



Patentdirektoratet

TAASTRUP

(21) Patentansøgning nr.: 3947/89

(51) Int.Cl.6

C 07 F 9/6561

(22) Indleveringsdag: 11 aug 1989

(41) Alm. tilgængelig: 13 feb 1990

(45) Patentets meddelelse bkg. den: 17 jul 1995

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 12 aug 1988 JP 201535/88 12 aug 1988 JP 201536/88

(73) Patenthaver: *Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd.; 3-11, Nihonbashi-Honcho 2-chome; Chou-ku; Tokyo, JP

(72) Opfinder: Yasuo *Isomura; JP, Makoto *Takeuchi; JP, Tetsushi *Abe; JP

(74) Fuldmægtig: Hofman-Bang & Boutard A/S

(54) Heterocyclisk biphosphonsyrederivat, fremgangsmåde til fremstilling deraf og farmaceutisk præparat indeholdende et sådant derivat

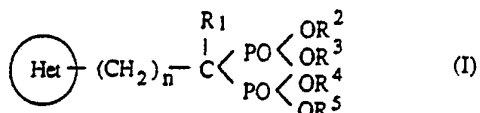
(56) Fremdragne publikationer

EP off.g.skrift nr. 273190

(57) Sammendrag:

3947 - 89

Heterocycliske biphosphonsyrederivater med formelen I:

hvor, Het betyder en af følgende A og B:

(A)

fortsættes

3947-89

hvor den stiplede linie i A betyder, at to nabostillede
atomer er bundet med en enkel eller dobbeltbinding.



hvor R^6 og R^7 er H, alkyl, halogen eller hydroxy,

R^1 er H eller hydroxy,

R^2 , R^3 , R^4 og R^5 er H eller alkyl

n er 0 eller 1,

forudsat at n er 1 hvis ringen Het er A, og R^1 er hydroxy, hvis ringen Het er B, eller farmaceutisk acceptable salte heraf.

Forbindelserne af lægemidler, der virker knogleresorptionshæmmende.

Den foreliggende opfindelse angår hidtil ukendte heterocycliske biphosphonsyrederivater og farmaceutisk acceptable salte heraf, der er lægemidler med knogleresorptionshæmmende virkning, og en fremgangsmåde til fremstilling deraf og præparater indeholdende sådanne derivater.

En hel række biphosphonsyrederivater er blevet syntetiseret og er velkendte.

EP-0 273 190 omhandler diphosphonsyrederivater, der er hydrogenerede eller delvist hydrogenerede heterocycliske forbindelser. Forbindelserne er farmaceutisk aktive og kan anvendes ved behandling af sygdomme i forbindelse med calciummetabolismen.

Man har nu overraskende fundet, at de i krav 1 angivne forbindelser med den almene formel I eller farmaceutisk acceptable salte heraf udviser knogleresorptionshæmmende virkning såvel som evne til at hæmme hypercalcæmi forårsaget af knogleresorption. Forbindelserne ifølge opfindelsen udviser den farmaceutiske aktivitet så kraftigt, at aktiviteten er en størrelsesorden højere end de hidtil kendte forbindelsers aktivitet.

Den foreliggende opfindelse tilvejebringer således heterocycliske biphosphonsyrederivater med den i krav 1 angivne almene formel I og farmaceutisk acceptable salte deraf.

Herudover angår opfindelsen en fremgangsmåde til fremstilling af de omhandlede forbindelser med formel I, som er ejendommelig ved det i krav 7's kendetegnende del angivne. Desuden tilvejebringer opfindelsen et farmaceutisk præparat indeholdende mindst en forbindelse med formel I som angivet i krav 6.

Ved definitionen af grupperne i den almene formel I er en C_1 - C_5 -alkylgruppe en methylgruppe, ethylgruppe, propylgruppe, isopropylgruppe, butylgruppe, isobutylgruppe, sec-butylgruppe, tert-butylgruppe, pentyl(amyl)gruppe, iso-pentylgruppe, neopentylgruppe eller lignende.

