfonoacetátu (4,48 g, 0,02 mólu) v DMSO. Reakčná zmes sa mieša pri izbovej teplote počas jednej hodiny. Potom sa po kvapkách pridá roztok 3,48 g (0,02 mólu) 2,3-bis(chlórometyl) pyridínu (pozri D. Tsuda a kol., Chem.

Pharm. Bull. 1, 142 (1953) v 15 ml DMSO. Zmes sa mieša pri izbovej teplote počas jednej hodiny a potom pri 80°C počas 1-3 hodín. DMSO sa odstráni vo vákuu a zvyšok sa vyčistí chromatografiou na silikagéli pri použití 5-15% etanolu v metylénchloride ako gradientovom eluante.

Uvedený ester sa hydrolyzuje refluxovaním v 6 N HCl počas 20 hodín. Po skoncentrovaní reakčného roztoku a vychladnutí na ľade sa vytvorí zrazenina. Tá sa rekryštalizuje z vody, aby sa získala dihydro-6-fosfono-1-pyridín-6-karboxylová kyselina.

Príklad 32

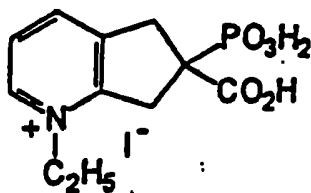
Syntéza dihydro-6-karboxy-1-metyl-6-fosfono-1-pyridínium jodidu



Táto zlúčenina sa pripravuje metódou podľa príkladu 2, pričom sa vychádza z dihydro-6-fosfono-1-pyridín-6-karboxylovej kyseliny.

Príklad 33

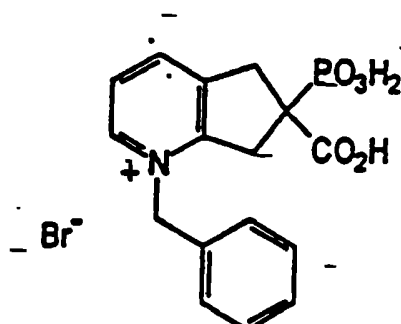
Syntéza dihydro-6-karboxy-1-etyl-6-fosfono-1-pyridínium jodidu



Táto zlúčenina sa pripravuje metódou podľa príkladu 3, pričom sa vychádza z dihydro-6-fosfono-1-pyridín-6-karboxylovej kyseliny.

Príklad 34

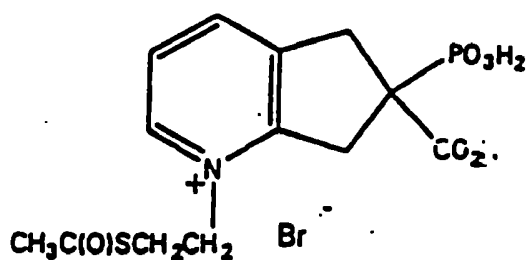
Syntéza dihydro-6-karboxy-1-fenylmetyl-6-fosfono-1-pyridínium bromidu



Táto zlúčenina sa pripravuje metódou podľa príkladu 4, pričom sa vychádza z dihydro-6-fosfono-1-pyridín-6-karboxylovej kyseliny.

Príklad 35

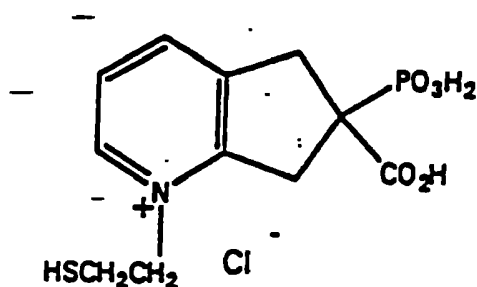
Syntéza dihydro-1-(2-(acetyltio)etyl)-6-karboxy-6-fosfono-1-pyridínium bromidu



Táto zlúčenina sa pripravuje metódou podľa príkladu 5, pričom sa vychádza z dihydro-6-fosfono-1-pyridín-6-karboxylovej kyseliny.

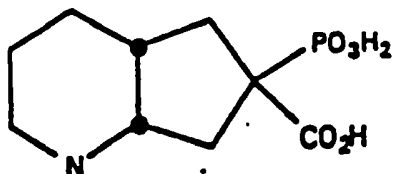
Príklad 36

Syntéza dihydro-6-karboxy-6-fosfono-1-(2-tioetyl)-1-pyridínium chloridu



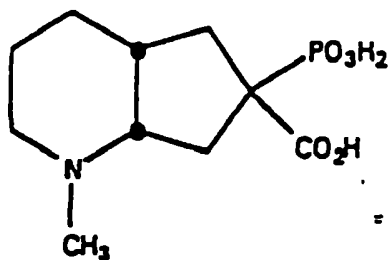
Roztok 3,0 g dihydro-1-(2-acetyltioetyl)-6-karboxy-6-fosfono-1-pyridínium bromidu (príklad 35) vo vode sa nechá prechádzať cez kolónu s aniónomeničovou živicom v chloridovej forme. Eluát sa skoncentruje na asi 10 ml a pridá sa rovnaký objem 12 N HCl. Roztok sa umiestni do dusíkovej atmosféry a ohrieva sa za refluxu počas 12 hodín. Roztok sa skoncentruje do sucha a zvyšok sa rekryštalizuje z vody a etanolu (pričom sa minimalizuje vystavenie vzduchu pomocou dusíkovej atmosféry) a tak sa získa dihydro-6-karboxy-6-fosfono-1-(2-tioetyl)-1-pyridínium chlorid.

Príklad 37

Syntéza oktahydro-6-fosfono-1-pyridín-6-karboxylovej kyseliny

1,0 g hydrochloridu dihydro-6-fosfono-1-pyridín-6-karboxylovej kyseliny (príklad 31) v 50 ml H₂O s 0,5 g PtO₂ sa hydrogenuje v aparátúre podľa Parra pri 40 PSI a 50°C počas 3 dní. Katalyzátor sa odfiltruje a filtrát sa usuší vo vákuu. Výsledná pevná látka sa dá do minimálneho množstva vody a vyzráža sa pomalým pridávaním etanolu, čím vznikne oktahydro-6-fosfono-1-pyridín-6-karboxylová kyselina.

Príklad 38

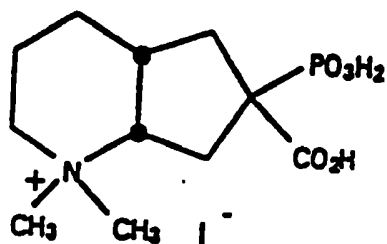
Syntéza oktahydro-1-metyl-6-fosfono-1-pyridín-6-karboxylovej kyseliny

Suspenzia 2,0 g dihydro-6-karboxy-1-metyl-6-fosfono-1-pyridínium jodidu (príklad 32) a 1,0 g PtO₂ v 50 ml vody sa hydrogenuje pri 40 PSI a 50°C počas 2 dní na aparátúre podľa Parra. Potom sa katalyzátor odstráni filtráciou, filtrát sa odparí do sucha. Zvyšok sa rekryštalizuje z vody a acetónu

a získa sa oktahydro-1-metyl-6-fosfono-1-pyridín-6-karboxylová kyselina.

Príklad 39

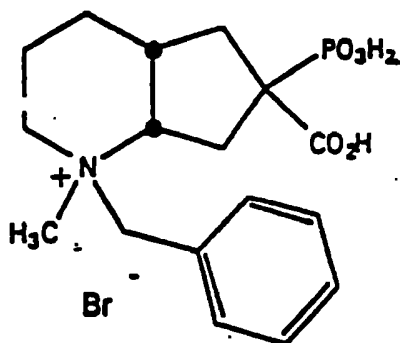
Syntéza oktahydro-6-karboxy-1,1-dimetyl-6-fosfono-1-pyridínium jodidu



Táto zlúčenina sa pripraví metódou podľa príkladu 2, pričom sa vychádza z oktahydro-1-metyl-6-fosfono-1-pyridín-6-karboxylovej kyseliny.

Príklad 40

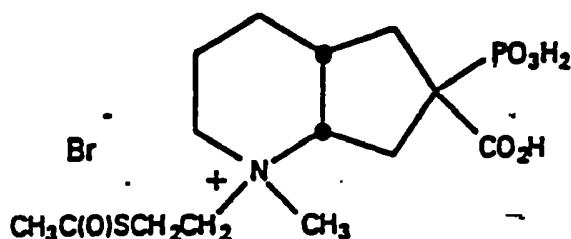
Syntéza oktahydro-6-karboxy-1-metyl-6-fosfono-1-fenyl-metyl-1-pyridínium bromidu



Táto zlúčenina sa vyrába metódou podľa príkladu 4, pričom sa vychádza z oktahydro-1-metyl-6-fosfono-1-pyridín-6-karboxylovej kyseliny.

Príklad 41

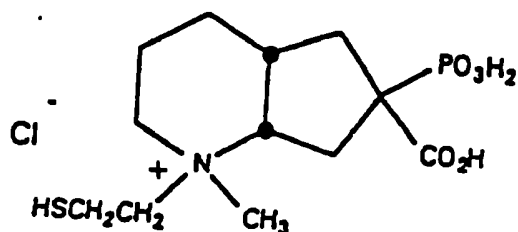
Syntéza oktahydro-1-(2-(acetyltio)etyl)-6-karboxy-1-metyl-6-fosfono-pyridínium bromidu



Táto zlúčenina sa vyrába metódou podľa príkladu 5, pričom sa vychádza z oktahydro-1-metyl-6-fosfono-1-pyridín-6-karboxylovej kyseliny.

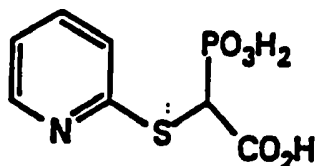
Príklad 42

Syntéza oktahydro-6-karboxy-1-metyl-6-fosfono-1-(2-tioetyl)pyridínium chloridu



Táto zlúčenina sa pripravuje metódou podľa príkladu 36, pričom sa vychádza z oktahydro-1-(2-(acetyltio)etyl)-6-karboxy-1-metyl-6-fosfono-pyridínium bromidu.

