

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 386 851**

51 Int. Cl.:  
**C07F 9/6506** (2006.01)  
**A61K 31/663** (2006.01)  
**A61P 19/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **08854485 .3**  
96 Fecha de presentación: **26.11.2008**  
97 Número de publicación de la solicitud: **2225252**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **08.09.2010**

54 Título: **Alquil (C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>)-imidazol-bisfosfonatos**

30 Prioridad:  
**30.11.2007 EP 07122016**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**03.09.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**03.09.2012**

73 Titular/es:  
**NOVARTIS AG  
LICHTSTRASSE 35  
4056 BASEL, CH**

72 Inventor/es:  
**WEILER, Sven;  
WIDLER, Leo;  
RONDEAU, Jean-Michel;  
COTESTA, Simona y  
JAHNKE, Wolfgang**

74 Agente/Representante:  
**Carvajal y Urquijo, Isabel**

ES 2 386 851 T3

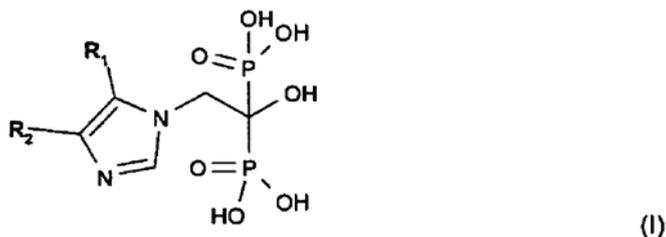
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCION

Alquil(C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>)-imidazol-bisfosfonatos

La presente invención se refiere a nuevos ácidos [(imidazol-1-il)-1-hidroxi-1-fosfonoetil]-fosfónicos sustituidos con alquilo C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>, así como a métodos o procedimientos para su preparación, a su uso en la preparación de formulaciones farmacéuticas, a formulaciones farmacéuticas que abarcan tales compuestos y/o a los compuestos para su uso en el tratamiento de enfermedades, en donde las enfermedades son especialmente las mencionadas más abajo. Los compuestos son capaces de inhibir la resorción ósea excesiva o inadecuada y son también útiles en el tratamiento de enfermedades relacionadas con la prenilación. Los bisfosfonatos tal como ácido zoledrónico son descritos por Widler, L. et al. en Journal of Medicinal Chemistry, 2002, 45(17), 3721-3738. Kotsikorou, E et al. también describen en Journal of Medicinal Chemistry, 2003, 46(14), 2932-2944 bifosfonatos heterocíclicos como agentes para la resorción ósea. Un Estudio sobre la Relación Cuantitativa de Estructura-Actividad de Bisfosfonatos es descrito por Xie, A. et al. en Internet electronicJournal of Molecular Design, 2004, 3(10), 622-650. La WO 02/43738 de Novartis enfoca el uso de bisfosfonatos en el tratamiento del dolor. Oldfield, E. et al describen en Journal of Medicinal Chemistry, 2006, 49, 215-233, la inhibición de Tripanosoma cruzi Hexoquinasa por bisfosfonatos.

La invención, en un primer aspecto, se refiere especialmente a un compuesto de fórmula I,



en donde uno de R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> es hidrógeno y el otro es alquilo C<sub>2</sub>-C<sub>57</sub> que está ramificado o sin ramificar, y/o una sal del mismo.

Las expresiones generales utilizadas anteriormente y a continuación tienen preferentemente los siguientes significados, en donde cada una de las expresiones generales, independientemente de otras, pueden ser reemplazadas de manera independiente de las otras, o bien dos o más o especialmente todas pueden ser reemplazadas por las definiciones más específicas, definiendo así modalidades más preferidas de la invención;

Alquilo inferior es, por ejemplo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> tal como metilo, etilo, propilo o butilo y también isobutilo, sec-butilo o terc-butilo o pentilo, por ejemplo, n-pentilo, isopentilo, neo-pentilo, sec-pentilo o terc-pentilo.

Fenil-alquilo inferior es, por ejemplo fenil-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, tal como bencilo.

Halo(geno) (también como halogenuro) es con preferencia flúor, cloro, bromo o yodo.

"Aproximadamente" significa con preferencia que el valor numérico indicado puede desviarse en hasta ± 20, más preferentemente en hasta ± 10% del valor indicado, con suma preferencia en ± 5.

Las sales de compuesto de fórmula I son en particular las sales de los mismos con bases farmacéuticamente aceptables (sales farmacéuticamente aceptables, tales como sales metálicas no tóxicas derivadas de metales de los grupos Ia, Ib, IIa y IIb, por ejemplo, sales de metales alcalinos, con preferencia sales de litio, preferentemente sales de sodio o potasio, sales de metales alcalinotérreos, con preferencia sales de calcio o magnesio, sales de cobre, aluminio o zinc y también sales de amonio con amoniaco o aminas orgánicas o bases de amonio cuaternario tales como aminas alifáticas libres o C-hidroxiladas, con preferencia mono-, di- o tri-alquil(inferior)aminas por ejemplo, metilamina, etilamina, dimetilamina o dietilamina, mono-, di- o tri(hidroxi-alquilo inferior)aminas tales como etanolamina, dietanolamina o trietanolamina, tris(hidroxi metil)aminometano o 2-hidroxi-terc-butilamina, o N-(hidroxi-alquilo inferior)-N,N-di-(alquilo inferior)aminas o N-(polihidroxi-alquilo inferior)-N-(alquil inferior)aminas tales como 2-(dimetilamino)etanol o D-glucamina, o hidróxidos alifáticos de amonio cuaternario, por ejemplo con hidróxido de tetrabutilamonio.

Los compuestos de fórmula I y sus sales tienen valiosas propiedades farmacológicas, en particular, inhiben la vía de mevalonato en células y presentan una actividad reguladora pronunciada sobre el metabolismo de calcio en animales de sangre caliente.

