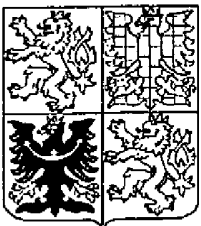


ČESKÁ
REPUBLIKA

(19)



ÚRAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

ZVEŘEJNĚNÁ PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

(12)

- (22) 27.05.93
(32) 29.05.92, 30.04.93
(31) 92/890885, 93/052695
(33) US, US
(40) 13.12.95

(21) 2970-94

(13) A3

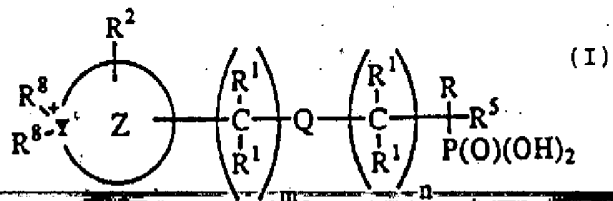
6(51)

C 07 F 9/38
C 07 F 9/58
C 07 F 9/59
C 07 F 9/576
C 07 F 9/6506
A 61 K 31/66

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

(72) Ebetino Frank Hallock, Cincinnati, OH, US;
Kaas Susan Mary, Sherburne, NY, US;
Francis Marion David, Cincinnati, OH, US;
Nelson Dennis George Anthony, West Chester, OH, US;
Janusz John Michael, West Chester, OH, US;

(54) Fosfátové sloučeniny, obsahující kvartérní dusík,
jejich použití, a farmaceutické kompozice je
obsahující



(7) Fosfonátové sloučeniny obsahující kvartérní dusík, a jejich farmaceuticky akceptovatelné soli a estery o obecném vzorci I, kde významy substituentů jsou uvedeny v nároku 1, použití těchto nových sloučenin k výrobě léku pro léčení nebo prevenci patologických stavů spojených s poruchami metabolismu vápníku a fosfátů a pro léčení a prevenci zubního kamene, plaku a zánětu dásní u lidí nebo jiných savců, a farmaceutické kompozice obsahující bezpečné a účinné množství těchto sloučenin.

Fosfonátové sloučeniny, obsahující kvartérní dusík, jejich použití, a farmaceutické kompozice je obsahující

Oblast techniky

Tento vynález se týká nových fosfonátových sloučenin, obsahujících kvartérní dusík, včetně bisfosfonátů, fosfonoalkylfosfinátů, fosfonokarboxylátů a fosfonosulfonátů, přednostně se tento vynález týká bisfosfonátů a fosfonoalkylfosfinátů. Tento vynález se rovněž týká použití těchto nových sloučenin k výrobě léku pro léčení nebo prevenci patologických stavů spojených s poruchami metabolismu vápníku a fosfátů a pro léčení a prevenci zubního kamene, plaků a zánětu dásní u lidí nebo jiných savců, a farmaceutických kompozic, obsahujících tyto nové sloučeniny.

Dosavadní stav techniky

Poruchy metabolismu fosfátů a vápníku

Řada patologických stavů, vyskytujících se u teplokrevných živočichů včetně člověka souvisí s poruchami metabolismu vápníku a fosfátů. Tyto stavy mohou být rozděleny do dvou skupin:

1. Stavy, které jsou charakterizovány poruchami uvolňování vápníku a fosfátů, vedoucí k obecnému nebo místnímu řídnutí kostí, jako je osteoporóza a Pagetova nemoc, nebo výhradně

PRŮM. ÚŘAD
VĚŠTĚ
M. A. S. P. 1975

04.5.06	Číslo
14.11.95	Doslo

k vysokým koncentracím vápníku a fosfátů v tělních tekutinách, jako je hyperkalcinémie způsobená tumory. Takové stavy jsou někdy nazývány patologickou demineralizací tvrdých tkání.

2. Stavy, které způsobují poruchy, nebo jsou důsledkem poruch při ukládání vápníku a fosfátů v těle, jako je artritida, včetně rheumatoidní arthritidy a osteoarthritis. Tyto stavy jsou někdy nazývány patologickými kalcifikacemi.

Prvá z těchto kategorií zahrnuje nejběžnější onemocnění kostí, kterým je osteoporóza. Osteoporóza je stav, při kterém dochází k nerovnoměrným ztrátám tvrdé tkáně kostí, se současným vývojem nové tvrdé tkáně. Osteoporóza může být obecně definována jako snižování množství kosti, neboli atrofie skeletální tkáně. Kostní dřeň a kostní dutiny se zvětšují, obsah vazivové tkáně se snižuje a kompaktní kosti se stávají křehkými. Osteoporóza může být dále dělena na osteoporózu menopauzální, senilní, vyvolanou účinkem léčiv (např. adrenokortikoidů, používaných při steroidní terapii), vyvolanou účinkem jiného onemocnění (arthritickou nebo nádorovou) atd., projevy těchto různých druhů osteoporózy jsou však v podstatě stejné. Obecně existují dva typy osteoporózy: primární a sekundární. "Sekundární osteoporóza" je výsledkem jiného identifikovatelného procesu nebo původce. Osteoporóza je však přibližně z 90 % "primární osteoporóza". Tato primární osteoporóza zahrnuje postmenopauzální osteoporózu, osteoporózu z nepoužívání, stařeckou osteoporózu (postihující většinu lidí ve věku 70 až 80 let) a idiopatickou osteoporózu, postihující muže a ženy středního a mladého věku.

V některých případech je ztráta kosti tak velká, že může způsobit mechanické selhání kosti. Tak například nastávají často u žen, trpících postmenopauzální osteoporózou, fraktury kyčle a páteře. Může rovněž nastávat kyfóza (abnormální zakřivení hrudní páteře).

Předpokládá se, že příčinou řídnutí kostí je nerovnováha v mechanismu "remodelace kostí". "Remodelace kostí" nastává celý život a dochází při něm k obnově kostry a uchování pevnosti kostí. Tato remodelace kostí spočívá v erozi a následném vyplňování jistých míst na povrchu kostí pomocí organizované skupiny buněk, nazývaných "základní multicekulární jednotky"

neboli "BMU" (basic multicelular units). BMU se skládají z "osteoklastů", "osteoblastů" a jejich buněčných prekurzorů. V cyklu remodelace kostí se kost na místě "aktivovaného" BMU resorbuje působením osteoklastu, čímž se vytváří dutina. Tato dutina se potom zaplní kostí působením osteoblastů.

U dospělých je cyklus remodelace kostí spojen s jejich nepatrným ubýváním v důsledku neúplného zaplnění resorpční dutiny. V důsledku toho nastává i u zdravých dospělých jedinců během stárnutí k úbytek kostí. V případě osteoporózy však může být přebytek počtu aktivovaných BMU. Tato zvýšená aktivace zrychluje přestavbu kostí, což má za následek abnormálně rychlý úbytek kostí.

Ačkoliv původ osteoporózy není zcela pochopen, existuje řada rizikových faktorů, které s ní souvisejí. Jsou to m.j. nízká tělesná hmotnost, nízký příjem vápníku, nízká tělesná aktivita a nedostatek estrogenů.

Současné léčení osteoporózy spočívá hlavně v podávání vápníku a estrogenů.

Druhou kategorií, která se projevuje stavy charakterizovanými anomálním ukládáním vápníku a fosfátů, zahrnuje myositis ossificans progressiva, calcinosis universalis, a taková onemocnění, jako je arthritida (včetně např. rheumatoidní arthritidy a osteoarthritis), neuritis, bursitis, tendinitis a takové stavy, při kterých je postižená tkáň náchylná k ukládání vápníku.

Vedle osteoporózy může úbytek kostí nastávat při rheumatoidní arthritidě a osteoarthritis. Rheumatoidní arthritida je chronické systémové kloubní zánětlivé onemocnění, charakterizované oslabením kloubních pouzder a vazů, a následující degenerací chrupavky, vazů, šlach a kostí, a zároveň vzrůstem viskozity synoviální tekutiny. Symptomy rheumatoidní arthritidy jsou slabost, vyčerpání, místní bolesti, ztuhlost a otoky a deformace kloubů. Rheumatoidní arthritida se nejčastěji vyskytuje u žen ve čtvrté až šesté dekádě života.

Původ rheumatoidní arthritidy zůstává nepoznáno. Existovaly domněnky, že příčinou jsou bakterie a viry. V současné době je za původce rheumatoidní arthritidy považován Epstein-Barrův

virus (EB virus).

Současná léčba rheumatoidní artritidy je převážně symptomatická léčba spočívající v podávání nesteroidních protizánětlivých léčiv. Tento způsob léčby je většinou účinný v časných stádiích rheumatoidní artritidy a je nepravděpodobné, že by potlačil zánět kloubů, probíhá-li nemoc více než jeden rok. S omezeným úspěchem byly zkoušeny zlato, methotrexát, imunosupresiva a kortikosteroidy.

Osteoarthritis je naopak typickým nezáánětlivým onemocněním pohyblivých kloubů, charakterizovaným degenerací a abrazí kloubní chrupavky, jakož i tvorbou nové kostní tkáně na povrchu kloubu. S postupující osteoarthritis dochází k narušení povrchu kloubní chrupavky a částičky vznikající obrusem vnikají do synoviální kapaliny, což stimuluje fagocytózu prováděnou makrofágy. Osteoarthritis je tedy případně indukována zánětlivá reakce. Obvyklými klinickými symptomy osteoarthritis jsou zvětšení chrupavek a kostí prstových kloubů, ztuhlost při procitnutí a bolesti při pohybu.

Obvyklými symptomatickými léčivy při osteoarthritis jsou analgetika, protizánětlivá léčiva, steroidy a fyzikální terapie.

Zubní kámen a plak

Zubní plak je drsný, pevně lnoucí povlak na zubech, vytvářený slinami, bakteriemi a částicemi stravy, který velmi pevně adheruje k povrchu zubů na místech, kde se vyskytují nerovnosti nebo poruchy. Plak může způsobovat zánět dásní nebo kažení zubů a pokud se nezabrání jeho hromadění, může být základem tvorby zubního kamene, což je tvrdý kalcifikovaný povlak.

Zubní kámen se vytváří ukládáním minerálních látek, hlavně sloučenin fosforu a vápníku v zubním plaku, čímž vznikají pevná deposita ve formě krusty. Zubní kámen se zpravidla vytváří poblíž otvorů slinných kanálků, na vnitřních stranách spodních řezáků a na zadních stranách horních stoliček.

Pokud zubní kámen není zbarven nebo odbarven, má ve své konečné podobě viditelné bílé nebo žluté zbarvení. Vedle toho,

že je nevzhledný a esteticky nežádoucí, je zubní kámen neustále potažen plakem. Toxiny v plaku a v zubním kameni dráždí dásně a způsobují tak záněty a sestupování dásní, což může vést k dalším komplikacím.

Bylo navrženo mnoho chemických a biologických prostředků, zabraňujících tvorbě zubního kamene, nebo odstraňujících vytvořený zubní kámen. Chemický způsob inhibice tvorby zubního kamene obecně spočívá v inhibici růstu krystalů, která zabraňuje tvorbě zubního kamene. Chelatace iontů vápníku odstraňuje zubní kámen rozpouštěním vápníku, není však vhodná, protože může rovněž způsobovat rozpouštění kalcifikované tkáně. Mechanické odstraňování zubního kamene je rutinním úkonem, periodicky prováděným zubními lékaři.

Pro léčení a prevenci nemocí, spojených s poruchami metabolismu vápníku a fosfátů, byla navržena řada derivátů fosfonových kyselin. Tak například jsou v různých pracích, které jsou zde uvedeny jako odkazy, popsány kompozice, obsahující polyfosfonáty, zvláště difosfonáty, jako je ethan-1-hydroxy-1,1-difosfonová kyselina ("EHDP"), a jejich použití při inhibici anomálních depozic a vylučování vápníku a fosfátů ve zvířecích tkáních. Příslušnými dokumenty jsou patent USA č. 3 683 080, vydaný 8. srpna 1972 a patent USA č. 4 230 700, vydaný 28. října 1980, jejichž autorem je v obou případech Francis, a patent USA č. 4 868 164, vydaný 19. září 1989, Ebetino. V řadě dalších dokumentů, které jsou zde uvedeny jako odkazy, jsou popsány heterocyklické substituované fosfonové kyseliny, vhodné pro léčení osteoporózy a/nebo artritidy. Těmito dokumenty jsou patent USA č. 5 071 840, vydaný 10. prosince 1991, Ebetino; patent USA č. 4 104 863, vydaný 10. prosince 1991, Ebetino; patent USA č. 4 868 164, vydaný 19. září 1989, Ebetino a kol.; patent USA č. 5 104 863, vydaný 14. dubna 1992, Benedict a kol.; patent USA č. 4 267 108, vydaný 12. května 1981, Blum a kol.; patent USA č. 4 746 654, vydaný 24. května 1988, Breliere a kol.; patent USA č. 4 876 247, vydaný 24. října 1989, Barbier a kol.; evropská patentová přihláška č. 170 228, zveřejněná 5. února 1986, Boehringer Mannheim GmbH; evropská patentová přihláška 186 405, zveřejněná 2. července

1986, Benedict a Perkins; evropská patentová přihláška 298 553, zveřejněná 11. ledna 1989, Ebertino; patent USA č. 4 754 993, vydaný 15. listopadu 1988, Bosies a kol.; patent USA č. 4 939 130, vydaný 3. července 1990, Jaeggi a kol.; patent USA č. 4 971 958, vydaný 20. listopadu 1990, Bosies a kol.; WO/12017, zveřejněno 18. října 1990, Dunn a kol.; WO 91/10646, zveřejněno 25. července 1991, R. Youssefyeh a kol.; AU-A-26738/88, zveřejněno 15. června 1989, Jaeggi; AU-A-45467/89, zveřejněno 31. května 1990, Ciba-Geigy.

Patent USA č. 4 208 401, vydaný 17. června 1980, autor Bauman, popisuje konečně kvartérní amoniové bisfosfonáty, substituované jiným než heterocyklickým substituentem, vhodné jako prostředky proti tvorbě zubního kazu.

DE 40 11 777, zveřejněný 18. října 1990, autor K. Jaeggi (DE 777), popisuje heterocyklem substituované difosfonáty, přičemž tento heterocyklus může být dále substituován nižším alkylem. Tento heterocyklus je spojen s fosfonovou kyselinou můstkem tvořeným kvartérním dusíkem, který není součástí cyklu. Podle DE 777 tyto sloučeniny rovněž vykazují výraznou inhibici resorpce kostí a jsou proto vhodné pro léčbu osteoporózy, zánětlivých a degenerativních onemocnění kloubů, periodontitis a hyperparathyreoidismu. Informace, obsažené ve zmíněných patentech a patentových přihláškách jsou zde uvedeny jako odkaz.

Žádný z těchto dokumentů však nepopisuje možnost použití heterocyklických fosfonátových sloučenin, obsahujících kvarternizovaný dusík pro prevenci a léčbu osteoporózy, arthritidy nebo pro prevenci zubního kazu, plaku nebo zánětu dásní.

Sloučeniny podle tohoto vynálezu se vyznačují osteoprotektivní aktivitou v místě narušení kloubu při arthritidě, a tato jejich aktivita je další výhodnou vlastností při léčbě arthritidy, vedle zmíněné schopnosti pouhého zmírňování symptomů zánětlivého procesu. Termín "osteoprotektivní aktivita", jak je užit v tomto dokumentu, znamená aktivitu ovlivňující průběh onemocnění kosti a přilehlých měkkých tkání v místě narušení kloubu.

Překvapivě bylo zjištěno, že heterocyklické fosfonátové

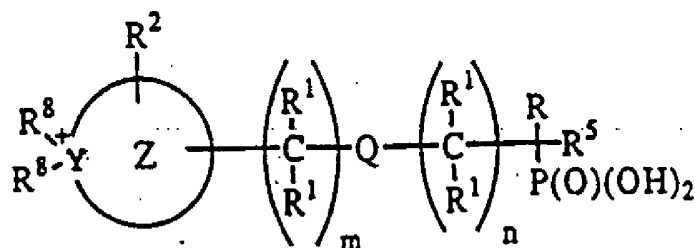
sloučeniny podle tohoto vynálezu, obsahující kvarternizovaný atom dusíku, mají vyšší léčebnou aktivitu při léčení a prevenci osteoporózy, arthritidy (včetně rheumatoidní arthritidy a osteoarthritis) a zubního kamene a plaku, než fosfonátové sloučeniny, obsahující heterocyklus, které kvarternizovaný dusík neobsahují. Navíc se tyto sloučeniny vyznačují neobvyklými vlastnostmi, co se týče rozpustnosti. Sloučeniny podle tohoto vynálezu proto mohou být lépe absorbovány při perorálním podávání. Čím lépe je určitá sloučenina absorbována, tím účinnější může být při nízkých dávkách. Obecně je dávana přednost nižším dávkám, protože při nich dochází ke snížení vedlejších účinků.

Předmětem tohoto vynálezu je proto získání nových účinnějších sloučenin pro léčení osteoporózy a účinných jako antiarthritická léčiva (zvláště účinných při léčení osteoarthritis a rheumatoidní arthritidy) a při léčení a prevenci zubního kazu a plaku. Dalším předmětem tohoto vynálezu je získání farmaceutických kompozicí, vhodných pro léčení a prevenci osteoporózy a arthritidy, zvláště rheumatoidní arthritidy a osteoarthritis. Předmětem tohoto vynálezu je dále poskytnout metody léčení a prevence osteoporózy, rheumatoidní arthritidy a osteoarthritis. Předmětem tohoto vynálezu je konečně léčba a prevence zubního kazu a plaku.

Tyto a další předměty tohoto vynálezu jsou zřejmé z podrobného popisu tohoto vynálezu, který následuje.

Podstata vynálezu

Tento vynález se týká heterocyklických fosfonátových sloučenin, obsahujících kvartérní dusík a jejich farmaceuticky akceptovatelných solí a esterů obecného vzorce



kde m a n jsou celá čísla v intervalu od 0 do 10, $m + n$ je 0 až 10, a kde

- (a) Q je kovalentní vazba nebo skupina zvolená z O , S , NR^1 ;
- (b) Y je $N^+(R^8)_2$ nebo $C(R^1)_2$ a je-li $Y = C(R^1)_2$, alespoň jedna skupina R^2 musí být $N^+(R^8)_3$;
- (c) Z je nasycený, nenasycený nebo aromatický monocyklický nebo polycyklický uhlíkový cyklus nebo heterocyklus, obsahující jeden nebo více heteroatomů zvolených z O , S nebo N ;
- (d) R je $COOH$, PO_3H_2 , SO_3H nebo $P(O)(OH)R^4$, přičemž R^4 je substituovaný nebo nesubstituovaný alkyl s 1 až 8 atomy uhlíku;
- (e) každá skupina R^1 je zvolena ze souboru, sestávajícího z SR^6 , R^9SR^6 , vodíku, hydroxyskupiny, substituovaných nebo nesubstituovaných C_1 - až C_8 -alkylů, $-OR^3$, $-CO_2R^3$, $-O_2CR^3$, $-NR^3_2$, $-N(R^3)C(O)R^3$, $-C(O)N(R^3)_2$, halogenů, $-C(O)R^3$, arylalkylů, nitroskupiny, substituovaných nebo nesubstituovaných arylů, kombinací uvedených skupin, nebo tato skupina není přítomna;
- (f) každá skupina R^2 představuje jeden nebo více substituentů cyklu Z , nezávisle zvolených ze souboru, sestávajícího z $N^+(R^8)_3$, SR^6 , R^9SR^6 , vodíku, substituovaných nebo nesubstituovaných C_1 - až C_8 -alkylů, $-OR^3$, $-CO_2R^3$, $-O_2CR^3$, $-NR^3_2$, $-N(R^3)C(O)R^3$, $-C(O)N(R^3)_2$, halogenů, hydroxyskupiny, $-C(O)R^3$, arylalkylů, nitroskupiny, substituovaných nebo nesubstituovaných arylů;
- (g) každá skupina R^3 je nezávisle zvolena ze souboru sestávajícího z vodíku, substituovaného nebo nesubstituovaného alkylu s 1 až 8 atomy uhlíku a R^9SR^6 ;
- (h) skupina R^5 je nezávisle zvolena ze souboru, sestávajícího z vodíku, halogenů, SR^6 , R^9SR^6 , aminoskupiny, hydroxyskupiny a substituovaných nebo nesubstituovaných C_1 - až C_8 -alkylů,
- (i) každá skupina R^6 je nezávisle zvolena ze souboru, sestávajícího z H , $-C(O)R^7$, $-C(S)R^7$, $-C(O)NR^7_2$, $-C(S)N(R^7)_2$, $-C(S)OR^7$, přičemž R^7 je vodík nebo substituovaný či nesubstituovaný C_1 - až C_8 -alkyl;
- (j) kterákoliv skupina R^8 je nezávisle zvolena ze souboru, sestávajícího ze substituovaných nebo nesubstituovaných

alkylů s 1 až 35 atomy uhlíku, substituovaného nebo nesubstituovaného fenylu, benzylu, R^9SR^6 , nebo není přítomna;

(k) R^9 je substituovaný nebo nesubstituovaný C_1 - až C_8 -alkyl.

V tomto obecném vzorci je Z monocyklický nebo polycyklický nasycený nebo nenasycený heterocyklus a Y je $N^+(R^8)_2$ nebo $C(R^1)_2$. Dále jsou m a n a $m+n$ celá čísla v intervalu 0 až 10 a Q je kovalentní vazba, nebo skupina vybraná ze souboru sestávajícího z kyslíku, síry nebo NR^1 . V uvedeném obecném vzorci je dále kterákoliv skupina R^1 nezávisle zvolena z celé řady substituentů, přičemž nejvíce preferovaným substituentem je R^9SR^6 a vodík. R^2 je substituent na aromatickém cyklu, vybraný z řady různých substituentů, s výhodou je tímto substituentem $N^+C(R^8)_3$, C_1 až C_8 -alkyl, aminoskupina, hydroxyskupina, halogen, alkoxyskupina nebo R^9SR^6 . Je-li $Y = C(R^1)_2$, alespoň jedna skupina R^2 musí být $N^+(R^8)_3$. Skupina R je nezávisle zvolena ze souboru, tvořeného $COOH$, SO_3H , PO_3H_2 a $P(O)(OH)R^4$, přičemž R^4 je nižší alkyl. Skupina R^5 je zvolena ze souboru, tvořeného různými substituenty, z nichž nejvíce preferovány jsou vodík, hydroxyskupina, halogeny a aminoskupina. Skupina R^6 je zvolena ze souboru, tvořeného různými substituenty, z nichž nejvíce preferovány jsou H, $-C(O)R^7$ a $-C(S)R^7$, přičemž skupina R^7 jsou substituované a nesubstituované C_1 - až C_8 -alkyly. Skupina R^8 je zvolena ze souboru, tvořeného substituovanými nebo nesubstituovanými C_1 - až C_{35} -alkyly, s výhodou C_1 - až C_8 -alkyly, substituovaným a nesubstituovaným fenylem, benzylem, nebo R^9SR^6 . R^9 je substituovaný nebo nesubstituovaný C_1 - až C_8 -alkyl, s výhodou C_1 - až C_4 -alkyl.

