

(12) Ausschließungspatent

(19) DD (11) 270 533 A5

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

4(51) C 07 F 9/38

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

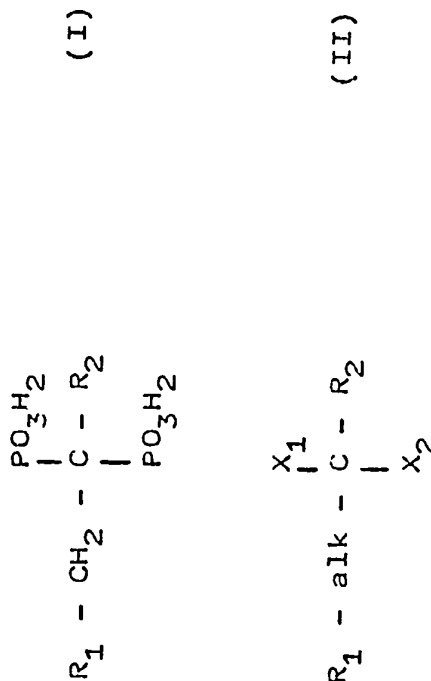
(21)	AP C 07 F / 309 267 1	(22)	20.11.87	(44)	02.08.89
(31)	4666/86-0	(32)	21.11.86	(33)	CH

(71) siehe (73)
 (72) Jaeggi, Knut A., Dr.; Widler, Leo, Dr., CH
 (73) CIBA-GEIGY AG, Basel, CH
 (74) Internationales Patentbüro, Berlin, Wallstraße 23/24, Berlin, 1020, DD

(54) Verfahren zur Herstellung neuer substituierter Alkandiphosphonsäuren

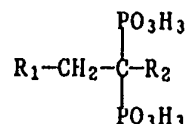
(55) Verfahren, Herstellung, substituierte Alkandiphosphonsäuren, Wirkstoff, Arzneimittel, Calciumstoffwechselstörung, Substituent, substituierter 5gliedriger Heteroarylrest

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung neuer substituierter Alkandiphosphonsäuren, insbesondere Heteroarylalkandiphosphonsäuren, der Formel, worin R₁ und R₂ die in den Beschreibungsunterlagen gegebene Bedeutung haben, und ihrer Salze. Sie haben regulierende Eigenschaften auf den Calciumstoffwechsel und können als Wirkstoff in Arzneimitteln zur Behandlung von Erkrankungen, die mit Störungen des Calciumstoffwechsels in Verbindung gebracht werden können, verwendet werden. Sie werden beispielsweise hergestellt, indem man in einer 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. Formeln (I), (II)



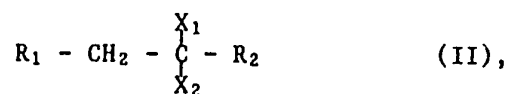
Patentansprüche

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



worin R_1 einen unsubstituierten oder durch Niederalkyl, unsubstituiertes oder durch Niederalkyl, Niederalkoxy und/oder Halogen substituiertes Phenyl, Niederalkoxy, Hydroxy, Diniederalkylamino, Niederalkylthio und/oder Halogen C-substituierten und/oder durch Niederalkyl oder unsubstituiertes oder durch Niederalkyl, Niederalkoxy und/oder Halogen substituiertes Phenylniederalkyl N-substituierten 5-gliedrigen, als Heteroatom(e) 2 bis 4 N-Atome oder 1 oder 2-N-Atome sowie 1 O- oder S-Atom aufweisenden Heteroarylrest darstellt und R_2 Wasserstoff, Hydroxy, Amino, Niederalkylthio oder Halogen bedeutet, und ihrer Salze, dadurch gekennzeichnet, dass man

a) in einer an einem substituierbaren N-Atom des Restes R_1 gegebenenfalls intermediär geschützten Verbindung der Formel



worin X_1 eine funktionell abgewandelte und X_2 eine freie oder funktionell abgewandelte Phosphonogruppe bedeutet, X_1 und gegebenenfalls X_2 in die freie Phosphonogruppe überführt oder

