

ROYAUME DU MAROC  
-----  
OFFICE MAROCAIN DE LA PROPRIÉTÉ (19)  
INDUSTRIELLE ET COMMERCIALE  
-----



المملكة المغربية  
-----  
المكتب المغربي  
للملكية الصناعية والتجارية  
-----

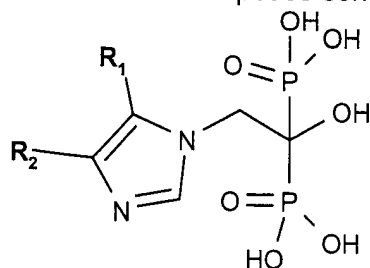
## (12) FASCICULE DE BREVET

- (11) N° de publication : **MA 31895 B1**
- (51) Cl. internationale : **C07F 9/6506; A61K 31/663; A61P 19/00**
- (43) Date de publication : **01.12.2010**
- 
- (21) N° Dépôt : **32880**
- (22) Date de Dépôt : **31.05.2010**
- (30) Données de Priorité : **30.11.2007 EP 07122016.4**
- (86) Données relatives à l'entrée en phase nationale selon le PCT : **PCT/EP2008/066245 26.11.2008**
- (71) Demandeur(s) : **NOVARTIS AG, LICHTSTRASSE 35 CH-4056 BASEL (CH)**
- (72) Inventeur(s) : **WEILER, Sven ; WIDLER, Leo ; RONDEAU, Jean-Michel ; COTESTA, Simona ; JAHNKE, Wolfgang**
- (74) Mandataire : **SABA & CO**
- 
- (54) Titre : **(ALKYL EN C<SB>2</SB>-C<SB>5</SB>) IMIDAZOLE - BISPHOSPHONATES**
- (57) Abrégé : L'INVENTION PORTE SUR DES ACIDES [(IMIDAZOL-1-YL)-1-HYDROXY-1-PHOSPHONOÉTHYL] PHOSPHONIQUES SUBSTITUÉS PAR ALKYLE EN C2-C5, AINSI QUE SUR DES MÉTHODES OU DES PROCÉDÉS PERMETTANT DE LES FABRIQUER, SUR LEUR UTILISATION DANS LA FABRICATION DE FORMULATIONS PHARMACEUTIQUES, SUR LEUR UTILISATION DANS LE TRAITEMENT DE MALADIES, SUR DES PROCÉDÉS D'UTILISATION DE CEUX-CI DANS LE TRAITEMENT DE MALADIES, SUR DES FORMULATIONS PHARMACEUTIQUES LES ENGLOBANT ET/OU SUR LES COMPOSÉS DESTINÉS À ÊTRE UTILISÉS DANS LE TRAITEMENT DE MALADIES. LES COMPOSÉS SONT CAPABLES D'INHIBER UNE RÉSORPTION OSSEUSE EXCESSIVE OU INAPPROPRIÉE ET SONT APPROPRIÉS POUR LE TRAITEMENT D'AUTRES MALADIES QUI SONT PROVOQUÉES PAR UNE PRÉNYLATION EXCESSIVE DE PROTÉINES CIBLES, TELLES QUE LE SYNDROME DE PROGÉRIE D'HUTCHINSON-GILFORD. LES COMPOSÉS SONT REPRÉSENTÉS PAR LA FORMULE (I), DANS LAQUELLE L'UN PARMIS R1 ET R2 REPRÉSENTE HYDROGÈNE ET L'AUTRE REPRÉSENTE ALKYLE EN C2-C5 QUI EST RAMIFIÉ OU

NON RAMIFIÉ, ET PEUVENT SE PRÉSENTER SOUS UNE FORME LIBRE, SOUS LA FORME D'UN ESTER ET/OU D'UN SEL.

Abrégé

On décrit des acides [(imidazol-1-yl)-1-hydroxy-1-phosphonoéthyl]phosphoniques substitués par C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>-alkyle, ainsi que des méthodes ou procédés pour leur fabrication, leur utilisation dans la fabrication de formulations pharmaceutiques, leur utilisation dans le traitement de maladies, des méthodes pour leur utilisation dans le traitement de maladies, des formulations pharmaceutiques les englobant et/ou les composés pour une utilisation dans le traitement de maladies. Les composés sont capables d'inhiber une résorption osseuse excessive ou inappropriée et sont utiles dans le traitement d'autres maladies qui sont provoquées par une prénylation excessive de protéines cibles, telles que le syndrome de progeria de Hutchinson-Gilford. Les composés sont de formule (I) :



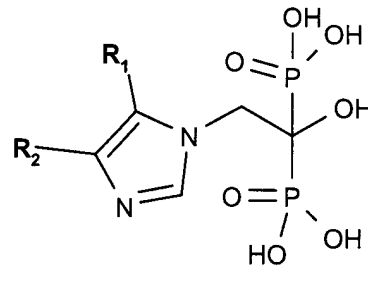
(I)

dans laquelle l'un parmi R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> est hydrogène et l'autre est C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>-alkyle qui est ramifié ou non ramifié, et peuvent être sous forme libre, sous la forme d'un ester, et/ou d'un sel.

Bisphosphonates de C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>-alkylimidazole

La présente invention concerne de nouveaux acides [(imidazol-1-yl)-1-hydroxy-1-phosphono-éthyl]phosphoniques substitués par C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>-alkyle, ainsi que des méthodes ou procédés pour leur fabrication, leur utilisation dans la fabrication de formulations pharmaceutiques, leur utilisation dans le traitement de maladies, des méthodes pour leur utilisation dans le traitement de maladies, des formulations pharmaceutiques les englobant et/ou les composés pour une utilisation dans le traitement de maladies, où les maladies sont notamment tel que mentionné ci-après. Les composés sont capables d'inhiber une résorption osseuse excessive ou inappropriée et sont également utiles dans le traitement des maladies liées à la prénylation.

Dans un premier aspect, l'invention concerne notamment un composé de formule I,



15 dans laquelle l'un parmi R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> est hydrogène et l'autre est C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>-alkyle qui est ramifié ou non ramifié, ou un ester, et/ou un sel de celui-ci.

