

19



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets



11 Veröffentlichungsnummer: **0 275 821 B1**

12

EUROPÄISCHE PATENTSCHRIFT

45 Veröffentlichungstag der Patentschrift: **26.02.92** 51 Int. Cl.⁵: **C07F 9/547, A61K 31/675**

21 Anmeldenummer: **87810664.0**

22 Anmeldetag: **16.11.87**

Die Akte enthält technische Angaben, die nach dem Eingang der Anmeldung eingereicht wurden und die nicht in dieser Patentschrift enthalten sind.

54 **Neue substituierte Alkandiphosphonsäuren.**

30 Priorität: **21.11.86 CH 4666/86**

43 Veröffentlichungstag der Anmeldung:
27.07.88 Patentblatt 88/30

45 Bekanntmachung des Hinweises auf die
Patenterteilung:
26.02.92 Patentblatt 92/09

84 Benannte Vertragsstaaten:
AT BE CH DE ES FR GB GR IT LI LU NL SE

56 Entgegenhaltungen:
EP-A- 170 228
EP-A- 0 084 822
EP-A- 0 258 618
DE-A- 3 203 307

73 Patentinhaber: **CIBA-GEIGY AG**
Klybeckstrasse 141
CH-4002 Basel(CH)

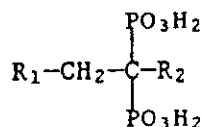
72 Erfinder: **Jaeggi, Knut A., Dr.**
General Gulsan-Strasse 44
CH-4054 Basel(CH)
Erfinder: **Widler, Leo, Dr.**
Melchior-Berristrasse 11
CH-4142 Münchenstein(CH)

EP 0 275 821 B1

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99(1) Europäisches Patentübereinkommen).

Beschreibung

Die Erfindung betrifft neue substituierte Alkandiphosphonsäuren, insbesondere Heteroarylalkandiphosphonsäuren der Formel



worin R_1 einen Imidazolyl-, 2H-1,2,3-, 1H-1,2,4- oder 4H-1,2,4-Triazolyl-, Tetrazolyl-, Oxazolyl-, Isoxazolyl-, Oxadiazolyl-, Thiazolyl- oder Thiadiazolylrest bedeutet, der unsubstituiert durch Niederalkyl, durch Niederalkoxy, durch Phenyl, welches seinerseits durch Niederalkyl, Niederalkoxy und/oder Halogen mono- oder disubstituiert sein kann, durch Hydroxy, durch Diniederalkylamino, durch Niederalkylthio und/oder durch Halogen C-mono- oder disubstituiert und an einem substituierbaren N-Atom durch Niederalkyl oder durch Phenylniederalkyl, welches seinerseits im Phenylteil durch Niederalkyl, Niederalkoxy und/oder Halogen mono- oder disubstituiert sein kann, N-substituiert ist, alk Niederalkylen bedeutet und R_2 Wasserstoff, Hydroxy, Amino, Niederalkylthio oder Halogen bedeutet, wobei nieder Reste bis und mit 7 C-Atome aufweisen, mit den Massgaben, dass R_1 von Imidazol-4-yl, 2-Methylthiazol-4-yl, 2-Methylthiazol-5-yl und 1,2,5-Thiadiazol-4-yl verschieden ist, wenn R_2 Wasserstoff darstellt, dass R_1 von Imidazol-2-yl, 5(4)-Methylimidazol-4(5)-yl, 2H-1,2,3-Triazol-4-yl, 1H-1,2,4-Triazol-1-yl, 1H-1,2,4-Triazol-3-yl, 5-Aethoxy-, 5-Aethoxy-2-methyl-, 2-Chlor-, 5-Methoxy- und 2,5-Dimethyloxazol-4-yl, 3-Methyl- und 3-Phenylisoxazol-5-yl, 3-Methyl-1,2,5-oxadiazol-4-yl, 2-Methyl-1,3,4-oxadiazol-5-yl, 3-Phenyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl, 2-Chlor- und 2-Methylthiazol-5-yl, 1,2,3- und 1,2,5-Thiadiazol-4-yl, 1,2,3-Thiadiazol-5-yl, 4-Methyl-1,2,3-thiadiazol-5-yl und 3-Methyl- und 3-Phenyl-1,2,4-thiadiazol-5-yl verschieden ist, wenn R_2 Hydroxy darstellt, und dass R_1 von Imidazol-4-yl verschieden ist, wenn R_2 Amino oder Dimethylamino darstellt, und ihre Salze, Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemässen Verbindung, diese enthaltende pharmazeutische Präparate und ihre Verwendung als Arzneimittelwirkstoffe.

Imidazolyl ist z.B. Imidazol-1-yl, -2-yl oder -4-yl; Thiazolyl ist z.B. Thiazol-2-yl oder -4-yl; Oxazolyl ist z.B. Oxazol-2-yl oder -4-yl; Isoxazolyl ist z.B. Isoxazol-3-yl oder -4-yl; Triazolyl ist z.B. 1H-1,2,4-Triazol-1-yl, 4H-1,2,4-Triazol-3-yl oder -4-yl oder 2H-1,2,3-Triazol-4-yl; Tetrazolyl ist z.B. Tetrazol-5-yl; Thiadiazolyl ist z.B. 1,2,5-Thiadiazol-3-yl und Oxadiazolyl ist z.B. 1,3,4-Oxadiazol-2-yl. Die genannten Reste können einen oder zwei, gleiche oder verschiedene, der eingangs genannten Substituenten aufweisen. Gegebenenfalls wie angegeben substituierte Reste R_1 sind beispielsweise unsubstituierte oder durch im Phenylteil unsubstituiertes oder wie angegeben substituiertes Phenyl C-substituierte bzw. durch C_1 - C_4 -Alkyl, wie Methyl, C- oder N-substituierte Imidazol-2- oder -4-ylreste, z.B. Imidazol-2-yl, 1- C_1 - C_4 -Alkyl-, wie 1-Methylimidazol-2-yl oder 2- oder 5- C_1 - C_4 -Alkyl-, wie 2- oder 5-Methylimidazol-4-yl, unsubstituierte Thiazolylreste, z.B. Thiazol-2-yl, oder unsubstituierte oder durch C_1 - C_4 -Alkyl, wie Methyl, substituierte 1H-1,2,4-Triazolylreste, z.B. 1- C_1 - C_4 -Alkyl-, wie 1-Methyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl, oder unsubstituierte oder durch im Phenylteil unsubstituiertes oder wie angegeben substituiertes Phenyl bzw. durch C_1 - C_4 -Alkyl, wie Methyl, C-substituierte Imidazol-1-yl-, Pyrazol-1-yl-, 1H-1,2,4-Triazol-1-yl-, 4H-1,2,4-Triazol-4-yl- oder Tetrazol-1-ylreste, z.B. Imidazol-1-yl, 2-, 4- oder 5- C_1 - C_4 -Alkyl-, wie 2-, 4- oder 5-Methylimidazol-1-yl, Pyrazol-1-yl, 3- oder 4- C_1 - C_4 -Alkyl-, wie 3- oder 4-Methylpyrazol-1-yl, 1H-1,2,4-Tetrazol-1-yl, 3- C_1 - C_4 -Alkyl-, wie 3-Methyl-1H-1,2,4-triazol-1-yl, 4H-1,2,4-Triazol-4-yl, 3- C_1 - C_4 -Alkyl-, wie 3-Methyl-4H-1,2,4-triazol-4-yl oder 1H-Tetrazol-1-yl.

Nachstehend sind unter niederen Resten und Verbindungen beispielsweise solche zu verstehen, die bis und mit 7, insbesondere bis und mit 4, C-Atome aufweisen. Ferner haben die Allgemeinbegriffe beispielsweise folgende Bedeutungen:

Niederalkyl ist beispielsweise C_1 - C_4 -Alkyl, wie Methyl, Aethyl, Propyl oder Butyl, ferner Iso-, Sekundär- oder Tertiärbutyl, kann aber auch eine C_5 - C_7 -Alkyl-, wie Pentyl-, Hexyl- oder Heptylgruppe sein.

Phenylniederalkyl ist beispielsweise Phenyl-, vor allem 1-Phenyl- C_1 - C_4 -alkyl, wie Benzyl.

Niederalkoxy ist beispielsweise C_1 - C_4 -Alkoxy, wie Methoxy, Aethoxy, Propyloxy, Isopropyloxy, Butyloxy, Isobutyloxy, Sekundärbutyloxy oder Tertiärbutyloxy.

Diniederalkylamino ist beispielsweise Di- C_1 - C_4 -Alkylamino, wie Dimethylamino, Diäthylamino, N-Aethyl-N-methyl-amino, Dipropylamino, N-Methyl-N-propylamino oder Dibutylamino.

Niederalkylthio ist beispielsweise C_1 - C_4 -Alkylthio, wie Methylthio, Aethylthio, Propylthio oder Butylthio, ferner Iso-, Sekundär- oder Tertiärbutylthio.

Halogen ist beispielsweise Halogen der Atomnummer bis und mit 35, wie Fluor, Chlor oder Brom.

Salze von Verbindungen der Formel I sind insbesondere deren Salze mit pharmazeutisch verwendbaren Basen, wie nicht-toxische, von Metallen oder Gruppen Ia, Ib, IIa und IIb abgeleitete Metallsalze, z.B. Alkalimetall-, insbesondere Natrium- oder Kaliumsalze, Erdalkalimetall-, insbesondere Calcium- oder Magnesiumsalze, Kupfer-, Aluminium- oder Zinksalze, ebenso Ammoniumsalze mit Ammoniak oder organischen Amininen oder quaternären Ammoniumbasen, wie gegebenenfalls C-hydroxylierten aliphatischen Amininen, insbesondere Mono-, Di- oder Triniederalkylaminen, z.B. Methyl-, Äethyl-, Dimethyl- oder Diäthylamin, Mono-, Di- oder Tri-(hydroxyniederalkyl)-amininen, wie Äethanol-, Diäthanol- oder Triäthanolamin, Tris-(hydroxymethyl)-amino-methanoder 2-Hydroxytertiärbutylamin, oder N-(Hydroxyniederalkyl)-N,N-diniederalkylaminen bzw. N-(Polyhydroxyniederalkyl)-N-niederalkylaminen, wie 2-(Dimethylamino)-äthanol oder D-Glucamin, oder quaternären aliphatischen Ammoniumhydroxiden, z.B. mit Tetrabutylammoniumhydroxid.

In diesem Zusammenhang ist auch zu erwähnen, dass die Verbindungen der Formel I in Form innerer Salze vorliegen können, sofern die Gruppe R₁ genügend basisch ist. Diese Verbindungen können dementsprechend auch durch Behandlung mit einer starken Protonensäure, wie mit einer Halogenwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Sulfonsäure, z.B. Methan- oder p-Toluolsulfonsäure, oder Sulfaminsäure, z.B. N-Cyclohexylsulfaminsäure, in die entsprechenden Säureadditionssalze überführt werden.

Die Verbindungen der Formel I und ihre Salze weisen wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf. Insbesondere besitzen sie eine ausgeprägte regulierende Wirkung auf den Calcium-Stoffwechsel von Warmblütern. Insbesondere bewirken sie an der Ratte eine ausgeprägte Hemmung der Knochenresorption, die sich sowohl in der Versuchsanordnung gemäss Acta Endocrinol. 78, 613-24 (1975) anhand des PTH-induzierten Anstieges des Serumcalciumspiegels nach subcutaner Applikation in Dosen von etwa 0,01 bis etwa 1,0 mg/kg, als auch im TPTX (Thyroparathyroidectomised) - Rattenmodell anhand der durch Vitamin D₃ ausgelösten experimentellen Hypercalcämie nach Gabe von Dosen von etwa 0,0003 bis 1,0 mg s.c. zeigen lässt. Ebenso wird die durch Walker-256-Tumore induzierte Tumourhypercalcämie nach peroraler Verabreichung von etwa 1,0 bis etwa 100 mg/kg gehemmt. Ferner zeigen sie in der Adjuvansarthritis der Ratte in der Versuchsanordnung nach Newbould, Brit. J. Pharmacology 21, 127 (1963) sowie nach Kaibara et al., J. Exp. Med. 159, 1388-96 (1984) in Dosen von etwa 0,001 bis 1,0 mg/kg s.c. eine deutliche Hemmung auf das Fortschreiten chronisch-arthritischer Prozesse. Sie sind deshalb vorzüglich geeignet als Arzneimittelwirkstoffe für die Behandlung von Erkrankungen, die mit Störungen des Calciumstoffwechsels in Verbindung gebracht werden können, beispielsweise entzündlicher Prozesse in Gelenken, degenerativer Prozesse im Gelenkknorpel, von Osteoporosis, Periodontitis, Hyperparathyreoidismus und von Calciumablagerungen in Blutgefässen oder an prothetischen Implantaten. Günstig beeinflusst werden sowohl Erkrankungen, bei denen eine anomale Ablagerung schwerlöslicher Calciumsalze festzustellen ist, wie solcher aus den Formenkreisen der Arthritis, z.B. Morbus Bechterew, der Neuritis, der Bursitis, Periodontitis und der Tendinitis, der Fibrodysplasie, der Osteoarthrose oder der Arteriosklerose, als auch solche, bei denen eine anomale Auflösung harter Körpergewebe im Vordergrund steht, wie die hereditäre Hypophosphatasie, degenerative Prozesse im Gelenkknorpel, Osteoporosen verschiedener Genese, morbus Paget und die Osteodystrophia fibrosa, ebenso durch Tumore ausgelöste osteolytische Prozesse.

Aus der DE-A-3 203 307 und der EP-A-84 822 waren bereits in 1,4-Stellung des Pyrazolteiles durch gegebenenfalls substituierte Phenylreste, substituierte 1-hydroxy-2-(pyrazo-3-yl)-äthan-1,1-diphosphonsäuren und in EP-A-170 228 in ω-Stellung durch einen Imidazol-, Oxazol- oder Isoxazolrest in 1-Stellung gegebenenfalls durch Hydroxy, Amino oder Niederalkylamino substituierte C₃-C₉-Alkan-1,1-diphosphonsäuren mit der Calciumstoffwechsel regulierender Wirkung vorbekannt. Ferner sind in der nicht vorpublizierten EP-A-258 618 in ω-Stellung durch einen heteroaromatischen Rest und in 1-Stellung gegebenenfalls durch Hydroxy, Amino oder Niederalkylamino substituierte Alkandiphosphonsäuren mit ähnlichen Eigenschaften beschrieben.

Die Erfindung betrifft in erster Linie Verbindungen der Formel I, worin R₁ einen unsubstituierten oder durch Niederalkyl, Niederalkoxy, unsubstituiertes oder durch Niederalkyl, Niederalkoxy und/oder Halogen mono- oder disubstituiertes Phenyl, Hydroxy, Diniederalkylamino, Niederalkylthio und/oder Halogen C-mono- oder disubstituierten und/oder an einem substituierbaren N-Atom durch Niederalkyl oder unsubstituiertes oder durch Niederalkyl, Niederalkoxy und/oder Halogen mono- oder disubstituiertes Phenylniederalkyl N-substituierten Imidazolyl-, 2H-1,2,3- oder 4H-1,2,4-Triazolyl-, Tetrazolyl-, Oxazolyl-, Isoxazolyl-, Oxadiazolyl-, Thiazolyl- oder Thiadiazolylrest bedeutet und R₂ Wasserstoff, Hydroxy, Amino, Niederalkylthio oder Halogen bedeutet, und ihre Salze, insbesondere ihre inneren Salze und pharmazeutisch verwendbaren Salze mit Basen.

Die Erfindung betrifft vorzugsweise einerseits Verbindungen der Formel I, worin R₁ einen unsubstituierten oder durch Phenyl C-substituierten bzw. durch C₁-C₄-Alkyl, wie Methyl, C- oder N-substituierten Imidazol-2- oder -4-ylrest, z.B. Imidazol-2-yl, 1-C₁-C₄-Alkyl-, wie 1-Methylimidazol-2-yl oder 2- oder 5-C₁-C₄-Alkyl-, wie 2- oder 5-Methylimidazol-4-yl, oder einen unsubstituierten oder durch C₁-C₄-Alkyl, wie

Methyl, substituierten 1H-1,2,4-Triazolylrest darstellt, und R₂ Hydroxy oder in zweiter Linie Wasserstoff bedeutet, und ihre Salze, insbesondere pharmazeutisch verwendbare Salze.

Die Erfindung betrifft vorzugsweise andererseits Verbindungen der Formel I, worin R₁ 2-, 4- oder 5-C₁-C₄-Alkyl-, wie 2-, 4- oder 5-Methylimidazol-1-yl, 3-C₁-C₄-Alkyl-, wie 3-Methyl-1H-1,2,4-triazol-1-yl, 4H-1,2,4-Triazol-4-yl, 3-C₁-C₄-Alkyl-, wie 3-Methyl-4H-1,2,4-triazol-4-yl oder 1H-Tetrazol-1-yl darstellt, und R₂ Hydroxy oder in zweiter Linie Wasserstoff bedeutet, und ihre Salze, insbesondere pharmazeutisch verwendbare Salze.

Die Erfindung betrifft weiterhin Verbindungen der Formel I, worin R₁ einen unsubstituierten oder durch C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, Phenyl, Hydroxy, Di-C₁-C₄-Alkylamino, C₁-C₄-Alkylthio und/oder Halogen der Atomnummer bis und mit 35 C-mono- oder di-substituierten und/oder durch C₁-C₄-Alkyl oder Phenyl-C₁-C₄-alkyl N-substituierten Imidazolyl-, 4H-1,2,4-Triazol-4-yl- oder Thiazolylrest bedeutet und R₂ Hydroxy, Wasserstoff oder Amino bedeutet, und ihre Salze.

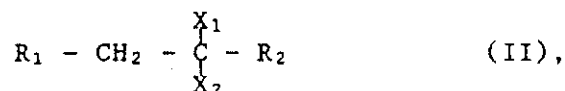
Die Erfindung betrifft weiter auch die Verbindungen der Formel I, worin R₁ einen unsubstituierten oder durch Phenyl C-substituierten bzw. durch C₁-C₄-Alkyl, C- oder N-substituierten Imidazol-2- oder -4-ylrest, einen unsubstituierten Thiazolylrest oder einen unsubstituierten oder durch C₁-C₄-Alkyl N-substituierten 1H-1,2,4-Triazolylrest darstellt und R₂ Hydroxy oder Wasserstoff bedeutet, und ihre Salze und die Verbindungen gemäss Anspruch 1, worin R₁ Imidazol-1-yl, 2-, 4- oder 5-C₁-C₄-Alkylimidazol-1-yl, 3-C₁-C₄-Alkyl-1H-1,2,4-triazol-1-yl, 4H-Triazol-4-yl, 3-C₁-C₄-Alkyl-4H-1,2,4-triazol-4-yl oder 1H-Tetrazol-1-yl bedeutet und alk sowie R₂ die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, und ihre Salze.

Die Erfindung betrifft in allererster Linie Verbindungen der Formel I, worin R₁ einen unsubstituierten oder durch Phenyl bzw. durch C₁-C₄-Alkyl, wie Methyl, C-substituierten Imidazol-1-yl-, 4H-1,2,4-Triazol-4-yl- oder Tetrazol-1-ylrest darstellt und R₂ Hydroxy oder in zweiter Linie Wasserstoff bedeuten, und ihre Salze, insbesondere pharmazeutisch verwendbare Salze.

Die Erfindung betrifft namentlich die in den Beispielen genannten Verbindungen der Formel I und ihre Salze, insbesondere ihre inneren Salze und pharmazeutisch verwendbaren Salze mit Basen.

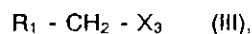
Die Erfindung betrifft weiterhin ein auf an sich bekannten Methoden beruhendes Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I und ihrer Salze. Dieses ist dadurch gekennzeichnet, dass man

a) in einer an einem substituierbaren N-Atom des Restes R₁ gegebenenfalls intermediär geschützten Verbindung der Formel



worin X₁ eine funktionell abgewandelte und X₂ eine freie oder funktionell abgewandelte Phosphonogruppe bedeutet, X₁ und gegebenenfalls X₂ in die freie Phosphonogruppe überführt oder

b) eine an einem substituierbaren N-Atom des Restes R₁ gegebenenfalls intermediär geschützte Verbindung der Formel



worin X₃ eine Carboxy-, Carbamyl-, Iminoäther-, Iminoester- oder Cyanogruppe bedeutet, mit phosphoriger Säure und Phosphortrichlorid umgesetzt, wobei ausgehend von Verbindungen der Formel III, worin X₃ eine Carbamyl-, Iminoäther-, Iminoester- oder Cyanogruppe ist, bei der hydrolytischen Aufarbeitung Verbindungen der Formel I erhalten werden, worin R₂ Amino ist, und gewünschtenfalls eine erhaltene Verbindung in eine andere Verbindung der Formel I und/oder eine erhaltene freie Verbindung in ein Salz oder ein erhaltenes Salz in die freie Verbindung oder in ein anderes Salz überführt.

Gemäss der Verfahrensvariante a) in Phosphono zu überführende funktionell abgewandelte Phosphonogruppen liegen beispielsweise in einer Esterform, insbesondere einer Diesterform der Formel -P(=O)(OR)₂ (IV) vor, worin OR beispielsweise Niederalkoxy oder eine gegebenenfalls durch Niederalkyl, Niederalkoxy, Halogen, Trifluormethyl und/oder Hydroxy substituierte Phenoxygruppe bedeutet.

Die Ueberführung einer funktionell abgewandelten in die freie Phosphonogruppe erfolgt in üblicher Weise durch Hydrolyse, beispielsweise in Gegenwart einer Mineralsäure, wie Bromwasserstoff-, Chlorwasserstoff- oder Schwefelsäure, oder durch Umsetzung mit einem Triniederalkyl-halogensilan, z.B. mit Trimethylchlorsilan in Gegenwart von Natriumjodid oder insbesondere Trimethyljodsilan oder oder Trimethylbromsilan, vorzugsweise unter Kühlen, z.B. im Temperaturbereich von etwa 0° bis etwa 25° C.

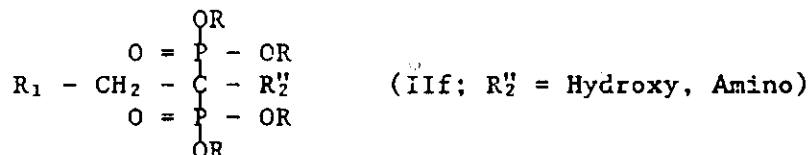
Die Ausgangsstoffe der Formel II, worin R₂ Hydroxy oder Amino ist, können beispielsweise hergestellt werden, indem man eine Verbindung der Formel



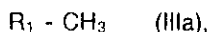
oder vorzugsweise das Nitril oder Säurechlorid derselben mit einem entsprechenden Phosphorigsäuretriestere der Formel P(OR)₃ (IIb), worin R beispielsweise Niederalkyl bedeutet, in Gegenwart eines Triniederalkylamins, z.B. Triäthylamin, zu einem Zwischenprodukt, mutmasslich einer Verbindung der Formel



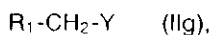
umsetzt und diese mit einem Phosphorigsäurediester der Formel H-P(=O)(OR)₂ (IIId) bzw. P(OH)(OR)₂ (IIe), worin R beispielsweise Niederalkyl bedeutet, in Gegenwart eines Diniederalkylamins, z.B. von Diäthylamin, oder eines Alkalimetallniederalkanolats, z.B. von Natriummethanolat, zur entsprechenden Verbindung der Formel



weiterumsetzt. Verbindungen IIa werden beispielsweise erhalten indem man eine entsprechende Verbindung der Formel

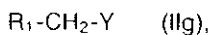


mit einer starken Base beispielsweise einer der unter der Verfahrensvariante a) genannten Metallbasen in das Carbeniatsalz überführt und dieses mit Kohlendioxid umsetzt oder indem man eine Verbindung der Formel



worin Y reaktionsfähiges verestertes Hydroxy, insbesondere Halogen, wie Brom, bedeutet, mit einem Alkalimetallcyanid, z.B. mit Natriumoder Kaliumcyanid in das entsprechende Nitril (IIg; Y = CN) überführt und dieses zur Säure hydrolysiert, insbesondere unter basischen Bedingungen.