Tento vynález se dále týká farmaceutických kompozicí, obsahujících bezpečné a účinné množství sloučeniny podle tohoto vynálezu a farmaceuticky akceptovatelné pomocné látky. Konečně se tento vynález týká způsobu léčby nebo prevence patologických stavů, pro které jsou charakteristické poruchy metabolismu vápníku a fosfátů, jako je osteoporóza, rheumatoidní artritida a osteoartritida u lidí a jiných savců a způsobů léčení zubního kamene, plaku, a zánětu dásní. Tato metoda zahrnuje podávání

bezpečné a účinné dávky sloučeniny nebo kompozice podle tohoto vynálezu postiženým lidem nebo savcům.

Definice a použití termínů

Následuje seznam definic jednotlivých termínů, používaných v tomto dokumentu.

"Heteroatom" je atom dusíku, síry nebo kyslíku. Skupiny obsahující jeden nebo více heteroatomů mohou obsahovat různé heteroatomy.

"Alkyl" je nesubstituovaný nebo substituovaný, nerozvětvený nebo rozvětvený, nasycený nebo nenasycený uhlovodíkový řetězec, přičemž tento uhlovodíkový řetězec může být nasycený a obsahovat 1 až 8 uhlíkových atomů a s výhodou, pokud není uvedeno jinak, 1 až 4 uhlíkové atomy. Tento uhlovodíkový řetězec může být dále nenasycený, se 2 až 8 uhlíkovými atomy a s výhodou, pokud není uvedeno jinak, se 2 až 4 uhlíkovými atomy. V souladu s tím, jak je termín "alkyl" používán v tomto dokumentu, jsou do tohoto termínu zahrnuty rovněž alkenylové uhlovodíkové řetězce s alespoň jednou dvojnou vazbou a alkinylové uhlovodíkové řetězce s alespoň jednou trojnou vazbou. Preferovanými alkylovanými řetězci jsou methyl, ethyl, propyl, isopropyl a butyl, avšak mohou jimi být i další skupiny.

Termín "uhlíkový cyklus" nebo "karbocyklus" je nesubstituovaný nebo substituovaný, nasycený, nenasycený nebo aromatický cyklus. Karbocykly mohou být monocyklické nebo polycyklické. Monocyklické karbocykly obsahují obecně 3 až 8 atomů, s výhodou 5 až 7 atomů. Polycyklické cykly, skládající se ze dvou cyklů, obsahují 6 až 16, s výhodou 10 až 12 atomů, a tyto útvary, složené ze tří cyklů, obsahují 13 až 17, s výhodou 14 až 15 atomů.

"Heteroalkyl" je nesubstituovaný nebo substituovaný, nasycený řetězec, sestávající ze 3 až 8 členů a obsahující uhlíkové atomy a jeden nebo dva heteroatomy.

Termín "heterocyklický cyklus" nebo "heterocyklus", jak je užíván v tomto dokumentu, je nesubstituovaný nebo substituovaný,

nasycený, nenasycený nebo aromatický cyklus, který se skládá z uhlíkových atomů a jednoho nebo více heteroatomů. Heterocykly mohou být monocyklické nebo polycyklické. Monocyklické cykly obsahují obecně 3 až 8 atomů, s výhodou 5 až 7 atomů. Polycyklické systémy, skládající se ze dvou cyklů, obecně obsahují 6 až 16, s výhodou 10 až 12 atomů. Polycyklické systémy, sestávající ze tří cyklů, obsahují obecně 13 až 17 atomů, s výhodou 14 až 15 atomů. Heterocyklický úsek, tvořený cykly se může skládat z heterocyklů nebo heterocyklů a karbocyklů. Každý heterocyklický úsek musí obsahovat alespoň jeden dusíkový atom. Pokud není uvedeno jinak, mohou být jakýmkoliv dalšími heteroatomy dusík, síra a kyslík.

"Aryl" je aromatický uhlíkový cyklus. Preferovanými arylly jsou fenyl, tolyl, xylyl, kumenyl a naftyl, ale mohou jimi být i další skupiny.

"Heteroaryl" je aromatický heterocyklus. Preferovanými heteroarylovými skupinami jsou thienyl, furyl, pyrrolyl, pyridinyl, pyrazinyl, oxazolyl, thiazolyl, chinolinyl, pyrimidinyl a tetrazolyl, avšak mohou jimi být i další skupiny.

"Alkoxyskupina" je kyslíkový atom se substituentem, kterým je uhlovodíkový řetězec, přičemž tento uhlovodíkový řetězec je alkyl nebo alkenyl (např. -O-alkyl nebo -O-alkenyl). Preferovanými alkoxyskupinami jsou methoxyskupina, ethoxyskupina, propoxyskupina a alkyloxyskupina, avšak mohou jimi být i další skupiny.

"Hydroxyalkyl" je substituovaný uhlovodíkový řetězec, který má hydroxysubstituent (např. -OH) a který může mít i další substituenty. Preferovanými hydroxyalkylskupinami jsou hydroxyethyl a hydroxypropyl, avšak mohou jimi být i další skupiny.

"Karboxyalkyl" je substituovaný uhlovodíkový řetězec s karboxysubstituentem (např. COOH), který může mít další substituenty. Preferovaným karboxyalkylovými skupinami jsou karboxymethyl, karboxyethyl a jejich kyseliny a estery.

"Aminoalkyl" je uhlovodíkový řetězec (např. alkyl), substituovaný aminoskupinou (např. NH-alkyl), jako je aminomethyl.

"Aminoalkyl" je uhlovodíkový řetězec (např. alkyl), substituovaný aminoskupinou (např. -NH-alkyl), jako např. amionmethyl.

"Alkylaminoskupina" je aminoskupina s jedním nebo dvěma alkylovými substituenty, např. -N-alkyl, jako dimethylamino.

"Alkenylaminoskupina" je aminoskupina s jedním nebo dvěma alkenylsubstituenty (např. -N-alkenyl).

"Alkynylaminoskupina" je aminoskupina s jedním nebo dvěma alkynylsubstituenty (např. -N-alkynyl).

"Alkyliminoskupina" je iminoskupina s jedním nebo dvěma alkylsubstituenty (např. -N-alkyl-).

"Arylalkyl" je alkylová skupina, substituovaná arylovou skupinou. Preferovanými arylalkyly jsou benzyl a fenylethyl.

"Arylaminoskupina" je aminoskupina substituovaná arylovou skupinou (např. -NH-aryl).

"Aryloxyskupina" je kyslíkový atom s arylsubstituentem (např. -O-aryl).

"Acyl" nebo "karbonyl" je skupina, ve které je uhlík vázán dvojnou vazbou na kyslík, např. R-C(=O). Preferovanými acylovými skupinami jsou acetyl, propionyl, butanoyl a benzoyl, avšak mohou jimi být i další skupiny.

"Acyloxyskupina" je kyslíkový atom s acylovým substituentem (např. -O-acyl), příkladem je -O-C(=O)-alkyl.

"Acylaminoskupina" je aminoskupina s acylovým substituentem (např. -N-acyl, příkladem je -NH-C(=O)-alkyl).

"Halogenskupina" nebo "halogen" je skupina odvozená od atomů chloru, bromu a jodu. Preferovanými halogenskupinami jsou skupiny chlorová, bromová a fluorová.

"Nižší" uhlovodíkovou skupinou (například "nižším" alkylem) ve smyslu podle tohoto dokladu se rozumí uhlovodíkový řetězec, který, pokud není uvedeno jinak, je složen z 1 až 6, s výhodou z 1 až 4 uhlíkových atomů.

Termín "thiosubstituent", (SR^6 nebo R^9SR^6) ve smyslu, který je užíván v tomto dokumentu, zahrnuje thioly [-SH], kde $R^6=H$, thioestery [-SC(S)R⁷], kde $R^6 = C(S)R^7$, thiokarbamáty [-SC(O)N(R⁷)₂], kde $R^6 = C(O)N(R^7)_2$, dithiokarbamáty [=SC(S)O(R⁷)₂], kde $R^6 = C(S)N(R^7)_2$, thiokarbonáty [=SC(O)OR⁷],

kde $R^6 = C(O)OR^7$ a dithiokarbonáty $[-SC(S)OR^7]$, kde $R^6 = C(S)OR^7$. R^7 je vodík nebo substituovaný či nesubstituovaný C_1 - až C_8 -alkyl. Kterýkoliv z SR^6 substituentů může být dále substituován skupinou R^9 , přičemž R^9 je substituovaný nebo nesubstituovaný C_1 - až C_8 -alkyl. V souladu s tím jsou dalšími thiosubstituenty, označenými R^9SR^6 alkylthioly, alkylthioestery, alkylidithioestery, alkylthiokarbamáty, alkylidithiokarbamáty, alkylthiokarbonáty a alkylidithiokarbonáty.

Termín "bifosfonát" nebo "bifosfonová kyselina", ve smyslu, který je užíván v tomto dokumentu se vztahuje k těm alkylfosfonátům nebo alkylfosfonovým kyselinám, v jejichž molekule jsou fosfonátové skupiny připojeny k témuž atomu uhlíku, a jsou užívány alternativně k termínům "difosfonát a difosfonová kyselina". Ve strukturách popisovaných v tomto dokumentu, se skupinou R rozumí PO_3H_5 .

"Farmaceuticky akceptovatelná sůl" je jakákoliv sůl, tvořená kationtem a jakoukoliv kyselou (například karboxylovou) skupinou, tvořená aniontem a jakoukoliv zásaditou skupinou (například aminoskupinou). Řada těchto solí je známa a byla popsána v dokumentu World Patent Publication 87/05297, Johnston a kol., zveřejněném 11. září 1987, který je zde uvedena jako odkaz. S výhodou používané kationty jsou kationty alkalických kovů (jako například sodíku a draslíku) a kationty kovů alkalických zemin (jako například hořčíku a vápníku). S výhodou používané anionty jsou halogenidy (jako například chloridy), acetáty a fosfáty.

Termín "biohydrolyzovatelný ester" znamená ester fosfonátových sloučenin, obsahujících kvartérní dusík, který neruší léčivé účinky těchto sloučenin, nebo který je člověkem nebo jinými savci snadno metabolisován. Řada těchto esterů je známa a byla popsána v dokumentu World Patent Publication 87/05297, Johnston a kol., zveřejněném 11. září 1987, který je zde uveden jako odkaz. Tyto estery zahrnují nižší alkylestery, nižší acyloxyalkylestery (jako jsou acetoxymethyl-, acetoxylethyl-, aminokarbonyoxymethyl-, pivaloyloxymethyl- a pivaloyloxyethylestery), laktonylestery (jako jsou ftalydilestery a thioftalidylester), nižší alkoxyacyloxy-

alkylestery (jako jsou methoxykarbonyloxymethyl-, ethoxykarbonyloxyethyl- a isopropoxykarbonyloxyethylestery), alkoxyalkylestery, cholinestery a acylaminoalkylestery (jako jsou acetamidomethylestery).

Jak bylo zmíněno dříve, mohou být substituenty dále substituovány. Takové substituce se může účastnit jeden nebo více substituentů. Těmito substituenty jsou substituenty uvedené v publikaci C. Hansch, A. Leo: Substituent Constants for Correlation Analysis in Chemistry and Biology (1979), která je zde uvedena jako odkaz, avšak mohou jimi být i substituenty jiné. Preferovanými substituenty jsou alkyl, alkenyl, alkoxy skupina, hydroxy skupina, oxo skupina, aminoskupina, aminoalkyl (např. aminomethyl a pod.), kyanoskupina, halogenová skupina, karboxy skupina, alkoxyacetyl (např. karboxyethyl a pod.), thio skupina, thiolová skupina, aryl, cykloalkyl, heteroalkyl, heterocykloalkyl (např. piperidinyl, morfolinyl, piperazinyl, pyrrolidinyl a pod.), iminoskupina, thioxoskupina, hydroxyalkylskupina, aryloxyskupina, arylalkylskupina a kombinace uvedených skupin.

Podrobný popis vynálezu

Heterocyklické fosfonátové sloučeniny, obsahující kvartérní dusík.

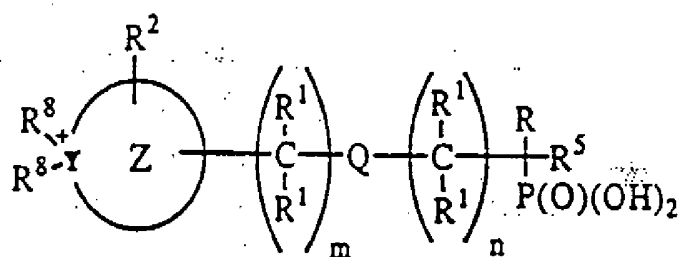
Sloučeniny podle tohoto vynálezu jsou alkylfosfonátové sloučeniny, obsahující kvartérní dusík a farmaceuticky akceptovatelné soli a estery těchto sloučenin, ve kterých je uhlíkový atom, na který je vázána fosfonová skupina, vázán na uhlíkový atom v monocyklické nebo polycyklické heterocyklické části molekuly. Spojení uhlíku, na který je vázána fosfonová skupina, k heterocyklické části molekuly může být přímé, vytvářené kovalentní vazbou, nebo jím může být řetězec o délce 1 až 10 atomů. Je-li toto spojení vytvářeno řetězcem, může být tento řetězec tvořen výhradně uhlíkovými atomy, nebo jím může být atom dusíku nebo řetězec obsahující dusík, atom kyslíku nebo

řetězec obsahující kyslík, atom síry, nebo řetězec obsahující síru. Uhlíkový nebo dusíkový atom ve spojovacím řetězci mohou být nezávisle být buď substituovány nebo nesubstituovány jedním nebo více substituenty, vybranými ze skupiny tvořené methylem, ethylem, propylem, SR^6 a R^9SR^6 . Přednost je dávana přítomnosti nesubstituovaných atomů uhlíku a dusíku v řetězci. Přednost je dále dávana spojkám tvořeným jedním atomem, t.j. $-CH_2-$, $-NH-$, $-S-$ a $-O-$.

U sloučenin, ve kterých jsou na heterocyklickou část molekuly vázány atomy síry, dusíku nebo kyslíku, jsou tyto atomy síry, dusíku nebo kyslíku vázány k cyklu na uhlíkovém atomu, nikoliv přímo k dusíkovému atomu cyklu.

Uhlíkový atom, na který je vázán fosfonová skupina, může být nesubstituovaný (t.j., mohou na něj dále být vázány pouze atomy vodíku), nebo může být substituovaný. Na uhlíkový atom, na který je vázána fosfonová skupina může být vázána ještě další fosfonová skupina, čímž jsou vytvářeny bifosfonátové sloučeniny, na tento atom může být dále vázána fosfonátová skupina a skupina karboxylová, čímž jsou vytvářeny fosfonokarboxyláty, dále může být na tento atom vázána fosfonátová skupina a sulfonátová skupina, čímž jsou vytvářeny fosfonosulfonáty, ještě dále fosfonátová skupina a skupina fosfinátová, čímž se vytvářejí fosfonoalkylfosfinátové sloučeniny. Uhlíkové atomy heterocyklu mohou být buď nesubstituované nebo substituované a to nezávisle buď jedním nebo více substituenty. Dusíkový atom v heterocyklu může být substituován ($Y=N^+(R^8)_2$, nebo být substituován nemusí ($Y=C(R^1)_2$), avšak fosfonátová sloučenina obsahující heterocyklus musí obsahovat kvartérní dusíkový atom alespoň v jednom ze substituentů R^2 . Proto musí platit, že buď $Y = N^+(R^8)_2$, nebo alespoň jeden ze substituentů R^2 musí být $N^+(R^8)_2$.

Heterocyklické nasycené nebo nenasyčené fosfonátové sloučeniny podle tohoto vynálezu, obsahující kvartérní dusíkový atom, a jejich farmaceuticky akceptovatelné soli mají tedy obecný vzorec:



V tomto obecném vzorci je Z nasycený, nenasycený nebo aromatický monocyklický nebo polycyklický uhlikatý nebo heterocyklický cyklus, obsahující kvartérní dusíkový atom. Zmíněný heterocyklický cyklus obsahuje jeden nebo dva další heteroatomy, zvolené z kyslíku, síry nebo dusíku.

Skupina Z, obsažená v látce podle tohoto vynálezu, může být heterocyklus, přičemž tento heterocyklus může obsahovat jeden nebo více heteroatomů zvolených ze skupin, sestávající z O, S nebo N, a alespoň jeden z těchto atomů může být kvartérní dusík. Skupina Z může být monocyklický, heterocyklický nebo uhlikatý cyklus s 3 až 8 atomy, nebo může být polycyklický, heterocyklický nebo uhlikatý cyklus se 7 až 17 atomy. Zmíněná polycyklická skupina může obsahovat buď dva nebo více heterocykly, dva nebo více uhlikaté cykly, jeden uhlikatý cyklus a jeden nebo více heterocykly, nebo jeden heterocyklus a jeden nebo více uhlikaté cykly. Preferované heterocyklické skupiny Z obsahují alespoň jeden kvarternizovaný dusíkový atom a těmito preferovanými skupinami Z jsou: pyrimidinium, piperidinium, pyridinium, chinolinium, pyrrolopyridinium, chinoxalinium a imidazopyridinium.

V této obecné struktuře je Y člen cyklické skupiny Z a může jím být N⁺(R⁸)₂ nebo C(R¹)₂. Q je kovalentní vazba (s výhodou jednoduchá vazba), nebo skupina zvolená z kyslíku, -NR¹-, nebo síry. m a n a m + n jsou přirozená čísla od 0 do 10, přičemž jsou preferovány ty hodnoty m a n, pro které platí m + n = 0 nebo 1. Q může být kovalentní vazba, kyslík, síra, nebo -NR¹, přičemž Q je s výhodou kovalentní vazba, m + n = 0, 1, 2 nebo 3. Skupiny R, mohou podle tohoto dokumentu být COOH, SO₃H,

PO_3H_2 , nebo $\text{P}(\text{O})(\text{OH})\text{R}^4$, kde R^4 je C_1 - až C_8 -alkyl, s výhodou PO_3H_2 , nebo $\text{P}(\text{O})(\text{OH})\text{R}^4$.

Substituent R^1 buď není přítomen, nebo je zvolen ze skupiny sestávající z SR^6 , R^9SR^6 , vodíku, halogenu, substituovaných nebo nesubstituovaných C_1 - až C_8 -alkylů, arylalkylů, nitroskupiny, substituovaných nebo nesubstituovaných arylů, hydroxyskupiny, $-\text{OR}^3$, $-\text{CO}_2\text{R}^3$, $-\text{O}_2\text{CR}^3$, $-\text{NR}^3_2$, $-\text{N}(\text{R}^3)\text{C}(\text{O})(\text{R}^3)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^3$ a jejich kombinací, přičemž R^3 je C_1 - až C_8 -alkyl. R^6 je H , $-\text{C}(\text{O})\text{R}^7$, $-\text{C}(\text{S})\text{R}^7$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^7$, $-\text{C}(\text{S})\text{NR}^7$, $-\text{C}(\text{S})\text{OR}^7$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^7$, kde substituent R^7 buď není přítomen, nebo je jím vodík nebo substituovaný či nesubstituovaný C_1 - až C_8 -alkyl. Je-li dále heterocyklickou fosfonátovou sloučeninou obsahující kvarterní dusíkový atom thioderivát, je preferovaným R^6 $-\text{C}(\text{S})\text{R}^7$ nebo $-\text{C}(\text{O})\text{R}^7$.

Je-li však $n = 0$ a Q kyslík, síra nebo dusík, potom R^5 je zvolen ze skupiny sestávající z R^9SR^6 nebo z alkylů o 1 až 8 uhlíkových atomech.

S výhodou jsou substituenty R^1 zvoleny ze skupiny sestávající z vodíku, chloru, ethylu, hydroxyskupiny, nesubstituované aminoskupiny, (N-methyl)aminoskupiny, (N,N-dimethyl)aminoskupiny, $-\text{COOH}$ a příslušných farmaceuticky akceptovatelných solí, $-\text{CO}_2\text{CH}_3$ a $-\text{CONH}_2$. Výhodněji jsou substituenty R^1 zvoleny ze skupiny sestávající z SR^6 , R^9SR^6 , vodíku, methylu, chloru, aminoskupiny a hydroxyskupiny. Nejvýhodněji je R^1 SR^6 , R^9SR^6 , vodík, hydroxyskupina nebo aminoskupina.

Heterocyklus, obsažený v molekule látek podle tohoto vynálezu, může být nesubstituovaný nebo substituovaný na uhlíkových atomech nezávisle jedním nebo více substituenty R^2 . Skupiny R^2 mohou být na témže uhlíku, nebo na různých uhlících heterocyklu.

Skupiny R^2 jsou tedy substituenty na jednom nebo na více uhlíkových atomech heterocyklické skupiny, které jsou nezávisle zvoleny ze skupiny sestávající z $\text{N}^+(\text{R}^8)_3$, SR^6 , R^6SR^6 , vodíku, hydroxyskupiny, halogenu, alkylu s jedním až osmi uhlíkovými atomy, $-\text{OR}^3$, COOR^3 , $-\text{O}_2\text{CR}^3$, $-\text{NR}^3_2$, $-\text{N}(\text{R}^3)\text{C}(\text{O})\text{R}^3$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{O})(\text{R}^3)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^3$, nitroskupiny, arylalkylu, substituovaných a nesubstituovaných arylů a kombinací těchto skupin, přičemž R^3 je vodík, substituovaný nebo nesubstituovaný alkyl nebo R^9SR^6 .

Preferované substituenty R^2 jsou nezávisle zvoleny ze souboru tvořeného $N^+(R^8)_3$, SR^6 , R^6SR^6 , vodíku, metylu, ethylu, hydroxyskupiny, halogenu, nesubstituované aminoskupiny, (N-methyl)aminoskupiny, (N,N-dimethyl)aminoskupiny, chloru, methoxyskupiny, ethoxyskupiny, nitroskupiny, $-COOH$, $-COOCH_3$, $-CONH_2$ a jejich kombinací. Více preferované substituenty R^2 jsou nezávisle zvoleny z SR^6 , R^6SR^6 , vodíku, metylu, aminoskupiny, chloru, methoxyskupiny, hydroxyskupiny a jejich kombinací. Nejvíce preferované substituenty R^2 jsou nezávisle zvoleny z SR^6 , R^6SR^6 , vodíku, metylu a aminoskupiny.