Les expressions générales utilisées ci-dessus et ci-après revêtent préférablement les significations suivantes, où chaque expression plus générale, indépendamment d'autres, peut être remplacée indépendamment des autres ou deux ou plus ou notamment l'ensemble peuvent être remplacées par les définitions plus spécifiques, définissant ainsi les modes de réalisation plus préférés de l'invention :

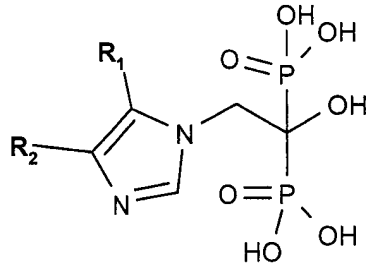
Alkyle inférieur est par exemple C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> alkyle tel que méthyle, éthyle, propyle ou butyle, et également isobutyle, sec-butyle ou tertio-butyle, ou pentyle, par exemple n-pentyle, isopentyle, néo-pentyle, sec.-pentyle ou tertio-pentyle.

Phényl-alkyle inférieur est par exemple phényl-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyle, tel que benzyle.

30 Halogéno (également sous forme d'halogénure) est préférablement fluoro, chloro, bromo ou iodo.

La présente invention concerne de nouveaux acides [(imidazol-1-yl)-1-hydroxy-1-phosphono-éthyl]phosphoniques substitués par C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>-alkyle, ainsi que des méthodes ou procédés pour leur fabrication, leur utilisation dans la fabrication de formulations pharmaceutiques, leur utilisation dans le traitement de maladies, des méthodes pour leur utilisation dans le traitement de maladies, des formulations pharmaceutiques les englobant et/ou les composés pour une utilisation dans le traitement de maladies, où les maladies sont notamment tel que mentionné ci-après. Les composés sont capables d'inhiber une résorption osseuse excessive ou inappropriée et sont également utiles dans le traitement des maladies liées à la prénylation.

Dans un premier aspect, l'invention concerne notamment un composé de formule I,



(I)

15 dans laquelle l'un parmi R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> est hydrogène et l'autre est C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>-alkyle qui est ramifié ou non ramifié, ou un ester, et/ou un sel de celui-ci.

Les expressions générales utilisées ci-dessus et ci-après revêtent préférablement les significations suivantes, où chaque expression plus générale, indépendamment d'autres, peut être remplacée indépendamment des autres ou deux ou plus ou notamment l'ensemble peuvent être remplacées par les définitions plus spécifiques, définissant ainsi les modes de réalisation plus préférés de l'invention :

25 Alkyle inférieur est par exemple C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> alkyle tel que méthyle, éthyle, propyle ou butyle, et également isobutyle, sec-butyle ou tertio-butyle, ou pentyle, par exemple n-pentyle, isopentyle, néo-pentyle, sec.-pentyle ou tertio-pentyle.

Phényl-alkyle inférieur est par exemple phényl-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyle, tel que benzyle.

30 Halogéno (également sous forme d'halogénure) est préférablement fluoro, chloro, bromo ou iodo.

Par le terme « environ » on entend préférablement que la valeur numérique donnée peut dévier jusqu'à  $\pm 20$ , plus préférablement jusqu'à  $\pm 10$  % de la valeur donnée, tout préférablement de  $\pm 5$ .

5 Les sels de composés de formule I sont en particulier des sels de ceux-ci avec des bases pharmaceutiquement acceptables (sels pharmaceutiquement acceptables), tels que des sels métalliques non toxiques dérivés des métaux des groupes Ia, Ib, IIa et IIb, par exemple des sels de métaux alcalins, préférablement les sels de lithium ou plus préférablement de sodium  
10 ou de potassium, des sels de métaux alcalino-terreux, préférablement les sels de calcium ou de magnésium, des sels de cuivre, d'aluminium ou de zinc, et aussi des sels d'ammonium avec l'ammoniac ou des amines organiques ou bases d'ammonium quaternaire telles que les amines aliphatiques C-hydroxylées ou libres, préférablement les mono-, di- ou tri-(alkyle inférieur)amines, par exemple la méthylamine, l'éthylamine, la diméthylamine ou la diéthylamine, les mono-, di- ou tri(hydroxy-alkyle inférieur)amines telles que l'éthanolamine,  
15 la diéthanolamine ou la triéthanolamine, le tris(hydroxyméthyl)aminométhane ou la 2-hydroxy-tertio-butylamine, ou les N-(hydroxy-alkyle inférieur)-N,N-di-(alkyle inférieur)amines ou les N-(polyhydroxy-alkyle inférieur)-N-(alkyle inférieur)amines telles que le 2-(diméthylamino)éthanol ou la D-glucamine, ou les hydroxydes d'ammonium aliphatiques quaternaires, par exemple avec l'hydroxyde de tétrabutylammonium.

20 Les composés de formule I et les sels de ceux-ci possèdent des propriétés pharmacologiques intéressantes. En particulier, ils inhibent la voie du mévalonate dans les cellules et possèdent une action régulatrice prononcée sur le métabolisme du calcium des animaux à sang chaud.

25 Tout particulièrement, ils exercent une inhibition marquée sur la résorption osseuse chez des rattes déficientes en œstrogène, tel qu'on peut le démontrer avec le mode opératoire utilisant des rattes ayant subi une castration ovarienne, décrit par Hornby *et al.* Calcified Tiss. Int. 2003 ;72 :519-527 et Gasser *et al.* J. Bone Miner. Res. 2008 ; 23 :544-551 après  
30 administration intraveineuse ou sous-cutanée de doses dans la plage allant d'environ 1 à 500  $\mu\text{g}/\text{kg}$ . L'ostéolyse associée aux tumeurs est de même inhibée après administration intraveineuse ou sous-cutanée de doses dans la plage allant d'environ 1 à 500  $\mu\text{g}/\text{kg}$  en utilisant le mode opératoire de Peyruchaud *et al.* J. Bone Miner. Res. 2001 ;16 :2027-2034. De plus, lors d'une administration semblable utilisant le mode opératoire expérimental selon  
35 Newbould, Brit. J. Pharmacology 21, 127 (1963), et selon Rordorf *et al.* Int. J. Tissue React. 1987 ; 9(4) :341-7, les composés de formule I et les sels de ceux-ci exercent une inhibition marquée de la progression des conditions arthritiques chez le rongeur atteint d'arthrite

adjuvante et à collagène, respectivement.