Muy particularmente, los mismos efectúan una notable inhibición de la resorción ósea en ratas deficientes en estrógenos, como puede ser demostrado en el procedimiento experimental con ratas ovariectomizadas descrito por Hornby et al. Calcified Tiss Int 2003; 72:519-527 y Gasser et al J Bone Miner Res 2008; 23:544-551 después de la administración intravenosa o subcutánea de dosis del orden de aproximadamente 1 a 500 µg/kg. La osteolisis

- 5 asociada con tumores es inhibida de manera similar después de la administración intravenosa o subcutánea de dosis del orden de aproximadamente 1 a 500 µg/kg empleando el procedimiento de Peyruchaud et al. *J Bone Miner Res* 2001; 16:2027-2034. En adición, cuando se administran de manera similar en el procedimiento experimental de acuerdo con Newbould, *Brit. J. Pharmacology* 21, 127 (1963) y de acuerdo con Rordorf et al. *Int J Tissue React.* 1987; 9(4):341-7, los compuestos de fórmula I y sales de los mismos efectúan una inhibición marcada de la progresión de condiciones artríticas en roedores con artritis con adyuvante y colágeno, respectivamente.
- 10 Los nuevos bisfosfonatos son especialmente útiles como agentes farmacéuticos para uso humano y veterinario en el tratamiento de una o más enfermedades (incluyendo ese término estados o trastornos), especialmente son capaces de inhibir la resorción ósea excesiva o inadecuada especialmente asociada con enfermedades de los huesos y articulaciones, por ejemplo
- estados benignos tales como osteoporosis, osteopenia, osteomielitis, osteoartritis, artritis reumatoide, edema de médula ósea, dolor de huesos, distrofia simpática de reflejo, espondilitis anquilosante (aka Morbus Bechterev), enfermedad de Paget de huesos o enfermedad periodontal,
  - estados malignos tales como hipercalcemia de malignidad, metástasis de los huesos asociada con tumores sólidos y malignidades hematológicas,
  - estados ortopédicos tales como aflojamiento de prótesis, migración de prótesis, fijación de implantes, revestimiento de implantes, curación de fractura, osteogénesis de distracción, fusión espinal, osteonecrosis avascular, injerto de huesos, sustitutos de huesos o cualquier combinación de dos o más de tales estados.
- 20 Los nuevos bisfosfonatos son también útiles como agentes farmacéuticos para uso humano y veterinario en el tratamiento de enfermedades que son causadas por una excesiva prenilación de proteínas diana, tal como el síndrome de progenia de Hutchinson-Gilford. Esto viene subrayado por el hecho de que un disfosfonato, en combinación con una estatina, ha demostrado efectos beneficiosos en modelos de ratón de envejecimiento prematuro humano (por ejemplo, síndrome de progenia de Hutchinson-Gilford) (véase más abajo).
- 25 Las siguientes publicaciones (especialmente con respecto a la descripción de los ensayos o métodos mencionados aquí a continuación) describen varios ensayos y métodos que pueden ser utilizados para confirmar el perfil biológico ventajoso de los compuestos de fórmula I:
- 30 Los efectos de una sola administración i.v. a ratas maduras ovariectomizadas (OVX) como un modelo para osteoporosis post-menopáusica con el fin de elucidar (1) los cambios temporales en los marcadores bioquímicos del recambio óseo y de la densidad mineral del hueso femoral (BMD), (2) para medir cambios de parámetros histomorfométricos estáticos y dinámicos, microarquitectura ósea y resistencia mecánica y (3) para evaluar los efectos preventivos del tratamiento crónico con un compuesto de fórmula I sobre estos parámetros que puede ser demostrado en la forma descrita en *Calcif. Tissue Int.* (2003) 72, 519-527. Aquí puede encontrarse una alta actividad.
- 35 El efecto de un compuesto de fórmula I sobre inflamación sinovial, daño en articulaciones estructurales y metabolismo óseo en ratas durante la fase efectora de artritis inducida por colágeno (CIA), lo cual puede ser demostrado como se indica en *ARTHRITIS & RHEUMATISM* (2004), 50(7), 2338-2346.
- El efecto de un compuesto de fórmula I sobre el crecimiento óseo hacia adentro puede ser examinado en un modelo animal en donde se colocan implantes de tántalo poroso bilateralmente dentro de los cúbitos de perros en la forma descrita en *J. Bone Joint Surg.* (2005), 87-B, 416-420.
- 40 Inhibición del crecimiento de tumores en el esqueleto en un modelo con ratón puede ser demostrada de acuerdo con el método descrito en *J. Natl. Cancer. Inst.* (2007), 99, 322-30.
- Los efectos beneficiosos del ácido zoledrónico en combinación con pravastatina han sido demostrado en experimentos celulares así como en un modelo con ratón del síndrome de progenia de Hutchinson-Gilford como se describe en *Nat. Medicine* (2008), 14, 767-772.
- 45 La estructura por rayos X de los compuestos de fórmula I cuando se unen a farnesil pirofosfato sintasa puede ser obtenida por, o en analogía con, los métodos descritos en *Chem. Med. Chem.* (2006), 1, 267-273. La FPPS humana, una enzima homodimérica de 41 subunidades kDa, cataliza la síntesis en dos etapas del metabolito C15 farnesil pirofosfato (FPP) a partir de los isoprenoides C5 pirofosfato de dimetilalilo (DMAPP) y pirofosfato de isopentenilo. El FPP es requerido para la prenilación post-translacional de proteínas esenciales de señalización GTPasa tales como Ras y Rho y también es un precursor para la síntesis de colesterol, dolicol y ubiquinona.
- 50

Por ejemplo, en un ensayo in vitro libre de células, puede demostrarse la superioridad de los compuestos de fórmula I sobre los compuestos ya conocidos. De forma breve, la reacción procede en presencia de enzima y un inhibidor de fórmula I, y el producto de reacción (farnesil pirofosfato) es cuantificado por LC/MS/MS.

De forma detallada, el inhibidor y la enzima se incuban previamente antes de añadir los sustratos.

5 El ensayo es un ensayo libre de marcadores para farnesil pirofosfato sintasa (FPPS) basado en LC/MS/MS. Este método cuantifica in vitro farnesil pirofosfato (FPP) sin marcar y es adecuado para la evaluación de alta resolución (HGS) para encontrar inhibidores de FPPS y para las determinaciones de los valores IC<sub>50</sub> de compuestos candidatos. El tiempo de análisis es de 2,0 minutos con un tiempo de ciclo total de 2,5 minutos. El análisis puede ser formateado para placas de 384 pocillos dando como resultado un tiempo de análisis de 16 horas por placa.

10 Reactivos:

15 El pentanol, el metanol y el alcohol isopropílico son de calidad HPLC y son obtenidos en Fisher Scientific. DMIPA es de Sigma-Aldrich. El agua es de un sistema doméstico Milli-Q. El tampón de ensayo (20 mM HEPES, 5 mM MgCl<sub>2</sub> y 1 mM CaCl<sub>2</sub>) se prepara por dilución a partir de soluciones madre 1 mM obtenidas de Sigma-Aldrich. Las referencias de geranil pirofosfato (GPP), isoprenil pirofosfato (IPP) y farnesil S-tiolpirofosfato (FSPP) son de Echelon Biosciences (Salt Lake City, UT). La farnesil pirofosfato sintasa humana (FPPS, Swissprot ID: P14324) (13,8 mg/ml) se prepara en la forma descrita por Rondeau et al (ChemMedChem 2006, 1, 267-273).