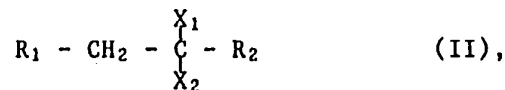
b) eine an einem substituierbaren N-Atom des Restes R_1 gegebenenfalls intermediär geschützte Verbindung der Formel



worin X_3 eine Carboxy-, Carbamyl-, Iminoäther-, Iminoester- oder Cyanogruppe bedeutet, mit phosphoriger Säure und Phosphortrichlorid umgesetzt, wobei ausgehend von Verbindungen der Formel IV, worin X_3 eine Carbamyl-, Iminoäther-, Iminoester- Cyanogruppe ist, bei der hydrolytischen Aufarbeitung Verbindungen der Formel I erhalten werden, worin R_2 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, dadurch gekennzeichnet, dass man

a) in einer Verbindung der Formel



worin X_1 eine funktionell abgewandelte und X_2 eine freie oder funktionell abgewandelte Phosphonogruppe bedeutet, X_1 und gegebenenfalls X_2 in die freie Phosphonogruppe überführt oder

b) eine Verbindung der Formel



worin X_3 Carboxy oder Cyano bedeutet, mit phosphoriger Säure und Phosphortrichlorid umgesetzt, wobei ausgehend von Verbindungen der Formel III, worin X_3 Cyano ist, unter hydrolytischer Aufarbeitung Verbindungen der Formel I erhalten werden, worin R_2 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.

3. Verfahren gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man 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 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-, Pyrazolyl-, 2H-1, ,3-, 1H-1,2,4- oder 4H-1,2,4-Triazolyl-, Tetrazolyl-, Oxazolyl-, Isoxazolyl-, Oxadiazolyl-, Thiazolyl-, oder Thiadiazolylrest bedeutet und R_2 Wasserstoff, Hydroxy, Amino, Niederalkylthio oder Halogen bedeutet, oder ihre Salze herstellt.

4. Verfahren gemäss Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass man 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 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-, Pyrazolyl-, 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, oder ihre Salze herstellt.

5. Verfahren gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man 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-Triazolyl- oder Thiazolylrest bedeutet und R_2 Hydroxy, Wasserstoff oder Amino bedeutet, oder ihre Salze herstellt.

6. Verfahren gemäss Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass man Verbindungen der Formel I, worin R₁ einen unsubstituierten oder durch C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, Phenyl, Hydroxy, Di-C₁-C₄-Alkyl-amino, 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, oder ihre Salze herstellt.

7. Verfahren gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man 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, oder ihre Salze herstellt.

8. Verfahren gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man Verbindungen der Formel I, worin R₁ einen unsubstituierten oder durch Phenyl bzw. durch C₁-C₄-Alkyl, C-substituierten Imidazol-1-yl-, Pyrazol-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 Wasserstoff bedeutet, oder ihre Salze herstellt.

9. Verfahren gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man Verbindungen der Formel I, worin R₁ einen unsubstituierten oder durch C₁-C₄-Alkyl substituierten Imidazolrest darstellt und R₂ Hydroxy oder Wasserstoff bedeutet, oder ihre Salze herstellt.

10. Verfahren gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man 2-(Imidazol-4-yl)-1-hydroxy-äthan-1,1-diphosphonsäure oder ein Salz davon herstellt.

11. Verfahren gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man 2-[4(5)-Methylimidazol-5(4)-yl]-1-hydroxy-äthan-1,1-diphosphonsäure oder ein Salz davon herstellt.
12. Verfahren gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man 2-(Imidazol-2-yl)-1-hydroxy-äthan-1,1-diphosphonsäure oder ein Salz davon herstellt.
13. Verfahren gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man 2-(1-Methylimidazol-2-yl)-1-hydroxy-äthan-1,1-diphosphonsäure oder ein Salz davon herstellt.
14. Verfahren gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man 2-(1-Benzylimidazol-2-yl)-1-hydroxy-äthan-1,1-diphosphonsäure oder ein Salz davon herstellt.
15. Verfahren gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man 2-(1-Methylimidazol-4-yl)-1-hydroxy-äthan-1,1-diphosphonsäure oder ein Salz davon herstellt.
16. Verfahren gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man 1-Amino-2-(1-methylimidazol-4-yl)äthan-1,1-diphosphonsäure oder ein Salz davon herstellt.
17. Verfahren gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man 1-Amino-2-(1-benzylimidazol-4-yl)äthan-1,1-diphosphonsäure oder ein Salz davon herstellt.
18. Verfahren gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man 2-(1-Methylimidazol-2-yl)äthan-1,1-diphosphonsäure oder ein Salz davon herstellt.
19. Verfahren gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man 2-(1-Benzylimidazol-2-yl)äthan-1,1-diphosphonsäure oder ein Salz davon herstellt.

20. Verfahren gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man 2-(Imidazol-1-yl)-1-hydroxy-äthan-1,1-diphosphonsäure oder ein Salz davon herstellt.