Les nouveaux bisphosphonates sont notamment utiles comme agents pharmaceutiques pour une utilisation humaine et vétérinaire dans le traitement d'une ou plusieurs maladies (ce  
5 terme comporte des conditions ou des troubles), ils sont notamment capables d'inhiber une  
résorption osseuse excessive ou inappropriée associée notamment à des maladies  
osseuses et articulaires, par exemple

- 10 - les conditions bénignes telles que l'ostéoporose, l'ostéopénie, l'ostéomyélite, l'arthrose, la polyarthrite rhumatoïde, les œdèmes de la moelle osseuse, les douleurs osseuses, la dystrophie sympathique réflexe, la spondylarthrite ankylosante (connue aussi comme Morbus-Bechterev), la maladie de Paget des os ou les maladies parodontales,
- 15 - les conditions malignes telles que l'hypercalcémie maligne, les métastases osseuses associées à des tumeurs solides et les malignités hématologiques,
- les conditions orthopédiques telles que le desserrage des prothèses, la migration des prothèses, la fixation des implants, le revêtement des implants, la guérison de fractures, l'ostéogénèse d'exognathie, la spondylodèse, l'ostéonécrose avasculaire, la greffe osseuse, les substituts osseux,

20 ou une combinaison quelconque de deux ou plus parmi de telles conditions.

Les nouveaux bisphosphonates sont également utiles comme agents pharmaceutiques pour une utilisation humaine et vétérinaire dans le traitement de maladies qui sont provoquées par  
25 une prénylation excessive de protéines cibles, telles que le syndrome de progeria d'Hutchinson-Gilford. Ceci est souligné par le fait qu'un bisphosphonate, en combinaison avec une statine, a présenté des effets bénéfiques dans des modèles chez la souris de vieillissement humain prématuré (par exemple syndrome de progeria d'Hutchinson-Gilford) (voir ci-après).

30 Les publications suivantes (chacune d'entre elles étant incorporée dans ce texte par référence, notamment dans le cadre de la description des dosages ou méthodes mentionnés dans ce qui suit) décrivent divers dosages et méthodes pouvant être utilisés pour confirmer le profil biologique avantageux des composés de formule I :

35 Les effets d'une administration i.v. unique à des rattes matures ayant subi une castration ovarienne (OVX) comme modèle d'ostéoporose post-ménopause afin (1) d'expliquer les

modifications temporelles des marqueurs biochimiques de la rotation osseuse et de la densité minérale osseuse fémorale (BMD), (2) de mesurer les modifications de paramètres histomorphométriques statiques et dynamiques, de la micro-architecture et de la résistance mécanique des os, et (3) d'évaluer les effets préventifs d'un traitement chronique par un composé de formule I sur ces paramètres peuvent être démontrés tel que décrit dans Calcif. Tissue Int. (2003) 72, 519-527. Une activité élevée peut y être trouvée.

L'effet d'un composé de formule I sur les inflammations synoviales, les lésions articulaires structurelles, et le métabolisme osseux chez le rat pendant la phase effectrice de l'arthrite induite par le collagène (CIA) peut être démontré tel qu'illustré dans ARTHRITIS & RHEUMATISM (2004), 50(7), 2338-2346.

L'effet d'un composé de formule I sur l'intégration osseuse peut être examiné dans un modèle chez l'animal, dans lequel des implants en tantale poreux sont placés bilatéralement au sein de l'ulna de chiens, tel que décrit dans J. Bone Joint Surg. (2005), 87-B, 416-420.

L'inhibition de la croissance de tumeurs squelettiques dans un modèle chez la souris peut être démontrée conformément à la méthode décrite dans J. Natl. Cancer. Inst. (2007), 99, 322 - 30.

Les effets bénéfiques de l'acide zolédronique en combinaison avec la pravastatine ont été démontrés dans des expériences cellulaires ainsi que dans un modèle chez la souris du syndrome de progeria d'Hutchinson-Gilford, tel que décrit dans Nat. Medicine (2008), 14, 767-772.

La structure aux rayons X des composés de formule I lors de leur fixation à la farnésyle pyrophosphate synthase peut être obtenue par les méthodes décrites dans Chem. Med. Chem. (2006), 1, 267 - 273 ou de manière analogue à celles-ci. La FPPS humaine, une enzyme homodimère de sous-unités de 41 kDa, catalyse la synthèse en deux étapes du métabolite en C15, le pyrophosphate de farnésyle (FPP), à partir des isoprénoïdes en C5, le pyrophosphate de diméthylallyle (DMAPP) et le pyrophosphate d'isopentényle. Le FPP est nécessaire à la prénylation post-traductionnelle de protéines GTPase de signalisation essentielles telles que Ras et Rho et constitue aussi un précurseur de la synthèse du cholestérol, du dolichol, et de l'ubiquinone.

Par exemple, dans un dosage *in vitro* dépourvu de cellules, on peut démontrer la supériorité de composés de formule I par rapport à des composés déjà connus. Brièvement, la réaction se déroule en présence d'enzyme et d'un inhibiteur de formule I, et le produit de réaction (pyrophosphate de farnésyle) est quantifié par LC/MS/MS.

A



En détail, l'inhibiteur et l'enzyme sont préalablement incubés avant l'addition des substrats.

Le dosage est un dosage sans marqueur de la farnésyle pyrophosphate synthase (FPPS) basé sur une LC/MS/MS. Cette méthode quantifie le pyrophosphate de farnésyle (FPP) non marqué *in vitro* et est convenable pour le criblage à haut débit (HTS) afin de trouver des  
5 inhibiteurs de la FPPS et pour les déterminations des valeurs de CI50 des composés candidats. Le temps d'analyse est de 2,0 minutes avec un temps de cycle total de 2,5 minutes. L'analyse peut être formatée pour des plaques de 384 puits, conduisant à un temps d'analyse de 16 heures par plaque.

10 Réactifs :

Le pentanol, le méthanol, et l'alcool isopropylique sont de qualité HPLC et sont obtenus auprès de Fisher Scientific. La DMIPA est de chez Sigma-Aldrich. L'eau est obtenue en interne à l'aide d'un système Milli-Q. Le tampon de dosage (20 mM d'HEPES, 5 mM de MgCl<sub>2</sub> et 1 mM de CaCl<sub>2</sub>) est préparé par dilution à partir de solutions mères à 1 mM  
15 obtenues auprès de Sigma-Aldrich. Les étalons de pyrophosphate de géranyle (GPP), de pyrophosphate d'isoprényle (FPP), et de S-thiolopyrophosphate de farnésyle (FSPP) proviennent de chez Echelon Biosciences (Salt Lake City, UT). La farnésyle pyrophosphate synthase humaine (FPPS, Swissprot ID : P14324) (13,8 mg/mL) est préparée tel que décrit par Rondeau *et al.* (ChemMedChem 2006, 1, 267-273).