Príklad 43

Syntéza 2-fosfono-2-(2-pyridinyltio) octovej kyselinyI. Syntéza etyl 2-(diethoxyfosfínyl)-2-(2-pyridinyltio) acetátu

Suspenzia 0,24 g (0,01 mólu) hydridu sodíka v 50 ml bezvodého toluénu sa mieša v ľadovom kúpeli pod atmosférou suchého vodíka. Do nej sa pridáva po kvapkách 2,24 g (0,01 mólu) trietylfosfonoacetátu počas 15 minút. Reakčná zmes sa odstráni z ľadového kúpeľa a mieša sa pri izbovej teplote počas 1 hodiny. Opäť sa ochladí v ľade a rýchlo sa do nej pridá roztok 2,2'-dipyridyl disulfidu (2,20 g; 0,01 mólu) v 30 ml toluénu. Reakcia sa mieša pri 0°C počas 1 hodiny a potom sa pridá druhá časť NaH (0,24 g; 0,01 mólu). Reakčná zmes sa nechá ohriať na izbovú teplotu a mieša sa ďalších 18 hodín. Potom sa prefiltruje a filtrát sa odparí za vákuu, čím vznikne olej, ktorý sa vyčistí chromatografiou na silikagéli a tak sa získa triester.

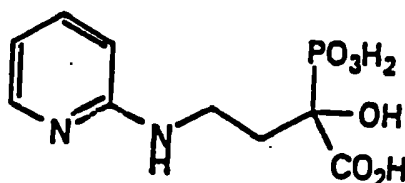
II. Syntéza 2-fosfono-2-(2-pyridinyltio)octovej kyseliny

Uvedený triester (2,0 g) v 25 ml 6 N HCl sa ohrieva za refluxovania počas 12 hodín. Roztok sa vo vákuu usuší na rotačnej odparke. Zvyšok sa znova rozpustí vo vode a opäť sa odparí do sucha, aby sa dokončilo odstránenie HCl. Zvyšok sa potom dá do vody a znova sa vyzráža pomalým pridávaním

etanolu, čím sa získa 2-fosfono-2-(pyridinyltio)octová kyselina.

Príklad 44

Syntéza 2-hydroxy-2-fosfono-4-(2-pyridylamino)butánovej kyseliny



I. Syntéza etyl 2-oxo-4-(2-pyridylamino)butanátu

Roztok 9,4 g (0,10 mólu) 2-amidopyridínu a 12,8 g (0,10 mólu) etyl 2-oxo-3-butenátu (príklad 1) v 50 ml bezvodého tetrahydrofuránu sa mieša pri 30-60°C počas jedného dňa. Rozpúšťadlo sa odstráni za vákuu a výsledný surový produkt sa vyčistí chromatografiou na silikagéli.

II. Syntéza etyl 2-dietyloxyfosfínyl-2-hydroxy-4-(2-pyridylamino)butanátu

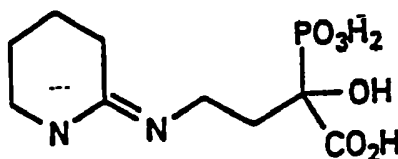
Zmes 3,36 g (0,01 mólu) etyl 2-oxo-4-(2-pyridylamino)butanátu v 6,9 g (0,05 mólu) dietylfosfitu sa mieša pri 20-30°C počas 4 dní. Prebytočný dietylfosfit sa odstráni vo vákuu na rotačnej odparke a surový produkt sa vyčistí chromatografiou na silikagéli pri použití chloroformu/etanolu ako eluantu.

III. Syntéza 2-hydroxy-2-fosfono-4-(2-pyridylamino)butánovej kyseliny

Uvedený triester sa hydrolyzuje refluxovaním v 6 N HCl počas jedného dňa. Vodný HCl sa odstráni vo vákuu a zvyšok sa rozpustí vo vode, upraví sa aktívnym uhlím a prefiltruje sa. Filtrát sa znova odparí do sucha. Zvyšok sa rozpustí v niekoľkých ml vody a pridá sa etanol na vyzrážanie produktu. Ten sa ďalej rekryštalizuje z vody/etanolu a vznikne 2-hydroxy-2-fosfono-1-(2-pyrimidilamino)-butánová kyselina.

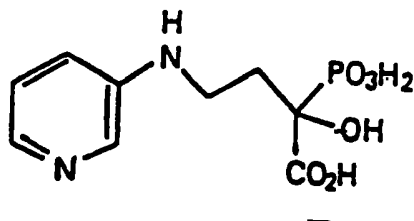
Príklad 45

Syntéza 2-hydroxy-2-fosfono-4-((2-piperidinylidén)amino)butánovej kyseliny



Zmes 2-hydroxy-2-fosfono-4-(2-pyridylamino)butánovej kyseliny (1,5 g), 100 ml destilovanej vody a 0,5 g katalyzátora, ktorým je paládium na uhlíe, sa hydrogenuje pri 40 PSI v aparátúre podľa Parra počas 2 dní. Katalyzátor sa odstráni filtráciou a filtrát sa odparí do sucha vo vákuu. Výsledný surový produkt sa vyčistí rekryštalizáciou z vody/etanolu a získa sa 2-hydroxy-2-fosfono-4-((2-piperidinylidén)amino)butánová kyselina.

Príklad 46

Syntéza 2-hydroxy-2-fosfono-4-(3-pyridylamino)butánovej kyselinyI. Syntéza etyl 2-oxo-4-(3-pyridylamino)butanátu

Roztok 9,4 g (0,10 mólu) 3-aminopyridínu a 12,8 g (0,10 mólu) etyl 2-oxo-3-butanátu (z príkladu 1) v 50 ml bezvodého tetrahydrofuránu sa mieša pri 30-50°C počas jedného dňa. Rozpúšťadlo sa odstráni vo vákuu a výsledný surový produkt sa vyčistí chromatografiou na silikagéli.

II. Syntéza etyl 2-dietyloxyfosfínyl-2-hydroxy-4-(3-pyridylamino)butanátu

Zmes 3,36 g (0,01 mólu) etyl 2-oxo-4-(3-pyridylamino)butanátu v 6,9 g (0,05 mólu) dietylfosfitu sa mieša pri 20-30°C počas 4 dní. Prebytočný dietylfosfit sa odstráni vo vákuu na rotačnej odparke a surový produkt sa vyčistí chromatografiou na silikagéli pri použití chloroformu/etanolu ako eluantu.

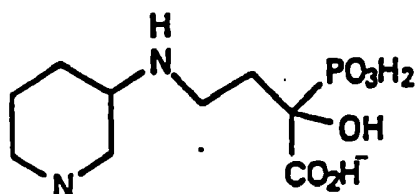
III. Syntéza 2-hydroxy-2-fosfono-4-(3-pyridylamino)-butánovej kyseliny

Uvedený triester sa hydrolyzuje refluxovaním v 6 N HCl počas 1 dňa. Vodná HCl sa odstráni za vákuu a zvyšok sa rozpustí

vo vode, upraví aktívnym uhlím a odfiltruje. Filtrát sa znova odparí do sucha. Zvyšok sa znova rozpustí v niekoľkých ml vody a pridá sa etanol na zrazenie produktu. Ten sa ďalej rekryštalizuje z vody/etanolu a získa sa 2-hydroxy-2-fosfono-4-(3-pyridylamino)butánová kyselina.

Príklad 47

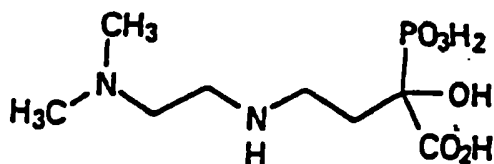
Syntéza 2-hydroxy-2-fosfono-3-(3-piperidylamino)butánovej kyseliny



Zmes 1 g 2-hydroxy-2-fosfono-4-(3-pyridylamino)butánovej kyseliny a 0,5 g 10% Pd/C katalyzátora z 50 ml destilovanej H₂O sa podrobí hydrogenácii v aparatúre podľa Parra pri 40 PSI počas 2 dní. Katalyzátor sa odstráni filtráciou a filtrát sa skoncentruje na niekoľko ml. Pomaly sa pridá etanol, ktorý spôsobí zrazenie produktu, ktorý sa ďalej vyčistí rekryštalizáciou z vody/etanolu.

Príklad 48

Syntéza 4-(2-(N,N-dimetylamino)etylamo)-2-hydroxy-2-fosfonobutánovej kyseliny



I. Syntéza etyl 4-(2-(N,N-dimetylamino)etylamino)-2-oxobutanátu

Roztok 8,8g (0,10 mólu) 2-(N,N-dimetylamino)etylamínu a 12,8 g (0,10 mólu) etyl 2-oxo-3-butenátu (viď príklad 1) v 50 ml bezvodého tetrahydrofuránu sa mieša pri okolitej teplote počas 1 dňa. Rozpúšťadlo sa odstráni vo vákuu a výsledný surový produkt sa vyčistí chromatografiou na silikagéli.

II. Syntéza etyl 2-dietyloxyfosfinyl-4-(2-(N,N-dimetylamino)-etylamino)-2-hydroxybutanátu

Zmes 2,15 g (0,1 mólu) etyl 4-(2-(N,N-dimetylamino)etylamino)-2-oxobutanátu v 6,9 g (0,05 mólu) dietylfosfitu sa mieša pri 20-30°C počas 4 dní. Prebytočný dietylfosfit sa odstráni vo vákuu na rotačnej odparke a surový produkt sa vyčistí chromatografiou na silikagéli pri použití chloroformu/etanolu ako eluantu.

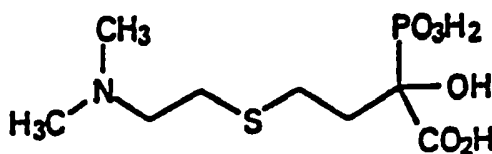
III. Syntéza 4-(2-(N,N-dimetylamino)etylamino)-2-hydroxy-2-fosfonobutánovej kyseliny

Uvedený triester sa hydrolyzuje refluxovaním v 6 N HCl počas 1 dňa. Vodná HCl sa odstráni vo vákuu a zvyšok sa rozpustí vo vode, upraví aktívnym uhlím a prefiltruje. Filtrát sa znova odparí do sucha. Zvyšok sa rozpustí v niekoľkých ml vody a pridá sa etanol, aby sa produkt vyzrážal. Ten sa ďalej rekryštalizuje z vody/etanolu a získa sa

4-(2-(N,N-dimetylamino)-2-hydroxy-2-fosfonobutánová kyselina.

Príklad 49

Syntéza 4-(2-(N,N-dimetylamino)etyltio)-2-hydroxy-2-fosfonobutánovej kyseliny



I. Syntéza etyl 4-(2-(N,N-dimetylamino)etyltio)-2-oxobutanátu

Roztok 10,5 g (0,10 mólu) 2-(N,N-dimetyl)etylmercaptánu a 12,8 g (0,10 mólu) etyl 2-oxo-3-butanátu (pozri príklad 1) v 50 ml bezvodého tetrahydrofuránu sa mieša pri teplote okolia počas jedného dňa. Rozpúšťadlo sa odstráni vo vákuu a výsledný surový produkt sa vyčistí pomocou chromatografie na silikagéli.