Substituent R^5 je zvolen ze skupiny sestávající z vodíku, halogenu, substituovaných nebo nesubstituovaných alkylů s 1 až osmi uhlíkovými atomy, R^9SR^6 , hydroxyskupiny a aminoskupiny. Je-li $n = 0$ a Q je kyslík, síra nebo dusík, je R^5 zvoleno ze skupiny sestávající z vodíku, substituovaných nebo nesubstituovaných alkylů s 1 až 8 atomy uhlíku nebo R^9SR^6 .

Substituent R^8 může být buď nepřítomen, nebo jsou tyto substituenty R^8 voleny ze skupiny sestávající z substituovaných nebo nesubstituovaných alkylů s 1 až 35 uhlíky, benzylu nebo R^9SR^6 . Substituent R^8 kvarternizuje dusíkový heteroatom, který je součástí skupiny Z (pokud $Y = N^+(R^8)_2$). Jak již bylo v tomto dokumentu zmíněno dříve, skupina Z může být uhlíkatý cyklus nebo heterocyklus, který může být buď nasycený, nenasycený nebo aromatický. Skutečnost, zda heterocyklická skupina Z je nasycená, nenasycená nebo aromatická, určuje substituenty R^8 , potřebné ke kvarternizaci dusíkového heteroatomu, je-li $Y = N^+(R^8)_2$. Pokud je skupina Z nenasycený monocyklický nebo polycyklický heterocyklus, je tento heterocyklus kvarternizován pouze jedním substituentem R^8 . Je-li tedy Z nenasycený monocyklický nebo polycyklický heterocyklus, nemusí jedna ze skupin R^8 být přítomna. Pokud je skupina Z nasycený monocyklický nebo polycyklický heterocyklus, je tento heterocyklus kvarternizován dvěma substituenty R^8 . Je-li tedy skupina Z nasycený monocyklický nebo polycyklický heterocyklus, je pro kvarternizaci dusíkového atomu v heterocyklu třeba, aby byly přítomny oba substituenty R^8 .

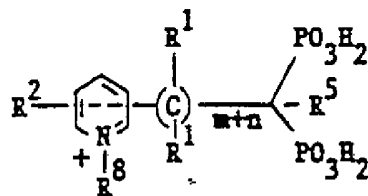
Jak již bylo uvedeno dříve, alespoň jedna ze skupin Y nebo R^2

musí obsahovat kvarternizovaný dusíkový atom, je-li tedy $Y = C(R^1)_2$, musí být alespoň jeden substituent $R^2 N^+(R^8)_3$. Výsledkem zavedení skupiny R^8 na dusíkový heteroatom je vznik skupiny obsahující kvartérní dusík vhodné jako substituent R^2 nebo jako skupina Y.

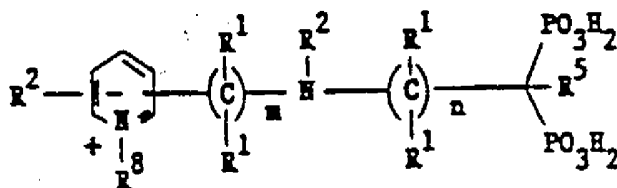
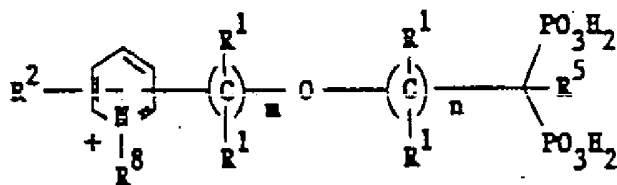
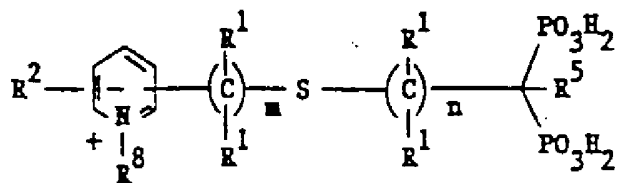
Preferovanou skupinou R^8 podle tohoto vynálezu, vhodnou pro léčení nebo prevenci metabolismu vápníku nebo metabolismu fosfátů, je substituovaný nebo nesubstituovaný alkyl s 1 až 10 uhlíky a R^9SR^6 . Preferovaným substituentem R^8 , obsaženým ve sloučeninách podle tohoto vynálezu, vhodných pro léčení nebo prevenci tvorby zubního kamene, plaku a zánětu dásní je nesubstituovaný nebo substituovaný alkyl s 10 až 20 atomy uhlíku.

Je-li dále ve shora uvedených obecných strukturách $m = Q$ a Q je kyslík, dusík nebo síra, platí pro vazbu skupiny Q k heterocyklické skupině (Z), obsahující dusík dále uvedená omezení: Skupina Q je vázána na uhlíkový atom heterocyklu, nikoliv přímo na dusíkový atom heterocyklu.

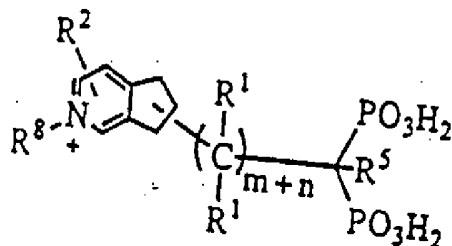
Preferované difosfonátopyridiniové sloučeniny podle tohoto vynálezu mohou mít tedy následující obecný vzorec:

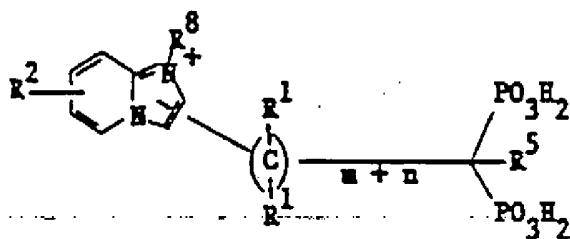
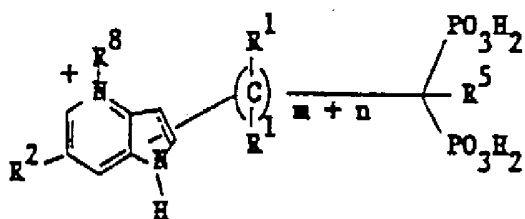
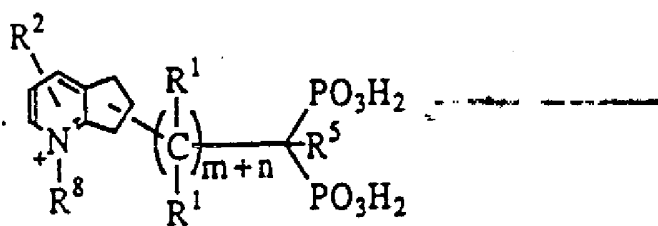


Preferovanými difosfonátopyridiniovými sloučeninami jsou rovněž tyto sloučeniny, ve kterých je spojovacím členem heteroatom, t.j. $Q = S, O$ nebo NR^1 (uvedné na další stránce).

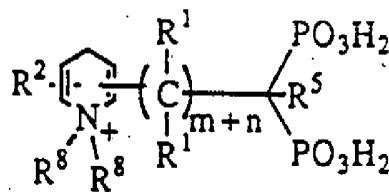
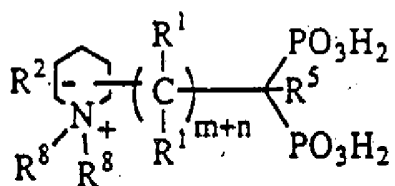


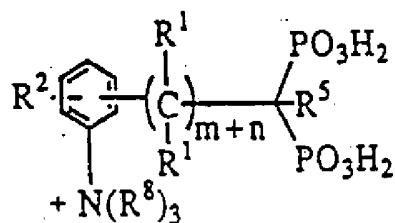
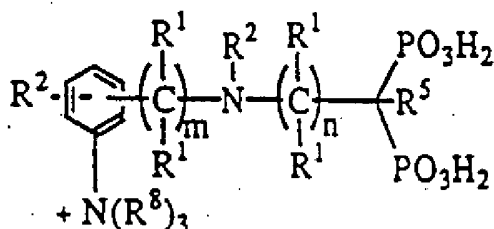
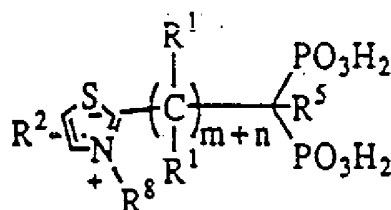
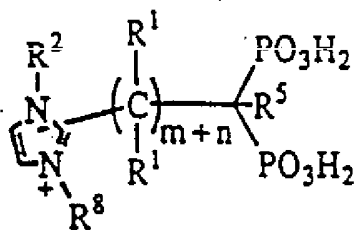
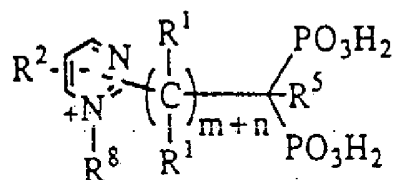
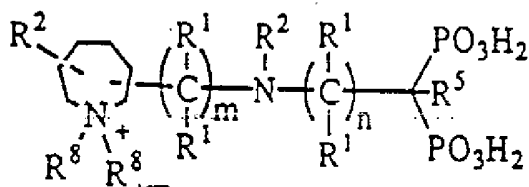
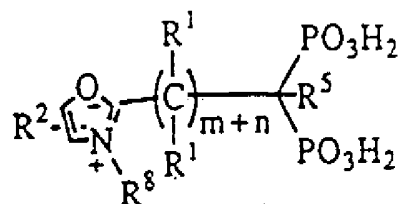
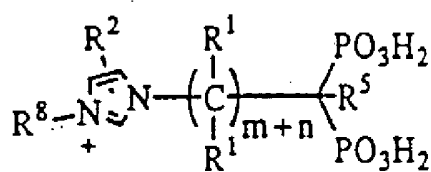
Preferovanými látkami podle tohoto vynálezu, ve kterých Z je polycyklický heterocyklus jsou m.j. látky s následující strukturou:





Látky podle tohoto vynálezu mohou mít rovněž následující obecnou strukturu:





Jednotlivými specifickými příklady látek podle tohoto vynálezu jsou m.j. tyto látky:

- 2-(2-hydroxy-2,2-difosfonoethyl)-1,1-dimethylpiperidiniumjodid,
- 3-(2-hydroxy-2,2-difosfonoethyl)-1-methylpyridiniumjodid,
- 3-(2-hydroxy-2,2-difosfonoethyl)-1-methylpyridiniumhydroxid,
- 3-(2,2-difosfonoethyl)-1-ethylpyridiniumchlorid,
- 3-(2,2-difosfonoethyl)-1-(2-merkptoethyl)pyridiniumchlorid,

2-(2-hydroxy-2,2-difosfonoethyl)-1-methylpyridiniumchlorid,
3-(3-hydroxy-3,3-difosfonopropyl)-1-methylpyridiniumhydroxid,
3-(2,2-difosfono-2-hydroxyethyl)-1,1-dimethylpyperidiniumchlorid,
3-(2,2-difosfonoethyl)-1-heptylpyridiniumchlorid,
3-(2,2-difosfonoethyl)-1-methylpyridiniumchlorid,
3-(2,2-fosfonomethylfosfinoethyl)-1-methylpyridiniumjodid,
3-(2-fosfono-2-sulfonoethyl)-1-methylpyridiniumchlorid,
3-(2-karboxy-2-fosfonoethyl)-1-methylpyridiniumchlorid,
2-difosfonomethyl-1,1-dimethylpyperidiniumchlorid,
3-difosfonomethyl-1,1-dimethylpyperidiniumchlorid,
4-difosfonomethyl-1,1-dimethylpyperidiniumchlorid,
2-(2,2-difosfonoethyl)-1,1-dimethylpiperidiniumchlorid,
3-(2,2-difosfonoethyl)-1,1-dimethylpiperidiniumchlorid,
4-(2,2-difosfonoethyl)-1,1-dimethylpiperidiniumchlorid,
2-(2,2-difosfonoethyl)-1-methyl-1-(2-merkapttoethyl)piperidiniumchlorid,
3-(2,2-difosfonoethyl)-1-methyl-1-(2-merkapttoethyl)piperidiniumchlorid,
4-(2,2-difosfonoethyl)-1-methyl-1-(2-merkapttoethyl)piperidiniumchlorid,
2-[2,2-difosfono-1-(2-merkapttoethyl)ethyl]-1,1-dimethylpiperidiniumchlorid,
3-[2,2-difosfono-1-(3-merkapttopropyl)ethyl]-1,1-dimethylpiperidiniumchlorid,
4-[2,2-difosfono-1-(2-acetylthioethyl)ethyl]-1,1-dimethylpiperidiniumchlorid,
2-(2,2-difosfono-2-hydroxyethyl)-1,1-dimethylpiperidiniumchlorid,
3-(2,2-difosfono-2-hydroxyethyl)-1,1-dimethylpiperidiniumchlorid,
4-(2,2-difosfono-2-hydroxyethyl)-1,1-dimethylpiperidiniumchlorid,
2-(2,2-difosfono-2-hydroxyethyl)-1,1,3-trimethylpiperidinium-

chlorid,

2-(2,2-difosfono-2-hydroxyethyl)-1,1,5-trimethylpiperidiniumchlorid,

2-(2,2-difosfonoethyl)-1,1,3-trimethylpiperidiniumchlorid,

2-(2,2-difosfonoethyl)-1,1,5-trimethylpiperidiniumchlorid,

2-(3,3-difosfonopropyl)-1,1-dimethylpiperidiniumchlorid,

3-(3,3-difosfonopropyl)-1,1-dimethylpiperidiniumchlorid,

4-(3,3-difosfonopropyl)-1,1-dimethylpiperidiniumchlorid,

2-(3,3-difosfono-3-hydroxypropyl)-1,1-dimethylpiperidiniumchlorid,

3-(3,3-difosfono-3-hydroxypropyl)-1,1-dimethylpiperidiniumchlorid,

4-(3,3-difosfono-3-hydroxypropyl)-1,1-dimethylpiperidiniumchlorid,

2-(2,2-difosfonopropyl)-1,1-dimethylpiperidiniumchlorid,

3-(2,2-difosfonopropyl)-1,1-dimethylpiperidiniumchlorid,

4-(2,2-difosfonopropyl)-1,1-dimethylpiperidiniumchlorid,

2-(2,2-difosfono-2-aminoethyl)-1,1-dimethylpiperidiniumchlorid,

3-(2,2-difosfono-2-aminoethyl)-1,1-dimethylpiperidiniumchlorid,

4-(2,2-difosfono-2-aminoethyl)-1,1-dimethylpiperidiniumchlorid,

2-(2,2-difosfono-2-aminoethyl)-1,1,3-trimethylpiperidiniumchlorid,

3-(2,2-difosfono-2-aminoethyl)-1,1,5-trimethylpiperidiniumchlorid,

2-(2,2-difosfono-2-(methylamino)ethyl)-1,1-dimethylpiperidiniumchlorid,

2-(4,4-difosfono-4-hydroxybutyl)-1,1,3-trimethylpiperidiniumchlorid,

2-(4,4-difosfono-4-hydroxybutyl)-1,1-dimethylpiperidiniumchlorid,

2-(2,2-difosfono-2-hydroxyethyl)-3-karboxy-1,1-dimethylpiperidiniumchlorid,

2-(2,2-difosfono-2-hydroxyethyl)-5-karboxy-1,1-dimethylpiperidiniumchlorid,

2-(2,2-difosfonoethyl)-1-methylpyrimidiniumchlorid,

4-(2,2-difosfonoethyl)-1-methylpyrimidiniumchlorid,

2-(2,2-difosfono-2-hydroxyethyl)-1-methylpyrimidiniumchlorid,

4-(2,2-difosfono-2-hydroxyethyl)-1-methylpyrimidiniumchlorid,

2-(3,3-difosfonopropyl)-1-methylpyrimidiniumchlorid,

4-(3,3-difosfonopropyl)-1-methylpyrimidiniumchlorid,

2-(3,3-difosfono-1-hydroxypropyl)-1-methylpyrimidiniumchlorid,

4-(3,3-difosfono-1-hydroxypropyl)-1-methylpyrimidiniumchlorid,

2-(3,3-difosfono-2-aminoethyl)-1-methylpyrimidiniumchlorid,

3-[(difosfonomethyl)oxo]-1,1-dimethylpyrimidiniumchlorid,

4-[(difosfonomethyl)oxo]-1,1-dimethylpyrimidiniumchlorid,

3-[(2,2-difosfonoethyl)oxo]-1,1-dimethylpyrimidiniumchlorid,

4-[(2,2-difosfonoethyl)oxo]-1,1-dimethylpyrimidiniumchlorid,

3-[(difosfonomethyl)thio]-1,1-dimethylpyrimidiniumchlorid,

4-[(difosfonomethyl)thio]-1,1-dimethylpyrimidiniumchlorid,

farmaceuticky přijatelné soli a estery těchto látek.

Preferovanými látkami podle tohoto vynálezu jsou:

3-(2-hydroxy-2,2-difosfonoethyl)-1-methylpyridiniumjodid,

3-(2-hydroxy-2,2-difosfonoethyl)-1-methylpyridiniumhydroxid,

3-(2,2-difosfonoethyl)-1-(2-merkptoethyl)pyridiniumchlorid,

2-(2-hydroxy-2,2-difosfonoethyl)-1,1-dimethylpiperidiniumjodid,

3-(2,2-difosfono-2-hydroxyethyl)-1,1-dimethylpyperidiniumjodid

3-(2,2-difosfonoethyl)-1-heptylpyridiniumchlorid,

3-(2,2-difosfonoethyl)-1-methylpyridiniumchlorid,

2-(2,2-difosfonoethyl)-1,1-dimethylpyridiniumchlorid,

3-(2,2-difosfonoethyl)-1,1-dimethylpyridiniumchlorid,

- 4-(2,2-difosfonoethyl)-1,1-dimethylpyridiniumchlorid,
2-(2,2-difosfono-2-hydroxyethyl)-1,1-dimethylpiperidiniumchlorid,
3-(2,2-difosfono-2-hydroxyethyl)-1,1-dimethylpiperidiniumchlorid,
4-(2,2-difosfono-2-hydroxyethyl)-1,1-dimethylpiperidiniumchlorid,
2-(2,2-difosfono-2-hydroxyethyl)-1,1,3-trimethylpiperidiniumchlorid,
2-(2,2-difosfono-2-hydroxyethyl)-1,1,5-trimethylpiperidiniumchlorid,
2-[2,2-difosfono-1-(2-merkaptethyl)ethyl]-1,1-dimethylpiperidiniumchlorid,
3-[2,2-difosfono-1-(3-merkaptopropyl)ethyl]-1,1-dimethylpiperidiniumchlorid,
2-(2,2-difosfonoethyl)-1-methyl-1-(2-merkaptethyl)piperidiniumchlorid,
3-(2,2-difosfonoethyl)-1-methyl-1-(2-merkaptethyl)piperidiniumchlorid,
4-(2,2-difosfonoethyl)-1-methyl-1-(2-merkaptethyl)piperidiniumchlorid.

Nejpreferovanějšími látkami podle tohoto vynálezu jsou:

- 3-(2-hydroxy-2,2-difosfonoethyl)-1-methylpyridiniumjodid,
3-(2-hydroxy-2,2-difosfonoethyl)-1-methylpyridiniumhydroxid,
3-(2,2-difosfonoethyl)-1-(2-merkaptethyl)pyridiniumchlorid,
2-[2,2-difosfono-1-(2-merkaptethyl)ethyl]-1,1-dimethylpiperidiniumchlorid,
3-[2,2-difosfono-1-(3-merkaptopropyl)ethyl]-1,1-dimethylpiperidiniumchlorid,
2-(2,2-difosfonoethyl)-1-methyl-1-(2-merkaptethyl)piperidiniumchlorid,
3-(2,2-difosfonoethyl)-1-methyl-1-(2-merkaptethyl)piperidiniumchlorid.

Aby bylo možno stanovit farmakologickou aktivitu, bylo prováděno zkoušení fosfonátových sloučenin na zvířatech za použití různých testů, které jsou známy odborníkům v příslušné

oblasti. Tak může být pomocí stanovení, která jsou používána pro zkoušení schopností těchto látek inhibovat resorpci kostí pohodlně prokázána *in vivo* antiresorpční aktivita pro kosti, přičemž tato resorpce kostí je charakteristická pro poruchy metabolismu vápníku a fosfátů. Jedním z takových testů, které jsou známy z dosavadního stavu techniky je Schenkův model. Jiným známým a použitelným testem je pomocný test arthritidy. Je možno rovněž použít test *in vitro* inhibice růstu krystalů hydroxyapatitu. Tyto a jiné vhodné testy farmakologické aktivity byly vyvinuty a/nebo popsány v následujících publikacích: Shinoda a j., *Calcified Tissue International* 35, str. 87-99, Shenk a j., *Calcified Tissue Research* 11, str. 196-214 (1973), Russell a j., *Calcified Tissue Research* 6, str. 183-196 (1970), Muhlbauer a Fleisch, *Mineral Electrolyte Metab.* 5, str. 296-303 (1981), Nancollas a j., *Oral Biol.* 15, 731 (1970), patent USA 3 683 080, Francis, vydaný 8. srpna 1972, patent USA 4 134 969, Schmidt-Dunker, vydaný 16. ledna 1979, přihláška evropského patentu č. 189 662, zveřejněná 6. srpna 1986. Informace obsažené ve všech těchto uvedených dokumentech jsou zde uvedeny jako odkazy. Některé z těchto testů farmakologické aktivity jsou rovněž podrobněji popsány v příkladech, uvedených dále.

Mimo použitelnosti pro léčení a prevenci patologických stavů, pro které jsou charakteristické poruchy metabolismu vápníku a fosfátů, mohou mít látky podle tohoto vynálezu i jiná použití. Například mohou být použity při prevenci vytváření zubního kamene a/nebo plaku na zubech. Dále je možno předpokládat, že látky podle tohoto vynálezu by po jejich značkování techniciem ^{99m} bylo možno použít pro zobrazování kostí. Dále jsou látky podle tohoto vynálezu použitelné jako maskovací činidla pro polyvalentní kovové ionty, zvláště ionty s oxidačním stavem 2+ (např. vápník, hořčík) a ionty s oxidačním stavem 3+ (např. indium). Proto jsou látky podle tohoto vynálezu použitelné jako součásti detergentů a čisticích prostředků, nebo pro úpravu vody. Rovněž jsou použitelné jako stabilizátory. Konečně jsou látky podle tohoto vynálezu použitelné jako herbicidy, které jsou netoxické pro zvířata.

Příklady provedení vynálezu

Substituované heterocyklické fosfonátové sloučeniny, obsahující kvarterní dusíkový atom, mohou být připravovány podle dále uvedených příkladů 1 až 16, které neomezují předmět tohoto vynálezu.