20

Dosage :

Les analyses de LC/MS/MS sont réalisées à l'aide d'un analyseur de masse quadropole en tandem Micromass Quattro Micro (Waters Corp., Milford, MA, USA) mis en interface avec une pompe LC binaire Agilent 1100 (Agilent Technologies, Inc., Santa Clara, CA, USA).  
25 L'injection est effectuée à l'aide d'un passeur d'échantillons automatique CTC Analytics (Leap Technologies Inc., Carrboro, NC, USA) en utilisant une taille de boucle d'injection de 2,5 µL. La chromatographie est effectuée sur une colonne de garde Waters Xterra MS en C<sub>18</sub> de 5 µm et de 2,1 x 20 mm (P/N186000652) (Waters Corp., Milford, MA, USA) contenue dans un porte-colonne de garde (P/N 186000262) en utilisant 0,1% de DMIPA/méthanol  
30 comme solvant A et 0,1% de DMIPA/eau comme solvant B (DMIPA signifie diméthylisopropylamine). Le gradient est de 5% de A de 0,00 à 0,30 min, 50% de A à 0,31 min, 80% de A à 1,00 min, et 5% de A de 1,01 à 2,00 min. Le débit est de 0,3 mL/min, et le courant est dévié vers les rejets de 0,00 à 0,50 min et de nouveau de 1,20 à 2,00 min.

35 L'acquisition de transitions multiples (« Multiple Reaction Monitoring », MRM) est de 381→79- pour le FPP et de 397 →159 – pour le FSPP à une énergie de collision de 22 eV et

une pression de cellule de collision de  $2,1 \times 10^{-3}$  mbars d'Ar. Le temps de séjour par transition est de 400 msec avec un intervalle de mesure de 0,4 Da. Le délai inter-canaux et le délai inter-balayage sont tous deux de 0,02 sec. D'autres paramètres de fonctionnement de la spectrométrie de masse sont : capillaire, 2,0 kV ; cône, 35 V ; extracteur, 2,0 V ;  
5 température de source, 100 °C ; température du gaz de désolvatation, 250 °C ; débit du gaz de désolvatation, 650 L/h ; débit du gaz de cône, 25 L/h ; multiplicateur, 650 V.

Le temps de cycle total par échantillon est de 2,5 minutes. L'analyse étant formatée pour des plaques de 384 puits, une plaque est analysée en 16 heures. Les chromatogrammes sont  
10 traités à l'aide d'un logiciel Quanlynx, qui divise la surface de pics de FPP individuels par la surface des pics de FSPP (étalon interne). Les valeurs résultantes sont reportées comme la réponse relative pour le puits d'échantillon correspondant.

#### Mode Opérateur de Dosage de FPPS

15 On place, dans chaque puits d'une plaque de 384 puits, 5 µL de composé dans 20% de DMSO/eau. On ajoute 10 µL de FPPS (dilué 1:80000 par du tampon de dosage) à chaque puits et on laisse pré-incuber avec le composé pendant 5 minutes. Après ce temps, on ajoute ensuite 25 µL de GPP/IPP (5 µM chaque dans du tampon de dosage) pour démarrer la réaction. Après 30 minutes, la réaction est stoppée par addition de 10 µL de 2 µM de  
20 FSPP dans 2% de DMIPA/IPA. Le mélange réactionnel est ensuite extrait par 50 µL de n-pentanol par agitation au vortex. Après la séparation des phases, 25 µL de la couche supérieure (n-pentanol) sont transférés dans une nouvelle plaque de 384 puits et le pentanol est évaporé à l'aide d'une centrifugeuse à vide. Le résidu séché est reconstitué dans 50 µL de 0,1% de DMIPA/eau pour une analyse par la méthode de LC/MS/MS.

25

Le FSPP est utilisé comme étalon interne pour les spectres de masse. Un motif phosphate génère un ion (M-H)<sup>-</sup> comme pic de base dans les spectres.

Les composés de l'invention possèdent de préférence, dans ce système de test, une  $CI_{50}$   
30 dans la plage allant de 0,8 à 10 nM, les préférés allant de préférence de 0,9 à 3,3 nM. Notamment, ils possèdent une supériorité surprenante par rapport aux composés de la technique antérieure, par exemple l'acide [2-(5-éthylimidazol-1-yl)-1-hydroxy-1-phosphonoéthyl]phosphonique.

L'utilité du dosage pour les déterminations de  $CI_{50}$  est validée à l'aide d'acide zolédronique,  
35 un inhibiteur au bisphosphonate connu de la FPPS.

L'invention concerne en particulier un composé de formule I où  $R_1$  est  $C_2$ - $C_5$ -alkyle,

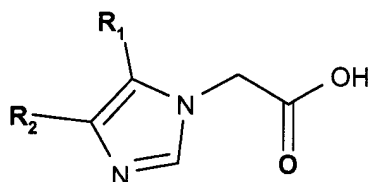
1

notamment propyle, isopropyle, n-butyle, sec-butyle, tertio-butyle, isobutyle ou notamment éthyle, et  $R_2$  est hydrogène, ou un ester de celui-ci, et/ou un sel de celui-ci (notamment pharmaceutiquement acceptable).

- 5 De manière alternative, l'invention concerne en particulier un composé de formule I dans laquelle  $R_1$  est hydrogène et  $R_2$  est  $C_2$ - $C_5$ -alkyle, notamment propyle, isopropyle, n-butyle, sec-butyle, tertio-butyle, isobutyle ou notamment éthyle, ou un ester de celui-ci, et/ou un sel de celui-ci (notamment pharmaceutiquement acceptable).
- 10 On préfère un composé de formule I dans laquelle  $R_1$  est hydrogène et  $R_2$  est éthyle, ou un ester de celui-ci, et/ou un sel de celui-ci (notamment pharmaceutiquement acceptable).

On préfère tout particulièrement un composé de formule I dans laquelle  $R_1$  est éthyle et  $R_2$  est hydrogène, ou un ester de celui-ci, et/ou un sel de celui-ci (notamment pharmaceutiquement acceptable).

