

Beschreibung

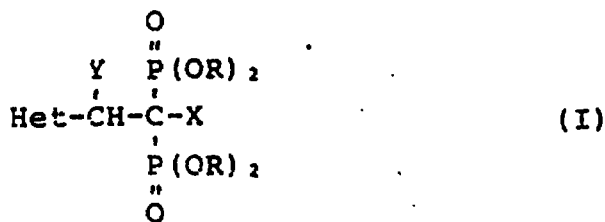
Die vorliegende Erfindung betrifft neue Diphosphonsäurederivate, Verfahren zu deren Herstellung sowie Arzneimittel, die diese Substanzen enthalten.

In der DE-OS 32 03 307 bzw. DE-OS 32 02 208 sind Aryl-ethan-diphosphonate, z.B. das Thienyl-ethan-diphosphonat bzw. ein Pyrazol-ethan-diphosphonat mit ausgeprägter antiinflammatorischer Wirkung beschrieben.

In der DE-PS 18 13 659 sind Diphosphonsäurederivate beschrieben, von denen die 1-Hydroxy-ethan-1,1-diphosphonsäure als Mittel zur Behandlung von Morbus Paget Bedeutung erlangt hat. In der EP-OS 186 405 sind u. a. Pyridylalkyldiphosphonate und in der DE-OS 34 28 524 sind heteroaromatische Alkyldiphosphonate, bei denen die Alkylkette mindestens 2 Kohlenstoffatome umfaßt, beschrieben. Es wurde nun gefunden, daß analoge Derivate dieser Verbindungen, in denen zwischen dem Diphosphonatrest und dem heterocyclischen Rest nur 1 Kohlenstoffatom steht und der Heterocyclus nicht Pyrazol bedeutet, auch diese Wirkung zeigen und darüber hinaus als gute Calciumkomplexbildner zur breiteren Behandlung von Calciumstoffwechselstörungen geeignet sind. Sie lassen sich vor allem sehr gut dort einsetzen, wo der Knochen-auf- und -abbau gestört ist, d. h. sie sind geeignet zur Behandlung von Erkrankungen des Skelettsystems wie z. B. Osteoporose, Morbus Bechterew u. a.

Aufgrund dieser Eigenschaften finden sie aber auch Verwendung in der Therapie von Knochenmetastasen, der Urolithiasis und zur Verhinderung heterotoper Ossifikationen. Durch ihre Beeinflussung des Calciumstoffwechsels bilden sie weiterhin eine Grundlage für die Behandlung der rheumatoiden Arthritis, der Osteoarthritis und der degenerativen Arthrose.

Gegenstand der vorliegenden Anmeldung sind demnach Diphosphonate der allgemeinen Formel I



in der

Het einen Imidazol-, Imidazolin-, Isoxazol-, Oxazol-, Oxazolin-, Thiazol-, Thiazolin-, Triazol-, Oxadiazol- oder Thiadiazol-, rest, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, Phenyl, Cyclohexyl, Cyclohexylmethyl, Halogen oder die Aminogruppe substituiert sein kann,

Y Wasserstoff oder C₁-C₄-Alkyl

X Wasserstoff, Hydroxy oder gegebenenfalls durch C₁-C₄-Alkyl substituiertes Amino und

R Wasserstoff oder C₁-C₄-Alkyl

bedeuten.

Sowie deren pharmakologisch unbedenkliche Salze

Alkyl bedeutet bevorzugt den Methyl-, Ethyl- und Isobutylrest.

Asymmetrische Kohlenstoffatome können die R-, S- oder R,S- Konfiguration besitzen.

Verbindungen der allgemeinen Formel I werden nach an sich bekannten Verfahren hergestellt.

Für den Fall, daß X in der allgemeinen Formel I OH bedeutet, stellt man die Substanzen vorzugsweise dadurch her, daß man

a) eine Carbonsäure der allgemeinen Formel II

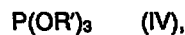


in der Het und Y die oben angegebenen Bedeutungen haben, mit einem Gemisch aus phosphoriger Säure oder Phosphorsäure und einem Phosphorhalogenid umgesetzt und anschließend zur freien Diphosphonsäure verseift, oder

b) ein Carbonsäurechlorid der allgemeinen Formel III



in der Het und Y die oben angegebenen Bedeutungen haben, mit einem Trialkylphosphit der allgemeinen Formel IV



in der R' niederes Alkyl bedeutet, zu einem Acylphosphonat der allgemeinen Formel V



in der Het, Y und R' die oben angegebenen Bedeutungen haben, umgesetzt, anschließend mit einem Dialkylphosphit der allgemeinen Formel VI



in der R' die oben angegebene Bedeutung hat, zu einem Diphosphonat der allgemeinen Formel VII



in der Het, Y und R' die oben angegebenen Bedeutungen haben, reagieren läßt und gegebenenfalls die entstandenen Tetraester zu Diestern oder Säuren der allgemeinen Formel I verseift, oder für den Fall, daß X in der allgemeinen Formel I gegebenenfalls durch Alkylgruppen substituiertes Amino bedeutet,

c) ein Carbonsäurederivat der allgemeinen Formel VIII



in der Het und Y die oben angegebenen Bedeutungen haben und Z eine Nitril-, Iminoether- oder eine N,N-Dialkylcarboxamidogruppe darstellt, mit einer Phosphorverbindung der allgemeinen Formel IX



in der T = Halogen, OH oder OR' bedeutet, wobei R' die oben angegebene Bedeutung hat, umgesetzt und gegebenenfalls anschließend verseift, oder