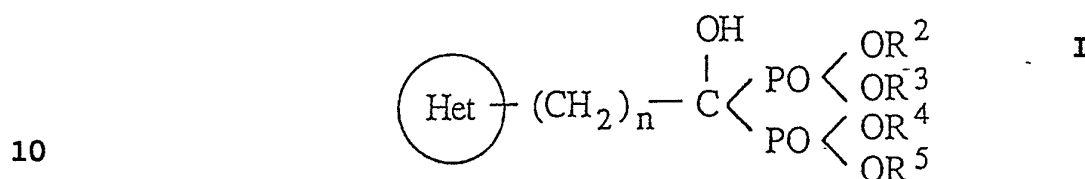
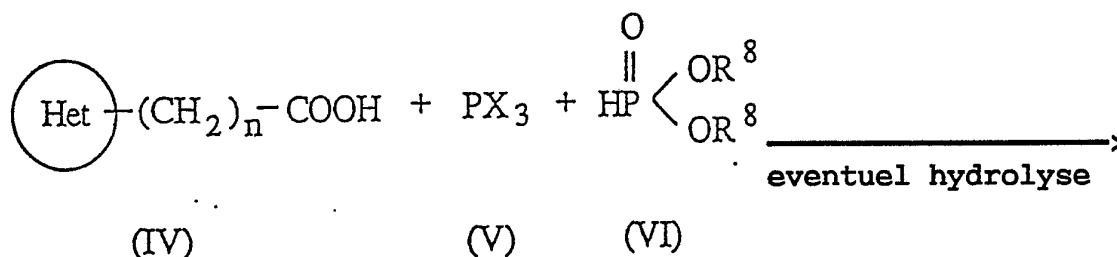
Forbindelserne I ifølge opfindelsen omfatter tetraestere af hvilke R^2 - R^5 er C_1 - C_5 -alkylgrupper eller monoestere, diestere og triestere, hvori en til tre af R^2 - R^5 er en C_1 - C_5 -alkylgruppe eller C_1 - C_5 -alkylgrupper.

Forbindelserne ifølge opfindelsen danner salte, dersom de er frie phosphonsyrer. Derfor omfatter forbindelserne ifølge opfindelsen farmaceutisk acceptable salte af forbindelserne I. Som foretrukne salte kan nævnes salte med uorganiske baser som salte med alkalimetall f.eks. natriumsalte, kaliumsalte og salte med jordalkalimetaller som f.eks. calciumsalte eller magnesiumsalte; salte med organiske baser som f.eks. ammoniumsalte, methylaminsalte, ethylaminsalte, dimethylaminsalte, diethylaminsalte, trimethylaminsalte, dimethylaminsalte, diethylaminsalte, trimethylaminsalte, triethylaminsalte, cyclohexylaminsalte, ethanolaminsalte eller diethanolaminsalte; salte med basiske aminosyrer som f.eks. lysinsalte og ornithinsalte eller lignende.

Forbindelserne ifølge opfindelsen kan fremstilles som angivet nedenfor.

30

35



hvor i ringen Het og R^2 , R^3 , R^4 og R^5 og n har de i krav 1 angivne betydninger, R^8 betegner et hydrogenatom eller en C_1 - C_5 -alkylgruppe, og X betegner et halogenatom.

Ved denne omsætning omsættes et carboxylsyrederivat med den almene formel IV med phosphortrihalogenid V og med phosphorsyre VI eller lavere alkylester heraf. Halogenatomerne er chlor, brom eller iod eller lignende.

En blandet opløsning af carboxylsyrederivat IV og phosphorsyre og esteren heraf VI opvarmes først ved 60-120 °C, fortrinsvis ved 80-110 °C i flere minutter til adskillige timer. Herefter sættes phosphortrihalogenid V til den omsatte blandede reaktionsopløsning, der herefter opvarmes ved 60-120 °C, fortrinsvis 80-110 °C i flere timer. Reaktionens fremadskriden kan let kontrolleres ved TLC (tyndtlagschromatografi) med et fremkaldersystem af chloroform-methanol.