- 15 Un composé selon l'invention peut être préparé selon des méthodes qui, pour divers composés, sont connues dans l'état de la technique. Par exemple, sur la base d'au moins les nouveaux produits obtenus et/ou les nouveaux réactifs employés, on préfère un nouveau procédé, comprenant la réaction d'un composé d'acide carboxylique de formule II,



(II)

- 20 dans laquelle  $R_1$  et  $R_2$  sont tels que définis pour un composé de formule I, avec l'oxyhalogénure de phosphore pour donner un composé de formule I, ou un sel de celui-ci, et, si on le souhaite, la conversion d'un composé libre obtainable de formule I en son sel, la conversion d'un sel obtainable d'un composé de formule I en composé libre et/ou la conversion d'un sel obtainable d'un composé de formule I en un sel différent de celui-ci.
- 25 Comme oxyhalogénure de phosphore, l'oxychlorure de phosphore ( $POCl_3$ ) est notamment préféré. La réaction a lieu de préférence dans un solvant ou mélange de solvants habituels, par exemple dans un hydrocarbure aromatique, tel que le toluène, de préférence à des températures élevées, par exemple dans la plage allant de 50 °C à la température de reflux du mélange réactionnel, par exemple de (environ) 80 à (environ) 120 °C.

Les composés libres de formule I peuvent être convertis en sels basiques par neutralisation partielle ou complète par l'une des bases mentionnées au début.

Les sels peuvent être convertis d'une manière connue en soi en composés libres, par exemple par traitement par un réactif acide tel qu'un acide minéral.

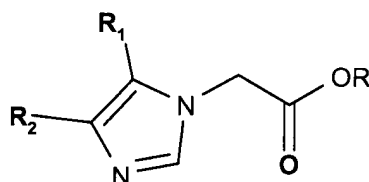
- 5 Les composés, y compris les sels, peuvent aussi être obtenus sous la forme d'hydrates ou peuvent contenir le solvant utilisé pour la cristallisation dans leur structure cristalline.

A cause de la relation étroite entre les nouveaux composés sous forme libre et sous forme de leurs sels, les références faites dans l'ensemble de la présente spécification aux composés libres et à leurs sels s'appliquent aussi par analogie aux sels et composés libres correspondants.

10

L'invention concerne également les modes de réalisation du procédé dans lesquels un composé obtainable comme intermédiaire à un stade quelconque du procédé est utilisé comme produit de départ et les étapes restantes sont effectuées, ou un produit de départ est utilisé sous la forme d'un sel ou, de préférence, est formé dans les conditions de réaction.

- 15 Les produits de départ peuvent être de préférence, par exemple, obtenus par saponification d'un composé de formule III



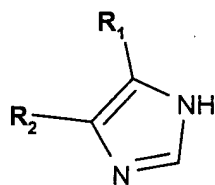
(III)

dans laquelle R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> sont tels que définis pour un composé de formule I et R est un alkyle non substitué ou substitué, notamment alkyle inférieur ou phényl-alkyle inférieur, en présence d'un acide convenable, par exemple un acide hydrohalique, tel que l'acide chlorhydrique, de préférence en présence d'un solvant aqueux, tel que l'eau, de préférence à des températures élevées, par exemple dans la plage allant de (environ) 50 à (environ) 100 °C, par exemple de 80 à 100 °C, pour donner le composé de formule II, ou un sel de celui-ci.

20

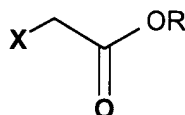
Un composé de formule III peut être obtenu de préférence, par exemple, par réaction d'un composé imidazolique de formule IV,

25



(IV)

dans laquelle  $R_1$  et  $R_2$  sont tels que définis pour un composé de formule I, avec un ester de formule V,



(V)

- 5 dans laquelle R est tel que défini pour un composé de formule III et X est halogène, notamment fluoro, chloro, iodo ou notamment bromoalkanesulfonyloxy inférieur ou toluènesulfonyloxy, de préférence en présence d'une base forte, telle qu'un alcoylate alcalin, notamment le tertio-butylate de potassium, dans un solvant ou mélange de solvants convenable(s), par exemple un éther cyclique, tel que le tétrahydrofurane, de préférence à
- 10 des températures dans la plage allant de (environ) -10 à (environ) 80 °C, par exemple de 20 à 30 °C. Le cas échéant, les mélanges résultants de composés de formule III (dans laquelle dans un composé  $R_1$  est  $C_2$ - $C_5$ -alkyle et  $R_2$  est hydrogène, dans l'autre  $R_2$  est  $C_2$ - $C_5$ -alkyle et  $R_1$  est hydrogène) peuvent être séparés par exemple par des méthodes chromatographiques, la cristallisation différentielle ou similaire.
- 15 Les produits de départ de formules IV et V, ainsi que tout autre produit de départ employé qui n'a pas été décrit jusqu'ici, peu(ven)t être obtenu(s) par des méthodes connues dans l'état de la technique ou par analogie à celles-ci, sont disponibles dans le commerce et/ou peu(ven)t être obtenu(s) par analogie à des méthodes décrites ici.

20 L'invention concerne également toute étape de procédé ou combinaison d'étapes de procédé nouvelle(s), ainsi qu'un ou des produit(s) de départ ou intermédiaire(s) nouveau(x) quelconque(s), ou un ou plusieurs sels de celui-ci.

Des esters d'un composé de formule I peuvent être préparés, par exemple, par analogie aux méthodes décrites dans l'art antérieur pour des composés comparables.

25 Les compositions pharmaceutiques contenant les composés de formule I, ou les sels non toxiques et pharmaceutiquement acceptables de ceux-ci, sont celles pour une administration entérale telle qu'orale, ou rectale et parentérale, aux animaux à sang chaud, l'ingrédient actif

A

pharmacologique étant présent seul ou conjointement avec un véhicule pharmaceutiquement convenable.