Ausgangsstoffe II, worin R₂ Wasserstoff ist, werden beispielsweise erhalten, indem man eine Verbindung der Formel



worin Y reaktionsfähiges verestertes Hydroxy, insbesondere Halogen, wie Brom, bedeutet, in Gegenwart einer Metallbase, wie des Hydrides, eines Amides oder einer Kohlenwasserstoffverbindung eines Alkalimetalles, z.B. von Natriumhydrid, Natriumamid, Ditrimethylsilylnatriumamid oder Butyllithium, mit einem Methandiphosphonsäureester, z.B. der Formel



umsetzt, worin R beispielsweise Niederalkyl bedeutet.

Ausgangsstoffe der Formel II, worin der Rest R_1 über ein N-Atom gebunden ist und R_2 für Wasserstoff oder Hydroxy steht, können auch hergestellt werden, indem man eine entsprechende Verbindung der Formel



in Gegenwart einer starken Metallbase wie eines Alkalimetall- oder Erdalkalimetallhydrides, z.B. von Natriumhydrid, mit einer Verbindung der Formel



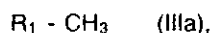
worin X_1 und X_2 insbesondere Gruppen der Formel IV bedeuten, umgesetzt.

Verbindungen II, worin R_2 Niederalkylthio oder Halogen bedeutet, können beispielsweise ausgehend von den entsprechenden Verbindungen II, worin R_2 Wasserstoff darstellt, hergestellt werden, indem man diese mit einer starken Base, z.B. einer der vorstehend genannten Metallbasen, in das Carbeniatsalz überführt und dieses mit einem Niederalkylthioüberträger, beispielsweise einem Diniederalkydisulfid oder einem Niederalkansulfenylchlorid, bzw. einem Halogenüberträger, beispielsweise einem Halogen, z.B. Chlor oder Brom, Perchlorsäurefluorid (FCIO_3) oder dergl., weiterumsetzt.

In Ausgangsstoffen der Formel III für die Verfahrensvariante b) sind Iminoäther- bzw. Iminoestergruppen beispielsweise solche der Formel $-\text{C}(=\text{NH})-\text{X}_3$ (III'), worin X_3 veräthertes oder verestertes Hydroxy, wie Niederalkoxy, eine Phenoxygruppe, Niederalkanoyloxy, eine Benzoyloxygruppe oder ein Halogenatom, z.B. Chlor, bedeutet. Verbindungen III, worin X_3 eine der genannten Gruppen III' bedeutet, können auch als Salze, wie Mineralsäuresalze, z.B. als Hydrohalogenide vorliegen.

Die Umsetzung von Verbindungen der Formel III mit phosphoriger Säure und Phosphortrichlorid erfolgt in üblicher Weise, wobei die Phosphorigsäurekomponente vorzugsweise durch Reaktion überschüssigen Phosphortrichlorides mit wasserhaltiger Phosphorsäure, z.B. mit handelsüblicher etwa 75%-iger bis etwa 95%-iger, vorzugsweise etwa 85%-iger Phosphorsäure, in situ gebildet wird. Die Umsetzung wird vorteilhaft unter Erwärmen, z.B. auf etwa 70° bis etwa 120°C , in einem geeigneten Lösungsmittel, wie Tetrachloräthan, Trichloräthan, Chlorbenzol, Chlortoluol oder Paraffinöl, und unter hydrolytischer Aufarbeitung durchgeführt.

Die Ausgangsstoffe der Formel III können, soweit sie nicht bekannt sind, beispielsweise hergestellt werden, indem man eine entsprechende Verbindung der Formel



mit einer starken Base; beispielsweise einer der unter der Verfahrensvariante a) genannten Metallbasen in das Carbeniatsalz überführt und dieses mit Kohlendioxid oder einer Verbindung der Formel $\text{Y}-\text{X}_3$ (IIIb), worin Y Halogen, wie Chlor oder Brom bedeutet, z.B. mit einem Carbamylhalogenid, Iminoätherhalogenid oder vor allem einem Halogencyan, wie Chlorcyan, umsetzt.

Für den intermediären Schutz eines substituierbaren N-Atoms des Restes R_1 eignen sich die üblichen N-Schutzgruppen und Einführungs- und Abspaltungsverfahren derselben, beispielsweise Diniederalkoxymethylgruppen, wie Dimethoxymethyl, die durch Säurebehandlung abgespalten werden können, 2,2,2-Trihalogen-, wie 2,2,2-Triiod-, 2,2,2-Tribrom- oder 2,2,2-Trichloräthoxycarbonylreste, die z.B. durch Behandeln mit Zink in Essigsäure abgespalten werden können, α -Phenylniederalkoxycarbonylreste, wie Carbobenzyloxy oder Trityl, die z.B. durch katalytische Hydrierung abgespalten werden können, sowie Niederalkansul-

fonylgruppen wie Methansulfonyl, die z.B. durch Behandeln mit Bis(2-Methoxyäthoxy)-natriumaluminiumhydrid abgespalten werden können, ebenso aber auch α -Phenylalkyl- oder Alkylgruppen, deren Abspaltung nachstehend behandelt wird.

Verfahrensgemäss oder nach einem anderen an sich bekannten Verfahren erhaltene Verbindungen der Formel 1 können in an sich bekannter Weise in andere Verbindungen der Formel 1 überführt werden.

So kann man beispielsweise Verbindungen der Formel 1, worin R_2 Amino ist durch Behandlung mit salpetriger Säure in die entsprechenden Verbindungen I, worin R_2 Hydroxy ist, überführen. Die Behandlung mit salpetriger Säure erfolgt in üblicher Weise unter Freisetzung derselben in wässriger Lösung aus einem ihrer Salze, z.B. aus Natriumnitrit, durch Säurebehandlung, z.B. Einwirkung von Salzsäure, wobei intermediär ein entsprechendes, instabiles Diazoniumsalz, z.B. -chlorid, gebildet wird, das unter Einführung der α -Hydroxygruppe Stickstoff abspaltet.

Ferner kann man in Verbindungen der Formel I, worin der Rest R_1 durch Niederalkyl oder unsubstituiertes oder durch Niederalkyl, Niederalkoxy und/oder Halogen substituiertes Phenylniederalkyl N-substituiert ist, den N-Substituenten abspalten, Niederalkyl beispielsweise durch Behandeln mit einem Halogenameisensäureester, wie einem Brom- oder Chlorameisensäureniederalkylester, und anschliessende Hydrolyse des gebildeten Carbamates und α -Phenyl-Niederalkylreste beispielsweise durch Hydrogenolyse, z.B. Behandeln mit Wasserstoff in Gegenwart eines Hydrierungs-Katalysators, z.B. von Palladium auf Kohle oder/und Platinoxid oder durch metallische Reduktion, z.B. Behandlung mit einem Alkalimetall in Ammoniak.

Erhaltene freie Verbindungen der Formel I einschliesslich ihrer inneren Salze der Formel I können durch partielle oder vollständige Neutralisation mit einer der eingangs genannten Basen in Basesalze überführt werden. In analoger Weise kann man auch Säureadditionssalze in die entsprechenden freien Verbindungen bzw. deren innere Salze überführen.

Umgekehrt kann man erhaltene freie Verbindungen der Formel I durch Behandlung mit einer der eingangs genannten Protonensäuren in Säureadditionssalze der Formel I" überführen.

Erhaltene Salze können in an sich bekannter Weise in die freien Verbindungen umgewandelt werden, z.B. durch Behandeln mit einem sauren Reagens, wie einer Mineralsäure, bzw. einer Base, z.B. Alkalilauge.

Die Verbindungen einschliesslich ihrer Salze können auch in Form ihrer Hydrate erhalten werden oder das zur Kristallisation verwendete Lösungsmittel einschliessen.

Infolge der engen Beziehung zwischen den neuen Verbindungen in freier Form und in Form ihrer Salze sind im vorausgegangenen und nachfolgend unter den freien Verbindungen oder ihren Salzen sinn- und zweckgemäss gegebenenfalls auch die entsprechenden Salze bzw. freien Verbindungen zu verstehen.

Die Erfindung betrifft auch diejenigen Ausführungsformen des Verfahrens, nach denen man von einer auf irgendeiner Stufe des Verfahrens als Zwischenprodukt erhältlichen Verbindungen ausgeht und die fehlenden Schritte durchführt oder einen Ausgangsstoff in Form eines Salzes und/oder Racemates bzw. Antipoden verwendet oder insbesondere unter den Reaktionsbedingungen bildet.

Beim Verfahren der vorliegenden Erfindung werden vorzugsweise solche Ausgangsstoffe verwendet, welche zu den eingangs als besonders wertvoll geschilderten Verbindungen führen. Neue Ausgangsstoffe und Verfahren zu deren Herstellung bilden ebenfalls einen Gegenstand der Erfindung.

Bei den erfindungsgemässen pharmazeutischen Präparaten, welche Verbindungen der Formel I oder pharmazeutisch verwendbare Salze davon enthalten, handelt es sich um solche zur enteralen, wie oralen oder rektalen, und parenteralen Verabreichung, welche den pharmakologischen Wirkstoff allein oder zusammen mit einem pharmazeutisch anwendbaren Trägermaterial enthalten.

Die neuen pharmazeutischen Präparate enthalten z.B. von etwa 10 % bis etwa 80 %, vorzugsweise von etwa 20 % bis etwa 60 % des Wirkstoffs. Erfindungsgemässe pharmazeutische Präparate zur enteralen bzw. parenteralen Verabreichung sind z.B. solche in Dosis-einheitsformen wie Dragées, Tabletten, Kapseln oder Suppositorien, ferner Ampullen. Diese werden in an sich bekannter Weise, z.B. mittels konventioneller Misch-, Granulier-, Dragier-, Lösungs- oder Lyophilisierungsverfahren hergestellt. So kann man pharmazeutische Präparate zur oralen Anwendung erhalten, indem man den Wirkstoff mit festen Trägerstoffen kombiniert, ein erhaltenes Gemisch gegebenenfalls granuliert, und das Gemisch bzw. Granulat, wenn erwünscht oder notwendig, nach Zugabe von geeigneten Hilfsstoffen, zu Tabletten oder Dragée-Kernen verarbeitet.

Geeignete Trägerstoffe sind insbesondere Füllstoffe, wie Zucker, z.B. Lactose, Saccharose, Mannit oder Sorbit, Cellulosepräparate und/oder Calciumphosphate, z.B. Tricalciumphosphat oder Calciumhydrogenphosphat, ferner Bindemittel, wie Stärkekleister unter Verwendung z.B. vom Mais-, Weizen-, Reis- oder Kartoffelstärke, Gelatine, Tragacanth, Methylcellulose und/oder Polyvinylpyrrolidon, und/oder, wenn erwünscht, Sprengmittel, wie die obgenannten Stärken, ferner Carboxymethylstärke, quervernetztes Polyvinylpyrrolidon, Agar, Alginsäure oder ein Salz davon, wie Natriumalginat. Hilfsmittel sind in erster Linie Fließregulier- und Schmiermittel, z.B. Kieselsäure, Talk, Stearinsäure oder Salze davon, wie Magnesium-

oder Calciumstearat, und/oder Polyäthylenglykol. Dragée-Kerne werden mit geeigneten, gegebenenfalls Magensaft-resistenten Ueberzügen versehen, wobei man u.a. konzentrierte Zuckertösungen, welche gegebenenfalls arabischen Gummi, Talk, Polyvinylpyrrolidon, Polyethylenglykol und/oder Titandioxid enthalten, Lacklösungen in geeigneten organischen Lösungsmitteln oder Lösungsmittelgemischen oder, zur Herstellung von Magensaft-resistenten Ueberzügen, Lösungen von geeigneten Cellulosepräparaten, wie Acetylcellulosephthalat oder Hydroxypropylmethylcellulosephthalat, verwendet. Den Tabletten oder Dragée-Ueberzügen können Farbstoffe oder Pigmente, z.B. zur Identifizierung oder zur Kennzeichnung verschiedener Wirkstoffdosen, beigelegt werden.

Weitere oral anwendbare pharmazeutische Präparate sind Steckkapseln aus Gelatine, sowie weiche, geschlossene Kapseln aus Gelatine und einem Weichmacher, wie Glycerin oder Sorbitol. Die Steckkapseln können den Wirkstoff in Form eines Granulats, z.B. im Gemisch mit Füllstoffen, wie Lactose, Bindemitteln, wie Stärken, und/oder Gleitmitteln, wie Talk oder Magnesiumstearat, und gegebenenfalls von Stabilisatoren, enthalten. In weichen Kapseln ist der Wirkstoff vorzugsweise in geeigneten Flüssigkeiten, wie fetten Ölen, Paraffinöl oder flüssigen Polyäthylenglykolen, gelöst oder suspendiert, wobei ebenfalls Stabilisatoren zugelegt sein können.

Als rektal anwendbare pharmazeutische Präparate kommen z.B. Suppositorien in Betracht, welche aus einer Kombination des Wirkstoffs mit einer Suppositoriengrundmasse bestehen. Als Suppositoriengrundmasse eignen sich z.B. natürliche oder synthetische Triglyceride, Paraffinkohlenwasserstoffe, Polyethylenglykole oder höhere Alkanole. Ferner können auch Gelatine-Rektalkapseln verwendet werden, die eine Kombination des Wirkstoffs mit einer Grundmasse enthalten; als Grundmassenstoffe kommen z.B. flüssige Triglyceride, Polyäthylenglykole oder Paraffinkohlenwasserstoffe in Frage.

Zur parenteralen Verabreichung eignen sich in erster Linie wässrige Lösungen eines Wirkstoffs in wasserlöslicher Form, z.B. eines wasserlöslichen Salzes, ferner Suspensionen des Wirkstoffs, wie entsprechende ölige Injektionssuspensionen, wobei man geeignete lipophile Lösungsmittel oder Vehikel, wie fette Öle, z.B. Sesamöl, oder synthetische Fettsäureester, z.B. Aethyloleat oder Triglyceride, verwendet, oder wässrige Injektionssuspensionen, welche viskositäts erhöhende Stoffe, z.B. Natrium-carboxymethylcellulose, Sorbit und/oder Dextran und gegebenenfalls auch Stabilisatoren enthalten.

Die vorliegende Erfindung betrifft ebenfalls die Verwendung der Verbindungen der Formeln I und ihrer Salze, vorzugsweise zur Behandlung von Entzündungen, in erster Linie auf Störungen des Calciumstoffwechsels zurückzuführenden Erkrankungen, z.B. des rheumatischen Formenkreises, und besonders von Osteoporeosen.

Dosierungen unter 0,001 mg/kg Körpergewicht beeinflussen die pathologische Verkalkung bzw. die Auflösung von harten Geweben nur unerheblich. Bei Dosierungen von über 100 mg/kg Körpergewicht können langfristig toxische Nebenwirkungen auftreten. Die Verbindungen der Formel I und ihre Salze können sowohl oral als auch hypertonischer Lösung subkutan, intramuskulär oder intravenös appliziert werden. Die bevorzugten Tagesdosen für diese Anwendungen liegen bei oraler Anwendung im Bereich von etwa 0,1 bis 5 mg/kg, bei subkutaner und intramuskulärer Applikation im Bereich von etwa 0,1 bis 1 mg/kg und bei intravenöser Applikation im Bereich von etwa 0,01 bis 2 mg/kg.

Die Dosierung der verwendeten Verbindungen ist jedoch variabel und hängt von den jeweiligen Konditionen wie Art und Schwere der Erkrankung, Dauer der Behandlung und der jeweiligen Verbindung ab. Einzeldosen enthalten beispielsweise von 0,01 bis 10 mg, Dosiseinheitsformen für parenterale, wie intravenöse Applikation z.B. von 0,01 bis 0,1 mg, vorzugsweise 0,02 bis 0,08 mg, orale Dosiseinheitsformen z.B. von 0,2 bis 2,5 mg, vorzugsweise 0,3 bis 1,5 mg pro kg Körpergewicht. Die bevorzugte Einzeldosierung beträgt bei oraler Applikation 10 bis 100 mg und bei intravenöser Applikation 0,5 bis 5 mg. Es können jedoch bis zu 4 Einzeldosen täglich verabreicht werden. Die höheren Dosierungen bei oraler Applikation sind infolge der begrenzten Resorption erforderlich. Bei längerdauernden Behandlungen kann nach anfänglich höherer Dosierung normalerweise auf niedrige Dosierungen umgestellt werden, um den gewünschten Effekt aufrechtzuerhalten.

Die nachfolgenden Beispiele illustrieren die oben beschriebene Erfindung; sie sollen jedoch diese in ihrem Umfang in keiner Weise einschränken. Temperaturen sind in Celsiusgraden angegeben.

Beispiel 1:

8,6 g (0,053 Mol) 0,05 Mol (1-Methylimidazol-4-yl)-essigsäure werden mit 7,1 ml 85%-iger Phosphorsäure und 25 ml Chlorbenzol unter Rühren und Rückfluss auf 100° erhitzt. Dann werden bei 100° 13,9 ml Phosphortrichlorid zutropft, wobei Gasentwicklung stattfindet. Das Reaktionsgemisch scheidet im Lauf von 30 Minuten eine dicke Masse ab. Man erhitzt noch 3 Stunden auf 100° und dekantiert dann das überstehende Chlorbenzol ab. Die zurückbleibende zähe Masse wird mit 40 ml 9-n Chlorwasserstoffsäure 3

Stunden unter Rühren und Rückfluss zum Sieden erhitzt. Man filtriert heiss unter Kohlezusatz und verdünnt das Filtrat mit Aceton, wobei sich die rohe 2-(1-Methylimidazol-4-yl)-1-hydroxy-äthan-1,1-diphosphonsäure abscheidet. Diese wird aus Wasser umkristallisiert, Smp. 261° (Zers.)

5 Beispiel 2:

19,7 g (0,1 Mol) 1-Benzylimidazol-2-ylacetonitril werden mit 13,4 ml 85%-iger Phosphorsäure und 50 ml Chlorbenzol unter Rühren und Rückfluss auf 100° erhitzt. Dann werden 27 ml Phosphortrichlorid bei 100° zugetropft, wobei Gasentwicklung stattfindet. Das Reaktionsgemisch scheidet im Lauf von 30 Minuten eine dicke Masse ab. Man erhitzt noch 3 Stunden auf 100° und dekantiert dann das überstehende Chlorbenzol ab. Die zurückbleibende zähe Masse wird mit 100 ml 9-n Chlorwasserstoffsäure 3 Stunden unter Rühren und Rückfluss zum Sieden erhitzt. Man filtriert heiss unter Kohlezusatz und kühlt das Filtrat ab, wobei sich die 1-Amino-2-(1-benzylimidazol-2-yl)-äthan-1,1-diphosphonsäure abscheidet.

15 Beispiel 3:

In analoger Weise wie in Beispiel 2 beschrieben erhält man ausgehend von 0,1 Mol (1-Methylimidazol-4-yl)acetonitril auch 1-Amino-2-(1-methylimidazol-4-yl)äthan-1,1-diphosphonsäure sowie deren Salze, z.B. Dinatriumsalze.

20

Beispiel 4:

Durch Umsetzung von 1-Methylimidazol-2-ylmethylbromid, Benzylimidazol-2-ylmethylchlorid, Toluolsulfonsäure(imidazol-1-methyl)ester, Imidazol-4-ylmethylchlorid bzw. Thiazolyl-2-ylmethylbromid mit Methandiphosphonsäuretetraethylester und Hydrolyse der primär erhaltenen Aethandiphosphonsäureester in Analogie zu Beispiel 7 oder 10, kann man ferner 2-(1-Methylimidazol-2-yl)äthan-1,1-diphosphonsäure, Smp. 295° (Zers.); 2-(1-Benzylimidazol-2-yl)äthan-1,1-diphosphonsäure-monohydrat; Smp. 181-183°; 2-(Imidazol-1-yl)äthan-1,1-diphosphonsäure, Smp. 255° (Zers.); 2-(Imidazol-4-yl)äthan-1,1-diphosphonsäure und 2-(Thiazol-2-yl)äthan-1,1-diphosphonsäure, Smp. 259° (Zers.), und deren Salze, z.B. Dinatriumsalze, herstellen.

35

Beispiel 5:

In analoger Weise wie in Beispiel 1 beschrieben erhält man ausgehend von 1-Methylimidazol-2-essigsäure-hydrochlorid die 2-(1-Methylimidazol-2-yl)-1-hydroxy-äthan-1,1-diphosphonsäure-monohydrat, Smp. 261° (Zers.).

Das Ausgangsmaterial kann z.B. folgendermassen hergestellt werden: 5,0 g (0,032 Mol) 1-Methyl-2-cyanomethyl-imidazol-hydrochlorid werden mit 15 ml Eisessig und 15 ml 36%-ige Chlorwasserstoffsäure 24 Stunden unter Rückfluss zum Sieden erhitzt. Dann wird unter vermindertem Druck zur Trockne eingedampft, der Rückstand mit 30 ml heissem Eisessig aufgenommen und vom ungelösten Ammoniumchlorid abfiltriert. Das Filtrat wird eingedampft und mit Aceton versetzt. Man erhält das 1-Methyl-2-carboxymethyl-imidazol-hydrochlorid, Smp. 163-164° C (Ausbeute 91 % der Theorie).

Beispiel 6:

In analoger Weise wie in Beispiel 1 beschrieben erhält man ausgehend von 1-Benzylimidazol-2-essigsäure-hydrochlorid bzw. 1-Methylimidazol-2-essigsäure-hydrochlorid die 2-(1-Benzylimidazol-2-yl)-1-hydroxy-äthan-1,1-diphosphonsäure, Smp. 171° (Zers.), und die 2-(1-Methylimidazol-2-yl)-1-hydroxy-äthan-1,1-diphosphonsäure-monohydrat, Smp. 261° (Zers.), und deren Salze, z.B. Natriumsalze. Das Ausgangsmaterial, 1-Benzylimidazol-2-essigsäure-hydrochlorid, Smp. 124-125°, kann in analoger Weise wie in Beispiel 2 beschrieben hergestellt werden.

Beispiel 7:

14,8 g (0,051 Mol) Methandiphosphonsäuretetraäthylester werden zu einer Suspension von 2,4 g Natriumhydrid in 35 ml absolutem Tetrahydrofuran getropft und bei Raumtemperatur bis zum Ende der Gasentwicklung gerührt. Dann werden 11,3 g (0,0465 Mol) 1-Benzyl-2-chlormethylimidazol-hydrochlorid portionenweise eingetragen. Das Reaktionsgemisch wird unter Rühren und Rückfluss 20 Stunden lang zum Sieden erhitzt. Danach wird vom abgeschiedenen Natriumchlorid abfiltriert und das Filtrat unter vermindertem Druck eingedampft. Man erhält den rohen (1-Benzyl-imidazol-2-yl-methyl)-methan-diphosphonsäuretetraäthylester. 3,0 g (0,065 Mol) 2-(1-Benzylimidazol-2-yl)äthan-1,1-diphosphonsäuretetraäthylester werden mit 12 ml 36%-iger Chlorwasserstoffsäure unter Rückfluss 20 Stunden zum Sieden erhitzt. Nach Eindampfen und Kristallisation des Rückstands aus wässrigem Methanol erhält man das 2-(1-Benzylimidazol-2-yl)-äthan-1,1-diphosphonsäure-monohydrat, Smp. 181-183°. (Ausbeute 30 % der Theorie).