II. Syntéza etyl 2-dietyloxyfosfinyl-4-(2-(N,N-dimetylamino)-etyltio)-2-hydroxybutanátu

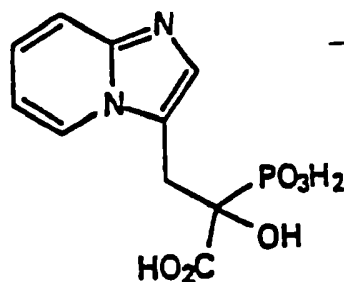
Zmes 2,33 g (0,01 mólu) etyl 4-(2-(N,N-dimetylamino)etyltio)-2-oxobutanátu v 6,9 g (0,05 mólu) dietylfosfitu bola miešaná pri 20-30°C počas 4 dní. Prebytočný dietylfosfit sa odstráni vo vákuu na rotačnej odparke a surový produkt sa vyčistí chromatografiou na silikagéli pri použití chloroformu a etanolu ako eluantu.

III. Syntéza 4-(2-(N,N-dimetylamino)etyltio)-2-hydroxy-2-fosfonobutánovej kyseliny

Uvedený triester sa hydrolyzuje refluxovaním v 6 N HCl počas 1 dňa. Vodný HCl sa odstráni vo vákuu a zvyšok sa rozpustí vo vode, upraví aktívnym uhlím a odfiltruje. Filtrát sa znovu odparí do sucha. Zvyšok sa znovu rozpustí v niekoľkých ml vody a pridá sa etanol na vyzrážanie produktu. Ten sa ďalej rekryštalizuje z vody a etanolu a získa sa 4-(2-(N,N-dimetylamino)etyltio)-2-hydroxy-2-fosfonobutánová kyselina.

Príklad 50

Syntéza 2-hydroxy-3-(imidazo[1,2-a]pyridín-3-yl)-2-fosfopropánovej kyseliny



I. Syntéza 3-(imidazo[1,2-a]pyridín)karboxyaldehydu

Roztok 1,75 g (0,01 mólu) 3-(N,N-dimetylaminometyl) imidazo[1,2-a]pyridínu (prípravený podľa Lombardina podľa J. Org. Chem., 30, 2403 (1965)) a 1,40 g (0,01 mólu) hexametyltetramínu v 15 ml 66% propánovej kyseliny sa pridá po kvapkách počas 2-3 hodín k refluxovanému roztoku 1,4 g hexametyltetramínu v 10 ml 66% propánovej kyseliny. Reakčná zmes sa ohrieva za refluxovania ďalšie 2 hodiny a potom sa ochladí na izbovú teplotu. Pridá sa voda, ktorá zapríčini vyzrážanie 3-(imidazo[1,2-a]pyridín)-karboxyaldehydu.

II. Syntéza etyl 2-oxo-3-(imidazo[1,2-a]pyridín-3-yl) propanátu

K miešanej, ľadom chladenej suspenzii 3,6 g (0,15 mólu) NaOH v asi 100 ml bezvodého éteru sa pridá zmes 12,85 g (0,088 mólu) 23-(imidazo[1,2-a]pyridín)karboxyaldehydu a 23,4 g (0,178 mólu) N,N-dimetylglycinyesteru v 50 ml éteru. Pridanie sa vykoná počas jednej hodiny. Reakčná zmes sa mieša asi 18 hodín a počas tejto doby sa ohrieva až na izbovú teplotu. Potom sa ochladí v ľade a pridá sa asi 50 ml nasýteného vodného NH₄Cl. Vrstvy sa oddelia a vodná vrstva sa extrahuje éterom. Kombinované organické vrstvy sa vysušia a destilujú pod vysokým vákuom a získa sa etyl 2-(N,N-dimetylamino)-3-(imidazo[1,2-a]pyridín)propanát. Ten sa dá do zmesi éteru (20 ml) a 1 N HCl (20 ml) a rýchlo sa mieša. Potom sa pridáva koncentrovaná HCl až je pH 1 a menej. Zmes sa mieša ďalších 10 min. a odstráni sa (vyradí) éterová vrstva. Voda sa ďalej extrahuje éterom, až kým sa už do éteru nič nedostáva. Pomocou pevného NaHCO₃ sa potom upraví pH vody na 7. Vyzráža sa pevná látka, ktorá sa zozbiera filtráciou, vyperie sa vodou a vysuší sa. Tak sa získa etyl 2-oxo-3-(imidazo[1,2-a]pyridín-3-yl) propanát.

III. Syntéza etyl 2-dimetoxyfosfinyl-2-hydroxy-3-(imidazo[1,2-a]pyridín-3-yl) propanátu

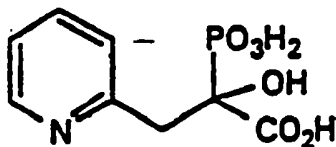
Suspenzia etyl 2-oxo-3-(imidazo[1,2-a]pyridín-3-yl) propanátu (2,32 g; 0,01 mólu) v 5,5 g (0,05 mólu) dimetylfosfitu sa mieša pri okolitej teplote počas 3 dní. Prebytočný dimetylfosfit sa odstráni vo vysokom vákuu na rotačnej odparke pri teplote kúpeľa asi 55°C a tak sa získa surový produkt. Ten sa čistí chromatografiou na silikagéli a tak sa získa etyl 2-dimetoxyfosfinyl-2-hydroxy-3-(imidazo[1,2-a]pyridín-3-yl) propanát.

IV. Syntéza 2-hydroxy-3-(imidazo[1,2-a]pyridín-3-yl)-2-fosfono-propánovej kyseliny

Uvedený ester (1,5 g) sa hydrolyzuje jeho rozpustením v 20 ml 12 N HCl a ohrevom roztoku za refluxovania počas 6 hodín. Roztok sa usuší na rotačnej odparke. Pridá sa destilovaná voda a roztok sa znova usuší do sucha. Zvyšok sa rekryštalizuje z minimálneho potrebného množstva horúcej vody a získa sa 2-hydroxy-3-(imidazo[1,2-a]pyridín-3-yl)-2-fosfono-propánová kyselina.

Príklad 51

Syntéza 2-hydroxy-2-fosfono-3-(2-pyridinyl)propánovej kyseliny



I. Syntéza etyl 2-dimetoxyfosfinyl-2-hydroxy-3-(2-pyridyl)-propanátu

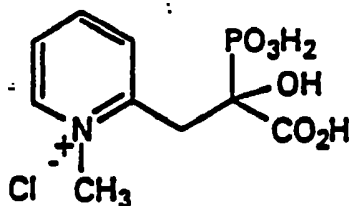
Suspenzia 11,64 g (0,060 mólu) etyl 2-oxo-3-(2-pyridinyl)-propanátu (syntetizovaného z pyridín 2-karboxyaldehydu chemicky analogicky ako pri pyridín 3-karboxyaldehyde podľa Liebig's Annalen der Chemie, 703, 37-43 (1967)) v 30,13 g (0,274 mólu) dimetylfosfitu sa mieša pri 20-30°C počas 3 dní. Prebytočný dimetylfosfit sa odstráni na rotačnej odparke za vysokého vákua pri teplote kúpeľa asi 55°C, čím sa získa surový produkt. Ten sa čistí chromatografiou na silikagéli pri použití chloroformu/metanolu (20/1) ako eluantu.

II. Syntéza 2-hydroxy-2-fosfeno-3-(2-pyridyl)propánovej kyseliny

Asi 6 g uvedeného esteru sa rozpustí v 50 ml 12 N HCl a roztok sa ohrieva za refluxovania počas 5 hodín. Roztok sa skonzentruje na rotačnej odparke, až kým nevznikne viskózný olej. Ten sa rozpustí v asi 5 ml vody a mieša sa sklenenou tyčinkou, až kým nevznikne pevná látka. Táto pevná látka sa zozbiera filtráciou a vyperie sa v niekoľkých ml vody. Potom sa usuší v dezikátore a tak sa získa 2-hydroxy-2-fosfeno-3-(2-pyridyl)propánová kyselina.

Príklad 52

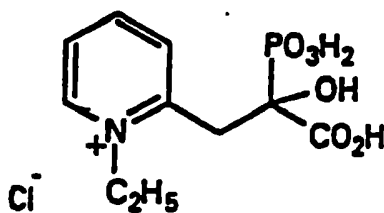
Syntéza 2-(2-karboxy-2-hydroxy-2-fosfonoetyl)-1-metyl-pyridinium chloridu



Táto zlúčenina sa pripraví podľa metódy opísanej v príklade 24, pričom sa vyjde z etyl 2-dimetoxyfosfinyl-2-hydroxy-3-(2-pyridinyl) propanátu (z príkladu 51).

Príklad 53

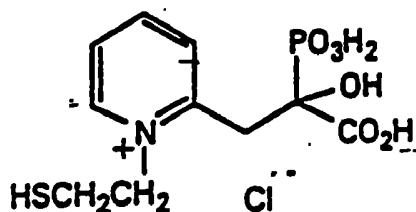
Syntéza 2-(2-karboxy-2-hydroxy-2-fosfonoetyl)-1-etyl-pyridinium chloridu



Táto zlúčenina sa pripraví podľa metódy opísanej v príklade 25, pričom sa vychádza z etyl 2-dimetoxyfosfinyl-2-hydroxy-3-(2-pyridinyl)propanátu (z príkladu 51).

Príklad 54

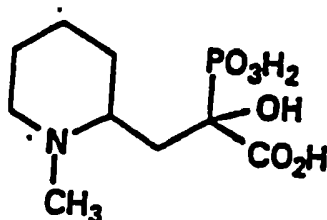
Syntéza 2-(2-karboxy-2-hydroxy-2-fosfonoetyl)-1-(2-tioetyl)-pyridinium chloridu



Táto zlúčenina sa pripraví podľa metódy opísanej v príklade 26, pričom sa vychádza z etyl 2-dimetoxyfosfinyl-2-hydroxy-3-(2-pyridinyl)propanátu (z príkladu 51).

Príklad 55

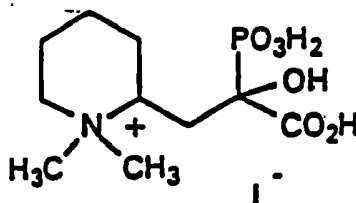
Syntéza 2-hydroxy-3-(1-metyl-2-piperidinyl)-2-fosfono-propánovej kyseliny



Zmes 1 g 1-metyl-2-(2-karboxy-2-hydroxy-2-fosfonoetyl)-pyridínium jodidu a 0,5 g paládia na aktívnom uhlí ako katalyzátora v 50 ml destilovanej vody sa hydrogenuje v aparátúre podľa Parra pri 40 PSI počas asi 2 dní. Katalyzátor sa odstráni filtráciou a filtrát sa odparí do sucha. Zvyšok sa tritureje etanolom, až kým nevznikne pevná látka, ktorá sa zozbiera filtráciou. Táto látka sa potom rekryštalizuje z vody/etanolu a získa sa 2-hydroxy-3-(1-metyl-2-piperidiny)-2-fosfonopropánová kyselina.