Ensayo:

20 Los análisis LC/MS/MS son efectuados en un analizador másico cuadrupolar en tándem Micromass Quattro Micro (Waters Corp., Milford, MA, USA) interconectado a una bomba LC binaria Agilent 1100 de Agilent Technologies, Inc., Santa Clara, CA, USA). La inyección se efectúa con un automuestreador analítico CTC (Leap Technologies, Inc., Carrboro, NC, USA) empleando un tamaño de bucle de inyección de 2,5 µl. La cromatografía se efectúa en una columna protegida Waters 2,1 x 20 mm Xterra MS C18 5 µm (P/N 186000652) (Waters Corp., Milford, MA, USA) contenida en un soporte de columna protegida (P/N 186000262) empleando DMIPA/metanol al 0,1% como disolvente A y DMIPA/agua al 0,1% como disolvente B (DMIPA es dimetilisopropilamina). El gradiente es de 5% de A desde 0,00 a 0,30 min, 50% de A en 0,31 min, 80% de A en 1,00 min y 5% de A desde 1,01 a 2,0 min. La velocidad de flujo es de 0,3 ml/min y el flujo es desviado para consumir de 0,00 a 0,50 min y de nuevo de 1,20 a 2,00 min.

30 Las transiciones Multiple Reaction Monitoring (MRM) controladas son de 381->79- para FPP y 397->159- para FSPP a una energía de colisión de 22 eV y a una presión en la célula de colisión de 2,1 x 10<sup>-3</sup> mbar de Ar. El tiempo de residencia por transición es de 400 mseg con una extensión de 0,4 Da. El retardo entre canal y el retardo entre exploraciones son de 0,02 segundos. Otros parámetros operativos espectrométricos de masa son: capilar, 2,0 kV, cono, 35 V; extractor, 2,0 V, temperatura fuente, 100° C; temperatura gas de desolvación, 250° C; flujo de gas de desolvación, 650 L/hr; flujo de gas de cono, 25 L/hr; multiplicador, 650 V.

35 El tiempo de ciclo total por muestra es de 2,5 min. Dado que el análisis está formateado para placas de 384 pocillos, una placa es analizada en 16 horas. Los cromatogramas son procesados empleando software Quanlynx que divide el área de picos individuales de FPP por el área de los picos de FSPP (referencia interna). Los valores resultantes son registrados como la respuesta relativa para el correspondiente pocillo de muestra.

Procedimiento de ensayo de FPPS

40 En cada pocillo de una placa de 384 pocillos, se colocan 5 µl de compuesto en DMSO/agua al 20%. A cada pocillo se añaden 10 µl de FPPS (diluido 1 a 80.000 con tampón de ensayo) y se deja pre-incubar con el compuesto durante 5 minutos. En ese momento, se añaden entonces 25 µl de GPP/IPP (5 µM de cada compuesto en tampón de ensayo) para iniciar la reacción. Después de 30 minutos se detiene la reacción por adición de 10 µl de 2 µM de FSPP en DMIPA/IPA al 2%. La mezcla de reacción se extrae entonces copulante n-pentanol empleando un mezclador vorticial. Después de la separación de fases, se transfieren 25 µl de la capa superior (n-pentanol) a una nueva placa de 384 pocillos y se evapora el pentanol empleando una centrifuga de vacío. El residuo seco se reconstituye en 50 µl de DMIPA/agua al 0,1% para su análisis por el método LC/MS/MS.

Se emplea FSPP como referencia interna para los espectros de masa. Una mitad fosfato genera un ión (M-H)<sup>-</sup> como el pico base en los espectros.

50 Los compuestos de la invención tienen preferentemente, en este sistema de ensayo, un valor IC<sub>50</sub> del orden de 0,8 a 10 nM, los preferidos preferentemente de 0,8 a 3,3 nM. Especialmente, muestran una sorprendente superioridad con respecto a los compuestos del estado de la técnica, por ejemplo ácido [2-(5-etil-imidazol-1-il)-1-hidroxi-1-fosfon-etil]-fosfónico. La utilidad del ensayo respecto a las determinaciones de IC<sub>50</sub> es validada empleando ácido

zoledrónico, con inhibidor de FPPS a base de disfosfonato conocido.

La invención se refiere en particular a un compuesto de fórmula I en donde R<sub>1</sub> es alquilo C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>, especialmente propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, terc-butilo, isobutilo o especialmente etilo, y R<sub>2</sub> es hidrógeno, o un éster del mismo y/o una sal (en especial farmacéuticamente aceptable) del mismo.

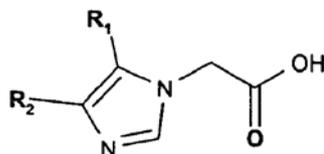
- 5 La invención se refiere en particular y de manera alternativa a un compuesto de fórmula I en donde R<sub>1</sub> es hidrógeno y R<sub>2</sub> es alquilo C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>, especialmente propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, terc-butilo, isobutilo o especialmente etilo y/o una sal (en particular farmacéuticamente aceptable) del mismo.

Se prefiere un compuesto de fórmula I en donde R<sub>1</sub> es hidrógeno y R<sub>2</sub> es etilo, y/o una sal (en particular farmacéuticamente aceptable) del mismo.

- 10 Sumamente preferido es un compuesto de fórmula I en donde R<sub>1</sub> es etilo y R<sub>2</sub> es hidrógeno, y/o una sal (en particular farmacéuticamente aceptable) del mismo.

Un compuesto de acuerdo con la invención puede ser preparado según métodos que, para diferentes compuestos, son conocidos en el estado de la técnica. Por ejemplo, en base a por lo menos los nuevos productos obtenidos y/o los nuevos eductos empleados, se prefiere un nuevo procedimiento que comprende reaccionar un compuesto de ácido carboxílico de fórmula II,

15



(II)

en donde R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> se definen como para un compuesto de fórmula I, con oxihalogenuro de fósforo para proporcionar un compuesto de fórmula I, o una sal del mismo y, si se desea, convertir un compuesto libre obtenible de fórmula I en su sal, convertir una sal obtenible de un compuesto de fórmula I en el compuesto libre y/o convertir una sal obtenible de un compuesto de fórmula I en una sal diferente del mismo.

20

Como oxihalogenuro de fósforo se prefiere especialmente oxicloruro de fósforo (POCl<sub>3</sub>). La reacción tiene lugar preferentemente en un disolvente o mezcla disolvente usual, por ejemplo, en un hidrocarburo aromático, tal como tolueno, preferentemente a temperaturas elevadas, por ejemplo del orden desde 50° C a la temperatura de reflujo de la mezcla de reacción, por ejemplo desde 80 (aproximadamente) a 120° C (aproximadamente).

