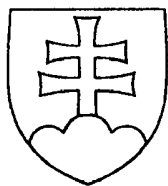


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

ZVEREJNENÁ PRIHLÁŠKA VYNÁLEZU

(21) Číslo dokumentu:

1447-94

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁶ :

C 07 F 9/576,
C 07 F 9/38,
9/60,
9/6561,
9/572,
A 61 K 31/66

(22) Dátum podania: 27.05.93

(31) Číslo prioritnej prihlášky: 07/891 487,
08/052 694

(32) Dátum priority: 29.05.92, 30.04.93

(33) Krajina priority: US, US

(43) Dátum zverejnenia: 09.08.95

(86) Číslo PCT: PCT/US93/05044, 27.05.93

(71) Prihlasovateľ: Procter and Gamble Pharmaceuticals, INC., Norwich, NY, US;

(72) Pôvodca vynálezu: Ebetino Frank Hallock, Cincinnati, OH, US;
Kaas Susan Mary, Sherburne, NY, US;
Francis Marion David, Cincinnati, OH, US;

(54) Názov prihlášky vynálezu: **Kvartérne, fosfonátové zlúčeniny, ktoré obsahujú dusík a sú určené na liečenie nenormálneho metabolizmu vápnika a fosforečnanov**

(57) Anotácia:

Ide o fosfonáty, ktoré obsahujú kvartérny dusík a nasýtený alebo nenasýtený, monocyklický alebo bicyklický cyklus, a ich farmaceuticky prijateľné soli a estery, ktoré majú nasledujúcu štruktúru podľa všeobecného vzorca I. Farmaceutické prostriedky obsahujú účinné a bezpečné množstvo takejto zlúčeniny. Opisujú sa tiež farmaceuticky prijateľné excipienty a spôsoby liečby alebo prevencie patologických stavov človeka alebo iných cicavcov, ktoré sa vyznačujú nenormálnym metabolizmom vápnika a fosforečnanov. Tento spôsob zahŕňa podávanie človekovi alebo iným cicavcom, ktorí takúto liečbu potrebujú, bezpečného a účinného množstva takejto zlúčeniny.

Kvartérne, fosfonátové zlúčeniny, ktoré obsahujú dusík a sú určené na liečbu nenormálneho metabolizmu vápnika a fosforečnanov.

Oblasť techniky

Tento vynález sa zaoberá novými, kvartérnymi, fosfonátovými zlúčeninami, ktoré obsahujú dusík. Tento vynález sa ďalej zaoberá farmaceutickými prostriedkami, ktoré obsahujú tieto nové zlúčeniny, tak isto aj spôsobom liečby alebo prevencie metabolických, kostných chorôb, ktoré sa vyznačujú nenormálnym metabolizmom vápnika a fosforečnanov, pomocou zlúčenín alebo farmaceutických prostriedkov podľa predkladaného vynálezu. Konkrétne sa tento vynález zaoberá spôsobom liečby alebo prevencie osteoporózy a artritídy, najmä revmatickej artritídy a osteoartritídy pomocou zlúčenín alebo farmaceutických prostriedkov podľa predkladaného vynálezu.

Doterajší stav techniky

Množstvo patologických stavov, ktoré postihujú človeka a teplokrvné živočíchy, sa vyznačuje nenormálnym metabolizmom vápnika a fosforečnanov. Takéto stavy sa dajú rozdeliť na dve veľké kategórie:

(1) Stavy, pre ktoré je charakteristická nenormálna mobilizácia vápnika a fosforečnanov, ktorá vedie k obecnej alebo špecifickej strate kostnej hmoty, ako je osteoporóza a Pagetová choroba, alebo prehnane vysoké množstvá vápnika a fosforečnanov v telesných tekutinách, ako je hyperkalcémia alebo začiatok nádoru. Takéto stavy sa niekedy označujú ako patologická, vážna demineralizácia tkanív.

(2) Stavy, ktoré sú vyvolané alebo sú ako dôsledok nenormálneho ukladania vápnika a fosforečnanov v tele, ako je artritída, vrátane revmatickej artritídy a osteoartritídy. Tieto stavy sa niekedy označujú ako patologická kalifikácia.

Prvá kategória zahŕňa najbežnejšiu metabolickú chorobu kostí, osteoporózu; osteoporóza je stav, pri ktorom sa tvrdé

kostné tkanivo stráca neúmerne k tvorbe nového tvrdého tkaniva. Osteoporózu je možné obecné definovať ako zníženie kvality kostí alebo atrofiu kosterného tkaniva. Priestor medzi dreňou a kosťou sa zväčšuje, vláknité väzby sa zoslabujú a celá kosť sa stáva krehšia. Osteoporózu je možno ďalej klasifikovať ako menopauzálnu, senilnú, vyvolanú liekmi (napr. adrenokortidami, ktorá sa môže objaviť pri steroidnej liečbe), vyvolanú chorobou (artritída a nádor), atď., cez to všetko prejavy sú v zásade tie isté.

Obecné sú dva typy osteoporózy: primárna a sekundárna. "Sekundárna osteoporóza" je dôsledok rôznych chorobných procesov či agens. I tak, približne 90% všetkých prípadov osteoporózy sú "primárne osteoporózy". Primárna osteoporóza zahŕňa postmenopauzálnu osteoporózu, osteoporózu spôsobenú vekom (ktoré postihujú väčšinu osôb vo veku nad 70 až 80 rokov) a idiopatické osteoporózy, ktoré postihujú mužov a ženy v strednom veku a mladších.

Niektoré osoby s osteoporózou majú stratu kostného tkaniva, tak veľkú, že spôsobuje mechanické narušenie štruktúry kostí. Často sa objavujú zlomeniny kostí, napríklad bedier a chrbtice u žien, ktoré trpia osteoporózou. Výsledkom môže byť taktiež kyfóza (nenormálne zvýšené prehnutie hrudnej chrbtice).

O mechanizme straty kostnej hmoty pri osteoporóze sa predpokladá, že zahŕňa nerovnováhu "obnovovania kostí". Obnovovanie kostí prebieha po celý život, vďaka tomu sa obnovuje kostra a zachováva hrúbka kostí. Toto obnovovanie zahŕňa rozpúšťanie a opätovné vyplnenie určitých miest na povrchu kosti, pomocou organizovaných skupín buniek nazývaných "základné mnohobunkové jednotky" ("basic multicellular units") alebo "BMU". BMU sa skladajú hlavne z "osteoklastov" a "osteoblastov" a ich bunkových prekursorov. V obnovovacom cykle je kosť resorbovaná v miestach "aktivovaných" BMU pomocou osteoklastov, ktoré vytvoria resorpčnú dutinu. Táto dutina je vyplnená kostnou hmotou pomocou osteoblastov.

Normálne vedie obnovovací cyklus v dospelosti k malým stratám kostnej hmoty z dôvodu neúplného vyplnenia resorpčných

dutín. Takto aj zdravé dospelé osoby s vekom majú stratu kostnej hmoty. Ale aj u osôb postihnutých osteoporózou sa môže zvýšiť počet aktivovaných BMU. Táto zvýšená aktivita urýchli obnovovanie kostí, ktoré potom vedie k neobvykle vysokej strate kostnej hmoty.

I keď ešte nie sú celkom odhalené dôvody vzniku osteoporózy, existuje mnoho rizikových faktorov, ktoré je možné spojovať s osteoporózou. Tie zahŕňujú napríklad nízku telesnú hmotnosť, malý príjem vápnika, nízku fyzickú aktivitu a nedostatok estrogénu.

Súčasná liečba osteoporózy zahŕňuje predovšetkým podávanie vápnika a estrogénu.

Druhá kategória zahŕňuje stavy, ktoré sa vyznačujú nenormálnym ukladaním vápnika a fosforečnanov, vrátane myositis ossificans progressiva, calcinosis universalis a takých chorôb ako je artritída (vrátane, napríklad, revmatickej artritídy a osteoartritídy), neuritídy, bursitídy, tendonitídy a ďalších stavov, ktorým predchádza ukladanie vápnika do tkaniva.

Okrem osteoporózy, môže byť strata kostnej hmoty vyvolaná artritídou, vrátane revmatickej artritídy a osteoartritídy. Revmatická artritída je chronické, zápalové ochorenie, ktoré postihuje celé telo, a je charakterizované zoslabením kĺbových jamôk a šliach, ktoré je nasledované deštrukciou chrupavky, šliach a kostí a znížením viskozity a ďalšími zmenami synoviálnej tekutiny. Príznaky revmatickej artritídy sú celkové oslabenie, vysilenie, miestna bolesť, ztuhlosť, otoky a deformácie kĺbov. Revmatická artritída je najbežnejšia pre ženy vo veku medzi štyridsiatkou a šesťdesiatkou.

Patogenézia revmatickej artritídy, ktorá vedie k deštrukcii kĺbov, je charakterizovaná dvomi fázami: 1) exudatívna fáza, ktorá zahŕňuje mikrocirkuláciu synoviálnych buniek, ktorá spôsobí príchod plazmových proteínov a bunkových častí do kĺbu a 2) chronická, zápalová fáza, ktorá sa objavuje v sub-synoviálnej a sub-chondrálnej kosti, ktorá sa vyznačuje tým, že sa v kĺbovom priestore tvorí pannus (zrnité tkanivo),

rozpúšťaním kostí a deštrukciou chrupavky. Pannus môže spôsobiť priľnavosť a zjazvenie tkaniva, ktoré spôsobí deformácie kĺbu, ktoré sú charakteristické pre revmatickú artritídu.

Dôvody vzniku revmatickej artritídy zostávajú nejasné. Bola potvrdená účasť infekčných agens ako sú baktérie a viry. Najnovšia hypotéza predpokladá, že príčinou revmatickej artritídy je Epsteinov-Barrov vírus (EBV).

Doterajšia liečba revmatickej artritídy predovšetkým zahŕňa odstránenie príznakov podávaním nesteroidných protizápalových liekov. Liečenie nesteroidnými protizápalovými liekmi je účinné najmä v ranných štádiách revmatickej artritídy; je nepravdepodobné, že zmierni zápal kĺbu, pokiaľ choroba prebieha dlhšie ako rok. Zlato, metotrexát, imunosupresanty a kortikosteroidy boli testované s obmedzenou úspešnosťou.

Z druhej strany osteoartritída je pôvodom nezápalová choroba pohybu kĺbov, ktorá je charakterizovaná zhoršením a odrením chrupavky tak isto ako aj tvorbou novej kosti na povrchu kĺbu. Ako osteoartritída postupuje, povrch chrupavky sa poruší a opotrebované častice umožnia prístup k synoviálnej tekutine, ktorá naopak stimuluje fagocytózu pomocou buniek makrofágov. Tým sa prípadne vyvolá pri osteoartritíde zápalová odpoveď. Bežné klinické príznaky osteoartritídy zahŕňujú chrupavčité a kĺbové zväčšenie kĺbov na prstoch, stuhnutie a bolestivý pohyb.

Bežné liečenie príznakov osteoartritídy zahŕňa analgetiká, protizápalové lieky, steroidy a fyzikálnu terapiu.

Pre použitie pri liečbe a profylaxii chorôb, ktoré sa vyznačujú nenormálnym metabolizmom vápnika a fosforečnanov bolo navrhnutých mnoho derivátov kyseliny polyfosfonátovej. Napríklad množstvo dokumentov, ktoré sú tu uvedené ako odkazy, opisuje prostriedky, ktoré obsahujú polyfosfonáty, najmä difosfonáty, ako je 1-hydroxyetán-1,1-difosfonátová kyselina ("EHDP") a jej využitie v inhibícii nenormálneho ukladania a mobilizácie vápnika a fosforečnanov v tkanive zvierat: U. S. patenty 3,683,080, vydaný 8.8.1972 a 4,230,700, vydaný

28.10.1990 - oba Francis, a U. S. patent 4,868,164 - Ebetino, vydaný 19.9.1989. Mnoho ďalších dokumentov opisuje substituované fosfonátové kyseliny, ktoré sa dajú použiť na liečbu osteoporózy a artritídy, a sú tu uvedené ako odkazy: U.S. patent 5,071,840 - Ebetino a kol., vydaný 10.12.1991, U.S. patent 4,868,164 - Ebetino a kol., vydaný 19.9.1989, U.S. patent 5,104,863 - Benedict a kol., vydaný 14.4.1992, U.S. patent 4,267,103 - Blum a kol., vydaný 12.5.1981, U.S. patent - Breliere a kol., vydaný 24.5.1988, U.S. patent 4,876,247 - Barbier a kol., vydaný 24.10.1989, európska patentová publikácia č. 100,718 - Breliere S. A., vydaná 15.2.1984, európska patentová publikácia č. 170,280 - Boeringer Mannheim GmbH, vydaná 5.2.1986, európska patentová publikácia č. 186,405 - Benedict a Perkins, vydaná 2.7.1986, európska patentová publikácia č. 298,553 - Ebetino, vydaná 11.1.1989, U. S. 4,754,993 - Bosies a kol., vydaný 15.11.1988, U.S. 4,939,130 - Jaeggi a kol., vydaný 3.6. 1990, U.S. 4,971,958 - Bosies a kol., vydaný 20.11.1990, WO 91/12017 - Dunn a kol., vydaný 18.10.1990, WO 91/10646 - Youssafyeh R. a kol., vydaný 25.7.1991, AU-A-26738/88 - Jaeggi K. A., vydaný 15.6.1989, AU-A-45467/89 - Ciba-Geigy, vydaný 31.5.1990.

U.S. 4,208,401 - Bauman (pridelené firme Colgate-Palmolive), vydaný 17.6.1980 (U. S. 401) opisuje neheterocyklický kruh substituovaný kvartérnymi amóniovými bisfosfonatanmi, ktoré sa dajú použiť ako liek proti tvorbe kameňov.

DE 40 11 777 - Jaeggi a kol., vydaný 18.12.1990 (DE 777) opisuje heterocyklický kruh substituovaný difosfonátom, kde uvedený heterocyklus môže byť substituovaný nižšími alkylami. Heterocyklus je pripojený k fosfonátovej kyseline pomocou kvartérneho dusíkového atómu, ktorý nie je súčasťou kruhu. DE 777 taktiež opisuje, že zlúčenina má zreteľný inhibičný účinok na rezorpciu kostí, a preto sa dá použiť na liečbu osteoporózy, zápalových a degeneratívnych kĺbových ochorení, peridontitídy a hyperparatyroidizmu. Objavy opísané v týchto publikáciách sú tu zahrnuté ako odkazy.

Žiadna z týchto referencií i tak neopisuje použitie kvartérnych cyklických fosfonátových zlúčenín, ktoré obsahujú dusík, v prevencii a liečbe osteoporózy, revmatickej artritídy a osteoartritídy.

Zlúčeniny podľa predkladaného vynálezu majú osteoochrannú aktivitu v miestach narušenia kĺbu v podmienkach artritídy a poskytujú túto aktivitu pri liečbe artritídy okrem samého uľahčenia od príznakov zápalu. Termín "osteoochranná aktivita" tak, ako sa používa v tomto dokumente, znamená aktivitu, ktorá upravuje chorobné prejavy na kostiach a okolitom mäkkom tkanive v centroch narušenia kĺbu.

Prekvapivo sa zistilo, že zlúčeniny podľa predkladaného vynálezu, v ktorých cyklická fosfonátová zlúčenina obsahuje dusíkový atóm, ktorý je kvarternizovaný, má väčšiu antiresorpčnú aktivitu a terapeutické využitie pri liečbe osteoporózy a artritídy, ako aktívne zlúčeniny, ktoré obsahujú dusík, ktorý nie je kvarternizovaný. Okrem toho zlúčeniny podľa predkladaného vynálezu vykazujú dobré rozpúšťacie vlastnosti. Vďaka tomu môžu byť zlúčeniny podľa predkladaného vynálezu dobre orálne absorbované. Lepšie absorbujúce sa a účinnejšie zlúčeniny je možno podávať v nižších dávkach. Nižšie dávky sú obecné preferované, pretože sa znížia nežiadúce vedľajšie efekty.

Preto je predmetom predkladaného vynálezu poskytnúť nové účinnejšie zlúčeniny, ktoré sú účinnejšie inhibičné agens resorpcie kostí, ktoré je možno použiť na liečbu osteoporózy a protiartritídne agens, ktoré je možno použiť na liečbu artritídy, najmä osteoartritídy a revmatickej artritídy. Ďalším predmetom predkladaného vynálezu je poskytnúť farmaceutický prostriedok, ktorý je možno použiť pri liečbe a profylaxii nenormálneho metabolizmu vápnika a fosforečnanov. Okrem toho je predmetom predkladaného vynálezu predložiť spôsob liečby alebo prevencie chorôb človeka a ostatných cicavcov, ktoré sa vyznačujú nenormálnym metabolizmom vápnika a fosforečnanov.