Les nouvelles compositions pharmaceutiques comprennent par exemple d'environ 0,0001 à 80%, de préférence d'environ 0,001 à 10%, de l'ingrédient actif. Des compositions pharmaceutiques pour une administration entérale ou parentérale sont par exemple celles sous formes de dosage unitaires telles que les dragées, les comprimés, les capsules ou les suppositoires, ainsi que les ampoules, les fioles, et les seringues pré-remplies. Ces compositions pharmaceutiques sont préparées de manière connue en soi, par exemple par des méthodes standards de mélange, de granulation, de confection, de solubilisation ou de lyophilisation. Par exemple, les compositions pharmaceutiques pour une administration orale peuvent être obtenues en associant l'ingrédient actif à des véhicules solides, en mettant sous forme de granulés éventuellement un mélange résultant et en traitant le mélange ou les granulés, si souhaité ou nécessaire après l'addition d'excipients convenables, en comprimés ou en cœurs de dragées.

Des véhicules convenables sont en particulier les charges telles que le sucre, par exemple le lactose, le saccharose, le mannitol ou le sorbitol, les préparations cellulosiques et/ou les phosphates de calcium, par exemple le phosphate tricalcique ou le biphosphate de calcium, et aussi des liants tels que les pâtes d'amidon, par exemple d'amidon de maïs, de riz ou de pomme de terre, la gélatine, l'adragante, la méthylcellulose et/ou la polyvinylpyrrolidone, et/ou, si on le souhaite, des agents délitants, tels que les amidons mentionnés ci-dessus, et aussi le carboxyméthyl amidon, la polyvinylpyrrolidone réticulée, l'agar-agar, l'acide alginique ou un sel de celui-ci tel que l'alginate de sodium. Les excipients sont en particulier des agents de glissement et des lubrifiants, par exemple la silice, le talc, l'acide stéarique ou les sels de ceux-ci tels que le stéarate de magnésium ou le stéarate de calcium, et/ou le polyéthylène glycol. Les cœurs de dragées sont pourvus de revêtements convenables pouvant être résistants aux sucs gastriques, en utilisant, entre autres, des solutions concentrées en sucre pouvant contenir de la gomme arabique, du talc, de la polyvinylpyrrolidone, du polyéthylène glycol et/ou du dioxyde de titane, des solutions de gomme laque dans des solvants ou mélanges de solvants organiques convenables, ou, pour la préparation de revêtements résistants aux sucs gastriques, des solutions de préparations cellulosiques convenables telles que le phtalate d'acétylcellulose ou le phtalate d'hydroxypropylméthylcellulose. Des colorants ou pigments peuvent être ajoutés aux revêtements de comprimés ou de dragées, par exemple afin d'identifier ou indiquer les différentes doses d'ingrédient actif.

D'autres compositions pharmaceutiques pour une administration orale sont les capsules remplies à sec en gélatine ou en hypromellose ainsi que les capsules molles scellées constituées par de la gélatine et un plastifiant tel que le glycérol ou le sorbitol. Les capsules remplies à sec peuvent contenir l'ingrédient actif sous forme de granules, par exemple en  
5 co-mélange avec des charges telles que le lactose, des liants tels que les amidons, et/ou des agents de glissement tels que le talc ou le stéarate de magnésium, et éventuellement des stabilisants. Dans les capsules molles, l'ingrédient actif est préférablement dissous ou mis en suspension dans un liquide convenable, tel qu'une huile grasse, de l'huile de paraffine ou un polyéthylène glycol liquide, auquel on peut aussi ajouter un stabilisant.

10 Des compositions pharmaceutiques convenables pour une administration rectale sont, par exemple, des suppositoires, pouvant être constitués d'une association de l'ingrédient actif avec une base de suppositoire. Des exemples de bases de suppositoire convenables sont les triglycérides naturels ou synthétiques, les hydrocarbures paraffiniques, les polyéthylène glycols et les alcanols supérieurs. Il est également possible d'utiliser des capsules rectales  
15 en gélatine contenant une association de l'ingrédient actif avec un matériau de base. Des matériaux de base convenables sont par exemple les triglycérides liquides, les polyéthylène glycols et les hydrocarbures paraffiniques.

Des formes de dosage particulièrement convenables pour une administration parentérale (ce qui est particulièrement préféré) sont des solutions aqueuses d'un ingrédient actif sous forme  
20 hydrosoluble, par exemple un sel hydrosoluble. La solution peut être ajustée par des acides ou bases inorganiques ou organiques jusqu'à une valeur de pH physiologiquement acceptable d'environ 4-9 ou tout préférablement d'environ 5,5 – 7,5. Les solutions peuvent de plus être rendues isotoniques par des sels minéraux tels que le chlorure de sodium, ou des composés organiques tels que des sucres, des alcools de sucres, ou des acides  
25 aminés, tout préférablement par le mannitol ou le glycérol. Des compositions convenables sont également des suspensions de l'ingrédient actif, telles que des suspensions à injecter huileuses correspondantes, pour lesquelles on utilise des véhicules ou solvants lipophiles convenables tels que des huiles grasses, par exemple l'huile de sésame, ou des esters d'acide gras synthétiques, par exemple l'oleate d'éthyle ou les triglycérides, ou des  
30 suspensions à injecter aqueuses contenant des substances augmentant la viscosité, par exemple la carboxyméthylcellulose de sodium, le sorbitol et/ou le dextran, et aussi éventuellement des stabilisants.

La présente invention concerne également l'utilisation des composés formule I et des sels de ceux-ci de préférence pour le traitement de conditions inflammatoires, principalement des

A

maladies liées à une déficience du métabolisme du calcium, par exemple des maladies rhumatismales et, en particulier, l'ostéoporose.

Des doses parentérales inférieures à 0,1 µg/kg du poids corporel ont une influence négligeable sur le métabolisme des tissus durs. Les effets secondaires toxiques à long terme peuvent se produire à des doses supérieures à 1000 µg/kg de poids corporel. Les composés de formule I et les sels de ceux-ci peuvent être administrés par voie orale, ainsi que par voie sous-cutanée, intramusculaire ou intraveineuse en solution iso- ou hypertonique. Les doses quotidiennes préférées sont, pour une administration orale, dans la plage allant d'environ 1 à 100 mg/kg, pour une administration intraveineuse, sous-cutanée et intramusculaire dans la plage allant d'environ 20 à 500 µg/kg.