De fremstillede biphosphonater kan eventuelt omdannes til de tilsvarende biphosphonsyrer ved hydrolyse. Hydrolysen udføres sædvanligvis ved opvarmning af biphosphonaterne under tilbagesvaling i koncentreret saltsyre eller ved

opvarmning med stærk syre eller trimethylsilylhalogenid i et vandfrit opløsningsmiddel f.eks. i kommerciel tilgængelig vandfri hydrogenbromidsyre opløst i eddikesyre direkte eller i en passende fortyndet opløsning heraf, eller en opløsning af trimethylsilyliodid i et opløsningsmiddel som f.eks. carbontetrachlorid, dimethylformamid, chloroform eller toluen. Hydrolysen kan udføres under afkøling eller opvarmning. Esteren kan f.eks. hydrolyseres med trimethylsilylhalogenid under afkøling ved -10°C eller herunder, hvorved der fås et delvist hydrolyseret produkt.

Biphosphorsyrerne kan omdannes til deres salte med en base som f.eks. natriumhydroxid, kaliumhydroxid, ammoniak eller organisk amin på sædvanlig måde.

Isolering og rensning af forbindelsen I ifølge opfindelsen kan udføres ved almindelige kemiske behandlinger som ekstraktion, udkrystallisation eller en række chromatografiske metoder.

Forbindelserne I og deres salte ifølge opfindelsen udviser en knogleresorptions-hæmmende virkning og er også i stand til at hæmme hypercalcemi forårsaget af knogleresorption. Herudover har de vist sig at have glimrende anti-inflammatorisk og analgesisk virkning.

Forsøgsmetoderne og resultaterne beskrevet nedenfor viser den hæmmende virkning på hypercalcemi af forbindelserne ifølge opfindelsen (tabel 1) og sammenlignet med en kendt forbindelse (tabel 2).

Rotter med hypercalcemi induceret ved administrering af parathyroideahormon blev anvendt, og formindskelsen af serumcalciummængden ved administrering af forbindelsen blev målt.

Forsøgsmetode

Human 1-34 parathyroideahormon (PTH fremstillet af Peptide Laboratory) opløst i 0,1% BSA (bovint serumalbumin)-holdig fysiologisk saltvand blev intravenøst injiceret i en mængde på 30 µg/kg (5 ml/kg som opløsning) i 5 uger gamle han Wistarrotter, der havde fastet i 20 timer. Til en normal kontrolgruppe blev 0,1% BSA-holdig fysiologisk saltvand injiceret alene på samme måde. 45 minutter efter PTH injektionen blev rotterne bedøvet og underkastet celiotomy for at opsamle blod fra bughulen med en vacuum-blodopsamlingsanordning. Blodet, der blev opsamlet, blev straks centrifugeret ved 3000 omdrejninger pr. minut ved 4 °C i 10 minutter for at isolere serum. Koncentrationen af ioniseret calcium (Ca^{++}) i serumet blev straks målt i et Ca^{++} -meter (Sera 250, fremstillet af Horiba Manufacturing Co.).

Til subcutan administrering blev forbindelserne ifølge opfindelsen opløst i fysiologisk saltvand, og pH blev indstillet til 7,4 med natrumhydroxid og saltsyre. Til peroral administrering blev en 5 ml/kg fysiologisk saltvandsopløsning med pH 7,4 fremstillet. Opløsningerne blev administreret 72 timer inden PTH injektion. På samme måde blev en fysiologisk saltvandsopløsning alene administreret til den normale kontrolgruppe og kontrolgruppen.

Resultaterne for hver gruppe blev udtrykt som gennemsnit + standardafvigelse, og sammenligning blev foretaget blandt grupperne ved hjælp af envejs variansanalyse. Signifikansniveauerne blev taget ved 5%.

Resultaterne

Resultaterne opnået ved subcutan og peroral administrering er angivet i tabel 1.