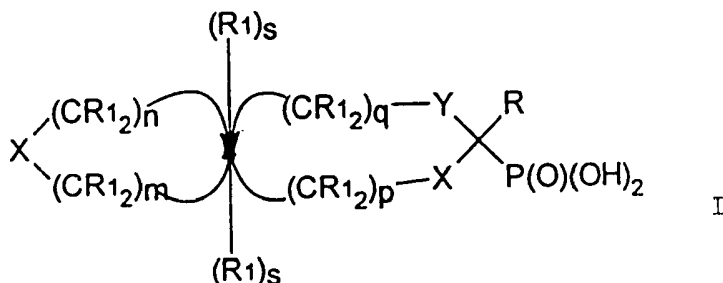
Tieto a ďalšie predmety predkladaného vynálezu budú objasnené z detailného popisu predkladaného vynálezu uvedeného

d'alej.

Podstata vynálezu

Zhrnutie vynálezu

Predkladaný vynález sa zaoberá fosfonátmi, ktoré obsahujú kvartérny dusík a nasýtený alebo nenasýtený, monocyklický alebo bicyklický kruh, a ich farmaceuticky prijateľnými soľami a esterami, ktoré majú nasledujúcu štruktúru podľa obecného vzorca I:



kde

(a) X a Y sú nezávislé od seba alebo nič alebo 0, S, N^1 a $N^+(R^2)_2$, pokiaľ žiadne R^1 nie je $N^+(R^2)_3$, potom musí byť aspoň jedno z dvojice X a Y $N^+(R^2)_2$

(b) m a n a $m+n$ sú celé čísla od 0 do 5, p a q a $p+q$ sú celé čísla od 0 do 3

(c) s je celé číslo od 0 do 2 a keď $m+n = 0$ a X nie je nič
potom $s = 2$

(d) každé R^1 je nezávisle alebo nič a alebo je vybrané zo skupiny, ktorá sa skladá z $N^+(R^2)_3$, R^9SR^6 , SR^6 , vodíka, hydroxylu, substituovaného alebo nesubstituovaného alkylu C_1 až C_8 , $-OR^3$, $-CO_2R^3$, $-O_2CR^3$, NR^3_2 , $-N(R^3)C(O)R^3$, $-C(O)N(R^3)_2$, halogénu, $-C(O)R^3$, arylalkylu, nitroskupiny, substituovaného alebo nesubstituovaného arylu a ich kombinácií

(e) každé R^2 je nezávislé alebo nič a alebo je vybrané zo skupiny, ktorá sa skladá zo substituovaného alebo

nesubstituovaného alkylu C_1 až C_{35} , substituovaného alebo nesubstituovaného fenylu, benzylu alebo R^9SR^6

(f) každé R^3 je nezávisle vybrané zo skupiny, ktorá sa skladá z vodíka, substituovaného alebo nesubstituovaného alkylu C_1 až C_8 a R^9SR^6

(g) každé R^6 je nezávisle vybrané zo skupiny, ktorá sa skladá z H , $-C(O)R^7$, $C(O)OR^7$, $C(S)OR^7$, $C(S)R^7$, $C(O)NR^7_2$, $C(S)NR^7_2$, kde R^7 je vodík alebo substituovaný alebo nesubstituovaný alkyl C_1 až C_8

(h) R je $COOH$, SO_3H_2 , PO_3H_2 alebo $P(O)(OH)R_4$, kde R_4 je substituovaný alebo nesubstituovaný alkyl C_1 až C_8 a

i) R^9 je substituovaný alebo nesubstituovaný alkyl C_1 až C_8 .

Predkladaný vynález sa ďalej zaoberá farmaceutickými prípravkami, ktoré obsahujú bezpečné a účinné množstvo zlúčeniny podľa predkladaného vynálezu a farmaceuticky prijateľnými excipientami. Vynález sa zaoberá spôsobom liečby alebo prevenciou patologických stavov človeka a ostatných cicavcov, ktoré sa vyznačujú nenormálnym metabolizmom vápnika a fosforečnanov. Tento spôsob liečby zahŕňa podávanie bezpečného a účinného množstva zlúčeniny alebo prostriedku podľa predkladaného vynálezu ľuďom alebo iným cicavcom, ktorí to potrebujú.

Definície a použitie termínov

Nasleduje zoznam definícií termínov, ktoré sú použité v tomto dokumente.

"Heteroatóm" je atóm dusíka, síry alebo kyslíka. Skupina, ktorá obsahuje jeden alebo viacej heteroatómov môže obsahovať rôzne heteroatómy.

"Alkyl" je substituovaný alebo nesubstituovaný uhľovodíkový reťazec, ktorý, pokiaľ je nasýtený, obsahuje od

1 do 8 atómov uhlíka a s výhodou, pokiaľ nie je uvedené inakšie, od 1 do 4 atómov uhlíka, pokiaľ je nenasýtený, obsahuje od 2 do 8 atómov uhlíka a s výhodou, pokiaľ nie je uvedené inakšie, od 2 do 4 atómov uhlíka. Takže termín "alkyl" tak, ako je použitý v tomto dokumente, zahŕňa alkenylové nenasýtené reťazce, ktoré majú prinajmenšom jednu dvojitú väzbu a alkinylové nenasýtené reťazce, ktoré majú prinajmenšom jednu trojitú väzbu. Preferované alkylové skupiny sú metyl, etyl, propyl, izopropyl a butyl, ale týmto vymenovaním nie sú vôbec obmedzené.

"Heteroalkyl" je substituovaný alebo nesubstituovaný, nasýtený reťazec, ktorý má 3 až 8 členov a obsahuje uhlíkové atómy a jeden alebo dva heteroatómy.

"Karbocyklický kruh" alebo "karbocyklus" tak, ako je použitý v tomto dokumente je substituovaný alebo nesubstituovaný, nasýtený, nenasýtený alebo aromatický uhľovodíkový cyklus. Karbocykly môžu byť monocyklické alebo polycyklické. Monocyklické kruhy obecné obsahujú od 3 do 8 atómov, s výhodou od 5 do 7 atómov. Polycyklické kruhy obsahujúce dva kruhy obsahujú od 6 do 16, s výhodou od 10 do 12 atómov, a tie s tromi kruhmi obecné obsahujú od 13 do 17, s výhodou od 14 do 15 atómov.

"Heterocyklický kruh" alebo "heterocyklus" tak, ako je použitý v tomto dokumente je substituovaný alebo nesubstituovaný, nasýtený, nenasýtený alebo aromatický kruh, ktorý obsahuje uhlíkové atómy a jeden alebo viacej heteroatómov v kruhu. Heterocykly môžu byť monocyklické alebo polycyklické. Monocyklické kruhy obecné obsahujú od 3 do 8 atómov, s výhodou od 5 do 7 atómov. Polycyklické kruhy obsahujúce dva kruhy obsahujú od 6 do 16, s výhodou od 10 do 12 atómov. Polycyklické kruhy s tromi kruhmi obecné obsahujú od 13 do 17, s výhodou od 14 do 15 atómov. Každý heterocyklus musí obsahovať prinajmenšom jeden atóm dusíka. Ďalší heteroatóm môže byť vybraný nezávisle z dusíka, síry a kyslíka.

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

týmto vymenovaním nie sú vôbec obmedzené.

"Heteroaryl" je aromatický heterocyklus. Preferované heteroarylové skupiny sú tienyl, furyl, pyrolyl, pyridinyl, pyrazinyl, oxazolyl, tiazolyl, chinolínyl, pyrimidinyl a tetrazolyl, ale týmto vymenovaním nie sú vôbec obmedzené.

"Alkoxy skupina" je kyslíkový atóm, ktorý je substituovaný uhľovodíkovým reťazcom, kde uhľovodíkový reťazec je alkyl alebo alkenyl (napr. -O-alkyl alebo -O-alkenyl). Preferované alkoxy skupiny sú metoxyl, etoxyl, propoxyl a alkyloxy, ale týmto vymenovaním nie sú vôbec obmedzené.

"Hydroxyalkyl" je uhľovodíkový reťazec substituovaný hydroxylovým substituentom (napr. -OH), ktorý môže mať i iné substituenty. Preferované hydroxyalkylové skupiny sú hydroxyetyl a hydroxypropyl, ale nie sú týmto vymenovaním vôbec obmedzené.

"Karboxyalkyl" je uhľovodíkový reťazec substituovaný karboxylovým substituentom (napr. -COOH), ktorý môže mať i iné substituenty. Preferované karboxyalkylové skupiny sú karboxymetyl, karboxyetyl a ich kyseliny a estery.

"Aminoalkyl" je uhľovodíkový reťazec (napr. alkyl) substituovaný aminoskupinou (napr. NH-alkyl), ako je aminometylalkyl.

"Alkylamino skupina" je aminoskupina, ktorá má jeden alebo dva alkylové substituenty (napr. -N-alkyl), ako je dimetylamino skupina.

"Alkenylamino skupina" je aminoskupina, ktorá má jeden alebo dva alkenylové substituenty (napr. -N-alkenyl).

"Alkinylamino skupina" je aminoskupina, ktorá má jeden alebo dva alkinylové substituenty (napr. -N-alkinyl).

"Alkylimino skupina" je iminoskupina, ktorá má jeden alebo dva alkylové substituenty (napr. -N-alkyl).

"Arylalkyl" je alkylová skupina substituovaná arylovou skupinou. Preferované arylalkylové skupiny sú benzyl a fenetyl.

"Arylamínová skupina" je aminová skupina substituovaná arylovou skupinou (napr. -NH-aryl).

"Aryloxy skupina" je atóm kyslíka, ktorý má arylový

substituent (napr. -O-aryl).

"Acyl" alebo "karbonyl" je uhlík viazaný dvojitou väzbou na kyslík, napr. $R-C(=O)$. Preferované acylové skupiny sú acetyl, propionyl, butanoyl a benzoyl, ale nie sú týmto vymenovaním vôbec obmedzené.

"Acyloxy skupina" je atóm kyslíka, ktorý má acylový substituent (napr. -O-acyl), napríklad -O-C(=O)-alkyl.

"Acylamino skupina" je amino skupina, ktorá má acylový substituent (napr. -N-acyl), napríklad -NH-(C=O)-alkyl.

"Halogén" je chlór, bróm, jód alebo fluór alebo zvyšok. Chlór, bróm a fluór sú preferované halogény.

Ako "nižšia" uhľovodíková skupina (napr. nižší alkyl) sa v tomto dokumente označuje uhľovodíkový reťazec, ktorý obsahuje od 1 do 6 a s výhodou od 1 do 4, pokiaľ nie je uvedené inakšie, uhlíkových atómov.

Tak ako sa termín "tiosubstituent" (SR^6 alebo R^9SR^6) používa v tomto dokumente, označuje tioly $[-SH]$, kde $R^6=H$, tioestery $[-SC(O)R^7]$, kde $R^6=C(O)R^7$, ditioestery $[-SC(S)R^7]$, kde $R^6=C(S)R^7$, tiokarbamáty $[-SC(O)N(R^7)_2]$, kde $R^6=C(O)N(R^7)_2$, ditiokarbamáty $[-SC(S)N(R^7)_2]$, kde $R^6=C(S)N(R^7)_2$, tiouhličitan $[-SC(O)OR^7]$, kde $R^6=C(O)OR^7$ a ditiouhličitan $[-SC(S)OR^7]$, kde $R^6=C(S)OR^7$. R^7 je vodík alebo C_1 až C_8 alkyl. Ktorýkoľvek zo substituentov SR^6 môže byť sám substituovaný skupinou R^9 , kde R^9 je substituovaný alebo nesubstituovaný alkyl C_1 až C_8 . Na základe toho sú ďalšie tiosubstituenty, označené R^9SR^6 , alkyltioly, alkyltioestery, alkyl ditioestery, alkyltiokarbamáty, alkyl ditiokarbamáty, alkyltiouhličitan a alkyl ditiouhličitan.

Termín "bisfosfonát" a "bisfosfonátová kyselina" tak, ako sa používa v tomto dokumente, označuje také fosfonáty alebo fosfonátové kyseliny, ktoré majú dve fosfonátové skupiny pripojené k tomu istému uhlíkovému atómu, a používajú sa ako zameniteľné s termínom "difosfonát" a "difosfonátová kyselina". Vo vzorcoch uvedených v tomto dokumente je skupina $R-PO_3H_2$.

"Farmaceuticky prijateľná" soľ je kationová soľ vytvorená akoukoľvek (napr. karboxylovou) skupinou alebo

aniónová soľ vytvorená akoukoľvek zásadou (napr. amino) skupinou. V tejto problematike je známych veľa takýchto solí, ako je opísané vo svetovej patentovej publikácii 87/05297 - Johnston a kol., vydanej 11.9.1987, ktorá je tu uvedená ako odkaz. Preferované kationové soli sú soli alkalických kovov (ako je sodík a draslík) a kovov alkalických zemín (ako je horčík a vápnik). Preferované aniónové soli sú halogenidy (ako je chlorid), octany a fosforečnany.

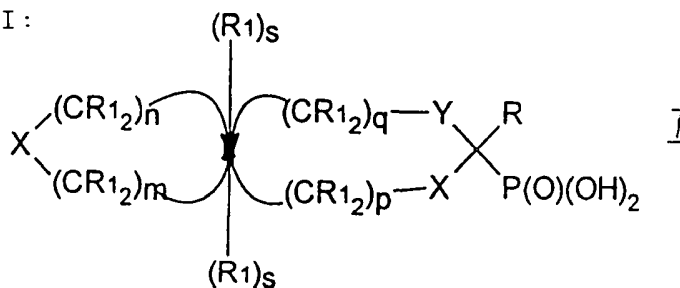
"Biohydrolyzovateľný ester" je ester kvartérnych, bicyklických zlúčenín, ktoré obsahujú dusík, ktorý neovplyvňuje terapeutickú aktivitu zlúčenín alebo je ľahko človekom alebo inými cicavcami metabolizovaný. V tejto problematike je známych veľa takýchto esterov, ako je opísané v svetovej patentovej publikácii 87/05297 - Johnston a kol., vydanej 11.9.1987, ktorá je tu uvedená ako odkaz. Takéto estery sú nižšie alkylestery, nižšie alkoxyalkylestery (ako sú acetoxymetyl, acetoxetyl, aminokarbonyloxymetyl, pivaloyloxymetyl a pivaloyloxyetyl estery), laktonylestery (ako sú ftalidyl a tioftalidyl estery), nižšie alkoxyacyloxyalkyl estery (ako sú metoxykarbonyloxymetyl, etoxykarbonyloxymetyl a izopropoxykarbonyloxyetyl estery), alkoxyalkylestery, cholínestery a acylaminoalkylestery (ako sú acetamidometylestery).

Ako už bolo uvedené, substituent môže byť sám substituovaný. Substituovaný môže byť jedným alebo viacerými substituentami. Takéto substituenty sú tie, ktoré sú uvedené, ale nie sú týmto vymenovaním vôbec obmedzené, v knihe Substituent Constants for Correlation Analysis in Chemistry and Biology (1979), ktorá je tu uvedená ako odkaz. Preferované substituenty sú alkyl, alkenyl, alkoxyskupina, hydroxyskupina, oxoskupina, aminoskupina, aminoalkyl (napr. aminometyl, atď.), nitrilová skupina, halogenid, karboxyl, alkoxyacetyl (napr. karboetoxy, atď.), tioskupina, tiol, aryl, cykloalkyl, heteroalkyl, heterocykloalkyl (napr. piperidinyl, morfolinyl, piperazinyl, pyrrolidonyl, atď.), iminoskupina, tioxoskupina, hydroxyalkyl, aryloxyskupina, arylalkyl a ich kombinácie.

Podrobný popis vynálezu

Kvartérne fosfonátové zlúčeniny obsahujúce dusík

Zlúčeniny podľa predkladaného vynálezu sú cykly, ktoré obsahujú fosfonáty a ich farmaceuticky prijateľné soli, ktoré sú substituované na uhlíku, ktorý nesie fosfonátovú skupinu, vďaka ktorej je zlúčenina bisfosfonatanom, alebo karboxylovú skupinu, vďaka ktorej je zlúčenina fosfonokarboxylátom, alebo sulfo skupinu, vďaka ktorej je zlúčenina fosfonosulfátom, alebo fosfornanovú skupinu, vďaka ktorej je zlúčenina fosfonoalkylfosfinátom. Preferované fosfonátové zlúčeniny, ktoré sú opísané v tomto dokumente sú bisfosfonáty alebo fosfonoalkylfosfináty. Fosfonátové zlúčeniny môžu byť monocyklické alebo polycyklické, karbocyklami alebo heterocyklami, v ktorých je uhlíkový atóm nesúci fosfonátovú kyselinu, časťou kruhu. Táto kvartérna fosfonátová zlúčenina, ktorá obsahuje dusík, má štruktúru podľa obecného vzorca I:



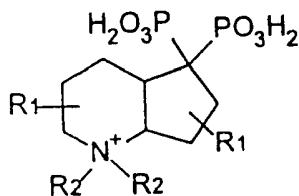
kde m a n a m+n sú celé čísla od 0 do 5 (s výhodou je m+n = 3 a najvýhodnejšie je m=0 a n=3), p a q sú celé čísla od 0 do 3, p+q=3, s je celé číslo od 0 do 2 a keď m+n = 0 a X nie je nič potom s = 2. X a Y sú nezávisle od seba alebo nič alebo O, S, NR¹ a N⁺(R²)₂. Každé R¹ je nezávisle alebo nič a alebo je vybrané zo skupiny, ktorá sa skladá z N⁺(R²)₃, R³SR⁶, SR⁶, vodíka, hydroxylu, substituovaného alebo nesubstituovaného alkylu C₁ až C₈, -OR³, -CO₂R³, -O₂CR³, NR³₂, -N(R³)C(O)R³, -C(O)N(R³)₂, halogénu, -C(O)R³, arylalkylu, nitroskupiny, substituovaného alebo nesubstituovaného arylu a ich kombinácií, každé R² je nezávisle alebo nič a alebo je vybrané zo skupiny, ktorá sa skladá zo substituovaného alebo

nesubstituovaného alkylu C_1 až C_8 , substituovaného alebo nesubstituovaného fenylu, benzylu alebo R^9SR^6 každé R^3 je nezávisle vybrané zo skupiny, ktorá sa skladá z vodíka, substituovaného alebo nesubstituovaného alkylu C_1 až C_8 (preferované R^3 je vodík, metyl a etyl) a R^9SR^6 kde je každé R^6 nezávisle vybrané zo skupiny, ktorá sa skladá z H, $-C(O)R^7$, $C(S)R^7$, $-C(O)NR^7_2$, $-C(S)NR^7_2$, $-C(O)OR^7$, $-C(S)OR^7$ kde R^7 je vodík alebo substituovaný alebo nesubstituovaný alkyl C_1 až C_8 . R^9 je substituovaný alebo nesubstituovaný alkyl C_1 až C_8 . R je nezávisle vybrané zo skupiny, ktorá sa skladá z $COOH$, SO_3H_2 , PO_3H_2 alebo $P(O)(OH)R_4$, kde R_4 je alkyl C_1 až C_8 .