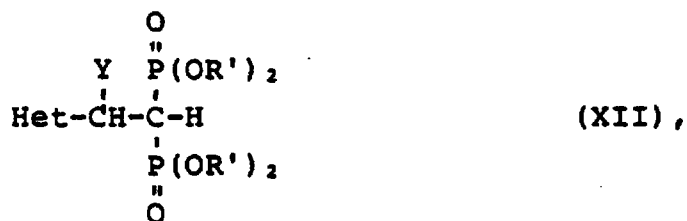
für den Fall daß X in der allgemeinen Formel I Wasserstoff bedeutet, d) eine Verbindung der allgemeinen Formel X



in der Het und Y die oben angegebenen Bedeutungen haben und A einen reaktiven Rest wie z. B. Halogen oder ein Sulfonat darstellt, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel XI



in der R' die oben angegebene Bedeutung hat, zu einem Diphosphonat der allgemeinen Formel XII



in der Het, Y und R' die oben angegebenen Bedeutungen haben, umgesetzt und gegebenenfalls die entstandenen Tetraester zu Diestern oder Säuren der allgemeinen Formel I verseift.

Die bei Verfahren a) eingesetzten Carbonsäuren der allgemeinen Formel II werden mit 1-2, vorzugsweise 1.5 Mol phosphoriger Säure oder Phosphorsäure und 1-2, vorzugsweise 1.5 Mol Phosphortrihalogenid bei Temperaturen von 80 - 130° C, vorzugsweise 100 - 110° C umgesetzt. Man kann die Reaktion auch in

Gegenwart von Verdünnungsmitteln, wie Halogenkohlenwasserstoffen, insbesondere Chlorbenzol, Tetrachlo-
rethan oder auch Dioxan durchführen. Die anschließende Hydrolyse erfolgt durch Kochen mit Wasser,
zweckmäßigerweise jedoch mit halbkonzentrierter Salz- oder Bromwasserstoffsäure.

Bei Verfahren b) läßt man das Säurechlorid der allgemeinen Formel III mit dem Trialkylphosphit der
5 allgemeinen Formel IV bei Temperaturen zwischen 0 und 60°C, vorzugsweise bei 20 - 40°C zur Reaktion
kommen. Man kann ohne Lösungsmittel oder auch in Gegenwart von inerten Lösungsmitteln wie Diethyle-
ther, Tetrahydrofuran, Dioxan oder auch halogenierten Kohlenwasserstoffen, wie z. B. Methylenchlorid
arbeiten. Das als Zwischenprodukt entstehende Acylphosphonat der allgemeinen Formel V kann isoliert
oder direkt weiter umgesetzt werden.

10 Die anschließende Reaktion führt man in Gegenwart einer schwachen Base, vorzugsweise einem sec.
Amin wie z. B. Dibutylamin bei einer Temperatur von 0 bis 60°C, vorzugsweise bei 10 - 30°C durch.

Bei Verfahren c) setzt man die Nitrile der allgemeinen Formel VIII mit phosphoriger Säure bei
Temperaturen von 110 - 180°C um. Die Reaktion kann ohne oder in Gegenwart von aprotischen
Lösungsmitteln wie z. B. Diglykoldimethylether oder Diglykoldiethylether durchgeführt werden. Man kann
15 die Nitrile jedoch auch mit einem Phosphortrihalogenid, z. B. Phosphortribromid oder Phosphortrichlorid in
einem inerten Lösungsmittel wie z. B. Dioxan oder Tetrahydrofuran gegebenenfalls unter Zusatz von
Wasser bei Temperaturen von 20 - 80°C zur Reaktion bringen. Iminoether der allgemeinen Formel VIII läßt
man mit Dialkylphosphiten vorzugsweise in Gegenwart äquimolarer Mengen Natrium in inerten Lösungsmit-
teln wie Diethylether, Dioxan oder auch Benzol reagieren, wobei die Umsetzungen in der Regel bei der
20 Rückflußtemperatur des entsprechenden Lösungsmittels stattfindet. Säureamide der allgemeinen Formel
VIII kann man in inerten Lösungsmitteln wie z. B. halogenierten Kohlenwasserstoffen oder Ethern wie z. B.
Diethylether mit einem Gemisch aus Phosphorpentahalogenid / phosphoriger Säure oder auch Oxalylchlorid
/ Trialkylphosphit umsetzen.

Bei Verfahren d) setzt man den Methylendiphosphonsäureester der allgemeinen Formel XI in Form
25 seines Natrium- oder Kaliumsalzes ein. Hierzu wird er mit Natrium, Kalium oder dem entsprechenden
Hydrid in einem inerten Lösungsmittel wie z. B. Benzol, Toluol oder Dimethylformamid bei einer Tempera-
tur von 0 bis 40°C vorzugsweise bei 25°C umgesetzt. Das Alkalisalz wird ohne Isolierung mit dem
entsprechenden Halogenid bzw. Sulfonat zur Reaktion gebracht. Die Temperatur liegt hierbei bei 20 -
110°C.