Kompozice obsahující nové fosfonátové sloučeniny s kvartérním dusíkem

Nové fosfonátové sloučeniny obsahující kvartérní dusík podle tohoto vynálezu mohou být podávány lidem a jiným savcům různými způsoby, včetně aplikace perorální a formou injekcí (intravenózně, intramuskulárně, intraperitoneálně a subkutánně). Při použití vhodných farmaceutických pomocných látek, které jsou uvedeny dále, by odborník v příslušné oblasti mohl navrhnout řadu dalších způsobů aplikace těchto nových fosfonátových sloučenin obsahující kvartérní dusík podle tohoto vynálezu. S ohledem na požadavek formy aplikace, která je nejpohodlnější pro pacienta je obecně nejpreferovanější formou aplikace perorální.

Termín "farmaceutická kompozice", jak je užíván v tomto dokumentu, znamená kombinaci, která je složena ze složky tvořené bezpečným a účinným množstvím heterocyklické fosfonátové sloučeniny, obsahující kvarterní dusíkový atom, nebo směsi těchto sloučenin a z farmaceuticky akceptovatelných pomocných látek.

Slovní spojení "bezpečné a účinné množství", jak je použito v tomto dokumentu, znamená množství sloučeniny nebo směsi, které je na základě fundovaného odborného posouzení dostatečně velké pro to, aby pozitivním způsobem ovlivnilo symptomy a/nebo stavy, které mají být léčeny, avšak zároveň dostatečně menší než takové, které by způsobilo vážné vedlejší efekty (při odůvodněném poměru pozitivní efekt/riziko). Bezpečné a účinné množství aktivní látky pro použití ve farmaceutických kompozicích, které je možno použít způsobem podle tohoto vynálezu, bude kolísat v závislosti na konkrétních stavech,

kteře mají být léčeny, na věku a zdravotním stavu pacienta, stupni onemocnění, době léčeni, povaze současně probíhající jiné terapie, na konkrétní aktivní látce, která je používána, na používaných farmaceuticky akceptovatelných pomocných látkách a na podobných faktorech, jejichž posouzení přísluší ošetřujícímu lékaři.

Slovní spojení "farmaceuticky akceptovatelné pomocné látky", jak je používáno v tomto dokumentu, zahrnuje všechny fyziologicky inertní farmakologicky aktivní látky, známé odborníkům v příslušné oblasti, které jsou kompatibilní s fyzikálními a chemickými vlastnostmi příslušné fosfonátové sloučeniny, obsahující kvarterní dusíkový atom, která byla vybrána pro použití. Farmaceuticky akceptovatelné pomocné látky jsou m.j. polymery, pryskyřice, plastifikátory, plnidla, pojiva, mazadla, prostředky usnadňující klouzání lékových forem, rozvolňovačla, rozpouštědla, kosolventy, puřry, povrchové aktivní látky, konzervační činidla, sladidla, zlepšovače chuti, barviva a pigmenty povolené pro farmaceutické účely a modifikátory viskozity.

Slovní spojení "léková forma pro perorální aplikaci", jak je užíváno v tomto dokumentu, znamená jakoukoliv farmaceutickou kompozici, určenou pro systematické podávání pacientovi tak, že je dodávána do gastrointestinálního traktu pacienta ústý pacienta. Pro účely tohoto vynálezu mohou touto lékovou formou být potahované nebo nepotahované tablety, roztok, suspenze nebo potahované či nepotahované kapsle.

Termín "injekce", jak je užíván v tomto dokumentu, znamená jakoukoliv farmaceutickou kompozici, která je určena pro systematické podávání lidem nebo jiným savcům formou roztoku nebo emulze, obsahující aktivní látku, která se aplikuje propíchnutím kůže, aby tak bylo možno dodat zmíněný roztok nebo emulzi do cirkulačního systému pacienta formou intravenózní, intramuskulární, intraperitoneální nebo subkutánní injekce.

Rychlost dodávání léčiva do organismu může být odborníkem v dané oblasti uspokojivě řízena pomocí následujících faktorů:

- (a) volbou vlastní aktivní látky,
- (b) volbou farmaceuticky akceptovatelných pomocných látek,

pokud zvolené kombinace nemají rušivý vliv na aktivitu příslušné látky,

(c) typem použité pomocné látky a vhodnou tloušťkou a propustností (botnacími vlastnostmi) příslušných použitých pomocných látek,

(d) časovou závislostí samotné pomocné látky a/nebo vztahem mezi těmito závislostmi u různých pomocných látek

(e) velikostí částic granulované aktivní pomocné látky,

(f) stavem pomocné látky, který je ovlivňován pH prostředí.

Jako základ vhodné volby podmínek uvolňování může být zvláště dobře užita rozpustnost, kyselost, náchylnost k hydrolýze různých forem aktivní fosfonátové složky, obsahující kvarterní dusíkový atom, jako jsou adiční soli vytvářené s karboxylovými skupinami, např. soli s alkalickými kovy, nebo s kovy alkalických zemin, estery, t.j. alkylestery, arylestery, aralkylestery. Dále může být v příslušně perorálně podávané lékové formě vytvořena vhodná acidita přidáním příslušného pufru, ve shodě s žadáním průběhem uvolňování.

Lékové formy, které jsou zvláště vhodné pro podávání kompozic působících proti vytváření plaku a zubního kazu podle tohoto vynálezu, jsou zubní čisticí prostředky (včetně zubních past a zubních prášků), ústní vody a spreje, dentální roztoky, orální gely a žvýkačky. Preferované kompozice látek podle tohoto vynálezu jsou zubní čisticí prostředky. Složkami zubních past jsou obecně dentální abrazivum (10 až 50 %), povrchově aktivní látka (0,5 až 10 %), zahušťovadlo (od 0,1 do 5 %), zvlhčovač (10 až 55 %), zlepšovač chuti (0,04 až 2 %), sladidlo (0,1 až 3 %), barvivo (0,01 až 0,5 %) a voda (2 až 45 %). Zubní čisticí prostředky mohou dále obsahovat bezpečné a účinné množství zdroje fluoridových iontů, kterým je obvykle vodorozpustná sloučenina fluoru. Tato vodorozpustná sloučenina fluoru je obvykle přítomna v kompozicích podle tohoto vynálezu ve množstvích dostatečných pro to, aby byla dosažena koncentrace fluoridů od 0,005 hmot.% do 2 hmot.%. Přednostně užívanými zdroji fluoridů jsou fluorid sodný, okyselený fosfát-fluorid, a fluorofosfát sodný. Tyto a jiné soli jsou popsány v patentu USA č. 3 678 154, Widder a kol., vydaném 18. července 1972,

který je zde uveden jako odkaz.

Jinými preferovanými kompozicemi podle tohoto vynálezu jsou ústní vody a ústní spreje. Složkami těchto ústních vod a ústních sprejů jsou voda (45 až 95 %), ethanol (0 až 25 %), zvlhčovač (0 až 50 %), povrchově aktivní látka (0,01 až 7 %), zlepšovač chuti (0,04 až 2 %), sladidlo (0,1 až 3 %), barvivo (0,001 až 0,5 %). Takovéto ústní vody a ústní spreje mohou obsahovat rovněž jeden nebo více prostředků proti tvorbě zubního kazu (0,15 až 3 %) a prostředek pro ti vytváření plaku (0,1 až 5 %).

Dalšími kompozicemi podle tohoto vynálezu jsou zubní vody. Složkami těchto zubních vod jsou obecně voda (asi 90 až 99 %), konzervační činidlo (0,01 až 0,5 %), zahušťovač (0 až 5 %), zlepšovač chuti (0,04 až 2 %), sladidlo (0,1 až 3 %) a povrchově aktivní látka (0 až 5 %).

Ústní gely zpravidla obsahují vodu (0 až 99 %), zvlhčovač jako je glycerol (0 až 99 %), zahušťovač (0,1 až 5 %), zlepšovač chuti (0,04 až 2 %) a sladidlo (0,01 až 20 %).

Jak již bylo uvedeno, jsou farmaceuticky akceptovatelnými pomocnými látkami m.j. pryskyřice, plnidla, pojiva, mazadla, rozpouštědla, prostředky usnadňující klouzáni lékových forem, rozvolňovač, kosolventy, pufry, povrchově aktivní látky, konzervační činidla, sladidla, zlepšovače chuti, barviva a pigmenty povolené pro farmaceutické účely a modifikátory viskozity.

Preferovaným rozpouštědlem je voda.

Zlepšovače chuti, m.j. i ty, které je možno zde použít, jsou popsány v knize Remington s Pharmaceutical Sciences, 18. vydání, Mack Publishing Company 1990, str. 1288-1300, přičemž tato kniha je zde uvedena jako odkaz. Farmaceutické kompozice, vhodné pro zde popsaný účel, obsahují zpravidla 0 až 2 % zlepšovačů chuti.

Zvláště preferovanými zlepšovači chuti pro látky podle tohoto vynálezu, použitelné pro léčbu a prevenci tvorby zubního kamene a plaku, jsou menthol, libavková silice, silice máty peprné, silice z máty klasnaté a hřebíčková silice. Zlepšovače chuti jsou obvykle obsaženy v přípravcích proti zubnímu kazu a proti plaku v množství od 0 do 3 % s výhodou od 0,04 do 2 %.

Barviva a pigmenty, m.j. i ty, které je možno zde použít,

jsou popsány v knize Handbook of Pharmaceutical Excipients, str. 81-90, (1986), vydané American Pharmaceutical Association a Pharmaceutical Society of Great Britain a uvedené zde jako odkaz. Farmaceutické kompozice, uvedené v tomto dokumentu, obecně obsahují 0 až 2 % barviv nebo pigmentů.

Preferovaným kosolventy jsou ethanol, glycerol, propylénglykol, polyethylénglykoly, mohou jimi však být i jiné látky. Farmaceutické kompozice podle tohoto vynálezu obsahují 0 až 50 % kosolventů.

Složkami preferovaných pufrů jsou kyselina octová, boritá, uhličitá, fosforečná, jantarová, jablečná, šťavelová, citronová, benzoová, mléčná, glycerová, glukonová, glutarová a glutamová a jejich sodné, draselné a amonné soli. Zvláště preferovány jsou kyselina fosforečná, šťavelová, citronová a octová a jejich soli. Farmaceutické kompozice podle tohoto vynálezu obsahují obvykle 0 až 5 % pufrů.

Preferovanými povrchově aktivními látkami jsou polyoxyethylenderiváty esterů sorbitolu a mastných kyselin, monoalkylétery polyoxyethylenu, monoestery sacharózy, estery a étery lanolinu, soli alkylsulfátů, sodné, draselné a amonné soli mastných kyselin, avšak mohou jimi být i jiné látky. Farmaceutické kompozice podle tohoto vynálezu obsahují 0 až 2 % povrchově aktivních látek. Preferovanými povrchově aktivními látkami podle tohoto vynálezu, použitelnými pro léčení zubního kazu a plaku, jsou povrchově aktivní látky, které jsou přiměřeně stabilní a pění v širokém rozsahu pH, včetně nemýdelných aniontových, neiontových, zwitteriontových a amfoterních organických syntetických detergentů. Různé vhodné povrchově aktivní látky jsou popsány v patentech USA č. 4 051 234, Gieske a kol., vydaném 27. září 1977, a č. 3 959 458, Agricola, Briner, Granger a Widder, vydaném 25. května 1976, které jsou zde uvedeny jako odkazy. Tyto povrchově aktivní látky jsou zpravidla obsaženy v kompozicích podle tohoto vynálezu v koncentracích od 0 do 10 %, s výhodou od 0,2 do 5 %. Povrchově aktivní látky mohou být rovněž použity jako solubilizátory, které napomáhají tomu, aby se málo rozpustné látky, jako například zlepšovače chuti, udržely v roztoku.

Povrchově aktivní látky, vhodné k tomuto účelu, jsou polysorbáty a polyoxamery.

Preferovanými konzervačními činidly jsou fenol, alkylestery kyseliny p-hydroxybenzoové, o-fenylfenol, kyselina benzoová a její soli, kyselina boritá a její soli, chlorbutanol, benzylalkohol, thimerosal, octan a dusičnan fenylrtuti, nitromersol, benzalkoniumchlorid, cetylpyridiniumchlorid, hydroxybenzoan methylnatý a hydroxybenzoan propylnatý, mohou jimi však být i jiné látky. Zvláště preferovány jsou soli kyseliny benzoové, cetylpyridiniumchlorid hydroxybenzoan methylnatý a hydroxybenzoan propylnatý. Kompozice podle tohoto vynálezu zpravidla obsahují 0 až 2 % konzervačních činidel.

Preferovanými sladidly podle tohoto vynálezu jsou sacharóza, glukóza, sacharin, sorbitol, mannitol a aspartam, mohou jimi však být i jiné látky. Zvláště preferovány jsou sacharóza a sacharin. Kompozice podle tohoto vynálezu zpravidla obsahují 0 až 5 % sladidel.

Preferovanými modifikátory viskozity jsou methylcelulóza, sodná sůl karboxymethylcelulózy, hydroxypropylmethylcelulóza, alginát sodný, karbomer, polyvinylpyrrolidon, arabská guma, guarová guma, xanthanová guma a tragacanth, avšak mohou jimi být i jiné látky. Zvláště preferované modifikátory viskozity jsou methylcelulóza, karbomer, xanthanová guma, polyvinylpyrrolidon, sodná sůl karboxymethylcelulózy a křemičitan hořečnatohlinitý. Kompozice podle tohoto vynálezu obsahují 0 až 5 % modifikátorů viskozity.

Preferovanými mazadly jsou stearát hořečnatý, kyselina stearová a mastek, avšak mohou jimi být i další látky. Kompozice podle tohoto vynálezu obsahují 0,5 až 2 % mazadel. Preferovanými prostředky, usnadňujícími klouzáni, jsou mastek a koloidní oxid křemičitý, avšak mohou jimi být i další látky. Kompozice podle tohoto vynálezu obsahují 1 až 5 % prostředků usnadňujících klouzáni. Preferovanými rozvolňovadly jsou škrob, sodná sůl glykolátu škrobu, crospovidone, croscarmellose a mikrokrytalická celulóza, mohou jimi však být i jiné látky. Farmaceutické kompozice podle tohoto vynálezu obsahují 4 až 15 % rozvolňovadel. Preferovanými pojivy jsou arabská guma,

tragacanth, hydroxypropylcelulóza, želatinizovaný škrob, želatina, polyvinylpyrrolidon, hydroxypropylcelulóza, hydroxypropylmethylcelulóza, methylcelulóza, roztoky cukrů, jako je sacharóza a sorbitol, a ethylcelulóza. Kompozice podle tohoto vynálezu obsahují 1 až 10 % pojiv. Při přípravě prostředků ústní hygieny, které jsou vhodné pro léčení a prevenci plaku a zubního kamene, je žádoucí, aby byla přidána pojiva a/nebo zahušťovadla, což se zvláště týká zubních past. Preferovaná pojiva a zahušťovadla jsou např. karboxyvinylpolymery, polysacharidové rostlinné gummy, jako je xanthanová guma, carrageenan, hydroxyethylcelulóza a vodorozpustné soli éterů celulózy jako je sodná sůl karboxymethylcelulózy, a sodná sůl karboxymethylhydroxyethylcelulózy. Rovněž mohou být použity přírodní rostlinné gummy jako je karaya, arabská guma a tragacanth. Pro další zlepšení textury může být jako složka zahušťovadla použit koloidní křemičitan hořečnato-hlinitý nebo silika ve formě jemných částic. Tato pojiva a zahušťovadla jsou zpravidla přítomna v množstvích od 0,1 do 5 hmot.%.

Jinou složkou, která může být použita při přípravě prostředků ústní hygieny je zvlhčovač. Zvlhčovač způsobuje, že zubní pasta neztvrdne, je-li ponechána na vzduchu a je příčinou vlhkého pocitu, který vyvolávají zubní pasty a zubní vody v ústech. Některá zvlhčovač rovněž dodávají ústním vodám a zubním pastám žádoucí sladkou chuť. Zvlhčovač zpravidla tvoří 0 až 70 hmot.%, s výhodou 2 až 55 hmot.% kompozic, kterých se týká tento dokument. Vhodnými zvlhčovači jsou požitelné polyoly jako je glycerol, sorbitol, xylitol, polyethylénglykol a propylénglykol, zvláště sorbitol a glycerol.

V zubních pastách mohou být rovněž používány látky způsobující neprůhlednost. Vhodnými látkami tohoto typu jsou oxid titaničitý a některá abraziva, včetně např. křemičitanu hořečnato-hlinitého.

Preferovanými dentálními abrazivy, vhodnými pro přípravu zubních čisticích prostředků, jsou např. silikáty včetně gelů a sraženin, uhličitan vápenatý, dihydrát hydrogenfosforečnanu vápenatého, difosforečnan vápenatý, fosforečnan vápenatý, polymetafosforečnan vápenatý, nerozpustné polymetafosforečnany

sodné, hydratovaná alumina a pryskyřičné abrazivní materiály jako jsou práškovité kondenzační produkty močoviny a formaldehydu a jiné materiály, jako jsou materiály popsané v patentu USA č. 3 070 510, Cooley a kol., vydaném 25. prosince 1962, který je zde uveden jako odkaz. Rovněž mohou být použity směsi abraziv.

Křemičitá zubní abraziva různých typů mají jedinečnou výhodu schopnosti vynikajícího čištění a leštění zubů, bez toho, že by nepřiměřeně obrušovala zubní sklovinu nebo dentin. Vzhledem k tomu je jejich používání zde preferováno.

Zde použitelné křemičité abrazivní leštící materiály, jakož i jiná abraziva mají obecně průměrnou velikost částic 0,1 až 30 mikronů, s výhodou 5 až 15 mikronů. Křemičité abrazivum může být vysrážená silika, nebo silikagel, jako jsou křemičité xerogely popsané v patentech USA č. 3 538 230, Pader a kol., vydaném 2. března 1970 a č. 3 862 307, DiGiulio, vydaném 21. června 1975, které jsou zde oba uvedeny jako odkazy. Preferovány jsou xerogely prodávané firmou W.R. Grace & Company, Davidson, Chemical Division pod obchodním názvem Syloid^R. Preferované vysrážené křemičité materiály jsou m.j. materiály prodávané firmou J.M. Huber Corporation pod obchodním názvem Zeodent^R, zvláště silika s označením Zeodent^R 119. Tato křemičitá abraziva jsou popsána v patentu USA č. 4 340 583, Wason, vydaném 20. července 1982, který je zde uveden jako odkaz.

Mohou být použity směsi abraziv. Množství abraziva ve zda popsaných kompozicích je v rozmezí od asi 6 % do asi 70 %, s výhodou od 15 % do 50 %, pokud je čisticím zubním prostředkem zubní pasta. Vyšší koncentrace, až do 90 % mohou být použity, jedná-li se o zubní prášek.

Látky podle tohoto vynálezu mohou tvořit 0,1 až 99,9 hmot.% farmaceutických kompozic podle tohoto vynálezu. S výhodou tvoří látky podle tohoto vynálezu 20 až 80 hmot.% farmaceutických kompozic, vhodných pro léčbu a prevenci osteoporózy a artritidy, včetně revmatické artritidy a osteoartritidy.

Farmaceutické kompozice podle tohoto vynálezu, použitelné pro léčbu a prevenci osteoporózy a artritidy, včetně revmatické artritidy a osteoartritidy obsahují 15 až 95 % aktivní látky,

kterou je fosfonát, obsahující kvartérní dusík, nebo směsí těchto aktivních látek, 0 až 2 % zlepšovačů chuti, 0 až 50 % kosolventů, 0 až 5 % pufru, 0 až 2 % povrchově aktivních látek, 0 až 2 % konzervačních činidel, 0 až 5 % sladidel, 0 až 5 % modifikátorů viskozity, 0 až 75 % plniv, 0,5 až 2 % mazadel, 1 až 5 % prostředků usnadňujících klouzání lékové formy, 4 až 15 % rozvolňovadel a 1 až 10 % pojiv.

Kompozice podle tohoto vynálezu, určené pro léčení a prevenci zubního kamene a plaku s výhodou obsahují vodné roztoky látek podle tohoto vynálezu. Tyto kompozice zpravidla obsahují 0,5 až 10 hmot.%, s výhodou 0,5 až 3 hmot.% a nejvýhodněji 0,5 až 3 hmot.% sloučenin podle tohoto vynálezu. V případě ústních vod jsou nejvýhodnější koncentrace látky podle tohoto vynálezu v rozmezí 1 až 2 hmot.%.

Vhodné farmaceutické kompozice jsou dále popsány v příkladech 19 až 21. Vhodné dentální kompozice jsou dále popsány v příkladech 22 a 23. Schopnosti odborníka v příslušné oblasti umožňují variace těchto dále popsaných příkladů, kterými je možno získat mnoho různých farmaceutických kompozicí.

Volba pomocných farmaceutických látek v kombinaci s fosfonátovými sloučeninami, obsahujícími kvarternizovaný dusík, podle tohoto vynálezu, je v zásadě určována způsobem, kterým má být tento fosfonát aplikován. Pokud má být látka injikována, je preferovaným farmaceutickým nosičem sterilní fyziologický roztok, jehož pH je asi 7,4. Preferovaným způsobem aplikace fosfonátů podle tohoto vynálezu je však aplikace perorální a proto jsou preferovanou lékovou formou tablety, kapsle a pod., obsahující 0,1 až 600 mg P ve formě zde popsaných fosfonátových sloučenin. Farmaceutické nosiče, vhodné pro přípravu lékových forem pro perorální aplikaci, jsou dobře známy. Jejich volba bude záviset na sekundárních faktorech, které nejsou rozhodující pro účel tohoto vynálezu, jako je chuť, cena a stálost při skladování, a může být bez obtíží učiněna osobou, která je odborníkem v dané oblasti.

Termín "mg P", používaný v tomto dokumentu, znamená hmotnost fosforu, přítomného v určitém množství fosfonátové sloučeniny podle tohoto vynálezu. Tato jednotka je používána pro

standardizaci množství fosfonátové sloučeniny podle tohoto vynálezu, která má být použita ve farmaceutických kompozicích a postupech podle tohoto vynálezu. Tak například z molekulové hmotnosti 3-(2,2-difosfonoethyl)-1-(2-merkaptotoethyl)pyridinium-chloridu, která je 363,7 g/mol, připadá 17 % (62 g/mol) na dva atomy fosforu, přítomné v molekule této látky. Jeden miligram této látky tedy obsahuje 0,17 mg P. Pro přípravu farmaceutické kompozice, obsahující 0,17 mg P, je tedy třeba použít 1 mg této látky a pro podání dávky 0,17 mg/kg pacientovi o tělesné hmotnosti 50 kg, je třeba tomuto pacientovi podat 50 mg této látky.