Preferované R^1 nie je nič alebo je $N^+(R^2)_3$, R^9SR^6 , SR^6 , vodík, substituovaný alebo nesubstituovaný alkyl C_1 až C_8 , $-NR^3_2$ a hydroxy skupina. Preferované R^2 je substituovaný alebo nesubstituovaný alkyl, ktorý má od 1 do 35 atómov uhlíka, alebo R^9SR^6 . Preferovanejší R^1 je vodík, SR^6 , metyl, etyl, $-NH_2$ a hydroxy skupina a najpreferovanejší R^1 je SH. Preferovanejší R^2 je metyl a etyl a najpreferovanejší R^2 je metyl.

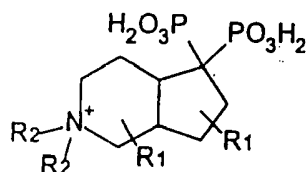
Ako už bolo spomenuté, pokiaľ ani jedno R^1 nie je $N^+(R^2)_3$, potom prinajmenšom jedno z dvojice X a Y musí byť $N^+(R^2)_3$.

Preferované zlúčeniny podľa predkladaného vynálezu sú substituované alebo nesubstituované oktahydrodifosfopyrindínium a jeho farmaceuticky prijateľné soli so štruktúrami podľa nasledujúcich obecných vzorcov II až XII:



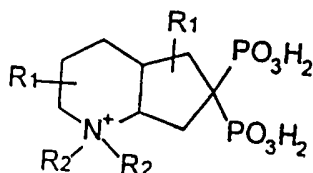
II

ktorý je tu označovaný ako "substituované alebo nesubstituované oktahydro-5,5-difosfono-1,1-dialkyl-1-pyrindíniové zlúčeniny";



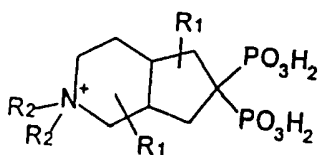
III

ktorý je tu označovaný ako "substituované alebo nesubstituované oktahydro-5,5-difosfono-2,2-dialkyl-2-pyrindíniové soli"



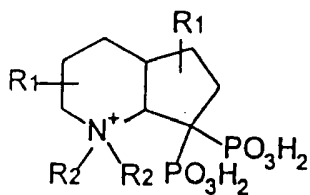
IV

ktorý je tu označovaný ako "substituované alebo nesubstituované oktahydro-6,6-difosfono-1,1-dialkyl-1-pyrindíniové soli"



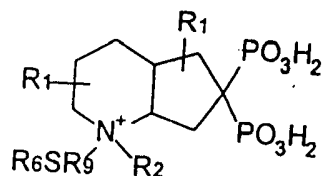
V

ktorý je tu označovaný ako "substituované alebo nesubstituované oktahydro-6,6-difosfono-2,2-dialkyl-2-pyrindíniové soli"



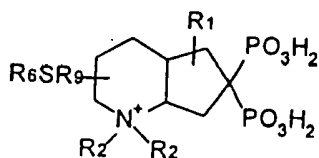
VI

ktorý je tu označovaný ako "oktahydro-7,7-difosfono-1,1-di-alkyl-1-pyrindíniové soli"



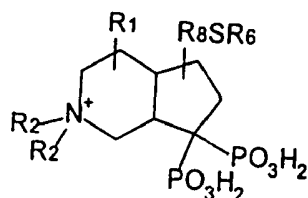
VII

ktorý je tu označovaný ako "oktahydro-6,6-difosfono-1-alkyl-1-tioalkyl-1-pyrindíniové soli"



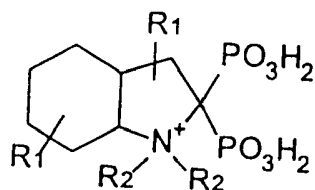
VIII

ktorý je tu označovaný ako tiosubstituované "oktahydro-6,6-difosfono-1,1-dialkyl-1-pyrindíniové soli"



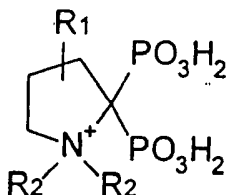
IX

ktorý je tu označovaný ako "tiosubstituované oktahydro-7,7-difosfono-2,2-dialkyl-2-pyrindíniové soli"



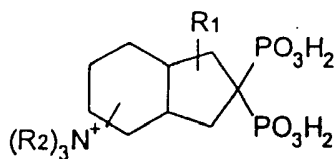
X

ktorý je tu označovaný ako "2,2-difosfonoindolíniová soľ"



XI

ktorý je tu označovaný ako "2,2-difosfonopyrolidíniová soľ"



XII

ktorý je tu označovaný ako "difosfonoamóniová soľ"

Preferovanejšie zlúčeniny podľa predkladaného vynálezu sú substituované alebo nesubstituované oktahydro-6,6-difosfono-1,1-dialkyl-1-pyrindíniové soli a ich farmaceuticky prijateľné soli a estery a substituované alebo nesubstituované oktahydro-6,6-difosfono-2,2-dialkyl-2-pyrindíniové soli, oktahydro-6,6-difosfono-1-alkyl-1-tioalkyl-1-pyrindíniové soli a ich farmaceuticky prijateľné soli a estery. Najpreferovanejšie zlúčeniny podľa predkladaného vynálezu sú substituované alebo nesubstituované oktahydro-6,6-difosfono-1,1-dialkyl-1-pyrindíniové soli a oktahydro-6,6-difosfono-1-alkyl-1-tioalkyl-1-pyrindíniové soli a ich farmaceuticky prijateľné soli a estery.

Konkrétne príklady zlúčenín podľa predkladaného vynálezu sú:

oktahydro-1,1-dimetyl-5,5-difosfono-1-pyrindíniová soľ,
oktahydro-2,2-dimetyl-5,5-difosfono-2-pyrindíniová soľ,
oktahydro-1,1-dimetyl-6,6-difosfono-1-pyrindíniová soľ,
oktahydro-2,2-metyl-6,6-difosfono-2-pyrindíniová soľ,
oktahydro-1,1-dimetyl-7,7-difosfono-1-pyrindíniová soľ,
oktahydro-2,2-dimetyl-7,7-difosfono-2-pyrindíniová soľ,
oktahydro-5,5-difosfono-1,1,2-trimetyl-1-pyrindíniová

soľ,

oktahydro-1,3-dietyl-2,2-dimetyl-5,5-difosfono-2-py-
rindíniová soľ,

oktahydro-1,1-dimetyl-6,6-difosfono-7-hydroxy-1-py-
rindíniová soľ,

oktahydro-2,2-dimetyl-6,6-difosfono-4-metoxi-2-py-
rindíniová soľ,

oktahydro-7,7-difosfono-1-etyl-1-metyl-5-vinyl-1-py-
rindíniová soľ,

oktahydro-2,2-dimetyl-1-(dimetylamino)-7,7-difosfono-
-2-pyrindíniová soľ,

oktahydro-2-(3,4-dichlórmetyl)-1,1-dimetyl-7,7-difosfo-
no-1-pyrindíniová soľ,

oktahydro-1,1-dietyl-2-(p.-dimetylamino)fenyl)-7,7-difos-
fono-1-pyrindíniová soľ,

oktahydro-4-chlór-1,1-dietyl-6,6-difosfono-1-pyrindínio-
vá soľ,

oktahydro-4-amino-6,6-difosfono-1-etyl-1-propyl-1-py-
rindíniová soľ,

oktahydro-7-karboxy-6,6-difosfono-1,1-dipropyl-1-py-
rindíniová soľ,

oktahydro-5-(karboxymetylester)-1,1-dimetyl-6,6-difosfo-
no-1-pyrindíniová soľ,

oktahydro-2,2-dietyl-6,6-difosfono-4-hydroxy-2-pyrindí-
niová soľ,

oktahydro-5,5-difosfono-2-etyl-7-(etylketón)-2-metyl-2-
-pyrindíniová soľ,

oktahydro-1,1-dimetyl-6,6-difosfono-4-nitro-1-pyrindí-
niová soľ,

oktahydro-1,1-dimetyl-5,5-difosfono-1-pyrindíniová soľ,

oktahydro-2,2-dimetyl-5,5-difosfono-2-pyrindíniová soľ,

oktahydro-1,1-dimetyl-6,6-difosfono-1-pyrindíniová soľ,

oktahydro-2,2-metyl-6,6-difosfono-2-pyrindíniová soľ,

oktahydro-1,1-dimetyl-7,7-difosfono-1-pyrindíniová soľ,

oktahydro-2,2-dimetyl-7,7-difosfono-2-pyrindíniová soľ,

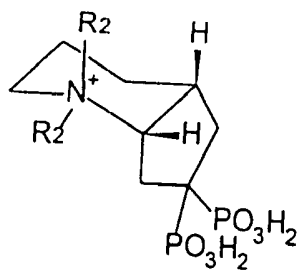
oktahydro-6,6-difosfono-1,1,2-trimetyl-1-pyrindíniová

soľ a

oktahydro-4-amino-1,1-dimetyl-6,6-difosfono-1-pyrindíniová soľ

a ich farmaceuticky prijateľné soli a estery. Najpreferovanejšie zlúčeniny podľa predkladaného vynálezu sú oktahydro-6,6-difosfono-1-alkyl-1-tioalkyl-1-pyrindíniová soľ a oktahydro-6,6-difosfono-1,1-dialkyl-1-pyrindíniová soľ a ich farmaceuticky prijateľné soli a estery.

Ďalej je žiaduce, aby bicyklická zlúčenina podľa predkladaného vynálezu mala spojenie cyklov "cis". Preto sa preferuje, napríklad, aby oktahydro-6,6-difosfono-1,1-dialkyl-1-pyrindíniová soľ mala štruktúru podľa obecného vzorca XIII:



XIII

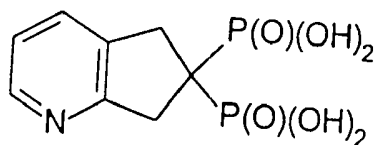
Termín "farmaceuticky prijateľné soli a estery" tak, ako je tu používaný, znamená hydrolyzovateľné estery a soli difosfonátových zlúčenín, ktoré majú obecné tie isté farmakologické vlastnosti ako kyselina, z ktorej sú odvodené, a ktoré sú prijateľné z hľadiska jedovatosti.

Farmaceuticky prijateľné soli zahŕňujú soli alkalických kovov (napr. sodíka a draslíka), soli kovov alkalických zemín (napr. vápníka a horčíka), nejedovatých ťažkých kovov (napr. cínu a india) a soli amónne a amónne soli substituované nízkomolekulárnymi substituentami (napr. mono-, di- a trietanolamínu). Preferované sú sodné, draselné a amónne soli.

Zlúčeniny podľa predkladaného vynálezu vykazujú výrazne lepšiu antiresorpčnú aktivitu kostí ako difosfonátové zlúčeniny známe z tejto problematiky ako sú etán-1-hydroxy-1,1-difosfnátová kyselina ("EHDP", opísaná v U. S. Patente 3,683,080 - Francis, vydanom 8.8.1972) a azacyklopentán-

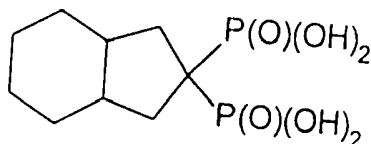
-2,2-difosfonátová kyselina (opísaná v U. S. Patente 3,988,443 - Ploger a kol., vydanom 26.10.1976). Prekvapivo vykazujú zlúčeniny podľa predkladaného vynálezu výrazne lepšiu antiresorpčnú aktivitu kostí ako zlúčeniny, ktoré majú veľmi podobné chemické štruktúry. Napríklad oktahydro-6,6-difosfono-1,1-dimetyl-1-pyrindínium chlorid podľa predkladaného vynálezu je prekvapivo oveľa účinnejšie inhibičné agens resorpcie kostí ako nasledujúce, chemicky veľmi podobné, zlúčeniny (opísané v európskej patentovej žiadosti č. 189,662), so štruktúrnymi vzorcami XIV až XVI.

Dihydro-1-pyrindín-6,6-difosfonátová kyselina so štruktúrnym vzorcom XIV:



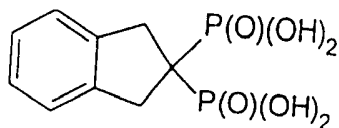
XIV

hexahydroindán-2,2-difosfonátová kyselina so štruktúrnym vzorcom XV:



XV

indán-2,2-difosfonátová kyselina so štruktúrnym vzorcom XVI:



XVI

Mimo toho, zlúčeniny podľa predkladaného vynálezu vykazujú veľmi nízku jedovatosť, a preto sa zdá, že vykazujú dobré znaky pre terapeutické využitie. Pri účinnej dávke zlúčenín podľa predkladaného vynálezu pre inhibíciu resorpcie kostí sa očakáva, že dochádza k nízkej alebo žiadnej inhibícii mineralizácie kostí.

Aby sa určila a stanovila farmakologická aktivita, boli kvartérne cyklické fosfonátové zlúčeniny testované na zvieratách použitím rôznych skúšok známych z tejto problematiky. In vivo resorpčnú aktivitu je možno bežne stanoviť použitím skúšky určenej na testovanie schopnosti týchto zlúčenín inhibovať resorpciu kostí, v prípadoch keď sa resorpcia kostí vyznačuje nenormálnym metabolizmom vápnika a fosforečnanov. Jeden z takých testov, ktoré sú známe v tejto problematike, je Schenkov model. Ďalší použiteľný test známy v tejto problematike je test adjuvantnej artritídy. Taktiež je použiteľný in vitro test inhibície rastu hydroxyapatitových kryštálov. Tieto a ďalšie vhodné testy farmakologickej aktivity sú opísané a/alebo referované v Shinoda a kol., Calcified Tissue International, 35, str. 87 až 99 (1983), Schenk a kol., Calcified Tissue Research, 11, str. 196 až 214 (1973), Russal a kol., Calcified Tissue Research, 6, str. 183 až 196 (1970), Muhlbauer a Fleisch, Mineral Electrolyte Metab., 5, str. 296 až 303 (1981), Nancollas a kol., Oral Biol., 15, 731 (1970), U.S. patente 3,683,080 - Francis, vydanom 8.8.1972, U.S. patente 4,134,969 - Schmidt-Dunker, vydanom 16.1.1979 a EPO patentovej žiadosti č. 189,662, vydannej 6.8.1986, ktorých poznatky sú tu uvedené ako odkazy.

Niektoré z týchto testov farmakologickej aktivity sú taktiež podrobnejšie opísané v príkladoch realizácie tohto vynálezu.

Okrem využitia na liečbu alebo pri prevencii patologických stavov, ktoré sa vyznačujú nenormálnym metabolizmom vápnika alebo fosfátov, majú zlúčeniny podľa predkladaného vynálezu aj ďalšie využitie. Napríklad, je možné zlúčeniny podľa predkladaného vynálezu po označení ^{99m}-technéciom použiť ako agens pre skúmanie kostí. Okrem toho

je možné zlúčeniny podľa predkladaného vynálezu použiť ako maskovacie činidlá pre polyvalentné kovové ióny, najmä na dvoj- (napr. vápnik a horčík) a trojvalentné (napr. indium) kovové ióny. Preto je možné použiť zlúčeniny podľa predkladaného vynálezu ako plnidlá do detergentov alebo čistiacich prostriedkov alebo na čistenie vody. Dajú sa tiež použiť ako stabilizátory prípravkov. Mimo toho sa dajú použiť ako prevencia tvorby vinného kameňa (t.j. obličkových kameňov) a/alebo plaku na zuboch. Zlúčeniny podľa predkladaného vynálezu sa dajú použiť ako herbicídy, ktoré nie sú jedovaté pre zvieratá.