21. Verfahren gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man 2-(Imidazol-1-yl)äthan-1,1-diphosphonsäure oder ein Salz davon herstellt.

22. Verfahren gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man 2-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)-1-hydroxy-äthan-1,1-diphosphonsäure oder ein Salz davon herstellt.

23. Verfahren gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man 2-(Pyrazol-1-yl)-1-hydroxy-äthan-1,1-diphosphonsäure oder ein Salz davon herstellt.

24. Verfahren gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man 2-(Pyrazol-1-yl)äthan-1,1-diphosphonsäure oder ein Salz davon herstellt.

25. Verfahren gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man 2-(Imidazol-4-yl)äthan-1,1-diphosphonsäure oder ein Salz davon herstellt.

26. Verfahren gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man 2-(Thiazol-2-yl)äthan-1,1-diphosphonsäure oder ein Salz davon herstellt.

27. Verfahren gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man 2-(Imidazol-2-yl)äthan-1,1-diphosphonsäure oder ein Salz davon herstellt.

28. Verfahren gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man 2-(1-Methyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)äthan-1,1-diphosphonsäure oder ein Salz davon herstellt.

29. Verfahren gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man 2-(Pyrazol-3-yl)-1-hydroxy-äthan-1,1-diphosphonsäure oder ein Salz davon herstellt.

30. Verfahren gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man 2-[2-Methylimidazol-4(5)-yl]äthan-1,1-diphosphonsäure oder ein Salz davon herstellt.

31. Verfahren gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man 2-[2-Phenylimidazol-4(5)-yl]äthan-1,1-diphosphonsäure oder ein Salz davon herstellt.

32. Verfahren gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man 2-(4,5-Dimethylimidazol-1-yl)-1-hydroxy-äthan-1,1-diphosphonsäure oder ein Salz davon herstellt.

33. Verfahren gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man 2-(2-Methylimidazol-1-yl)-1-hydroxy-äthan-1,1-diphosphonsäure oder ein Salz davon herstellt.

34. Verfahren gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man 2-(4H-1,2,4-Triazol-4-yl)-1-hydroxy-äthan-1,1-diphosphonsäure oder ein Salz davon herstellt.

35. Verfahren gemäss Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass man 2-(Imidazol-4-yl)-1-hydroxy-äthan-1,1-diphosphonsäure, 2-(Imidazol-2-yl)-1-hydroxy-äthan-1,1-diphosphonsäure, 2-(1-Methylimidazol-2-yl)-1-hydroxy-äthan-1,1-diphosphonsäure, 2-(1-Benzylimidazol-2-yl)-1-hydroxy-äthan-1,1-diphosphonsäure, 2-(1-Methylimidazol-4-yl)-1-hydroxy-äthan-1,1-diphosphonsäure, 1-Amino-2-(1-methylimidazol-4-yl)äthan-1,1-diphosphonsäure, 1-Amino-2-(1-benzylimidazol-4-yl)äthan-1,1-diphosphonsäure, 2-(1-Methylimidazol-2-yl)äthan-1,1-diphosphonsäure, 2-(1-Benzylimidazol-2-yl)äthan-1,1-diphosphonsäure, 2-(Imidazol-1-yl)-1-hydroxy-äthan-1,1-diphosphonsäure, 2-(Imidazol-1-yl)äthan-1,1-diphosphonsäure, 2-(Imidazol-4-yl)äthan-1,1-diphos-

270533

- 36 -

phonsäure, 2-(Thiazol-2-yl)äthan-1,1-diphosphonsäure oder 2-(4H-1,2,4-Triazol-4-yl)-1-hydroxy-äthan-1,1-diphosphonsäure oder jeweils ein Salz davon herstellt.

FO 7.4/KVB/cc*/sm*/gb*

Verfahren zur Herstellung neuer substituierter Alkandiphosphonsäuren

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung neuer substituierter Alkandiphosphonsäuren, insbesondere Heteroaryllalkandiphosphonsäuren und ihrer Salze, die als Arzneimittelwirkstoffe für die Behandlung von Erkrankungen, die mit Störungen des Calciumstoffwechsels in Verbindung gebracht werden, eingesetzt werden.

Charakteristik des bekannten Standes der Technik

Als Stand der Technik zu berücksichtigende Literaturstellen wurden nicht ermittelt.