Beispiel 8:

Analog Beispiel 7 erhält man aus 1-Methyl-2-chlormethylimidazol-hydrochlorid und 2-Chlormethylthiazol-hydrochlorid durch Umsetzung zu den entsprechenden Aethandiphosphonsäuretetraäthylestern und anschließende Esterspaltung mit Trimethylbromsilan in der beschriebenen Weise: 2-(1-Methylimidazol-2-yl)äthan-1,1-diphosphonsäure, Smp. 295° (Zers.), 2-(Thiazol-2-yl)äthan-1,1-diphosphonsäure, Smp. 259° (Zers.) sowie deren Salze, z.B. Dinatriumsalze, und Hydrate.

Das Ausgangsmaterial verwendete 1-Methyl-5-chlormethyl-1H-1,2,4-triazol-hydrochlorid kann wie folgt hergestellt werden:

11,1 g (0,10 Mol) 5-Hydroxymethyl-1-methyl-1H-1,2,4-triazol werden in 25 ml Dichlormethan gelöst. Unter Eiskühlung und Rühren werden 29,7 g Thionylchlorid zugetropft. Anschliessend rührt man eine Stunde lang bei Raumtemperatur und danach 20 Minuten bei Siedetemperatur am Rückfluss. Der erhaltene Niederschlag wird abgenutscht, mit Diäthyläther gewaschen und im Vakuum getrocknet. Smp. 136-137°C.

Beispiel 9:

In analoger Weise wie in Beispiel 1 beschrieben erhält man ausgehend von 1-Imidazolessigsäure-hydrochlorid, 1-Pyrazolessigsäure-hydrochlorid bzw. 2-(Imidazol-1-yl)-1-hydroxyäthan-1,1-diphosphonsäure, Smp. 239° (Zers.).

Beispiel 10:

3,3 g (0,0072 Mol) 2-(1-Benzylimidazol-2-yl)äthan-1,1-diphosphonsäure-tetraäthylester werden in 50 ml flüssigem Ammoniak gelöst und allmählich unter Rühren mit 1,0 g Natrium in kleinen Stücken versetzt, bis die blaue Farbe der Lösung längere Zeit bestehen bleibt. Dann werden 2,35 g Ammoniumchlorid portionenweise zugegeben. Man lässt nun den Ammoniak verdampfen, nimmt den Rückstand mit Diäthyläther auf, filtriert und dampft das Filtrat ein. Man erhält so den 2-(Imidazol-2-yl)äthan-1,1-diphosphonsäure-tetraäthylester als farbloses Öl.

2,3 g (0,0062 Mol) 2-(Imidazol-2-yl)äthan-1,1-diphosphonsäure-tetraäthylester werden in 20 ml Methylchlorid gelöst, mit 4,8 ml Trimethylbromsilan versetzt und 24 Stunden bei Raumtemperatur stehengelassen. Dann wird unter vermindertem Druck eingedampft und der Rückstand mit 10 ml Methanol und 1 ml Wasser versetzt. Man erhält die 2-(Imidazol-2-yl)äthan-1,1-diphosphonsäure, Smp. 279-282° (Zers.).

Beispiel 11:

8,6 g (0,053 Mol) Imidazol-1-yllessigsäure-hydrochlorid werden mit 7,1 ml 85%-iger Phosphorsäure und 25 ml Chlorbenzol unter Rühren und Rückfluss auf 100° erhitzt. Dann werden bei 100° 13,9 ml Phosphortrichlorid zugetropft, wobei Gasentwicklung stattfindet. Das Reaktionsgemisch scheidet im Lauf von 30 Minuten eine dicke Masse ab. Man erhitzt noch 3 Stunden auf 100° und dekantiert dann das überstehende Chlorbenzol ab. Die zurückbleibende zähe Masse wird mit 40 ml 9-n Chlorwasserstoffsäure 3 Stunden unter Rühren und Rückfluss zum Sieden erhitzt. Man filtriert heiss unter Kohlezusatz und verdünnt das Filtrat mit Aceton, wobei siche die rohe 2-(Imidazol-1-yl)-1-hydroxy-äthan-1,1-diphosphonsäure abschei-

det. Diese wird aus Wasser umkristallisiert, Smp. 239° (Zers.) (Ausbeute 41 % d. Th.)

Beispiel 12:

5 Analog Beispiel 10 erhält man ausgehend von 2-(Imidazol-1-yl)äthan-1,1-diphosphonsäuretetraäthylester durch Behandlung mit Trimethylbromsilan und Aufarbeitung mit wässrigem Methanol 2-(Imidazol-1-yl)äthan-1,1-diphosphonsäure, Smp. 255° (Zers.).

Der Ausgangsester kann z.B. folgendermassen hergestellt werden: 0,10 g Natriumhydrid werden in 4,0 ml absolutem Tetrahydrofuran suspendiert. Eine Lösung vom 0,27 g Imidazol (0,04 Mol) in 2,0 ml
10 Tetrahydrofuran wird langsam zugetropft. Die erhaltene klare Reaktionslösung wird mit 1,2 g Vinylidendi-phosphonsäuretetraäthylester versetzt und 24 Stunden bei Raumtemperatur aufbewahrt. Dann werden 2 ml 2-n-äthanolische Chlorwasserstoffsäure zugegeben. Das ausgeschiedene Natriumchlorid wird abfiltriert und das Filtrat eingedampft.

15 Beispiel 13:

In analoger Weise wie in Beispiel 11 erhält man ausgehend von 0,05 Mol 4H-1,2,4-Triazol-4-yllessigsäure 2-(4H-1,2,4-Triazol-4-yl)-1-hydroxy-äthan-1,1-diphosphonsäure sowie deren Salze, z.B. Dinatriumsalze.

20 Beispiel 14:

Durch Umsetzung von p-Toluolsulfonsäure(imidazol-1-yl-methyl)ester mit Methandiphosphonsäuretetra-
ethylester und Hydrolyse der primär erhaltenen Aethandiphosphonsäureester in Analogie zu Beispiel 5 kann
25 man ferner 2-(Imidazol-1-yl)äthan-1,1-diphosphonsäure, Smp. 255° (Zers.), und deren Salze, z.B. ihr Dinatriumsalz, herstellen.

Beispiel 15:

30 Analog Beispiel 5 erhält man aus 1-Benzyl-2-cyano-methyl-imidazol das 1-Benzyl-2-carboxymethyl-imidazol-hydrochlorid, Smp. 124-125°.

Analog Beispiel 11 erhält man aus 1-Benzyl-2-carboxymethyl-imidazol-hydrochlorid die 2-(1-Benzylimidazol-2-yl)-1-hydroxy-äthan-1,1-diphosphonsäure, Smp. 171° (Zers.).

35 Beispiel 16:

3,59 g (0,01 Mol) 1-Amino-2-(1-benzylimidazol-2-yl)äthan-1,1-diphosphonsäure werden in 20 ml 1-n. Natronlauge gelöst, mit 0,82 g Natriumnitrit versetzt und auf 0° abgekühlt. Dann tropft man unter Rühren langsam 18 ml 2-n. Chlorwasserstoffsäure zu. Anschliessend rührt man noch eine Stunde bei 0-10° und
40 filtriert das ausgeschiedene Produkt. Nach Umkristallisation aus Wasser erhält man die 2-(1-Benzylimidazol-2-yl)-1-hydroxy-äthan-1,1-diphosphonsäure, Smp. 171° (Zers.), Ausbeute 47 %.

Beispiel 17:

In analoger Weise wie in den Beispielen 1 bis 16 beschrieben, kann man ferner
45 2-[2-Phenylimidazol-4(5)-yl]äthan-1,1-diphosphonsäure;
2-(4,5-Dimethylimidazol-1-yl)-1-hydroxy-äthan-1,1-diphosphonsäure und
2-(2-Methylimidazol-1-yl)-1-hydroxy-äthan-1,1-diphosphonsäure, Smp. 245-246°,
und deren Salze, z.B. Dinatriumsalze, herstellen.

50 Beispiel 18:

Tabletten, enthaltend 100 mg Wirkstoff, z.B. 2-(Imidazol-1-yl)-1-hydroxy-äthan-1,1-diphosphonsäure oder ein Salz, z.B. das Dinatriumsalz, davon, können folgendermassen hergestellt werden:

55

Bestandteile (für 1000 Tabletten)	
Wirkstoff	100,0 g
Lactose	100,0 g
Weizenstärke	47,0 g
Magnesiumstearat	3,0 g

Herstellung:

Sämtliche festen Ingredienzien werden zunächst durch ein Sieb mit 0,6 mm Maschenweite getrieben. Dann wird der Wirkstoff, die Lactose, das Talkum, das Magnesiumstearat und die Hälfte der Stärke vermischt. Die andere Hälfte der Stärke wird in 40 ml Wasser suspendiert und diese Suspension zu einer siedenden Lösung des Polyäthylenglykols in 100 ml Wasser hinzugegeben und das Gemisch, wenn nötig unter Hinzufügen von Wasser, granuliert. Das Granulat wird über Nacht bei 35° getrocknet, durch ein Sieb mit 1,2 mm Maschenweite getrieben und zu beidseitig konkaven Tabletten von etwa 6 mm Durchmesser verpresst.

In analoger Weise können auch Tabletten, enthaltend jeweils 100 mg einer anderen der in den Beispielen 1-17 genannten Verbindungen der Formel I hergestellt werden, wobei diese auch in Form von Salzen und Basen, z.B. als Natriumsalz, vorliegen können.

Beispiel 19:

Kautabletten, enthaltend 75 mg Wirkstoff, z.B. 2-(Imidazol-1-yl)-1-hydroxy-äthan-1,1-diphosphonsäure oder ein Salz, z.B. das Dinatriumsalz davon, können z.B. folgendermassen hergestellt werden:

Zusammensetzung: (für 1000 Tabletten)	
Wirkstoff	75,0 g
Mannit	230,0 g
Lactose	100,0 g
Talkum	21,0 g
Glycin	12,5 g
Stearinsäure	10,0 g
Saccharin	1,5 g
5 %-ige Gelatinelösung	q.s.

Herstellung:

Alle festen Ingredienzien werden zunächst durch ein Sieb mit 0,25 mm Maschenweite getrieben. Der Mannit und die Lactose werden gemischt, unter Hinzufügen von Gelatinelösung granuliert, durch ein Sieb mit 2 mm Maschenweite getrieben, bei 50° getrocknet und nochmals durch ein Sieb mit 1,7 mm Maschenweite getrieben. Der Wirkstoff, das Glycin und das Saccharin werden sorgfältig vermischt, der Mannit, das Lactosegranulat, die Stearinsäure und das Talkum hinzugegeben, das Ganze gründlich vermischt und zu beidseitig konkaven Tabletten von etwa 10 mm Durchmesser mit Bruchrille auf der Oberseite verpresst.

In analoger Weise können auch Kautabletten, enthaltend jeweils 75 mg einer anderen der in den Beispielen 1-17 genannten Verbindungen der Formel I hergestellt werden, wobei diese auch in Form von Salzen mit Basen, z.B. als Natriumsalz, vorliegen können.

Beispiel 20:

Tabletten, enthaltend 10 mg Wirkstoff, z.B. 2-(Imidazol-1-yl)-hydroxy-äthan-1,1-diphosphonsäure oder ein Salz, z.B. das Dinatriumsalz davon, können folgendermassen hergestellt werden:

Zusammensetzung (für 1000 Tabletten)	
Wirkstoff	10,0 g
Lactose	115,7 g
Maisstärke	17,5 g
Polyethylenglykol 6000	5,0 g
Talkum	5,0 g
Magnesiumstearat	4,0 g
entmineralisiertes Wasser	q.s.

Herstellung:

Die festen Ingredienzien werden zunächst durch ein Sieb mit 0,6 mm Maschenweite getrieben. Dann werden Wirkstoff, Lactose, Talkum, Magnesiumstearat und die Hälfte der Stärke innig vermischt. Die andere Hälfte der Stärke wird in 65 ml Wasser suspendiert und diese Suspension zu einer siedenden Lösung des Polyethylenglykols in 260 ml Wasser hinzugegeben. Der erhaltene Kleister wird zu den pulverförmigen Substanzen hinzugefügt, das Ganze vermischt und granuliert, erforderlichenfalls unter Zugabe von Wasser. Das Granulat wird über Nacht bei 35° getrocknet, durch ein Sieb mit 1,2 mm Maschenweite getrieben und zu beidseitig konkaven Tabletten von etwa 10 mm Durchmesser mit Bruchkerbe auf der Oberseite verpresst.

In analoger Weise können auch Tabletten, enthaltend 10 mg einer anderen Verbindung der Formel I gemäss den Beispielen 1-17 hergestellt werden, wobei diese auch in Form von Salzen mit Basen, z.B. als Natriumsalz, vorliegen können.

Beispiel 21:

Gelatinesteckkapseln enthaltend 100 mg Wirkstoff, z.B. 2-(Imidazol-4-yl)-1-hydroxy-äthan-1,1-diphosphonsäure oder ein Salz, z.B. das Dinatriumsalz davon, können folgendermassen hergestellt werden:

Zusammensetzung (für 1000 Kapseln)	
Wirkstoff	350,0 g
mikrokristalline Cellulose	30,0 g
Natriumlaurylsulfat	2,0 g
Magnesiumstearat	8,0 g

Das Natriumlaurylsulfat wird durch ein Sieb mit einer Maschenweite von 0,2 mm zu dem Wirkstoff (lyophilisiert) gesiebt und beide Komponenten 10 Minuten lang innig vermischt. Dann wird die mikrokristalline Cellulose durch ein Sieb mit einer Maschenweite von 0,9 mm hinzugesiebt und erneut 10 Minuten innig vermischt. Zuletzt wird das Magnesiumstearat durch ein Sieb mit einer Maschenweite von 0,8 mm hinzugesiebt und nach 3 Minuten weiteren Mischens je 390 mg der Mischung in Gelatinesteckkapseln der Grösse 0 (elongated) abgefüllt.

In analoger Weise können auch Kapseln, enthaltend 100 mg einer anderen Verbindung der Formel I gemäss den Beispielen 1 bis 17 hergestellt werden, wobei diese auch in Form von Salzen mit Basen, z.B. als Dinatriumsalz, vorliegen können.

Beispiel 22:

Eine 0,2 %ige Injektions- bzw. Infusionslösung kann beispielsweise folgendermassen hergestellt werden.

Wirkstoff, z.B. 2-(Imidazol-1-yl)-1-hydroxy-äthan-1,1-diphosphonsäure oder ein Salz,

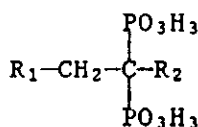
z.B. das Natriumsalz davon	5,0 g
Natriumchlorid	22,5 g
Phosphatpuffer pH = 7,4	300,0 g
Wasser, entmin.	ad 2500,0 ml

Der Wirkstoff wird in 1000 ml Wasser gelöst und durch ein Mikrofilter filtriert. Man versetzt mit der Pufferlösung und füllt mit Wasser auf 2500 ml auf. Zur Herstellung von Dosiseinheitenformen werden je 1,0 oder 2,5 ml in Glasampullen (enthaltend je 2,0 bzw. 5,0 mg Wirkstoff abgefüllt).

Patentansprüche

Patentansprüche für folgende Vertragsstaaten : AT, BE, CH, DE, FR, GB, IT, LI, LU, NL, SE

1. Substituierte Alkandiphosphonsäuren, insbesondere Heteroarylalkandiphosphonsäuren der Formel



worin R_1 einen Imidazolyl-, 2H-1,2,3-, 1H-1,2,4- oder 4H-1,2,4-Triazolyl-, Tetrazolyl-, Oxazolyl-, Isoxazolyl-, Oxadiazolyl-, Thiazolyl- oder Thiadiazolylrest bedeutet, der unsubstituiert durch Niederalkyl, durch Niederalkoxy, durch Phenyl, welches seinerseits durch Niederalkyl, Niederalkoxy und/oder Halogen mono- oder disubstituiert sein kann, durch Hydroxy, durch Diniederalkylamino, durch Niederalkylthio und/oder durch Halogen C-mono- oder disubstituiert und an einem substituierbaren N-Atom durch Niederalkyl oder durch Phenylniederalkyl, welches seinerseits im Phenylteil durch Niederalkyl, Niederalkoxy und/oder Halogen mono- oder disubstituiert sein kann, N-substituiert ist, alk Niederalkylen bedeutet und R_2 Wasserstoff, Hydroxy, Amino, Niederalkylthio oder Halogen bedeutet, wobei nieder Reste bis und mit 7 C-Atome aufweisen, mit den Massgaben, dass R_1 von Imidazol-4-yl, 2-Methylthiazol-4-yl, 2-Methylthiazol-5-yl und 1,2,5-Thiadiazol-4-yl verschieden ist, wenn R_2 Wasserstoff darstellt, dass R_1 von Imidazol-2-yl, 5(4)-Methylimidazol-4(5)-yl, 2H-1,2,3-Triazol-4-yl, 1H-1,2,4-Triazol-1-yl, 1H-1,2,4-Triazol-3-yl, 5-Aethoxy-, 5-Aethoxy-2-methyl-, 2-Chlor-, 5-Methoxy- und 2,5-Dimethyloxazol-4-yl, 3-Methyl- und 3-Phenylisoxazol-5-yl, 3-Methyl-1,2,5-oxadiazol-4-yl, 2-Methyl-1,3,4-oxadiazol-5-yl, 3-Phenyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl, 2-Chlor- und 2-Methylthiazol-5-yl, 1,2,3- und 1,2,5-Thiadiazol-4-yl, 1,2,3-Thiadiazol-5-yl, 4-Methyl-1,2,3-thiadiazol-5-yl und 3-Methyl- und 3-Phenyl-1,2,4-thiadiazol-5-yl verschieden ist, wenn R_2 Hydroxy darstellt, und dass R_1 von Imidazol-4-yl verschieden ist, wenn R_2 Amino oder Dimethylamino darstellt, und ihre Salze.

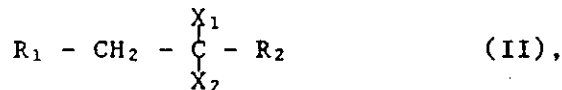
2. Verbindungen der Formel I, worin R_1 einen unsubstituierten oder durch Niederalkyl, Niederalkoxy, unsubstituiertes oder durch Niederalkyl, Niederalkoxy und/oder Halogen mono- oder disubstituiertes Phenyl, Hydroxy, Diniederalkylamino, Niederalkylthio und/oder Halogen C-mono- oder disubstituiertes und/oder an einem substituierbaren N-Atom durch Niederalkyl oder unsubstituiertes oder durch Niederalkyl, Niederalkoxy und/oder Halogen mono- oder disubstituiertes Phenylniederalkyl N-substituierten Imidazolyl-, 2H-1,2,3- oder 4H-1,2,4-Triazolyl-, Tetrazolyl-, Oxazolyl-, Isoxazolyl-, Oxadiazolyl-, Thiazolyl- oder Thiadiazolylrest bedeutet und R_2 Wasserstoff, Hydroxy, Amino, Niederalkylthio oder Halogen bedeutet, und ihre Salze.
3. Verbindungen der Formel I, worin R_1 einen unsubstituierten oder durch C_1 - C_4 -Alkyl, C_1 - C_4 -Alkoxy, Phenyl, Hydroxy, Di- C_1 - C_4 -Alkylamino, C_1 - C_4 -Alkylthio und/oder Halogen der Atomnummer bis und mit 35 C-mono- oder di-substituierten und/oder durch C_1 - C_4 -Alkyl oder Phenyl- C_1 - C_4 -alkyl N-substituierten Imidazolyl-, 4H-1,2,4-Triazol-4-yl- oder Thiazolylrest bedeutet und R_2 Hydroxy, Wasserstoff oder Amino bedeutet, und ihre Salze.
4. Verbindungen der Formel I, worin R_1 einen unsubstituierten oder durch Phenyl C-substituierten bzw. durch C_1 - C_4 -Alkyl, C- oder N-substituierten Imidazol-2- oder -4-ylrest, einen unsubstituierten Thiazolyl-

rest oder einen unsubstituierten oder durch C₁-C₄-Alkyl N-substituierten 1H-1,2,4-Triazolylrest darstellt und R₂ Hydroxy oder Wasserstoff bedeutet, und ihre Salze.

- 5 5. Verbindungen gemäss Anspruch 1, worin R₁ Imidazol-1-yl, 2-, 4- oder 5-C₁-C₄-Alkylimidazol-1-yl, 3-C₁-C₄-Alkyl-1H-1,2,4-triazol-1-yl, 4H-Triazol-4-yl, 3-C₁-C₄-Alkyl-4H-1,2,4-triazol-4-yl oder 1H-Tetrazol-1-yl bedeutet und alk sowie R₂ die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, und ihre Salze.
- 10 6. Verbindungen der Formel I, worin R₁ einen unsubstituierten oder durch Phenyl bzw. durch C₁-C₄-Alkyl C-substituierten Imidazol-1-yl-, 4H-1,2,4-Triazol-4-yl- oder Tetrazol-1-ylrest darstellt und R₂ Hydroxy oder Wasserstoff bedeutet, und ihre Salze.
7. 2-(1-Methylimidazol-2-yl)-1-hydroxy-äthan-1,1-diphosphonsäure oder ein Salz davon.
8. 2-(1-Benzylimidazol-2-yl)-1-hydroxy-äthan-1,1-diphosphonsäure oder ein Salz davon.
- 15 9. 2-(1-Methylimidazol-4-yl)-1-hydroxy-äthan-1,1-diphosphonsäure oder ein Salz davon.
10. 1-Amino-2-(1-methylimidazol-4-yl)äthan-1,1-diphosphonsäure oder ein Salz davon.
- 20 11. 1-Amino-2-(1-benzylimidazol-4-yl)äthan-1,1-diphosphonsäure oder ein Salz davon.
12. 2-(1-Methylimidazol-2-yl)äthan-1,1-diphosphonsäure oder ein Salz davon.
13. 2-(1-Benzylimidazol-2-yl)äthan-1,1-diphosphonsäure oder ein Salz davon.
- 25 14. 2-(Imidazol-1-yl)-1-hydroxy-äthan-1,1-diphosphonsäure oder ein Salz davon.
15. 2-(Imidazol-1-yl)äthan-1,1-diphosphonsäure oder ein Salz davon.
- 30 16. 2-(4H-1,2,4-Triazol-4-yl)-1-hydroxy-äthan-1,1-diphosphonsäure oder ein Salz davon.
17. 2-(Thiazol-2-yl)äthan-1,1-diphosphonsäure oder ein Salz davon.
18. 2-(Imidazol-2-yl)äthan-1,1-diphosphonsäure oder ein Salz davon.
- 35 19. 2-[2-Methylimidazol-4(5)-yl]äthan-1,1-diphosphonsäure oder ein Salz davon.
20. 2-[2-Phenylimidazol-4(5)-yl]äthan-1,1-diphosphonsäure oder ein Salz davon.
- 40 21. 2-(4,5-Dimethylimidazol-1-yl)-1-hydroxy-äthan-1,1-diphosphonsäure oder ein Salz davon.
22. 2-(2-Methylimidazol-1-yl)-1-hydroxy-äthan-1,1-diphosphonsäure oder ein Salz davon.
- 45 23. Eine Verbindung gemäss einem der Ansprüche 1, 4, 5 und 17 bis 22 zur Anwendung in einem Verfahren zur therapeutischen Behandlung des menschlichen oder tierischen Körpers, z.B. als den Calciumstoffwechsel regulierendes und/oder antiarthritisches Mittel.
24. Eine Verbindung gemäss einem der Ansprüche 2, 3 und 6 - 16 zur Anwendung in einem Verfahren zur therapeutischen Behandlung des menschlichen oder tierischen Körpers, z.B. als den Calciumstoffwechsel regulierendes und/oder antiarthritisches Mittel.
- 50 25. Pharmazeutische Präparate enthaltend eine Verbindung gemäss einem der Ansprüche 1, 4, 5 und 17 bis 23 neben üblichen pharmazeutischen Hilfsstoffen.
- 55 26. Pharmazeutische Präparate enthaltend eine Verbindung gemäss einem der Ansprüche 2, 3, 6 bis 16 und 24.
27. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen gemäss Anspruch 1, und ihrer Salze, dadurch gekenn-

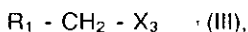
zeichnet, dass man

a) in einer an einem substituierbaren N-Atom des Restes R₁ gegebenenfalls intermediär geschützten Verbindung der Formel



worin X₁ eine funktionell abgewandelte und X₂ eine freie oder funktionell abgewandelte Phosphono-
gruppe bedeutet, X₁ und gegebenenfalls X₂ in die freie Phosphonogruppe überführt oder

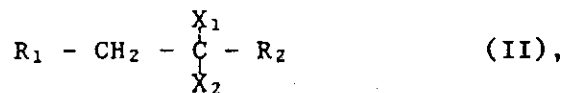
b) eine an einem substituierbaren N-Atom des Restes R₁ gegebenenfalls intermediär geschützte
Verbindung der Formel



worin X₃ eine Carboxy-, Carbamyl-, Iminoäther-, Iminoester- oder Cyanogruppe bedeutet, mit
phosphoriger Säure und Phosphortrichlorid umgesetzt, wobei ausgehend von Verbindungen der Formel
IV, worin X₃ eine Carbamyl-, Iminoäther-, Iminoester- Cyanogruppe ist, bei der hydrolytischen
Aufarbeitung Verbindungen der Formel I erhalten worden, worin R₂ Amino ist, und gewünschtenfalls
eine erhaltene Verbindung in eine andere Verbindung der Formel I und/oder eine erhaltene freie
Verbindung in ein Salz oder ein erhaltenes Salz in die freie Verbindung oder in ein anderes Salz
überführt.