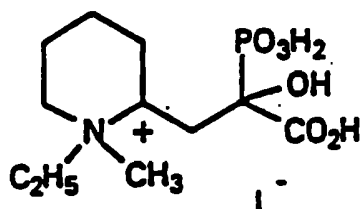
Príklad 56

Syntéza N,N-dimetyl-2-(2-karboxy-2-hydroxy-2-fosfonoetyl) piperidínium jodidu



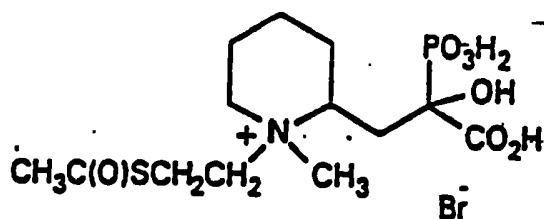
Táto látka sa pripraví metódou použitou v príklade 2, ale vychádza sa z 2-hydroxy-3-(1-metyl-2-piperidiny)-2-fosfonopropánovej kyseliny.

Príklad 57

Syntéza N-etyl-N-metyl-2-(2-karboxy-2-hydroxy-2-fosfonoetyl)piperidínium jodidu

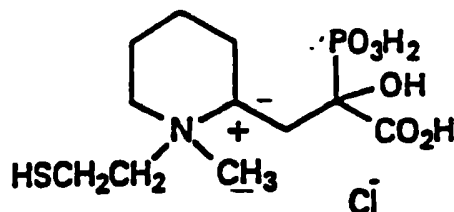
Táto látka sa pripraví metódou použitou v príklade 3, ale vychádza sa z 2-hydroxy-3-(1-metyl-2-piperidiny)-2-fosfono-propánovej kyseliny.

Príklad 58

Syntéza N-[2-(acetyltio)etyl]-N-metyl-2-(2-karboxy-2-hydroxy-2-fosfonoetyl)piperidínium bromidu

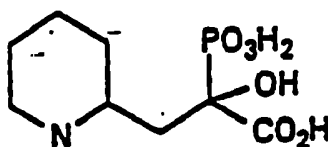
Táto látka sa pripraví metódou použitou v príklade 5, ale vychádza sa z 2-hydroxy-3-(1-metyl-2-piperidiny)-2-fosfono-propánovej kyseliny.

Príklad 59

Syntéza N-metyl-N-(2-tioetyl)-2-(2-karboxy-2-hydroxy-2-fosfonoetyl) piperidínium chloridu

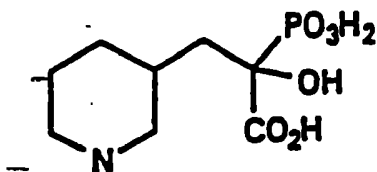
Táto látka sa pripraví metódou použitou v príklade 6, ale vychádza sa z N-[2-(acetyltio)etyl]-N-metyl-2-(karboxy-2-hydroxy-2-fosfonoetyl)piperidínium bromidu.

Príklad 60

Syntéza 2-hydroxy-3-(2-piperidiny)-2-fosfonopropánovej kyseliny

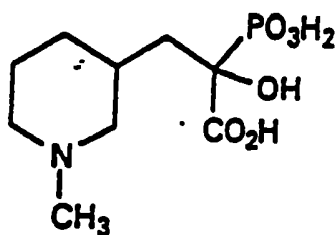
Zmes 1 g 2-hydroxy-2-fosfono-3-(2-piperidiny)propánovej kyseliny a 0,5 g paládia na aktívnom uhlí ako katalyzátore v 50 ml destilovanej vody sa hydrogenuje v aparátúre podľa Parra pri 40 PSI počas asi 2 dní. Katalyzátor sa odstráni filtráciou a filtrát sa skoncentruje na niekoľko ml. Pomaly sa pridá etanol, aby sa vyzrážala pevná látka, ktorá sa rekryštalizuje z vody/etanolu a tak sa získa 2-hydroxy-3-(2-piperidiny)-2-fosfonopropánová kyselina.

Príklad 61

Syntéza 2-hydroxy-3-(3-piperidyl)-2-fosfonopropánovej kyseliny

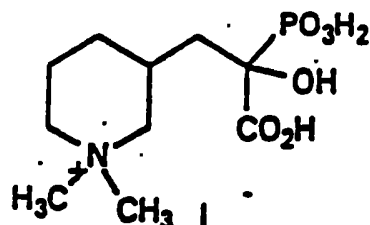
Táto zlúčenina sa pripraví metódou podľa príkladu 50, pričom sa vyjde z 2-hydroxy-2-fosfono-3-(3-pyridinyl) propánovej kyseliny.

Príklad 62

Syntéza 2-hydroxy-3-(1-metyl-3-piperidiny)-2-fosfopropánovej kyseliny

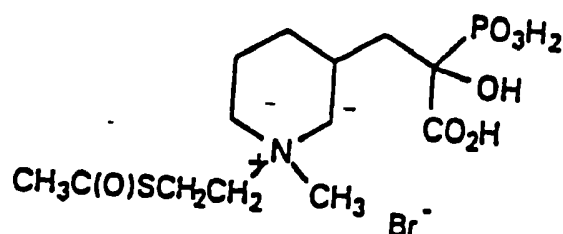
Táto zlúčenina sa pripraví metódou podľa príkladu 55, pričom sa vychádza z 3-(2-karboxy-2-hydroxy-2-fosfonoetyl-1-metylpyridínium chloridu.

Príklad 63

Syntéza N,N-dimetyl-3-(2-karboxy-2-hydroxy-2-fosfonoetyl)piperidínium jodidu

Táto zlúčenina sa pripraví metódou podľa príkladu 2, pričom sa vychádza z 2-hydroxy-3-(1-metyl-3-piperidiny)-2-fosfonopropánovej kyseliny.

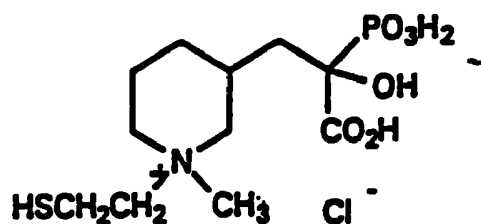
Príklad 64

Syntéza N(2-(acetyltio)etyl)-N-metyl-3-(2-hydroxy-2-fosfonoetyl)piperidínium bromidu

Táto zlúčenina sa pripraví metódou použitou v príklade 5, pričom sa vyjde z 2-hydroxy-3-(1-metyl-3-piperidiny)-2-fosfonopropánovej kyseliny.

Príklad 65

Syntéza N-metyl-N-(23-tioetyl)-2-(2-karboxy-2-hydroxy-2-fosfonoetyl)piperidínium chloridu



Táto zlúčenina sa pripraví metódou použitou v príklade 6, pričom sa vychádza z N-(2-(acetyltio)etyl)-N-metyl-3-(2-karboxy-2-hydroxy-2-fosfonoetyl)piperidínium bromidu.

Príklad 66

Pripravlia sa kapsle obsahujúce nasledujúcu zmes:

aktívna zložka	mg/kapsľu
2-hydroxy-2-fosfono-3-(pyridyl)propánová kyselina	350,0
základ:	90,0
mikrokryštalická celulóza	60,0
stearát horečnatý	1,0

Kapsle obsahujúce uvedenú zmes sa pripravlia pri použití konvenčných metód tak, ako je o opísané:

Aktívna zložka sa miesi s mikrokryštalickou celulózou v rotačnom miesiči počas asi desiatich (10) minút.

Výsledná zmes sa nechá prejsť kladivovým mlynom so sitom 80 mesh.

Zmes sa dá naspäť do miesiča s dvojitým plášťom spolu s laktózou a potom sa miesi asi pätnásť (15) minút.

Potom sa pridá stearát horečnatý a miesi sa ďalších päť (5) minút. Výsledná zmes sa potom stlačí na piestom ovládanej plničky kapslí.

Pri príprave kapslí je možné použiť namiesto uvedenej aktívnej zložky ktorúkoľvek látku pripravenú podľa príkladov 1 až 65.

Príklad 67

Pripravujú sa tabletky s nasledujúcim zložením:

aktívna zložka	mg/tabletku
3-(2-karboxy-2-fosfonoetyl)-1-(2-tioetyl)-pyridínium chlorid	700,00
základ:	
laktóza (sušená rozprašovaná)	200,00
škrob (1500)	100,00
stearát horečnatý	25,00

Tabletky uvedeného zloženia sa pripravujú pri použití konvenčných metód tak, ako je to opísané:

Aktívna zložka sa melie v kruhovom mlyne približne tridsať (30) minút. Mletá aktívna zložka sa potom mieša v dvojlistovom mixéri s laktózou sušenou rozprašovanú počas približne dvadsiatich (20) minút.

K zmesi sa pridá škrob a ten sa potom mieša ďalších pätnásť (15) minút. Zmes sa lisuje do tabletiiek na štandardnom tabletovačom lise.

Ktorákoľvek zo zložiek pripravených podľa príkladov 1 až 65 môže byť použitá namiesto uvedenej aktívnej zložky na prípravu tabliet.

Príklad 68

Injekčné roztoky sa pripravujú konvenčnými metódami pri použití 10,0 ml fyziologického slaného roztoku a 7,0 mg P z príkladu 30, upraveného na pH 7,4.

Jedna injekcia, raz denne počas 4 dní vedie k citeľnej úľave pri malignej hyperkalcémii pri pacientoch, vážiacich približne 70 kg.

Do pripravených injekcií sa dá namiesto použitej aktívnej zložky použiť ktorákoľvek z látok pripravených podľa príkladov 1 až 65.

Príklad 69

Beloch, vážiaci cca 92 kg, 72 ročný, trpel miernou až krutou bolesťou a občas opuchmi pravého kolena. Asi po roku stále sa zhoršujúceho stavu navštívil lekára, ktorý stanovil diagnózu osteoarthritis pravého kolena, čo bolo potom overené rentgenom.