Tabel 1

	Dosis (mg/kg)	Administre- ringsmåde	N	Serum Ca ⁺⁺ (m mol/liter)
Normal kontrol	-	po	5	1,35 + 0,01
Kontrol	-	po	5	1,43 + 0,01
Forbindelse	0,001	sc	5	1,38 + 0,02
fra eksempel 1	0,003	sc	5	1,26 + 0,02**
	0,01	sc	5	1,08 + 0,02**
	3	po	5	1,35 + 0,01
	10	po	5	1,26 + 0,03**

Gennemsnitsværdi: ± standardafvigelse

*: P<0,05

**: P<0,01

Ud fra resultaterne af forsøgene påvistes, at forbindelserne ifølge opfindelsen udviste en glimrende evne til at reducere mængde med serumcalcium. Det blev således bekræftet, at forbindelserne ifølge opfindelsen udviser en knogleresorptionshæmmende virkning. Af sygdomme, der antages at være forårsaget af for stor knogleresorption, kan nævnes Paget's syge, hypercalcemia, metastatisk osteocarcinom og osteoporose. Sthenisk knogleresorption ved inflammatoriske sygdomme som f.eks. rheumatoid arthritis er også et stort problem ud fra et klinisk synspunkt. Forbindelserne ifølge opfindelsen kan anvendes som lægemidler ved disse sygdomme til at hæmme knogleresorptionen og forhindre reduktionen af knoglemængden og forhindre eller reducere stigning af serumcalciumværdien forårsaget af sthenisk knogleresorption.

Derudover blev forbindelsen fra eksempel (1) sammenlignet med en forbindelse fra EP-A-273 190 (2) dvs. forbindelse (1b).

Resultaterne er anført i tabel 2.

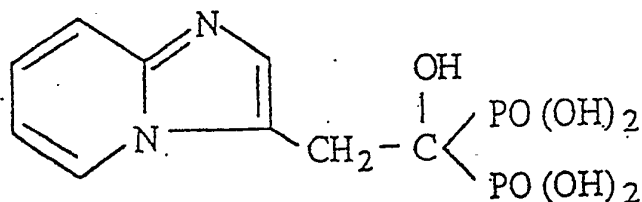
TABEL 2

	Dosis (mg/kg) (s.c.)	N	Serum Ca ⁺⁺ (m mol/liter)
Normal kontrol	-	5	1,45 ± 0,03
Kontrol	-	5	1,52 ± 0,01
Forbindelse fra eksempel (1)	0,001	5	1,44 ± 0,03**
	0,01	5	1,18 ± 0,02**
	0,1	5	1,00 ± 0,03
Forbindelse fra EP-A-273 190 (2)	0,001	5	1,47 ± 0,04
	0,01	5	1,47 ± 0,02**
	0,1	5	1,19 ± 0,02

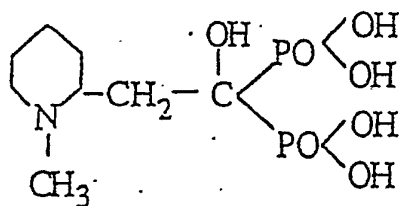
Gennemsnitsværdi ± standardafvigelse

** : P<0,01

(1) Forbindelse fra eksempel 1 ifølge opfindelsen



(2) Forbindelse fra EP-A-273 190 (1b)



Resultaterne viser at forbindelsen (2) fra EP-A-273 190

kun er effektiv efter dosen er over 0,1 mg/kg medens forbindelsen (1) ifølge opfindelsen er effektiv i en dosis på 0,01 mg/kg. D.v.s. den hæmmende virkning på hypercalcæmi af den undersøgte forbindelse ifølge opfindelsen er 10 gange kraftigere end virkningen af forbindelsen fra EP-A-273 190.

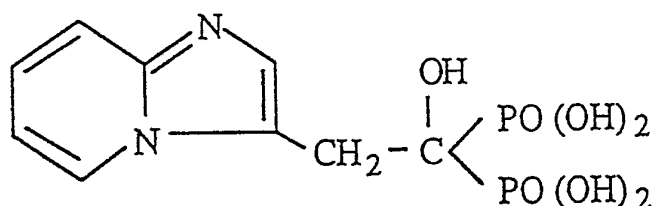
Forbindelserne ifølge opfindelsen og deres salte kan anvendes som de er eller blandet med et farmaceutisk acceptabelt bærestof, vehikel, hjælpemiddel eller lignende til dannelse af præparater som f.eks. tabletter, kapsler, pulvere, granuler, piller eller lignende til peroral administrering og som injektionsopløsninger, sirupper, suppositorier, salver eller lignende til non-oraladministrering. Størrelsen af dosen af forbindelsen I ifølge opfindelsen er, skønt den varierer efter administreringsvejen, patientens symptomer og lignende, sædvanligvis 1 mg/dag/voksen til 1 g/dag/voksen med peroral administrering og fra 0,1-10 mg/dag/voksen ved non-oraladministrering.