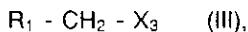
28. Verfahren gemäss Anspruch 27, dadurch gekennzeichnet, dass man

a) in einer Verbindung der Formel



worin X₁ eine funktionell abgewandelte und X₂ eine freie oder funktionell abgewandelte Phosphono-
gruppe bedeutet, X₁ und gegebenenfalls X₂ in die freie Phosphonogruppe überführt oder

b) eine Verbindung der Formel

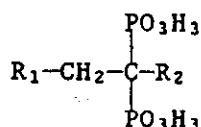


worin X₃ Carboxy oder Cyano bedeutet, mit phosphoriger Säure und Phosphortrichlorid umgesetzt,
wobei ausgehend von Verbindungen der Formel III, worin X₃ Cyano ist, unter hydrolytischer
Aufarbeitung Verbindungen der Formel I erhalten werden, worin R₂ Amino ist, und gewünschtenfalls
eine erhaltene Verbindung in eine andere Verbindung der Formel I und/oder eine erhaltene freie
Verbindung in ein Salz oder ein erhaltenes Salz in die freie Verbindung oder in ein anderes Salz
überführt.

29. Verwendung einer Verbindung gemäss einem der Ansprüche 1 bis 22 zur Herstellung eines für die
Behandlung von Calcium-Stoffwechselerkrankungen geeigneten Arzneimittels.

Patentansprüche für folgende Vertragsstaaten : ES, GR

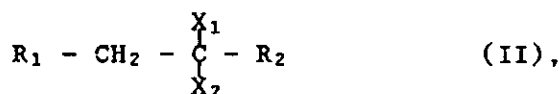
1. Verfahren zur Herstellung von Alkandiphosphonsäuren, insbesondere Heteroarylalkandiphosphonsäuren
der Formel



5
10
15
20
25

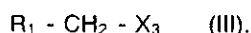
worin R₁ einen Imidazolyl-, 2H-1,2,3-, 1H-1,2,4- oder 4H-1,2,4-Triazolyl-, Tetrazolyl-, Oxazolyl-, Isoxazolyl-, Oxadiazolyl-, Thiazolyl-, oder Thiadiazolylrest bedeutet, der unsubstituiert oder durch Niederalkyl, durch Niederalkoxy, durch Phenyl, welches seinerseits durch Niederalkyl, Niederalkoxy und/oder Halogen mono- oder disubstituiert sein kann, durch Hydroxy, durch Diniederalkylamino, durch Niederalkylthio und/oder durch Halogen C-mono- oder disubstituiert und an einem substituierbaren H-Atom durch Niederalkyl oder durch Phenylniederalkyl, welches seinerseits im Phenylteil durch Niederalkyl, Niederalkoxy und/oder Halogen mono- oder disubstituiert sein kann, N-substituiert ist, und R₂ Wasserstoff, Hydroxy, Amino, Niederalkylthio oder Halogen bedeutet, mit den Massgaben, dass R₁ von Imidazol-4-yl, 2-Methylthiazol-4-yl, 2-Methylthiazol-5-yl und 1,2,5-Thiadiazol-4-yl verschieden ist, wenn R₂ Wasserstoff darstellt, dass R₁ von Imidazol-2-yl, 5(4)-Methylimidazol-4(5)-yl, 2H-1,2,3-Triazol-4-yl, 1H-1,2,4-Triazol-1-yl, 1H-1,2,4-Triazol-3-yl, 5-Aethoxy-, 5-Aethoxy-2-methyl-, 2-Chlor-, 5-Methoxy- und 2,5-Dimethyloxazol-4-yl, 3-Methyl- und 3-Phenylisoxazol-5-yl, 3-Methyl-1,2,5-oxadiazol-4-yl, 2-Methyl-1,3,4-oxadiazol-5-yl, 3-Phenyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl, 2-Chlor- und 2-Methylthiazol-5-yl, 1,2,3- und 1,2,5-Thiadiazol-4-yl, 1,2,3-Thiadiazol-5-yl, 4-Methyl-1,2,3-thiadiazol-5-yl und 3-Methyl- und 3-Phenyl-1,2,4-thiadiazol-5-yl verschieden ist, wenn R₂ Hydroxy darstellt, und dass R₁ von Imidazol-4-yl verschieden ist, wenn R₂ Amino oder Dimethylamino darstellt und ihrer Salze, dadurch gekennzeichnet, dass man

a) in einer an einem substituierbaren H-Atom des Restes R₁ gegebenenfalls intermediär geschützten Verbindung der Formel



35
40

worin X₁ eine funktionell abgewandelte und X₂ eine freie oder funktionell abgewandelte Phosphonogruppe bedeutet, X₁ und gegebenenfalls X₂ in die freie Phosphonogruppe überführt oder b) eine an einem substituierbaren H-Atom des Restes R₁ gegebenenfalls intermediär geschützte Verbindung der Formel



45
50
55

worin X₃ eine Carboxy-, Carbamyl-, Iminoäther-, Iminoester- oder Cyanogruppe bedeutet, mit phosphoriger Säure und Phosphortrichlorid umgesetzt, wobei ausgehend von Verbindungen der Formel IV, worin X₃ eine Carbamyl-, Iminoäther-, Iminoester- Cyanogruppe ist, bei der hydrolytischen Aufarbeitung Verbindungen der Formel I erhalten werden, worin R₂ Amino ist, und gewünschtenfalls eine erhaltene Verbindung in eine andere Verbindung der Formel I und/oder eine erhaltene freie Verbindung in ein Salz oder ein erhaltenes Salz in die freie Verbindung oder in ein anderes Salz überführt.

2. Verfahren gemäss Anspruch 1 zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin R₁ einen unsubstituierten oder durch Niederalkyl, Niederalkoxy, unsubstituiertes oder durch Niederalkyl, Niederalkoxy und/oder Halogen mono- oder disubstituiertes Phenyl, Hydroxy, Diniederalkylamino, Niederalkylthio und/oder Halogen C-mono- oder disubstituierten und/oder an einem substituierbaren H-Atom durch Niederalkyl oder unsubstituiertes oder durch Niederalkyl, Niederalkoxy und/oder Halogen mono- oder disubstituiertes Phenylniederalkyl N-substituierten Imidazolyl-, 2H-1,2,3- oder 4H-1,2,4-Triazolyl-, Tetrazolyl-, Oxazolyl-, Isoxazolyl-, Oxadiazolyl-, Thiazolyl-, oder Thiadiazolylrest bedeutet und R₂ Wasserstoff, Hydroxy, Amino, Niederalkylthio oder Halogen bedeutet, und ihrer Salze.
3. Verfahren gemäss Anspruch 1 zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin R₁ einen

unsubstituierten oder durch C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, Phenyl, Hydroxy, Di-C₁-C₄-Alkylamino, C₁-C₄-Alkylthio und/oder Halogen der Atomnummer bis und mit 35 C- mono- oder di-substituierten und/oder durch C₁-C₄-Alkyl oder Phenyl-C₁-C₄-alkyl N-substituierten Imidazolyl-, 4H-1,2,4-Triazolyl- oder Thiazolylrest bedeutet und R₂ Hydroxy, Wasserstoff oder Amino bedeutet, und ihrer Salze.

5

4. Verfahren gemäss Anspruch 1 zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin R₁ einen unsubstituierten oder durch Phenyl C-substituierten bzw. durch C₁-C₄-Alkyl, C- oder N-substituierten Imidazol-2- oder -4-ylrest, einen unsubstituierten Thiazolylrest oder einen unsubstituierten oder durch C₁-C₄-Alkyl N-substituierten 1H-1,2,4-Triazolylrest darstellt und R₂ Hydroxy oder in zweiter Linie Wasserstoff bedeutet, und ihrer Salze.

10

5. Verfahren gemäss Anspruch 1 zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin R₁ einen unsubstituierten oder durch Phenyl bzw. durch C₁-C₄-Alkyl, C-substituierten Imidazol-1-yl-, 1H-1,2,4-Triazol-1-yl-, 4H-1,2,4-Triazol-4-yl- oder Tetrazol-1-ylrest darstellt und R₂ Hydroxy oder in zweiter Linie Wasserstoff bedeutet, und ihrer Salze.

15

6. Verfahren gemäss Anspruch 1 zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin R₁ Imidazol-1-yl, 2-, 4- oder 5-C₁-C₄-Alkylimidazol-1-yl, 3-C₁-C₄-Alkyl-1H-1,2,4-triazol-1-yl, 4H-Triazol-4-yl, 3-C₁-C₄-Alkyl-4H-1,2,4-triazol-4-yl oder 1H-Tetrazol-1-yl bedeutet und alk sowie R₂ die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, und ihrer Salze.

20

7. Verfahren gemäss Anspruch 1 zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin R₁ einen unsubstituierten oder durch C₁-C₄-Alkyl substituierten Imidazolrest darstellt und R₂ Hydroxy oder Wasserstoff bedeutet, und ihrer Salze.

25

8. Verfahren gemäss Anspruch 1 zur Herstellung von 2-(1-Methylimidazol-2-yl)-1-hydroxy-äthan-1,1-diphosphonsäure oder eines ihrer Salze.

9. Verfahren gemäss Anspruch 1 zur Herstellung von 2-(1-Benzylimidazol-2-yl)-1-hydroxy-äthan-1,1-diphosphonsäure oder eines ihrer Salze.

30

10. Verfahren gemäss Anspruch 1 zur Herstellung von 2-(1-Methylimidazol-4-yl)-1-hydroxy-äthan-1,1-diphosphonsäure oder eines ihrer Salze.

35

11. Verfahren gemäss Anspruch 1 zur Herstellung von 1-Amino-2-(1-methylimidazol-4-yl)äthan-1,1-diphosphonsäure oder eines ihrer Salze.

12. Verfahren gemäss Anspruch 1 zur Herstellung von 1-Amino-2-(1-benzylimidazol-4-yl)äthan-1,1-diphosphonsäure oder eines ihrer Salze.

40

13. Verfahren gemäss Anspruch 1 zur Herstellung von 2-(1-Methylimidazol-2-yl)äthan-1,1-diphosphonsäure oder eines ihrer Salze

14. Verfahren gemäss Anspruch 1 zur Herstellung von 2-(1-Benzylimidazol-2-yl)äthan-1,1-diphosphonsäure oder eines ihrer Salze.

45

15. Verfahren gemäss Anspruch 1 zur Herstellung von 2-(Imidazol-1-yl)-1-hydroxy-äthan-1,1-diphosphonsäure oder eines ihrer Salze.

50

16. Verfahren gemäss Anspruch 1 zur Herstellung von 2-(Imidazol-1-yl)äthan-1,1-diphosphonsäure oder eines ihrer Salze.

17. Verfahren gemäss Anspruch 1 zur Herstellung von 2-(Thiazol-2-yl)äthan-1,1-diphosphonsäure oder eines ihrer Salze.

55

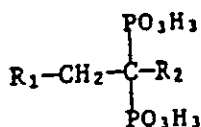
18. Verfahren gemäss Anspruch 1 zur Herstellung von 2-(4H-1,2,4-Triazol-4-yl)-1-hydroxy-äthan-1,1-diphosphonsäure oder eines ihrer Salze.

19. Verfahren gemäss Anspruch 1 zur Herstellung von 2-(Imidazol-2-yl)äthan-1,1-diphosphonsäure oder eines ihrer Salze.
20. Verfahren gemäss Anspruch 1 zur Herstellung von 2-(1-Methyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)äthan-1,1-diphosphonsäure oder eines ihrer Salze.
21. Verfahren gemäss Anspruch 1 zur Herstellung von 2-[2-Methylimidazol-4(5)-yl]äthan-1,1-diphosphonsäure oder eines ihrer Salze.
22. Verfahren gemäss Anspruch 1 zur Herstellung von 2-[2-Phenylimidazol-4(5)-yl]äthan-1,1-diphosphonsäure oder eines ihrer Salze.
23. Verfahren gemäss Anspruch 1 zur Herstellung von 2-(4,5-Dimethylimidazol-1-yl)-1-hydroxy-äthan-1,1-diphosphonsäure oder eines ihrer Salze.
24. Verfahren gemäss Anspruch 1 zur Herstellung von 2-(2-Methylimidazol-1-yl)-1-hydroxy-äthan-1,1-diphosphonsäure oder eines ihrer Salze.
25. Verfahren zur Herstellung von pharmazeutischen Präparaten, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung, erhältlich gemäss einem der Ansprüche 1 bis 24 mit üblichen pharmazeutischen Hilfsstoffen vermischt.

Claims

Claims for the following Contracting States : AT, BE, CH, DE, FR, GB, IT, LU, NL, SE

1. A substituted alkanediphosphonic acid, especially a heteroarylalkanediphosphonic acid of formula



wherein R₁ is an imidazolyl, 2H-1,2,3-, 1H-1,2,4- or 4H-1,2,4-triazolyl, tetrazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, oxadiazolyl, thiazolyl or thiadiazolyl radical which is unsubstituted or C-mono- or di-substituted by lower alkyl, by lower alkoxy, by phenyl which may in turn be mono- or di-substituted by lower alkyl, lower alkoxy and/or halogen, by hydroxy, by di-lower alkylamino, by lower alkylthio and/or by halogen and is N-substituted at a substitutable N-atom by lower alkyl or by phenyl-lower alkyl which may in turn be mono- or di-substituted in the phenyl moiety by lower alkyl, lower alkoxy and/or halogen, alk is lower alkylene, and R₂ is hydrogen, hydroxy, amino, lower alkylthio or halogen, lower radicals having up to and including 7 C-atoms, with the provisos that R₁ is other than imidazol-4-yl, 2-methylthiazol-4-yl, 2-methylthiazol-5-yl and 1,2,5-thiadiazol-4-yl when R₂ is hydrogen, that R₁ is other than imidazol-2-yl, 5-(4)-methylimidazol-4(5)-yl, 2H-1,2,3-triazol-4-yl, 1H-1,2,4-triazol-1-yl, 1H-1,2,4-triazol-3-yl, 5-ethoxy-, 5-ethoxy-2-methyl-, 2-chloro-, 5-methoxy- and 2,5-dimethyl-oxazol-4-yl, 3-methyl- and 3-phenyl-isoxazol-5-yl, 3-methyl-1,2,5-oxadiazol-4-yl, 2-methyl-1,3,4-oxadiazol-5-yl, 3-phenyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl, 2-chloro- and 2-methyl-thiazol-5-yl, 1,2,3- and 1,2,5-thiadiazol-4-yl, 1,2,3-thiadiazol-5-yl, 4-methyl-1,2,3-thiadiazol-5-yl and 3-methyl- and 3-phenyl-1,2,4-thiadiazol-5-yl when R₂ is hydroxy, and that R₁ is other than imidazol-4-yl when R₂ is amino or dimethylamino, or a salt thereof.

2. A compound of formula I wherein R₁ is an imidazolyl, 2H-1,2,3-triazolyl or 4H-1,2,4-triazolyl, tetrazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, oxadiazolyl, thiazolyl or thiadiazolyl radical which is unsubstituted or C-mono- or di-substituted by lower alkyl, lower alkoxy, phenyl which is unsubstituted or mono- or di-substituted by lower alkyl, lower alkoxy and/or halogen, hydroxy, di-lower alkylamino, lower alkylthio and/or halogen, and/or is N-substituted at a substitutable N-atom by lower alkyl or phenyl-lower alkyl which is unsubstituted or mono- or di-substituted by lower alkyl, lower alkoxy and/or halogen, and R₂ is hydrogen, hydroxy, amino, lower alkylthio or halogen, or a salt thereof.

3. A compound of formula I wherein R₁ is an imidazolyl, 4H-1,2,4-triazol-4-yl or thiazolyl radical which is unsubstituted or C-mono- or di-substituted by C₁-C₄alkyl, C₁-C₄alkoxy, phenyl, hydroxy, di-C₁-C₄-alkylamino, C₁-C₄alkylthio and/or halogen having an atomic number of up to and including 35, and/or is N-substituted by C₁-C₄alkyl or phenyl-C₁-C₄alkyl, and R₂ is hydroxy, hydrogen or amino, or a salt thereof.
4. A compound of formula I wherein R₁ is an imidazol-2-yl or imidazol-4-yl radical which is unsubstituted or C-substituted by phenyl or C- or N-substituted by C₁-C₄-alkyl, or is an unsubstituted thiazolyl radical or a 1H-1,2,4-triazolyl radical which is unsubstituted or N-substituted by C₁-C₄alkyl, and R₂ is hydroxy or hydrogen, or a salt thereof.
5. A compound according to claim 1 wherein R₁ is imidazol-1-yl, 2-, 4- or 5-C₁-C₄alkylimidazol-1-yl, 3-C₁-C₄alkyl-1H-1,2,4-triazol-1-yl, 4H-triazol-4-yl, 3-C₁-C₄alkyl-4H-1,2,4-triazol-4-yl or 1H-tetrazol-1-yl, and alk and R₂ are as defined in claim 1, or a salt thereof.
6. A compound of formula I wherein R₁ is an imidazol-1-yl, 4H-1,2,4-triazol-4-yl or tetrazol-1-yl radical which is unsubstituted or C-substituted by phenyl or by C₁-C₄-alkyl, and R₂ is hydroxy or hydrogen, or a salt thereof.
7. 2-(1-Methylimidazol-2-yl)-1-hydroxyethane-1,1-diphosphonic acid or a salt thereof.
8. 2-(1-Benzylimidazol-2-yl)-1-hydroxyethane-1,1-diphosphonic acid or a salt thereof.
9. 2-(1-Methylimidazol-4-yl)-1-hydroxyethane-1,1-diphosphonic acid or a salt thereof.
10. 1-Amino-2-(1-methylimidazol-4-yl)ethane-1,1-diphosphonic acid or a salt thereof.
11. 1-Amino-2-(1-bensylimidazol-4-yl)ethane-1,1-diphosphonic acid or a salt thereof.
12. 2-(1-Methylimidazol-2-yl)ethane-1,1-diphosphonic acid or a salt thereof.
13. 2-(1-Benzylimidazol-2-yl)ethane-1,1-diphosphonic acid or a salt thereof.
14. 2-(Imidazol-1-yl)-1-hydroxyethane-1,1-diphosphonic acid or a salt thereof.
15. 2-(Imidazol-1-yl)ethane-1,1-diphosphonic acid or a salt thereof.
16. 2-(4H-1,2,4-triazol-4-yl)-1-hydroxyethane-1,1-diphosphonic acid or a salt thereof.
17. 2-(Thiazol-2-yl)ethane-1,1-diphosphonic acid or a salt thereof.
18. 2-(Imidazol-2-yl)ethane-1,1-diphosphonic acid or a salt thereof.
19. 2-[2-Methylimidazol-4(5)-yl]ethane-1,1-diphosphonic acid or a salt thereof.
20. 2-[2-Phenylimidazol-4(5)-yl]ethane-1,1-diphosphonic acid or a salt thereof.
21. 2-(4,5-Dimethylimidazol-1-yl)-1-hydroxyethane-1,1-diphosphonic acid or a salt thereof.
22. 2-(2-Methylimidazol-1-yl)-1-hydroxyethane-1,1-diphosphonic acid or a salt thereof.
23. A compound according to any one of claims 1, 4, 5 and 17 to 22 for use in a method for the therapeutic treatment of the human or animal body, for example as an agent that regulates calcium metabolism and/or as an anti-arthritic agent.
24. A compound according to any one of claims 2, 3 and 6 to 16 for use in a method for the therapeutic treatment of the human or animal body, for example as an agent that regulates calcium metabolism and/or as an anti-arthritic agent.

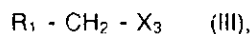
25. A pharmaceutical composition comprising a compound according to any one of claims 1, 4, 5 and 17 to 23, together with conventional pharmaceutical excipients.
26. A pharmaceutical composition comprising a compound according to any one of claims 2, 3, 6 to 16 and 24.
27. A process for the preparation of a compound according to claim 1 or a salt thereof, which comprises

a) in a compound of formula



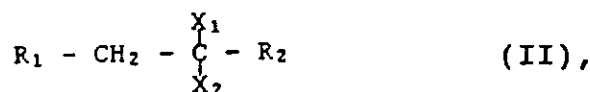
wherein X_1 is a functionally modified phosphono group and X_2 is a free or functionally modified phosphono group, which compound may be temporarily protected at a substitutable N-atom of the radical R_1 , converting X_1 and, if appropriate, X_2 into the free phosphono group, or

b) reacting a compound of formula



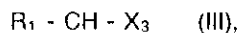
wherein X_3 is a carboxy, carbamoyl, imino ether, imino ester or cyano group, which compound may be temporarily protected at a substitutable N-atom of the radical R_1 , with phosphorous acid and phosphorus trichloride, and, where a start is made from a compound of formula IV wherein X_3 is a carbamoyl, imino ether, imino ester or cyano group, there is obtained, upon working up by hydrolysis, a compound of formula I wherein R_2 is amino, and, if desired, converting a resultant compound into another compound of formula I and/or a resultant free compound into a salt or a resultant salt into the free compound or into another salt.

28. A process according to claim 27, which comprises
- a) in a compound of formula



wherein X_1 is a functionally modified phosphono group and X_2 is a free or functionally modified phosphono group, converting X_1 and, if appropriate, X_2 into the free phosphono group, or

b) reacting a compound of formula

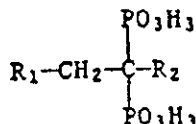


wherein X_3 is carboxy or cyano, with phosphorous acid and phosphorus trichloride, and, where a start is made from a compound of formula III wherein X_3 is cyano, there is obtained, with working up by hydrolysis, a compound of formula I wherein R_2 is amino, and, if desired, converting a resultant compound into another compound of formula I and/or a resultant free compound into a salt or a resultant salt into the free compound or into another salt.

29. The use of a compound according to any one of claims 1 to 22 for the manufacture of a medicament suitable for the treatment of diseases associated with impaired calcium metabolism.