30 Die bei den Verfahren b), c) und d) gegebenenfalls anfallenden Tetraalkylester können zu Diestern oder
den freien Tetrasäuren verseift werden. Die Verseifung zu Diestern geschieht in der Regel dadurch, daß
man den Tetraalkylester mit einem Alkalihalogenid, vorzugsweise Natriumjodid in einem geeigneten Lö-
sungsmittel wie z. B. Aceton bei Zimmertemperatur behandelt.

Hierbei entsteht das symmetrische Diester / Dinatriumsalz, das gegebenenfalls durch einen sauren
35 Ionenaustauscher in die Diester/Disäure umgewandelt werden kann. Die Verseifung zu freien Diphosphon-
säuren geschieht in der Regel durch Kochen mit Salz- oder Bromwasserstoffsäure. Man kann jedoch auch
eine Spaltung mit Trimethylsilylhalogenid, vorzugsweise dem Bromid oder Jodid vornehmen. Die freien
Diphosphonsäuren können umgekehrt durch Kochen mit Orthoameisensäurealkylestern wieder in die
Tetraalkylester überführt werden. Die freien Diphosphonsäuren der allgemeinen Formel I können als freie
40 Säuren oder in Form ihrer Mono- oder Dialkali- bzw. Ammoniumsalze isoliert werden. Die Alkalisalze lassen
sich in der Regel durch Umfällen aus Wasser / Methanol oder Wasser / Aceton gut reinigen.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I können gegebenenfalls nachträglich ineinander überführt
werden. Sie können z. B. alkylisiert werden oder, wenn X in der allgemeinen Formel I eine unsubstituierte
Aminogruppe bedeutet, durch Diazotieren in die Verbindungen der allgemeinen Formel I mit X = OH
45 umgewandelt werden. Durch hydrogenolytische Abspaltung einer N-Benzylgruppe lassen sich z. B. die
entsprechenden unsubstituierten Verbindungen der allgemeinen Formel I darstellen.

Als pharmakologisch verträgliche Salze werden vor allem Alkali- oder Ammoniumsalze verwendet, die
man in üblicher Weise z. B. durch Neutralisation der Verbindungen mit anorganischen oder organischen
Basen wie z. B. Natrium- oder Kaliumhydrogencarbonat, Natronlauge, Kalilauge, wässrigem Ammoniak oder
50 Aminen wie z. B. Trimethyl- oder Triethylamin herstellt.

Die erfindungsgemäßen neuen Substanzen der Formel I und ihre Salze können in flüssiger oder fester
Form enteral und parenteral appliziert werden. Hierbei kommen alle üblichen Applikationsformen in Frage,
beispielsweise Tabletten, Kapseln, Dragees, Sirupe, Lösungen, Suspensionen etc. Als Injektionsmedium
kommt vorzugsweise Wasser zur Anwendung, welches die bei Injektionslösungen üblichen Zusätze wie
55 Stabilisierungsmittel, Lösungsvermittler und Puffer enthält.

Derartige Zusätze sind z. B. Tartrat- und Citrat-Puffer, Äthanol, Komplexbildner (wie Äthylendiamintetra-
essigsäure und deren nichttoxische Salze), hochmolekulare Polymere (wie flüssiges Polyäthylenoxid) zur
Viskositätsregelung. Flüssige Trägerstoffe für Injektionslösungen müssen steril sein und werden vorzugs-

weise in Ampullen abgefüllt. Feste Trägerstoffe sind z. B. Stärke, Lactose, Mannit, Methylcellulose, Talkum, hochdisperse Kieselsäuren, höhermolekulare Fettsäuren (wie Stearinsäure), Gelatin, Agar-Agar, Calciumphosphat, Magnesiumstearat, tierische und pflanzliche Fette, feste hochmolekulare Polymere (wie Polyäthylenglykole); für orale Applikation geeignete Zubereitungen können gewünschtenfalls Geschmacks- und Süßstoffe enthalten.

Die Dosierung kann von verschiedenen Faktoren, wie Applikationsweise, Spezies, Alter und / oder individuellem Zustand abhängen. Die täglich zu verabreichenden Dosen liegen bei etwa 1 - 1000 mg/Mensch, vorzugsweise bei 10 - 200 mg/Mensch und können auf einmal oder mehrere Male verteilt eingenommen werden.

Bevorzugt im Sinne der vorliegenden Erfindung sind außer den in den Beispielen genannten Verbindungen und durch Kombination aller in den Ansprüchen genannten Bedeutungen der Substituenten ableitbaren Verbindungen die folgenden Diphosphonsäure, sowie deren Natriumsalze, Methyl und Ethylester.