Ziel der Erfindung

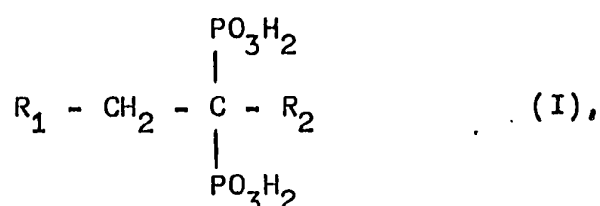
Ziel der Erfindung ist es, Verbindungen herzustellen, die als Wirkstoff in pharmazeutisch verwendbaren Mitteln für die Behandlung von Erkrankungen, die mit Störungen des Calciumstoffwechsels in Verbindung gebracht werden, z. B. entzündlichen Prozessen in Gelenken, verwendet werden können.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein Verfahren zur Herstellung von substituierten Alkandiphosphonsäuren, insbesondere Heteroaryllalkandiphosphonsäuren und ihrer Salze zu entwickeln, wobei die hergestellten Verbindungen eine ver-

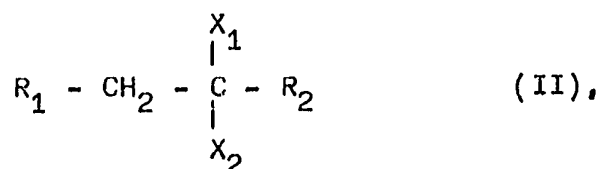
besserte therapeutische Wirkung gegenüber bisher bekannten für den gleichen Zweck eingesetzten Verbindungen zeigen.

Erfindungsgemäß werden die substituierten Alkandiphosphonsäuren der allgemeinen Formel I und ihre Salze



worin R_1 einen unsubstituierten oder durch Niederalkyl, unsubstituiertes oder durch Niederalkyl, Niederalkoxy und/oder Halogen substituiertes Phenyl, Niederalkoxy, Hydroxy, Diniederalkylamino, Niederalkylthio und/oder Halogen C-substituierten und/oder durch Niederalkyl oder unsubstituiertes oder durch Niederalkyl, Niederalkoxy und/oder Halogen substituiertes Phenylniederalkyl N-substituierten 5-gliedrigen, als Heteroatom(e) 2 bis 4 N-Atome oder 1 oder 2 N-Atome sowie 1 O- oder S-Atom aufweisenden Heteroarylrest darstellt und R_2 Wasserstoff, Hydroxy, Amino, Niederalkylthio oder Halogen bedeutet, erhalten, indem man

a) in einer an einem substituierbaren N-Atom des Restes R_1 gegebenenfalls intermediär geschützten Verbindung der Formel



worin X_1 eine funktionell abgewandelte und X_2 eine freie oder funktionell abgewandelte Phosphonogruppe bedeutet, X_1 und gegebenenfalls X_2 in die freie Phosphonogruppe überführt oder

b) eine an einem substituierbaren N-Atom des Restes R_1 gegebenenfalls intermediär geschützte Verbindung der Formel



worin X_3 eine Carboxy-, Carbamyl-, Iminoäther-, Iminoester- oder Cyanogruppe bedeutet, mit phosphoriger Säure und Phosphortrichlorid umgesetzt, wobei ausgehend von Verbindungen der Formel III, worin X_3 eine Carbamyl-, Iminoäther-, Iminoester- oder Cyanogruppe ist, bei der hydrolytischen Aufarbeitung Verbindungen der Formel I erhalten werden, worin R_2 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.

5-gliedrige, als Heteroatom(e) 2 bis 4 N-Atome oder 1 oder 2 N-Atome sowie 1 O- oder S-Atom aufweisende Heteroarylreste sind beispielsweise Imidazolyl, z. B. Imidazol-1-yl, -2-yl oder -4-yl, Pyrazolyl, z. B. Pyrazol-1-yl oder -3-yl, Thiazolyl, z. B. Thiazol-2-yl oder -4-yl oder in zweiter Linie Oxazolyl, z. B. Oxazol-2-yl oder -4-yl, Isoxazolyl, z. B. Isoxazol-3-yl oder -4-yl, Triazolyl, 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, z. B. Tetrazol-5-yl, Thiadiazolyl, z. B. 1,2,5-Thiadiazol-3-yl und Oxadiazolyl, z. B. 1,3,4-Oxadiazol-2-yl. Die genannten Reste können einen oder mehrere gleiche oder verschiedene, insbesondere einen oder zwei, gleiche oder verschiedene, der eingangs genannten Substituenten aufweisen. Gegebenenfalls wie angegeben substituierte Reste R_1 sind beispielsweise unsubstituierte oder durch im Phenyl-

teil 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-1-yl, 3- C_1-C_4 -Alkyl-, wie 3-Methyl-4H-1,2,4-triazol-4-yl oder 1H-1,2,4-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, Äthyl, 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.

teil 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-1-yl, 3- C_1-C_4 -Alkyl-, wie 3-Methyl-4H-1,2,4-triazol-4-yl oder 1H-1,2,4-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, Äthyl, 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, Äthoxy, Propyloxy, Isopropyloxy, Butyloxy, Isobutyloxy, Sekundärbutyloxy oder Tertiärbutyloxy.