Cyklické fosfonátové zlúčeniny podľa predkladaného vynálezu sa pripravujú z komerčne dostupných materiálov podľa príkladov 1 až 14, ktoré tento vynález nijako neobmedzujú. Obecne musí byť syntetická reakcia urobená nasledujúcim spôsobom: v prvom kroku sa premeňuje ester metán difosfonátovej kyseliny v roztoku na príslušný karbanión; v druhom kroku sa k tejto reakcii pridá roztok uhľovodíkovej zlúčeniny, ktorá je vhodne aktivovaná pre dvojnásobnú nukleofilnú substitúciu; tretí krok je nasýtenie všetkých prípadných nenасыtených miest v molekule, obvykle hydrogenáciou; nakoniec sa, v štvrtom kroku, amín kvarternizuje reakciou s alkylhalogenidom.

Najbežnejšie sa roztok esteru metán difosfonátovej kyseliny pridá k ochladenej suspenzii hydridu draselného v inertnom organickom rozpúšťadle a vzniknutý roztok sa mieša za laboratórnej teploty. Vhodne aktivovaný uhľovodík sa potom v roztoku pridá k reakčnej zmesi a vzniknutý roztok sa zahrieva na 80°C pokiaľ reakcia celkom neprebehne. Po ochladení sa roztok filtruje a odparuje. Odparok sa chromatografuje na silikagéle, čím získame žiadaný ester. Tento ester sa hydrolyzuje zahrievaním k varu v HCl a vzniknutý produkt sa odparuje za zníženého tlaku. Odparok sa rozpustí v H₂O a čistí aktívnym uhlím. Nasleduje filtrácia, roztok sa odparí a produkt suší za zníženého tlaku. Pokiaľ je to nutné, produkt sa hydrogenuje v roztoku nad vhodným katalyzátorom a potom čistí. Nakoniec sa amín kvarternizuje reakciou s alkylhalogenidom ako je metyljodid, najbežnejšie

v zmesi voda/etanol alebo voda/DMSO. Ukázkové postupy syntézy zlúčenín podľa predkladaného vynálezu sú opísané v príkladoch 1 až 13 uvedených ďalej.

Prostriedky, ktoré obsahujú nové, bicyklické zlúčeniny obsahujúce kvartérny dusík

Nové, kvartérne, cyklické, fosforinátové zlúčeniny obsahujúce dusík podľa predkladaného vynálezu, môžu byť podávané človekovi alebo iným cicavcom rôznymi spôsobmi, vrátane orálnych dávkovacích foriem a injekcií (intravenózne, intramuskulárne, intraperitonálne a subkutánne). Veľa ďalších dávkovacích foriem, ktoré obsahujú nové, kvartérne, cyklické, fosfonátové zlúčeniny obsahujúce dusík podľa predkladaného vynálezu, môže byť ľahko opísané odborníkom oboznámeným s touto problematikou, vďaka využitiu vhodných farmaceutických excipientov, ktoré sú opísané ďalej. S ohľadom na želenie pacientov, sú orálne dávkovacie formy obecné najpreferovanejšie.

Termín "farmaceutický prostriedok" tak, ako je používaný v tomto dokumente, znamená kombináciu, ktorá predstavuje bezpečné a účinné množstvo kvartérnej, cyklickej, fosfonátovej zlúčeniny obsahujúcej dusík ako aktívnej zložky alebo ich zmes a farmaceuticky prijateľné excipienty.

Termín "bezpečné a účinné množstvo" tak, ako je používaný v tomto dokumente, znamená množstvo zlúčeniny alebo prostriedku, dostatočne veľké, aby pozitívne upravovalo príznaky a/alebo stavy, ktoré majú byť liečené, ale dostatočne malé, aby sa zamedzilo vedľajším efektom (pri rozumnom pomere riziko/úžitok), v rámci lekárskeho posúdenia. Bezpečné a účinné množstvo aktívnej zložky používané v farmaceutických prostriedkoch, ktoré sa používajú v metódach podľa predkladaného vynálezu, sa mení podľa stavov, ktoré sa majú liečiť, veku a fyzického stavu pacienta, ktorý sa má liečiť, akutnosti stavu, trvania liečby, povahy doplnkovej liečby, druhu použitej aktívnej zložky, druhu použitých farmaceuticky prijateľných excipientov a ďalších vplyvov podľa vedomostí

a skúseností lekára.

Termín "farmaceuticky prijateľný excipient" tak, ako je používaný v tomto dokumente, znamená fyziologicky inertný, farmaceuticky neaktívny materiál známy osobám vzdelaným v tejto problematike, ktorý je zlučiteľný s fyzikálnymi a chemickými vlastnosťami určitej kvartérnej cyklickej fosfonátovej zlúčeniny obsahujúcej dusík, ktorá je vybraná ako aktívna zložka. Farmaceuticky prijateľné excipienty zahŕňujú, ale nie sú týmto vymenovaním vôbec obmedzené, polyméry, živice, zmäkčovadlá, plnidlá, spojivá, mazadlá, glidanty, dezintegrátory, rozpúšťadlá, kosolventy, systémy tlmivých roztokov, povrchovo aktívne látky, stabilizačné prostriedky, sladidlá, príchute, farmaceutické farbivá alebo pigmenty a viskózujúce agens.

Termín "orálna dávkovacia forma" tak, ako je používaný v tomto dokumente, znamená, akýkoľvek farmaceutický prostriedok určený pre systematické podávanie osobám, zavedením prostriedku do gastrointestinálneho traktu osoby, ústami. Pre účely tohto vynálezu je prostriedok v forme tabliet, potiahnutých alebo nepotiahnutých, roztoku, suspenzie alebo kapsúl, potiahnutých alebo nepotiahnutých.

Termín "injekcia" tak, ako je používaný v tomto dokumente, znamená, akýkoľvek farmaceutický prostriedok určený pre systematické podávanie človekovi alebo iným cicavcom, zavedením roztoku alebo emulzie, ktorá obsahuje aktívnu zložku, prepíchnutím kože, aby sa zaviedol roztok alebo emulzia do obehového systému, intravenóznou, intramuskulárnou, intraperitoneálnou alebo subkutánnou injekciou.

Úroveň systematického podávania sa dá uspokojivo kontrolovať niekym, kto je vzdelaný v tejto problematike, zmenou jednej alebo viacerých nasledujúcich podmienok:

(a) vlastnosti aktívnej zložky

(b) farmaceuticky prijateľné excipienty, pokiaľ nenastane situácia, kedy interferujú s aktivitou určitej vybranej aktívnej zložky

(c) typ excipienta a príslušná požadovaná hrúbka a priepustnosť (vlastnosti pri napúčaní) tohto excipienta

(d) časovo závislé vlastnosti excipienta samého a/alebo excipientov

(e) veľkosť častíc granulovanej aktívnej zložky

(f) vlastnosti excipientov závislé na pH.

Predovšetkým rozpustnosť, kyslosť a ľahkosť hydrolýzy rôznych kvartérnych fosfonátových zlúčenín obsahujúcich dusík, vybraných ako aktívna zložka, ako sú soli vytvorené prídavkom kyseliny, soli tvorenej karboxylovou skupinou, napr. soli alkalických kovov, soli kovov alkalických zemín atď., estery, napr. alkyl, alkenyl, aryl, arylalkyl, sa dajú použiť ako východiskový bod pre voľbu požadovaných vlastností. Mimo toho je možné vhodné pH podmienky v orálnej dávkovej forme pripraviť pridaním vhodného tlmivého roztoku k aktívnej zložke v súlade s požadovanou rýchlosťou uvoľňovania.

Ako už bolo uvedené, farmaceuticky prijateľné excipienty zahŕňujú, ale nie sú týmto vymenovaním vôbec obmedzené, živice, plnidlá, spojivá, mazadlá, glidanty, dezintegrátory, rozpúšťadlá, kosolventy, systémy tlmivých roztokov, povrchovo aktívne látky, stabilizačné prostriedky, sladidlá, príchute, farmaceutické farbivá alebo pigmenty a viskózujúce agens.

Preferované rozpúšťadlo je voda.

Medzi príchute, ktoré sa dajú použiť v tomto vynáleze, patria i tie opísané v knihe Remington's Pharmaceutical Sciences, 18. vydanie, firma Mack Publishing, 1990, str. 1288-1330, ktorá je tu uvedená ako odkaz. Farmaceutické prostriedky vhodné pre použitie podľa predkladaného vynálezu, obsahujú obecné od 0 do 2% príchute.

Medzi farbivá alebo pigmenty, ktoré sa dajú použiť v tomto vynáleze, patria aj tie opísané v knihe Handbook of Pharmaceutical Excipients, str. 81-90, 1986, American Pharmaceutical Association & the Pharmaceutical Society of Great Britain, ktorá je tu uvedená ako odkaz. Farmaceutické prostriedky vhodné pre použitie podľa predkladaného vynálezu, obsahujú obecné od 0 do 2% farbív alebo pigmentov.

Preferované kosolventy zahŕňujú, ale nie sú týmto vymenovaním vôbec obmedzené, etanol, glycerín, propylénglykol, polyetylénglykoly. Farmaceutické prostriedky vhodné pre

použitie podľa predkladaného vynálezu, obsahujú obecné od 0 do 50% kosolventov.

Preferované systémy tlmivých roztokov zahrňujú, ale nie sú týmto vymenovaním vôbec obmedzené, kyseliny octové, boritú, uhličitú, fosforečnú, jantárovú, jablčnú, vínnu, citrónovú, octovú, benzoovú, mliečnu, glycerovú, glukónovú, glutárovú a glutámovú a ich sodné, draselné, a amónne soli. Najmä preferované sú kyseliny a soli fosforečné, vínne, citrónové a octové. Farmaceutické prostriedky vhodné pre použitie podľa predkladaného vynálezu, obsahujú obecné od 0 do 5% systémov tlmivých roztokov.

Preferované povrchovo aktívne látky zahrňujú, ale nie sú týmto vymenovaním vôbec obmedzené, estery polyoxyetylén-sorbitanu s mastnými kyselinami, monoalkyléterov polyoxyetylénu, monoestery sacharózy, a estery a étery lanolínu, soli alkylsulfátov, sodné, draselné a amónne soli mastných kyselín. Farmaceutické prostriedky vhodné pre použitie podľa predkladaného vynálezu, obsahujú obecné od 0 do 2% povrchovo aktívnych látok.

Preferované stabilizačné prostriedky zahrňujú, ale nie sú týmto vymenovaním vôbec obmedzené, fenol, alkylestery kyseliny parahydroxybenzoovej, o-fenylfenolbenzoovú kyselinu a jej soli, boritú kyselinu a jej soli, sorbovú kyselinu a jej soli, chlórbutanol, benzylalkohol, timerosal, octan a dusičnan fenylrtuťnatý, nitromersol, benzalkóniumchlorid, cetylpyridíniumchlorid, metylparabén a propylparabén. Najmä preferované sú soli kyseliny benzoovej cetylpyridíniumchlorid, metylparabén a propylparabén. Farmaceutické prostriedky vhodné pre použitie podľa predkladaného vynálezu, obsahujú obecné od 0 do 2% stabilizačných prostriedkov.

Preferované sladidlá zahrňujú, ale nie sú týmto vymenovaním vôbec obmedzené, sacharózu, glukózu, sacharín, sorbitol, manitol a aspartám. Najmä preferované sú sacharóza a sacharín. Farmaceutické prostriedky vhodné pre použitie podľa predkladaného vynálezu, obsahujú obecné od 0 do 5% sladidiel.

Preferované viskózujúci agens zahrňujú, ale nie sú týmto

vymenovaním vôbec obmedzené, metylcelulózu, karboxymetylcelulózu sodnú, hydroxypropylmetylcelulózu, alginát sodný, karbomér, povidón, arabskú gumu, guárovú gumu, xantánovú gumu a tragacanth. Najmä preferované sú metylcelulóza, karbomér, xantánová guma, guárová guma, povidón, karboxymetylcelulóza sodná a kremičitan horečnatohlinitý. Prostriedky podľa predkladaného vynálezu obsahujú od 0 do 5% viskózných agens.

Preferované plnidlá zahrňujú, ale nie sú týmto vymenovaním vôbec obmedzené, laktózu, manitol, sorbitol, fosforečnan vápenatý, hydrogénfosforečnan vápenatý, slačiteľný cukr, škrob, síran vápenatý, dextrocelulózu a mikrokryštalickú celulózu. Prostriedky podľa predkladaného vynálezu obsahujú od 0 do 75% plnidiel.

Preferovaná mazadlá zahrňujú, ale nie sú týmto vymenovaním vôbec obmedzené, stearát horečnatý, kyselinu steárovú a mastenec. Farmaceutické prostriedky podľa predkladaného vynálezu obsahujú od 0 do 5% mazadiel.

Preferované dezintegrátory zahrňujú, ale nie sú týmto vymenovaním vôbec obmedzené, škrob, sodný glykolát škrobu, krosypovidón, kroskarmelát sodný a mikrokryštalickú celulózu. Farmaceutické prostriedky podľa predkladaného vynálezu obsahujú od 4 do 15% dezintegrátorov.

Preferovaná spojivá zahrňujú, ale nie sú týmto vymenovaním vôbec obmedzené, akáciu, tragacanth, hydroxypropylcelulózu, nehydrolyzovaný škrob, želatínu, povidón, hydroxypropylcelulózu, hydroxypropylmetylcelulózu, metylcelulózu, roztoky cukrov, ako sú sacharóza a sorbitol, a etylcelulózu. Prostriedky podľa predkladaného vynálezu obsahujú od 1 do 10% spojív.

Zlúčeniny podľa predkladaného vynálezu môžu tvoriť od 0.1 do 99.9% hmotnostných farmaceutického prostriedku podľa predkladaného vynálezu. S výhodou tvoria zlúčeniny podľa predkladaného vynálezu od 20% do 80% hmotnostných farmaceutického prostriedku podľa predkladaného vynálezu.

Farmaceutický prostriedok podľa predkladaného vynálezu obsahuje od 15 do 95% kvartérne fosfonátové zlúčeniny

obsahujúce dusík, ako aktívne zložky, alebo ich zmesi, 0 až 2% príchute, 0 až 50% kosolventa, 0 až 5% systému tlmivého roztoku, 0 až 2% povrchovo aktívnych látok, 0 až 2% stabilizačných prostriedkov 0 až 5% sladidiel, 0 až 5% viskózujúcich agens, 0 až 75% plnidiel, 0.5 až 2% mazadiel, 1 až 5% glidantov, 4 až 15% dezintegrátorov a 1 až 10% spojív.

Vhodné farmaceutické prostriedky sú opísané v tomto dokumente v príkladoch 17 až 19. Pre človeka vzdelaného v tejto problematike je ľahké na základe týchto príkladov vyrobiť celý rad ďalších farmaceutických prostriedkov.

Výber farmaceuticky prijateľného excipienta, ktorý sa použije v spojení s fosfonátovou zlúčeninou podľa predkladaného vynálezu je od základu určený spôsobom akým sa bude fosfonátová zlúčenina podávať. Pokiaľ bude zlúčenina injikovaná, je preferovaný farmaceutický nosič sterilný fyziologický roztok, ktorého pH je upravené na hodnotu 7.4. Vhodné farmaceuticky prijateľné nosiče pre povrchovú aplikáciu sú tie, ktoré sú určené k použitiu v krémoch, géloch, náplastách a podobne.

Preferovaný spôsob podávania fosfonátových zlúčenín podľa predkladaného vynálezu je orálny. Preferovanou jednotkovou dávkovacou formou sú preto tablety, kapsule a podobne, ktoré obsahujú bezpečné a účinné množstvo fosfonátovej zlúčeniny podľa predkladaného vynálezu. S výhodou, prostriedky obsahujú od 1 mg P do 600 mg P fosfonátovej zlúčeniny podľa predkladaného vynálezu. Farmaceuticky prijateľné nosiče vhodné k príprave jednotkovej dávkovacej formy pre orálne podávanie sú v tejto problematike dobre známe. Ich výber závisí od druhoradých rozhodnutí ako chuť, cena, a stabilita pri skladovaní, ktoré nie sú rozhodujúce pre účely predkladaného vynálezu a môže je urobiť bez akýchkoľvek problémov osoba vzdelaná v tejto problematike.

Termín "mg P" tak, ako je používaný v tomto dokumente, znamená hmotnosť fosforu prítomného v množstve fosfonátovej zlúčeniny podľa predkladaného vynálezu. Táto jednotka sa používa, aby sa štandardizovalo množstvo zlúčenín difosfonátej kyseliny podľa predkladaného vynálezu, ktoré sa používa

v farmaceutických prostriedkoch a metódach podľa predkladaného vynálezu. Napríklad, dihydro-6,6-difosfono-1-metyl-1-pyrindínium jodid má molekulovú hmotnosť 421 g/mol, z ktorej 15% (62 g/mol) tvoria dva atómy fosforu prítomné v molekule. Jeden miligram tejto zlúčeniny sa počíta tak, že obsahuje 0.15 mg P. Na prípravu farmaceutického prostriedku, ktorý obsahuje 0.15 mg P tejto zlúčeniny, by prostriedok mal obsahovať 1 mg zlúčeniny a dávka 0.15 mg P tejto zlúčeniny na 50 kg hmotnosti pacienta, znamená, že pacient by mal dostať 50 mg tejto zlúčeniny.