- 1-Hydroxy-2-(3-methyl-1.2.4-thiadiazol-5-yl)ethan-1.1-diphosphonsäure
- 1-Hydroxy-2-(3-phenyl-1.2.4-thiadiazol-5-yl)ethan-1.1-diphosphonsäure
- 15 1-Hydroxy-2-(3-cyclohexylmethyl-1.2.4-thiazidazol-5-yl)ethan-1.1-diphosphonsäure
- 1-Hydroxy-2-(3-methyl-isoxazol-5-yl)ethan-1.1-diphosphonsäure
- 1-Hydroxy-2-(3-phenyl-isoxazol-5-yl)ethan-1.1-diphosphonsäure
- 1-Hydroxy-2-(3-methyl-1.2.5-oxadiazol-4-yl)ethan-1.1-diphosphonsäure
- 1-Hydroxy-2-(2-methyl-1.3.4-oxadiazol-5-yl)ethan-1.1-diphosphonsäure
- 20 1-Hydroxy-2-(3-phenyl-1.2.4-oxadiazol-5-yl)ethan-1.1-diphosphonsäure
- 1-Hydroxy-2-(1.2.3-thiadiazol-4-yl)ethan-1.1-diphosphonsäure
- 1-Hydroxy-2-(1.2.5-thiadiazol-4-yl)ethan-1.1-diphosphonsäure
- 1-Hydroxy-2-(4-oxazolin-2-yl)ethan-1.1-diphosphonsäure
- 1-Hydroxy-2-(5-methoxy-oxazol-4-yl)ethan-1.1-diphosphonsäure
- 25 1-Hydroxy-2-(5-ethoxy-oxazol-4-yl)ethan-1.1-diphosphonsäure
- 1-Hydroxy-2-(2-amino-oxazol-4-yl)ethan-1.1-diphosphonsäure
- 1-Hydroxy-2-(2.5-dimethyl-oxazol-4-yl)ethan-1.1-diphosphonsäure
- 1-Hydroxy-2-(5-ethoxy-2-methyl-oxazol-4-yl)ethan-1.1-diphosphonsäure
- 1-Hydroxy-2-(2-methyl-1.3.4-oxadiazol-5-yl)ethan-1.1-diphosphonsäure
- 30 1-Hydroxy-2-(3-phenyl-1.2.4-oxadiazol-5-yl)ethan-1.1-diphosphonsäure
- 1-Hydroxy-2-(1.2.3-thiadiazol-5-yl)ethan-1.1-diphosphonsäure
- 1-Hydroxy-2-(4-methyl-1.2.3-thiadiazol-5-yl)ethan-1.1-diphosphonsäure
- 1-Hydroxy-2-(5-methyl-imidazol-4-yl)ethan-1.1-diphosphonsäure
- 2-(2-Methyl-thiazol-4-yl)ethan-1.1-diphosphonsäure
- 35 2-(2-Methyl-thiazol-4-yl)propan-1.1-diphosphonsäure
- 1-Hydroxy-2-(2-methyl-thiazol-5-yl)ethan-1.1-diphosphonsäure
- 2-(2-Methyl-thiazol-5-yl)propan-1.1-diphosphonsäure
- 1-Hydroxy-2-(1.2.3-triazol-4-yl)ethan-1.1-diphosphonsäure
- 1-Hydroxy-2-(1.2.4-triazol-3-yl)ethan-1.1-diphosphonsäure
- 40 1-Hydroxy-2-(2-amino-imidazol-4-yl)ethan-1.1-diphosphonsäure
- 2-(2-Methyl-thiazol-5-yl)ethan-1.1-diphosphonsäure
- 1-Hydroxy-2-(imidazol-4-yl)propan-1.1-diphosphonsäure

- 1-Amino-2-(imidazol-4-yl)ethan-1.1-diphosphonsäure
- 45 1-Dimethylamino-2-(imidazol-4-yl)ethan-1.1-diphosphonsäure
- 1-Hydroxy-2-(2-cyclohexylmethyl-1.3.4-oxadiazol-5-yl)ethan-1.1-diphosphonsäure
- 1-Hydroxy-2-(2-cyclohexyl-1.3.4-oxadiazol-5-yl)ethan-1.1-diphosphonsäure
- 1-Hydroxy-2-(2-amino-thiazol-5-yl)ethan-1.1-diphosphonsäure
- 1-Hydroxy-2-(2-Chloro-thiazol-5-yl)ethan-1.1-diphosphonsäure
- 50 1-Hydroxy-2-(2-Chlor-oxazol-4-yl)ethan-1.1-diphosphonsäure
- 1-Hydroxy-2-(imidazol-2-yl)ethan-1.1-diphosphonsäure
- 1-Hydroxy-2-(1.2.4-triazol-1-yl)ethan-1.1-diphosphonsäure

Die nachfolgenden Beispiele zeigen einige der Verfahrensvarianten, die zur Synthese der erfindungsgemäßen Verbindungen verwendet werden können. Sie sollen jedoch nicht eine Einschränkung des Erfindungsgegenstandes darstellen. Die Verbindungen fallen in der Regel als hochschmelzende ($F_p \geq 300^\circ \text{C}$) Festprodukte an (Mono- oder Dinatriumsalz), deren Struktur durch H-, P- und gegebenenfalls durch ^{13}C NMR-Spektroskopie gesichert wurde. Die Reinheit der Substanzen wurde mittels C,H,N,P,S, Na-Analyse

sowie durch Dünnschichtelektrophorese (Cellulose, Oxalat-Puffer von $P_H = 4.0$) bestimmt. Zur Charakterisierung der einzelnen Verbindungen werden die M_{rel} -Werte (= relative Mobilität) bezogen auf Pyrophosphat ($M_{rel} = 1$) angegeben.