Po určitom období utišujúcej liečby pomocou rôznych NSAID ako napríklad aspirínom, naprosenom a ketoprofénom sa u neho príznaky stále zhoršovali a jeho stav mal príznaky degenerácie. Vrátil sa k lekárovi, ktorý predpísal tabletky, pripravené podľa príkladu 67, dvakrát denne pred alebo po jedle počas 3 mesiacov. Po troch mesiacoch liečby sa jeho klinické príznaky bolesti a opuchu, najmä po dlhšej chôdzi, podstatne zlepšili. Po ukončení troch mesiacov dávkovania 2 tabliet denne sa v liečbe pokračovalo trvalo s polovičnou dávkou (t.j. jedna tabletká denne).

Príklad 70

Černoška, vážiaca asi 65 kg, 55 ročná, ktorá mala obidve ruky s opuchmi a deformáciami prstných kĺbov, sčasti stratila silu a obratnosť prstov a rúk. Po vizuálnom a rentgenovom vyšetrení a rôznych príslušných klinických testoch, schválených Americkým združením pre reumatológiu (American Rheumatological Association - ARA) bola u nej stanovená diagnóza reumatologická artritída.

Po neúspešnej analgetickej a protizápalovej terapii jej lekár predpísal tabletky pripravené podľa príkladu 67 dvakrát denne dve hodiny pred alebo pop jedle počas štyroch mesiacov. Po jednomesačnej liečbe sa jej výrazne znížili opuchy a podstatne sa jej zvýšila pohyblivosť prstov. Pokračovala v liečbe zostávajúcu časť štvormesačného obdobia a potom jej lekár predpísal dávku na ďalšie dva mesiace.

Príklad 71

Žena hispánskeho pôvodu, 12 ročná, vážiaca približne 37 kg prišla k lekárovi s idiopatickou juvenilnou reumatickou artritídou.

Symptómy zahŕňali výrazný zápal mnohých kĺbov, komplikovaný teplom a citlivosťou a príznaky rýchlej a patologickej degenerácie funkčnosti kĺbov.

Jej lekár ju doporučil k reumatológovi, ktorý ihneď predpísal agresívnu liečbu intravenóznym podávaním roztoku pripraveného tak, ako je to opísané v príklade 68 počas troch dní rýchlosťou 1 injekciu denne, ktorá sa podávala počas dvoch hodín. Po ukončení intravenózneho podávania jej lekár predpísal tabletky opísané v príklade 67 počas dvoch mesiacov. Počas tejto doby došlo k výraznému zlepšeniu, zlepšila sa mobilita a znížili sa bolesti. Na nasledujúce dva mesiace lekár znížil dávku na 3/4 pôvodnej orálnej dávky

tak, že predpísal 3 tabletky počas 2 dní, t.j. striedanie 2 tabletiiek jeden deň a 1 tabletky nasledujúci deň. Po ukončení tohoto obdobia sa dávka opäť znížila na 1/4 pôvodnej dávky tak, že dostávala tabletky pripravené podľa príkladu 67, každý deň 1 tabletku počas ďalších 4 mesiacov.

Príklad 72

Beloška, vážiaca 62 kg, 62 ročná, mala ťažké bolesti chrbta. Jej lekár diagnostikoval za pomoci rentgénológa rozdrvenie stavca L1 kvôli osteoporéznej strate kosti. Pacientka dostávala počas troch mesiacov raz denne dávku 700 mg v tabletkách vždy 2 hodiny pred jedlom alebo po jedle. Za tri mesiace bola dávka znížená na 350 mg v kapsli, pripravenej podľa príkladu 66, ktorú brala každý druhý deň počas troch mesiacov. Jej lekár ju potom previedol na udržiavaciu dávku, kedy brala 100 mg v kapsli každý deň počas šiestich mesiacov. Po šiestich mesiacoch na udržiavacej dávke pacient už nemal žiadne ďalšie bolesti v chrbte. Pri nasledujúcom rentgene už neboli zistené ďalšie fraktúry.

Príklad 73

Orientálna žena vážiaca 53 kg, 75 ročná, utrpela pri páde fraktúru bedrového kĺbu. Bola hospitalizovaná a bola zistené diagnóza, že trpí osteoporézou. Bola jej predpísaná liečba kalcitoninovými injekciami. Kalcitoninové injekcie sú pre pacienta bolestivé a žena nebola schopná vydržať kalcitoninovú liečbu. Jej lekár potom v liečbe prešiel na orálne podávanie fosfonátu. Dostávala dvakrát denne počas 1 mesiaca 700 mg tabletky, pripravené podľa postupu opísaného v príklade 67. Po ukončení tohto jedného mesiaca liečby dostávala 700 mg tabletku raz denne počas ďalších dvoch mesiacov. Po ukončení tohoto dvojmesačného obdobia dostávala 100 mg kapsľu, pripravenú podľa postupu, opísaného

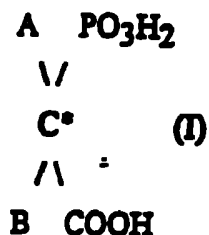
v príklade 66, každý deň počas troch mesiacov. Po následnej návšteve u lekára sa absorpciou fotónov nezistilo žiadne zrejme zníženie hustoty minerálov na predlaktí.

Príklad 74

Američan vo veku 85 rokov vážiaci 65 kg prišiel k svojmu lekárovi so silnými bolesťami v chrbte. Rentgenom boli zistené početné malé preborenia stavcov, vyplývajúce z podstatného úbytku kostného tkaniva kvôli osteoporóze. Pacientovi bolo predpísaných 700 mg v tabletkách a 350 mg v kapsliach denne s odstupom 8 hodín, pripravených tak, ako je to opísané v príkladoch 67 a 66. Po dvoch mesiacoch liečby bola dávka znížená na 350 mg v tabletkách raz denne počas dvoch mesiacov. Bol vykonaný rentgen a bola zistená ďalšia fraktúra. Potom mu bola podávaná udržiavacia dávka 100 mg v kapsliach, pripravených podľa postupu opísovaného v príklade 66, raz denne počas šiestich mesiacov. Na konci týchto 6 mesiacov nebolo spozorované zrejme zníženie hustoty kostí.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Farmaceutická zmes, zahŕňajúca farmaceuticky prijateľné nosiče a bezpečné a účinné množstvo fosfonokarboxyltu alebo jeho farmaceuticky prijateľných solí, majúcich štruktúru podľa vzorca (I):



kde

(A)(1) A je vybrané zo skupiny skladajúcej sa z vodíka, halogénu, SR^1 , R^2SR^1 , aminoskupiny, hydroxylového a substituovaného alebo nesubstituovaného alkylu $\text{C}_1\text{-C}_8$,

(2) B je

(a) NH_2 ,

(b) nasýtený alebo nenasýtený alkylový reťazec $\text{C}_1\text{-C}_{15}$, substituovaný jedným alebo viacerými substituentmi, zvolenými zo skupiny, skladajúcej sa z $-\text{R}^3\text{N}(\text{R}^4)_2$, $\text{R}^3[-\text{N}(\text{R}^5)_3]^+$, $-\text{R}^3\text{N}(\text{R}^4)\text{C}(\text{O})\text{R}^4$, $-\text{R}^3\text{N}(\text{R}^4)\text{C}(\text{S})\text{R}^4$, $-\text{R}^3\text{N}(\text{R}^4)\text{C}(\text{N})\text{R}^4$ a $-\text{R}^3\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$,

(c) substituovaný alebo nesubstituovaný, nasýtený alebo nenasýtený heteroalkylový reťazec majúci 2 až 15 atómov v reťazci, kde je jedným alebo viacerými atómami v reťazci dusík,

(d) substituovaný alebo nesubstituovaný, nasýtený alebo nenasýtený heteroalkylový reťazec majúci od 12 do 15 atómov v reťazci, kde je len alebo viac atómov v reťazci je vybraných zo skupiny S a O a kde spomenutý heteroalkylový reťazec je substituovaný jedným alebo niekoľkými

substituentmi, vybranými zo skupiny skladajúcej sa z $-R^3N(R^4)_2$, $R^3[-N(R^5)_3]^+$, $-R^3N(R^4)C(O)R^4$, $-R^3N(R^4)C(S)R^4$, $-R^3N(R^4)C(N)R^4$ a $-R^3C(O)N(R^4)_2$, alebo

(e) R^6-L

(i) L je zvolené zo skupiny skladajúcej sa z nuly, N, $-N(R^5)_3^+$, S, O, substituovaného alebo nesubstituovaného, nasýteného alebo nenasýteného alkylového reťazca C_1-C_{15} a substituovaného alebo nesubstituovaného, nasýteného alebo nenasýteného heteroalkylového reťazca majúceho od 2 do 15 atómov v reťazci, kde jeden alebo viac atómov z tohoto reťazca je N, S, alebo O, a

(ii) R^6 sa zvolí zo skupiny skladajúcej sa z nasýtených monocyklických alebo polycyklických karboxylových kruhov, nenasýtených monocyklických alebo polycyklických karboxylových kruhov, nasýtených monocyklických alebo polycyklických heterocyklických kruhov a nenasýtených monocyklických alebo polycyklických heterocyklických kruhov, kde R^6 môže byť substituované jedným alebo dvoma substituentmi nezávisle zvolenými zo skupiny skladajúcej sa z vodíka, $-R^3SR^1$, substituovaného alebo nesubstituovaného alkylu C_1-C_8 , $-R^3OR^4$, $-R^3CO_2R^4$, $-R^3O_2CR^4$, $-R^3N(R^4)_2$, $R^3[-N(R^5)_3]^+$, $-R^3N(R^4)C(O)R^4$, $-R^3N(R^4)C(S)R^4$, $-R^3N(R^4)C(N)R^4$, $-R^3C(O)N(R^4)_2$, halogénu, $-R^3C(O)R^4$, arylalkylu, nitroskupiny, substituovaného alebo nesubstituovaného arylu a hydroxyly a

(3)(a) R^1 je nezávisle zvolené zo skupiny skladajúcej sa z vodíka, $-C(O)R^7$, $-C(S)R^7$, $-C(O)N(R^7)_2$,

$-C(O)OR^7$, $-C(S)N(R^7)_2$ a $-C(S)OR^7$, kde R^7 je vodík alebo substituovaný alebo nesubstituovaný alkyl C_1-C_3 ,

(b) R^2 je substituovaný alebo nesubstituovaný alkyl C_1-C_3 ,

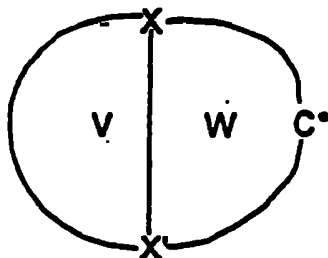
(c) R^3 je vybraný zo skupiny skladajúcej sa z nuly a substituovaného alebo nesubstituovaného alkylu C_1-C_3 ,