Farmaceuticky prijateľný nosič používaný v spojení s fosfonátovými zlúčeninami podľa predkladaného vynálezu je používaný v koncentrácii postačujúcej k tomu, aby sa dosiahla použiteľná veľkosť dávky. Farmaceuticky prijateľné nosiče môžu celkovo tvoriť od 0.1 do 99.9% farmaceutického prostriedku podľa predkladaného vynálezu a s výhodou od 20% do 80%.

Spôsoby liečby alebo prevencie chorôb, ktoré sa vyznačujú nenormálnym metabolizmom vápnika a fosforečnanov.

V ďalšom bode predkladá daný vynález, spôsoby liečby alebo prevencie chorôb, ktoré sa vyznačujú nenormálnym metabolizmom vápnika a fosforečnanov. Tieto metódy zahrňujú podávanie bezpečného a účinného množstva fosfonátových zlúčenín podľa predkladaného vynálezu.

Preferovaný spôsob podávania je orálny, ale i ostatné známe spôsoby podávania sa zdajú rovnako dobré, napr. dermatomukozálne (napríklad, dermálne, rektálne a podobne) a parentálne (napríklad subkutánnymi injekciami, intramuskulárnymi injekciami, intraartikulárnymi injekciami, intravenóznymi injekciami a podobne). Dá sa použiť aj inhalácia. Spôsoby podávania zahrňujú, bez akýchkoľvek obmedzení, orálne, transdermálne, mukozálne, sublinguálne, intramuskulárne, intravenózne, intraperitoneálne a subkutánne podávanie rovnako ako povrchové podávanie.

Termín "nenormálny metabolizmus vápnika a fosforečnanov" tak, ako je používaný v tomto dokumente znamená (1) stavy, ktoré sa vyznačujú nenormálnou mobilizáciou vápnika a fosforečnanov, ktorá vedie k obecnej alebo miestnej strate kostnej hmoty, alebo vysokému prebytku vápnika a fosforečnanov v telných tekutinách, a (2) stavy, ktoré spôsobujú alebo vedú k nenormálnemu ukládaniu vápnika a fosforečnanov v tele. Prvá kategória zahŕňa, ale nie je tým celkom vymedzená, osteoporézu, Pagetovú chorobu, hyperaratriodizmus, hyperkalcémiu ako dôsledok zhubného bujenia, heterotopickú osifikáciu a osteolytické kostné metastázy. Druhá kategória zahŕňa, ale nie je tým celkom vymedzená, myositis ossificans progressiva, calcinosis universalis a také choroby ako sú artritída, osteoartritída, neuritída, bursitída, tendonitída a ďalšie zápalové stavy, ktorým predchádza ukladanie fosforečnanu vápenatého do tkaniva.

Termín "revmatická artritída" tak, ako je používaný v tomto dokumente, znamená chronické kĺbové zápalové ochorenie, ktoré napadá celé telo, s neznámou etiológiou. Vyznačuje sa deštrukciou kĺbových púzdiel, chrupaviek, šliach a kostí.

Termín "osteoartritída" tak, ako je používaný v tomto dokumente, znamená nezápalové ochorenie pohyblivých kĺbov. Vyznačuje sa zhoršením a odrením kĺbových púzdiel a tvorbou novej kosti na povrchu kĺbu.

Termín "riziková osoba" a "osoba, ktorá potrebuje takúto liečbu" tak, ako je používaný v tomto dokumente, znamená akúkoľvek osobu alebo nižšieho živočícha, ktorý trpí významným rizikom nenormálneho metabolizmu vápnika a fosforečnanov pokiaľ sa ponechá bez liečby a akúkoľvek osobu alebo nižšieho živočícha, u ktorého je diagnostikovaný nenormálny metabolizmus vápnika a fosforečnanov. Napríklad postmenopauzálna ženy, osoby podrobujúce sa určitej liečbe steroidami, osoby užívajúce protikrčové lieky, osoby, u ktorých je diagnostikovaná Pagetová choroba, hyperaratriodizmus, hyperkalcémia ako dôsledok zhubného bujenia, alebo osteolytické kostné metastázy, osoby, u ktorých

je diagnostikovaná jedna alebo viacej rôznych foriem osteoporózy, osoby, ktoré patria k časti populácie, o ktorej sa vie, že má väčšiu pravdepodobnosť vzniku osteoporózy, napr. postmenopauzálna ženy, muži s vekom nad 65 rokov a osoby, ktoré sa liečia liekmi, o ktorých je známe, že spôsobujú osteoporózu ako vedľajší účinok, osoby, u ktorých je diagnostikovaná myositis ossificans progressiva alebo calcinosis universalis a osoby, ktoré trpia artritídou, osteoartritídou, neuritídou, burzitídou, tendonitídou a ostatnými zápalovými stavmi, ktorým predchádza ukladanie fosforečnanu vápenatého do tkaniva.

Termín "bezpečné a účinné množstvo" tak, ako je používaný v tomto dokumente, znamená množstvo zlúčeniny alebo prostriedku dostatočne veľké, aby znateľne pozitívne upravovalo liečený stav, ale dostatočne malé, aby sa zamedzilo vážnym vedľajším účinkom (pri rozumnom pomere užitok/riziko), v rámci lekárskeho posúdenia. Bezpečné a účinné množstvo difosfosfonátovej zlúčeniny podľa predkladaného vynálezu, sa mení podľa stavov, ktoré sa majú liečiť, veku a fyzického stavu pacienta, ktorý sa má liečiť, akutnosti stavu, trvania liečby, povahy doplnkovej liečby, druhu použitého difosfonátu, druhu použitých farmaceuticky prijateľných nosičov a ďalších vplyvov, podľa znalostí a skúseností lekára. I tak, jednotlivá dávka sa môže meniť v rozsahu od 0.01 mg P do 3500 mg P alebo od 0.0002 do 70 mg P/kg telesnej hmotnosti (základom je telesná hmotnosť 50 kg). Preferované jednotlivé dávky sú od 1 mg P do 600 mg P alebo od 0.02 mg P do 12 mg P/kg telesnej hmotnosti (základom je telesná hmotnosť 50 kg). Je možné podávať až štyri jednotlivé dávky denne. Denné dávky vyššie ako 500 mg P nezvyšujú žiaduci účinok a môžu vyvolať nežiaduci vedľajšie účinky. Vyššie dávky sú samozrejme nutné pri orálnom podávaní, z dôvodu obmedzenej absorpcie.

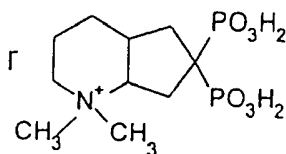
Nasledujúce príklady ďalej opisujú a ukazujú preferované príklady v rámci predkladaného vynálezu. Príklady sú uvedené iba s cieľom ilustrácie a nie sú mienené ako obmedzenie predkladaného vynálezu v rôznych variantoch, ktoré sú možné

bez prekročenia naznačeného rámca a myšlienky vynálezu.

Príklady realizácie vynálezu

Príklad 1

Syntéza oktahydro-6,6-difosfono-1,1-dimetyl-1-pyrindínium jodidu so štruktúrnym vzorcom XVII



XVII

(a) syntéza dihydro-1-pyrindín-6,6-difosfonátej kyseliny:

K roztoku 35% hydridu draselného v ropnom oleji (5.2 g; 0.045 molov) v 70 ml DMSO (suchý), ochladenému zmesou voda/lad sa pod argónovou atmosférou pridá, za miešania, roztok tetraizopropylmetyléndifosfonátu (7.82 g; 0.023 molov) v 30 ml DMSO. Po ukončení pridávania po kvapkách sa reakčná zmes ďalej mieša ešte jednu hodinu pri laboratórnej teplote. Potom sa pomaly pridá roztok 2,3-bis(chlorometyl)pyridínu (4.0 g; 0.023 molov) (surový produkt izolovaný podľa Tsuda a kol., Chem. Pharm. Bull., 1, (1953), 142) v 15 ml DMSO a reakčná zmes sa zahrieva na 90°C počas 1 hodiny. Po ochladení sa za vákua odparí DMSO. 2.1 g požadovaného produktu sa čistí chromatograficky na silikagéle použitím gradientu 5-15% etanolu v dichlórmetáne.

Ester (1.92 g; 0.0043 molu) sa pridá k 38 ml HCl a, za miešania pod argónovou atmosférou, sa zahrieva, počas 18 h, k varu. Výsledná zrazenina sa prefiltruje, premyje vodou (2 x 5 ml) a usuší. Výťažok je 0.8 g skoro bielej kryštalickej látky.

(b) hydrogenácia na hydrát oktahydro-1-pyrindín-6,6-difosfonátej kyseliny:

Dihydro-1-pyridín-6,6-difosfonátová kyselina (0.86 g, ktorá bola pripravená podľa návodu uvedeného pod bodom a), 70 ml destilovanej vody a PtO_2 (0.30 g) sa umiestní do Parrovej hydrogenačnej banky s objemom 500 ml). Zmes sa hydrogenuje za laboratórnej teploty (40 psi = 275,8 kPa) počas 2 dní. Roztok sa prefiltruje a premyje horúcou, destilovanou vodou. Filtrát sa potom odparí na rotačnej odparke. Výsledná tuhá látka sa suší za zníženého tlaku cez noc. Výťažok je 0.75 g skoro bielych kryštálov s teplotou topenia 365°C .

(c) oktahydro-1-pyrindín-6,6-bisfosfonátová kyselina (0.71 g, 2.49 mmolov) sa rozpustí v zmesi DMSO (10 ml) a vody (50 ml). Potom sa pridá metyljodid (5.30 g, 37.35 mmolov). Roztok sa zahrieva pod dusíkovou atmosférou k varu, počas 3 dní. Reakčná zmes sa odparí za zníženého tlaku a kvarternizovaný produkt (1.01 g) sa získá rekryštalizáciou zo zmesi voda/izopropanol.

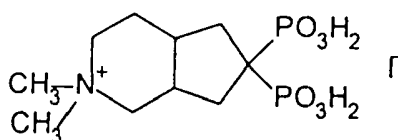
Rôzne substituované oktahydro-1-pyrindínium-6,6-difosforité kyseliny sa pripravujú tak, ako je opísané v príklade 1, tým, že sa ako východiskový materiál použije vhodne substituovaný 2,3-bis(chlórmetyl)pyridín. Tieto substituované východiskové materiály je možné pripraviť (1) fotochemickou reakciou substituovaného 2,3-dimetylpyridínu s N-chlórsukcinimidom v CCl_4 alebo (2) esterifikáciou substituovaného 2,3-dikarboxypyridínu s MeOH/H^+ , ktorá je následovaná redukciou LiAlH_4 a chloráciou SOCl_2 . Takto sa analogickým syntetickým postupom pripravujú nasledujúce zlúčeniny (O-6,6-DP-1-P = oktahydro-6,6-difosfono-1-pyrindínium):

2-metyl-O-6,6-DP-1-P z 6-metyl-2,3-bis(chlórmetyl)pyridínu, 4-etyl-2-metyl-O-6,6-DP-1-P z 4-etyl-6-metyl-2,3-bis(chlórmetyl)pyridínu, 3-propyl-5-metyl-O-6,6-DP-1-P z 5-propyl-3-(1-chlóretyl)-2-chlórmetylpyridínu, 4-hydroxy-O-6,6-DP-1-P z 4-hydroxy-2,3-bis(chlórmetyl)pyridínu, 3-etoxy-O-6,6-DP-1-P z 5-etoxy-2,3-bis(chlórmetyl)pyridínu, 3-karboxy-7-etyl-O-6,6-DP-1-P z 5-karboxy-3-chlórmetyl-2-(1-chlórpropyl)pyridínu, 2-fenyl-O-6,6-DP-1-P z 6-fenyl-2,3-bis(chlórmetyl)pyridínu,

3-(p-metoxybenzyl)-O-6,6-DP-1-P z 5-(p-metoxybenzyl)-2,3-bis-(chlórmetyl)pyridínu, 4-amino-O-6,6-DP-1-P z 4-nitro-2,3-bis-(chlórmetyl)pyridínu, 4-chlór-O-6,6-DP-1-P z 4-chlór-2,3-bis-(chlórmetyl)pyridínu a 5-karboxy(metyl ester)-O-6,6-DP-1-P z 3-(2-chlór-2-acetát, metyl ester)-2-chlórmetyl-pyridínu.

Príklad 2

Syntéza oktahydro-6,6-difosfono-2,2-dimetyl-2-pyridí-
nium jodidu so štruktúrnym vzorcom XVIII



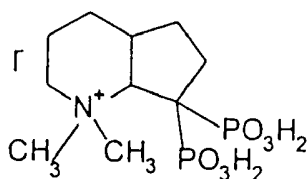
XVIII

Tým istým postupom, ako je opísaný v príklade 1 (a) sa premení tetraizopropylmetyléndifosfonát na tetraizopropyl-dihydro-2-pyridín-6,6-difosfonát reakciou 3,4-bis(chlórmetyl)pyridínom. Výsledný ester sa hydrolyzuje ako v príklade 1 (a) a dáva dihydro-2-pyridín-6,6-difosfonátovú kyselinu. Potom je dihydro-2-pyridín-6,6-difosfonátová kyselina premenená na oktahydro-2-pyridín-6,6-difosfonátovú kyselinu hydrogenáciou, ktorá je presne tá istá ako v príklade 1 (b). Substituovaná oktahydro-2-pyridín-6,6-difosfonátová kyselina sa pripraví tak, ako je opísané v príklade 1, z vhodne substituovaného 3,4-bis(chlórmetyl)pyridínu.

Presne tým istým postupom ako v príklade 1, sa pripraví z oktahydro-2-pyridín-6,6-bisfosfonátovej kyseliny oktahydro-6,6-difosfono-2,2-dimetyl-2-pyridínium jodid.

Príklad 3

Syntéza oktahydro-7,7-difosfono-1,1-dimetyl-1-pyridí-
nium jodidu so štruktúrnym vzorcom XIX



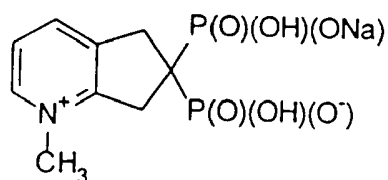
XIX

(a) syntéza nesubstituovaného alebo substituovaného oktahydro-1-pyrindíin-7,7-difosfonátu sa dá urobiť použitím syntetického postupu, ktorý je analogický postupu na prípravu kyáno zlúčenín, ktorý je opísaný v Crossley a Shepherd, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, (11), 2479-81 (1985). Tento článok je tu uvedený ako odkaz. K roztoku cyklopenténpyridínu (1 mmol) v 2 ml THF (bezvodý), ochladenému na 0°C, sa pridajú 3 ml vopred pripraveného roztoku, lítiumdiizopropylamidu (2 mmoly). Po 30 min. miešania pri 0°C, pod dusíkovou atmosférou, sa pridá po kvapkách dietylchlórfofit v 2 ml THF. Reakčná zmes sa ďalej mieša 1 hodinu pri 0°C a ďalšiu hodinu pri laboratórnej teplote. Reakcia sa ukončí prídavkom nasýteného roztoku chloridu amónneho a extrahuje do dichlórmetánu. Po usušení a odparení rozpúšťadla sa získa surový produkt, ktorý sa chromatografuje, aby sa získal čistý dihydropyrindín-7,7-difosfonát. Táto látka sa hydrolyzuje a hydrogenuje presne tým istým postupom, ktorý bol už opísaný a vznikne oktahydro-1-pyrindín-7,7-difosfonátová kyselina.

(b) oktahydro-1-pyrindín-7,7-difosfonátová kyselina, pripravená tak, ako je opísané v príklade 3 (a), sa rozpustí v zmesi DMSO (10 ml) a vody (50 ml). K tomuto roztoku sa pridá metyljodid (5.3 g, 37.35 mmolov) a zahrieva sa pod dusíkovou atmosférou k varu počas 3 dní. Reakčná zmes sa odparí za zníženého tlaku a kvarternizovaný produkt (1.01 g) sa získa rekryštalizáciou zo zmesi voda/izopropanol.

Príklad 4

Syntéza monosodnej, vnútornej soli dihydro-6,6-difosfono-1-metyl-1-pyrindínia so štruktúrnym vzorcom XX



XX

Vyššie znázornená zlúčenina je pripravovaná podľa

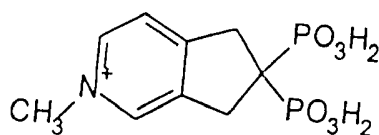
spôsobu, ktorý je opísaný ďalej.

Syntéza dihydro-6,6-difosfono-1-metyl-1-pyrindínium jodidu

Dihydro-1-pyrindín-6,6-difosfonátová kyselina (0.5 g, 1.79 mmolov), pripravená podľa spôsobu, ktorý je opísaný v príklade 1 (a), sa rozpustí v roztoku vody (14 ml) a 1N NaOH (4.5 ml). Pridá sa metyljodid (0.56 g, 8.95 mmolov) v etanole (9 ml) a roztok sa zahrieva počas 18 hodín na 80°C. Počas reakcie sa sleduje pH a pridáva sa zásada tak, aby sa pH udržiavalo na hodnote 7.0. Po ukončení zahrievania sa reakčná zmes ochladí a odparí za zníženého tlaku. Tuhý zvyšok sa tritureuje acetónom a rekryštalizuje z vody a etanolu.