5 Beispiel 1

1-Hydroxy-2-(imidazol-4-yl)ethan-1,1-diphosphonsäure

Zu 3,5g Imidazol-4-yl-essigsäure-hydrochlorid (Fp: 198 - 200°C) in 40 ml Chlorbenzol gibt man 3 g phosphorige Säure, rührt 10. min. bei 110°C, kühlt ab und tropft langsam 9 g Phosphortrichlorid zu. Man erhitzt 16 h auf 110°C, kühlt ab, dekantiert das Chlorbenzol von einem orangefarbenen Sirup und versetzt den Rückstand mit 50 ml 6N Salzsäure. Die Suspension wird 5 h unter Rückfluß erhitzt, nach dem Abkühlen mit Kohle versetzt und abgesaugt.

Das Filtrat wird eingengt, getrocknet und 2 h mit Aceton ausgekocht. Den Rückstand (4,3 g) löst man in 40 ml Wasser, bringt die Lösung mit 2N Natronlauge auf einen PH = 5, versetzt mit 50 ml Methanol und saugt den ausgefallenen Niederschlag ab.

Man erhält 1,2 g $\hat{=}$ 16,9% d.Th. mit einem Fp > 290°C. Die Verbindung fällt als Mononatriumsalz mit 2 Mol Kristallwasser an. ($M_{rel} = 0,37$)

20 Beispiel 2

In analoger Weise wie in Beispiel 1 beschrieben erhält man durch Umsetzung von phosphoriger Säure und Phosphortrichlorid mit

a) 2-Methyl-thiazol-4-yl-essigsäure (Fp: 119-121°C; hergestellt durch Verseifung des entsprechenden Ethylesters (Kp₁₃: 127°C), der nach J.Chem.Soc. 1946, 91 aus γ -Bromacetessigester durch Umsetzung mit Thioacetamid dargestellt wurde) die 1-Hydroxy-2-(2-methyl-thiazol-4-yl)ethan-1,1-diphosphonsäure, die als Dinatriumsalz mit 1 Mol Kristallwasser in einer Ausbeute von 57 % isoliert wurde; Fp > 300°C, $M_{rel} = 0.55$.

b) (4-Imidazolin-2-yl)essigsäure (Fp: 108-110°C; hergestellt durch Verseifung des Ethylesters (Fp: 102-105°C), der durch Umsetzung von Ethylendiamin mit dem Iminoether des Cyanessigsäureethylesters dargestellt wurde) die 1-Hydroxy-2-(4-imidazolin-2-yl)ethan-1,1-diphosphonsäure, die als freie Säure mit 1 Mol Kristallwasser in einer Ausbeute von 14 % isoliert wurde; Fp: ca. 250°C u.Z.; M_{rel} : 0.45.

c) 2-Amino-4-thiazolin-4-yl-essigsäure (Fp: 218-221°C; hergestellt durch Verseifung des Ethylesters (ölige Substanz), der durch Umsetzung von Thioharnstoff mit γ -Bromacetessigsäureethylester dargestellt wurde) die 2-(2-Amino-4-thiazolin-4-yl)ethan-1-hydroxy-1,1-diphosphonsäure, die als freie Säure mit 2 Mol Kristallwasser in einer Ausbeute von 59 % isoliert wurde; Fp: 190-195°C u.Z.; M_{rel} : 0.40.

Beispiel 3

40 2-(1,2,5-Thiadiazol-4-yl)ethan-1,1-diphosphonsäuretetraethylester

Zu 0.2 g Natriumhydrid (69proz.) in 10 ml absolutem Toluol tropft man eine Lösung von 1.62 g Methandiphosphonsäuretetraethylester in 10 ml absolutem Toluol. Nach Beendigung der Wasserstoffentwicklung gibt man 1 g 4-Brommethyl-1,2,5-thiadiazol in 10 ml absolutem Toluol zu und läßt 12 Stunden bei Zimmertemperatur rühren. Man gibt wenig Wasser zu, trennt die organische Phase ab, trocknet und engt ein. Der Rückstand wird über einer Kieselgelsäule gereinigt (100 g; Fließmittel: Methylenchlorid/Methanol i.V. 98:2). Man erhält so 1.18 g = 55% eines farblosen Öls.

Beispiel 4

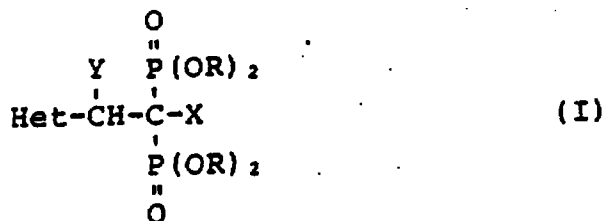
50 2-(1,2,5-Thiadiazol-4-yl)ethan-1,1-diphosphonsäure

1.18 g des in Beispiel 3 beschriebenen 2-(1,2,5-Thiadiazol-4-yl)ethan-1,1-diphosphonsäure-tetraethylesters werden unter Stickstoff mit 3.3 ml Trimethylbromsilan versetzt. Man läßt 24 Stunden bei Zimmertemperatur stehen, engt die Lösung ein, versetzt den Rückstand mit Wasser, stellt die Lösung mit NaOH auf einen pH = 5 und versetzt sie mit Methanol. Der ausgefallene Niederschlag wird abgesaugt. Man erhält so 0.56 g = 53 % der gewünschten Diphosphonsäure als Dinatriumsalz mit 1 Mol Kristallwasser; Fp > 300°C; M_{rel} : 0.9.