20

Opfindelsen beskrives nærmere i efterfølgende eksempler.

EKSEMPEL 1

25



30

2,4 g 2-(imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)eddikesyrehydrochlorid og 2,0 g phosphorsyre blev opløst i 25 ml chlorbenzen og opvarmet ved 110 °C under omrøring i 10 minutter. Herefter blev 5,1 g phosphortrichlorid tildryppet blandingen. Blandingen blev yderligere opvarmet under omrøring i 8 timer, og derefter blev chlorbenzenen afdekanteret. 45 ml 6 N saltsyre blev tilsat remanensen, og blandingen

blev opvarmet 4 timer med tilbagesvaling. Efter afkøling blev blandingen behandlet med aktivt kul, og den fremkomne reaktionsopløsning blev koncentreret under reduceret tryk. Det farveløse opnåede faste materiale blev omkry-

5

stalliseret med vand-methanol, hvorved der blev opnået 1,3 g 1-hydroxy-2-(imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)ethan-1,1-bis(phosphonsyre) som farveløse nåleformede krystaller.

10

(i) smp.: 222 til 224 °C (dekomponering)

(omkrySTALLiseret med MeOH-H₂O)

(ii) Elementaranalyse (som C₉H₁₂N₂O₇P₂ · 0,5 H₂O):

15

	C (%)	H (%)	N (%)	P (%)
Beregnet:	32,64	3,96	8,46	18,71
Fundet:	32,45	3,91	8,65	19,05

20

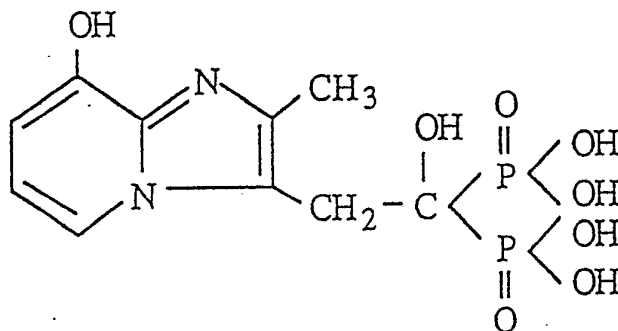
(iii) Massespektrum (m/z): FAB masse 323 (M⁺+1).

På samme måde som beskrevet i eksempel 1 blev følgende forbindelse fremstillet.

25

EKSEMPEL 2

30



35

1-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-methylimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)ethan-1,1-bis(phosphonsyre).

Fysisk-kemiske egenskaber:

(i) smp.: 260 til 264 °C (dekomponering)

(omkrystalliseret med MeOH-H₂O)

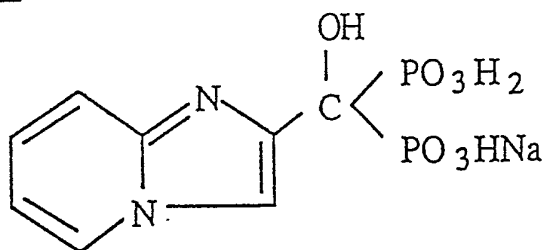
5

(ii) Elementaranalyse (som C₁₀H₁₄N₂O₈P₂ · 1 H₂O)

	C (%)	H (%)	N (%)	P (%)
Beregnet:	32,45	4,36	7,57	16,73
10 Fundet:	32,60	4,11	7,60	16,44