- 25 Los compuestos libres de fórmula I se pueden convertir a sales básicas por neutralización parcial o completa con una de las bases mencionadas al inicio.

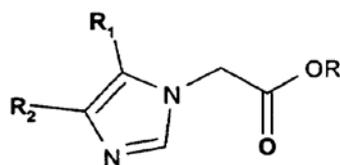
Las sales se pueden convertir de manera conocida per se a los compuestos libres, por ejemplo por tratamiento con un reactivo ácido tal como un ácido mineral.

- 30 Los compuestos, incluyendo sus sales, también se pueden obtener en forma de hidratos o pueden contener el disolvente usado para la cristalización en su estructura cristalina.

Debido a la estrecha relación entre los nuevos compuestos en forma libre y en forma de sus sales, las referencias efectuadas en toda esta descripción a los compuestos libres y a sus sales también se aplican por analogía a las correspondientes sales y compuestos libres.

- 35 La invención también se refiere a aquellas modalidades del procedimiento en donde un compuesto obtenible como compuesto intermedio en cualquier etapa del procedimiento se utiliza como material de partida y se llevan a cabo las restantes etapas, o en donde un material de partida se emplea en forma de una sal o, preferentemente, se forma bajo las condiciones de reacción.

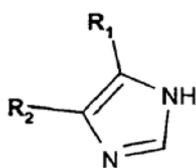
Los materiales de partida pueden obtenerse, por ejemplo preferentemente, por saponificación de un compuesto de fórmula III,



(III)

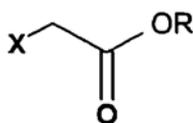
5 en donde  $R_1$  y  $R_2$  se definen como para un compuesto de fórmula I y R es alquilo insustituido o sustituido, en especial alquilo inferior o fenil-alquilo inferior, en presencia de un ácido adecuado, por ejemplo un ácido hidrohálico, tal como ácido clorhídrico, preferentemente en presencia de un disolvente acuoso, tal como agua, preferentemente a temperaturas elevadas, por ejemplo del orden de 50 (aproximadamente) a 100° C (aproximadamente), por ejemplo de 80 a 100° C, para proporcionar el compuesto de fórmula II o una sal del mismo.

Un compuesto de fórmula III puede obtenerse, por ejemplo preferentemente, por reacción de un compuesto de imidazol de fórmula IV,



(IV)

10 en donde  $R_1$  y  $R_2$  se definen como para un compuesto de fórmula I, con un éster de fórmula V,



(V)

15 en donde R se define como para un compuesto de fórmula III y X es halógeno, especialmente flúor, cloro, yodo o especialmente bromo, alcano (inferior)sulfonyloxi o toluenosulfonyloxi, con preferencia en presencia de una base fuerte, tal como un alcoholato de metal alcalino, en especial terc-butolato de potasio, en un disolvente o mezcla de disolventes adecuados, por ejemplo un éter cíclico, tal como tetrahidrofurano, con preferencia a temperaturas del orden de -10 (aproximadamente) a 80° C (aproximadamente), por ejemplo de 20 a 30° C. Cuando se requiera, las mezclas resultantes de compuestos de fórmula III (en donde en uno de los compuestos  $R_1$  es alquilo  $C_2-C_5$  y  $R_2$  es hidrógeno y en otro  $R_2$  es alquilo  $C_2-C_5$  y  $R_1$  es hidrógeno) pueden separarse, por ejemplo por métodos cromatográficos, cristalización diferencial o similar.

20 Los materiales de partida de fórmulas IV y V, así como cualesquiera otros materiales de partida empleados y no descritos hasta ahora, se pueden obtener por métodos conocidos en la técnica o por métodos análogos a los mismos, o bien son comercialmente disponibles y/o pueden prepararse en analogía a métodos aquí descritos.

25 La invención también se refiere a cualquier etapa de procedimiento nueva o combinación de etapas de procedimiento nuevas así como a uno o más materiales de partida nuevos o uno o más compuestos intermedios nuevos o a una o más sales de los mismos.

Los ésteres de un compuesto de fórmula I pueden prepararse, por ejemplo, en analogía a métodos descritos en el estado de la técnica para compuestos comparables.

30 Las composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos de fórmula I o sales no tóxicas farmacéuticamente aceptables de los mismos, son aquellas para administración enteral tal como oral, rectal y parental, a animales de sangre caliente, estando presente el ingrediente farmacológicamente activo solo o junto con un vehículo farmacéuticamente adecuado.

35 Las nuevas composiciones farmacéuticas comprenden, por ejemplo, de 0,0001 a 80% aproximadamente, con preferencia de 0,001 a 10% aproximadamente, del ingrediente activo. Las composiciones farmacéuticas para administración enteral o parenteral son, por ejemplo, aquellas que se encuentran en formas de unidades de clasificación, tales como grajeas, comprimidos, cápsulas o supositorios, así como ampollas, viales, jeringas pre-cargadas. Estas composiciones farmacéuticas se preparan de manera conocida per se, por ejemplo mediante métodos convencionales de mezcla, granulación, confitura, solución o liofilización. Por ejemplo, las composiciones farmacéuticas para administración oral se pueden obtener combinando el ingrediente activo con vehículos sólidos,

opcionalmente granulando una mezcla resultante y elaborando la mezcla o granulada, si se desea o es necesario después de la adición de excipientes adecuados, para formar comprimidos o núcleos de grajeas.

5 Vehículos adecuados son en particular las cargas tales como azúcares, por ejemplo, lactosa, sacarosa, manitol o sorbitol, preparados de celulosa y/o fosfatos de calcio, por ejemplo fosfato tricálcico o bifosfonato cálcico, y también  
 10 ligantes tales como pastas de almidón, por ejemplo almidón de maíz, arroz o patata, gelatina, tragacanto, metilcelulosa y/o polivinilpirrolidona y/o, si se desea, desintegrantes, tales como los almidones antes mencionados, y también almidón carboximetílico, polivinilpirrolidona reticulada, agar, ácido alginico o una sal del mismo, tal como alginato sódico. Los excipientes son en particular agentes de deslizamiento y lubricantes, por ejemplo sílice, talco, ácido esteárico o sus sales, tal como estearato de magnesio o estearato de calcio, y/o polietilenglicol. Los núcleos  
 15 de grajeas se proporcionan con revestimientos adecuados que pueden ser resistentes a los jugos gástricos, empleando, inter alia, soluciones concentradas de azúcar que pueden contener goma arábiga, talco, polivinilpirrolidona, polietilenglicol y/o dióxido de titanio, soluciones de gomalaca en disolventes orgánicos adecuados o mezclas de disolventes o, para la preparación de revestimientos que son resistentes a los jugos gástricos, soluciones de preparados de celulosa adecuados tales como ftalato de celulosa o ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa. Se pueden añadir colorantes o pigmentos a los comprimidos o revestimientos de grajeas, por ejemplo para identificar o indicar diferentes dosis de ingrediente activo.