Farmaceuticky akceptovatelné pomocné látky, používané spolu s fosfonáty podle tohoto vynálezu jsou používány v koncentracích dostačujících pro to, aby byl dosažen prakticky použitelný poměr celkové hmotnosti lékové formy k dávce. Farmaceuticky akceptovatelné nosiče mohou s výhodou celkově tvořit 0,1 až 99,9 hmot.% celkové kompozice, výhodněji 20 až 80 hmot.% celkové kompozice.

Způsob léčby a prevence nemocí, při nichž se projevují poruchy metabolismu vápníku a fosfátů

Dalším aspektem tohoto vynálezu je způsob léčení a prevence nemocí, při nichž se projevují poruchy metabolismu vápníku a fosfátů. Tento vynález se nadto vztahuje na způsob léčby a prevence tvorby zubního kazu a plaku. Tyto metody spočívají v aplikaci bezpečného a účinného množství fosfonátové sloučeniny podle tohoto vynálezu člověku nebo jinému savci, u kterých je tato léčba potřebná.

Preferovaným způsobem aplikace je aplikace perorální, jiné způsoby aplikace jsou však rovněž myslitelné, např. aplikace dermatomukózní (dermální, rektální a pod), parenterální (např. pomocí subkutánních injekcí, intramuskulárních injekcí, intraartikulárních injekcí, intravenózních injekcí a podobně). V úvahu připadá rovněž inhalace. Specifické způsoby aplikace tedy bez omezení zahrnují aplikaci perorální, transdermální,

mukózní, sublingvální, intramuskulární, intravenózní, intraperitoneální a subkutánní, jakož i aplikaci topickou.

Slovní spojení "poruchy metabolismu vápníku a fosfátů", jak je užíván v tomto dokumentu, znamená (1) stavy, které jsou charakterizovány anomálním uvolňováním vápníku a fosfátů, vedoucím k celkové nebo místní resorpci kostí nebo k mimořádně vysokým koncentracím vápníku a fosfátů v tělních tekutinách a (2) stavy, které způsobují poruchy, nebo které jsou následkem poruch ukládání vápníku a fosfátů v těle. Prvá kategorie m.j. zahrnuje osteoporózu, Pagetovu nemoc, hyperparatyreoidismus, hyperkalcinémii, heterotropní osifikaci a osteolytické kostní metastázy. Druhá kategorie m.j. zahrnuje myositis ossificans progressiva, calcinosis universalis, a takové choroby, jako je arthritida (včetně rheumatoidní arthritidy a osteoarthritis), neuritida, bursitida, zánět šlach a jiné zánětlivé stavy, které vytvářejí předpoklady pro ukládání vápníku a fosfátů v příslušné tkáni.

Termín "rheumatoidní arthritida", jak je užíván v tomto dokumentu, znamená chronický systémové kloubové onemocnění neznámého původu. Je charakterizována destrukcí chrupavek, vazů, šlach a kostí.

Termín "osteoarthritida", jak je užíván v tomto dokumentu, znamená nezánnětlivé onemocnění pohyblivých kloubů. Je charakterizována narušením a abrazí chrupavek a vytvářením nové kostní hmoty na povrchu kloubu.

Termín "ohrožená osoba" a "osoba, která potřebuje toto léčení", jak je používán v tomto dokumentu, znamená jakéhokoliv člověka nebo jiného savce, který, pokud nebude léčen, je výrazně ohrožen poruchami metabolismu vápníku nebo fosfátů, a jakéhokoliv člověka nebo savce, který trpí poruchami metabolismu vápníku nebo fosfátů. Takovými osobami jsou například ženy po přechodu, osoby, které jsou podrobovány léčení pomocí určitého druhu steroidů, osoby užívající jisté léky působící proti křečím, osoby, které trpí Pagetovou nemocí, hyperparathyroidismem, hyperkalcinémií nebo osteolytickými kostními metastázami, osoby trpící jednou nebo více formami osteoporózy, osoby, u kterých je známo, že mají výrazně zvýšený

sklon ke vzniku osteoporózy, např. ženy po přechodu, muži ve věku nad 65 let, osoby, léčené pomocí léčiv, u kterých je známo že způsobují osteoporózu jako vedlejší efekt, osoby trpící myositis ossificans progressiva nebo calcinosis universalis, a osoby trpící arthritidou, osteoarthritis, rheumatoidní arthritidou, neuritidou, bursitidou, zánětem šlach a jinými zánětlivými stavy, které předurčují příslušnou tkáň k ukládání vápníku a fosfátů.

Slovní spojení "bezpečné a účinné množství", jak je použito v tomto dokumentu, znamená množství sloučeniny nebo směsi, které je na základě fundovaného odborného posouzení dostatečně velké pro to, aby pozitivním způsobem ovlivnilo symptomy a/nebo stavy, které mají být léčeny, avšak zároveň dostatečně menší než takové, které by způsobilo vážné vedlejší efekty (při odůvodněném poměru pozitivní efekt/riziko). Bezpečné a účinné množství aktivní látky pro použití ve farmaceutických kompozicích, které je možno použít způsobem podle tohoto vynálezu, bude kolísat v závislosti na konkrétních stavech, které mají být léčeny, na věku a zdravotním stavu pacienta, stupni onemocnění, době léčení, povaze současně probíhající jiné terapie, na konkrétním fosfonátu, který je používán, na používaných farmaceuticky akceptovatelných pomocných látkách a na podobných faktorech, jejichž posouzení přísluší ošetřujícímu lékaři.

Jednotlivé dávky používané při léčení poruch metabolismu vápníku a fosfátů se mohou pohybovat v rozmezí od 0,01 mg P do 3500 mg P, nebo od 0,0002 do 70 mg P na kilogram tělesné hmotnosti (při tělesné hmotnosti 50 kg). S výhodou se jednotlivé dávky, používané při léčení poruch metabolismu vápníku a fosfátů pohybují v rozmezí od 1 mg P do 600 mg P, nebo od 0,02 do 12 mg P na kilogram tělesné hmotnosti (při tělesné hmotnosti 50 kg). Denní dávky vyšší než 500 mg P/kg nejsou k dosažení požadovaného účinku nutné, a mohou způsobovat nežádoucí vedlejší efekty. V případě perorální aplikace jsou však v důsledku omezené absorpce potřebné dávky, ležící v horní části tohoto rozmezí.

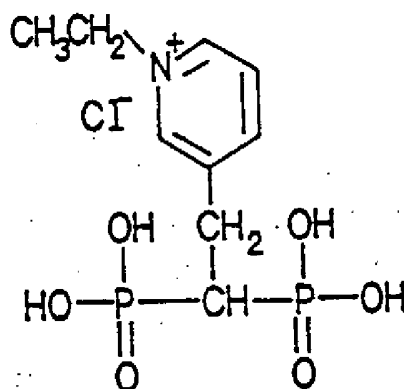
Dávkování látek podle tohoto vynálezu pro léčbu a prevenci

zubního kamene a plaku se provádí v zubních čisticích prostředcích a zubních prášcích, obsahujících 0,05 až 10 hmot.% látky podle tohoto vynálezu a v zubních roztocích, jako jsou ústní vody, obsahujících 0,05 až 5 hmot.% látek podle tohoto vynálezu.

Následující příklady popisují a demonstrují preferovaná provedení v rámci předmětu tohoto vynálezu. Tyto příklady slouží výhradně pro ilustraci a nikoliv pro omezení tohoto vynálezu, vzhledem k možnosti četných variací, dosažitelných bez odchýlení od ducha a předmětu vynálezu.

Příklad 1

Syntéza 3-(2,2-difosfonoethyl)-1-ethylpyridiniumchloridu



I. Syntéza tetraethylesteru kyseliny 2-(3-pyridinyl)-ethyliden- -bisfosfonové

Ke směsi 60 % hydridu sodného v minerálním oleji (4,00 g, 0,10 mmol) v DMSO (155 ml) se přidá tetraethylmethyldifosfonát (30 g, 0,10 mmol) v DMSO (20 ml), při 0 °C. Reakční směs se míchá při 0 °C po dobu 30 minut, poté při teplotě místnosti po dobu 30 minut. Směs se potom pomocí dávkovací nálevky přikapává do 3-pikolychloridu (0,011 mmol) v DMSO (100 ml) při teplotě místnosti. Reakční směs se ponechá míchat dalších 12 hodin při teplotě místnosti a potom je reakce přerušena přidávkem nasyceného vodného roztoku chloridu amonného. Získaná reakční směs je vytřepána methylenchloridem a organické vrstvy

z jednotlivých extrakcí jsou spojeny, sušeny síranem sodným, zfiltrány a zkoncentrovány za sníženého tlaku. Získaný produkt je chromatograficky čištěn na silikagelu za použití 5 % isopropanolu v methylenchloridu jako mobilní fáze.

II. Syntéza tetraethyl-3-(2,2-dihydroxypropyl)-1-ethylpyridinia

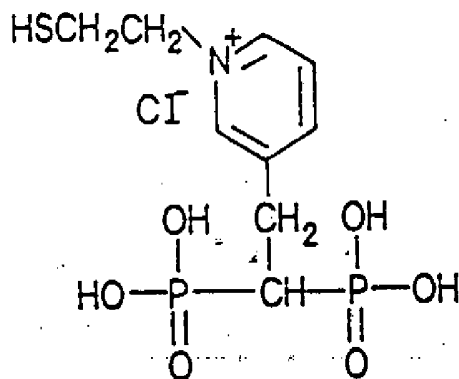
K roztoku tetraethylesteru kyseliny 2-(3-pyridinyl)-ethyliden-1,1-bisfosfonové (1,96 g, 5,17 mmol) v acetonu (10 ml) se přidá jodethan (4,03 g, 25,86 mmol). Reakční směs se refluxuje v dusíkové atmosféře po dobu 24 hodin. Poté se reakční směs zkoncentruje za sníženého tlaku a odparek se rozetře se směsí hexanu a potom s diethyléterem. Tím se získá N-ethylpyridiniový adukt ve formě hygroskopické oranžové pevné látky (2,28 g) s výtěžkem 83 %.

III. Syntéza 3-(2,2-difosfonoethyl)-1-ethylpyridiniumchloridu

Fosfonátové estery (2,18 g, 4,08 mmol) se hydrolyzují refluxováním v 6n HCl (30 ml) po dobu 12 hodin v dusíkové atmosféře. Reakční směs se ochladí a poté se zkoncentruje za sníženého tlaku. Výsledný produkt se získá rozmělněním s diethyléterem.

Příklad 2

Syntéza 3-(2,2-difosfonoethyl)-1-(2-merkптоethyl)pyridiniumchloridu



I. Syntéza 3-(2,2-difosfonoethyl)-1-(2-acetylthioethyl)pyridiniumbromidu

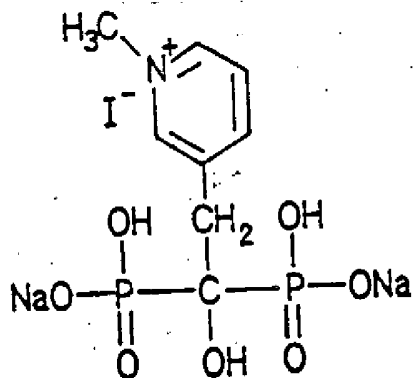
K roztoku tetraethylesteru kyseliny 2-(3-pyridinyl)-ethyliden-bisfosfonové (3,16 g, 8,35 mmol), připraveného způsobem popsaným v příkladu 1 (část I), se přidá S-acetyl-2-bromethanthiol (3,82 g, 20,88 mmol). Reakční směs se refluxuje po dobu 24 hodin v dusíkové atmosféře. Reakční směs se poté zkoncentruje za sníženého tlaku a odparek se rozmělní ve směsi hexanů a potom v ethyléteru. Zbytek se dále chromatograficky čistí na silikagelu za použití 20 % methanolu v methylenchloridu jako mobilní fáze. Tímto způsobem se získá kvarternizovaný adukt jako světle žlutý olej (1,69 g).

II. Syntéza 3-(2,2-difosfonoethyl)-1-(2-merkptoethyl)pyridiniumchloridu

Fosfonátové estery (1,45 g, 5,10 mmol) se hydrolyzují refluxováním v 6n HCl (35 ml) po dobu 12 hodin v dusíkové atmosféře. Reakční směs se ochladí a poté se zkoncentruje za sníženého tlaku. Výsledný produkt se získá rozmělněním s diethyléterem.

Příklad 3

Syntéza dvojsodné soli 3-(2-hydroxy-2,2-difosfonoethyl)-1-methylpyridiniumjodidu



I. Syntéza kyseliny [1-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyliden]-
-bisfosfonové

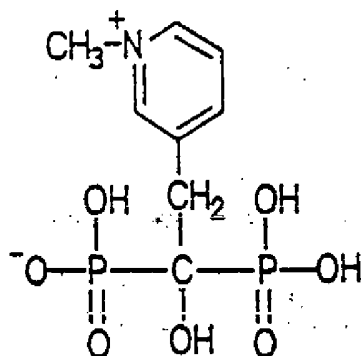
Do varné baňky o objemu 250 ml, opatřené zpětným chladičem a dávkovací nálevkou, se přidá kyselina 3-pyridyloctová (1,74 g, 10 mmol), kyselina fosforitá (2,46 g, 30 mmol) a 50 ml chlorbenzenu. Baňka se umístí do vodní lázně s vroucí vodou a do reakční směsi se po kapkách se přidává chlorid fosforitý (4,0 g, 30 mmol). Reakční směs se zahřívá po dobu 3 hod, přičemž vzniká žlutý lepivý olej. Po 3 hodinách se reakční směs ochladí ledem a dekantuje se přebytečný chlorbenzen. Olej se hydrolyzuje působením 100 ml 1n HCl přes noc, ochladí se, a prvá dávka vzniklých krystalů se zfiltruje a promyje ethanolem. Filtrát se odpaří na olejovitou kapalinu a přidá se malé množství vody, čímž se tato olejovitá kapalina rozpustí. Přidá se ethanol, aby se iniciovala krystalizace. Zfiltruje se další dávka krystalů, krystaly se promyjí ethanolem a obě dávky krystalů se spojí, čímž se po rekrystalizaci z horké vody získá 2,1 g produktu.

II. Syntéza dvojsodné soli 3-(2-hydroxy-2,2-difosfonoethyl)-1-
-methylpyridiniumjodidu

K roztoku kyseliny [1-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyliden]-
-bisfosfonové (0,5 g, 1,77 mmol) ve 4,4 ml 1n NaOH se přidá 14 ml destilované vody. Dále se přidá methyljodid (1,25 g, 8,83 mmol) v ethanolu (12 ml). pH této reakční směsi je 6,0. Směs se zahřívá přes noc na 80 °C. Rozpouštědlo se odpaří a odparek se rozetře v acetonu. Tento produkt se rekrystalizuje z vody a ethanolu, čímž se získá dvojsodná sůl 3-(2-hydroxy-2,2-difosfonoethyl)-1-methylpyridiniumjodidu.

Příklad 4

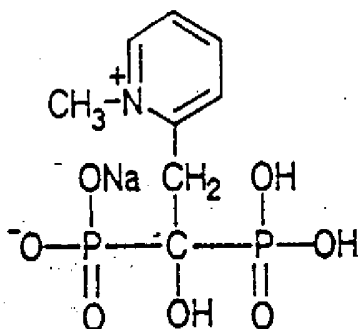
Syntéza vnitřní soli 3-(2-hydroxy-2,2-difosfonoethyl)-1-methylpyridiniumhydroxidu



Sodná sůl 3-(2-hydroxy-2,2-difosfonoethyl)-1-methylpyridiniumjodidu (0,42 g, 0,89 mmol), připravená způsobem popsaným v předchozím příkladu 3 v 6n HCl (40 ml) se refluxuje po dobu 12 hodin. Reakční směs se ochladí a poté promyje chloroformem (5x40 ml), aby se odstranil jód. Vodná vrstva se zkoncentruje za sníženého tlaku. Získaný odparek se rozetře v acetonu, čímž se získá s 85 % výtěžkem požadovaná vnitřní sůl 3-(2-hydroxy-2,2-difosfonoethyl)-1-methylpyridiniumhydroxidu ve formě světle žluté pevné látky.

Příklad 5

Vnitřní sůl sodné soli 2-(2-hydroxy-2,2-difosfonoethyl)-1-methylpyridiniumhydroxidu



I. Syntéza kyseliny [1-hydroxy-2-(2-pyridinyl)ethyliden]-bisfosfonové

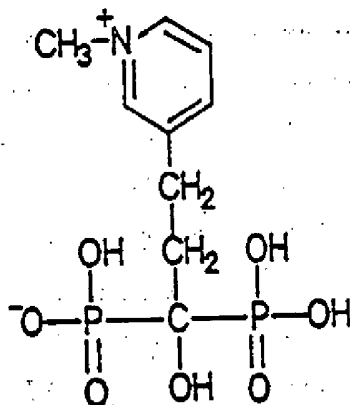
Do varné baňky o objemu 250 ml, opatřené zpětným chladičem a dávkovací nálevkou, se přidá kyselina 2-pyridyloctová (1,74 g, 10 mmol), kyselina fosforitá (2,46 g, 30 mmol) a 50 ml chlorbenzenu. Baňka se umístí do vodní lázně s vroucí vodou a do reakční směsi se po kapkách se přidává chlorid fosforitý (4,0 g, 30 mmol). Reakční směs se zahřívá po dobu 3 hod na 100 °C, přičemž vzniká žlutý lepivý olej. Po 3 hodinách se reakční směs ochladí ledem a dekantuje se přebytečný chlorbenzen. K tomuto oleji se přidá 100 ml vody a vzniklá směs se refluxuje přes noc. Po ukončení refluxování se reakční směs ochladí, načež začne z roztoku vypadávat určitá část produktu. Tato sraženina se zfiltruje a promyje ethanolem, čímž se získá první dávka krystalů. Aby se získala další část krystalů, filtrát se odpaří na olejovitou kapalinu a postupně se přidává takové malé množství vody, dokud se voda v reakční směsi rozpouští. Přidá se ethanol, aby se iniciovala krystalizace. Zfiltruje se další dávka krystalů, krystaly se promyjí ethanolem a obě dávky krystalů se spojí, čímž se po rekrystalizaci z horké vody získá 1,87 g produktu.

II. Syntéza vnitřní soli sodné soli 2-(2-hydroxy-2,2-difosfonoethyl)-1-methylpyridiniumhydroxidu

Kyselina [1-hydroxy-2-(2-pyridinyl)ethyliden]-bisfosfonová (3,53 mmol, 1,0 g) se rozpustí v 8,8 ml 1n hydroxidu sodného a v 8,8 g destilované vody. Dále se přidá jodmethan (17,67 mmol, 1,1 ml) v 18 ml ethanolu. Tato reakční směs se zahřívá na 80 °C po dobu, po kterou probíhá reakce. Roztok se za vakua zahustí a odparek se rekrystaluje z ethanolu a vody za vzniku 0,92 g vnitřní soli sodné soli 2-(2-hydroxy-2,2-difosfonoethyl)-1-methylpyridiniumhydroxidu

Příklad 6

Vnitřní sůl 3-(3-hydroxy-3,3-difosfonopropyl)-1-methylpyridiniumhydroxidu.



I. Syntéza kyseliny 3-(3-pyridinyl)propionové

Do Parrový hydrogenační láhve, ve které je 150 ml ledové kyseliny octové, 100 ml absolutního ethanolu a velká lžice paladiového katalyzátoru na aktivním uhlí se přidá kyselina β -(3-pyridyl)-akrylová (10 g). Roztok se třepe při tlaku vodíku 0,344 MPa, a pokud je nutno, reakční nádoba se znovu natlakuje, dokud je vodík spotřebováván (přibližně po dobu 3 hod.). Roztok se zfiltruje přes celit, vytřepe se ethanolem a rozpouštědlo se odpaří *in vacuo* a odstraní azeotropickou destilací, čímž se získá žádaný produkt ve formě bílých krystalů.

II. Syntéza kyseliny [1-hydroxy-3-(3-pyridinyl)propyliden]-bis-fosfonové

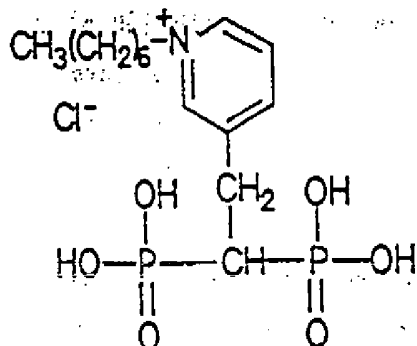
Do trojhrdlé varné baňky o objemu 250 ml, opatřené zpětným chladičem a dávkovací nálevkou, se přidá kyselina 3-pyridylpropionová (12,03 g, 79,6 mmol), kyselina fosforitá (19,6 g, 239 mmol) a 50 ml chlorbenzenu. Baňka se umístí do vodní lázně o teplotě 100 °C a do reakční směsi se po kapkách se přidává chlorid fosforitý (20,88 ml, 239 mmol). Reakční směs se míchá po dobu 3 hod, přičemž vzniká žlutý lepivý olej. Přebytečný chlorbenzen se dekantuje, přidá se 100 ml 1n HCl a reakční směs se refluxuje přes noc. Roztok se ochladí a bílá sraženina, která se vytvoří, se zfiltruje a promyje ethanolem a étherem, čímž se získá žádaný produkt v množství 16,9 g.

III. Syntéza vnitřní soli 3-(3-hydroxy-3,3-difosfonopropyl)-1-methylpyridiniumhydroxidu

Kyselina [1-hydroxy-3-(3-pyridinyl)propyliden]-bis-fosfonová (3,37 mmol, 1,0 g) se rozpustí v 8,4 ml 1n roztoku NaOH s 29 ml destilované vody. Přidá se jodmethan (16,83 mmol, 1,05 ml) v 19 ml ethanolu. Získaná reakční směs se zahřívá na 80 °C přes noc. Rozpouštědlo se odpaří *in vacuo* a odparek se rozetře s acetonem a poté se rekrystalizuje z ethanolu a z vody, čímž se získá 0,5 g vnitřní soli 3-(3-hydroxy-3,3-difosfonopropyl)-1-methylpyridiniumhydroxidu.

Příklad 7

Syntéza 3-(2,2-difosfonoethyl)-1-heptylpyridiniumchloridu



Tato sloučenina je syntetizována dále popsaným způsobem:

I. Syntéza tetraethyl-3-(2,2-difosfonoethyl)-1-heptylpyridiniumjodidu

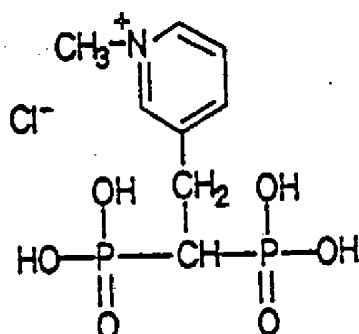
Roztok tetraethylesteru kyseliny 2-(3-pyridinyl)-ethyliden-bisfosfonové (4,0 g, 10,5 mmol), připraveného způsobem popsaným v příkladu 1 (část I) a 1-jodheptanu (7,14 g, 31,6 mmol) v suchém acetonitrilu (25 ml), se pod dusíkem refluxuje po dobu 72 hodin. Reakční směs se *in vacuo* odpaří do sucha. Odparek se dvakrát rozetře v diethyléteru, zfiltruje a suší ve vakuovém exikátoru, čímž se získá N-heptyladukt (6,37 g).