Príklad 5

Syntéza dihydro-6,6-difosfono-2-metyl-1-pyrindínium jodidu so štruktúrnym vzorcom XXI

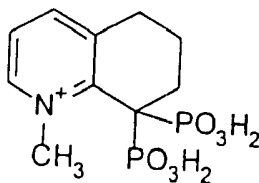


XXI

Presne tým istým postupom, ako je opísaný v príklade 4, sa dihydro-1-pyrindín-6,6-difosfonátová kyselina, pripravená podľa spôsobu, ktorý je opísaný v príklade 1 (a), premení na dihydro-6,6-difosfono-2-metyl-1-pyrindínium jodid.

Príklad 6

Syntéza tetrahydro-8,8-difosfono-1-metylchinolínium jodidu so štruktúrnym vzorcom XXII



XXII

Tetrahydro-8,8-difosfono-1-metylchinolínium jodid sa pripravuje podľa spôsobu, ktorý je opísaný ďalej.

I. Syntéza tetraetyl esteru 5,6,7,8-tetrahydro-1-chinolín-8,8-bisfosfonátovej kyseliny

Syntézu substituovaných a nesubstituovaných tetrahydro-1-chinolín-8,8-bisfosforečnanových zlúčenín sa dá uskutočniť podľa spôsobu, ktorý je analogický spôsobu výroby kyáno zlúčenín, ktorý je opísaný v Crossley a Sheperd, J. Am. Soc., Perkin Trans. 1, (11), 2479-81 (1985). Tento článok je tu uvedený ako odkaz. K roztoku 5,6,7,8-tetrahydrochinolínu (1 mmol) v THF (2 ml), ochladenému na 0°C, sa pridajú 3 ml vopred pripraveného roztoku, lítiumdiizopropylamidu (2 mmoly). Po 30 min. miešania pri 0°C, pod dusíkovou atmosférou, sa pridá po kvapkách dietylchlórfosfit (2.2 mmolov) v THF (2 ml). Reakčná zmes sa ďalej mieša 1 hodinu pri 0°C a ďalšiu hodinu pri laboratórnej teplote. Reakcia sa ukončí prídavkom nasýteného roztoku chloridu amónneho a extrahuje do dichlórmetánu. Spojené organické podiely sa suší síranom sodným, prefiltrujú a odparia za zníženého tlaku. Surový zvyšok sa chromatografuje, aby sa získal čistý tetraetyl ester tetrahydro-tetraetyl-1-chinolín-8,8-bisfosfonátovej kyseliny.

II. Syntéza 5,6,7,8-tetrahydro-1-chinolín-8,8-bisfosfonátovej kyseliny

Tetraetyl ester (5.0 mmolov) sa pridá k 6N HCl (38 ml) a zahrieva k varu, za miešania, pod dusíkovou atmosférou, počas 18 hodín. Reakčná zmes sa ochladí na laboratórnu teplotu a odparí za zníženého tlaku. Tuhý zvyšok sa tritureje acetónom a rekryštalizuje z vody a izopropanolu.

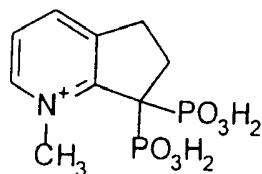
III. Syntéza 5,6,7,8-tetrahydro-8,8-difosfono-1-metylchinolínium jodidu

Fresne tým istým postupom, ako je opísaný v príklade 4, sa 5,6,7,8-tetrahydro-1-chinolín-8,8-bisfosfonátová kyselina premení na 5,6,7,8-tetrahydro-8,8-difosfono-1-metylchinolínium jodid.

Príklad 7

Syntéza dihydro-7,7-difosfono-1-metyl-1-pyrindínium

jodidu so štruktúrnym vzorcom XXIII

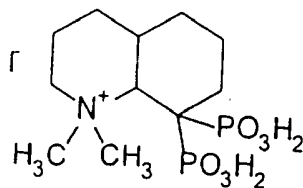


XXIII

Presne tým istým postupom, ako je opísaný v príklade 4, sa dihydro-1-pyrindín-7,7-bisfosfonátová kyselina, pripravená podľa spôsobu, ktorý je opísaný v príklade 3, časť a, premení na dihydro-7,7-difosfono-1-metylpyrindínium jodid.

Príklad 8

Syntéza oktahydro-8,8-difosfono-1,1-dimetylchinolínium jodidu so štruktúrnym vzorcom XXIV



XXIV

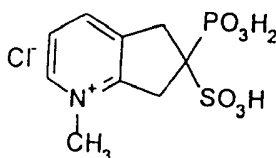
I. Syntéza oktahydro-1-chinolín-8,8-bisfosfonátovej kyseliny 5,6,7,8-tetrahydro-1-chinolín-8,8-bisfosfonátová kyselina (3.0 mmolov), pripravená postupom opísaným v príklade 6, časť II, voda (70 ml) a PtO₂ (0.03 g) sa dá do Parrovej hydrogenačnej nádoby s objemom 500 ml. Zmes sa hydrogenuje za laboratórnej teploty (40 psi = 275.8 kPa) počas 2 dní. Roztok sa prefiltruje a premyje horúcou vodou. Výsledná tuhá látka, oktahydro-1-chinolín-8,8-bisfosfonátová kyselina, sa suší za zníženého tlaku cez noc.

II. Syntéza oktahydro-8,8-difosfono-1,1-dimetylchinolínium jodidu

Presne tým istým postupom, ako je opísaný v príklade 3, časť (b), sa oktahydro-1-chinolín-8,8-bisfosfonátová kyselina premení na oktahydro-8,8-difosfono-1,1-dimetylchinolínium jodid.

Príklad 9

Dihydro-1-metyl-6-fosfono-6-sulfono-1-pyrindínium
chlorid so štruktúrnym vzorcom XXV



XXV

Vyššie znázornená zlúčenina je pripravovaná podľa spôsobu, ktorý je opísaný ďalej.

I. Syntéza etyl esteru dihydro-6-dietoxyfosfínyl-1-pyrindín-6-sulfonovej kyseliny

K roztoku 35% hydridu draselného v ropnom oleji (5.0 mmolov) v DMSO (7 ml), ochladenému zmesou voda/lad sa pod argónovou atmosférou pridá, za miešania, roztok etyl esteru dietoxyfosfínylmetánsulfonovej kyseliny (2.5 mmolov) [pripraveného ako je opísané v J. C. Carretero a kol., Tetrahedron, vol. 43, str. 5125 až 5134 (č. 21) 1987] v DMSO (5 ml). Po skončení pridávania po kvapkách sa reakčná zmes ďalej mieša ešte jednu hodinu pri laboratórnej teplote. Potom sa pomaly pridá roztok 2,3-bis(chlorometyl)pyridínu (2.5 mmolov) [pripravený ako je opísané v K. Tsuda a kol., Chem. Pharm. Bull., vol. 1, str. 142, 1953] v DMSO (2 ml) a reakčná zmes sa zahrieva na 90°C počas 1 hodinu. Po ochladení sa za vákua odparí DMSO. Požadovaný produkt sa čistí chromatograficky na silikagéle použitím gradientu 5-15% izopropanolu v dichlórmetáne.

II. Syntéza dihydro-6-dietoxyfosfínyl-6-etoxysulfinyl-1-metyl-1-pyrindínium chloridu

Etyl ester dihydro-6-dietoxyfosfínyl-1-pyrindín-6-sulfonovej kyseliny (15 mmol) a metyljodid (45 mmolov) v suchom acetonitrile (50 ml), sa zahrievajú k varu počas 48 hodín pod dusíkovou atmosférou. Po tejto dobe sa reakčná zmes odparí za zníženého tlaku a výsledná tuhá látka sa tritureuje v dietylétere a požadovaný produkt sa čistí flash

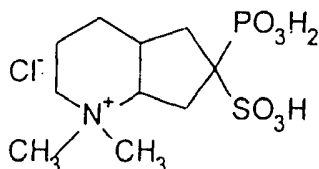
chromatografiou na silikagéle použitím gradientu 5-15% izopropanolu v dichlórmetáne.

III. Syntéza dihydro-1-metyl-6-fosfono-6-sulfóno-1-pyrindinium chloridu

Pyrindíniová soľ (10 mmolov) sa zahrieva k varu v 6N HCl (35 ml) počas 24 hodín. Reakčná zmes sa odparí za zníženého tlaku a výsledná tuhá látka sa tritureuje v etanole. Produkt sa získá rekryštalizáciou z vody a izopropanolu.

Príklad 10

Syntéza oktahydro-1,1-dimetyl-6-fosfono-6-sulfóno-1-pyrindinium chloridu so štruktúrnym vzorcom XXVI



XXVI

Vyššie znázornená zlúčenina je pripravovaná podľa spôsobu, ktorý je opísaný ďalej.

I. Syntéza oktahydro-1-metyl-6-fosfono-6-sulfóno-1-pyrindinium chloridu

Dihydro-1-metyl-6-fosfono-6-sulfóno-1-pyrindinium chlorid (3 mmoly) [pripravený podľa spôsobu, ktorý je opísaný v príklade 9], destilovaná voda (70 ml) a PtO₂ (0.30 g) sa preniesie do Parrovej hydrogenačnej nádoby s objemom 500 ml. Zmes sa hydrogenuje za laboratórnej teploty (40 psi = 275.8 kPa) počas 2 dní. Roztok sa prefiltruje cez celit a premyje horúcou vodou. Filtrát sa odparí za zníženého tlaku a vytvorená tuhá látka sa ďalej suší za zníženého tlaku cez noc.

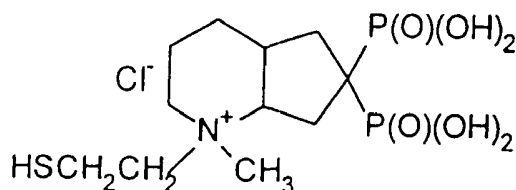
II. Syntéza oktahydro-1,1-dimetyl-6-fosfono-6-sulfóno-1-pyrindinium chloridu

Oktahydro-1-metyl-6-fosfono-6-sulfóno-1-pyrindinium chlorid (1.8 mmolov) sa rozpustí vo vode (15 ml) a pH sa upraví na 7 pomocou 1N NaOH. Potom sa pridá metyljodid (9.0

mmol) v etanole (10 ml) a roztok sa zahrieva na 80°C počas 18 hodín. Počas reakcie sa sleduje pH a pridáva sa zásada ak, aby pH bolo stále 7.0. Po skončení zahrievania sa reakčná zmes ochladí a odparí za zníženého tlaku. Tuhá látka sa triture v acetóne a rekryštalizuje z vody a etanole.

Príklad 11

Syntéza oktahydro-6,6-difosfono-1-(2-merkaptetoetyl)-1-metyl-1-pyrindínium chloridu so štruktúrnym vzorcom XXVII



XXVII

Vyššie znázornená zlúčenina je pripravovaná podľa spôsobu, ktorý je opísaný ďalej.

I. Syntéza oktahydro-1-metyl-1-pyrindín-6,6-difosfonátovej kyseliny

Monosodná, vnútorná soľ dihydro-6,6-difosfono-1-metyl-1-pyrindínia [pripravená podľa postupu, ktorý je opísaný v príklade 4] sa hydrogenuje presne tým istým spôsobom ako je opísaný v príklade 1 (časť B), aby sa získala oktahydro-1-metyl-1-pyrindín-6,6-difosfonátová kyselina.

II. Syntéza oktahydro-6,6-difosfono-1-(2-acetyltioetyl)-1-metyl-1-pyrindínium bromidu

Oktahydro-1-metyl-1-pyrindín-6,6-difosfonátová kyselina (0.12 mmolov) sa rozpustí v zmesi vody (25 ml) a DMSO (5 ml). Potom sa pridá 2-acetyltioetyl bromid (0.60 mmolov) a reakčná zmes sa zahrieva na 60°C počas 24 hodín. Reakčná zmes sa ochladí, čistí aktívnym uhlím, prefiltruje a odparí za zníženého tlaku. Surová tuhá látka sa titruje v dietylétere a produkt sa získava rekryštalizáciou tuhej látky z vody a izopropanolu.

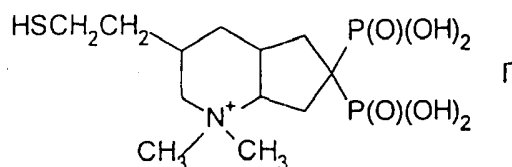
III. Syntéza oktahydro-6,6-difosfono-1-(2-merkaptetoetyl)-1-

-metyl-1-pyrindínium chloridu

Oktahydro-6,6-difosfono-1-(2-acetyltioetyl)-1-metyl-1-pyrindínium bromid (0.05 mmolov) sa zahrieva k varu v 6N HCl (15 ml) pod dusíkovou atmosférou. Reakčná zmes sa ochladí, čistí aktívnym uhlím a prefiltruje. Filtrát sa odparí za zníženého tlaku. Vytvorená tuhá látka sa rekryštalizuje z vody a etanolu na požadovaný produkt.

Príklad 12

Syntéza oktahydro-6,6-difosfono-1,1-dimetyl-3-(2-merkaptetyl)-1-pyrindínium jodidu so štruktúrnym vzorcom XXVIII



I. Syntéza tetraetyl esteru dihydro-3-bróm-1-pyrindín-6,6-difosfonátovej kyseliny

K roztoku 35% hydridu draselného v ropnom oleji (50 mmolov) v 70 ml DMSO (suchý), ochladenému zmesou voda/lad sa pod argónovou atmosférou pridá, za miešania, roztok tetraetylmetylendifosfonátovej kyseliny (23 mmolov) v 30 ml DMSO. Po skončení pridávania po kvapkách sa reakčná zmes ďalej mieša ešte jednu hodinu pri laboratórnej teplote. Potom sa pomaly pridá roztok 2,3-bis(chlorometyl)-5-brómpyridínu (23 mmolov) [pripravený presne tým istým postupom ako je opísaný v K. Tsuda a kol., Chem. Pharm. Bull., 1, (1953), 142] v 15 ml DMSO a reakčná zmes sa zahrieva na 90°C počas 1 hodinu. Po ochladení sa za vákua odparí DMSO. Požadovaný produkt sa čistí chromatograficky na silikagéle použitím gradientu 5-15% etanolu v dichlórmetáne.

II. Syntéza tetraetyl esteru dihydro-3-(2-hydroxyetyl)-1-pyrindín-6,6-difosfonátovej kyseliny

K roztoku tetraetyl esteru dihydro-3-bróm-1-pyrindín-6,6-difosfonátovej kyseliny (10 mmolov) v THF (10 ml)

ochladenému na -78°C sa pridá v priebehu 30 minút roztok n-butyliťia (2.1 ekv.) v hexáne. Reakcia sa ďalších 30 minút chladí na -78°C . Potom sa pridá 2-jódetanoltrimetylsilyl(TMS)éter (2.5 ekv.) a reakcia sa nechá počas 30 minút zohriať na laboratórnu teplotu. Po štandardnom vodnom opracovaní sa izoluje dihydro-3-(2-hydroxyetanol, TMS éter)-1-pyrindín-6,6-difosforitá kyselina a použije sa bez čistenia do ďalšej reakcie.

Štepenie TMS éteru z produktu sa robí miešaním v THF a pridaním roztoku tetrabutylamónium fluoridu (1M v THF) po kvapkách počas 30 minút. Reakcia sa ukončí prídavkom nasýteného vodného roztoku chloridu amónneho a zmes sa extrahuje dichlórmetánom. Organické vrstvy sa usušia síranom sodným, prefiltrujú a odparia za zníženého tlaku. Výsledný olej sa priamo použije do ďalšej reakcie.

III. Syntéza tetraetyl esteru dihydro-3-(2-acetyltioetyl)-1-pyrindín-6,6-difosfonátovej kyseliny

a) zmes tetraetyl esteru dihydro-3-(2-hydroxyetyl)-1-pyrindín-6,6-difosfonátovej kyseliny (10 mmolov), tetrabrómmetáne (11 mmolov) a trifenyľfosfinu (11 mmol) v dichlórmetáne (100 ml) sa mieša 5 hodín za laboratórnej teploty. Potom sa pridá voda a produkt sa extrahuje dichlórmetánom. Spojené organické vrstvy sa sušia a odparia. Tuhá látka sa čistí flash kolónovou chromatografiou na tetraetyl ester dihydro-3-(2-acetyltioetyl)-1-pyrindín-6,6-difosfonátovej kyseliny

b) roztok tetraetyl esteru dihydro-3-(2-acetyltioetyl)-1-pyrindín-6,6-difosfonátovej kyseliny (5.0 mmolov) sa mieša v suchom acetóne (35 ml) a pridá sa tiooctan sodný (5.2 mmol). Zmes sa mieša pri 50°C počas 12 hodín. Po ochladení na laboratórnu teplotu sa za zníženého tlaku odparí rozpúšťadlo. Surový zvyšok sa rozpustí v dichlórmetáne a premyje vodou. Organická vrstva sa suší a odparuje za zníženého tlaku. Žiadaný produkt sa čistí flash chromatografiou na silikagéle použitím gradientu 5-15% izopropanolu v dichlórmetáne.