Patentansprüche

1. Neue Alkyldiphosphonsäure-Derivate der allgemeinen Formel I



in der

Het einen Imidazol-, Imidazolin-, Isoxazol-, Oxazol-, Oxazolin-, Thiazol-, Thiazolin-, Triazol-, Oxadiazol- oder Thiadiazol- rest, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, Phenyl, Cyclohexyl, Cyclohexylmethyl, Halogen oder die Aminogruppe substituiert sein kann,

Y Wasserstoff oder C₁-C₄-Alkyl

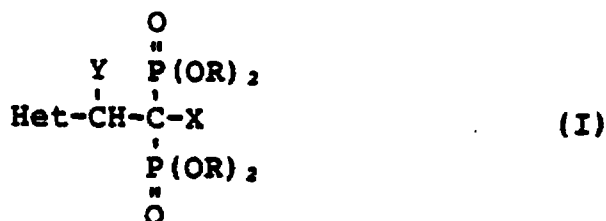
X Wasserstoff, Hydroxy oder gegebenenfalls durch C₁-C₄-Alkyl substituiertes Amino und

R Wasserstoff oder C₁-C₄-Alkyl

bedeuten.

Sowie deren pharmakologisch unbedeutliche Salze

2. Verfahren zur Herstellung von neuen Alkyldiphosphonsäure-Derivaten der allgemeinen Formel I



in der Het, Y, X, R die in Anspruch angegebenen Bedeutungen besitzen sowie deren pharmakologisch unbedenkliche Salze,

dadurch gekennzeichnet, daß man

a) eine Carbonsäure der allgemeinen Formel II



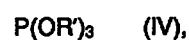
in der Het und Y die oben angegebenen Bedeutungen haben, mit einem Gemisch aus phosphoriger Säure oder Phosphorsäure und einem Phosphorhalogenid umgesetzt und anschließend zur freien Diphosphonsäure verseift, oder



b) ein Carbonsäurechlorid der allgemeinen Formel III



in der Het und Y die oben angegebenen Bedeutungen haben, mit einem Trialkylphosphit der allgemeinen Formel IV



in der R' niederes Alkyl bedeutet, zu einem Acylphosphonat der allgemeinen Formel V



in der Het, Y und R' die oben angegebenen Bedeutungen haben, umsetzt, anschließend mit einem Dialkylphosphit der allgemeinen Formel VI



in der R' die oben angegebene Bedeutung hat, zu einem Diphosphonat der allgemeinen Formel VII



in der Het, Y und R' die oben angegebenen Bedeutungen haben, reagieren läßt und gegebenenfalls die entstandenen Tetraester zu Diestern oder Säuren der allgemeinen Formel I verseift, oder für den Fall, daß X in der allgemeinen Formel I gegebenenfalls durch Alkylgruppen substituiertes Amino bedeutet,

c) ein Carbonsäurederivat der allgemeinen Formel VIII



in der Het und Y die oben angegebenen Bedeutungen haben und Z eine Nitril-, Iminoether- oder eine N,N-Dialkylcarboxamidogruppe darstellt,



mit einer Phosphorverbindung der allgemeinen Formel IX

PT_3 (IX),

in der T = Halogen, OH oder OR' bedeutet, wobei R' die oben angegebene Bedeutung hat, umgesetzt und gegebenenfalls anschließend verseift,

oder

für den Fall daß X in der allgemeinen Formel I Wasserstoff bedeutet,

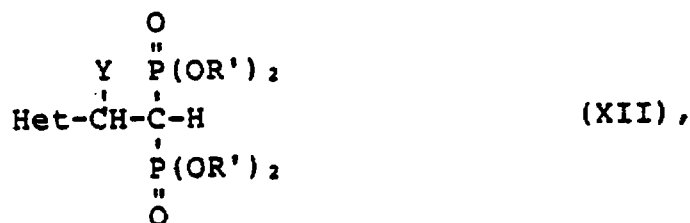
d) eine Verbindung der allgemeinen Formel X



in der Het und Y die oben angegebenen Bedeutungen haben und A einen reaktiven Rest wie z. B. Halogen oder ein Sulfonat darstellt, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel XI



in der R' die oben angegebene Bedeutung hat, zu einem Diphosphonat der allgemeinen Formel XII



in der Het, Y und R' die oben angegebenen Bedeutungen haben,

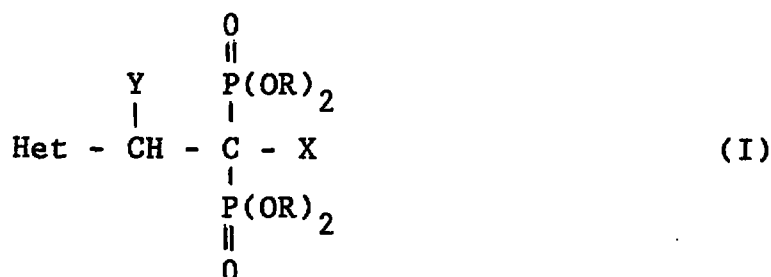
umsetzt und gegebenenfalls die entstandenen Tetraester zu Diestern oder Säuren der allgemeinen Formel I verseift.