II. Syntéza 3-(2,2-difosfonoethyl)-1-heptylpyridiniumchloridu

N-heptyladukt (6,20 g, 10,2 mmol) se refluxuje v 6n kyselině chlorovodíkové (62 ml) po dobu 48 hodin. Reakční směs se odpaří za sníženého tlaku do sucha, přidá se aceton, a směs se znovu odpaří do sucha. Odparek se rozetře v ethanolu za vzniku žluté pevné látky, která se oddělí filtrací, promyje ethyléterem a suší ve vakuovém exikátoru, čímž se získá N-heptylpyridiniumbisfosfonová kyselina (1,19 g) s výtěžkem 29 % (pro oba stupně syntézy).

Příklad 8

Syntéza 3-(2,2-difosfonoethyl)-1-methylpyridiniumchloridu



Tato sloučenina je syntetizována dále popsaným způsobem:

I. Syntéza tetraethyl-3-(2,2-difosfonoethyl)-1-methylpyridiniumjodidu

Roztok tetraethylesteru kyseliny 2-(3-pyridinyl)-ethyliden-bisfosfonové (5,0 g, 13,2 mmol), připraveného způsobem popsaným v příkladu 1 (část I) a 1-jodheptan (5,60 g, 39,5 mmol) v suchém acetonitrilu (32 ml), se pod dusíkem refluxují po dobu 72 hodin. Reakční směs se *in vacuo* odpaří do sucha, přidá se aceton, a směs se odpaří do sucha podruhé. Odparek se roztře ve směsi hexanů a ethyléteru, oddělí filtrací pod dusíkem a suší ve vakuovém exikátoru, čímž se získá 5,0 g N-methylpyridiniového aduktu.

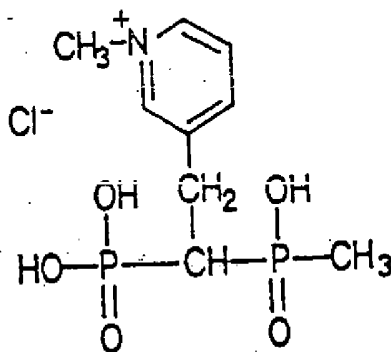
II. Syntéza 3-(2,2-difosfonoethyl)-1-methylpyridiniumchloridu

Fosfonátové estery se hydrolyzují refluxováním N-methylovaného aduktu (5,0 g, 13,1 mmol) v 6n kyselině chlorovodíkové (54 ml) po dobu 48 hodin. Reakční směs se odpaří za sníženého tlaku do sucha, přidá se aceton a směs se znovu odpaří do sucha. Odparek se roztře v ethanolu za vzniku pevné látky, která se oddělí filtrací. Tento surový produkt se rozpustí v minimálním množství vody, smísí se s aktivním uhlím a poté se zfiltruje přes celit. Filtrát se nalije do ethanolu, čímž se vysráží produkt, který se dále oddělí filtrací a suší ve

vakuovém exikátoru, čímž se získá N-methylovaná bisfosfonová kyselina (1,05 g výtěžek 25 % pro oba stupně syntézy).

Příklad 9

Syntéza 3-(2-fosfono-2-methylfosfinoethyl)-1-methylpyridinium-jodidu



Tato sloučenina je syntetizována dále popsaným způsobem:

I. Syntéza trimethylesteru kyseliny 2-(3-pyridinylethyliden)-fosfonomethylfosfinové kyseliny

Za použití v podstatě téhož postupu, který byl popsán v příkladu 1, část I; byl převeden triethylester methylenfosfomethylfosfinátu [připravený postupem popsáným H.G.Henningem a G. Petzoldem v Z. Chem. 5, str. 419 (1965)] na triethylester 2-(3-pyridinylethyliden)fosfomethylfosfinové kyseliny.

II. Syntéza triethylesteru 3-(2-fosfono-2-methylfosfinoethyl)-1-methylpyridiniumjodidu

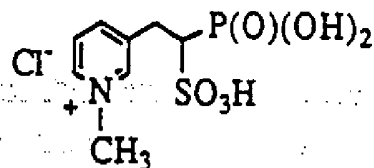
Triethylester 2-(3-pyridinylethyliden)fosfonomethylfosfinové kyseliny (2,32 g, 6,64 mmol) a jodmethan (9,42 g, 6,44 mmol) byly pod dusíkem refluxovány po dobu 24 hodin v suchém acetonu (23 ml). Reakční směs byla odpařena *in vacuo* do sucha, byl přidán aceton, a směs byla odpařena *in vacuo* do sucha, čímž byl získán N-methylovaný adukt (2,60 g).

III. Syntéza 3-(2-fosfono-2-methylfosfinoethyl)-1-methylpyridiniumjodidu

N-methylpyridiniový adukt (2,60 g, 6,20 mmol) se refluxuje v 6n kyselině chlorovodíkové po dobu 18 hodin. Reakční směs se odpaří *in vacuo* do sucha, přidá se methanol a reakční směs se odpaří do sucha podruhé. Tento surový produkt se rozpustí v minimálním objemu vody a potom se zfiltruje přes silikagel. Vodný filtrát se odpaří *in vacuo*, čímž se získá 0,5 g N-methylpyridiniumfosfonomethylfosfinové kyseliny.

Příklad 10

Syntéza 3-(2-fosfono-2-sulfoethyl)-1-methylpyridiniumchloridu



Tato sloučenina je syntetizována dále popsaným způsobem:

I. Syntéza triethyl-2-(3-pyridinyl)ethyliden-1-fosfono-1-sulfonátu

Ke směsi 40 % NaH (1,10 mmol) v oleji a toluenu (100 ml) se při 0°C pod dusíkovou atmosférou přidá ethylester diethoxyfosfinylmethansulfonové kyseliny (1,00 mmol) [přípravený podle J.C.Carretero a j., Tetrahedron, 43, str. 5125-5134 (č.21) 1987]. Po třicetiminutovém míchání se při teplotě místnosti reakční směs po kapkách přidá pomocí dávkovací nálevky do 3-pikolylychloridu (1,00 mmol) v toluenu (50 ml). V míchání se pokračuje po dobu 12 hodin, reakční směs se nalije do vody a vrstvy se oddělí. Vodná vrstva se dvakrát extrahuje diethyléterem a spojené organické vrstvy se vytřepou nasyceným vodným chloridem sodným. Produkt se na silikagelu

chromatograficky oddělí od nezreagovaných výchozích materiálů za použití mobilní fáze, kterou je 10 % isopropylalkohol v mehtylenchloridu. Tím se získá uvedený fosfonosulfonát ve formě světle žlutého oleje.

II. Syntéza triethyl-3-(2-fosfono-2-sulfonoethyl)-1-methylpyridiniumjodidu

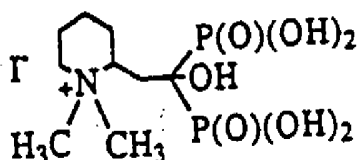
Roztok, obsahující trietyl-2-(3-pyridinyl)ethyliden-1-fosfono-1-sulfonát (5,0 mmol), jodmethan (25 mmol) a suchý acetonitril (100 ml), se refluxuje po dobu 72 hodin. Reakční směs se odpaří *in vacuo* do sucha, přidá se aceton a reakční směs se odpaří do sucha podruhé. Získaný surový produkt se rozetře ve směsi hexanu s diethyléterem, oddělí se filtrací pod dusíkem a suší se ve vakuovém exikátoru, čímž se získá N-methylpyridiniiový adukt.

III. Syntéza 3-(2-fosfono-2-sulfonoethyl)-1-methylpyridiniumchloridu

N-methylpyridiniiová sůl (0,3 mmol) se hydrolyzuje v refluxující 6n kyselině chlorovodíkové (10 ml) po dobu 12 hodin. Reakční směs se odpaří *in vacuo* do sucha. Získaný surový produkt se rozpustí v minimálním množství vody, smíchá se s aktivním uhlím a poté se filtruje přes celit. Filtrát se vlije do ethanolu, tím se vysráží produkt a sraženina se oddělí filtrací a suší se ve vakuovém exikátoru, čímž se získá 3-(2-fosfono-2-sulfoethyl)-1-methylpyridiniumchlorid.

Příklad 11

Syntéza 2-(2-hydroxy-2,2-difosfonoethyl)-1,1-dimethylpiperidiniumjodidu



I. Syntéza sodné soli kyseliny [1-hydroxy-2-(2-pyridinyl)-ethyliden]-bisfosfonové

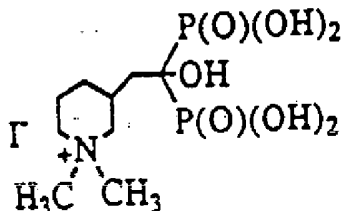
Kyselina [1-hydroxy-2-(2-pyridinyl)-ethyliden]-bisfosfonová (2,5 g, 0,0088 mmol), připravená způsobem popsáním v příkladu 5, část I, se přidá do 50 ml vody a pH se upraví na 6,0 pomocí 50 % NaOH. Tento roztok se umístí v Parrově hydrogenační nádobě o objemu 500 ml a přidá se asi 1 g 10 % Pd/C katalyzátoru. Parrova nádoba se vloží do Parrovy hydrogenační aparatury a natlakuje se vodíkem na 0,31 MPa. Po 4 hodinách se přidá další katalyzátor, tlak se znovu upraví na 0,31 MPa, reakce se ponechá probíhat přes noc. Roztok se zfiltruje přes celit, vytřepe se vodou a odpaří se za vzniku průhledné olejovité kapaliny. K této olejovité kapalině se přidá ethanol (30 ml) a směs se mírně refluxuje po dobu 48 hodin, čímž se olejovitá kapalina přemění na bílou práškovitou sraženinu. Ta se odfiltruje a promyje ethanolem.

II. Syntéza 2-(2-hydroxy-2,2-difosfonoethyl)-1,1-dimethylpiperidiniumjodidu

Sodná sůl kyseliny [1-hydroxy-2-(2-pyridinyl)-ethyliden]-bisfosfonové (3,5 mmol) se rozpustí ve směsi DMSO (10 ml) a vody (50 ml). K tomuto roztoku se přidá methyljodid (35,0 mmol) a roztok se zahřívá za refluxování pod atmosférou dusíku po dobu 3 dnů. Reakční směs se zkoncentruje za sníženého tlaku a kvarternizovaný produkt se přečistí rekrystalizací z vody a isopropanolu.

Příklad 12

Syntéza 3-[2,2-difosfonoethyl-2-hydroxyethyl]-1,1-dimethylpiperidiniumjodidu



I. Syntéza sodné soli kyseliny [1-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethylyden]-bisfosfonové

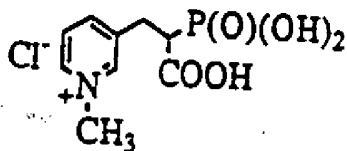
Kyselina [1-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethylyden]-bisfosfonová (2,0 g, 0,0071 mmol), připravená postupem popsáním v příkladu 3, část I, se přidá do 50 ml vody a pH se upraví na 6,0 pomocí 50 % NaOH. Tento roztok se umístí v Parrově hydrogenační nádobě o objemu 500 ml a přidá se asi 1 g 10 % Pd/C katalyzátoru. Parrova nádoba se vloží do Parrovy hydrogenační aparatury a natlakuje se vodíkem na 0,31 MPa. Po 4 hodinách se přidá další katalyzátor, tlak se znovu upraví na 0,31 MPa a reakce se ponechá probíhat přes noc. Roztok se zfiltruje přes celit, vytřepe se vodou a odpaří se za vzniku průhledné olejovité kapaliny. K této olejovité kapalině se přidá ethanol (30 ml) a směs se mírně refluxuje po dobu 48 hodin, čímž se olejovitá kapalina přemění na bílou práškovitou sraženinu. Ta se odfiltruje a promyje ethanolem.

II. Syntéza 3-[2,2-difosfonoethyl-2-hydroxyethyl]-1,1-dimethylpiperidiniumjodidu

Za použití v podstatě téhož postupu, který je popsán v příkladu 11, část II, se sodná sůl kyseliny [1-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethylyden]-bisfosfonové přemění na 3-[2,2-difosfonoethyl-2-hydroxyethyl]-1,1-dimethylpiperidiniumjodid.

Příklad 13

Syntéza 3-(2-karboxy-2-fosfonoethyl)-1-methylpyridiniumchloridu



Tato sloučenina je syntetizována dále popsaným způsobem:

I. Syntéza trimethyl-2-fosfono-3-(3-pyridyl)propanoátu

Pomalým přidáním 2,00 g NaH (60 % v minerálním oleji) k roztoku 8,09 ml (0,050 mol) trimethylfosfonoacetátu v 50 ml bezvodého DMSO, kterým se minimalizuje pění, se připraví roztok A. Reakční směs je slabě žlutý roztok. (Toto vše je prováděno při teplotě místnosti ve skleněném laboratorním nádobí vysušeném v sušárně v atmosféře dusíku).

Ke směsi 8,20 g (0,050 mol) hydrochloridu 3-pikolylychloridu v 50 ml bezvodého dimethylsulfoxidu se pod dusíkem pomalu (v průběhu 5 minut, aby se minimalizovalo pění) přidá 2,0 g (0,050 mol) NaH (60 % v minerálním oleji). Reakční směs se míchá po dobu 75 minut. K této reakční směsi se během 40 minut přidá roztok A. Získaný roztok se míchá při teplotě místnosti po dobu 18 hodin. Rozpouštědlo se odstraní odpařením za sníženého tlaku, čímž se získá lepkavá červenohnědá látka. Tato látka je smíšena s 100 ml nasyceného vodného roztoku NH_4Cl a extrahována 3 x 100 ml methylenchloridu. Extrakty se spojí, vysuší MgSO_4 a odpaří do sucha *in vacuo*, čímž se získá 11,3 g olejovité kapaliny. Po vyextrahování minerálního oleje z této kapaliny 3 x 100 ml hexanu se získá 9,6 g červenohnědé látky. Čištěním preparativní vysokotlakou chromatografií za použití acetonu jako mobilní fáze na koloně plněné silikagelem se získá 2,5 g žádaného produktu.

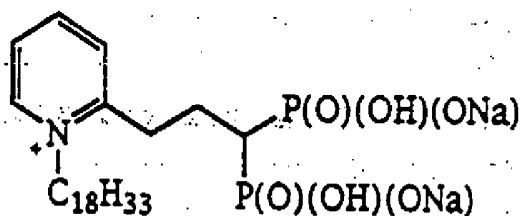
II. Syntéza 3-(2-karboxy-2-fosfonoethyl)-1-methylpyridiniumchloridu

Roztok 2,5 g (0,009 mmol) trimethyl-2-fosfono-3-(3-pyridyl)propanoátu a 2,25 ml (0,020 mol) methyljodidu v 5 ml suchého tetrahydrofuranu se míchá za teploty místnosti po dobu 18 hodin. Během této doby se vytvoří gumovitá hmota. Rozpuštědlo se slije, a tato hmota se promyje 2 x 10 ml suchého éteru.

Esterové skupiny se zhydrolyzují rozpuštěním této gumovité hmoty ve 25 ml 6n HCl a refluxováním takto získaného roztoku po dobu 3 hodin. Roztok se ochladí a extrahuje se 3 x 8 ml CHCl_3 , čímž se odstraní veškerý I_2 . Vodná vrstva se vysuší za vakua, čímž vznikne hnědá gumovitá hmota. Ta se rozpustí ve 20 až 25 ml horkého absolutního ethanolu. Roztok se ochladí a přidá se 10 až 15 ml suchého acetonu. Po míchání po dobu 14 hodin při teplotě místnosti se vytvoří pevná látka. Ta se odfiltruje, promyje acetonem a poté éterem, čímž se získá 2,0 g světle žluté pevné látky. Tato získaná látka se dále čistí mícháním s 10 ml bezvodého ethanolu, poté s 10 ml acetonu a poté éthetem. Získá se 1,82 g (výtěžek 71 %) 3-(2-karboxy-2-fosfonoethyl)-1-methylpyridiniumchloridu.

Příklad 14

Syntéza dvojsodné soli 3-(3,3-difosfonopropyl)-1-hexadecylpyridinia



I. Syntéza tetraetylésteru [3-(2-pyridinyl)propyliden]-bis-fosfonové kyseliny

Fenyllithium (79 ml, 1,96 M v éteru, 0,155 mol) ve 200 ml suchého benzenu se ochladí na 0°C a po kapkách se přidá 2-pikolin (12,3 g, 0,132 mol) v 50 ml benzenu. Reakční směs se ponechá zahřát na teplotu místnosti a míchá se přes noc. Za chlazení se přidá se 1N HCl (132 ml) a oddělí se vrstvy. pH vodné fáze se nastaví na 10 a provede se několik extrakcí ethylacetátem. Spojené extrakty se vysuší síranem sodným, zfiltrují se a odpaří se, čímž se získá 47,2 g tetraetylésteru [3-(2-pyridinyl)propyliden]-bis-fosfonové kyseliny. Získaný surový produkt se po částech chromatograficky čistí za použití mobilní fáze, kterou je 7 % MeOH/CHCl₃. Například se ve dvou částech chromatograficky čistí 13,2 g produktu a získá se 8,2 g přečištěného produktu.

II. Syntéza tetraethylesteru 3-(3,3-difosfonopropyl)-1-hexadecylpyridiniumjodidu

Tetraethylbisfosfonát připravený způsobem popsáným v části I (8,2 g, 20,9 mmol) se smísí s 50 ml acetonitrilu. Přidá se jodhexadekan (22 g, 62,5 mmol) a směs se refluxuje po dobu tří dnů. Rozpouštědla se odpaří a směs se umístí na vrstvu silikagelu o tloušťce 25,4 cm, která se potom promývá 5 % MeOH/CHCl₃. Přebytečný jodhexadekan se vymývá v prvních třech frakcích. Produkt je izolován v několika frakcích. Prvé tři frakce se spojí, čímž se získá 5,3 g produktu a spojením následujících 8 frakcí se získá 7,8 g, takže celkové množství získaného produktu je 13,1 g.

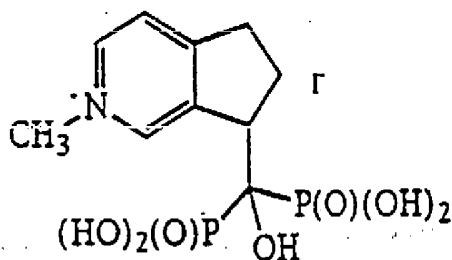
III. Syntéza dvojsodné soli 3-(3,3-difosfonopropyl)-1-hexadecylpyridiniumjodidu

Tetraethylester (7,8 g, 10,5 mmol) se refluxuje v 75 ml 6N HCl po dobu 2 dnů. Reakční směs se ochladí a extrahuje se ethylacetátem. Vodná fáze se odpaří, přidá se methanol a roztok se znovu odpaří, čímž se získá 5,4 g produktu. Přidáním 1N hydroxidu sodného (17 ml) se nastaví pH na 7. Lyofilizací

roztoku se získá 5,6 g 3-(3,3-difosfonopropyl)-1-hexadecylpyridiniumjodidu (79 %) ve formě přibližně dvojsodné soli.

Příklad 15

Syntéza (7-difosfonoxydroxymethyl)-2-methyl-2-pyridiniumjodidu



I. Syntéza N-(2,2-diethoxyethyl)-N-[(3-methoxyfenyl)methyl]-4-methylbenzensulfonamidu

m-Anisaldehyd (112 g, 0,82 mmol) a diethylacetal aminoacetaldehydu (115 g, 0,86 mmol) v benzenu (2,6 l) se refluxují v dusíkové atmosféře po dobu 3 hodin. Poté se za sníženého tlaku odpaří asi 1,8 l benzenu. Zbývající roztok se umístí v Parrově hydrogenační nádobě a hydrogenuje se za teploty místnosti, dokud nezreaguje teoretické množství vodíku. Roztok se potom zfiltruje přes celit a filtrát se zkoncentruje za sníženého tlaku. Získaná olejovitá kapalina rozpustí v pyridinu (1 l) a k tomuto roztoku se po kapkách přidá p-methoxybenzensulfonylchlorid (172 g, 0,90 mol) v pyridinu (600 ml). Reakční směs se ponechá míchat po dobu 3 dnů při teplotě místnosti a potom se za sníženého tlaku zkoncentruje. Zbytek se nalije do vody s ledem a míchá se při 0 °C po dobu 1 hodiny. Vodná směs se extrahuje diethyléterem (6 x 500 ml). Spojené organické extrakty se vytřepou nasyceným roztokem NaCl, vysuší síranem hořečnatým, zfiltrují a zkoncentrují za sníženého tlaku, čímž se získá produkt (312 g) ve formě žlutého oleje s výtěžkem 93 %.

II. Syntéza 7-methoxyisochinolinu

Do dvoulitrové varné baňky s magnetickým míchadlem, zpětným chladičem a přívodem dusíku se přidá N-(2,2-diethoxyethyl)-N-[(3-methoxyfenyl)methyl]-4-methylbenzensulfonamid (75 g, 0,184 mol), 1,0 l dioxanu a 200 ml 6n HCl. Vzniklá kašovitá směs se pod dusíkem zahřívá za refluxování po dobu 18 hodin. Reakční směs se pak pomalu vlije do 1 litru vody a míchá se dalších 30 minut a poté se extrahuje étherem (2 x 500 ml). pH vodné vrstvy se přidavkem ammonimhydroxidu upraví na 8 a produkt se extrahuje dichlormethanem. Spojené organické extrakty se suší síranem hořečnatým, filtrují a odpařují, čímž se získá 30 g olejovité kapaliny. Získaný surový produkt se chromatograficky čistí za použití mobilní fáze, tvořené 12,0 % roztokem acetonu v dichlormethanu, čímž se získá konečný produkt (19,7 g) s výtěžkem 67 %.