Otras composiciones farmacéuticas para administración oral son las cápsulas rellenas en seco constituidas por gelatina o hipromelosa y también cápsulas blandas selladas consistentes en gelatina y un plastificante tal como glicerol o sorbitol. Las cápsulas rellenas en seco pueden contener el ingrediente activo en forma de gránulos, por  
 20 ejemplo en mezcla con cargas tal como lactosa, ligantes tales como almidones, y/o agentes de deslizamiento tales como talco o estearato de magnesio, y opcionalmente estabilizantes. En las cápsulas blandas, el ingrediente activo está preferentemente disuelto o suspendido en un líquido adecuado, tal como un aceite graso, aceite de parafina o un polietilenglicol líquido, al cual también se puede añadir un estabilizante.

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para administración rectal son, por ejemplo, supositorios, los cuales  
 25 consisten en una combinación del ingrediente activo con una base de supositorio. Ejemplos de bases de supositorios adecuadas son triglicéridos naturales o sintéticos, hidrocarburos parafínicos, polietilenglicoles y alcanoles superiores. También es posible utilizar cápsulas rectales de gelatina que contienen una combinación del ingrediente activo con un material de base. Materiales de base adecuados son, por ejemplo, triglicéridos líquidos, polietilenglicoles e hidrocarburos parafínicos.

Las formas de dosificación particularmente adecuadas para administración parenteral (la cual es especialmente preferida) son soluciones acuosas de un ingrediente activo en una forma soluble en agua, por ejemplo una sal soluble en agua. La solución puede ser ajustada con ácidos o bases inorgánicos u orgánicos a un valor pH fisiológicamente aceptable de aproximadamente pH 4-9 o con suma preferencia de aproximadamente 5,5-7,5. Las soluciones se pueden hacer además isotónicas con sales inorgánicas tales como cloruro sódico, o compuestos orgánicos tales como azúcares, alcoholes de azúcares o aminoácidos, con suma preferencia con manitol o glicerol.  
 35 Composiciones adecuadas son también las suspensiones del ingrediente activo, tales como soluciones para inyección correspondientemente oleosas, para las cuales se utilizan disolventes lipófilos o vehículos adecuados tales como aceites grasos, por ejemplo aceite de sésamo, o ésteres de ácidos grasos sintéticos, por ejemplo oleato de etilo o triglicéridos, o suspensiones de inyección acuosas que contienen sustancias que incrementan la viscosidad, por ejemplo carboximetilcelulosa sódica, sorbitol y/o dextrano, y opcionalmente también estabilizantes.

La presente invención también se refiere al uso de los compuestos de fórmula I y sales de los mismos preferentemente para el tratamiento de estados inflamatorios, con preferencia enfermedades asociadas con el deterioro del metabolismo de calcio, por ejemplo enfermedades reumáticas y, en particular, osteoporosis.

Las dosis parenterales por debajo de 0,1 µg/kg de peso corporal afectan al metabolismo de tejido duro solo de manera insignificante. Pueden presentarse efectos secundarios tóxicos a largo plazo a dosis por encima de 1.000 µm/kg de peso corporal. Los compuestos de fórmula I y sales de los mismos se pueden administrar por vía oral así como por vía subcutánea, intramuscular o intravenosa en solución iso- o hipertónica. Las dosis diarias preferidas para administración oral son del orden de aproximadamente 1 a 100 mg/kg, para administración intravenosa, subcutánea e intramuscular son del orden de 20 a 500 µg/kg aproximadamente.

La dosificación de los compuestos de fórmula I y sales de los mismos es, sin embargo, variable y depende de los respectivos estados tales como la naturaleza y severidad de la enfermedad, la duración del tratamiento así como del respectivo compuesto. La forma de unidad de dosificación para administración parenteral, por ejemplo intravenosa contiene, por ejemplo, de 10 a 300 µg/kg de peso corporal, preferentemente de 15 a 150 µg/kg de peso corporal, y las formas de unidades de dosificación por vía oral contienen, por ejemplo, de 0,1 a 5 mg, con preferencia de 0,15 a  
 55 3 mg por kg de peso corporal. La dosis simple preferida para administración oral es de 10 a 200 mg y, para administración intravenosa, es de 1 a 10 mg. Se necesitan dosis más altas para administración oral teniendo en cuenta la absorción limitada. En un tratamiento prolongado, la dosificación puede reducirse normalmente a un nivel

más bajo después de una dosificación inicialmente más alta con el fin de mantener el efecto deseado. Las dosis parenterales (por ejemplo, intravenosas o subcutáneas) pueden administrarse de manera intermitente a intervalos regulares entre 1 y 52 veces por año. Las dosis orales se pueden administrar de forma regular según un régimen de dosificación diario, semanal, mensual o trimestral.

- 5 Se describe aquí un método de tratamiento de un animal, especialmente un ser humano, que comprende administrar al animal, especialmente un ser humano, necesitado de dicho tratamiento una cantidad de un compuesto de fórmula I o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo suficiente (efectiva) para el tratamiento de una enfermedad como se ha mencionado anteriormente.

- 10 La invención también se refiere a una formulación farmacéutica, especialmente una solución para infusión o inyección, que comprende un compuesto de fórmula I o una sal del mismo y al menos un material vehículo farmacéuticamente aceptable.

Los siguientes ejemplos no limitativos ilustran la invención sin por ello limitar su alcance. Salvo que se mencione lo contrario, las temperaturas se ofrecen en grados Celsius ( $^{\circ}$  C). Cuando no se mencione la temperatura, la reacción u otra etapa del procedimiento tiene lugar a temperatura ambiente.