3. Arzneimittel, enthaltend eine Verbindung gemäß Anspruch 1, sowie übliche pharmakologisch unbedenkliche Träger- oder Hilfsstoffe.
4. Verwendung von Verbindungen gemäß Anspruch 1 zur Herstellung von Arzneimitteln für die Behandlung von Calciumstoffwechselstörungen.



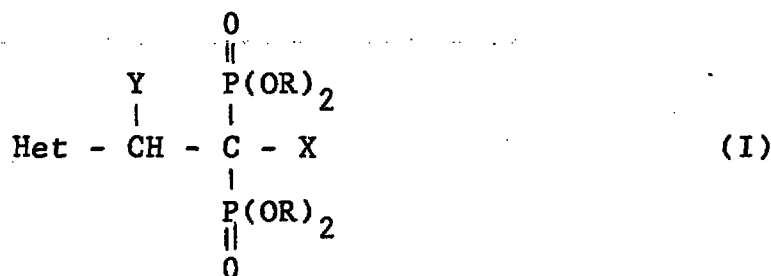
Claims

1. New alkylidiphosphonic acid derivatives of the general formula I



in which Het signifies an imidazole, imidazoline, isoxazole, oxazole, oxazoline, thiazole, thiazoline, triazole, oxadiazole or thiadiazole radical which can possibly be substituted one or more times by C₁-C₄-alkyl, C₁-C₄-alkoxy, phenyl, cyclohexyl, cyclohexylmethyl, halogen or the amino group, Y hydrogen or C₁-C₄-alkyl, X hydrogen, hydroxyl or amino possibly substituted by C₁-C₄-alkyl and R hydrogen or C₁-C₄-alkyl, as well as their pharmacologically acceptable salts.

2. Process for the preparation of new alkylidiphosphonic acid derivatives of the general formula I



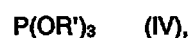
in which Het, Y, X, R possess the meanings given in claim 1, characterised in that one
a) reacts a carboxylic acid of the general formula II



in which Het and Y have the above-given meanings, with a mixture of phosphorous acid or phosphoric acid and a phosphorus halide and subsequently saponifies to the free diphosphonic acid;
or
b) reacts a carboxylic acid chloride of the general formula III

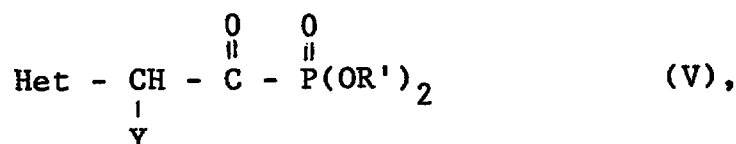


in which Het and Y have the above-given meanings, with a trialkyl phosphite of the general formula IV





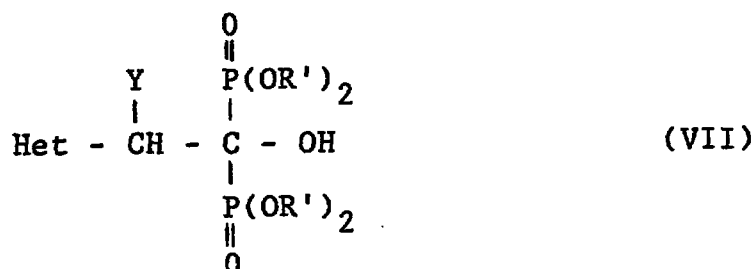
in which R' signifies lower alkyl, to an acyl phosphonate of the general formula V



in which Het, Y and R' have the above-given meanings, subsequently allows to react with a dialkyl phosphite of the general formula VI



in which R' has the above-given meaning, to a diphosphonate of the general formula VII



in which Het, Y and R' have the above-given meanings, and possibly saponifies the resultant tetraesters to diesters or acids of the general formula I;

or, for the case that X in general formula I signifies amino possibly substituted by alkyl groups,

c) reacts a carboxylic acid derivative of the general formula VIII



in which Het and Y have the above-given meanings and Z represents a nitrile, imino ether or an N,N-dialkylcarboxamido group, with a phosphorus compound of the general formula IX

PT₃ (IX).

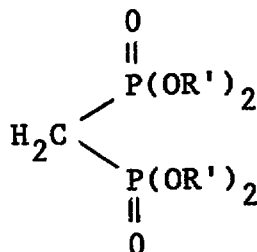
in which T = halogen, OH or OR', whereby R' has the above-given meaning, and possibly subsequently saponifies;

or, for the case that X in general formula I signifies hydrogen,

d) reacts a compound of the general formula X

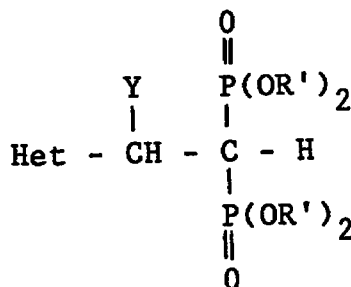


in which Het and Y have the above-given meanings and A represents a reactive residue, such as e.g. halogen or a sulphonate, with a compound of the general formula XI



(XI).

in which R' has the above-given meaning, to a diphosphonate of the general formula XII



(XII),

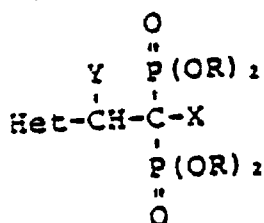
in which Het, Y and R' have the above-given meanings, and possibly saponifies the resultant tetraesters to diesters or acids of general formula I.