IV. Syntéza dihydro-3-(2-merkaptioetyl)-1-pyrindín-6,6-difosfonátovej kyseliny

Presne tým istým postupom hydrolýzy, ktorý je opísaný v príklade 11, časť III, sa tetraetyl ester dihydro-3-(2-acetyltioetyl)-1-pyrindín-6,6-difosfonátovej kyseliny prevedie na dihydro-3-(2-merkaptotoetyl)-1-pyrindín-6,6-difosfonátovú kyselinu.

V. Syntéza oktahydro-3-(2-merkaptotoetyl)-1-pyrindín-6,6-difosfonátovej kyseliny

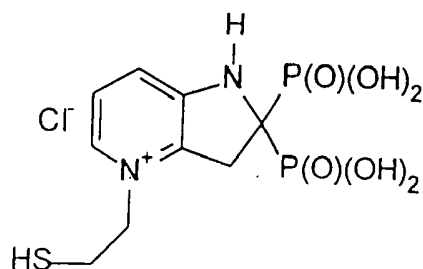
Presne tým istým hydrogenačným postupom, ktorý je opísaný v príklade 1, časť b, sa dihydro derivát prevedie na oktahydro-3-(2-merkaptotoetyl)-1-pyridín-6,6-difosfonátovú kyselinu.

VI. Syntéza oktahydro-6,6-difosfono-1,1-dimetyl-3-(2-merkaptotoetyl)-1-pyrindínium jodidu

Presne tým istým postupom, ktorý je opísaný v príklade 3, časť b, sa oktahydro-3-(2-merkaptotoetyl)-1-pyrindín-6,6-difosfonátová kyselina prevedie na oktahydro-6,6-difosfono-1,1-dimetyl-3-(2-merkaptotoetyl)-1-pyrindínium jodid.

Príklad 13

Syntéza 1,3-dihydro-4-(2-merkaptotoetyl)-2,2-difosfono-2H-pyrol[3,2-b]pyrindínium chloridu so štruktúrnym vzorcom XXIX



XXIX

I. Syntéza 1,3-dihydro-4-(2-acetyltioetyl)-2-oxo-2H-pyrol[3,2-b]pyrindínium bromidu

K 1,3-dihydro-2H-pyrol[3,2-b]pyrindín-2-ónu (6.25 g, 0.05 molov) [pripravený podľa postupu, ktorý je opísaný v J. Org. Chem., vol. 37, str. 51-4, 1972] v acetonitrile (500 ml) sa pridá S-acetyl-2-brómetántiol. Reakčná zmes sa zahrieva

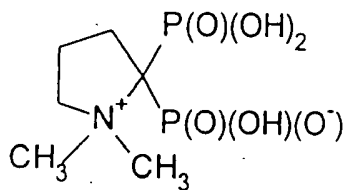
k varu pod dusíkovou atmosférou počas 12 hodín. Reakčná zmes sa odparí za zníženého tlaku a surová tuhá látka sa tritureuje v dietylétere. Produkt je možné ďalej čistiť flash chromatografiou na silikagéle použitím 5% izopropanolu v dichlórmetáne.

II. Syntéza 1,3-dihydro-4-(2-merkaptetoetyl)-2,2-difosfono-2H-pyrol[3,2-b]pyrindínium chloridu

Na 1,3-dihydro-4-(2-acetyltioetyl)-2-oxo-2H-pyrol[3,2-b]pyrindínium bromid sa pôsobí kyselinou fosfonátovou (7.7 g) v chlórbenzéne (28ml) a zmes sa zahreje na 110°C. K rýchle miešanej zmesi sa pridá chlorid fosforitý (9.0 ml) a zahrieva sa ďalších 5 hodín. Po ochladení na teplotu miestnosti sa dekantuje rozpúšťadlo a pridá sa vodný roztok HCl (28 ml, 1M). Zmes sa zahrieva k varu počas ďalších 12 hodín. Reakčná zmes sa ochladí a odparí do sucha. Po titrácii tuhej látky niekoľkými dielmi acetónu, sa získa bisfosfonátová kyselina v čistom stave.

Príklad 14

Syntéza vnútornej soli 2,2-difosfono-1,1-dimetylpyrolidínium hydroxidu so štruktúrnym vzorcom XXX



XXX

I. Syntéza pyrolidín-2,2-bisfosfonátovej kyseliny

Na pyrolidinón (5 g, 58.7 mmolov) sa pôsobí kyselinou fosfonovou (14.4 g, 176 mmolov) v chlórbenzéne (75 ml) a zmes sa zahreje na 110°C. K rýchle miešanej zmesi sa pridá chlorid fosforitý (15.4 ml, 176 mmolov) a zahrieva sa ďalších 5 hodín. Po ochladení na teplotu okolia sa dekantuje rozpúšťadlo a k tuhému zvyšku sa pridá vodný roztok HCl (50 ml, 1M). Zmes sa zahrieva k varu počas ďalších 12 hodín. Reakčná zmes sa ochladí a odparí do sucha. Po tritracii tuhej látky niekoľkými

dielmi acetónu, sa získa bisfosfonová kyselina ako biela tuhá látka.

II. Syntéza vnútornej soli 2,2-difosfono-1,1-dimetylpyrolidínia

Pyrolidín-2,2-bisfosfonátová kyselina sa rozpustí vo vode (10 ml) a etanole (2 ml) a pridá sa nadbytok metyljodidu. Reakčná zmes sa zahrieva k varu pod dusíkovou atmosférou počas 48 hodín. Zmes sa ochladí, prefiltruje cez celit a odparí do sucha. Produkt sa získa rekryštalizáciou z vody a izopropanolu.

Príklad 15

Schenkov model

Zlúčeniny vyvinuté pre inhibíciu resorpcie kostí *in vivo* a inhibíciu mineralizácie v modelových systémoch zvierat je v oblasti metabolizmu kostí známy ako Schenkov model. Obecné princípy tohto modelového systému opisuje Shinoda a kol., Calcif. Tissue Int., **35**, 87-99 (1983) a Schenk a kol., Calcif. Tissue Int., **11**, 196-214 (1973), ktorých objavy sú tu zahrnuté ako odkazy.

Materiál a metódy:

Zvieratá

Samci Sprague Dawley krýs (Charles River Breeding Laboratories), 17 dní staré (30 g), pred odstavením sa umiestnia s matkami do plastických klietok tak, že matky sú pri vchode. Po 19 dňoch života dostanú mláďatá ľubovoľné množstvo potravy pre krysy (Rat Chow) a vody a sú náhodne zaradené do liečených alebo kontrolných skupín, ktoré obsahujú sedem zvierat na skupinu. V deň 1 a v deň 7 dostanú všetky zvieratá intraperitoneálnu ("IP") injekciu Calceinu (1% roztok v 0.9% roztoku soli, dávkovanie 0.2 ml/100 g telesnej hmotnosti). V deň 4 dostanú všetky zvieratá IP injekciu tetracyklínhydrochloridu (1% roztok v 0.9% roztoku soli, dávkovanie 0.2 ml/100 g telesnej hmotnosti). Tieto zlúčeniny označia kosti a chrupavky, ktoré sa aktívne mineralizujú.

Roztoky dáviek a postup dávkovania

Všetky roztoky sú pripravené pre subkutánne injekcie v 0.9% roztoku soli s pH upraveným na hodnotu 7.4 pomocou NaOH a/alebo HCl. Výpočet roztoku dávky vychádza z množstva prášku (založenej na molekulovej hmotnosti, hydratácii) aktívneho materiálu v mg/kg (telesnej hmotnosti), ktorá odpovedá mg P/kg. Koncentrácie sú odvodené od dávkovania 0.2 ml/100 g telesnej hmotnosti. Typicky sú všetky zlúčeniny podávané v 0.01, 0.1, 1.0 a 10.0 mg P/kg/deň po 7 dní. Zlúčeniny vykazujúce aktivitu pri 0.1 mg P/kg/deň sa potom testujú ako logaritmický dekrement až k 0.001 mg P/kg/deň. Nastavenie dávky podľa zmien telesnej hmotnosti sa robí denne.

Nekropsia, opracovanie tkanív a histomorfometria

V deň 8 po začiatku dávkovania, sú všetky zvieratá zabité IP pentabarbitolom. Pišťaly sú odobrané a dané do 70% etanolu. Jedna pišťala je dehydratovaná v odstupňovaných roztokoch etanolu a metylmetakrylátu, ako opisuje Schenk v knihe Methods of Calcified Tissue Preparation (editor G. R. Dickson, Elsevier Science Publ., Holandsko 1984), ktorá je tu v svojej celistvosti zahrnutá ako odkaz. Pišťala je longitudinálne rozdelená cez metafyzálny priestor. Vzorky sú na jednej strane pokryté dusičnanom strieborným a uložené na mikroskopické sklička na vyhodnotenie Quantimet Image Analyzerom (Cambridge Instruments, Inc.) pri použití viditeľného i ultrafialového osvetlenia. Metafyzálny obsah kosti sa meria v oblasti medzi fluorescenčnou značkou a rastovou dosičkou: vyjadrené ako percentá celkovej plochy (kost' + dreň). Epifyzálna šírka rastovej dosičky sa získá ako priemerná hodnota 10 meraní vzorky.

Štatistické vyhodnotenie údajov sa robí pomocou parametrickej a neparametrickej analýzy rozptylu a Wilcoxonsového testu súčtových radov, aby sa stanovila štatistická významnosť efektu v porovnaní s kontrolnými zvieratami. Schenkov model dáva údaje pre inhibíciu resorpcie zlúčeninami *in vivo*.

Príklad 16

Model adjuvantné artritídy

Existuje veľa modelov artritídy zvierat, medzi ktoré patrí aj artritída vyvolaná adjuvans, použitím *Mycobacterium butyricum*. Tento model v mnohých príznakoch pripomína revmatickú artritídu človeka (otok kĺbu spojený s bunkovou invaziou kĺbového priestoru, resorpcia kostí, uvoľnenie chemotaxných faktorov a lyzozymálnych zložiek do kĺbového priestoru) (1,2). Veľa profylaktických a terapeutických štúdií ukázalo potenciálne využitie protizápalových liekov (3,4) a difosfonátov pri liečbe artritídy (5,6).

Odkazy

1. Pearson, C., Wood, F. (1959), Studies of Polyarthrititis and Other Lesions Induced by Injection of Mycobacterial Adjuvant. 1. General Clinical and Pathological Characteristics and Some Modifying Factors, Arth. Rheum., 2: 440-459.
2. Blackman, A., Burns, J. W., Framer, J. B., Radziwonik, H., Westwick, J. (1977), An X-Ray Analysis of Adjuvant Arthritis in the Rat. The Effect of Prednisolone and Indomethacin, Agents and Actions, 7: 145-151.
3. Winter, C. A., Nuss, G. W. (1966), Treatment of Adjuvant Arthritis in Rats with Anti-inflammatory Drugs, Arth. Rheum., 9: 394-404.
4. Winder, C. V., Lembke, L. A., Stephens, M. D. (1969), Comparative Bioassay of Drugs in Adjuvant-Induced Arthritis in Rats: Flufenamic Acid, Mefenamic Acid a Phenylbutazone, Arth. Rheum., 12: 472-482.
5. Francis, M. D., Flora, L., King, W. R. (1972), The Effects of Disodium Ethane-1-Hydroxy-1-Diphosphonate on Adjuvant Induced Arthritis in Rats, Calcif. Tiss. Res., 9: 109-121.
6. Flora, L. (1979), Comparative Antiinflammatory and Bone Protective Effects of Two Diphosphonates in Adjuvant

Arthritis, Arth. Rheum., 22: 340-346.

Adjuvantná artritída je náhle bunkové a synoviálne vyvolaná u samcov krýs (alebo kmeň Sprague Dawley alebo Lewis) pomocou subkutánne (SB) injekcie *Mycobacterium butyricum* (8 mg/ml) v ropnom oleji v deň 0. Zlúčeniny sa dávajú raz denne alebo orálne (PO) alebo parentálne (SC) a dajú sa testovať alebo profylakticky (od dňa 0) alebo terapeuticky (od dňa 9, 10 alebo 14). Antiartritický účinok je možné merať ako zníženie objemu končatín, straty telesnej hmotnosti, straty kostnej hmoty alebo reakčná tvorbu novej kosti, v porovnaní s kontrolnou skupinou, ktorá sa podrobila liečbe artritídy fyziologickým roztokom. Liečbu je možné skončiť pri "plamennej" odozve (prudké zníženie zápalu), ktorá ukazuje, že látka je schopná udržiavať účinok.

Materiál a metódy

A. Zvieratá

Používajú sa samci Lewisových krýs (LEW). Pred prijatím sú pomocou počítača, ktorý generuje náhodné čísla, náhodne rozdelení do jednotlivých drátenných klietok. Potrava a voda sa podávajú po celú štúdiu bez obmedzenia. Bežná starosť a udržiavanie zvierat sa robí podľa štátnych a federálnych obmedzení. Každá krysa je označená číslom, ktoré je na prednej strane klietky a na chvoste krysy.

B. Experimentálny postup

V deň 1 sa všetkým krysám zmeria telesná hmotnosť (body weight - BW) a objem zadných končatín (paw volume - PV) [meria sa metódou vytlačovania ortuti pomocou tlakového prevodníka, ktorý je pripojený k počítači]. V deň 0 sa indukuje artritída pomocou MFA [*Mycobacterium butyricum* (Mb) 4.4 mg/kg v oleji] podľa nasledujúceho spôsobu: krysy sú anestetizované a dostanú jednu SC injekciu MFA do miest, kde sa začína chvost, za aseptických podmienok.

Objem končatín a telesná hmotnosť sa ďalej merajú v rôzne dni, obvykle dvakrát za týždeň. Pri profylaktickom

teste sa krysy náhodne rozdelia do skupín po 8 až 10 krysiach a liečba začne v deň 0 a pokračuje až do konca. Pri terapeutickom teste sa krysy náhodne rozdelia do skupín po 8 až 10 krysiach podľa ich PV v deň 10. Dávkovanie začne v deň 10 a pokračuje denne až do konca. Pre oba testy sa zvieratá dajú do kliebok z krabíc od topánok s hlbokou podstielkou alebo v deň alebo pred dňom 10.

Dávkovacie roztoky

Pre lieky nepravdepodobne oxidovateľné

Lieky sa vážia na kalibrovaných váhach a miešajú s destilovanou vodou v odmernej banke. pH roztoku sa upraví pomocou 0.1N NaOH na hodnotu 7.4. Potom sa roztok filtruje cez 0.45 mm sterilný filter do sterilnej skladovacej nádoby. Pokiaľ sa nepoužívajú, skladujú sa roztoky v chladničke.

Pre lieky pravdepodobne oxidovateľné

Lieky sa vážia na kalibrovaných váhach a miešajú s odkysličenou destilovanou vodou v odmernej banke. Potom sa zásobný roztok filtruje cez 0.45 mm sterilný filter do sterilnej skladovacej nádoby. Pokiaľ sa nepoužívajú, skladujú sa zásobné roztoky v chladničke.

Denne sa určité množstvo roztoku vezme zo zásobného roztoku, dá sa do malej dávkovacej kádinky a potom sa upraví pH na hodnotu 7.4 podľa predchádzajúceho výpočtu. Je možné urobiť aj ďalšie riedenie upraveného roztoku, pokiaľ je to potrebné (odkysličenou vodou).

Výpočty liekov vychádzajú z molekulovej hmotnosti, čistoty zlúčeniny, množstva založenom na mg/kg (telesnej hmotnosti) a žiadanej finálnej koncentrácii v mg P/kg. Objem dávkovaný kryse je 0.1 ml/100 g telesnej hmotnosti, subkutánne, podávaná ako injekcia do inguinálneho záhybu zvierata, striedavo na obidve strany každý deň alebo 1 ml/200 g telesnej hmotnosti, orálne pomocou nerezovej dávkovacej trubice. Meranie zmien telesnej hmotnosti sa robí každý týždeň.

Radiografia, nekropsia a zber tkanív

Po skončení sa každá krysa usmrtí i ml Socomb intraperitoneálne (IP). Okamžite potom sa urobí radiograf celého tela pomocou rentgénovej jednotky Torrox 120D pri MA=5, ISUP=50 a času=60 sekúnd na lekársky film Kodak. Z každej krysy sa odoberú zadné končatiny a dajú sa do 10% pufrovaného formalínového roztoku spolu s kusom pečienky, obličky, sleziny a hypofýzy. Tibiotarzálné kĺby sa odvápnujú v 4% EDTA, pH 7.4 a opracovávajú obvykle v parafínových blokoch a farbía H+E. Časti orgánov sa taktiež opracovávajú v parafíne a farbí H+E.

Histologická časť kostí a mäkkých tkanív sa urobí kvalitatívne pomocou svetelného mikroskopu. Radiografy resorpcie kostí (bone resorption - BR) sú hodnotené v 6 anatomických trabekulárnych centroch kosti na každej zadnej končatine a 4 centroch na každej prednej končatine stupnicou od 0 do 3, ktorá dá celkový súčet 0 až 60 pre všetky štyri končatiny. Pre reakčnú tvorbu novej kosti (reactive new bone formation - RNB) sú radiografy hodnotené stupnicou od 0 do 3 pre postranné a liečené povrchy píšťaľy a potom od 0 do 2 pre všetky ostatné už spomenuté oblasti, ktoré dajú celkový súčet 0 až 44.