Le dosage des composés de formule I et des sels de ceux-ci est, toutefois, variable et dépend des conditions respectives telles que la nature et la gravité de la maladie, la durée du traitement, et du composé respectif. Une forme de dosage unitaire pour une administration parentérale, par exemple intraveineuse, contient par exemple de 10 à 300 µg/kg de poids corporel, de préférence de 15 à 150 µg/kg de poids corporel ; et une forme de dosage unitaire contient par exemple de 0,1 à 5 mg, de préférence de 0,15 à 3 mg par kg de poids corporel. La dose unitaire préférée pour une administration orale est de 10 à 200 mg et, pour une administration intraveineuse, de 1 à 10 mg. Les doses supérieures pour une administration orale sont nécessaires du fait de l'absorption limitée. En traitement prolongé, le dosage peut normalement être réduit jusqu'à un niveau inférieur après un dosage initial supérieur afin de maintenir l'effet désiré. Des doses parentérales, (par exemple intraveineuses ou sous-cutanées) peuvent être administrées de manière intermittente à intervalles réguliers entre 1 et 52 fois par an. Les doses orales peuvent être administrées de manière régulière selon un régime journalier, hebdomadaire, mensuel ou trimestriel.

L'invention concerne également une méthode de traitement d'un animal, notamment d'un être humain, comprenant l'administration à un animal, notamment un être humain, en ayant besoin, d'une quantité d'un composé de formule I, d'un ester et/ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci suffisante (efficace) pour le traitement d'une maladie telle que mentionnée ci-dessus.

L'invention concerne également une formulation pharmaceutique, notamment une solution pour perfusion ou injection, comprenant un composé de formule I, un ester et/ou un sel de celui-ci, et au moins un matériau véhicule pharmaceutiquement acceptable.

Les exemples non limitatifs qui suivent illustrent l'invention sans en limiter la portée.



Sauf mention contraire, les températures sont données en degrés Celsius (°C). Si aucune température n'est citée, la réaction ou autre étape de méthode est effectuée à température ambiante.

5 Abréviations :

Ac.	acétyle
aq.	aqueux
DMSO	diméthyl sulfoxide
Et	éthyle
10 h	heure(s)
HPLC	chromatographie liquide haute performance
KOtBu	tertio-butylate de potassium
Me	méthyle
ml	millilitre(s)
15 RMN	Résonance Magnétique Nucléaire
t.a.	température ambiante
THF	tétrahydrofurane

20 Le 4-éthylimidazole et tous les autres dérivés imidazoliques sont préparés selon D. Horne et al., Heterocycles, 1994, Vol. 39, n°. 1, pp,139-153.

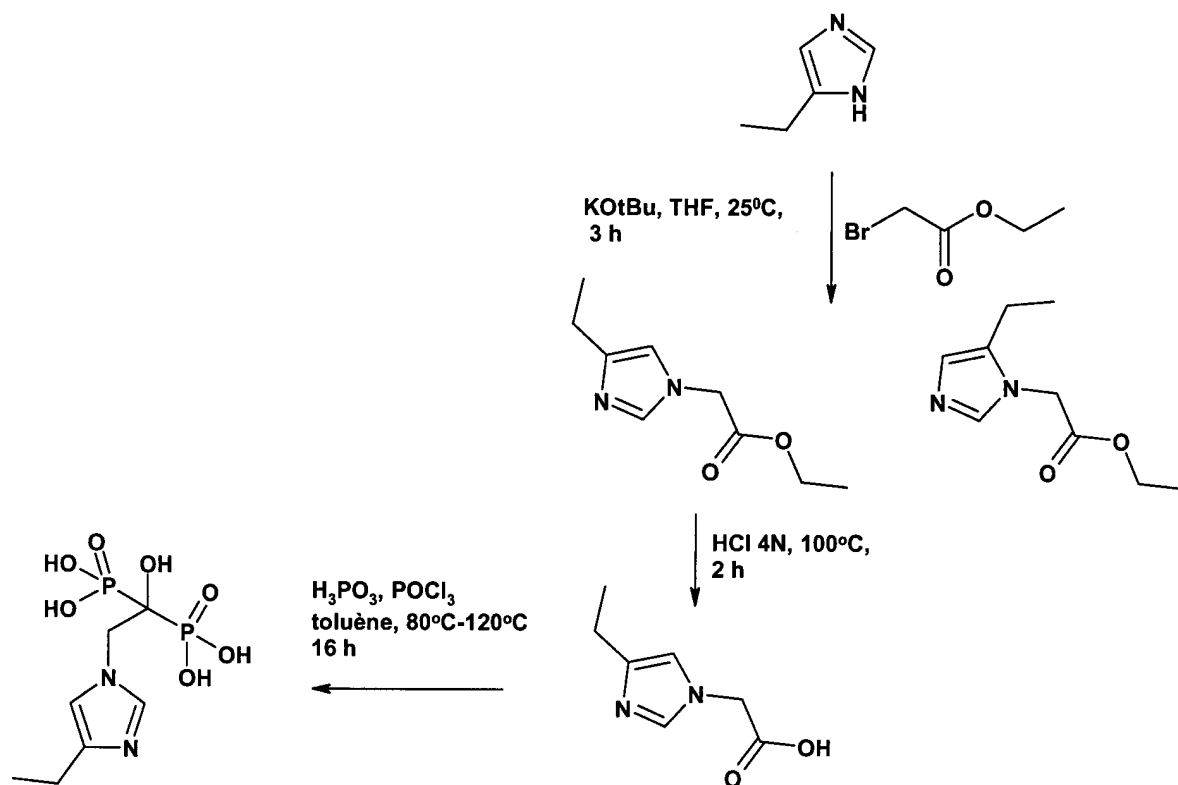
Exemple 1 : Acide [2-(4-éthylimidazol-1-yl)-1-hydroxy-1-phosphonoéthyl]phosphonique

25 650 mg (3,38 mmol) d'acide (4-éthylimidazol-1-yl)acétique sont dissous dans 15 ml de toluène à t.a. sous azote. On ajoute 852 mg (3 mmol) de  $H_3PO_3$  et le mélange est chauffé jusqu'à 80°C. On ajoute 0,936 ml (3 mmol) de  $POCl_3$  goutte à goutte. Le mélange résultant est chauffé jusqu'à 120°C et agité pendant une nuit. On décante le solvant, on ajoute 15 ml de HCl 6N et le mélange est chauffé pendant trois heures au reflux.