Claims for the following Contracting States : ES, GR

1. A process for the preparation of an alkanediphosphonic acid, especially a heteroarylalkanediphosphonic acid of formula



5

10

15

20

wherein R₁ is an imidazolyl, 2H-1,2,3-, 1H-1,2,4- or 4H-1,2,4-triazolyl, tetrazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, oxadiazolyl, thiazolyl or thiadiazolyl radical which is unsubstituted or C-mono- or di-substituted by lower alkyl, by lower alkoxy, by phenyl which may in turn be mono- or di-substituted by lower alkyl, lower alkoxy and/or halogen, by hydroxy, by di-lower alkylamino, by lower alkylthio and/or by halogen and is N-substituted at a substitutable N-atom by lower alkyl or by phenyl-lower alkyl which may in turn be mono- or di-substituted in the phenyl moiety by lower alkyl, lower alkoxy and/or halogen, and R₂ is hydrogen, hydroxy, amino, lower alkylthio or halogen, with the provisos that R₁ is other than imidazol-4-yl, 2-methylthiazol-4-yl, 2-methylthiazol-5-yl and 1,2,5-thiadiazol-4-yl when R₂ is hydrogen, that R₁ is other than imidazol-2-yl, 5(4)-methylimidazol-4(5)-yl, 2H-1,2,3-triazol-4-yl, 1H-1,2,4-triazol-1-yl, 1H-1,2,4-triazol-3-yl, 5-ethoxy-, 5-ethoxy-2-methyl-, 2-chloro-, 5-methoxy- and 2,5-dimethyl-oxazol-4-yl, 3-methyl- and 3-phenyl-isoxazol-5-yl, 3-methyl-1,2,5-oxadiazol-4-yl, 2-methyl-1,3,4-oxadiazol-5-yl, 3-phenyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl, 2-chloro- and 2-methylthiazol-5-yl, 1,2,3- and 1,2,5-thiadiazol-4-yl, 1,2,3-thiadiazol-5-yl, 4-methyl-1,2,3-thiadiazol-5-yl and 3-methyl- and 3-phenyl-1,2,4-thiadiazol-5-yl when R₂ is hydroxy, and that R₁ is other than imidazol-4-yl when R₂ is amino or dimethylamino, or a salt thereof, which process comprises

a) in a compound of formula

25

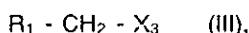


30

wherein X₁ is a functionally modified phosphono group and X₂ is a free or functionally modified phosphono group, which compound may be temporarily protected at a substitutable N-atom of the radical R₁, converting X₁ and, if appropriate, X₂ into the free phosphono group, or

b) reacting a compound of formula

35



40

wherein X₃ is a carboxy, carbamoyl, imino ether, imino ester or cyano group, which compound may be temporarily protected at a substitutable N-atom of the radical R₁, with phosphorous acid and phosphorus trichloride, and, where a start is made from a compound of formula IV wherein X₃ is a carbamoyl, imino ether, imino ester or cyano group, there is obtained, upon working up by hydrolysis, a compound of formula I wherein R₂ is amino, and, if desired, converting a resultant compound into another compound of formula I and/or a resultant free compound into a salt or a resultant salt into the free compound or into another salt.

45

50

55

2. A process according to claim 1 for the preparation of a compound of formula I wherein R₁ is an imidazolyl, 2H-1,2,3-triazolyl or 4H-1,2,4-triazolyl, tetrazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, oxadiazolyl, thiazolyl or thiadiazolyl radical which is unsubstituted or C-mono- or di-substituted by lower alkyl, lower alkoxy, phenyl which is unsubstituted or mono- or di-substituted by lower alkyl, lower alkoxy and/or halogen, hydroxy, di-lower alkylamino, lower alkylthio and/or halogen, and/or is N-substituted at a substitutable N-atom by lower alkyl or phenyl-lower alkyl which is unsubstituted or mono- or di-substituted by lower alkyl, lower alkoxy and/or halogen, and R₂ is hydrogen, hydroxy, amino, lower alkylthio or halogen, or a salt thereof.
3. A process according to claim 1 for the preparation of a compound of formula I wherein R₁ is an imidazolyl, 4H-1,2,4-triazolyl or thiazolyl radical which is unsubstituted or C-mono- or di-substituted by C₁-C₄alkyl, C₁-C₄alkoxy, phenyl, hydroxy, di-C₁-C₄alkylamino, C₁-C₄alkylthio and/or halogen having an atomic number of up to and including 35, and/or is N-substituted by C₁-C₄alkyl or phenyl-C₁-C₄alkyl,

and R₂ is hydroxy, hydrogen or amino, or a salt thereof.

4. A process according to claim 1 for the preparation of a compound of formula I wherein R₁ is an imidazol-2-yl or imidazol-4-yl radical which is unsubstituted or C-substituted by phenyl or C- or N-substituted by C₁-C₄alkyl, or is an unsubstituted thiazolyl radical or a 1H-1,2,4-triazolyl radical which is unsubstituted or N-substituted by C₁-C₄alkyl, and R₂ is hydroxy or, less preferably, hydrogen, or a salt thereof.
5. A process according to claim 1 for the preparation of a compound of formula I wherein R₁ is an imidazol-1-yl, 1H-1,2,4-triazol-1-yl, 4H-1,2,4-triazol-4-yl or tetrazol-1-yl radical which is unsubstituted or C-substituted by phenyl or by C₁-C₄alkyl, and R₂ is hydroxy or, less preferably, hydrogen, or a salt thereof.
6. A process according to claim 1 for the preparation of a compound of formula I wherein R₁ is imidazol-1-yl, 2-, 4- or 5-C₁-C₄alkylimidazol-1-yl, 3-C₁-C₄alkyl-1H-1,2,4-triazol-1-yl, 4H-triazol-4-yl, 3-C₁-C₄alkyl-4H-1,2,4-triazol-4-yl or 1H-tetrazol-1-yl, and alk and R₂ are as defined in claim 1, or a salt thereof.
7. A process according to claim 1 for the preparation of a compound of formula I wherein R₁ is an imidazole radical which is unsubstituted or substituted by C₁-C₄-alkyl, and R₂ is hydroxy or hydrogen, or a salt thereof.
8. A process according to claim 1 for the preparation of 2-(1-methylimidazol-2-yl)-1-hydroxyethane-1,1-diphosphonic acid or a salt thereof.
9. A process according to claim 1 for the preparation of 2-(1-benzylimidazol-2-yl)-1-hydroxyethane-1,1-diphosphonic acid or a salt thereof.
10. A process according to claim 1 for the preparation of 2-(1-methylimidazol-4-yl)-1-hydroxyethane-1,1-diphosphonic acid or a salt thereof.
11. A process according to claim 1 for the preparation of 1-amino-2-(1-methylimidazol-4-yl)ethane-1,1-diphosphonic acid or a salt thereof.
12. A process according to claim 1 for the preparation of 1-amino-2-(1-benzylimidazol-4-yl)ethane-1,1-diphosphonic acid or a salt thereof.
13. A process according to claim 1 for the preparation of 2-(1-methylimidazol-2-yl)ethane-1,1-diphosphonic acid or a salt thereof.
14. A process according to claim 1 for the preparation of 2-(1-benzylimidazol-2-yl)ethane-1,1-diphosphonic acid or a salt thereof.
15. A process according to claim 1 for the preparation of 2-(imidazol-1-yl)-1-hydroxyethane-1,1-diphosphonic acid or a salt thereof.
16. A process according to claim 1 for the preparation of 2-(imidazol-1-yl)ethane-1,1-diphosphonic acid or a salt thereof.
17. A process according to claim 1 for the preparation of 2-(thiazol-2-yl)ethane-1,1-diphosphonic acid or a salt thereof.
18. A process according to claim 1 for the preparation of 2-(4H-1,2,4-triazol-4-yl)-1-hydroxyethane-1,1-diphosphonic acid or a salt thereof.
19. A process according to claim 1 for the preparation of 2-(imidazol-2-yl)ethane-1,1-diphosphonic acid or a salt thereof.
20. A process according to claim 1 for the preparation of 2-(1-methyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)ethane-1,1-

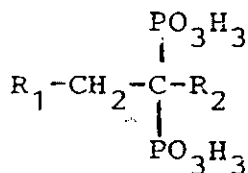
diphosphonic acid or a salt thereof.

21. A process according to claim 1 for the preparation of 2-[2-methylimidazol-4(5)-yl]ethane-1,1-diphosphonic acid or a salt thereof.
22. A process according to claim 1 for the preparation of 2-[2-phenylimidazol-4(5)-yl]ethane-1,1-diphosphonic acid or a salt thereof.
23. A process according to claim 1 for the preparation of 2-(4,5-dimethylimidazol-1-yl)-1-hydroxyethane-1,1-diphosphonic acid or a salt thereof.
24. A process according to claim 1 for the preparation of 2-(2-methylimidazol-1-yl)-1-hydroxyethane-1,1-diphosphonic acid or a salt thereof.
25. A process for the preparation of a pharmaceutical composition, which comprises mixing a compound obtainable according to any one of claims 1 to 24 with conventional pharmaceutical excipients.

Revendications

Revendications pour les Etats contractants suivants : AT, BE, CH, DE, FR, GB, IT, LI, LU, NL, SE

1. Acides alcane-diphosphoniques substitués, en particulier acides hétéroaryalcano-diphosphoniques de formule



dans laquelle R₁ représente un groupe imidazolyle, 2H-1,2,3-, 1H-1,2,4- ou 4H-1,2,4-triazolyle, tétrazolyle, oxazolyle, isoxazolyle, oxadiazolyle, thiazolyle ou thiadiazolyle, qui est non substitué ou mono- ou di-substitué sur des carbones par des groupes alkyle inférieurs, par des groupes alcoxy inférieurs, par des groupes phényle qui peuvent eux-mêmes être mono- ou di-substitués par des groupes alkyle inférieurs, alcoxy inférieurs et/ou des halogènes, par des groupes hydroxy, par des groupes di(alkyle inférieur)-amino, par des groupes alkylthio inférieurs et/ou par des halogènes, et substitué sur un atome d'azote substituable par un groupe alkyle inférieur ou phényl-alkyle inférieur qui peut lui-même être mono- ou di-substitué dans la partie phényle par des groupes alkyle inférieurs, alcoxy inférieurs et/ou des halogènes, alk représente un groupe alkylène inférieur et R₂ l'hydrogène, un groupe hydroxy, amino, alkylthio inférieur ou un halogène, les groupes qualifiés d'"inférieurs" contenant jusqu'à 7 atomes de carbone inclus, avec les restrictions suivantes : R₁ ne peut représenter un groupe imidazole-4-yle, 2-méthylthiazole-4-yle, 2-méthylthiazole-5-yle et 1,2,5-thiadiazole-4-yle lorsque R₂ représente l'hydrogène, R₁ ne peut représenter un groupe imidazole-2-yle, 5(4)-méthyl-imidazole-4(5)-yle, 2H-1,2,3-triazole-4-yle, 1H-1,2,4-triazole-1-yle, 1H-1,2,4-triazole-3-yle, 5-éthoxy-, 5-éthoxy-2-méthyl-, 2-chloro-, 5-méthoxy- et 2,5-diméthyl-oxazole-4-yle, 3-méthyl- et 3-phénylisoxazole-5-yle, 3-méthyl-1,2,5-oxadiazole-4-yle, 2-méthyl-1,3,4-oxadiazole-5-yle, 3-phényl-1,2,4-oxadiazole-5-yle, 2-chloro- et 2-méthylthiazole-5-yle, 1,2,3- et 1,2,5-thiadiazole-4-yle, 1,2,3-thiadiazole-5-yle, 4-méthyl-1,2,3-thiadiazole-5-yle et 3-méthyl- et 3-phényl-1,2,4-thiadiazole-5-yle lorsque R₂ représente un groupe hydroxy, et R₁ ne peut représenter un groupe imidazole-4-yle lorsque R₂ représente un groupe amino ou diméthylamino, et leurs sels.

2. Composés de formule I dans laquelle R₁ représente un groupe imidazolyle, 2H-1,2,3- ou 4H-1,2,4-triazolyle, tétrazolyle, oxazolyle, isoxazolyle, oxadiazolyle, thiazolyle ou thiadiazolyle non substitué ou mono- ou di-substitué sur des carbones par des groupes alkyle inférieurs, alcoxy inférieurs, phényle lui-même non substitué ou mono- ou di-substitué par des groupes alkyle inférieurs, alcoxy inférieurs et/ou des halogènes, des groupes hydroxy, di-(alkyle inférieur)-amino, alkylthio inférieur et/ou des halogènes, et/ou substitué sur un atome d'azote substituable par un groupe alkyle inférieur ou phényl-alkyle

inférieur lui-même non substitué ou mono- ou di-substitué par des groupes alkyle inférieurs, alcoxy inférieurs et/ou des halogènes, et R₂ représente l'hydrogène, un groupe hydroxy, amino, alkylthio inférieur ou un halogène, et leurs sels.

- 5 3. Composés de formule I dans laquelle R₁ représente un groupe imidazolyle, 4H-1,2,4-triazole-4-yle ou thiazolyle non substitué ou mono- ou di-substitué sur des carbones par des groupes alkyle en C 1-C 4, alcoxy en C 1-C 4, phényle, hydroxy, di-(alkyle en C 1-C 4)-amino, alkylthio en C 1-C 4 et/ou des halogènes de numéro atomique allant jusqu'à 35 inclus, et/ou substitué sur l'azote par des groupes alkyle en C 1-C 4 ou phényl-alkyle en C 1-C 4, et R₂ représente un groupe hydroxy, l'hydrogène ou un groupe amino, et leurs sels.
- 10 4. Composés de formule I dans laquelle R₁ représente un groupe imidazole-2- ou -4-yle non substitué ou substitué sur le carbone par un groupe phényle ou sur l'azote ou le carbone par un groupe alkyle en C 1-C 4, un groupe thiazolyle non substitué ou un groupe 1H-1,2,4-triazolyle non substitué ou substitué à l'azote par un groupe alkyle en C 1-C 4, et R₂ représente un groupe hydroxy ou l'hydrogène, et leurs sels.
- 15 5. Composés selon la revendication 1, dans lesquels R₁ représente un groupe imidazole-1-yle, 2-, 4- ou 5-(alkyle en C 1-C 4)-imidazole-1-yle, 3-(alkyle en C 1-C 4)-1H-1,2,4-triazole-1-yle, 4H-triazole-4-yle, 3-(alkyle en C 1-C 4)-4H-1,2,4-triazole-4-yle ou 1H-tétrazole-1-yle, et alk et R₂ ont les significations indiquées dans la revendication 1, et leurs sels.
- 20 6. Composés de formule I dans laquelle R₁ représente un groupe imidazole-1-yle, 4H-1,2,4-triazole-4-yle ou tétrazole-1-yle non substitué ou substitué sur le carbone par un groupe phényle ou alkyle en C 1-C 4, et R₂ représente un groupe hydroxy ou l'hydrogène, et leurs sels.
- 25 7. L'acide 2-(1-méthylimidazole-2-yl)-1-hydroxyéthane-1,1-diphosphonique ou l'un de ses sels.
8. L'acide 2-(1-benzylimidazole-2-yl)-1-hydroxyéthane-1,1-diphosphonique ou l'un de ses sels.
- 30 9. L'acide 2-(1-méthylimidazole-4-yl)-1-hydroxyéthane-1,1-diphosphonique ou l'un de ses sels.
10. L'acide 1-amino-2-(1-méthylimidazole-4-yl)-éthane-1,1-diphosphonique ou l'un de ses sels.
- 35 11. L'acide 1-amino-2-(1-benzylimidazole-4-yl)-éthane-1,1-diphosphonique ou l'un de ses sels.
12. L'acide 2-(1-méthylimidazole-2-yl)-éthane-1,1-diphosphonique ou l'un de ses sels.
13. L'acide 2-(1-benzylimidazole-2-yl)-éthane-1,1-diphosphonique ou l'un de ses sels.
- 40 14. L'acide 2-(imidazole-1-yl)-1-hydroxyéthane-1,1-diphosphonique ou l'un de ses sels.
15. L'acide 2-(imidazole-1-yl)-éthane-1,1-diphosphonique ou l'un de ses sels.
- 45 16. L'acide 2-(4H-1,2,4-triazole-4-yl)-1-hydroxyéthane-1,1-diphosphonique ou l'un de ses sels.
17. L'acide 2-(thiazole-2-yl)-éthane-1,1-diphosphonique ou l'un de ses sels.
18. L'acide 2-(imidazole-2-yl)-éthane-1,1-diphosphonique ou l'un de ses sels.
- 50 19. L'acide 2-[2-méthylimidazole-4(5)-yl]-éthane-1,1-diphosphonique ou l'un de ses sels.
20. L'acide 2-[2-phénylimidazole-4(5)-yl]-éthane-1,1-diphosphonique ou l'un de ses sels.
- 55 21. L'acide 2-(4,5-diméthylimidazole-1-yl)-1-hydroxyéthane-1,1-diphosphonique ou l'un de ses sels.
22. L'acide 2-(2-méthylimidazole-1-yl)-1-hydroxyéthane-1,1-diphosphonique ou l'un de ses sels.

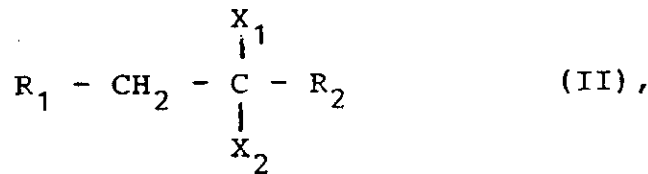
23. Un composé selon l'une des revendications 1, 4, 5 et 17 à 22 pour l'utilisation dans un procédé pour le traitement thérapeutique de l'organisme humain ou animal, par exemple en tant qu'agent régulateur du métabolisme du calcium et/ou agent anti-arthritique.

5 24. Un composé selon l'une des revendications 2, 3 et 6 à 16 pour l'utilisation dans un procédé pour le traitement thérapeutique de l'organisme humain ou animal, par exemple en tant qu'agent régulateur du métabolisme du calcium et/ou en tant qu'agent anti-arthritique.

10 25. Compositions pharmaceutiques contenant un composé selon l'une des revendications 1, 4, 5 et 17 à 23 avec des produits auxiliaires pharmaceutiques usuels.

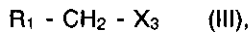
26. Compositions pharmaceutiques contenant un composé selon l'une des revendications 2, 3, 6 à 16 et 24.

15 27. Procédé de préparation des composés de la revendication 1 et de leurs sels, caractérisé en ce que
a) dans un composé éventuellement protégé transitoirement sur un atome d'azote substituable du groupe R₁, et répondant à la formule



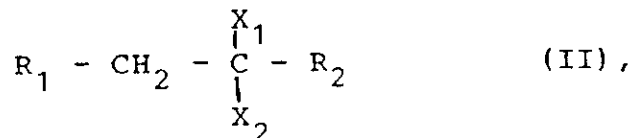
20 dans laquelle X₁ représente un groupe phosphono ayant subi une modification fonctionnelle et X₂ un groupe phosphono libre ou ayant subi une modification fonctionnelle, on convertit X₁ et le cas échéant X₂ en le groupe phosphono libre, ou bien

30 b) on fait réagir un composé éventuellement protégé transitoirement sur un atome d'azote substituable du groupe R₁, et répondant à la formule



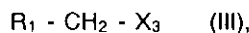
35 dans laquelle X₃ représente un groupe carboxy, carbamyle, iminoéther, iminoester ou cyano, avec l'acide phosphoreux et le trichlorure de phosphore : partant de composés de formule IV dans laquelle X₃ représente un groupe carbamyle, iminoéther, iminoester, cyano, on obtient, au traitement par hydrolyse, des composés de formule I dans laquelle R₂ représente un groupe amino, et si on le désire, on convertit un composé ainsi obtenu en un autre composé de formule I et/ou un composé
40 obtenu à l'état libre en un sel ou un sel ainsi obtenu en le composé libre ou en un autre sel.

28. Procédé selon la revendication 27 caractérisé en ce que
a) dans un composé de formule



55 dans laquelle X₁ représente un groupe phosphono ayant subi une modification fonctionnelle et X₂ un groupe phosphono libre ou ayant subi une modification fonctionnelle, on convertit X₁ et le cas échéant X₂ en le groupe phosphono libre, ou bien

b) on fait réagir un composé de formule

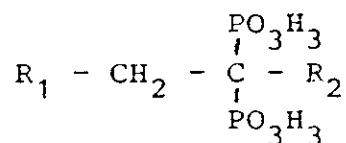


dans laquelle X_3 représente un groupe carboxy ou cyano, avec l'acide phosphoreux et le trichlorure de phosphore : partant de composés de formule III dans laquelle X_3 représente un groupe cyano, le traitement par hydrolyse donne des composés de formule I dans laquelle R_2 représente un groupe amino, et si on le désire, on convertit un composé ainsi obtenu en un autre composé de formule I et/ou un composé obtenu à l'état libre en un sel ou un sel ainsi obtenu en le composé libre ou en un autre sel.

29. Utilisation d'un composé selon l'une des revendications 1 à 22 pour la préparation d'un médicament approprié au traitement des maladies du métabolisme du calcium.

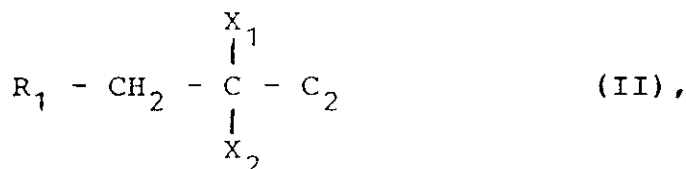
Revendications pour les Etats contractants suivants : ES, GR

1. Procédé de préparation d'acides alcane-diphosphoniques, en particulier d'acides hétéroaryalcanediphosphoniques de formule



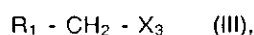
dans laquelle R_1 représente un groupe imidazolyle, 2H-1,2,3-, 1H-1,2,4- ou 4H-1,2,4-triazolyle, tétrazolyle, oxazolyle, isoxazolyle, oxadiazolyle, thiazolyle ou thiadiazolyle, qui peut être non substitué ou mono- ou di-substitué sur des carbones par des groupes alkyle inférieurs, par des groupes alcoxy inférieurs, par des groupes phényle eux-mêmes éventuellement mono- ou di-substitués par des groupes alkyle inférieurs, alcoxy inférieurs et/ou des halogènes, par des groupes hydroxy, par des groupes di-(alkyle inférieur)-amino, par des groupes alkylthio inférieurs et/ou par des halogènes, et substitué sur un atome d'azote substituable par un groupe alkyle inférieur ou par un groupe phényl-alkyle inférieur lui-même éventuellement mono- ou di-substitué dans la partie phényle par des groupes alkyle inférieurs, alcoxy inférieurs et/ou des halogènes, et R_2 représente l'hydrogène, un groupe hydroxy, amino, alkylthio inférieur ou un halogène, avec les restrictions suivantes : R_1 ne peut représenter un groupe imidazole-4-yle, 2-méthylthiazolyle-4-yle, 2-méthylthiazole-5-yle et 1,2,5-thiadiazole-4-yle lorsque R_2 représente l'hydrogène, R_1 ne peut représenter un groupe imidazole-2-yle, 5(4)-méthylimidazole-4(5)-yle, 2H-1,2,3-triazole-4-yle, 1H-1,2,4-triazole-1-yle, 1H-1,2,4-triazole-3-yle, 5-éthoxy-, 5-éthoxy-2-méthyl-, 2-chloro-, 5-méthoxy- et 2,5-diméthylloxazole-4-yle, 3-méthyl- et 3-phényl-isoxazole-5-yle, 3-méthyl-1,2,5-oxadiazole-4-yle, 2-méthyl-1,3,4-oxadiazole-5-yle, 3-phényl-1,2,4-oxadiazole-5-yle, 2-chloro- et 2-méthyl-thiazole-5-yle, 1,2,3- et 1,2,5-thiadiazole-4-yle, 1,2,3-thiadiazole-5-yle, 4-méthyl-1,2,3-thiadiazole-5-yle et 3-méthyl- et 3-phényl-1,2,4-thiadiazole-5-yle lorsque R_2 représente un groupe hydroxy, et R_1 ne peut représenter un groupe imidazole-4-yle lorsque R_2 représente un groupe amino ou diméthylamino, et de leurs sels, caractérisé en ce que

a) dans un composé éventuellement protégé transitoirement sur un atome d'azote substituable du groupe R_1 , et répondant à la formule



dans laquelle X_1 représente un groupe phosphono ayant subi une modification fonctionnelle et X_2 un groupe phosphono libre ou ayant subi une modification fonctionnelle, on convertit X_1 et le cas échéant X_2 en groupe phosphono libre, ou bien

b) on fait réagir un composé éventuellement protégé transitoirement sur un atome d'azote substituable du groupe R_1 , et répondant à la formule



dans laquelle X_3 représente un groupe carboxy, carbamyle, iminoéther, iminoester ou cyano, avec l'acide phosphoreux et le trichlorure de phosphore : partant de composés de formule IV dans laquelle X_3 représente un groupe carbamyle, iminoéther, iminoester, cyano, on obtient au traitement par hydrolyse des composés de formule I dans laquelle R_2 représente un groupe amino, et si on le désire, on convertit un composé ainsi obtenu en un autre composé de formule I et/ou un composé obtenu à l'état libre en un sel ou un sel obtenu en le composé libre ou en un autre sel.