3. Medicaments containing a compound according to claim 1, as well as usual pharmacologically acceptable carrier or adjuvant materials.

4. Use of compounds according to claim 1 for the preparation of medicaments for the treatment of calcium metabolism disturbances.

Revendications

1. Nouveaux dérivés d'acides alkyldiphosphoniques de formule générale I



(I)

où

Het représente un groupe imidazole, imidazoline, isoxazole, oxazole, oxazoline, thiazole, thiazoline, triazole, oxadiazole, ou thiadiazole, qui peut être éventuellement substitué une ou plusieurs fois par un groupe alkyle en C₁-C₄, alcoxy en C₁-C₄, phényle, cyclohexyle, cyclohexylméthyle, halogène ou amino,

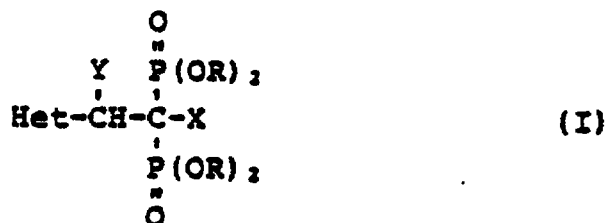
Y représente l'hydrogène ou un groupe alkyle en C₁-C₄,

X représente l'hydrogène un groupe hydroxy ou un groupe amino éventuellement substitué par un groupe alkyle en C₁-C₄, et

R représente l'hydrogène ou un groupe alkyle en C₁-C₄, ainsi que leurs sels pharmaceutiquement acceptables.



2. Procédé de préparation de nouveaux dérivés d'acides alkyldiphosphoniques de formule générale I



où Het, Y, X, R ont les significations mentionnées à la revendication 1. caractérise en ce que
 a) on fait réagir un acide carboxylique de formule générale II



où Het et Y ont les significations mentionnées plus haut, avec un mélange d'acide phosphoreux ou d'acide phosphorique et d'un halogénure de phosphore, et ensuite, on saponifie en acide diphosphonique libre, ou

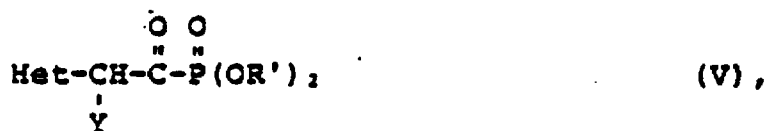
b) on fait réagir un chlorure d'acide carboxylique de formule générale III



où Het et Y ont les significations mentionnées plus haut, avec un trialkylphosphite de formule générale IV



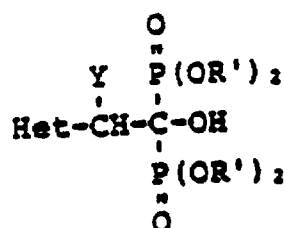
ou R représente un groupe alkyle inférieur, en un phosphonate d'acyle de formule générale V



où Het, Y et R' ont les significations mentionnées plus haut, ensuite on fait réagir le composé obtenu avec un dialkylphosphite de formule générale VI



où R' a la signification mentionnée plus haut, en un diphosphonate de formule générale VII



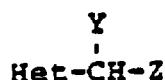
(VII),

ou Het, Y et R' ont les significations mentionnées plus haut, et éventuellement, on saponifie le tetraester produit en diester ou en acide de formule générale I,

ou

dans le cas où X, dans la formule générale I, représente un groupe amino éventuellement substitué par un groupe alkyle,

c) on fait réagir un dérivé d'acide carboxylique de formule générale VIII



(VIII),

où Het et Y ont les significations mentionnées plus haut, et Z représente un groupe nitrile, iminoéther ou N,N-dialkylcarboxamido, avec un composé du phosphore de formule générale IX

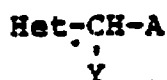
PT₃ (IX),

ou T = un halogène, un groupe OH ou OR' ou R' a la signification mentionnée plus haut, et ensuite on saponifie éventuellement,

ou

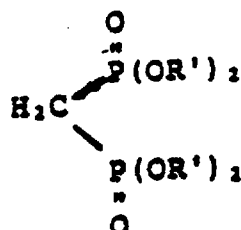
dans le cas où X, dans la formule générale I, représente l'hydrogène,

d) on fait réagir un composé de formule générale X



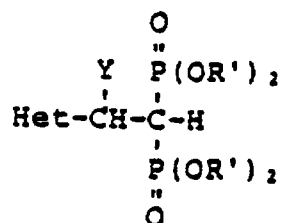
(X),

où Het et Y ont les significations mentionnées plus haut et A représente un groupe réactif comme par exemple un halogène ou un sulfonate, avec un composé de formule générale XI



(XI),

ou R' a la signification mentionnée plus haut, en un diphosphonate de formule générale XII



(XII),

10 ou Het, Y et R' ont les significations mentionnées plus haut, et on saponifie éventuellement le tétraester formé en diester ou en acide de formule générale I.

3. Médicament contenant un composé selon la revendication 1, ainsi que des supports ou adjuvants usuels pharmacologiquement acceptables.

15 4. Utilisation des composés selon la revendication 1, pour la préparation de médicaments pour le traitement de troubles du métabolisme du calcium.