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

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

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 Aminen oder quaternären Ammoniumbasen, wie gegebenenfalls C-hydroxylierten aliphatischen Aminen, insbesondere Mono-, Di- oder Triniederalkylaminen, z. B. Methyl-, Äthyl-, Dimethyl- oder Diäthylamin, Mono-, Di- oder Tri-(hydroxyniederalkyl)-aminen, wie Äthanol-, Diäthanol- oder Triäthanolamin, Tris(hydroxymethyl)-amino-methan oder 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 Verbin-

dungen der Formel I in Form innerer Salze vorliegen können, sofern die Gruppe R_1 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.

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 Überführung 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 Trimethylbromsilan, vorzugsweise unter Kühlen, z. B. im Temperaturbereich von etwa 0° bis etwa $25^\circ C$.

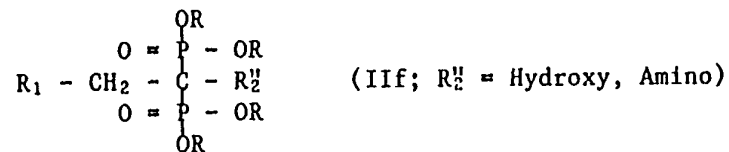
Die Ausgangsstoffe der Formel II, worin R_2 Hydroxy oder Amino ist, können beispielsweise hergestellt werden, indem man eine Verbindung der Formel



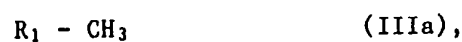
oder vorzugsweise das Nitril oder Säurechlorid derselben mit einem entsprechenden Phosphorigsäuretriester der Formel $P(OR)_3$ (IIb), worin R beispielsweise Niederalkyl bedeutet, in Gegenwart eines Triniederalkylamins, z.B. Triäthylamin, zu einem Zwischenprodukt, mutmasslich einer Verbindung der Formel



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 umgesetzt oder indem man eine Verbindung der Formel



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

Ausgangsstoffe II, worin R_2 Wasserstoff ist, werden beispielsweise erhalten, indem man eine Verbindung der Formel

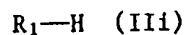


worin Y reaktionsfähiges verestertes Hydroxy, insbesondere Halogen, wie Brom, bedeutet, in Gegenwart einer Metallbase, wie des Hydrides, eines Amides oder einer Kohlenwasserstoffverbindung eines Alkalimetalles, z.B. von Natriumhydrid, Natriumamid, Ditrimethylsilylnatriumamid oder Butyllithium, mit einem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

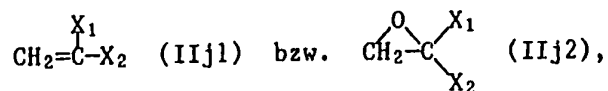


umsetzt, worin R beispielsweise Niederalkyl bedeutet.

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 Diniederalkyldisulfid oder einem Niederalkansulfenylchlorid, bzw. einem Halogenüberträger, beispielsweise einem Halogen, z.B. Chlor oder Brom, Perchlorsäurefluorid (FClO_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 Carbenlatsalz überführt und dieses mit Kohlendioxid oder einer Verbindung der Formel $Y-X_3$ (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-Trijod-, 2,2,2-Tribrom- oder 2,2,2-Trichloräthoxycarbonylreste, die z.B. durch Behandeln mit Zink in Essigsäure abgespalten werden können, α -Phenylniederalkoxycarbonylreste, wie Carbobenzoxy oder Trityl, die z.B. durch katalytische Hydrierung abgespalten werden können, sowie Niederalkansulfonylgruppen 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 I können in an sich bekannter Weise in andere Verbindungen der Formel I überführt werden.

So kann man beispielsweise Verbindungen der Formel I, 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 s. in- 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 Verbindung 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 nachfolgend besonders wertvoll geschilderten Verbindungen führen. Neue Ausgangsstoffe und Verfahren zu deren Herstellung bilden ebenfalls einen Gegenstand der Erfindung.

Die Erfindung betrifft in erster Linie die Herstellung von 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, Di-niederalkylamino, 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-, Pyrazolyl-, 2H-1,2,3-, 1H-1,2,4- 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 ihrer Salze, insbesondere ihrer inneren Salze und pharmazeutisch verwandbaren Salze mit Basen.