2. Procédé selon la revendication 1, pour la préparation de composés de formule I dans laquelle R_1 représente un groupe imidazolyle, 2H-1,2,3- ou 4H-1,2,4-triazolyle, tétrazolyle, oxazolyle, isoxazolyle, oxadiazolyle, thiazolyle ou thiadiazolyle non substitué ou mono- ou di-substitué sur des carbones par des groupes alkyle inférieurs, alcoxy inférieurs, phényle eux-mêmes non substitués ou mono- ou di-substitués par des groupes alkyle inférieurs, alcoxy inférieurs et/ou des halogènes, des groupes hydroxy, di-(alkyle inférieur)-amino, alkylthio inférieurs et/ou des halogènes, et/ou substitué sur un atome d'azote substituable par un groupe alkyle inférieur ou un groupe phényl-alkyle inférieur lui-même non substitué ou mono- ou di-substitué par des groupes alkyle inférieurs, alcoxy inférieurs et/ou des halogènes, et R_2 représente l'hydrogène, un groupe hydroxy, amino, alkylthio inférieur ou un halogène, et de leurs sels.
3. Procédé selon la revendication 1 pour la préparation de composés de formule I dans laquelle R_1 représente un groupe imidazolyle, 4H-1,2,4-triazolyle ou thiazolyle non substitué ou mono- ou di-substitué sur des carbones par des groupes alkyle en C 1-C 4, alcoxy en C 1-C 4, phényle, hydroxy, di-(alkyle en C 1-C 4)-amino, alkylthio en C 1-C 4 et/ou des halogènes de numéro atomique allant jusqu'à 35 inclus et/ou substitué à l'azote par un groupe alkyle en C 1-C 4 ou phényl-alkyle en C 1-C 4, et R_2 représente un groupe hydroxy, l'hydrogène ou un groupe amino, et de leurs sels.
4. Procédé selon la revendication 1 pour la préparation de composés de formule I dans laquelle R_1 représente un groupe imidazole-2- ou -4-yle non substitué ou substitué sur le carbone par un groupe phényle ou substitué sur le carbone ou l'azote par un groupe alkyle en C 1-C 4, un groupe thiazolyle non substitué ou un groupe 1H-1,2,4-triazolyle non substitué ou substitué à l'azote par un groupe alkyle en C 1-C 4, et R_2 représente un groupe hydroxy ou, en second lieu, l'hydrogène, et de leurs sels.
5. Procédé selon la revendication 1, pour la préparation de composés de formule I dans laquelle R_1 représente un groupe imidazole-1-yle, 1H-1,2,4-triazole-1-yle, 4H-1,2,4-triazole-4-yle, ou tétrazole-1-yle non substitué ou substitué sur des carbones par des groupes phényle ou alkyle en C 1-C 4, et R_2 représente un groupe hydroxy ou, en second lieu, l'hydrogène, et de leurs sels.
6. Procédé selon la revendication 1, pour la préparation de composés de formule I dans laquelle R_1 représente un groupe imidazole-1-yle, 2-, 4- ou 5-(alkyle en C 1-C 4)-imidazole-1-yle, 3-(alkyle en C 1-C 4)-1H-1,2,4-triazole-1-yle, 4H-triazole-4-yle, 3-(alkyle en C 1-C 4)-4H-1,2,4-triazole-4-yle ou 1H-tétrazole-1-yle, et alk et R_2 ont les significations indiquées dans la revendication 1, et de leurs sels.
7. Procédé selon la revendication 1 pour la préparation des composés de formule I dans laquelle R_1 représente un groupe imidazole non substitué ou substitué par des groupes alkyle en C 1-C 4 et R_2 représente un groupe hydroxy ou l'hydrogène et de leurs sels.
8. Procédé selon la revendication 1, pour la préparation de l'acide 2-(1-méthylimidazole-2-yl)-1-hydroxyéthane-1,1-diphosphonique ou de l'un de ses sels.
9. Procédé selon la revendication 1, pour la préparation de l'acide 2-(1-benzylimidazole-2-yl)-1-hydroxyéthane-1,1-diphosphonique ou de l'un de ses sels.
10. Procédé selon la revendication 1, pour la préparation de l'acide 2-(1-méthylimidazole-4-yl)-1-hydroxyéthane-1,1-diphosphonique ou de l'un de ses sels.
11. Procédé selon la revendication 1, pour la préparation de l'acide 1-amino-2-(1-méthylimidazole-4-yl)-éthane-1,1-diphosphonique ou de l'un de ses sels.

12. Procédé selon la revendication 1, pour la préparation de l'acide 1-amino-2-(1-benzylimidazole-4-yl)-
éthane-1,1-diphosphonique ou de l'un de ses sels.
13. Procédé selon la revendication 1, pour la préparation de l'acide 2-(1-méthylimidazole-2-yl)-éthane-1,1-
5 diphosphonique ou de l'un de ses sels.
14. Procédé selon la revendication 1, pour la préparation de l'acide 2-(1-benzylimidazole-2-yl)-éthane-1,1-
diphosphonique ou de l'un de ses sels.
- 10 15. Procédé selon la revendication 1, pour la préparation de l'acide 2-(imidazole-1-yl)-1-hydroxyéthane-1,1-
diphosphonique ou de l'un de ses sels.
16. Procédé selon la revendication 1, pour la préparation de l'acide 2-(imidazole-1-yl)-éthane-1,1-diphos-
phonique ou de l'un de ses sels.
17. Procédé selon la revendication 1, pour la préparation de l'acide 2-(thiazole-2-yl)-éthane-1,1-diphospho-
15 nique ou de l'un de ses sels.
18. Procédé selon la revendication 1, pour la préparation de l'acide 2-(4H-1,2,4-triazole-4-yl)-1-
20 hydroxyéthane-1,1-diphosphonique ou de l'un de ses sels.
19. Procédé selon la revendication 1, pour la préparation de l'acide 2-(imidazole-2-yl)-éthane-1,1-diphos-
phonique ou de l'un de ses sels.
- 20 20. Procédé selon la revendication 1, pour la préparation de l'acide 2-(1-méthyl-1H-1,2,4-triazole-5-yl)-
éthane-1,1-diphosphonique ou de l'un de ses sels.
21. Procédé selon la revendication 1, pour la préparation de l'acide 2-[2-méthylimidazole-4(5)-yl]-éthane-
1,1-diphosphonique ou de l'un de ses sels.
22. Procédé selon la revendication 1, pour la préparation de l'acide 2-[2-phénylimidazole-4(5)-yl]-éthane-
1,1-diphosphonique ou de l'un de ses sels.
23. Procédé selon la revendication 1, pour la préparation de l'acide 2-(4,5-diméthylimidazole-1-yl)-1-
35 hydroxyéthane-1,1-diphosphonique ou de l'un de ses sels.
24. Procédé selon la revendication 1, pour la préparation de l'acide 2-(2-méthylimidazole-1-yl)-1-
hydroxyéthane-1,1-diphosphonique ou de l'un de ses sels.
- 40 25. Procédé de préparation de compositions pharmaceutiques, caractérisé en ce que l'on mélange un
composé obtenu selon l'une des revendications 1 à 24 avec des produits auxiliaires pharmaceutiques
usuels.

45

50

55

Your reference

4-16180/-

Notes

Please type, or write in dark ink using CAPITAL letters.

A prescribed fee is payable with this form. For details, please contact the Patent Office (telephone 071-829 6910).

Paragraph 1 of Schedule 4 to the Patents Rules 1990 governs the completion and filing of this form.

This form must be filed in duplicate and must be accompanied by a translation into English, in duplicate, of:

- the whole description
- those claims appropriate to the UK (in the language of the proceedings)

including all drawings, whether or not these contain any textual matter but excluding the front page which contains bibliographic information. The translation must be verified to the satisfaction of the Comptroller as corresponding to the original text.



**The
Patent
Office**

Filing of translation of European Patent (UK) under Section 77(6)(a)

Form 54/77

Patents Act 1977

1 European Patent number

- 1 Please give the European Patent number:

275821

2 Proprietor's details

- 2 Please give the full name(s) and address(es) of the proprietor(s) of the European Patent (UK):

Name Ciba-Geigy AG

Address Klybeckstrasse 141
CH-4002 Basle
Switzerland

Postcode

ADP number
(if known):

3 European Patent Bulletin date

- 3 Please give the date on which the mention of the grant of the European Patent (UK) was published in the European Patent Bulletin or, if it has not yet been published, the date on which it will be published:

Date 26/02/92

(day month year)

Please turn over →

027

④ Agent's details

4 Please give name of agent (if any):

T. Sharman

⑤ An address for service in the United Kingdom must be supplied.

⑤ Address for service

5 Please give a name and address in the United Kingdom to which all correspondence will be sent:

Name Ciba-Geigy PLC

Address Patent Department
Central Research
Hulley Road
Macclesfield
Cheshire

Postcode SK10 2NX

ADP number
(if known)

Signature

Please sign here →

Signed



Date

20

(day

5

month

92

year)

Reminder

Have you attached:

one duplicate copy of this form?

two copies of the translation (verified to the satisfaction of the Comptroller)?

any continuation sheets (if appropriate)?

IN THE MATTER OF
European Patent (UK) No. 0 275 821

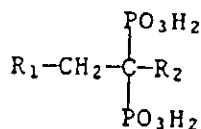
I, MOIRA ANN DLUGOSZ, B.A., of the Manor House, Rowde,
Devizes, Wiltshire, do hereby declare that the following
is a true translation in part made by me and in part
compared by me, and for which I accept responsibility, of
the Specification of European Patent No. 0 275 821.

Dated this *14th* day of *May* 1992.



M.A. DLUGOSZ

The invention relates to novel substituted alkanediphosphonic acids, especially heteroarylalkanediphosphonic acids of the formula



wherein R_1 is an imidazolyl, 2H-1,2,3-, 1H-1,2,4- or 4H-1,2,4-triazolyl, tetrazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, oxadiazolyl, thiazolyl or thiadiazolyl radical which is unsubstituted or C-mono- or di-substituted by lower alkyl, by lower alkoxy, by phenyl which may in turn be mono- or di-substituted by lower alkyl, lower alkoxy and/or halogen, by hydroxy, by di-lower alkylamino, by lower alkylthio and/or by halogen and is N-substituted at a substitutable N-atom by lower alkyl or by phenyl-lower alkyl which may in turn be mono- or di-substituted in the phenyl moiety by lower alkyl, lower alkoxy and/or halogen, alk is lower alkylene, and R_2 is hydrogen, hydroxy, amino, lower alkylthio or halogen, lower radicals having up to and including 7 C-atoms, with the provisos that R_1 is other than imidazol-4-yl, 2-methylthiazol-4-yl, 2-methylthiazol-5-yl and 1,2,5-thiadiazol-4-yl when R_2 is hydrogen, that R_1 is other than imidazol-2-yl, 5(4)-methylimidazol-4(5)-yl, 2H-1,2,3-triazol-4-yl, 1H-1,2,4-triazol-1-yl, 1H-1,2,4-triazol-3-yl, 5-ethoxy-, 5-ethoxy-2-methyl-, 2-chloro-, 5-methoxy- and 2,5-dimethyl-oxazol-4-yl, 3-methyl- and 3-phenyl-isoxazol-5-yl, 3-methyl-1,2,5-oxadiazol-4-yl, 2-methyl-1,3,4-oxadiazol-5-yl, 3-phenyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl, 2-chloro- and 2-methyl-thiazol-5-yl, 1,2,3- and 1,2,5-thiadiazol-4-yl, 1,2,3-thiadiazol-5-yl, 4-methyl-1,2,3-thiadiazol-5-yl and 3-methyl- and 3-phenyl-1,2,4-thiadiazol-5-yl when R_2 is hydroxy, and that R_1 is other than imidazol-4-yl when R_2 is amino or dimethylamino, and to salts thereof, to a process for the preparation of the compounds according to

the invention, to pharmaceutical compositions contain them, and to the use thereof as active ingredients in medicaments.

Imidazolyl is, for example, imidazol-1-yl, -2-yl or -4-yl; thiazolyl is, for example, thiazol-2-yl or -4-yl; oxazolyl is, for example, oxazol-2-yl or -4-yl; isoxazolyl is, for example, isoxazol-3-yl or -4-yl; triazolyl is, for example, 1H-1,2,4-triazol-1-yl, 4H-1,2,4-triazol-3-yl or -4-yl or 2H-1,2,3-triazol-4-yl; tetrazolyl is, for example, tetrazol-5-yl; thiadiazolyl is, for example, 1,2,5-thiadiazol-3-yl; and oxadiazolyl is, for example, 1,3,4-oxadiazol-2-yl. The radicals mentioned may contain one or two identical or different substituent(s) selected from those mentioned at the beginning. Radicals R_1 that are unsubstituted or substituted as indicated are, for example, imidazol-2-yl or -4-yl radicals which are unsubstituted or C-substituted by phenyl which is unsubstituted* or substituted as indicated, or which are C- or N-substituted by C_1-C_4 alkyl, such as methyl, for example imidazol-2-yl, 1- C_1-C_4 alkylimidazol-2-yl, such as 1-methylimidazol-2-yl, or 2- or 5- C_1-C_4 alkylimidazol-4-yl, such as 2- or 5-methylimidazol-4-yl, unsubstituted thiazolyl radicals, for example thiazol-2-yl, or 1H-1,2,4-triazolyl radicals which are unsubstituted or substituted by C_1-C_4 alkyl, such as methyl, for example 1- C_1-C_4 alkyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl, such as 1-methyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl, or imidazol-1-yl, pyrazol-1-yl, 1H-1,2,4-triazol-1-yl, 4H-1,2,4-triazol-4-yl or tetrazol-1-yl radicals which are unsubstituted or C-substituted by phenyl which is unsubstituted or substituted as indicated or by C_1-C_4 alkyl, such as methyl, for example imidazol-1-yl, 2-, 4- or 5- C_1-C_4 alkylimidazol-1-yl, such as 2-, 4-

*Translator's note: It is assumed that the expression "im Phenylteil", which would result in "unsubstituted in the phenyl moiety", is redundant.

or 5-methylimidazol-1-yl, pyrazol-1-yl, 3- or 4-C₁-C₄-alkylpyrazol-1-yl, such as 3- or 4-methylpyrazol-1-yl, 1H-1,2,4-tetrazol-1-yl, 3-C₁-C₄alkyl-1H-1,2,4-triazol-1-yl, such as 3-methyl-1H-1,2,4-triazol-1-yl, 4H-1,2,4-triazol-4-yl, 3-C₁-C₄alkyl-4H-1,2,4-triazol-4-yl, such as 3-methyl-4H-1,2,4-triazol-4-yl, or 1H-tetrazol-1-yl.

Hereinbelow, there is to be understood by lower radicals and compounds, for example, those containing up to and including 7, especially up to and including 4, C-atoms. In addition, the general terms have, for example, the following meanings:

Lower alkyl is, for example, C₁-C₄alkyl, such as methyl, ethyl, propyl or butyl, or also iso-, sec- or tert-butyl, but may also be a C₅-C₇alkyl group, such as a pentyl, hexyl or heptyl group.

Phenyl-lower alkyl is, for example, phenyl-C₁-C₄alkyl, especially 1-phenyl-C₁-C₄alkyl, such as benzyl.

Lower alkoxy is, for example, C₁-C₄alkoxy, such as methoxy, ethoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy, isobutoxy, sec-butoxy or tert-butoxy.

Di-lower alkylamino is, for example, di-C₁-C₄alkylamino, such as dimethylamino, diethylamino, N-ethyl-N-methylamino, dipropylamino, N-methyl-N-propylamino or dibutylamino.

Lower alkylthio is, for example, C₁-C₄alkylthio, such as methylthio, ethylthio, propylthio or butylthio, or also iso-, sec- or tert-butylthio.

Halogen is, for example, halogen having an atomic number of up to and including 35, such as fluorine, chlorine or

bromine.

Salts of compounds of formula I are especially the salts thereof with pharmaceutically acceptable bases, such as non-toxic metal salts derived from metals of groups Ia, Ib, IIa and IIb, for example alkali metal salts, especially sodium or potassium salts, alkaline earth metal salts, especially calcium or magnesium salts, copper, aluminium or zinc salts, or ammonium salts with ammonia or organic amines or quaternary ammonium bases, such as free or C-hydroxylated aliphatic amines, especially mono-, di- or tri-lower alkylamines, for example methyl-, ethyl-, dimethyl- or diethyl-amine, mono-, di- or tri-(hydroxy-lower alkyl)-amines, such as ethanol-, di-ethanol- or triethanol-amine, tris(hydroxymethyl)aminomethane or 2-hydroxy-tert-butylamine, or N-(hydroxy-lower alkyl)-N,N-di-lower alkylamines or N-(polyhydroxy-lower alkyl)-N-lower alkylamines, such as 2-(dimethylamino)-ethanol or D-glucamine, or quaternary aliphatic ammonium hydroxides, for example tetrabutylammonium hydroxide.

It should also be mentioned in this connection that the compounds of formula I may also be in the form of internal salts, provided the group R_1 is sufficiently basic. These compounds can accordingly be converted into the corresponding acid addition salts by treatment with a strong protic acid, such as a hydrohalic acid, sulfuric acid, sulfonic acid, for example methanesulfonic acid or p-toluenesulfonic acid, or sulfamic acid, for example N-cyclohexylsulfamic acid.

The compounds of formula I and salts thereof have valuable pharmacological properties. In particular, they exhibit a pronounced regulatory action on the calcium metabolism of warm-blooded animals. In particular, they effect pronounced inhibition of bone resorption in rats,

as can be demonstrated both in the experimental procedure described in *Acta. Endocrinol.* 78, 613-24 (1975) by means of the PTH-induced increase in the serum calcium level after subcutaneous administration of doses of from approximately 0.01 to approximately 1.0 mg/kg, and in the TPTX (thyroparathyroidectomised) rat model by means of the experimental hypercalcaemia, induced by vitamin D₃, after the administration of doses of approximately from 0.0003 to 1.0 mg s.c.. The tumour hypercalcaemia induced by Walker-256-tumours is likewise inhibited after peroral administration of from approximately 1.0 to approximately 100 mg/kg. In addition, when administered subcutaneously in doses of approximately from 0.001 to 1.0 mg/kg in the experimental procedure according to Newbould, *Brit. J. Pharmacology* 21, 127 (1963) and according to Kaibara *et al.*, *J. Exp. Med.* 159, 1388-96 (1984), they exhibit a marked inhibition of the progression of chronic arthritic processes in rats with adjuvant arthritis. They are therefore eminently suitable as active ingredients in medicaments for the treatment of diseases associated with disorders of the calcium metabolism, for example inflammatory processes in joints, degenerative processes in articular cartilage, of osteoporosis, periodontitis, hyperparathyroidism and of calcium deposits in blood vessels or on prosthetic implants. Favourable results are also achieved both in diseases in which an anomalous deposition of sparingly soluble calcium salts is to be observed, such as those from the among the forms of arthritis, for example ankylosing spondylitis, neuritis, bursitis, periodontitis and tendinitis, fibrodysplasia, osteoarthrosis and arteriosclerosis, and in those diseases in which an anomalous degeneration of hard body tissue is the principal symptom, such as hereditary hypophosphatasia, degenerative processes in articular cartilage, osteoporoses of various origins, Paget's disease and osteodystrophia fibrosa, and also in osteo-

lytic processes induced by tumours.

There were already known from DE-A-3 203 307 and EP-A-84 822 1-hydroxy-2-(pyrazol-3-yl)-ethane-1,1-diphosphonic acids substituted in the 1,4-position of the pyrazole moiety by unsubstituted or substituted phenyl radicals and, from EP-A-170 228, C₃-C₉alkane-1,1-diphosphonic acids substituted in the ω -position by an imidazole, oxazole or isoxazole radical and unsubstituted or substituted in the 1-position by hydroxy, amino or lower alkylamino, which compounds have a regulatory action on the calcium metabolism. In addition, EP-A-258 618, which was not prior-published, describes alkanediphosphonic acids substituted in the ω -position by a heteroaromatic radical and unsubstituted or substituted in the 1-position by hydroxy, amino or lower alkylamino, which have similar properties.

The invention relates especially to compounds of formula I wherein R₁ is an imidazolyl, 2H-1,2,3-triazolyl or 4H-1,2,4-triazolyl, tetrazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, oxadiazolyl, thiazolyl or thiadiazolyl radical which is unsubstituted or C-mono- or di-substituted by lower alkyl, lower alkoxy, phenyl which is unsubstituted or mono- or di-substituted by lower alkyl, lower alkoxy and/or halogen, hydroxy, di-lower alkylamino, lower alkylthio and/or halogen, and/or is N-substituted at a substitutable N-atom by lower alkyl or phenyl-lower alkyl which is unsubstituted or mono- or di-substituted by lower alkyl, lower alkoxy and/or halogen, and R₂ is hydrogen, hydroxy, amino, lower alkylthio or halogen, and salts thereof, especially internal salts thereof and pharmaceutically acceptable salts thereof with bases.

The invention preferably relates, on the one hand, to compounds of formula I wherein R₁ is an imidazol-2-yl or

imidazol-4-yl radical which is unsubstituted or C-substituted by phenyl or C- or N-substituted by C₁-C₄alkyl, such as methyl, for example imidazol-2-yl, 1-C₁-C₄alkylimidazol-2-yl, such as 1-methylimidazol-2-yl, or 2- or 5-C₁-C₄alkylimidazol-4-yl, such as 2- or 5-methylimidazol-4-yl, or is a 1H-1,2,4-triazolyl radical which is unsubstituted or substituted by C₁-C₄alkyl, such as methyl, and R₂ is hydroxy or, less preferably, hydrogen, and salts thereof, especially pharmaceutically acceptable salts thereof.

The invention preferably relates, on the other hand, to compounds of formula I wherein R₁ is 2-, 4- or 5-C₁-C₄alkylimidazol-1-yl, such as 2-, 4- or 5-methylimidazol-1-yl, 3-C₁-C₄alkyl-1H-1,2,4-triazol-1-yl, such as 3-methyl-1H-1,2,4-triazol-1-yl, 4H-1,2,4-triazol-4-yl, 3-C₁-C₄alkyl-4H-1,2,4-triazol-4-yl, such as 3-methyl-4H-1,2,4-triazol-4-yl, or 1H-tetrazol-1-yl, and R₂ is hydroxy or, less preferably, hydrogen, and salts thereof, especially pharmaceutically acceptable salts thereof.