III. Syntéza 7-hydroxyisochinolinu

Do dvoulitrové trojhrdlé varné baňky, opatřené magnetickým míchadlem a dávkovací nálevkou, se přidá 19,7 g (0,124 mol) 7-methoxyisochinolinu a 800 ml suchého dichlormethanu. Tento roztok se v lázni aceton/suchý led za míchání ochladí na -75°C a při udržování teploty na -75°C se do něj po kapkách přidá 628 ml (0,628 mol) 1,0m roztoku bromidu boritého v dichlormethanu. Poté se získaná kašovitá suspenze míchá po dobu 18 hodin, přičemž se teplota ponechá stoupnout na teplotu místnosti. Reakční směs v podobě kašovité suspenze se nalije do 1 litru vody s ledem a míchá se po dobu jedné hodiny. Oddělí se kapalně vrstvy, původně kyselá vodná vrstva se zneutralizuje (pH 7) pomocí 1n NaOH. Vysráží se žlutá pevná látka, která se odfiltruje a poté se na vzduchu vysuší, čímž se získá pevná látka žluté barvy s výtěžkem 81 %.

IV. Syntéza 7-hydroxy-6-nitroisochinolinu

Do 300 ml varné baňky se přidá 14,5 g (0,1 mol) 7-hydroxyisochinolinu a 100 ml zahřátého sulfolanu. Do vzniklé kašovité suspenze se za míchání a chlazení ledem přidá po dávkách 18,6 g (0,14 mol) nitroniumtetrafluoroborátu. Míchání se

provádí podobu 3 hodin. Reakce je poté ukončena přidáním 100 ml methanolu, reakční směs odpaří do sucha a odparek se dvakrát rozetře s éterem, čímž vypadne tmavá látka (19,0 g, 100 %).

V. Syntéza hydrochloridu 8-amino-7-hydroxyisochinolinu

Do hydrogenační nádoby se nadávkuje 7-hydroxy-8-nitroisochinolinu (28,5 g, 0,15 mol), 5 % Pd na uhlíkovém nosiči (6,0 g) a ethanol (725 ml). Provádí se hydrogenace získané kašovité směsi (0,275 MPa) tak dlouho, až nedochází ke spotřebování dalšího vodíku. Reakční směs se poté filtruje přes celit a filtrát se zkoncentruje za sníženého tlaku. Zbytek se rozpustí v methanolu. Po přidání roztoku HCl v éteru dojde k vysrážení produktu jako hydrochloridu (19 g) s výtěžkem 65 %.

VI. Syntéza 7-hydroxy-8-isochinolindiazoniumchloridu

K hydrochloridu 8-amino-7-hydroxyisochinolinu (4,94 g, 0,025 mol) v ethanolickém roztoku chlorovodíku se při 0 °C po kapkách přidává roztok terc.-butylesteru kyseliny dusité (17,46 ml), ethanol (790 ml) a voda (58 ml). Po ukončení přidávání se roztok míchá po další dvě hodiny při 0 °C. Produkt se z reakční směsi vysráží přidáním diethyléteru (2 l). Produkt se oddělí filtrací a promyje diethyléterem, čímž se získá žádaná látka (2,6 g) s 50 % výtěžkem.

VII. Syntéza methylesteru 2-pyridin-7-karboxylové kyseliny

7-Hydroxy-8-isochinolindiazoniumchlorid (0,50 g, 2,4 mmol) a hydrogenuhlíčan sodný (302 mg, 3,6 mmol) v bezvodém methanolu (650 ml) se při 0 °C ozařují 275-wattovou žárovkou po dobu 3 hodin. Reakční směs se za sníženého tlaku odpaří do sucha. Získaný surový produkt se rozpustí ve vodě a roztok se vytřepává methylenchloridem. Spojené organické vrstvy se suší síranem hořečnatým, filtrují a zkoncentrují za sníženého tlaku, čímž se jako produkt získá oranžová pevná látka (210 mg) v 50 % výtěžku.

VIII. Syntéza methylesteru dihydro-2-pyridin-7-karboxylové kyseliny

Do hydrogenační nádoby se naplní methylester 2-pyridin-7-karboxylové kyseliny (0,8 g, 4,57 mmol) 5 % Pd na uhlíkovém nosiči (2,0 g) a methanol (125 ml). Provádí se hydrogenace získané kašovitě směsi (0,275 MPa) tak dlouho, až nedochází ke spotřebování dalšího vodíku. Reakční směs se poté filtruje přes celit a filtrát se odpaří se za sníženého tlaku do sucha, čímž se získá uvedený produkt (430 mg) s výtěžkem 53 %.

IX. Syntéza hydrochloridu dihydro-2-pyridin-7-karboxylové kyseliny

Methylester dihydro-2-pyridin-7-karboxylové kyseliny (0,53 g, 3,0 mmol) se po dobu 2,5 hodin zahřívá na 58 °C v 1n NaOH (3,1 ml) a methanolu (30 ml). Roztok se za sníženého tlaku odpaří do sucha a získaný odparek se míchá v ethanolickém roztoku HCl, aby se vysrážel produkt. Produkt se poté oddělí filtrací.

X. Syntéza kyseliny [1-hydroxy-(dihydro-2-pyrid-7-yl)methylen]-bisfosfonové

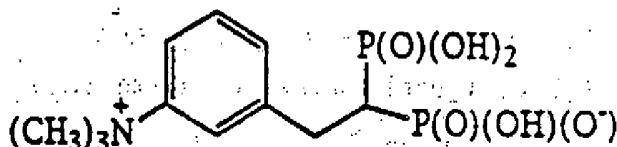
Ke chloridu fosforitému (1,19 g, 8,63 mmol) se přidá suspenze hydrochloridu dihydro-2-pyridin-7-karboxylové kyseliny (0,54 g, 2,88 mmol), kyselina fosforitá (708 mg, 8,63 mmol) a chlorbenzen (10 ml). Reakční směs se míchá a zahřívá na 105 °C po dobu 4 hodin. Reakční směs se potom ochladí na teplotu místnosti a chlorbenzen se zdekantuje. Ke zbytku se přidá HCl (10 ml) a směs se zahřívá přes noc při refluxování. Reakční směs se potom zkoncentruje odpařením a rozetře v acetonu, čímž se získá žádaný produkt (107 mg) v dobré čistotě.

XI. Syntéza (7-difosfonoxydroxymethyl)-2-methyl-2-pyridiniumjodidu

Za použití v podstatě stejného postupu, jako je postup popsáný v příkladu 3, část II, se kyselina [1-hydroxy-(dihydro-2-pyrid-7-yl)methylen]-bisfosfonová převede na (7-difosfonoxydroxymethyl)-2-methyl-2-pyridiniumjodid.

Příklad 16

Syntéza vnitřní soli 3-(2,2-difosfonoethyl)-N,N,N-trimethylbenzaminiumhydroxidu



3-(2,2-difosfonoethyl)-fenyl-trimethylamoniová vnitřní sůl byla připravena dále popsaným způsobem:

I. Syntéza tetraethylesteru 2-(3-nitrofenylethyliden)-bisfosfonové kyseliny

Do žiháním vysušené varné baňky o objemu 50 ml se v dusíkové atmosféře přidá 1,12 g v pentanu promytého hydridu draselného (35 % v oleji, 10,59 mmol). Přidá se suchý toluen (10 ml) a suspenze se ochladí na 0 °C. Po kapkách se přidá tetraethylmethylen-difosfonát (3,31 g, 9,63 mmol) a poté se reakční směs míchá při teplotě místnosti po dobu 1 hodiny. V 100 ml baňce se v 10 ml toluenu rozpustí 3-nitrobenzylbromid (2,09 g, 9,63 mmol), do baňky se přidá aniontový roztok a ponechá se míchat přes noc při teplotě místnosti. Reakční směs se zfiltruje přes celit a poté se zkoncentruje za sníženého tlaku. Surový odparek se čistí pomocí kapalinové chromatografie, čímž se získá tetraethylester 2-(3-nitrofenylethyliden)-bisfosfonové kyseliny

II. Syntéza 2-(3-nitrofenylethyliden)-bisfosfonové kyseliny

Tetraethylester 2-(3-nitrofenylethyliden)-bisfosfonové kyseliny se rozpustí v ethanolu (50 ml) a do tohoto roztoku se přidá 10 % paladium na uhlíkovém nosiči (0,50 g). Reakční směs se v Parrově hydrogenační nádobě za tlaku (0,275 MPa) třepe po dobu

2 hodin, až ustane pohlcování vodíku. Reakční směs se zfiltruje přes celit. Celit se promyje ethanolem, filtrát a ethanol použitý k promývání se spojí a zkoncentrují za sníženého tlaku. Odparek se rozpustí v chloroformu, a poté se izoluje získaný adukt ve formě hydrochloridu extrakcí do 6n HCl. Vodná vrstva, obsahující aminolátku jako tetraethylester se refluxováním zahřívá pod dusíkem po dobu 12 hodin. Reakční směs se ochladí, smísí se s aktivním uhlím a filtruje se přes celit. Filtrát se odpaří za sníženého tlaku, čímž se získá uvedená bisfosfonová kyselina.

III. Syntéza 3-(2,2-difosfonoethyl)-fenyl-trimethylamoniové vnitřní soli

2-(3-Nitrofenylethyliden)-bisfosfonová kyselina se rozpustí ve vodě (10 ml) a v ethanolu (2 ml). K tomuto roztoku se v přebytku přidá jodmethan a reakční směs se zahřívá refluxováním pod dusíkovou atmosférou po dobu 48 hodin. Reakční směs se ochladí a zkoncentruje za sníženého tlaku. Surový odparek se rekrystalizuje z vody a ethanolu, čímž se získá benzaminiová sůl jako bílá látka.

Příklad 17

Schenkův model

U získaných látek byla *in vitro* zkoumána inhibice resorpce kostí a inhibice mineralizace pomocí systému modelových pokusů na zvířatech, který je v oblasti kostního metabolismu znám jako Schenkův model. Základní principy tohoto systému modelových pokusů jsou popsány v pracích Shinoda a j.: *Calcif. Tissue Int.*, 35, 87-99 (1983) a Schenk A j. *Calcif. Tissue Int.*, 11, 196-214 (1973), které jsou zde uvedeny jako odkazy.

Materiály a metody

Zvířata

Dosud neodstavení 17-ti denní samci krysy Sprague Dawley (chovné laboratoře Charles River) o hmotnosti 30 g byly dodány s jejich matkami a byli společně s nimi umístěni v plastických klecích. Ve věku 19 dní byla mláďata, živená krmivem pro krysy Rat Chow a vodu *ad libitum*, náhodným způsobem rozdělena do zkušebních a kontrolních skupin, přičemž v každé skupině bylo několik zvířat. V prvním a v sedmém dnu pokusu dostala zvířata intraperitoneální ("i.p.") injekci přípravku Calcein (1 % roztok ve 0,9 % roztoku chloridu sodného v množství 0,2 ml/100 g tělesné hmotnosti). Ve čtvrtém dnu pokusu byl zvířatům intraperitoneálně aplikován hydrochlorid tetracyklinu (1 % roztok ve 0,9 % roztoku chloridu sodného v množství 0,2 ml/100 g tělesné hmotnosti). Tyto látky slouží k aktivnímu značkování mineralizace kostí a chrupavek.

Roztoky podávaných látek a způsob jejich dávkování

Všechny roztoky byly připravovány pro subkutánní injekce v 0,9 % roztoku chloridu sodného a jejich pH bylo nastaveno na 7,4 za použití NaOH nebo HCl. Výpočet dávky je prováděn na základě hmotnosti (s ohledem na molekulovou hmotnost a hydrataci) aktivního materiálu v mg/kg (tělesné hmotnosti), která odpovídá příslušné hodnotě mg P/kg. Koncentrace jsou založeny na dávkování 0,2 ml/100 g tělesné hmotnosti. Typické dávkování všech látek bylo 0,01, 0,1, 1,0 a 10 mg P/kg/den po dobu 7 dní. Látky, které vykazovaly aktivitu při 0,1 mg P/kg /den byly poté testovány v klesající logaritmické řadě až do koncentrace 0,001 mg P/kg/den. Každý den byly prováděny úpravy dávkování odpovídající změnám tělesné hmotnosti.

Nekropsie, zpracování tkání a histomorfometrie

V osmém dni od počátku dávkování byla všechna zvířata usmrcena intraperitoneální injekcí vysoké dávky pentobarbitalu. Byly vypreparovány holenní kosti a dány do 70 % ethanolu. Jedna holenní kost byla dehydratována pomocí ethanolových roztoků s postupně rostoucí koncentrací a zalita do methylnmethakrylátu způsobem popsáným v publikaci Schenk, *Methods of Calcified Tissue Preparation* (editor G.R. Dickson, Elsevier Science Publ., Nizozemí, 1984), která je zde uvedena jako odkaz. Byly pořízeny podélné řezy holenní kosti v oblasti metafýzy. Vzorky byly na povrchu vybarveny pomocí dusičnanu stříbrného a fixovány na podložních sklech pro vyhodnocení pomocí přístroje Quantimet Image Analyzer (Cambridge Instruments, Inc.) za použití viditelného a ultrafialového záření. Byl měřen obsah kostní trámčiny v oblasti mezi fluorescenční značkou a růstovou destičkou, vyjádřený jako procento celkové plochy (kost + kostní dřev). Hodnota šířky epifyzeální růstové destičky byla získána jako průměr 10 měření ve stejně velkých oblastech napříč řezem.

Statistické vyhodnocení naměřených hodnot bylo prováděno za užití parametrické a neparametrické analýzy čtverce směrodatné odchylky a pomocí Wilcoxonova testu součtu řad, aby bylo možno stanovit statisticky významný efekt ve srovnání s kontrolními zvířaty. Schenkův model poskytuje údaje o inhibici resorpce kostí *in vivo*.

Příklad 18

Arthritida vyvolaná pomocnou látkou

Existují různé uměle vyvolané typy arthritidy pro pokusy na zvířatech, z nichž jedním je arthritida vyvolaná pomocí *Mycobacterium butyricum*. Tento model v mnoha ohledech napodobuje rheumatoidní arthritidu u lidí (otékání kloubů spojené s vytvářením panusu a buněčnou infiltrací do kloubní dutiny, resorpcí kostí a uvolňování chemotaktických faktorů

a lysosomálních složek do kloubní dutiny) (1,2). Řada profylaktických a terapeutických studií prokázala možnost použití protizánětlivých léčiv a difosfonátů při léčení artritidy (5,6).

Literatura:

1. Pearson C., Wood F., Studies of Polyarthritis and Other Lesions Induced by Injection of Mycobacterial Adjuvant 1. General Clinical and Pathological Characteristics of Some Modifying Factors, *Arth. Rheum.* 2, 440-459 (1959)
2. Blacman A., Burns J.W., Framer J.B., Radziwonik H., Westwick J., An X-ray Analysis of Adjuvant Arthritis in the Rat. The Effect of Prednisole and Indomethacin, *Agents and Actions* 7, 145-151 (1977)
3. Winter C.A., Nuss G.W., Treatment of Adjuvant Arthritis in Rats with Anti-inflammatory Drugs, *Arth. Rheum.*, 9, 394-404 (1966)
4. Winder C.W., Lembke L.A., Stephens M.D., Comparative Bioassay of Drugs in Adjuvant-Induced Arthritis in Rats: Flufenamic Acid, Mefenamic Acid, and Phenylbutazone, *Arth. Rheum.* 12, 472-482 (1969)
5. Francis M.D., Floram L., King W.R., The Effects of Disodium Ethane-1-Hydroxy-1-Diphosphonate on Adjuvant Induced Arthritis in Rats, *Calcif. Tiss. Res.* 9, 109-121 (1972)
6. Flora L., Comparative Antiinflammatory and Bone Protective Effects of Two Diphosphonates in Adjuvant Arthritis, *Arth. Rheum.*, 22, 340-346 (1979)

Arthritida vyvolaná pomocnou látkou je těžký zánět pojivové tkáně a synoviální blány, vyvolaný u krysích samců (druhu Sprague Dawley nebo Lewis strain) jednorázovým subkutánním (s.c.) injikováním *Mycobacterium butyricum* (8 mg/1) v minerálním oleji v pokusném dnu 0. Zkoumané látky jsou podávány buď perorálně (p.o.) nebo parenterálně a jejich vliv může být testován buď způsobem odpovídajícím preventivnímu užití (počínaje dnem 0), nebo užití terapeutickému (počínaje dnem 9, 10 nebo 14). Antiarthritická aktivita může být měřena jako

snížení objemu tlapy zvířete, snížení poklesu tělesné hmotnosti, resorpci kosti nebo reaktivní tvorby nové kostní tkáně na základě srovnání s kontrolní skupinou zvířat, kterým je injikován fyziologický roztok. Podávání látky může být přerušeno a může být zkoumán průběh "vzplanutí" (rychlý vzestup zánětlivé reakce), který ukazuje, do jaké míry je daná látka schopna udržovat svoji účinnost.

Materiály a metody

A. Zvířata

Použitými zvířaty byly Lewisovy krysy (LEW). Po dodání byla jednotlivým krysám přidělena čísla pomocí počítačem generovaných náhodných čísel a zvířata byla umístěna do individuálních klecí navzájem oddělených pletivem. Krmivo a voda byly zvířatům během celé studie podávány *ad libitum*. Péče o zvířata byla prováděna podle platných federálních a státních předpisů. Krysy byly identifikovány čísly umístěnými na čelní straně klece a na hřbetě každé krysy.

B. Uspořádání pokusu

Ve dnu 1 pokusu byly u všech krys změřeny tělesné hmotnosti (BW) a objemy zadních tlap [(PV), měřeny pomocí metody založené na vytlačování rtuti, za užití měření tlaku registrovaného pomocí počítače]. Ve dnu 0 pokusu se vyvolá arthritida pomocí MFA [*Mycobacterium butyricum* (Mb) v oleji, 4,4 mg/kg] tak, že se krysy anestežují a je jim v aseptických podmínkách injikována jedna s.c. dávka MFA na spodní části ocasu.

Objemy tlap a tělesné hmotnosti jsou poté měřeny v různých dnech, obvykle dvakrát týdně. Při uspořádání pokusu, odpovídajícím zkoumání preventivního použití, jsou krysy náhodně rozděleny do skupin po 8-10, podávání zkoumané látky počíná ve dni 0 a pokračuje každodenně až do konce pokusu. Při uspořádání pokusu, odpovídajícím zkoumání léčivých účinků, jsou krysy rozděleny do skupin po 8-10 podle jejich PV ve dni 10. Podávání zkoumané látky počíná ve dni 10 a pokračuje každodenně až do konce pokusu. V obou uspořádáních jsou zvířata nejpozději

počínaje dnem 10 umístěna do krabicovitých klecí s hlubokou podestýlkou.

C. Roztoky zkoumaných látek

Látky, které nejsou náchylné oxidaci

Látky se naváží na kalibrovaných váhách a poté smísí s destilovanou vodou v odměrné baňce. pH roztoku se nastaví na 7,4 pomocí 0,1n NaOH. Potom se roztok zfiltruje pomocí 0,45 μ m sterilního filtru do sterilní zásobní láhve. Pokud roztok není používán, skladuje se v chladničce.

Látky, které jsou náchylné oxidaci

Látky se naváží na kalibrovaných váhách a poté smísí s destilovanou vodou zbavenou kyslíku v odměrné baňce. Roztok se zfiltruje pomocí 0,45 μ m sterilního filtru do sterilní zásobní láhve. Pokud roztok není používán, skladuje se v chladničce.

Každý den se určité množství roztoku oddělí ze zásobního roztoku, nalije se do malé kalibrované kádinky a pH se nastaví podle předem provedeného výpočtu. Tento roztok může být v případě potřeby dále ředěn (vodou zbavenou kyslíku).

Výpočty, týkající se roztoků zkoumaných látek, se provádějí na základě jejich molekulové hmotnosti, čistoty, množství vypočteného z mg/kg (tělesné hmotnosti) a požadované konečné koncentrace v mg P/kg. Objem roztoku injikovaného krysám je 0,1 ml/100 g tělesné hmotnosti subkutánně, přičemž se roztok injikuje každý den do jiného místa tříselného záhybu zvířete, nebo se podává perorálně 1 ml/200 g tělesné hmotnosti pomocí zahnuté dávkovací trubice z nerezové oceli. Korekce dávek na základě změn tělesné hmotnosti se provádějí jednou za týden.

D. Radiografie, nekropsie a uchovávání tkání.

Na konci pokusu jsou krysy usmrceny intraperitoneální aplikací 1 ml přípravku Socomb^R. Bezprostředně po tom je pomocí rentgenografické jednotky Torrox 120D zhotoven při MA=5, ISUP=50 a čase rovném 60 sec. radiograf na film Kodak pro použití v lékařství. Zadní končetiny každé krysy se oddělí

a přechovávají se v 10 % pufovaném formaldehydu spolu s částí jater, ledvin, sleziny a brzlíku. Tibiotarzální klouby se dekalifikují ve 4 % EDTA o pH 7,4 a jejich preparace se provádí obvyklým způsobem v parafinových blocích a H+E barvivem. Orgány jsou rovněž preparovány v parafinových blocích a barveny H+E.

U histologických řezů se kvalitativně vyhodnocují léze kostní tkáně a měkkých tkání pomocí světelné mikroskopie. Resorpce kostí (bone resorption BR) byla na radiografických snímcích hodnocena na 6 anatomických místech kostní trámčiny u každé zadní končetiny a na 4 místech každé přední končetiny stupni 0-3, což pro všechny 4 končetiny poskytuje srovnání v rámci stupnice 0-60. Reaktivní tvorba nové kostní tkáně (reactive new bone formation RNB) byla na radiografických snímcích hodnocena pro povrch okraje a střed holenní kosti stupni 0-3, a poté pro všechna dříve uvedená místa stupni 0-2, což poskytuje srovnání v rámci stupnice 0-44.

E. Statistická analýza

Analýza naměřených hodnot objemu tlapy, resorpce kostí a reaktivní tvorby nové kostní tkáně byla provedena pomocí Studentova t-testu a jednosměrné analýzy čtverce směrodatné odchylky. Rozdíly byly považovány za významné při $p=0,05$ nebo méně.

Tento model poskytuje údaje zjištěné *in vivo*, které jsou mírou účinnosti antiarthritických sloučenin, hodnocené na základě otoku tlapy, resorpce kostí a reaktivní tvorby nové kostní tkáně ve srovnání se zvířaty, kterým byl místo těchto sloučenin injikován fyziologický roztok.

Příklad 19

Byly připraveny kapsle o tomto složení:

	obsah složky v kapsli (mg)
aktivní látka:	
3-(2,2-difosfonoethyl-1-(2-mer- kaptoethyl) pyridiniumchlorid	350,0
pomocné látky:	
laktóza	90,0
mikrokrystalická celulóza	60,0
stearan hořečnatý	1,0

Kapsle se shora uvedeným složením byly připraveny běžnými dále popsányi metodami:

Aktivní složka se mísí s mikrokrystalickou celulórou v dvouplášťovém mísiči po dobu přibližně deseti minut.

Vzniklá směs prochází kladívkovým mlýnem se sítím 80 mesh.

Směs je spolu s laktózou vracena zpět do dvouplášťového mísiče a je poté míchána po dobu přibližně patnáct minut.