(d) R^4 je nezávisle vybraný zo skupiny skladajúcej sa z vodíka a substituovaného alebo nesubstituovaného alkylu C_1-C_3 a $-R^2SR^1$ a

(e) R^5 je nezávisle zvolený zo skupiny skladajúcej sa zo substituovaného alebo nesubstituovaného alkylu C_1-C_{15} , substituovaného alebo nesubstituovaného fenylu, benzylu a $-R^2SR^1$,

alebo

(B) A a B sú kovalentne spolu spojené s C^* a tvoria monocyklický alebo bicyklický kruh majúci nasledujúcu štruktúru:



kde

- (1) W je substituovaný alebo nesubstituovaný, nasýtený alebo nenasýtený karboxylový kruh, zahŕňajúci C^* , X a X' , tento karboxylový kruh má celkovo 3 až 6 uhlíkových atómov v kruhu, alebo substituovaný alebo nesubstituovaný, nasýtený alebo nenasýtený heterocyklický kruh, zahŕňajúci C^* , X a X' , tento heterocyklický kruh má celkovo 4 až 6 atómov

v kruhu, kde jeden alebo viac z týchto atómov kruhu je N, O alebo S,

- (2) V je nula, substituovaný alebo nesubstituovaný, nasýtený alebo nenasýtený karbocyklický kruh, zahŕňajúci X a X', tento karbocyklický kruh má celkovo 3 až 8 uhlíkových atómov v kruhu, alebo substituovaný alebo nesubstituovaný, nasýtený alebo nenasýtený heterocyklický kruh, zahŕňajúci X a X', tento heterocyklický kruh má celkovo 3 až 8 atómov v kruhu, kde jeden alebo viac z týchto atómov kruhu je N, O alebo S, a

- (3) X a X' sú nezávisle N alebo C, okrem toho, že keď ani V, ani W nie sú heterokruh obsahujúci dusík, potom najmenej jeden z V a W je substituovaný jedným alebo viacerými substituentmi, zvolenými zo skupiny skladajúcej sa z $-R^3N(R^4)_3$, $R^3[-N(R^5)_3]^+$, $-R^3N(R^4)C(O)R^4$, $-R^3N(R^4)C(S)R^4$, $-R^3N(R^4)C(N)R^4$ a $-R^3C(O)N(R^4)_2$.

2. Zmes podľa nároku 1, kde A je hydroxyl a B je substituovaný alebo nesubstituovaný, nasýtený alebo nenasýtený heteroalkylový reťazec majúci 2-15 atómov v reťazci, kde jeden alebo viac z týchto atómov v reťazci je dusík alebo B je R^6-L- , kde L je N, $N(R^5)_3^+$, alkylový reťazec C_1-C_{15} alebo heteroalkyl obsahujúci dusík, majúci 2 až 15 atómov v reťazci a kde R^6 je monocyklický alebo polycyklický heterocykel alebo karbocykel.

3. Zmes podľa nároku 2 kde B je R^6-L- a L je N, alkylový reťazec C_1-C_{15} , kde tento alkylový reťazec je substituovaný jedným alebo niekoľkými substituentmi, vybranými zo skupiny skladajúcej sa z $-R^3SR^1$, vodíka, substituovaného alebo nesubstituovaného alkylu C_1-C_3 , $-R^3OR^4$ a $-R^3CO_2R^4$ alebo heteroalkylový reťazec majúci 2 až 15 atómov v reťazci, kde tento heteroalkylový reťazec je substituovaný jedným alebo

viacerými substituentmi vybranými zo skupiny skladajúcej sa z R^3SR^1 , vodíka, $-R^3N(R^4)_2$, $-R^3[N(R^5)_3]^+$, $R^3N(R^4)C(O)R^4$.

4. Zmes podľa nároku 3, kde R^6 je substituovaný alebo nesubstituovaný šesťčlenný monocyklický heterocykel vybraný zo skupiny skladajúcej sa z pyridínu, pyrimidínu, piperidínu, pyridínia, pyrimidínia a piperidínia, substituovaného alebo nesubstituovaného päťčlenného monocyklického heterobocyklu vybraného zo skupiny skladajúcej sa z imidazolu, pyrolu, pyrrolidínu, imidazólia, pyrólia a pyrrolidínia, substituovaného alebo nesubstituovaného monocyklického karbocyklu vybraného zo skupiny skladajúcej sa z cykloheptylu alebo cyklohexylu, substituovaného alebo nesubstituovaného polycyklického heterocyklu majúceho šesťčlenný kruh spojený do päťčlenného kruhu, pričom je tento polycyklický heterocykel vybraný zo skupiny skladajúcej sa indolu, indólia, pyridínu, imidazol-(1,2-a-)pyridínu, imidazol-(1,2,-a-)pyridínia a pyridínia alebo substituovaného alebo nesubstituovaného polycyklického heterocyklu majúceho šesťčlenný kruh spojený s šesťčlenným kruhom, pričom tento polycyklický heterocykel je vybraný zo skupiny skladajúcej sa z quinolínu, izoquinolínu, tetrahydroquinolínu, okahydroquinolínu, quinolína, izoquinolína, tetrahydroquinolína a oktahydroquinolína.

5. Zmes podľa nároku 4, kde R^6 je substituovaný jedným alebo viacerými substituentmi vybranými zo skupiny skladajúcej sa z $-R^3SR^1$, vodíka, $-R^3N(R^4)_2$, $-R^3[N(R^5)_3]^+$ a $-R^3N(R^4)C(O)R^4$, a kde R^1 je $-C(O)R^7$, $C(S)R^7$, $C(O)N(R^7)_2$ alebo s výhodou z vodíka, R^3 je nula a R^4 je vodík.

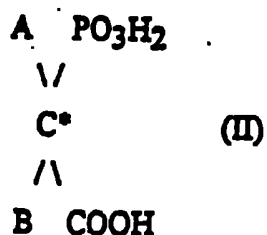
6. Zmes podľa nároku 2, kde B je substituovaný alebo nesubstituovaný, nasýtený alebo nenasýtený heteroalkylový reťazec majúci od 2 do 15 atómov v reťazci, kde jeden alebo niekoľko z týchto atómov v reťazci je dusík a tento

heteroalkylový reťazec je substituovaný jedným alebo niekoľkými substituentmi, vybranými zo skupiny skladajúcej sa z z R^3SR^1 , vodíka, substituovaného alebo nesubstituovaného alkylu C_1-C_3 , $-R^3OR^4$, $-R^3CC_2R^4$, $-R^3N(R^4)_2$, $-R^3[N(R^5)_3^+]$ a $-R^3N(R^4)C(O)R^4$.

7. Zmes podľa nároku 1, kde A a B spolu s C^* tvoria bicyklický kruh, kde W je päťčlenný karbocyklický kruh a kde V je päťčlenný heterocyklický kruh obsahujúci najmenej jeden atóm dusíka v kruhu alebo s výhodou šesťčlenný heterocyklický kruh obsahujúci najmenej jeden atóm dusíka v kruhu.

8. Zmes podľa nároku 7, kde uvedený bicyklický kruh je substituovaný jedným alebo viacerými substituentmi zvolenými zo skupiny skladajúcej sa zo substituovaných alebo nesubstituovaných alkyllov C_1-C_3 , $-R^3OR^4$, $-R^3O_2CR^4$, $-R^3N(R^4)C(S)R^4$, $-R^3N(R^4)C(N)R^4$, $-R^3C(O)N(R^4)_2$, $-R^3SR^1$, vodíka, $-R^3CO_2R^4$, $-R^3N(R^4)_2$, $-R^3[N(R^5)_3^+]$ a $R^3N(R^4)C(O)R^4$, R^3 je nula, R^4 je R^3SR^1 alebo vodík a R^1 je $-C(O)R^7$, $C(S)R^7$, $C(O)N(R^7)_2$ alebo s výhodou vodík.

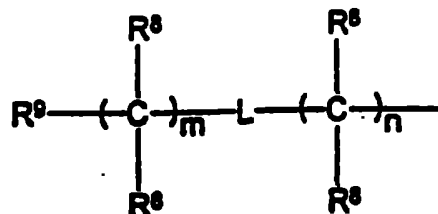
9. Farmaceutická zmes zahŕňajúca farmaceuticky prijateľné nosiče a bezpečné a účinné množstvo fosfonokarboxylátu alebo jeho farmaceuticky prijateľných solí, majúca štruktúru podľa vzorca (II):



kde

(A)(1) A je hydroxy a

(2) B je



kde

(a) m je celé číslo od 0 do 10, n je celé číslo od 0 do 10 a m+n je celé číslo od 0 do 10,

(b) R^8 je nezávisle zvolené zo skupiny skladajúcej sa z nuly, $-R^3SR^1$, vodíka, substituovaného alebo nesubstituovaného alkylu C_1-C_8 , $-R^3OR^4$, $-R^3CO_2R^4$, $-R^3O_2CR^4$, $-R^3N(R^4)_2$, $R^3[-N(R^5)_3]^+$, $-R^3N(R^4)C(O)R^4$, $-R^3N(R^4)C(S)R^4$, $-R^3N(R^4)C(N)R^4$ a $-R^3C(O)N(R^4)_2$, halogénu, $-R^3C(O)R^4$, nitroskupiny, hydroxyly, substituovaných alebo nesubstituovaných nasýtených monocyklických alebo polycyklických karbocyklických kruhov, substituovaných alebo nesubstituovaných nenasýtených monocyklických alebo polycyklických karbocyklických kruhov, substituovaných alebo nesubstituovaných nenasýtených monocyklických alebo polycyklických heterocyklických kruhov a substituovaných alebo nesubstituovaných nenasýtených monocyklických alebo polycyklických heterocyklických kruhov,

(c) R^1 je nezávisle zvolené zo skupiny skladajúcej sa z vodíka, $-C(O)R^7$, $-C(S)R^7$, $-C(O)N(R^7)_2$, $-C(O)OR^7$, $-C(S)N(R^7)_2$ a $-C(S)OR^7$, kde R^7 je vodík alebo substituovaný alebo nesubstituovaný alkyl C_1-C_8 ,

(d) R^3 je zvolené zo skupiny skladajúcej sa z nuly

a substituovaného alebo nesubstituovaného alkylu C_1-C_3

(e) R^4 je nezávisle vybraný zo skupiny skladajúcej sa z vodíka a substituovaného alebo nesubstituovaného alkylu C_1-C_3 a $-R^2SR^1$,

(f) R^5 je nezávisle zvolený zo skupiny skladajúcej sa zo substituovaného alebo nesubstituovaného alkylu C_1-C_{15} , substituovaného alebo nesubstituovaného fenylu, benzylu a $-R^2SR^1$,