The invention further relates to compounds of formula I wherein R₁ is an imidazolyl, 4H-1,2,4-triazol-4-yl or thiazolyl radical which is unsubstituted or C-mono- or di-substituted by C₁-C₄alkyl, C₁-C₄alkoxy, phenyl, hydroxy, di-C₁-C₄alkylamino, C₁-C₄alkylthio and/or halogen having an atomic number of up to and including 35, and/or is N-substituted by C₁-C₄alkyl or phenyl-C₁-C₄alkyl, and R₂ is hydroxy, hydrogen or amino, and salts thereof.

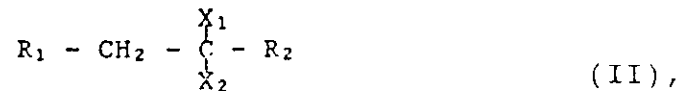
The invention further relates also to the compounds of formula I wherein R₁ is an imidazol-2-yl or imidazol-4-yl radical which is unsubstituted or C-substituted by phenyl or C- or N-substituted by C₁-C₄alkyl, or is an unsubstituted thiazolyl radical or a 1H-1,2,4-triazolyl

radical which is unsubstituted or N-substituted by C₁-C₄alkyl, and R₂ is hydroxy or hydrogen, and salts thereof, and to the compounds according to claim 1 wherein R₁ is imidazol-1-yl, 2-, 4- or 5-C₁-C₄alkylimidazol-1-yl, 3-C₁-C₄alkyl-1H-1,2,4-triazol-1-yl, 4H-triazol-4-yl, 3-C₁-C₄alkyl-4H-1,2,4-triazol-4-yl or 1H-tetrazol-1-yl, and alk and R₂ are as defined in claim 1, and salts thereof.

The invention relates specifically to the compounds of formula I mentioned in the Examples and to salts thereof, especially internal salts thereof and pharmaceutically acceptable salts thereof with bases.

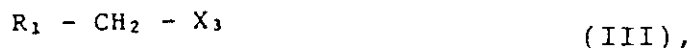
The invention further relates to a process, based on methods known per se, for the preparation of compounds of formula I and salts thereof, which process comprises

a) in a compound of formula



wherein X₁ is a functionally modified phosphono group and X₂ is a free or functionally modified phosphono group, which compound may be temporarily protected at a substitutable N-atom of the radical R₁, converting X₁ and, if appropriate, X₂ into the free phosphono group, or

b) reacting a compound of formula



wherein X₃ is a carboxy, carbamoyl, imino ether, imino ester or cyano group, which compound may be temporarily

protected at a substitutable N-atom of the radical R_1 , with phosphorous acid and phosphorus trichloride, and, where a start is made from a compound of formula III wherein X_3 is a carbamoyl, imino ether, imino ester or cyano group, there is obtained, upon working up by hydrolysis, a compound of formula I wherein R_2 is amino, and, if desired, converting a resultant compound into another compound of formula I and/or a resultant free compound into a salt or a resultant salt into the free compound or into another salt.

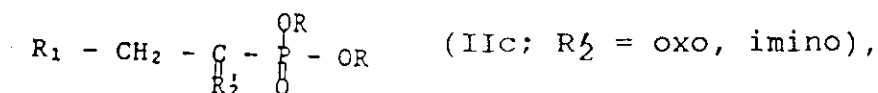
Functionally modified phosphono groups that are to be converted into phosphono according to process variant a) are, for example, in the form of an ester, especially in the form of a diester of formula $-P(=O)(OR)_2$ (IV) wherein OR is, for example, lower alkoxy, or a phenoxy group which is unsubstituted or substituted by lower alkyl, lower alkoxy, halogen, trifluoromethyl and/or by hydroxy.

The conversion of a functionally modified phosphono group into a free phosphono group is effected in conventional manner by hydrolysis, for example in the presence of a mineral acid, such as hydrobromic acid, hydrochloric acid or sulfuric acid, or by reaction with a tri-lower alkyl-halosilane, for example with trimethylchlorosilane in the presence of sodium iodide, or especially with trimethyl-iodosilane or trimethylbromosilane, preferably with cooling, for example in a temperature range of from approximately 0° to approximately 25°C .

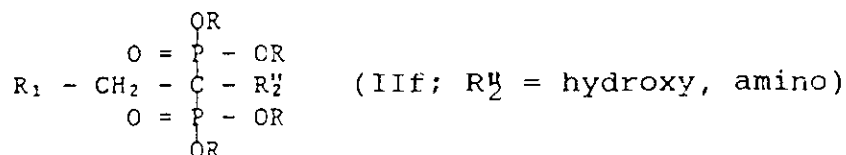
The starting materials of formula II wherein R_2 is hydroxy or amino can be prepared, for example, by reacting a compound of formula



or preferably the nitrile or acid chloride thereof, with a suitable triphosphite of formula $P(OR)_3$ (IIb), wherein R is, for example, lower alkyl, in the presence of a tri-lower alkylamine, for example triethylamine, to give an intermediate, presumably a compound of formula



and subsequently reacting said compound with a diphosphate of formula $H-P(=O)(OR)_2$ (IIId) or $P(OH)(OR)_2$ (IIe), wherein R is, for example, lower alkyl, in the presence of a di-lower alkylamine, for example diethylamine, or of an alkali metal lower alkanolate, for example sodium methanolate, to give the corresponding compound of formula



Compounds of formula IIa are obtained, for example, by converting a suitable compound of formula



with a strong base, for example one of the metal bases mentioned in process variant a), into a carbeniate salt, and reacting said salt with carbon dioxide, or by converting a compound of formula



wherein Y is reactive esterified hydroxy, especially halogen, such as bromine, with an alkali metal cyanide, for example with sodium or potassium cyanide, into the corresponding nitrile (IIg; Y = CN), and hydrolysing the nitrile to the acid, especially under basic conditions.

Starting materials of formula II wherein R₂ is hydrogen are obtained, for example, by reacting a compound of formula



wherein Y is reactive esterified hydroxy, especially halogen, such as bromine, in the presence of a metal base, such as the hydride, an amide or a hydrocarbon compound of an alkali metal, for example sodium hydride, sodium amide, ditrimethylsilyl sodium amide or butyllithium, with a methanediphosphonate, for example of formula



wherein R is, for example, lower alkyl.

Starting materials of formula II wherein the radical R₁ is bonded through a N-atom and R₂ is hydrogen or hydroxy can also be prepared by reacting an appropriate compound of formula



in the presence of a strong metal base, such as an alkali metal hydride or alkaline earth metal hydride, for

example sodium hydride, with a compound of formula



wherein X_1 and X_2 are especially groups of formula IV.

Compounds of formula II wherein R_2 is lower alkylthio or halogen can be prepared, for example, starting from the corresponding compounds of formula II wherein R_2 is hydrogen, by converting these with a strong base, for example one of the metal bases mentioned above, into the carbeniate salt and subsequently reacting said salt with a lower alkylthio donor, for example a di-lower alkyl disulfide or a lower alkanesulfonyl chloride, or with a halogen donor, for example a halogen, for example chlorine or bromine, perchloryl fluoride (FClO_3) or the like.

In starting materials of formula III for process variant b), imino ether and imino ester groups are, for example, those of formula $-\text{C}(=\text{NH})-\text{X}_3$ (III'), wherein X_3 is etherified or esterified hydroxy, such as lower alkoxy, a phenoxy group, lower alkanoyloxy, a benzoyloxy group or a halogen atom, for example chlorine. Compounds of formula III wherein X_3 is one of the mentioned groups III' may also be in the form of salts, such as mineral acid salts, for example hydrohalides.

The reaction of compounds of formula III with phosphorous acid and phosphorus trichloride is carried out in conventional manner, the phosphorous acid component preferably being formed in situ by reacting excess phosphorus trichloride with aqueous phosphoric acid, for example with commercial phosphoric acid having a strength of about 75 % to 95 %, preferably of about 85 %. The reaction is advantageously carried out with heating, for

example to from approximately 70° to approximately 120°C, in a suitable solvent, such as tetrachloroethane, trichloroethane, chlorobenzene, chlorotoluene or paraffin oil, and with working up by hydrolysis.

The starting materials of formula III, if not known, can be prepared, for example, by converting an appropriate compound of formula



with a strong base, for example with one of the metal bases mentioned in process variant a), into the carbeniate salt and reacting said salt with carbon dioxide or with a compound of formula $Y-X_3$ (IIIb) wherein Y is halogen, such as chlorine or bromine, for example with a carbamoyl halide, imino ether halide or, especially, a cyanogen halide, such as cyanogen chloride.

For the temporary protection of the a substitutable N-atom of the radical R_1 there are suitable the customary N-protecting groups and methods of introducing and removing the same, for example di-lower alkoxymethyl groups, such as dimethoxymethyl, which can be removed by treatment with an acid, and 2,2,2-trihaloethoxycarbonyl radicals, such as 2,2,2-triiodo-, 2,2,2-tribromo- or 2,2,2-trichloro-ethoxycarbonyl radicals, which may be removed, for example, by treatment with zinc in acetic acid, α -phenyl-lower alkoxycarbonyl radicals, such as benzyloxycarbonyl or trityl, which can be removed, for example, by catalytic hydrogenation, and lower alkane-sulfonyl groups, such as methanesulfonyl, which can be removed, for example, by treatment with bis(2-methoxyethoxy) sodium aluminium hydride, and also α -phenylalkyl or alkyl groups the removal of which is discussed below.

Compounds of formula I obtained by the process of this invention or by other processes known per se can be converted into other compounds of formula I in a manner known per se.

Thus, for example, compounds of formula I wherein R_2 is amino can be converted by treatment with nitrous acid into the corresponding compounds of formula I wherein R_2 is hydroxy. The treatment with nitrous acid is effected in conventional manner with formation of same in aqueous solution from a salt thereof, for example from sodium nitrite, by treatment with an acid, for example by the action of hydrochloric acid, to form a corresponding unstable diazonium salt, for example diazonium chloride, which splits off nitrogen with the introduction of the α -hydroxy group.

In compounds of formula I wherein the radical R_1 is N-substituted by lower alkyl or by phenyl-lower alkyl which is unsubstituted or substituted by lower alkyl, lower alkoxy and/or by halogen, it is also possible to remove the N-substituent; lower alkyl, for example, by treatment with a haloformate, such as a lower alkyl bromoformate or lower alkyl chloroformate, and subsequent hydrolysis of the resultant carbamate, and α -phenyl-lower alkyl radicals, for example, by hydrogenolysis, for example by treatment with hydrogen in the presence of a hydrogenation catalyst, for example palladium-on-carbon and/or platinum oxide, or by reduction with a metal, for example treatment with an alkali metal in ammonia.

Resulting free compounds of formula I, including the internal salts thereof of formula I, can be converted into basic salts by partial or complete neutralisation with one of the basis mentioned at the beginning. Analogously, it is also possible to convert acid addition

salts into the corresponding free compounds or their internal salts.

Conversely, resulting free compounds of formula I can be converted into acid addition salts of formula I" by treatment with one of the protic acids mentioned at the beginning.

Resulting salts can be converted in a manner known per se into the free compounds, for example by treatment with an acid reagent, such as a mineral acid, or a base, for example an alkali metal hydroxide solution.

The compounds, including their salts, may also be obtained in the form of their hydrates or may include the solvent used for crystallisation.

Owing to the close relationship between the novel compounds in free form and in the form of their salts, hereinbefore and hereinafter any reference to the free compounds or their salts is to be understood as meaning, where appropriate and expedient, also the corresponding salts or free compounds, respectively.

The invention relates also to those embodiments of the process according to which a compound obtainable as an intermediate at any stage of the process is used as starting material and the remaining steps are carried out or a starting material is used in the form of a salt and/or racemate or antipode or, especially, is formed under the reaction conditions.

The starting materials that are used in the process of the present invention are preferably those which result in the compounds described at the beginning as being especially valuable. The invention relates also to novel

starting materials and to processes for the preparation thereof.

The pharmaceutical compositions according to the invention, which contain compounds of formula I or pharmaceutically acceptable salts thereof, are for enteral, such as oral or rectal, and parenteral administration and contain the pharmacological active ingredient on its own or together with a pharmaceutically acceptable carrier.

The novel pharmaceutical compositions contain, for example, from approximately 10 % to approximately 80 %, preferably from approximately 20 % to approximately 60 %, active ingredient. Pharmaceutical compositions according to the invention for enteral and parenteral administration are, for example, those in unit dosage form, such as dragées, tablets, capsules or suppositories, and also ampoules. These are prepared in a manner known per se, for example by means of conventional mixing, granulating, confectioning, dissolving or lyophilising processes. For example, pharmaceutical compositions for oral administration can be obtained by combining the active ingredient with solid carriers, if desired granulating a resulting mixture and processing the mixture or granulate, if desired or necessary after the addition of suitable excipients, into tablets or dragée cores.

Suitable carriers are especially fillers, such as sugars, for example lactose, saccharose, mannitol or sorbitol, cellulose preparations and/or calcium phosphates, for example tricalcium phosphate or calcium hydrogen phosphate, and binders, such as starch pastes using, for example, corn, wheat, rice or potato starch, gelatin, tragacanth, methylcellulose and/or polyvinylpyrrolidone, and/or, if desired, disintegrators, such as the above-mentioned starches, carboxymethyl starch, crosslinked

polyvinylpyrrolidone, agar, alginic acid or a salt thereof, such as sodium alginate. Excipients are especially flow-regulating and lubricating agents, for example silica, talc, stearic acid or salts thereof, such as magnesium or calcium stearate, and/or polyethylene glycol. Dragée cores are provided with suitable coatings which may be resistant to gastric juices, there being used, *inter alia*, concentrated sugar solution which may contain gum arabic, talc, polyvinylpyrrolidone, polyethylene glycol and/or titanium dioxide, shellac solutions in suitable organic solvents or solvent mixtures, or, for the preparation of coatings that are resistant to gastric juices, solutions of suitable cellulose preparations, such as acetylcellulose phthalate or hydroxypropylmethylcellulose phthalate. Colourings or pigments may be added to the tablets or dragée coatings, for example for identification purposes or to indicate different doses of active ingredient.

Other pharmaceutical compositions for oral administration are dry-filled capsules consisting of gelatin, and also soft sealed capsules consisting of gelatin and a plasticiser, such as glycerol or sorbitol. The dry-filled capsules may contain the active ingredient in the form of granules, for example in admixture with fillers, such as lactose, binders, such as starches, and/or glidants, such as talc or magnesium stearate, and, if desired, stabilisers. In soft capsules, the active ingredient is preferably dissolved or suspended in suitable liquids, such as fatty oils, paraffin oil or liquid polyethylene glycols, to which stabilisers can also be added.

Suitable pharmaceutical compositions for rectal administration are, for example, suppositories that consist of a combination of the active ingredient with a suppository base. Suitable suppository bases are, for example,

natural or synthetic triglycerides, paraffin hydrocarbons, polyethylene glycols or higher alkanols. It is also possible to use gelatin rectal capsules that contain a combination of the active ingredient with a base material; suitable base materials are, for example, liquid triglycerides, polyethylene glycols or paraffin hydrocarbons.

Especially suitable dosage forms for parenteral administration are aqueous solutions of an active ingredient in water-soluble form, for example in the form of a water-soluble salt, or suspensions of the active ingredient, such as corresponding oily injection suspensions in which there are used suitable lipophilic solvents or vehicles, such as fatty oils, for example sesame oil, or synthetic fatty acid esters, for example ethyl oleate or triglycerides, or aqueous injection suspensions that contain viscosity-increasing substances, for example sodium carboxymethylcellulose, sorbitol and/or dextran, and, if desired, also stabilisers.

The present invention relates also to the use of the compounds of the formula I and salts thereof, preferably for the treatment of inflammatory conditions, especially diseases that can be attributed to calcium metabolism disorders, for example of the rheumatic type, and especially of osteoporoses.

Dosages under 0.001 mg/kg of body weight have only a negligible effect on pathological calcification and the degeneration of hard tissue. At dosages above 100 mg/kg of body weight, toxic side-effects may occur in long-term use. The compounds of formula I and salts thereof can be administered both orally and, in the form of a hypertonic solution, subcutaneously, intramuscularly or intravenously. The preferred daily doses for these kinds of

administration are in the range of approximately from 0.1 to 5 mg/kg in the case of oral administration, in the range of approximately from 0.1 to 1 mg/kg in the case of subcutaneous and intramuscular administration and in the range of approximately from 0.01 to 2 mg/kg in the case of intravenous administration.

The dosage of the compounds used is, however, variable and depends on the particular conditions, such as nature and severity of the disease, duration of treatment and on the particular compound. Single doses contain, for example, from 0.01 to 10 mg, unit dosage forms for parenteral, such as intravenous, administration contain, for example, from 0.01 to 0.1 mg, preferably from 0.02 to 0.08 mg, and oral unit dosage forms contain, for example, from 0.2 to 2.5 mg, preferably from 0.3 to 1.5 mg, per kg of body weight. The preferred single dosage for oral administration is from 10 to 100 mg and, for intravenous administration, from 0.5 to 5 mg. It is, however, possible to administer up to 4 single doses per day. The higher dosages in the case of oral administration are necessary on account of the limited absorption. In the case of long-term treatments, the dosage can normally be reduced to a lower level after an initially higher dosage in order to maintain the desired effect.

The following Examples illustrate the invention described above; they are not intended, however, to limit the scope thereof in any way. Temperatures are given in degrees Celsius.

Example 1: With stirring and under reflux, 8.6 g (0.053 mole) 0.05 mole of (1-methylimidazol-4-yl)acetic acid, 7.1 ml of 85 % phosphoric acid and 25 ml of chlorobenzene are heated to 100°. Then 13.9 ml of phosphorus trichloride are added dropwise at 100° where-

upon evolution of gas occurs. Over the course of 30 minutes, a dense mass precipitates from the reaction mixture. The batch is heated at 100° for a further 3 hours, and the supernatant chlorobenzene is then decanted off. With stirring and under reflux, the viscous mass remaining is heated to the boil for 3 hours with 40 ml of 9N hydrochloric acid. The batch is filtered hot with the addition of carbon, and the filtrate is diluted with acetone, whereupon the crude 2-(1-methylimidazol-4-yl)-1-hydroxyethane-1,1-diphosphonic acid precipitates. This product is recrystallised from water, m.p. 261° (decomp.).

Example 2: With stirring and under reflux, 19.7 g (0.1 mole) of 1-benzylimidazol-2-ylacetonitrile, 13.4 ml of 85 % phosphoric acid and 50 ml of chlorobenzene are heated to 100°. Then 27 ml of phosphorus trichloride are added dropwise at 100°, whereupon evolution of gas occurs. Over the course of 30 minutes, a dense mass precipitates from the reaction mixture. The batch is heated at 100° for a further 3 hours, and the supernatant chlorobenzene is then decanted off. With stirring and under reflux, the viscous mass remaining is heated to the boil for 3 hours with 100 ml of 9N hydrochloric acid. The batch is filtered hot with the addition of carbon and the filtrate is cooled, whereupon 1-amino-2-(1-benzylimidazol-2-yl)-ethane-1,1-diphosphonic acid precipitates.

Example 3: In a manner analogous to that described in Example 2 and starting from 0.1 mole of (1-methylimidazol-4-yl)acetonitrile, 1-amino-2-(1-methylimidazol-4-yl)ethane-1,1-diphosphonic acid and salts thereof, for example disodium salts, are also obtained.

Example 4: Reaction of 1-methylimidazol-2-ylmethyl bromide, benzylimidazol-2-ylmethyl chloride, (imidazole-

1-methyl)toluenesulfonate, imidazol-4-ylmethyl chloride and thiazol-2-ylmethyl bromide with tetraethyl methane-diphosphonate and hydrolysis of the initially obtained ethanediphosphonate analogously to Example 7 or 10 gives also

2-(1-methylimidazol-2-yl)ethane-1,1-diphosphonic acid, m.p. 295° (decomp.);

2-(1-benzylimidazol-2-yl)ethane-1,1-diphosphonic acid monohydrate, m.p. 181-183°;

2-(imidazol-1-yl)ethane-1,1-diphosphonic acid, m.p. 255° (decomp.);

2-(imidazol-4-yl)ethane-1,1-diphosphonic acid and

2-(thiazol-2-yl)ethane-1,1-diphosphonic acid, m.p. 259° (decomp.),

and salts thereof, for example disodium salts.

Example 5: In a manner analogous to that described in Example 1 and starting from 1-methylimidazole-2-acetic acid hydrochloride, 2-(1-methylimidazol-2-yl)-1-hydroxyethane-1,1-diphosphonic acid monohydrate, m.p. 261° (decomp.), is obtained.

The starting material can be prepared, for example, as follows: 5.0 g (0.032 mole) of 1-methyl-2-cyanomethylimidazole hydrochloride, 15 ml of glacial acetic acid and 15 ml of 36 % hydrochloric acid are boiled under reflux for 24 hours. The reaction mixture is then concentrated by evaporation to dryness under reduced pressure, the residue is taken up in 30 ml of hot glacial acetic acid and undissolved ammonium chloride is removed by filtration. The filtrate is concentrated by evaporation and acetone is added to the residue to yield 1-methyl-2-carboxymethylimidazole hydrochloride, m.p. 163-164°C (yield: 91 % of the theoretical yield).

Example 6: In a manner analogous to that described in

Example 1 and starting from 1-benzylimidazole-2-acetic acid hydrochloride and 1-methylimidazole-2-acetic acid hydrochloride, there are respectively obtained 2-(1-benzylimidazol-2-yl)-1-hydroxyethane-1,1-diphosphonic acid, m.p. 171° (decomp.) and 2-(1-methylimidazol-2-yl)-1-hydroxyethane-1,1-diphosphonic acid monohydrate, m.p. 261° (decomp.), and salts thereof, for example sodium salts. The starting material 1-benzylimidazole-2-acetic acid hydrochloride, m.p. 124-125°, can be prepared in a manner analogous to that described in Example 2.

Example 7: 14.8 g (0.051 mole) of tetraethyl methanediphosphonate are added dropwise to a suspension of 2.4 g of sodium hydride in 35 ml of absolute tetrahydrofuran, and the reaction mixture is stirred at room temperature until the evolution of gas has ceased. Then 11.3 g (0.0465 mole) of 1-benzyl-2-chloromethylimidazole hydrochloride are added in portions. With stirring and under reflux, the reaction mixture is heated to the boil for 20 hours. The sodium chloride which has separated is then removed by filtration and the filtrate is concentrated by evaporation under reduced pressure to give crude tetraethyl (1-benzyl-imidazol-2-ylmethyl)-methanediphosphonate. 3.0 g (0.065 mole) of tetraethyl (1-benzyl-imidazol-2-yl)ethane-1,1-diphosphonate and 12 ml of 36 % hydrochloric acid are then heated to the boil under reflux for 20 hours. Concentration by evaporation and crystallisation of the residue from aqueous methanol yield 2-(1-benzylimidazol-2-yl)ethane-1,1-diphosphonic acid monohydrate, m.p. 181-183° (yield: 30 % of the theoretical yield).

Example 8: Analogously to Example 7 there are obtained from

1-methyl-2-chloromethylimidazole hydrochloride and
2-chloromethylthiazole hydrochloride
by reaction to give the corresponding tetraethyl ethane-
diphosphonates and subsequent cleavage of the esters with
trimethylbromosilane in the manner described:

2-(1-methylimidazol-1-yl)ethane-1,1-diphosphonic acid,
m.p. 295° (decomp.) and
2-(thiazol-2-yl)ethane-1,1-diphosphonic acid, m.p. 259°
(decomp.), respectively, and salts thereof, for example
disodium salts, and hydrates.