Dále se přidá stearan hořečnatý a míchá se dalších pět minut. Získaná směs se poté stlačuje pomocí pístového zařízení na plnění kapslí.

Aktivní látka v kapsli, připravené shora popsáným postupem, může být nahrazena kteroukoliv aktivní látkou připravenou podle příkladů 1 až 13 a podle příkladu 15.

Příklad 20

Byly připraveny tablety o tomto složení:

	obsah složky v tabletě (mg)
aktivní látka:	
dvojsodná sůl 3-(2-hydroxy-2,2-difosfonoethyl)-1-methylpyridiniumjodidu	700,0
pomocné látky:	
laktóza (sušená rozprašováním)	200,0
škrob (1500)	100,0
stearan hořečnatý	25,0

Tablety se shora uvedeným složením byly připraveny běžnými dále popsanými metodami:

Aktivní složka se mele v kulovém mlýně po dobu přibližně třicet minut. Rozemletá aktivní složka se poté po dobu přibližně 20 minut mísí ve dvoumíchadlovém mísiči s laktózou sušenou rozprašováním.

Ke směsi se přidá škrob a mísí se dalších patnáct minut. Směs se lisuje do tablet pomocí běžného lisu na tablety.

Aktivní látka v tabletě, připravené shora popsaným postupem může být nahrazena kteroukoliv aktivní látkou, připravenou podle příkladů 1 až 13 a podle příkladu 15.

Příklad 21

Injikovatelné roztoky se připravují obvyklými způsoby za použití 10,0 ml fyziologického roztoku a množství vnitřní soli 3-(2-hydroxy-2,2-difosfonoethyl)-1-methylpyridiniumhydroxidu, odpovídající 7,0 mg P s pH upraveným na 7,4.

Po čtyřech injekcích v jednodenních intervalech nastal u pacientů o tělesné hmotnosti asi 70 kg znatelný ústup hypokalcinémie, způsobené zhoubným bujením.

K přípravě shora uvedených roztoků pro aplikaci formou

injekcí může být použita kterákoliv látka, připravená postupy popsanými ve shora uvedených příkladech 1 až 6.

Příklad 22

V dále uvedené tabulce je typické složení zubní pasty podle tohoto vynálezu.

složka	hmot. %
dvojsodná sůl 3-(3,3-difosfonopropyl)- -1-hexadecylpyridinia	2,0
sorbit	33,0
sacharin	0,46
silika	22
NaF	0,243
glycerol	9
NaOH (50 % roztok)	0,2
Carbopol	0,2
Keltrol	0,6
Ti ₂ O	0,5
sodná sůl alkylsulfátu (28 % roztok)	0,2
polyethylénglykol PEG 6	3
barvivo FD&C Blue #1 (1 % roztok)	0,05
chuťová přísada	1,1
voda	q.s.

Nejdříve se smísí TiO₂, silika, karbopol a přírodní guma (Keltrol), což jsou vesměs pevné látky, a vzniklá směs se ponechá stát. Poté se rozpustí aktivní složka (2 % pyridiniumdifosfonátu) ve vodě a pH se upraví na hodnotu přibližně 7. Potom se v této vodné směsi rozpustí NaF, sorbit, sacharin, glycerol, PEG 6, a barvivo FD&C Blue #1 (1 % roztok). Dále se do této vodné směsi přidá sodná sůl alkylsulfátu (28 % roztok), NaOH a nakonec chuťová přísada. Potom se přidá směs pevných látek a zabezpečí se pečlivé a dostatečné promíchání

pasty (teplota nemá přesahovat 65 °C) a rozpuštění karbopolu a přírodní gummy. Zkontroluje se konečná hodnota pH a pokud je nutno, upraví se na hodnotu pH = 7. (Provádí se tak, že se směs této zubní pasty rozmíchá s vodou v poměru 1:4 a měří se pH zdekantované kapaliny).

Příklad 23

Dále je uveden příklad typické ústní vody podle tohoto vynálezu.

složka	hmot. %
dvojsodná sůl 3-(3,3-difosfonopropyl)- -1-hexadecylpyridinia	0,1
EtOH	16,25
povrchvě aktivní látka (TWEEN 80)	0,12
glycerol	10
sacharin	0,06
aroma	0,041
modré barvivo FD&C Blue #1 (1 % roztok)	0,022
žluté barvivo FD&C Yellow #5 (1 % roztok)	0,018
benzoan sodný	0,054
voda	q.s.

Nejdříve se rozpustí aktivní látka (na roztok o koncentraci asi 0,5 %) a pH se pomocí NaOH nastaví na hodnotu 7. Poté se přidá EtOH, glycerol, sacharin, žluté barvivo FD&C Yellow #5, benzoová kyselina a benzoan sodný. Aromatizující přísada se rozpustí v povrchově aktivní látce a tato směs se přidá do shora uvedených složek. Změří se pH, a pokud je to nutné, provede se jeho úprava.

Příklad 24

Muž kavkazské národnosti o tělesné hmotnosti asi 92 kg a stáří 27 let trpěl mírnými až prudkými bolestmi a občasným otokem pravého kolena. Po asi jednom roce stálých potíží navštívil lékaře, který stanovil jako diagnózu osteoarthritis pravého kolene, což bylo následovně potvrzeno rentgenografickou diagnózou.

Po určitém období léčení pomocí různých nespecifických léčiv včetně aspirinu, naprosenu a ketoprofenu, při kterém nastávalo zlepšení, se uvedené symptomy jeho onemocnění znovu začaly projevovat, a jeho stav se horšil. Proto se znovu obrátil na svého lékaře, který mu předepsal užívání tablet o složení popsáném v příkladu 20, 2x denně dvě hodiny před jídlem nebo dvě hodiny po jídle po dobu tří měsíců. Po tříměsíční terapii se bolesti a otok, projevující se zvláště při dlouhé chůzi, značně zmírnily. Po ukončení tříměsíčního užívání dvou tablet denně bylo prováděno trvalé léčení s polovičními dávkami (t.j. jedna tableta denně).

Příklad 25

Černoška o tělesné hmotnosti asi 65 kg a stáří 55 let si stěžovala na otoky prstních kloubů obou rukou při částečné ztrátě síly a pohyblivosti prstů na obou rukou. Vizualním a rentgenografickým vyšetřením a pomocí různých odpovídajících klinických testů, prováděných Americkou rheumatologickou asociací (American Rheumatological Association - ARA) bylo zjištěno, že trpí rheumatoidní arthritidou.

Po neúspěšné léčbě pomocí analgetik a protizánětlivých léků jí její lékař předepsal tablety připravené postupem podle příkladu 20, dvakrát denně dvě hodiny před jídlem a po jídle po dobu čtyř měsíců. Po měsíci léčení se výrazným způsobem zmírnily její symptomy svědění kloubů na prstech a rozsah pohyblivosti jejich prstů se výrazně zvýšil. V léčbě bylo pokračováno po zbytek těchto čtyř měsíců, poté byla lékařem předepsána léčba

touto dávkou léčiv po dobu dalších dvou měsíců.

Příklad 26

Dvanáctiletá dívka španělského původu o tělesné hmotnosti asi 37 kg navštívila lékaře v důsledku idiopatické juvenilní rheumatoidní arthritidy. Symptomem tohoto onemocnění byl m.j. výrazný zánět různých kloubů komplikovaný horečkou a bolestmi, což svědčilo o rychlé a patologické degeneraci funkce kloubů.

Její lékař ji předal do léčení reumatologovi, který okamžitě předepsal intenzivní léčení i.v. aplikací roztoku, jehož příprava je popsána v příkladu 21, a sice jednu dvouhodinovou infuzi denně po dobu tří dnů. Po ukončení léčby těmito infuzemi předepsal lékař tablety připravené způsobem popsaným v příkladu 20 po dobu dvou měsíců, během kterých nastalo výrazné zlepšení mobility a snížení bolestí. Po dobu dalších dvou měsíců byla dávka snížena na 3/4 dávky původní předepsáním 3 tablet během dvou dnů, t.j. střídavě v jednom dnu 2 tablet a ve druhém dnu 1 tablety. Na konci tohoto režimu dávkování bylo dávkování opět sníženo o 1/4 původní dávky, užíváním jedné kapsle, připravené způsobem popsaným v příkladu 19, v jednom dnu po dobu dalších čtyř měsíců.

Příklad 27

Sedmnáctiletý chlapec kavkazské národnosti se podrobil preventivní prohlídce u zubního lékaře po pěti letech. Vizuální prohlídka pacientovy ústní dutiny ukázala tvorbu plaku a zubního kamene na vnitřních stranách dolních řezáků a na zadních stranách horních stoliček. Tento plak a zubní kámen se nepodařilo odstranit běžným čištěním mechanickými prostředky. Zubní lékař musel vypláchnout ústní dutinu pacienta 15 ml roztoku dvojsodné soli 3-(3,3-difosfonopropyl)-1-hexadecylpyridinia o koncentraci 0,1 %, připraveného postupem popsaným v příkladu 23 po dobu 1 minuty. Poté byly plak a zubní kámen

snadno mechanicky odstraněny. Zubní lékař potom předepsal preventivní léčebný postup, spočívající v čištění zubů zubní pastou obsahující dvojsodnou sůl 3-(3,3-difosfonopropyl)-1-hexadecylpyridinia, připravenou způsobem popsáným v příkladu 22 po dobu tří měsíců jednou denně tři minuty. Na konci tohoto období byly potíže s plakem a se zubním kamenem u tohoto pacienta odstraněny. Pacient mohl dále používat běžnou zubní pastu a zubní lékař mu přepsal léčebný režim proti vytváření plaku a zubního kamene; spočívající ve vyplachování ústní dutiny jednou denně 0,1 % roztokem dvojsodné soli 3-(3,3-difosfonopropyl)-1-hexadecylpyridinia.

Příklad 28

Šedesátiletá černoška, trpící "bolestivým" zánětem dásní, navštívila poprvé po deseti letech zubního lékaře. Vizuální prohlídka její ústní dutiny ukázala silnou tvorbu plaku a zubního kamene podél v oblasti poblíž dásní. Pokus mechanicky odstranit plak a zubní kámen se ukázal být pro pacientku velmi bolestivý. Zubní lékař musel třikrát vypláchnout ústní dutinu pacientky 10 ml roztoku dvojsodné soli 3-(3,3-difosfonopropyl)-1-hexadecylpyridinia o koncentraci 0,1 %.. Poté byly plak a zubní kámen mechanicky odstraněny mírným působením mechanických prostředků. Zubní lékař potom předepsal preventivní léčebný postup, spočívající v čištění zubů zubní pastou obsahující 2 % dvojsodné soli 3-(3,3-difosfonopropyl)-1-hexadecylpyridinia, po dobu šesti měsíců jednou denně jednu minutu. Na konci tohoto období byly potíže "s plakem" a zubním kamenem u této pacientky odstraněny a zánět dásní byl částečně vyléčen. Lékař předepsal léčebný režim, spočívající ve vyplachování ústní dutiny jednou denně 10 ml 0,1 % roztokem dvojsodné soli 3-(3,3-difosfonopropyl)-1-hexadecylpyridinia po dobu šesti měsíců. Na konci tohoto období byly potíže s plakem a se zubním kamenem u této pacientky odstraněny a stav zánětu dásní byl dále zlepšen. Lékař předepsal trvalý léčebný režim, spočívající ve vyplachování ústní dutiny jednou denně 10 ml

0,1 % roztokem dvojsodné soli 3-(3,3-difosfonopropyl)-1-hexadecylpyridinia po dobu šesti měsíců a v čištění zubů zubní pastou obsahující 2 % dvojsodné soli 3-(3,3-difosfonopropyl)-1-hexadecylpyridinia.

Příklad 29

Šedesátiletá žena kavkazské národnosti s tělesnou hmotností 62 kg trpěla prudkými bolestmi zad. Její lékař diagnostikoval s pomocí rentgenologa rozdrčený obratel L1, pravděpodobně v důsledku řídnutí kostí, způsobeného osteoporózou. Pacientce bylo předepsáno užívat po dobu tří měsíců jednou denně jednu 700 mg tabletu, připravenou postupem popsáním v příkladu 20. 700 mg tableta je užívána buď dvě hodiny před jídlem, nebo dvě hodiny po jídle. Po třech měsících je dávkování sníženo na 350 mg kapsle, připravené způsobem popsáním v příkladu 19, které byly užívány jednou denně po dobu tří měsíců. Poté lékař zavedl udržovací režim, ve kterém je dávkována jedna 100 mg kapsle, připravená postupem popsáním v příkladu 19, jednou denně po dobu šesti měsíců. Po šesti měsících tohoto udržovacího režimu pacientka již nepocítovala bolesti zad. Následný rentgenový snímek neprokázal další fraktury.

Příklad 30

Žena o stáří 75 let a tělesné hmotnosti 53 kg, původem z Orientu, utrpěla při pádu zlomeninu kyčle. Při hospitalizaci byla zjištěna osteoporóza. Byl předepsán léčebný postup, spočívající v injikování calcitoninu. Calcitoninové injekce jsou bolestivé a pacientka nebyla schopna snášet tento způsob léčby. Lékař proto změnil její léčbu na perorální podávání fosfonátů. Pacientce byly po dobu jednoho měsíce denně podávány dvě 700 mg tablety připravené způsobem, popsáním v příkladu 20. Poté byla pacientce podávána po dobu dvou měsíců denně jedna 700 mg tableta. Následovalo podávání jedné 100 mg kapsle,

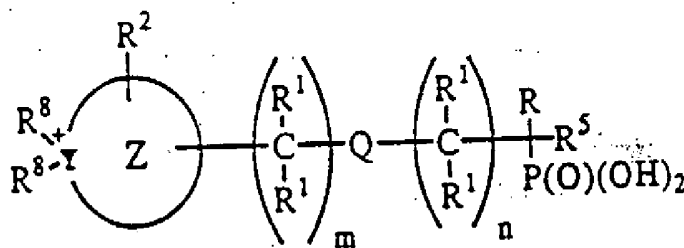
připravené postupem popsaným v příkladu 19, denně po dobu tří měsíců. Následující fotoabsorptimetrické stanovení předloktí ukázalo výrazný vzrůst minerálního obsahu kostí.

Příklad 31

Indián o stáří 85 let a tělesné hmotnosti 65 kg se dostavil ke svému lékaři s prudkými bolestmi zad. Rentgenoskopické vyšetření odhalilo mnohočetná slabá selhání obratlů v důsledku výrazného řídnutí kostí, způsobeného osteoporózou. Pacientovi bylo předepsáno, aby užíval po jedné 700 mg tabletě a jedné 350 mg kapsli denně, které byly připraveny postupy popsanými v příkladech 20 a 19, při časovém posunu mezi užíváním těchto dvou dávek léčiva rovném osm hodin. Po dvou měsících udržování tohoto léčebného režimu se dávka snížila na jednu 350-mg kapsli za den a tento nový léčebný režim byl udržován další dva měsíce. Poté bylo provedeno další rentgenoskopické vyšetření a byla zjištěna další fraktura. Pacient byl převeden na dlouhodobou léčbu užíváním jedné 100 mg tablety denně po dobu šesti měsíců. Po této době nebyl zjištěn žádný výrazný pokles minerálního obsahu kostí.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Fosfonátové sloučeniny, obsahující kvartérní dusík, které jsou vhodné pro léčení nebo prevenci stavů, souvisejících s poruchami metabolismu vápníku a fosfátů, a jejich farmaceuticky akceptovatelné soli a estery, vyznačující se tím, že mají obecný vzorec



kde m a n jsou celá čísla v intervalu od 0 do 10, m + n je 0 až 10, a kde

- (a) Q je kovalentní vazba nebo skupina zvolená z O, S, NR¹;
- (b) Y je N⁺(R⁸)₂ nebo C(R¹)₂ a je-li Y = C(R¹)₂, alespoň jedna skupina R² musí být N⁺(R⁸)₃;
- (c) Z je nasycený, nenasycený nebo aromatický monocyklický nebo polycyklický uhlíkový cyklus nebo monocyklický či polycyklický heterocyklus, obsahující jeden nebo více heteroatomů zvolených z O, S nebo N, s výhodou monocyklický heterocyklus nebo monocyklický uhlíkový cyklus.
- (d) R je PO₃H₂, nebo P(O)(OH)R⁴, přičemž R⁴ je substituovaný nebo nesubstituovaný alkyl s 1 až 8 atomy uhlíku, s výhodou PO₃H₂;
- (e) každá skupina R¹ je zvolena ze souboru, sestávajícího z SR⁶, R⁹SR⁶, vodíku, hydroxyskupiny, substituovaných nebo nesubstituovaných C₁- až C₈-alkylů, -OR³, -CO₂R³, -O₂CR³, -NR³₂, -N(R³)C(O)R³, -C(O)N(R³)₂, halogenů, -C(O)R³, arylalkylů, nitroskupiny, substituovaných nebo nesubstituovaných arylů, a z kombinací uvedených skupin, s výhodou je každá tato skupina zvolena ze souboru, sestávajícího z SR⁶, R⁹SR⁶, vodíku, substituovaných nebo nesubstituovaných C₁- až C₈-alkylů, NR₂ nebo CO₂R³, nebo

tato skupina není přítomna;

- (f) každá skupina R^2 představuje jeden nebo více substituentů cyklu Z, nezávisle zvolených ze souboru, sestávajícího z $N^+(R^8)_3$, SR^6 , R^9SR^6 , vodíku, substituovaných nebo nesubstituovaných C_1 - až C_8 -alkylů, $-OR^3$, $-CO_2R^3$, $-O_2CR^3$, $-NR^3_2$, $-N(R^3)C(O)R^3$, $-C(O)N(R^3)_2$, halogenů, hydroxyskupiny, $-C(O)R^3$, arylalkylů, nitroskupiny, substituovaných nebo nesubstituovaných arylů s výhodou nezávisle zvolených ze souboru, sestávajícího z $N^+(R^8)_3$, SR^6 , R^9SR^6 , vodíku, substituovaných či nesubstituovaných C_1 - až C_8 -alkylů, $-NR^3_2$, $-OR^3$ nebo $-CO_2R^3$;
- (g) každá skupina R^3 je nezávisle zvolena ze souboru sestávajícího z vodíku, substituovaného nebo nesubstituovaného alkylu s 1 až 8 atomy uhlíku a R^9SR^6 , s výhodou je tato skupina zvolena ze souboru, sestávajícího z vodíku, R^9SR^6 nebo nesubstituovaných či substituovaných C_1 - až C_8 -alkylů;
- (h) skupina R^5 je nezávisle zvolena ze souboru, sestávajícího z vodíku, halogenů, SR^6 , R^9SR^6 , aminoskupiny, hydroxyskupiny a substituovaných nebo nesubstituovaných C_1 - až C_8 -alkylů, s výhodou je tato skupina zvolena ze souboru, sestávajícího z vodíku, SR^6 a R^9SR^6 ;
- (i) každá skupina R^6 je nezávisle zvolena ze souboru, sestávajícího z H, $-C(O)R^7$, $-C(S)R^7$, $-C(O)NR^7_2$, $-C(S)N(R^7)_2$, $-C(S)OR^7$ $-C(O)OR^7$, přičemž R^7 je vodík nebo substituovaný či nesubstituovaný C_1 - až C_8 -alkyl, s výhodou je tato skupina zvolena ze souboru, sestávajícího z vodíku, $-C(O)R^7$, $-C(S)R^7$;
- (j) kterákoliv skupina R^8 je nezávisle zvolena ze souboru, sestávajícího ze substituovaných nebo nesubstituovaných alkylů s 1 až 35 atomy uhlíku, substituovaného nebo nesubstituovaného fenylu, benzylu nebo R^9SR^6 , s výhodou je tato skupina nezávisle zvolena ze souboru, sestávajícího ze substituovaných nebo nesubstituovaných alkylů s 1 až 35 atomy uhlíku, nebo tato skupina není přítomna;
- (k) R^9 je substituovaný nebo nesubstituovaný C_1 - až C_8 -alkyl.

2. Heterocyklické fosfonátové sloučeniny obsahující kvartérní dusík podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že Z je heterocyklus s jedním cyklem a Y je $N^+(R^8)_2$.

3. Sloučenina podle kteréhokoliv z předcházejících nároků, v y z n a č u j í c í s e t í m, že Z je šestičlenný heterocyklus, kterým je s výhodou pyridinium, pyrimidinium nebo piperidinium.

4. Sloučenina podle kteréhokoliv z předcházejících nároků, v y z n a č u j í c í s e t í m, že Z je pětičlenný heterocyklus, kterým je s výhodou imidazolium, thiazolium, oxazolium, pyrrolium nebo pyrrolidinium.

5. Sloučenina podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že Z je polycyklická heterocyklická struktura, složená s výhodou ze šestičlenného cyklu, ke kterému je přikondenzován pětičlenný cyklus, ještě výhodněji je touto polycyklickou heterocyklickou strukturou indolium nebo imidazol-(1,2-a)-pyridinium.

6. Sloučenina podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že Z je šestičlenný cyklus, ke kterému je přikondenzován další šestičlenný cyklus, s výhodou chinolinium, isochinolinium, tetrahydrochinolinium a oktahydrochinolinium.

7. Sloučenina podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že Z je monocyklická karbocyklická struktura, Y je $C(R^1)_2$, a alespoň jedna skupina R^2 je $N^+(R^8)_3$;

8. Sloučenina podle nároku 1 v y z n a č u j í c í s e t í m, že Z je polycyklická karbocyklická struktura, Y je $C(R^1)_2$, a alespoň jedna skupina R^2 je $N^+(R^8)_3$;

9. Farmaceutická kompozice, vhodná pro léčení stavů souvisejících s poruchami metabolismu vápníku a fosfátů, v y z n a č u j í c í s e t í m, že sestává z:

- (a) bezpečného a účinného množství fosfonátu, obsahujícího kvartérní dusík podle kteréhokoliv z předcházejících nároků,
(b) farmaceuticky akceptovatelné pomocné látky.

10. Použití sloučeniny z kteréhokoliv předcházejícího nároku k výrobě léku pro léčení nebo prevenci patologických stavů spojených s poruchami metabolismu vápníku a fosfátů a pro léčení a prevenci zubního kamene, plaku a zánětu dásní u lidí nebo jiných savců, u kterých je tohoto léčení třeba.

11. Sloučenina podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že R^8 je nesubstituovaný nebo substituovaný alkyl s 10 až 20 uhlíkovými atomy.

12. Kompozice s léčebnými účinky při léčbě zubního kamene, plaku a zánětu dásní v y z n a č u j í c í s e t í m, že sestává z
(a) bezpečného a účinného množství heterocyklického fosfonátu, obsahujícího kvartérní dusík, podle nároku 11 a z
(b) farmaceuticky akceptovatelné pomocné látky.

PATENTSERVIS
Praha a.s.

-7-