Die Erfindung betrifft in erster Linie beispielsweise die Herstellung von 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 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-, Pyrazolyl-, 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 ihrer Salze, insbesondere ihrer inneren Salze und pharmazeutisch verwendbaren Salze mit Basen.

Die Erfindung betrifft vor allem Verbindungen der Formel I, worin R_1 einen unsubstituierten oder durch C_1-C_4 -Alkyl, wie Methyl, C_1-C_4 -Alkoxy, wie Methoxy, Phenyl, Hydroxy, Di- C_1-C_4 -Alkylamino, wie Dimethylamino oder Diäthylamino, C_1-C_4 -Alkylthio, wie Methylthio, und/oder Halogen der Atomnummer bis und mit 35, wie Chlor, C-mono- oder di-substituierten und/oder an einem substituierbaren N-Atom durch C_1-C_4 -Alkyl, wie Methyl, oder Phenyl- C_1-C_4 -alkyl, wie Benzyl, N-substituierten Imidazolyl-, wie Imidazol-1-yl-, -2-yl- oder 4-ylrest, 4H-1,2,4-Triazolyl-, wie 4H-1,2,4-Triazol-4-ylrest oder Thiazolyl-, wie Thiazol-2-ylrest bedeutet und R_2 insbesondere Hydroxy oder in zweiter Linie Wasserstoff oder Amino bedeutet, und ihrer Salze, insbesondere ihrer inneren Salze und pharmazeutisch verwendbaren Salze und Basen.

Die Erfindung betrifft vorzugsweise einerseits die Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin R_1 einen unsubstituierten oder durch Phenyl C-substituierten bzw. durch C_1-C_4 -Alkyl, wie Methyl, C- oder N-substituierten Imidazol-2- oder -4-ylrest, 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, einen unsubstituierten Thiazolylrest, z.B. Thiazol-2-yl, oder einen unsubstituierten oder durch C_1-C_4 -Alkyl, wie Methyl, substituierten 1H-1,2,4-Triazolylrest, z.B. 1- C_1-C_4 -Alkyl-, wie 1-Methyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl, darstellt, und R_2 Hydroxy oder in zweiter Linie Wasserstoff bedeutet, und ihrer Salze, insbesondere pharmazeutisch verwendbaren Salze.

Die Erfindung betrifft vorzugsweise andererseits die Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin R_1 einen unsubstituierten oder durch Phenyl bzw. durch C_1-C_4 -Alkyl, wie Methyl, C-substituierten Imidazol-1-yl-, Pyrazol-1-yl-, 1H-1,2,4-Triazol-1-yl-, 4H-1,2,4-Triazol-4-yl- oder Tetrazol-1-ylrest, 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-1-yl, 3- C_1-C_4 -Alkyl-,

wie 3-Methyl-4H-1,2,4-triazol-4-yl oder 1H-Tetrazol-1-yl darstellt, und R_2 Hydroxy oder in zweiter Linie Wasserstoff bedeutet, und ihrer Salze, insbesondere pharmazeutisch verwendbaren Salze.

Die Erfindung betrifft in allererster Linie die Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin R_1 einen unsubstituierten oder durch C_1 - C_4 -Alkyl, wie Methyl, substituierten Imidazolylrest, wie Imidazol-1-yl, Imidazol-2-yl, 1-Methylimidazol-2-yl, Imidazol-4-yl oder 2- oder 5-Methylimidazol-4-yl, darstellt und R_2 Hydroxy oder in zweiter Linie Wasserstoff bedeutet, und ihrer Salze, insbesondere pharmazeutisch verwendbaren Salze.

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

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)-Kattenmodell anhand der durch Vitamin D_3 ausgelösten experimentellen Hypercalcämie nach Gabe von Dosen von etwa 0,0003 bis 1,0 mg e. c. zeigen läßt. Ebenso wird die durch Walker-256-Tumore induzierte Tumorhyper-

kalzämie 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.

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.

- 14b -

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 Zuckerlösungen, welche gegebenenfalls arabischen Gummi, Talk, Polyvinylpyrrolidon, Polyäthylenglykol 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 zugefügt 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, Polyäthylenglykole 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 Injektions suspensionen, wobei man geeignete lipophile Lösungsmittel oder Vehikel, wie fette Öle, z. B. Sesamöl oder synthetische Fettsäureester, z. B. Äthyloleat oder Triglyceride, verwendet, oder wäßrige Injektions suspensionen, welche viskositätserhöhende Stoffe, z. B. Natrium-carboxymethylcellulose, Sorbit und/oder Dextran und gegebenenfalls auch Stabilisatoren enthalten.