(g) L je vybraný zo skupiny skladajúcej sa z nuly, N, $-N(R^6)-$, $[-N(R^6)_2]^+$, $-S-$, $-O-$ a $D-C(=E)-S-$, kde D je zvolené zo skupiny skladajúcej sa z kovalentnej väzby, O alebo S a E je O alebo S a kde

(i) keď L je $-N(R^6)-$ alebo keď L je $[-N(R^6)_2]^+$ a m je celé číslo od 1 do 10, R^9 je nezávisle zvolené zo skupiny skladajúcej sa z nuly, vodíka, substituovaného alebo nesubstituovaného alkylu C_1-C_{35} , R^2SR^1 a R^{10} ,

(ii) keď L je $[-N(R^6)_2]^+$ a m = 0, R^9 je zvolené zo skupiny, skladajúcej sa zo substituovaného alebo nesubstituovaného alkylu C_1-C_{35} , R^2SR^1 a R^{10} alebo

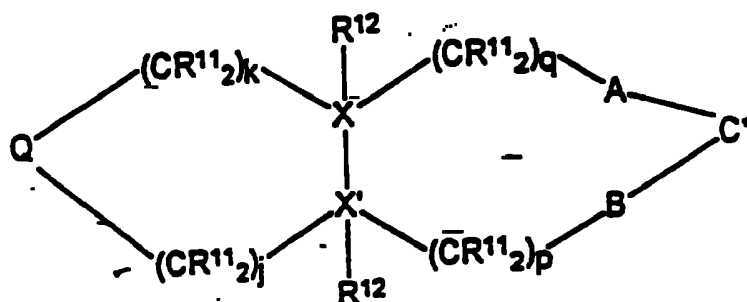
(iii) keď L je nula, $-S-$, $-O-$ alebo $D-C(=E)-S$, R^9 je R^{10} ,

(h) R^{10} je nasýtený, nenasýtený alebo aromatický monocyklický alebo polycyklický karbocykél alebo nasýtený, nenasýtený alebo aromatický monocykél alebo polycykél a obsahuje jeden alebo viac heteroatómov, pričom tento karbocykél alebo heterocykél je substituovaný jedným alebo viacerými substituentami R^{11} a

(i) každé R^{11} je nezávisle zvolené zo skupiny skladajúcej sa z $-R^3SR^1$, vodíka, substituovaného alebo nesubstituovaného alkylu C_1-C_3 , $-R^3OR^4$, $-R^3CO_2R^4$, $-R^3O_2CR^4$, $-R^3N(R^4)_2$, $R^3[-N(R^5)_2]^+$, $-R^3N(R^4)C(O)R^4$, $-R^3N(R^4)C(S)R^4$, $-R^3N(R^4)C(N)R^4$ a $-R^3C(O)N(R^4)_2$, halogénu, $-R^3C(O)R^4$, nitroskupiny, hydroxyly, substituovaného alebo nesubstituovaného arylalkylu a nesubstituovaného alebo substituovaného arylu

alebo

(B) A a B sú kovalentne spojené dokopy s C^* tak, že vytvárajú monocyklický alebo bicyklický kruh majúci nasledujúcu štruktúru:



kde

(a) A a B sú nezávisle zvolené zo skupiny skladajúcej sa z nuly, $-O-$, $-S-$ a $-NR^{12}$,

(b) Q je zvolené zo skupiny skladajúcej sa z nuly, $-NR^{12}-$ a $[-N(R^{13})_2-]^+$,

(c) X a X' sú nezávisle zvolené z C alebo N.

(d) R^{12} je nezávisle vybraný zo skupiny skladajúcej sa z nuly, $-R^3SR^1$, vodíka, substituovaného alebo nesubstituovaného alkylu C_1-C_3 , $-R^3OR^4$, $-R^3CO_2R^4$, $-R^3O_2CR^4$, $-R^3N(R^4)_2$, $R^3[-N(R^5)_2]^+$, $-R^3N(R^4)C(O)R^4$, $-R^3C(O)N(R^4)_2$, halogénu, $-R^3C(O)R^4$, nitroskupiny, hydroxyly, substituovaného alebo nesubstituovaného arylalkylu a nesubstituovaného alebo substituovaného arylu

arylu.

(e) R^{13} je nezávisle zvolený zo skupiny skladajúcej sa z nuly, substituovaného alebo nesubstituovaného alkylu C_1-C_{15} , substituovaného alebo nesubstituovaného fenylu, benzylu a $-R^2SR^1$.

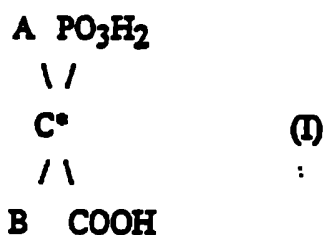
(f) keď je Q iné než nula, k a j a $k+j$ sú celé čísla od 0 do 5,

keď Q je nula, k a j a $k+j$ sú celé čísla od 0 do 6 a

(g) p a q a $p+q$ sú nezávislé celé čísla od 0 do 3, okrem toho, že keď je Q rovné nule, potom najmenej jeden z R^{11} alebo R^{12} je zvolený zo skupiny skladajúcej sa z $-R^3N(R^4)_2$, $R^3[-N(R^5)_3]^+$, $-R^3N(R^4)C(O)R^4$, $-R^3N(R^4)C(S)R^4$, $-R^3N(R^4)C(N)R^4$ a $-R^3C(O)N(R^4)_2$.

10. Použitie zmesi podľa nároku 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 alebo 10 na výrobu medikamentu na liečbu abnormálneho metabolizmu vápnika alebo fosfátu.

11. Fosfonokarboxyláty a ich farmaceuticky prijateľné soli, majúce štruktúru podľa vzorca (I):



(A)(1) B je

- (a) NH_2 ,
- (b) nasýtený alebo nenasýtený alkylový reťazec $\text{C}_1\text{-C}_{15}$, substituovaný jedným alebo viacerými substituentami, zvolenými zo skupiny, skladajúcej sa z $-\text{R}^3\text{N}(\text{R}^4)_2$, $\text{R}^3[-\text{N}(\text{R}^5)_3]^+$, $-\text{R}^3\text{N}(\text{R}^4)\text{C}(\text{O})\text{R}^4$, $-\text{R}^3\text{N}(\text{R}^4)\text{C}(\text{S})\text{R}^4$, $-\text{R}^3\text{N}(\text{R}^4)\text{C}(\text{N})\text{R}^4$ a $-\text{R}^3\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$,
- (c) substituovaný alebo nesubstituovaný, nasýtený alebo nenasýtený heteroalkylový reťazec majúci 2 až 15 atómov v reťazci, kde jeden alebo viac z týchto atómov v reťazci je dusík,
- (d) substituovaný alebo nesubstituovaný, nasýtený alebo nenasýtený heteroalkylový reťazec majúci 12 až 15 atómov v reťazci, kde jeden alebo viac z týchto atómov v reťazci je zvolených z S a O a kde tento heteroalkylový reťazec je substituovaný jedným alebo viacerými substituentmi, zvolenými zo skupiny $-\text{R}^3\text{N}(\text{R}^4)_2$, $\text{R}^3[-\text{N}(\text{R}^5)_3]^+$, $-\text{R}^3\text{N}(\text{R}^4)\text{C}(\text{O})\text{R}^4$, $-\text{R}^3\text{N}(\text{R}^4)\text{C}(\text{S})\text{R}^4$, $-\text{R}^3\text{N}(\text{R}^4)\text{C}(\text{N})\text{R}^4$ a $-\text{R}^3\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$,
alebo
- (e) $\text{R}^6\text{-L}$
- (i) L je vybrané zo skupiny skladajúcej sa z nuly, N, $-\text{N}(\text{R}^5)_3^+$, S, O, substituovaného alebo nesubstituovaného alkylového reťazca $\text{C}_1\text{-C}_{15}$ a substituovaného alebo nesubstituovaného, nasýteného alebo nenasýteného heteroalkylového reťazca majúceho 2 až 15 atómov v reťazci, kde jeden alebo viac atómov z tohoto reťazca je N, S, alebo O, a
- (ii) R^6 je zvolený zo skupiny skladajúcej sa z nasýtených monocyklických alebo polycyklických karboxylových kruhov, nenasýtených monocyklických alebo polycyklických karbo-

xylových kruhov, nasýtených monocyklických alebo polycyklických heterocyklických kruhov a nenasýtených monocyklických alebo polycyklických heterocyklických kruhov, kde R^6 môže byť substituovaný jedným alebo dvoma substituentami nezávisle zvolenými zo skupiny skladajúcej sa z vodíka, $-R^3SR^1$, substituovaného alebo nesubstituovaného alkylu C_1-C_2 , $-R^3OR^4$, $-R^3CO_2R^4$, $-R^3O_2CR^4$, $-R^3N(R^4)_2$, $R^3[-N(R^5)_3]^+$, $-R^3N(R^4)C(O)R^4$, $-R^3N(R^4)C(S)R^4$, $-R^3N(R^4)C(N)R^4$ a $-R^3C(O)N(R^4)_2$, halogénu, $-R^3C(O)R^4$, arylalkylu, nitroskupiny, substituovaného alebo nesubstituovaného arylu, hydroxyly a

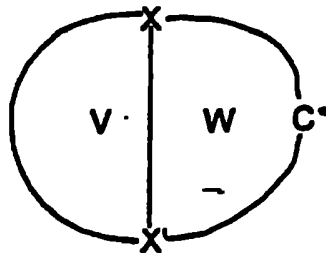
- (2)(a) kde B je časť obsahujúca pyridyl, časť obsahujúca dusík alebo časť obsahujúca síru, A je vybrané zo skupiny skladajúcej sa z vodíka, halogénu, SR^1 , R^2SR^1 , aminoskupiny, hydroxyly a substituovaného alebo nesubstituovaného alkylu C_1-C_2 alebo
- (b) keď B je iné než časť obsahujúca pyridyl, časť obsahujúca kvartérny dusík alebo časť obsahujúca síru, A je zvolené zo skupiny skladajúcej sa z halogénu, SR^1 , R^2SR^1 , aminoskupiny a hydroxyly a
- (3)(a) R^1 je nezávisle vybraný zo skupiny skladajúcej sa z vodíka, $-C(O)R^7$, $-C(S)R^7$, $-C(O)N(R^7)_2$, $-C(O)OR^7$, $-C(S)N(R^7)_2$ a $-C(S)OR^7$, kde R^7 je vodík alebo substituovaný alebo nesubstituovaný alkyl C_1-C_2 ,
- (b) R^2 je substituovaný alebo nesubstituovaný alkyl C_1-C_2 ,
- (c) R^3 je zvolený zo skupiny skladajúcej sa z nuly a substituovaného alebo nesubstituovaného alkylu C_1-C_2 ,
- (d) R^4 je nezávisle zvolený zo skupiny skladajúcej sa z vodíka a substituovaného alebo nesubstituovaného

alkylu C_1-C_3 a $-R^2SR^1$ a

- (e) R^5 je nezávisle zvolený zo skupiny skladajúcej sa zo substituovaného alebo nesubstituovaného alkylu C_1-C_{15} , substituovaného alebo nesubstituovaného fenylu, benzylu a $-R^2SR^1$,

alebo

(9) A a B sú kovalentne spolu spojené s C^x tak, že tvoria monocyklický alebo bicyklický kruh majúci nasledujúcu štruktúru:

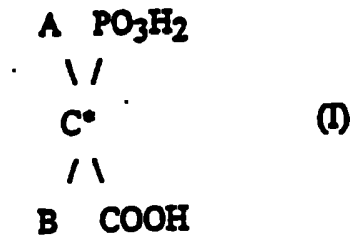


kde

- (1) W je substituovaný alebo nesubstituovaný nasýtený alebo nenasýtený karboxylový kruh, zahŕňajúci C^x , X a X' , tento karboxylový kruh má celkovo 3 až 6 uhlíkových atómov v kruhu, alebo substituovaný alebo nesubstituovaný, nasýtený alebo nenasýtený heterocyklický kruh, zahŕňajúci C^x , X a X' , pričom tento heterocyklický kruh má celkovo 4 až 6 atómov v kruhu, kde jeden alebo viac z týchto atómov kruhu je N, O alebo S,
- (2) V je nula, substituovaný alebo nesubstituovaný, nasýtený alebo nenasýtený karbocyklický kruh, zahŕňajúci X a X' , tento karbocyklický kruh má celkovo 3 až 8 uhlíkových atómov v kruhu, alebo substituovaný alebo nesubstituovaný, nasýtený alebo nenasýtený heterocyklický kruh, zahŕňajúci X a X' , tento heterocyklický kruh má celkovo 3 až 8 atómov v kruhu, kde jeden alebo viac z týchto atómov v kruhu je N, O alebo S, a

(3) X a X' sú nezávisle N alebo C,
okrem toho, že keď ani V, ani W nie sú iné než heterocykel obsahujúci dusík, potom najmenej jeden z V a W je substituovaný jedným alebo niekoľkými substituentmi, vybranými zo skupiny skladajúcej sa z $-R^3N(R^4)_2$, $R^3[-N(R^5)_3]^+$, $-R^3N(R^4)C(O)R^4$, $-R^3N(R^4)C(S)R^4$, $-R^3N(R^4)C(N)R^4$ a $-R^3C(O)N(R^4)_2$

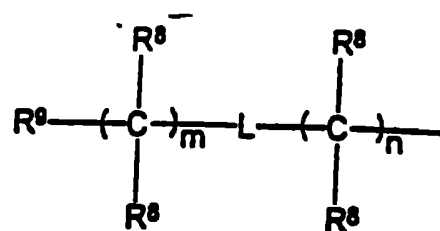
12. Fosfonokarboxyláty a ich farmaceuticky prijateľné soli, majúce všeobecnú štruktúru podľa vzorca (I):



kde

(A)(1) A je hydroxyl a

(2) B je



kde

(a) m je celé číslo od 0 do 10, n je celé číslo od 0 do 10 a m+n je celé číslo od 0 do 10,

- (b) R^3 je nezávisle zvolené zo skupiny skladajúcej sa z nuly, $-R^3SR^1$, vodíka, substituovaného alebo nesubstituovaného alkylu C_1-C_2 , $-R^3OR^4$, $-R^3CO_2R^4$, $-R^3O_2CR^4$, $-R^3N(R^4)_2$, $R^3[-N(R^5)_3]^+$, $-R^3N(R^4)C(O)R^4$, $-R^3N(R^4)C(S)R^4$, $-R^3N(R^4)C(N)R^4$ a $-R^3C(O)N(R^4)_2$, halogénu, $-R^3C(O)R^4$, nitroskupiny, hydroxyly, substituovaných alebo nesubstituovaných nasýtených monocyklických alebo polycyklických karbocyklických kruhov, substituovaných alebo nesubstituovaných nenasýtených monocyklických alebo polycyklických karbocyklických kruhov, substituovaných alebo nesubstituovaných nasýtených monocyklických alebo polycyklických heterocyklických kruhov a substituovaných alebo nesubstituovaných nenasýtených monocyklických alebo polycyklických heterocyklických kruhov.
- (c) R^1 je nezávisle zvolené zo skupiny skladajúcej sa z vodíka, $-C(O)R^7$, $-C(S)R^7$, $-C(O)N(R^7)_2$, $-C(O)OR^7$, $-C(S)N(R^7)_2$ a $-C(S)OR^7$, kde R^7 je vodík alebo substituovaný alebo nesubstituovaný alkyl C_1-C_3 .
- (d) R^3 je zvolený zo skupiny skladajúcej sa z nuly a substituovaného alkylu C_1-C_3 .
- (e) R^4 je nezávisle vybraný zo skupiny skladajúcej sa z vodíka a substituovaného alebo nesubstituovaného alkylu C_1-C_3 a $-R^2SR^1$.
- (f) R^5 je nezávisle zvolený zo skupiny skladajúcej sa zo substituovaného alebo nesubstituovaného alkylu C_1-C_{15} , substituovaného alebo nesubstituovaného fenyly, benzylu a $-R^2SR^1$.
- (g) L je vybraný zo skupiny skladajúcej sa z nuly, N , $-N(R^3)-$, $[-N(R^5)_2]^+$, $-S-$, $-O-$ a $D-C(-E)-S-$, kde D je

zvolený zo skupiny skladajúcej sa z kovalentnej väzby, O alebo S a E je O alebo S a kde

(i) keď L je $-N(R^8)-$ alebo keď L je $[-N(R^5)_2]^+$ a m je celé číslo od 1 do 10, R^9 je nezávisle zvolené zo skupiny skladajúcej sa z nuly, vodíka, substituovaného alebo nesubstituovaného alkylu C_1-C_{35} , R^2SR^1 a R^{10} ,

(ii) keď L je $[-N(R^5)_2]^+$ a $m = 0$, R^9 je zvolené zo skupiny, skladajúcej sa zo substituovaného alebo nesubstituovaného alkylu C_1-C_{35} , R^2SR^1 a R^{10} alebo

(iii) keď L je nula, $-S-$, $-O-$ alebo $D-C(=E)-S$, R^9 je R^{10} ,

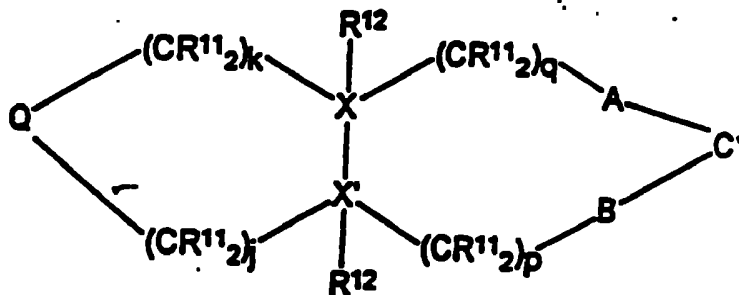
(h) R^{10} je nasýtený, nenasýtený alebo aromatický monocyklický alebo polycyklický karbocykél alebo nasýtený, nenasýtený alebo aromatický monocyklický alebo polycyklický heterocykél zahrňajúci T a obsahujúci jeden alebo viac heteroatómov, pričom tento karbocykél alebo heterocykél je substituovaný jedným alebo viacerými substituentami R^{11} a

(i) každý R^{11} je nezávisle zvolený zo skupiny skladajúcej sa z $-R^3SR^1$, vodíka, substituovaného alebo nesubstituovaného alkylu C_1-C_3 , $-R^3OR^4$, $-R^3CO_2R^4$, $-R^3O_2CR^4$, $-R^3N(R^4)_2$, $R^3[-N(R^5)_3]^+$, $-R^3N(R^4)C(O)R^4$, $-R^3N(R^4)C(S)R^4$, $-R^3N(R^4)C(N)R^4$ a $-R^3C(O)N(R^4)_2$, halogénu, $-R^3C(O)R^4$, nitroskupiny, hydroxyli, substituovaného alebo nesubstituovaného arylalkylu a nesubstituovaného alebo substituovaného arylu

alebo

(B) A a B sú kovalentne spojené dokopy s C^x tak, že vytvárajú monocyklický alebo bicyklický kruh majúci

nasledujúcu štruktúru:



kde

- (a) A a B sú nezávisle zvolené zo skupiny skladajúcej sa z nuly, -O-, -S- a NR¹²,
- (b) Q je zvolené zo skupiny skladajúcej sa z nuly, -NR¹²- a [-N(R¹³)₂-]⁺,
- (c) X a X' sú nezávisle zvolené z C alebo N,
- (d) R¹² je nezávisle vybraný zo skupiny skladajúcej sa z nuly, -R³SR¹, vodíka, substituovaného alebo nesubstituovaného alkylu C₁-C₈, -R³OR⁴, -R³CO₂R⁴, -R³O₂CR⁴, -R³N(R⁴)₂, R³[-N(R⁵)₃]⁺, -R³N(R⁴)C(O)R⁴, -R³C(O)N(R⁴)₂, halogénu, -R³C(O)R⁴, nitroskupiny, hydroxyly, substituovaného alebo nesubstituovaného arylalkylu a nesubstituovaného alebo substituovaného arylu,
- (e) R¹³ je nezávisle zvolený zo skupiny skladajúcej sa z nuly, substituovaného alebo nesubstituovaného alkylu C₁-C₁₅, substituovaného alebo nesubstituovaného fenylu, benzylu a -R²SR¹,
- (f) keď je Q iné než nula, k a j a k+j sú celé čísla od 0 do 5,
keď Q je nula, k a j a k+j sú celé čísla od 0 do 6 a

(g) p a q a $p+q$ sú nezávislé celé čísla od 0 do 3, okrem toho, že keď je Q rovné nule, potom najmenej jeden z R^{11} alebo R^{12} je zvolený zo skupiny skladajúcej sa z $-R^3N(R^4)_2$, $R^3[-N(R^5)_3]^+$, $-R^3N(R^4)C(O)R^4$, $-R^3N(R^4)C(S)R^4$, $-R^3N(R^4)C(N)R^4$ a $-R^3C(O)N(R^4)_2$.