- 15 Abreviaturas

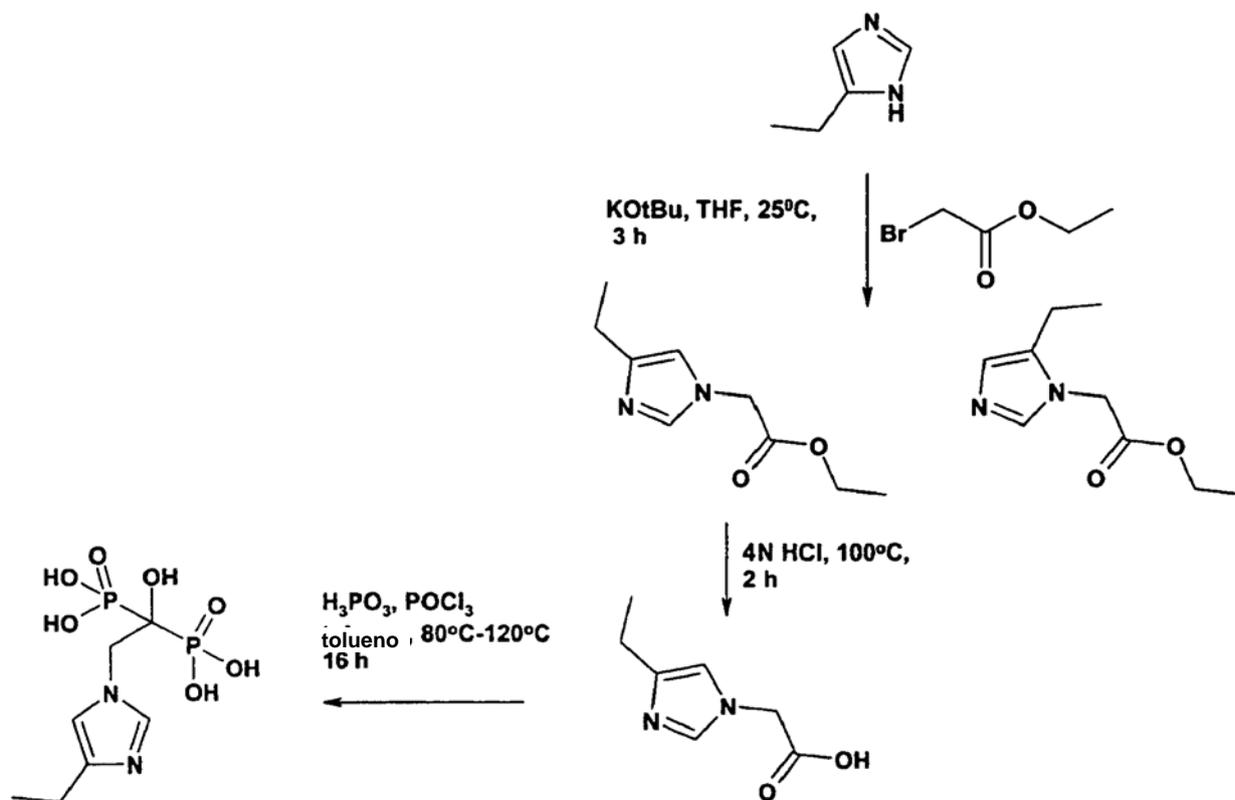
	Ac.	acetilo
	ac.	acuosa/o
	DMSO	dimetil sulfóxido
	Et	etilo
20	h	hora(s)
	HPLC	cromatografía líquida de alta resolución
	KOtBu	terc-butilato potásico
	Me	metilo
	ml	mililitro(s)
25	NMR	Resonancia Magnética Nuclear
	ta	temperatura ambiente
	THF	tetrahidrofurano

Se preparan 4-etilimidazol y todos los otros derivados de imidazol de acuerdo con D. Horne et al., Heterocycles, 1994, Vol. 39, No. 1, p. 139-153.

- 30 Se disuelven 650 mg (3,38 mmol) de ácido (4-etil-imidazol-1-il)-acético en 15 ml de tolueno a ta bajo nitrógeno. Se añaden 852 mg (3 mmol) de  $H_3PO_3$  y la mezcla se calienta a  $80^{\circ}$  C. Se añaden gota a gota 0,936 ml (3 mmol) de  $POCl_3$ . La mezcla resultante se calienta a  $120^{\circ}$  C y se agita durante la noche. El disolvente se separa por decantación, se añaden 15 ml de 6N HCl y la mezcla se calienta durante 3 horas a reflujo.

- 35 La solución de color amarillo pálido resultante se concentra en vacío. Después de la dilución con acetona (25 ml) la mezcla se agita vigorosamente con acetona (5 x 25 ml) hasta que se forma un sólido de color gris. El sólido de color gris se seca en alto vacío y se cristaliza en EtOH/agua para dar el compuesto del título. HPLC-MS: t = 0,31 min, (M-H)<sup>-</sup> = 299;  $^1H$ -NMR ( $D_2O/NaOD$ ):  $\delta$  = 1,07 (t, 3H), 2,53 (q, 2H), 4,45 (t, 2H), 7,08 (s, 1H), 8,40 (s, 1H),  $^{31}P$ -NMR ( $D_2O/NaOD$ ):  $\delta$  = 15,04 ppm.

## Esquema de síntesis



## Condiciones HPLC-MS:

5	Columna:	XTerra (Waters Corp., Milford, MA, USA) 3x30 mm, 2,5 $\mu$ m, C18
	Disolvente A:	agua, 5% acetonitrilo, 1% HCOOH
	Disolvente B:	acetonitrilo, 1% HCOOH
	Gradiente:	
	min	% B
10	0,0	01
	0,5	01
	2,5	30
	3,5	95
	4,5	95
15	4,9	01

Los materiales de partida se preparan como sigue:

**Etapa 1:** éster etílico de ácido (4-etil-imidazol-1-il)-acético y éster etílico de ácido (5-etil-imidazol-1-il)-acético

Se disuelven 5,02 g (50 mmol) de 4-etilimidazol en 100 ml de THF a ta bajo nitrógeno. Se añaden 5,9 g (52 mmol) de KOtBu y la reacción se agita durante 2 horas a ta. Se añaden gota a gota, durante un periodo de 30 minutos, 6,3 ml (55 mmol) de bromoacetato de etilo y la mezcla resultante se agita a ta durante 2,5 horas. Se añaden 20 ml de H<sub>2</sub>O y 130 ml de AcOEt, se separa la capa orgánica y la capa acuosa se lava de nuevo dos veces con 100 ml de AcOEt. La capa orgánica combinada se lava con salmuera, se seca sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentra en vacío. La mezcla de reacción se purifica por cromatografía instantánea (gel de sílice, MeOH/cloruro de metileno) para dar éster etílico de ácido (4-etil-imidazol-1-il)-acético y éster etílico de ácido (5-etil-imidazol-1-il)-acético, respectivamente.

éster etílico de ácido (4-etil-imidazol-1-il)-acético: HPLC-MS: t = 0,60 min; 100 área%, MH<sup>+</sup>= 183; <sup>1</sup>H-NMR (d<sub>6</sub>-DMSO):  $\delta$  = 1,09 (t, 3H), 1,18 (t, 3H), 2,43 (q, 2H), 4,13 (q, 2H), 4,83 (s, 2 H), 6,78 (s, 1H), 7,43 (s, 1H).