Die vorliegende Erfindung offenbart ebenfalls die Verwendung der Verbindungen der Formeln I und ihrer Salze, vorzugsweise zur Behandlung von Entzündungen, in erster Linie auf Stör-

gen des Calciumstoffwechsels zurückzuführenden Erkrankungen, z. B. des rheumatischen Formenkreises, und besonders von Osteoporosen.

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, Dosis-einheitsformen für parenterale, wie intravenöse Applikation z. B. von 0,01 bis 0,1 mg, vorzugsweise 0,02 bis 0,08 mg, orale Dosis-einheitsformen 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 länger-dauernden Behandlungen kann nach anfänglich höherer Dosierung normalerweise auf niedrige Dosierungen umgestellt werden, um den gewünschten Effekt aufrechtzuerhalten.

Ausführungsbeispiele

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) Imidazol-4-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 sich die rohe 2-(Imidazol-4-yl)-1-hydroxy-äthan-1,1-diphosphonsäure abscheidet. Diese wird aus Wasser umkristallisiert, Smp. 238-240° (Zers.) (Ausbeute 41 % d. In.)

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 Phosphor-trichlorid 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.

Beispiel 3: In analoger Weise wie in Beispiel 1 erhält man ausgehend von 0,05 Mol (1-Methylimidazol-4-yl)essigsäure 2-(1-Methylimidazol-4-yl)-1-hydroxy-äthan-1,1-diphosphonsäure sowie deren Salze, z.B. Dinatriumsalze.

Beispiel 4: 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.

Beispiel 5: Durch Umsetzung von 1-Methylimidazol-2-ylmethylbromid, Benzylimidazol-2-ylmethylchlorid, Toluolsulfonsäure(imidazol-1-methyl)ester, Imidazol-4-ylmethylchlorid bzw. Thiazolyl-2-yl-methylbromid mit Methandiphosphonsäuretetraethylester und Hydrolyse der primär erhaltenen Aethandiphosphonsäureester in Analogie zu Beispiel 9 oder 12, 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.

Beispiel 6: 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 7: In analoger Weise wie in Beispiel 1 beschrieben erhält man ausgehend von 4(5)-Methylimidazol-5(4)-essigsäure-hydrochlorid die 2-[4(5)-Methylimidazol-5(4)-yl]-1-hydroxy-äthan-1,1-diphosphonsäure, Smp. 217-218° (Zers.). Das Ausgangsmaterial, 4(5)-Methylimidazol-5(4)-essigsäure-hydrochlorid, kann in analoger Weise wie in Beispiel 6 beschrieben hergestellt werden.

Beispiel 8: 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 9: 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 10: Analog Beispiel 9 erhält man aus 1-Methyl-2-chlormethylimidazol-hydrochlorid, 1-Methyl-5-chlormethyl-1H-1,2,4-triazol-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-(1-Methyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)äthan-1,1-diphosphonsäure, Smp. 274-275°C,

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 abgenuzt, mit Diäthyläther gewaschen und im Vakuum getrocknet. Smp. 136-137°C.

Beispiel 11: In analoger Weise wie in Beispiel 1 beschrieben erhält man ausgehend von

1-Imidazolessigsäure-hydrochlorid;

1-(1H-1,2,4-triazol)-essigsäure-hydrochlorid;

1-Pyrazolessigsäure-hydrochlorid bzw.

3-Pyrazolessigsäure-hydrochlorid die folgenden Verbindungen:

2-(Imidazol-1-yl)-1-hydroxy-äthan-1,1-diphosphonsäure, Smp. 239° (Zers.);

2-(1H-1,2,4-Triazol-1-yl)-1-hydroxy-äthan-1,1-diphosphonsäure, Smp. 255° (Zers.);

2-(Pyrazol-1-yl)-1-hydroxy-äthan-1,1-diphosphonsäure, Smp. 234° (Zers.) und

2-(Pyrazol-3-yl)-1-hydroxy-äthan-1,1-diphosphonsäure, Smp.

Beispiel 12: 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 Methylenchlorid 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 13: 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 sich die rohe 2-(Imidazol-1-yl)-1-hydroxy-äthan-1,1-diphosphonsäure abscheidet. Diese wird aus Wasser umkristallisiert, Smp. 239° (Zers.) (Ausbeute 41 % d. Th.)