The starting material 1-methyl-5-chloromethyl-1H-1,2,4-
triazole hydrochloride can be prepared as follows:

11.1 g (0.10 mole) of 5-hydroxymethyl-1-methyl-1H-1,2,4-
triazole are dissolved in 25 ml of dichloromethane.
While cooling with ice and stirring, 29.7 g of thionyl
chloride are added dropwise. The reaction mixture is
then stirred for one hour at room temperature and
thereafter for 20 minutes at boiling temperature under
reflux. The resulting precipitate is filtered with
suction, washed with diethyl ether and dried in vacuo.
M.p. 136-137°C.

Example 9: In a manner analogous to that described in
Example 1 and starting from 1-imidazoleacetic acid
hydrochloride, 1-pyrazoleacetic acid hydrochloride, * and
2-(imidazol-1-yl)-1-hydroxyethane-1,1-diphosphonic acid,
m.p. 239° (decomp.) are obtained.

Example 10: 3.3 g (0.0072 mole) of tetraethyl 2-(1-
benzylimidazol-2-yl)ethane-1,1-diphosphonate are dis-
solved in 50 ml of liquid ammonia and, with stirring,
1.0 g of sodium is added gradually in small pieces until

*Translator's note: There appears to be an omission
in the German text at this point.

the blue colour of the solution is maintained for some time. Then 2.35 g of ammonium chloride are added in portions. The ammonia is then removed by evaporation, and the residue is taken up in diethyl ether and filtered, and the filtrate is concentrated by evaporation to yield tetraethyl 2-(imidazol-2-yl)ethane-1,1-diphosphonate in the form of a colourless oil.

2.3 g (0.0062 mole) of tetraethyl 2-(imidazol-2-yl)ethane-1,1-diphosphonate are dissolved in 20 ml of methylene chloride, and 4.8 ml of trimethylbromosilane are added thereto and the reaction mixture is left to stand at room temperature for 24 hours. It is then concentrated by evaporation under reduced pressure, and 10 ml of methanol and 1 ml of water are added to the residue, yielding 2-(imidazol-2-yl)ethane-1,1-diphosphonic acid, m.p. 279-282° (decomp.).

Example 11: With stirring and under reflux, 8.6 g (0.053 mole) of imidazol-1-ylacetic acid hydrochloride, 7.1 ml of 85 % phosphoric acid and 25 ml of chlorobenzene are heated to 100°. Then 13.9 ml of phosphorus trichloride are added dropwise at 100°, whereupon evolution of gas occurs. Over the course of 30 minutes, a dense mass precipitates from the reaction mixture. The batch is heated at 100° for a further 3 hours and the supernatant chlorobenzene is then decanted off. With stirring and under reflux, the viscous mass remaining is heated to the boil with 40 ml of 9N hydrochloric acid for 3 hours. The batch is filtered hot with the addition of carbon, and the filtrate is diluted with acetone, whereupon the crude 2-(imidazol-1-yl)-1-hydroxyethane-1,1-diphosphonic acid precipitates. This product is recrystallised from water, m.p. 239° (decomp.), (yield: 41 % of the theoretical yield).

Example 12: Analogously to Example 10 and starting from tetraethyl 2-(imidazol-1-yl)ethane-1,1-diphosphonate, there is obtained, by treatment with trimethylbromosilane and working up with aqueous methanol, 2-(imidazol-1-yl)ethane-1,1-diphosphonic acid, m.p. 255° (decomp.).

The starting ester can be prepared, for example, as follows: 0.10 g of sodium hydride is suspended in 4.0 ml of absolute tetrahydrofuran. A solution of 0.27 g (0.04 mole) of imidazole in 2.0 ml of tetrahydrofuran is slowly added dropwise. 1.2 g of tetraethyl vinylidene-diphosphonate are added the clear reaction solution and the batch is kept at room temperature for 24 hours. Then 2 ml of 2N ethanolic hydrochloric acid are added. The sodium chloride which separates is removed by filtration and the filtrate is concentrated by evaporation.

Example 13: In a manner analogous to that described in Example 11 and starting from 0.05 mole of 4H-1,2,4-triazol-4-ylacetic acid, 2-(4H-1,2,4-triazol-4-yl)-1-hydroxyethane-1,1-diphosphonic acid and salts thereof, for example disodium salts, are obtained.

Example 14: By reaction of (imidazol-1-ylmethyl)-p-toluenesulfonate with tetraethyl methanediphosphonate and hydrolysis of the initially obtained ethanediphosphonate analogously to Example 5, it is also possible to prepare 2-(imidazol-1-yl)ethane-1,1-diphosphonic acid, m.p. 255° (decomp.), and salts thereof, for example the disodium salt thereof.

Example 15: Analogously to Example 5 there is obtained from 1-benzyl-2-cyanomethylimidazole 1-benzyl-2-carboxymethylimidazole hydrochloride, m.p. 124-125°.

Analogously to Example 11, there is obtained from 1-

benzyl-2-carboxymethylimidazole hydrochloride 2-(1-benzylimidazol-2-yl)-1-hydroxyethane-1,1-diphosphonic acid, m.p. 171° (decomp.).

Example 16: 3.59 g (0.01 mole) of 1-amino-2-(1-benzylimidazol-2-yl)ethane-1,1-diphosphonic acid are dissolved in 20 ml of 1N sodium hydroxide solution, 0.82 g of sodium nitrite is added, and the solution is cooled to 0°. With stirring, 18 ml of 2N hydrochloric acid are slowly added dropwise. Stirring is then continued for 1 hour at 0-10° and the product which precipitates is filtered. Recrystallisation from water yields 2-(1-benzylimidazol-2-yl)-1-hydroxyethane-1,1-diphosphonic acid, m.p. 171° (decomp.), yield 47 %.

Example 17: In a manner analogous to that described in Examples 1 to 16 it is also possible to prepare 2-[2-phenylimidazol-4(5)-yl]ethane-1,1-diphosphonic acid; 2-(4,5-dimethylimidazol-1-yl)-1-hydroxyethane-1,1-diphosphonic acid and 2-(2-methylimidazol-1-yl)-1-hydroxyethane-1,1-diphosphonic acid, m.p. 245-246°, and salts thereof, for example disodium salts.

Example 18: Tablets containing 100 mg of active ingredient, for example 2-(imidazol-1-yl)-1-hydroxyethane-1,1-diphosphonic acid or a salt, for example the disodium salt, thereof can be prepared as follows:

Constituents (for 1000 tablets)

active ingredient	100.0 g
lactose	100.0 g
wheat starch	47.0 g
magnesium stearate	3.0 g

Procedure: All the solid constituents are sieved through

a sieve having a mesh size of 0.6 mm. The active ingredient is then mixed with the lactose, talcum, magnesium stearate and half of the starch. The other half of the starch is suspended in 40 ml of water and the suspension is added to a boiling solution of polyethylene glycol in 100 ml of water, and the mixture is granulated, if necessary with the addition of water. The granules are dried overnight at 35°, forced through a sieve having a mesh size of 1.2 mm and compressed into tablets of approximately 6 mm diameter which are concave on both sides.

In an analogous manner, it is also possible to prepare tablets each containing 100 mg of another of the compounds of formula I mentioned in Examples 1 to 17, which compounds may also be in the form of salts and bases, for example in the form of the sodium salt.

Example 19: Lozenges containing 75 mg of active ingredient, for example 2-(imidazol-1-yl)-1-hydroxyethane-1,1-diphosphonic acid or a salt, for example the disodium salt, thereof can be prepared, for example, as follows:

Composition: (for 1000 lozenges)

active ingredient	75.0 g
mannitol	230.0 g
lactose	100.0 g
talcum	21.0 g
glycine	12.5 g
stearic acid	10.0 g
saccharine	1.5 g
5 % gelatin solution	q.s.

Procedure: All the solid ingredients are first forced through a sieve having a mesh size of 0.25 mm. The mannitol and the lactose are mixed, granulated with the

addition of gelatin solution, forced through a sieve having a mesh size of 2 mm, dried at 50° and again forced through a sieve having a mesh size of 1.7 mm. The active ingredient, glycine and saccharine are carefully mixed together, the mannitol, lactose granules, stearic acid and the talcum are added and the whole is thoroughly mixed and compressed into lozenges of approximately 10 mm diameter which are concave on both sides and provided with a breaking notch on the upper side.

In an analogous manner, it is also possible to prepare lozenges each containing 75 mg of another of the compounds of formula I mentioned in Examples 1 to 17, which compounds may be in the form of salts with bases, for example in the form of the sodium salt.

Example 20: Tablets containing 10 mg of active ingredient, for example 2-(imidazol-1-yl)-1-hydroxyethane-1,1-diphosphonic acid or a salt, for example the disodium salt, thereof can be prepared as follows:

Composition (for 1000 tablets)

active ingredient	10.0 g
lactose	115.7 g
corn starch	17.5 g
polyethylene glycol 6000	5.0 g
talcum	5.0 g
magnesium stearate	4.0 g
demineralised water	q.s.

Procedure: The solid ingredients are first sieved through a sieve having a mesh size of 0.6 mm. the active ingredient is then mixed with the lactose, talcum, magnesium stearate and half of the starch. The other half of the starch is suspended in 65 ml of water and the suspension is added to a boiling solution of the polyethylene glycol

in 260 ml of water. The resultant paste is added to the powdered substances and the whole is mixed and granulated, if necessary with the addition of water. The granules are dried overnight at 35°, forced through a sieve having a mesh size of 1.2 mm and compressed into tablets of approximately 10 mm diameter which are concave on both sides and provided with a breaking notch on the upper side.

In an analogous manner, it is also possible to prepare tablets containing 10 mg of another of the compounds of formula I mentioned in Examples 1 to 17, which compounds may be in the form of salts with bases, for example in the form of the sodium salt.

Example 21: Gelatin dry-filled capsules containing 100 mg of active ingredient, for example 2-(imidazol-1-yl)-1-hydroxyethane-1,1-diphosphonic acid or a salt, for example the disodium salt, thereof can be prepared as follows:

Composition (for 1000 capsules)

active ingredient	350.0 g
microcrystalline cellulose	30.0 g
sodium lauryl sulfate	2.0 g
magnesium stearate	8.0 g

The sodium lauryl sulfate is added to the active ingredient (lyophilised) through a sieve having a mesh size of 0.2 mm and the two components are intimately mixed for 10 minutes. Then the microcrystalline cellulose is sieved in through a sieve having a mesh size of 0.9 mm and the ingredients are again intimately mixed for 10 minutes. Finally, the magnesium stearate is sieved in through a sieve having a mesh size of 0.8 mm and, after being further mixed for 3 minutes, the mixture is

introduced into size 0 dry-filled gelatin capsules (elongated) in portions of 390 mg each.

In an analogous manner, it is also possible to prepare capsules containing 100 mg of another of the compounds of formula I mentioned in Examples 1 to 17, which compounds may be in the form of salts with bases, for example in the form of the disodium salt.

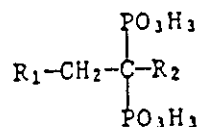
Example 22: A 0.2 % injection or infusion solution can be prepared, for example, as follows:

active ingredient, for example 2-(imidazol-1-yl)-1-hydroxyethane-1,1-diphosphonic acid or a salt, for example the disodium salt, thereof	5.0 g
sodium chloride	22.5 g
phosphate buffer pH = 7.4	300.0 g
demineralised water	to 2500.0 ml

The active ingredient is dissolved in 1000 ml of water and the solution is filtered through a micro-filter. The buffer solution is added, followed by the addition of water to make up to 2500 ml. To prepare unit dosage forms, 1.0 or 2.5 ml are introduced into glass ampoules (each containing respectively 2.0 or 5.0 mg of active ingredient).

Patent Claims for the Contracting States: AT, BE, CH, DE, FR, GB, IT, LI, LU, NL, SE.

1. A substituted alkanediphosphonic acid, especially a heteroarylalkanediphosphonic acid of formula



wherein R_1 is an imidazolyl, 2H-1,2,3-, 1H-1,2,4- or 4H-1,2,4-triazolyl, tetrazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, oxadiazolyl, thiazolyl or thiadiazolyl radical which is unsubstituted or C-mono- or di-substituted by lower alkyl, by lower alkoxy, by phenyl which may in turn be mono- or di-substituted by lower alkyl, lower alkoxy and/or halogen, by hydroxy, by di-lower alkylamino, by lower alkylthio and/or by halogen and is N-substituted at a substitutable N-atom by lower alkyl or by phenyl-lower alkyl which may in turn be mono- or di-substituted in the phenyl moiety by lower alkyl, lower alkoxy and/or halogen, alk is lower alkylene, and R_2 is hydrogen, hydroxy, amino, lower alkylthio or halogen, lower radicals having up to and including 7 C-atoms, with the provisos that R_1 is other than imidazol-4-yl, 2-methylthiazol-4-yl, 2-methylthiazol-5-yl and 1,2,5-thiadiazol-4-yl when R_2 is hydrogen, that R_1 is other than imidazol-2-yl, 5(4)-methylimidazol-4(5)-yl, 2H-1,2,3-triazol-4-yl, 1H-1,2,4-triazol-1-yl, 1H-1,2,4-triazol-3-yl, 5-ethoxy-, 5-ethoxy-2-methyl-, 2-chloro-, 5-methoxy- and 2,5-dimethyl-oxazol-4-yl, 3-methyl- and 3-phenyl-isoxazol-5-yl, 3-methyl-1,2,5-oxadiazol-4-yl, 2-methyl-1,3,4-oxadiazol-5-yl, 3-phenyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl, 2-chloro- and 2-methyl-thiazol-5-yl, 1,2,3- and 1,2,5-thiadiazol-4-yl, 1,2,3-thiadiazol-5-yl, 4-methyl-1,2,3-thiadiazol-5-yl and 3-methyl- and 3-phenyl-1,2,4-thiadiazol-5-yl when R_2 is hydroxy, and that R_1 is other than imidazol-4-yl when

R₂ is amino or dimethylamino, or a salt thereof.

2. A compound of formula I wherein R₁ is an imidazolyl, 2H-1,2,3-triazolyl or 4H-1,2,4-triazolyl, tetrazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, oxadiazolyl, thiazolyl or thiadiazolyl radical which is unsubstituted or C-mono- or di-substituted by lower alkyl, lower alkoxy, phenyl which is unsubstituted or mono- or di-substituted by lower alkyl, lower alkoxy and/or halogen, hydroxy, di-lower alkyl-amino, lower alkylthio and/or halogen, and/or is N-substituted at a substitutable N-atom by lower alkyl or phenyl-lower alkyl which is unsubstituted or mono- or di-substituted by lower alkyl, lower alkoxy and/or halogen, and R₂ is hydrogen, hydroxy, amino, lower alkylthio or halogen, or a salt thereof.

3. A compound of formula I wherein R₁ is an imidazolyl, 4H-1,2,4-triazol-4-yl or thiazolyl radical which is unsubstituted or C-mono- or di-substituted by C₁-C₄alkyl, C₁-C₄alkoxy, phenyl, hydroxy, di-C₁-C₄alkylamino, C₁-C₄alkylthio and/or halogen having an atomic number of up to and including 35, and/or is N-substituted by C₁-C₄alkyl or phenyl-C₁-C₄alkyl, and R₂ is hydroxy, hydrogen or amino, or a salt thereof.

4. A compound of formula I wherein R₁ is an imidazol-2-yl or imidazol-4-yl radical which is unsubstituted or C-substituted by phenyl or C- or N-substituted by C₁-C₄alkyl, or is an unsubstituted thiazolyl radical or a 1H-1,2,4-triazolyl radical which is unsubstituted or N-substituted by C₁-C₄alkyl, and R₂ is hydroxy or hydrogen, or a salt thereof.

5. A compound according to claim 1 wherein R₁ is imidazol-1-yl, 2-, 4- or 5-C₁-C₄alkylimidazol-1-yl, 3-C₁-C₄alkyl-1H-1,2,4-triazol-1-yl, 4H-triazol-4-yl, 3-

C₁-C₄alkyl-4H-1,2,4-triazol-4-yl or 1H-tetrazol-1-yl, and alk and R₂ are as defined in claim 1, or a salt thereof.

6. A compound of formula I wherein R₁ is an imidazol-1-yl, 4H-1,2,4-triazol-4-yl or tetrazol-1-yl radical which is unsubstituted or C-substituted by phenyl or by C₁-C₄-alkyl, and R₂ is hydroxy or hydrogen, or a salt thereof.

7. 2-(1-Methylimidazol-2-yl)-1-hydroxyethane-1,1-diphosphonic acid or a salt thereof.

8. 2-(1-Benzylimidazol-2-yl)-1-hydroxyethane-1,1-diphosphonic acid or a salt thereof.

9. 2-(1-Methylimidazol-4-yl)-1-hydroxyethane-1,1-diphosphonic acid or a salt thereof.

10. 1-Amino-2-(1-methylimidazol-4-yl)ethane-1,1-diphosphonic acid or a salt thereof.

11. 1-Amino-2-(1-benzylimidazol-4-yl)ethane-1,1-diphosphonic acid or a salt thereof.

12. 2-(1-Methylimidazol-2-yl)ethane-1,1-diphosphonic acid or a salt thereof.

13. 2-(1-Benzylimidazol-2-yl)ethane-1,1-diphosphonic acid or a salt thereof.

14. 2-(Imidazol-1-yl)-1-hydroxyethane-1,1-diphosphonic acid or a salt thereof.

15. 2-(Imidazol-1-yl)ethane-1,1-diphosphonic acid or a salt thereof.

16. 2-(4H-1,2,4-triazol-4-yl)-1-hydroxyethane-1,1-

- diphosphonic acid or a salt thereof.
17. 2-(Thiazol-2-yl)ethane-1,1-diphosphonic acid or a salt thereof.
18. 2-(Imidazol-2-yl)ethane-1,1-diphosphonic acid or a salt thereof.
19. 2-[2-Methylimidazol-4(5)-yl]ethane-1,1-diphosphonic acid or a salt thereof.
20. 2-[2-Phenylimidazol-4(5)-yl]ethane-1,1-diphosphonic acid or a salt thereof.
21. 2-(4,5-Dimethylimidazol-1-yl)-1-hydroxyethane-1,1-diphosphonic acid or a salt thereof.
22. 2-(2-Methylimidazol-1-yl)-1-hydroxyethane-1,1-diphosphonic acid or a salt thereof.
23. A compound according to any one of claims 1, 4, 5 and 17 to 22 for use in a method for the therapeutic treatment of the human or animal body, for example as an agent that regulates calcium metabolism and/or as an anti-arthritic agent.
24. A compound according to any one of claims 2, 3 and 6 to 16 for use in a method for the therapeutic treatment of the human or animal body, for example as an agent that regulates calcium metabolism and/or as an anti-arthritic agent.
25. A pharmaceutical composition comprising a compound according to any one of claims 1, 4, 5 and 17 to 23, together with conventional pharmaceutical excipients.

26. A pharmaceutical composition comprising a compound according to any one of claims 2, 3, 6 to 16 and 24.

27. A process for the preparation of a compound according to claim 1 or a salt thereof, which comprises

a) in a compound of formula



wherein X_1 is a functionally modified phosphono group and X_2 is a free or functionally modified phosphono group, which compound may be temporarily protected at a substitutable N-atom of the radical R_1 , converting X_1 and, if appropriate, X_2 into the free phosphono group, or

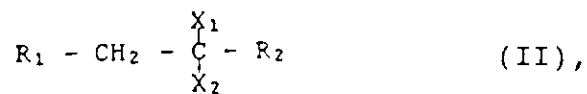
b) reacting a compound of formula



wherein X_3 is a carboxy, carbamoyl, imino ether, imino ester or cyano group, which compound may be temporarily protected at a substitutable N-atom of the radical R_1 , with phosphorous acid and phosphorus trichloride, and, where a start is made from a compound of formula IV wherein X_3 is a carbamoyl, imino ether, imino ester or cyano group, there is obtained, upon working up by hydrolysis, a compound of formula I wherein R_2 is amino, and, if desired, converting a resultant compound into another compound of formula I and/or a resultant free compound into a salt or a resultant salt into the free compound or into another salt.

28. A process according to claim 27, which comprises

a) in a compound of formula



wherein X_1 is a functionally modified phosphono group and X_2 is a free or functionally modified phosphono group, converting X_1 and, if appropriate, X_2 into the free phosphono group, or

b) reacting a compound of formula



wherein X_3 is carboxy or cyano, with phosphorous acid and phosphorus trichloride, and, where a start is made from a compound of formula III wherein X_3 is cyano, there is obtained, with working up by hydrolysis, a compound of formula I wherein R_2 is amino, and, if desired, converting a resultant compound into another compound of formula I and/or a resultant free compound into a salt or a resultant salt into the free compound or into another salt.

29. The use of a compound according to any one of claims 1 to 22 for the manufacture of a medicament suitable for the treatment of diseases associated with impaired calcium metabolism.

REGISTER ENTRY FOR EP0275821

European Application No EP87810664.0 filing date 16.11.1987

Application in German

Priority claimed:

21.11.1986 in Switzerland - doc: 466686

Designated States BE CH DE ES FR GB GR IT LI LU NL SE AT

Title SUBSTITUTED ALKANEDIPHOSPHONIC ACIDS

Applicant/Proprietor

CIBA-GEIGY AG, Klybeckstrasse 141, CH-4002 Basel, Switzerland

[ADP No. 50706951002]

Inventors

DR. KNUT A. JAEGGI, General Guisan-Strasse 44, CH-4054 Basel, Switzerland

[ADP No. 55833495001]

DR. LEO WIDLER, Melchior-Berristrasse 11, CH-4142 Münchenstein,
Switzerland

[ADP No. 55833503001]

Classified to

C2P U1S

C07F A61K

Address for Service

CIBA-GEIGY PLC, Patent Department, Tenax Road, Trafford Park, Manchester,
M17 1WT, United Kingdom

[ADP No. 00000521001]

Publication No EP0275821 dated 27.07.1988 and granted by EPO 26.02.1992.

Publication in German

Examination requested 16.11.1987

Patent Granted with effect from 26.02.1992 (Section 25(1)) with title
SUBSTITUTED ALKANEDIPHOSPHONIC ACIDS.. Translation filed 22.05.1992

08.10.1991 CIBA-GEIGY PLC, Patent Department, Tenax Road, Trafford Park,
Manchester, M17 1WT, United Kingdom [ADP No. 00000521001]
registered as address for service

Entry Type 8.11 Staff ID. SW1 Auth ID. AA

28.01.1992 FILE RAISED.

Entry Type 10.1 Staff ID. LM2 Auth ID. AA

01.06.1992 Notification of change of Address For Service address of
CIBA-GEIGY PLC, Patent Department, Tenax Road, Trafford Park,
Manchester, M17 1WT, United Kingdom [ADP No. 00000521001]
to

CIBA-GEIGY PLC, Patent Department, Central Research, Hulley Road,
MACCLESFIELD, Cheshire, SK10 2NX, United Kingdom

[ADP No. 00000521002]

dated 01.06.1992. Official evidence filed on EP0346278

Entry Type 7.3 Staff ID. AB Auth ID. F54

REGISTER ENTRY FOR EP0275821 (Cont.)

TIMED: 13/04/94 17:00:56
PAGE: 2

**** END OF REGISTER ENTRY ****

OA80-01
EP

OPTICS - PATENTS

13/04/94 17:02:55

PAGE: 1

RENEWAL DETAILS

PUBLICATION NUMBER

EP0275821

PROPRIETOR(S)

CIBA-GEIGY AG, Klybeckstrasse 141, CH-4002 Basel, Switzerland

DATE FILED

16.11.1987

DATE GRANTED

26.02.1992

DATE NEXT RENEWAL DUE

16.11.1994

DATE NOT IN FORCE

DATE OF LAST RENEWAL

18.10.1993

YEAR OF LAST RENEWAL

07

STATUS

PATENT IN FORCE