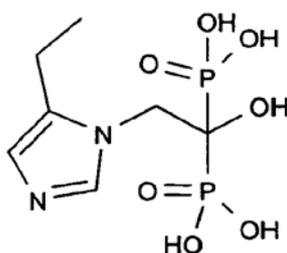
éster etílico de ácido (5-etil-imidazol-1-il)-acético: HPLC-MS : t = 0.72 min, 100 área%, MH+=183; <sup>1</sup>H-NMR (d<sub>6</sub>-DMSO): δ = 1.12 (t, 3H), 1.18 (t, 3H), 2.40 (q, 2H), 4.14 (q, 2H), 4.85 (s, 2H), 6.61 (s, 1H), 7.48 (s, 1H).

**Etapa 2: ácido (4-etil-imidazol-1-il)-acético**

- 5 Se disuelven 1,7 g (9,5 mmol) de éster etílico de ácido (4-etil-imidazol-1-il)-acético en 47 ml (190 mmol) de 4N HCl y la mezcla se calienta a reflujo. Después de 2 horas, la mezcla se enfría a ta y el disolvente se separa en vacío. El producto resultante se emplea sin purificación adicional. MS: MH+=155; <sup>1</sup>H-NMR (d<sub>6</sub>-DMSO): δ = 1,18 (t, 3H), 2,65 (q, 2H), 5,07 (s, 2H), u7,43 (d, 1H), 9,0 (d, 1H).

**Ejemplo 2: ácido [2-(5-etil-imidazol-1-il)-1-hidroxi-1-fosfono-etil]-fosfónico**

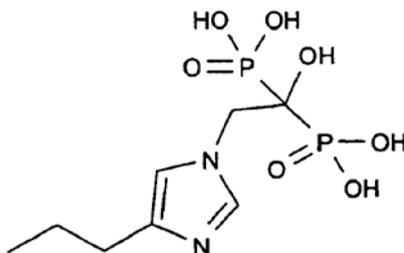
- 10 El ácido [2-(5-etil-imidazol-1-il)-1-hidroxi-1-fosfono-etil]-fosfónico se sintetiza de acuerdo con la síntesis indicada anteriormente a partir del correspondiente éster etílico de ácido (5-etil-imidazol-1-il)-acético que es el segundo producto de la etapa 1 del ejemplo 1.



HPLC-MS: t = 0,32 min, (M-H)- = 299; <sup>1</sup>H-NMR (D<sub>2</sub>O/NaOD): δ = 1,10 (t, 3H), 2,63 (q, 2H), 4,43 (t, 2H), 6,95 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), <sup>31</sup>P-NMR (D<sub>2</sub>O/NaOD): δ = 14,96 ppm.

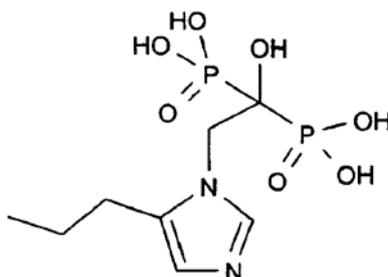
- 15 En analogía con los procedimientos antes descritos, se preparan los siguientes compuestos:

**Ejemplo 3: ácido [2-(4-propil-imidazol-1-il)-1-hidroxi-1-fosfono-etil]-fosfónico**

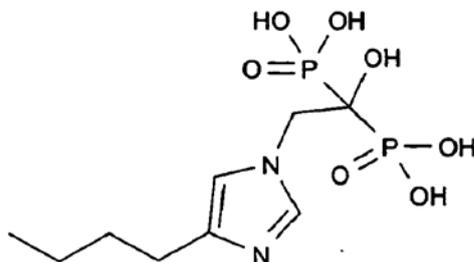


HPLC-MS: t = 0,44 min, (M-H)- = 313,1; <sup>1</sup>H-NMR (D<sub>2</sub>O/NaOD): δ = 0,78 (t, 3H), 1,52 (m, 2H), 2,52 (t, 2H), 4,50 (t, 2H), 7,13 (s, 1 H), 8,45 (s, 1H); <sup>31</sup>P-NMR (D<sub>2</sub>O/NaOD): δ = 15,25 ppm

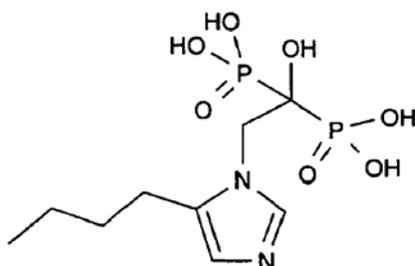
- 20 **Ejemplo 4: ácido [2-(5-Propil-imidazol-1-il)-1-hidroxi-1-fosfono-etil]-fosfónico**



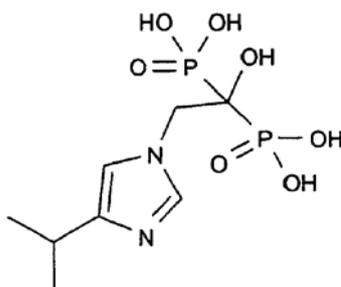
HPLC-MS: t = 0,46 min, (M-H)- = 313,1; <sup>1</sup>H-NMR (D<sub>2</sub>O/NaOD): δ = 0,81 (t, 3H), 1,51 (m, 2H), 2,60 (t, 2H), 4,44 (t, 2H), 6,96 (s, 1H), 8,54 (s, 1 H); <sup>31</sup>P-NMR (D<sub>2</sub>O/NaOD): δ = 15,06 ppm

**Ejemplo 5: ácido [2-(4-Butil-imidazol-1-il)-1-hidroxi-1-fosfono-etil]-fosfónico**

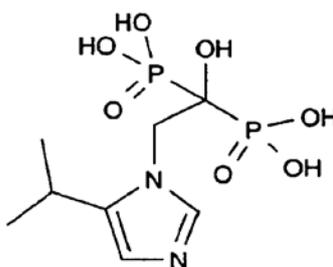
5 HPLC-MS: t = 0,56 min, (M-H)<sup>-</sup> = 327,2; <sup>1</sup>H-NMR (D<sub>2</sub>O/NaOD): δ = 0,73 (t, 3H), 1,17 (m, 2H), 1,46 (m, 2H), 2,51 (t, 2H), 4,44 (t, 2H) 7,09 (s, 1H), 8,40 (s, 1H); <sup>31</sup>P-NMR (D<sub>2</sub>O/NaOD): δ = 14,98 ppm