Beispiel 14: Analog Beispiel 12 erhält man ausgehend von 2-(Pyrazol-1-yl)äthan-1,1-diphosphonsäuretetraäthylester bzw. 2-(Imidazol-1-yl)äthan-1,1-diphosphonsäuretetraäthylester durch Behandlung mit Trimethylbromsilan und Aufarbeitung mit wässrigem Methanol 2-(Pyrazol-1-yl)äthan-1,1-diphosphonsäure, Smp. 227° (Zers.), und 2-(Imidazol-1-yl)äthan-1,1-diphosphonsäure, Smp. 255° (Zers.). Die Ausgangsester können z.B. folgendermassen hergestellt werden: 0,10 g Natriumhydrid werden in 4,0 ml absolutem Tetrahydrofuran suspendiert. Eine Lösung vom 0,27 g Pyrazol (0,04 Mol) in

2,0 ml Tetrahydrofuran wird langsam zugetropft. Die erhaltene klare Reaktionslösung wird mit 1,2 g Vinylidendiphosphonsäuretetraäthylester 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.

Beispiel 15: In analoger Weise wie in Beispiel 13 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.

Beispiel 16: Durch Umsetzung von p-Toluolsulfonsäure(imidazol-1-yl-methyl)ester mit Methandiphosphonsäuretetraethylester und Hydrolyse der primär erhaltenen Aethandiphosphonsäureester in Analogie zu Beispiel 5 kann man ferner 2-(Imidazol-1-yl)äthan-1,1-diphosphonsäure, Smp. 255° (Zers.), und deren Salze, z.B. ihr Dinatriumsalz, herstellen.

Beispiel 17: Analog Beispiel 6 erhält man aus 1-Benzyl-2-cyanomethyl-imidazol das 1-Benzyl-2-carboxymethyl-imidazol-hydrochlorid, Smp. 124-125°.

Analog Beispiel 13 erhält man aus 1-Benzyl-2-carboxymethyl-imidazol-hydrochlorid die 2-(1-Benzylimidazol-2-yl)-1-hydroxy-äthan-1,1-diphosphonsäure, Smp. 171° (Zers.).

Beispiel 18: 3,4 g (0,0094 Mol) 2-(1-Benzylimidazol-2-yl)-1-hydroxy-äthandiphosphonsäure werden in 40 ml flüssiger 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 20 ml heissem Wasser auf, filtriert und versetzt das Filtrat mit 10 ml konz. Chlorwasserstoffsäure. Die ausgeschiedenen Kristalle werden

filtriert und aus wässrigem Methanol umkristallisiert. Man erhält so die 2-(Imidazol-2-yl)-1-hydroxy-äthandiphosphonsäure, Smp. 235° (Zers.), Ausbeute 49 % d. Th.

Beispiel 19: 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 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 20: In analoger Weise wie in den Beispielen 1 bis 19 beschrieben, kann man ferner 2-[2-Methylimidazol-4(5)-yl]äthan-1,1-diphosphonsäure; Smp. 261-262° (Zers.) 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° (Zers.), und deren Salze, z.B. Dinatriumsalze, herstellen.

Beispiel 21: Tabletten, 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:

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 1-20 genannten Verbindungen der Formel I hergestellt werden, wobei diese auch in Form von Salzen und Basen, z.B. als Natriumsalz, vorliegen können.

Beispiel 22: Kautabletten, enthaltend 75 mg Wirkstoff, z.B. 2-(Imidazol-4-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 1-20 genannten Verbindungen der Formel I hergestellt werden, wobei diese auch in Form von Salzen mit Basen, z.B. als Natriumsalz, vorliegen können.

Beispiel 23: Tabletten, enthaltend 10 mg Wirkstoff, z.B. 2-(Imidazol-4-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 1-20 hergestellt werden, wobei diese auch in Form von Salzen mit Basen, z.B. als Natriumsalz, vorliegen können.

Beispiel 24: 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 20 hergestellt werden, wobei diese auch in Form von Salzen mit Basen, z.B. als Dinatriumsalz, vorliegen können.

Beispiel 25: Eine 0,2 %ige Injektions- bzw. Infusionslösung kann beispielsweise folgendermassen hergestellt werden.

Wirkstoff, z.B. 2-(Imidazol-4-yl)-1-hydroxy-äthan-1,1-diphosphon-
säure 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 Mikro-
filter filtriert. Man versetzt mit der Pufferlösung und füllt mit
Wasser auf 2500 ml auf. Zur Herstellung von Dosis-einheitenformen
werden je 1,0 oder 2,5 ml in Glasampullen (enthaltend je 2,0 bzw.
5,0 mg Wirkstoff abgefüllt.