D. Štatistická analýza

Analýza údajov o objeme končatín, resorpcie kostí a reakčnej tvorby novej kosti sa robí Studentovým t-testom a Tukeyovou jednosmernou analýzou rozptylu (SAS) (12). Rozdiely sa pokladajú za významné pri $p=0.05$ alebo menšom.

Tento model dáva in vivo údaje pre účinnosť antiartritických zlúčenín, čo sa týka zníženia opuchu končatín, straty kostnej hmoty a reakčnej tvorby novej kosti, v porovnaní a artritickými zvieratami, ktoré sa liečia fyziologickým roztokom.

Príklad 17

Pripravované kapsule majú nasledujúce zloženie:

aktívna zložka	mg na kapsulu
cis-oktahydro-6,6-difosfono-1,1-dimetyl-1-pyridínium jodidová soľ	350.0
excipienty	
laktóza	90.0
mikrokryštalická celulóza	60.0
stearát horečnatý	1.0

Kapsule s uvedeným zložením sa pripravujú podľa postupu, ktorý je opísaný ďalej:

Aktívna zložka sa miesi s mikrokryštalickou celulózou v otáčacom plášťovom miešači počas desiatich (10) minút.

Výsledná zmes sa vedie cez kladivový drtič so sitom 80 mesh.

Zmes sa vráti späť do dvojplášťového miešača spolu s laktózou a miesi sa pätnásť (15) minút.

Ďalej sa pridá stearát horečnatý a miesi sa ďalších päť (5) minút. Výsledná zmes sa potom stlačí do piestového plniča kapsúl.

Ktorákoľvek zlúčenina pripravená, podľa príkladov 1 až 13 môže byť použitá ako aktívna zložka v kapsule, ktorá je pripravená podľa uvedeného postupu.

Príklad 18

Pripravované tablety majú nasledujúce zloženie:

aktívna zložka	mg na tabletu
oktahydro-4-amino-6,6-difosfono-1,1-dimetyl-1-pyrindínium chlorid	700.00
excipienty	
laktóza (sušená rozprašovaním)	200.0
škrob (1500)	100.0
stearát horečnatý	25.0

Tablety s uvedeným zložením sa pripravujú podľa bežného

postupu, ktorý je opísaný ďalej:

Aktívna zložka sa rozmeľňuje tridsať (30) minút v guľovom mlyne. Rozomletá aktívna zložka sa potom miesi, v dvojlopatkovom miešači s laktózou sušenou rozprašovaním, počas dvadsiatich (20) minút.

K zmesi sa pridá škrob a mieša sa počas ďalších pätnástich (15) minút. Zmes sa stlačí do podoby tabliet na bežnom tabletovacom lise.

Ktorákoľvek zlúčenina pripravená, podľa príkladov 1 až 13 môže byť použitá ako aktívna zložka v kapsule, ktorá je pripravená podľa uvedeného postupu.

Príklad 19

Injikovateľné roztoky sa pripravujú bežnými metódami, použitím 10 ml fyziologického roztoku a 7.0 mg P cis-oktahydro-6,6-difosfono-1,1-dimetyl-1-pyrindíniovej soli s hodnotou pH upravenou na 7.4.

Jedna injekcia, raz denne počas 4 dní, vedie k viditeľnému zmierneniu hyperkalcémie, ktorá je ako dôsledok zhubného bujenia; pacienti vážili 70 kilogramov.

Ktorákoľvek zlúčenina pripravená, podľa príkladov 1 až 14 môže byť použitá ako aktívna zložka v injekcii, ktorá je pripravená podľa uvedeného postupu.

Príklad 20

Biely muž, ktorý váži 92 kg, má 72 rokov, ktorý trpí miernymi až prudkými bolesťami a občasnými otokmi pravého kolena. Po jednom roku stáleho zhoršovania ťažkostí, navštívil lekára, ktorý klinicky diagnostikoval osteoartritídu pravého kolena, ktorú bola nasledne potvrdil rentgénové vyšetrenie.

Po liečbe rôznymi NSAID, vrátane aspirínu, naprosanu a ketoprofénu, sa jeho ťažkosti ďalej zhoršovali a jeho stav sa celkovo zhoršil. Opäť navštívil lekára, ktorý mu predpísal tablety, pripravené tak, ako je opísané v príklade 18, dvakrát denne, dve hodiny po alebo pred jedlom, počas troch mesiacov.

Jeho klinické príznaky, bolesti a otoky, najmä citeľné pri chôdzi, sa významne zlepšili po trojmesačnej terapii. Po skončení trojmesačnej liečby pri dávkovaní 2 tablety na deň, sa v liečbe pokračovalo s polovicou pôvodne predpísanej dávky (t.j. 1 tableta na deň) po neobmedzený časový interval.

Príklad 21

Čierna žena, ktorá váži 65 kg, má 55 rokov, ktorá trpí otokmi a deformáciou kĺbov na prstoch oboidvoch rúk, s čiastočnou stratou sily a obratnosti prstov na rukách. Po vizuálnom a rentgénovom vyšetrení a vhodných klinických testoch schválených Americkou revmatologickou asociáciou (American Rheumatological Association - ARA), bolo konštatované, že má revmatickú artritídu.

Po neúspešnom analgetickej a protizápalovej liečbe, jej lekár predpísal tablety, pripravené tak, ako je opísané v príklade 18, dvakrát denne, dve hodiny po alebo pred jedlom, počas štyroch mesiacov. Po mesiaci liečby sa jej príznaky s opúchaním kĺbov na prstoch viditeľne zlepšili a rozsah pohyblivosti prstov sa viditeľne zlepšil. Liečba pokračovala ďalej do konca štyroch mesiacov, po ktorých lekár liečbu predĺžil ešte o ďalšie dva mesiace.

Príklad 22

Hispanánska žena, ktorá váži 37 kg, má 20 rokov, prišla k lekárovi s idiopatickou, juvenilnou, revmatickou artritídou. Mala tieto príznaky: viditeľný zápal mnohých kĺbov, komplikované pálenie, citlivosť a rýchlu, patologickú degeneráciu funkcie kĺbu.

Jej lekár jej doporučil revmatológa, ktorý jej ihneď predpísal intenzívnu liečbu intravenóznym podávaním roztoku, pripraveného tak, ako je opísané v príklade 19, počas troch dní, v rozsahu 1 injekcie denne. Po ukončení intravenózne liečby, jej lekár predpísal tablety, pripravené tak, ako je opísané v príklade 18, počas dvoch mesiacov, v priebehu, ktorých došlo k výraznému zlepšeniu pohyblivosti a oslabeniu

bolestí. Počas ďalších dvoch mesiacov, lekár znižoval dávky až na $\frac{3}{4}$ pôvodne predpísanej orálnej dávky, predpísaním 3 tabliet na dva dni, dvoch tabliet obdeň až jednej tablety denne. Po ukončení tohto režimu dávkovania došlo k ďalšiemu zníženiu na $\frac{1}{4}$ pôvodnej dávky, podávaním jednej tablety, opísanej v príklade 18, každý deň počas ďalších štyroch mesiacov.

Príklad 23

Šesťdesiatročná, biela žena, ktorá váži 62 kg, trpí prudkými bolesťami chrbáta. Lekár jej pomocou radiologického vyšetrenia určil, že má trieštivú zlomeninu L1 stavca, ako dôsledok osteoporetickej straty kostnej hmoty. Pacientke bola predpísaná na obdobie troch mesiacov, jedenkrát denne 700 mg tableta, pripravená tak, ako je opísané v príklade 18. 700 mg tableta sa podáva alebo dve hodiny pred, alebo dve hodiny po jedle. Po troch mesiacoch sa dávka zníži na 350 mg kapsulu, pripravenú tak, ako je opísané v príklade 17, ktorá je podávaná každý ďalší deň až dočas troch mesiacov. Jej lekár ju ďalej previedol na udržiavaciu dávku 100 mg kapsule každý deň, na šesť mesiacov. Po šiestich mesiacoch udržiavacej dávky pacient necítil žiadne ďalšie bolesti chrbáta. Rentgén neukázal žiadne zlomeniny.

Príklad 24

Sedemdesiatpäťročná orientálna žena, ktorá váži 53 kg, utrpela po páde zlomeninu bedra. Bola hospitalizovaná s diagnózou osteoporózy. Predpísali sa jej kalcitonínové injekcie. Kalcitonínové injekcie boli pre pacientku bolestivé a kalcitonínový liečebný režim jej preto nevyhovoval. Lekár ju potom previedol na orálny fosfonátový režim. Dostávala 700 mg tabletu, pripravenú podľa postupu, ktorý je opísaný v príklade 18, dvakrát denne, počas dvoch mesiacov. Na konci mesačnej terapie dostávala 700 mg tabletu, jedenkrát denne, v priebehu dvoch mesiacov. Po dvojmesačnej liečbe dostávala 100 mg kapsulu, pripravenú podľa postupu, ktorý je opísaný

v príklade 17, jedenkrát denne, v priebehu troch mesiacov. Nasledujúca návšteva u lekára neukázala žiadne výrazné zníženie minerálnej hustoty predloktia, ako bolo stanovené fotónovou absorptimetriou.

Príklad 25

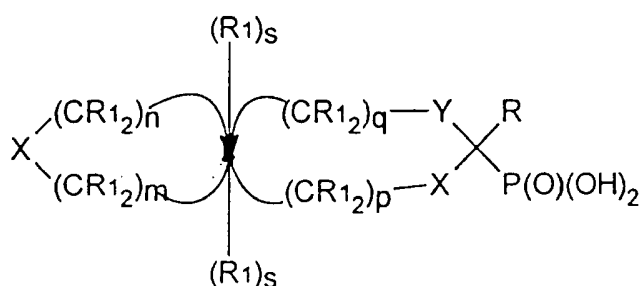
Osemdesiatpäťročný rodený Američan, ktorý váži 65 kg, prišiel k svojmu lekárovi s prudkými bolesťami chrbáta. Rentgén odhalil mnohonásobné mierne zrútenie tela stavca, vyvolané podstatnou stratou kostnej hmoty vďaka osteoporóze. Pacientovi bola predpísaná 700 mg tableta a 350 mg kapsula, pripravené podľa postupu, ktorý je opísaný v príkladoch 17 a 18, ktoré boli podávané v ten istý deň po ôsmich hodinách, v priebehu dvoch mesiacov. Po dvoch mesiacoch sa dávka znížila na 350 mg tabletu, jedenkrát denne v priebehu dvoch mesiacov. Rentgén neukázal žiadne ďalšie trieštivé zlomeniny. Pacient bol potom prevedený na udržiavaciu dávku 100 mg kapsule, pripravené podľa postupu, ktorý je opísaný v príklade 17, jedenkrát denne v priebehu šiestich mesiacov. Po šiestich mesiacoch nebolo pozorované žiadne podstatné zníženie hustoty kostí.

Priemyselná využiteľnosť

Zlúčeniny podľa predkladaného vynálezu sa dajú použiť na výrobu farmaceutických prostriedkov, ktoré sú určené na liečbu osteoporózy a artritídy.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Kvarterné fosfonátové zlúčeniny, ktoré obsahujú dusík a kruh, ktoré sa dajú použiť na liečbu alebo prevenciu ťažkostí, ktoré sú spojené s nenormálnym metabolizmom vápnika a fosforečnanov, a ich farmaceuticky prijateľné soli a estery, vyznačujúce sa tým, že majú štruktúru podľa obecného vzorca I:



I

kde

(a) X a Y sú nezávisle od seba alebo nič alebo O, S, NR¹ a N⁺(R²)₂, pokiaľ žiadne R¹ nie je N⁺(R²)₃, potom aspoň jedno z dvojice X a Y musí byť N⁺(R²)₂, s výhodou potom N⁺(R²)₂, nič, NR¹

(b) m a n a m+n sú celé čísla od 0 do 5, p a q a p+q sú celé čísla od 0 do 3

(c) s je celé číslo od 0 do 2 a keď m+n = 0 a X nie je nič potom s = 2

(d) každé R¹ je nezávisle alebo nič a alebo je vybrané zo skupiny, ktorá sa skladá z N⁺(R²)₃, R³SR⁶, SR⁶, vodíka, hydroxylov, substituovaného alebo nesubstituovaného alkylu C₁ až C₈, -OR³, -CO₂R³, -O₂CR³, NR³₂, -N(R³)C(O)R³, -C(O)N(R³)₂, halogénu, -C(O)R³, arylalkylu, nitroskupiny, substituovaného alebo nesubstituovaného arylu, OH a ich kombinácii, s výhodou potom N⁺(R²)₃, R³SR⁶, SR⁶, vodík, CO₂R³, -OR³₂, -NR³₂

(e) každé R² je nezávisle alebo nič a alebo je vybrané zo skupiny, ktorá sa skladá z substituovanej alebo nesubstituovanej alkylovej skupiny z 1 až 35 uhlíkových atómov, substituovaného alebo nesubstituovaného fenylu,

benzylu alebo R^9SR^6 , s výhodou potom nič, R^9SR^6 alebo substituovaná alebo nesubstituovaná alkylová skupina z 1 až 35 uhlíkových atómov

(f) každé R^3 je nezávisle vybrané zo skupiny, ktorá sa skladá z vodíka, substituovaného alebo nesubstituovaného alkylu, ktorý má od 1 do 8 uhlíkových atómov a R^9SR^6 , s výhodou potom R^9SR^6 alebo substituovaný alebo nesubstituovaný alkyl, ktorý má od 1 do 8 uhlíkových atómov

(g) každé R^6 je nezávisle vybrané zo skupiny, ktorá sa skladá z H , $-C(O)R^7$, $C(O)OR^7$, $C(S)OR^7$, $C(S)R^7$, $C(O)NR^7_2$, $C(S)NR^7_2$, kde R^7 je vodík alebo substituovaný alebo nesubstituovaný alkyl C_1 až C_8

(h) B je PO_3H_2 alebo $P(O)(OH)R_4$, kde R_4 je substituovaný alebo nesubstituovaný alkyl C_1 až C_8 a

(i) R^9 je substituovaný alebo nesubstituovaný alkyl C_1 až C_8 .

2. Zlúčenina podľa ktoréhokoľvek z predchádzajúcich nárokov, v y z n a č u j ú c a s a t ý m, že $m+n$ sa rovná 3.

3. Zlúčenina podľa ktoréhokoľvek z predchádzajúcich nárokov, v y z n a č u j ú c a s a t ý m, že $m+n$ sa rovná 2.

4. Zlúčenina podľa ktoréhokoľvek z predchádzajúcich nárokov, v y z n a č u j ú c a s a t ý m, že Y nie je nič a $p+q$ sa rovná 2.

5. Zlúčenina podľa ktoréhokoľvek z predchádzajúcich nárokov, v y z n a č u j ú c a s a t ý m, že $p+q$ sa rovná 3.

6. Zlúčenina podľa ktoréhokoľvek z predchádzajúcich nárokov, v y z n a č u j ú c a s a t ý m, že Y je dusík a $p+q$ sa rovná 1.

7. Zlúčenina podľa ktoréhokoľvek z predchádzajúcich nárokov, v y z n a č u j ú c a s a t ý m, že X nie je nič a R^1 je $N^+(R^2)_3$.

8. Zlúčenina podľa ktoréhokoľvek z predchádzajúcich nárokov, v y z n a č u j ú c a s a t ý m, že prinajmenšom jedno Y nie je nič a R^1 je $N^+(R^2)_3$.

9. Farmaceutický prostriedok, ktorý sa používa na liečbu patologických stavov, ktoré sú spojené s nenormálnym metabolizmom vápnika a fosforečnanov, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že obsahuje:

(a) bezpečné a účinné množstvo kvartérnej fosfonátovej zlúčeniny, ktorá obsahuje dusík a cyklus, podľa ktoréhokoľvek z predchádzajúcich nárokov

(b) farmaceuticky prijateľné excipienty.

10. Použitie zlúčeniny podľa ktoréhokoľvek z predchádzajúcich nárokov na výrobu medikamentov na liečbu alebo prevenciu patologických stavov človeka alebo iných cicavcov, ktoré sú spojené s nenormálnym metabolizmom vápnika a fosforečnanov, ktorí takúto liečbu potrebujú, v y z n a č u j ú c e s a t ý m, že zahrňuje podávanie človekovi alebo iným cicavcom bezpečného a účinného množstva kvartérnej fosfonátovej zlúčeniny, ktorá obsahuje dusík a cyklus, podľa ktoréhokoľvek z predchádzajúcich nárokov.

11. Spôsob liečby alebo prevencie patologických stavov človeka alebo iných cicavcov, ktoré sú spojené s nenormálnym metabolizmom vápnika a fosforečnanov, ktorí takúto liečbu potrebujú, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že zahrňuje podávanie bezpečného a účinného množstva kvartérnej fosfonátovej zlúčeniny, ktorá obsahuje dusík a cyklus, podľa nároku 1.