(iii) Massespektrum (m/z): FAB masse 353 (M⁺+1)EKSEMPEL 3

15



20

En blanding af 2,4 g (imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl) kul-syrehydrochlorid og 2,1 g phosphorsyre i 25 ml chlorbenzen blev opvarmet under omrøring ved 110 °C i 15 minutter og blev derefter tilsat 3,6 ml phosphortrichlorid. Blandingen blev yderligere opvarmet ved 110 °C under omrøring i 25 9 timer, og herefter blev chlorbenzenfasen afdekanteret. Efter at 30 ml 6 N saltsyre var sat til remanensen blev blandingen opvarmet med tilbagesvaling i 6 timer. Efter afkøling blev den fremstillede reaktionsopløsning behandlet med aktivt kul og koncentreret under reduceret tryk. 30 Remanensen blev opløst i 20 ml rensset vand. Opløsningens pH blev indstillet til pH 5 med 2 N opløsning af natriumhydroxid. Dernæst blev 30 ml methanol tilsat. Blandingen henstod under omrøring natten over, hvorved man opnåede 35 0,44 g natriumtrihydrogen-1-hydroxy-1-(imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)methan-1,1-bis(phosphonat).

De fysisk-kemiske egenskaber ved denne forbindelse var følgende:

(i) smp.: højere end 270 °C (dekomponering)

5

(omkrystalliseret med MeOH-H₂O)

(ii) Elementaranalyse (som C₈H₉N₂O₇P₂Na):

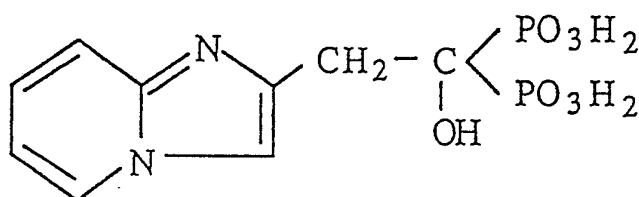
	C (%)	H (%)	N (%)
10 Beregnet:	29,11	2,75	8,49
Fundet:	29,38	3,06	8,60

(iii) Massespektrum (m/z): FAB masse 331 (M⁺+1)

15

EKSEMPEL 4

20



25

På samme måde som beskrevet i eksempel 1 blev 0,2 g 1-hydroxy-2-(imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)ethan-1,1-bis(phosphonsyre) fremstillet ud fra 0,2 g 2-(imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)eddikesyrehydrochlorid.

Fysisk-kemiske egenskaber:

(i) Massespektrum (m/z): FAB masse 323 (M⁺+1)

30

(ii) Kernemagnetisk resonansspektrum (i D₂O, TMS indre standard):

35

δ: 3,40 (2H, t, J = 12 Hz), 6,94 (1H, t, J = 6 Hz, pyridin ring-H), 7,20 ~ 7,60 (2H, pyridin ring-H), 7,84 (1H, s, imidazol ring-H), 8,10 ~ 8,20 (1H, pyridin ring-H).

Præparateksempel

Eksempler på præparater ifølge opfindelsen er beskrevet nedenfor.

5

(a) Tablet:

	Forbindelse fra eksempel 3	5 mg
	Lactose	119 mg
10	Majsstivelse	67 mg
	Hydroxypropylcellulose	4 mg
	Calciumcarboxymethylcellulose	4 mg
	Magnesiumstearat	<u>1 mg</u>
	Total	200 mg

15

Efter af 5 g af forbindelsen fra eksempel 1, 119 g lactose og 67 g majsstivelse var blevet blandet grundigt, blev 40 ml 10 vægt/vægt vandig opløsning af hydroxypropylcellulose tilsat, og blandingen blev vådgranuleret. De fremstillede granuler blev blandet med 4 g calciumcarboxymethylcellulose og 1 g magnesiumstearat, og den fremstillede blanding blev slået til tabletter, der hver havde en vægt på 200 mg/tablet.