**Ejemplo 6: ácido [2-(5-Butil-imidazol-1-il)-1-hidroxi-1-fosfono-etil]-fosfónico**

HPLC-MS: t = 0,44 min, (M-H)<sup>-</sup> = 327,2; <sup>1</sup>H-NMR (D<sub>2</sub>O/NaOD): δ = 0,79 (t, 3H), 1,27 (m, 2H), 1,51 (m, 2H), 2,67 (t, 2H), 4,49 (t, 2H), 6,99 (s, 1H), 8,58 (s, 1 H); <sup>31</sup>P-NMR (D<sub>2</sub>O/NaOD): δ = 15,16 ppm

**10 Ejemplo 7: ácido [1-Hidroxi-2-(4-isopropil-imidazol-1-il)-1-fosfono-etil]-fosfónico**

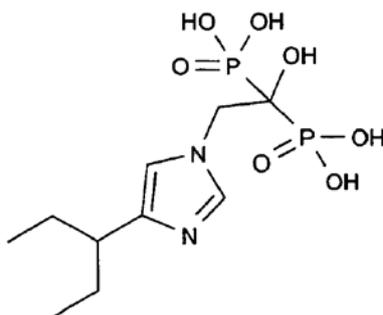
HPLC-MS: t = 0,42 min, (M-H)<sup>-</sup> = 313; <sup>1</sup>H-NMR (d<sub>6</sub>-DMSO): δ = 1,13,1,15 (d, 6H), 2,86-2,95 (m, 1H), 4,49 (t, 2H), 7,12 (s, 1 H), 8,46 (s, 1 H); <sup>31</sup>P-NMR (d<sub>6</sub>-DMSO): δ = 15,35 ppm

**Ejemplo 8: ácido [[1-Hidroxi-2-(5-isopropil-imidazol-1-il)-1-fosfono-etil]-fosfónico**

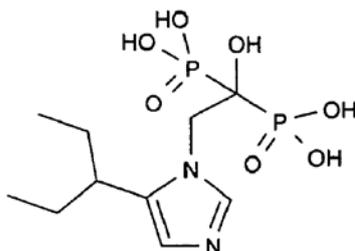
15

HPLC-MS: t = 0,40 min, (M-H)<sup>-</sup> = 313; <sup>1</sup>H-NMR (d<sub>6</sub>-DMSO): δ = 1,10, 1,12 (d, 6H), 3,12-3,19 (m, 1H), 4,52 (t, 2H), 7,01 (s, 1H), 8,56 (s, 1H); <sup>31</sup>P-NMR (d<sub>6</sub>-DMSO): δ = 15,24 ppm

**Ejemplo 9: [{2-[4-(1-Etil-propil)-imidazol-1-il]-1-hidroxi-1-fosfono-etil]-fosfónico**



**Ejemplo 10: ácido {2-[5-(1-Etil-propil)-imidazol-1-il]-1-hidroxi-1-fosfono-etil}-fosfónico**



**Ejemplo 11: Solución para inyección o infusión:**

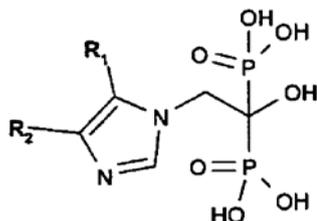
- 5 Una solución al 0,2% para inyección o infusión puede ser preparada, por ejemplo, como sigue:

El ingrediente activo, por ejemplo el compuesto del ejemplo 1 o 2, o una sal del mismo, hidróxido sódico, cloruro sódico y agua para inyección se mezclan hasta completar 2.500,0 ml.

- 10 Se disuelven 22,0 g de cloruro sódico en aproximadamente 2.000 ml de agua para inyección. Se añade el ingrediente activo y el pH se ajusta, por ejemplo, a pH 6,5. Se añade agua para inyección hasta completar 2.500 ml. La solución se filtra a través de un filtro de calidad esterilizante (por ejemplo, con un tamaño de poro de 0,2 µm. Para preparar formas de unidades de dosificación, se introducen 1,0 o 2,5 ml de la solución en ampollas o viales de vidrio esterilizadas y despirogenizadas (conteniendo cada una de ellas 2,0 o 5,0 mg de ingrediente activo). Los viales cerrados con tapones de caucho esterilizadas y despirogenizados. Los tapones se aseguran con una cápsula engarzada de aluminio.
- 15 De manera similar, también se puede preparar una solución de otro compuesto de fórmula I obtenido en los ejemplos 3-10, cuyo compuesto puede también encontrarse en forma de una sal con una base, por ejemplo, como la sal sódica. En este último caso, la solución se ajusta al valor pH deseado con un ácido, por ejemplo, ácido clorhídrico diluido.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I,



(I)

5 en donde uno de R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> es hidrógeno y el otro es alquilo C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub> que está ramificado o sin ramificar, y/o una sal del mismo.

2. Un compuesto de fórmula I según la reivindicación 1, en donde

R<sub>1</sub> es alquilo C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>, especialmente propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, terc-butilo, isobutilo o especialmente etilo y R<sub>2</sub> es hidrógeno, y/o

10 una sal del mismo.

3. Un compuesto de fórmula I según la reivindicación 1, en donde

R<sub>1</sub> es hidrógeno y

R<sub>2</sub> es alquilo C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>, especialmente propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, terc-butilo, isobutilo o especialmente etilo, y/o una sal del mismo.

15 4. Un compuesto de fórmula I según la reivindicación 1, en donde

R<sub>1</sub> es hidrógeno y

R<sub>2</sub> es etilo,

y/o una sal del mismo.

5. Un compuesto de fórmula I según la reivindicación 1, en donde

20 R<sub>1</sub> es etilo y

R<sub>2</sub> es hidrógeno,

y/o una sal del mismo.

6. Un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para su uso en el tratamiento de diagnóstico y/o terapéutico de un animal, especialmente un ser humano.

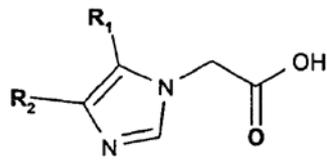
7. Un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para su uso en el tratamiento de resorción ósea excesiva o inadecuada.

8. Una composición farmacéutica, que comprende un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.

9. Un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, para su uso en el tratamiento de resorción ósea excesiva o inadecuada o de una enfermedad causada por una prenilación excesiva de proteínas diana.

10. Procedimiento o método para la preparación de un compuesto de fórmula I o una sal del mismo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, que comprende

reaccionar un compuesto de ácido carboxílico de fórmula II,



(II)

5 en donde R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> se definen como para un compuesto de fórmula I según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, con un oxihalogenuro de fósforo para proporcionar un compuesto de fórmula I, o una sal del mismo y, si se desea, convertir un compuesto libre obtenible de fórmula I en su sal, convertir una sal obtenible de un compuesto de fórmula I en el compuesto libre y/o convertir una sal obtenible de un compuesto de fórmula I en una sal diferente del mismo.