20

25 (b) Kapsel

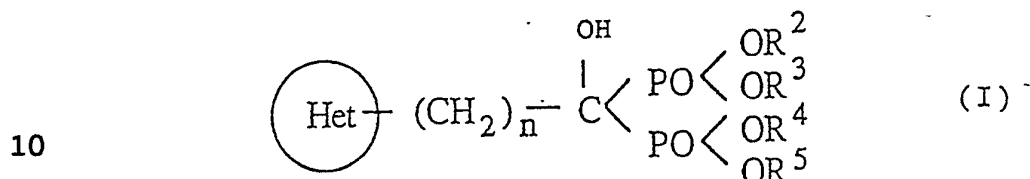
	Forbindelse fra eksempel 3	5 mg
	Krystallinsk cellulose	50 mg
	Krystallinsk lactose	144 mg
30	Magnesiumstearat	<u>1 mg</u>
	Total	200 mg

35

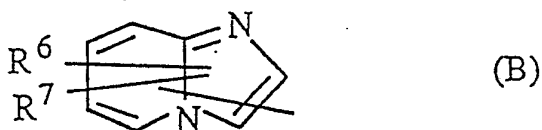
Ovennævnte bestanddele blev blandet hver i en mængde på 1000 gange af ovennævnte mængder og indkapslet i gelatinekapsler, således at en kapsel indeholdt 200 mg af blandingen.

P a t e n t k r a v :

1. Heterocyclisk biphosphonsyrederivat med den almene
formel I



15 hvori Het betegner



25 hvori R^6 og R^7 er ens eller forskellige og valgt blandt et hydrogenatom og halogenatom, hydroxy- og C_1 - C_5 -alkylgrupper,

30 R^2 , R^3 , R^4 og R^5 , der er ens eller forskellige, er valgt blandt et hydrogenatom og C_1 - C_5 -alkylgrupper,

n er 0 eller 1, og farmaceutisk acceptable salte deraf.

35 2. Forbindelse ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at forbindelsen er 1-hydroxy-2-(imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)ethan-1,1-bis(phosphonsyre) eller et farmaceutisk acceptabelt salt deraf.

3. Forbindelse ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at forbindelsen er 1-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-methylimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)ethan-1,1-bis(phosphonsyre) eller

et farmaceutisk acceptabelt salt deraf.

4. Forbindelse ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved,
at forbindelsen er natriumtrihydrogen-1-hydroxy-(imidazo-
5 [1,2-a]pyridin-2-yl)methan-1,1-bis(phosfonat).

5. Forbindelse ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved,
at forbindelsen er 1-hydroxy-2-(imidazo[1,2-a]pyridin-2-
yl)ethan-1,1-bis(phosphonsyre) eller et farmaceutisk ac-
10 ceptabelt salt deraf.

6. Farmaceutisk præparat indeholdende som aktiv bestand-
del mindst en forbindelse ifølge et vilkårligt af kravene
1-5.

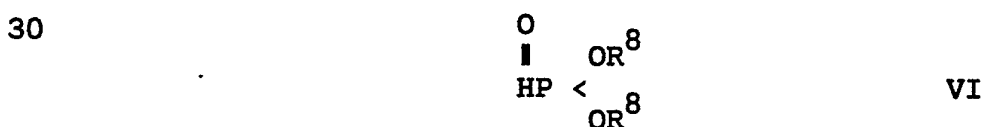
7. Fremgangsmåde til fremstilling af en forbindelse iføl-
ge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at man omsætter et
carboxylsyrederivat med den almene formel IV:



hvor Het og n har de ovennævnte definitioner, et phos-
phortrihalogenid med den almene formel V:



hvor X betegner et halogenatom og et phosphit eller en
 $\text{C}_1\text{-C}_5$ alkylester heraf med den almene formel VI:



35 hvor R^8 betegner et hydrogenatom eller en $\text{C}_1\text{-C}_5$ alkyl-
gruppe, og at man herefter om nødvendigt hydrolyserer den

fremstillede forbindelse og om ønsket omdanner slutproduktet til et farmaceutisk acceptabelt salt heraf.

- 5 8. Fremgangsmåde ifølge krav 7, k e n d e t e g n e t ved, at Het betegner ringen B, hvori R^6 og R^7 hver især betegner et hydrogenatom, R^2 , R^3 , R^4 og R^5 hver især betegner et hydrogenatom, og $n = 1$.

10

15

20

25

30

35