30 La solution jaune pâle résultante est concentrée sous vide. Après dilution par l'acétone (25 ml) le mélange est agité vivement par l'acétone (5 x 25 ml) jusqu'à formation d'un solide gris. Le solide gris est séché sous vide poussé et cristallisé dans l'EtOH/eau pour donner le composé du titre. HPLC-MS : t = 0,31 min, (M-H)<sup>-</sup> = 299 ; RMN-<sup>1</sup>H (D<sub>2</sub>O/NaOD) : δ = 1,07 (t, 3H), 2,53 (q, 2H), 4,45 (t, 2H), 7,08 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), RMN-<sup>31</sup>P (D<sub>2</sub>O/NaOD) : δ = 15,04 ppm

35

Schéma de synthèse :



Conditions de HPLC-MS :

	Colonne :	XTerra (Waters Corp., Milford, MA, USA) 3x30 mm, 2,5 µm, C18	
5	Solvant A :	eau, acétonitrile 5%, HCOOH 1%	
	Solvant B :	acétonitrile, HCOOH 1%	
	Gradient :	min	% B
		0,0	01
		0,5	01
10		2,5	30
		3,5	95
		4,5	95
		4,9	01

15 Les produits de départ sont préparés de la manière suivante :

**Etape 1 :** ester éthylique de l'acide (4-éthylimidazol-1-yl)acétique et ester éthylique de l'acide (5-éthylimidazol-1-yl)acétique

20 5,02 g (50 mmol) de 4-éthylimidazole sont dissous dans 100 ml de THF à t.a. sous azote. 5,9 g (52 mmol) de KOtBu sont ajoutés et la réaction est agitée pendant 2h à t.a.. 6,3 ml

A

(55 mmol) de bromoacétate d'éthyle sont ajoutés goutte à goutte sur une période de 30 min et le mélange résultant est agité à t.a. pendant 2,5 h. On ajoute 20 ml de H<sub>2</sub>O et 130 ml d'EtOAc, la couche organique est séparée et la couche aqueuse est lavée de nouveau 2 x par 100 ml de EtOAc. Les couches organiques rassemblées sont lavées à la saumure, sèches sur MgSO<sub>4</sub> et concentrées sous vide. La réaction est purifiée par chromatographie éclair (gel de silice, MeOH/chlorure de méthylène) pour donner l'ester éthylique de l'acide (4-éthylimidazol-1-yl)acétique et l'ester éthylique de l'acide (5-éthylimidazol-1-yl)acétique, respectivement.

10 Ester éthylique de l'acide (4-éthylimidazol-1-yl)acétique : HPLC-MS : t = 0,60 min ; 100 aire%, MH<sup>+</sup> = 183 ; RMN-<sup>1</sup>H (d<sub>6</sub>-DMSO) δ = 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)

15 Ester éthylique de l'acide (5-éthylimidazol-1-yl)acétique : HPLC-MS : t = 0,72 min, 100 aire%, MH<sup>+</sup> = 183 ; RMN-<sup>1</sup>H (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)

#### Etape 2 : Acide (4-éthylimidazol-1-yl)acétique

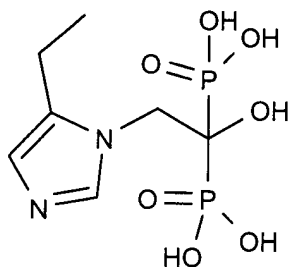
20 1,7 g (9,5 mmol) d'ester éthylique de l'acide (4-éthylimidazol-1-yl)acétique est dissous dans 47 ml (190 mmol) de HCl 4N et le mélange est chauffé au reflux. Après 2h le mélange est refroidi jusqu'à t.a. et le solvant est éliminé sous vide. Le produit résultant est utilisé sans purification supplémentaire. MS : MH<sup>+</sup> = 155, RMN-<sup>1</sup>H (DMSO) : δ = 1,18 (t, 3H), 2,65 (q, 2H), 5,07 (s, 2H), 7,43 (d, 1H), 9,0 (d, 1H)

25

#### Exemple 2 : Acide [2-(5-éthylimidazol-1-yl)-1-hydroxy-1-phosphonoéthyl]phosphonique

L'acide [2-(5-éthylimidazol-1-yl)-1-hydroxy-1-phosphonoéthyl]phosphonique est synthétisé selon la synthèse exposée ci-dessus à partir de l'ester éthylique de l'acide (5-éthylimidazol-1-yl)acétique correspondant, qui est le deuxième produit de l'étape 1 dans l'Exemple 1.

30

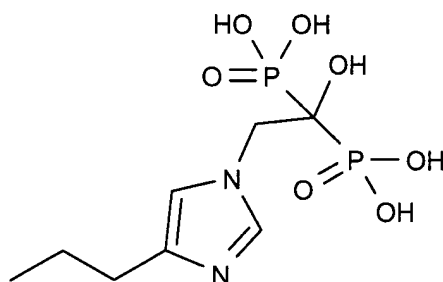


✓

HPLC-MS : t = 0,32 min, (M-H)<sup>-</sup> = 299 ; RMN-<sup>1</sup>H (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), RMN-<sup>31</sup>P (D<sub>2</sub>O/NaOD) : δ = 14,96 ppm

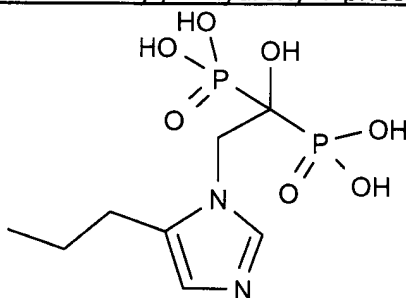
- 5 Par analogie aux modes opératoires décrits ci-dessus, les composés suivants sont préparés :

Exemple 3 : Acide [2-(4-propylimidazol-1-yl)-1-hydroxy-1-phosphonoéthyl]phosphonique



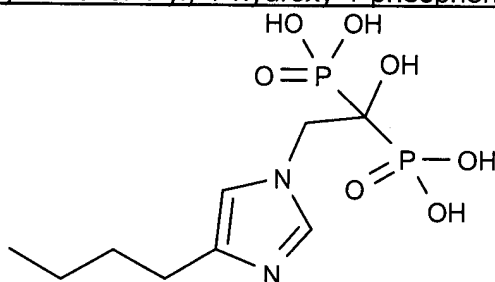
- 10 HPLC-MS : t = 0,44 min, (M-H)<sup>-</sup> = 313,1 ; RMN-<sup>1</sup>H (D<sub>2</sub>O/NaOD) : δ = 0,78 (t, 3H), 1,52 (m, 2H), 2,52 (t, 2H), 4,50 (t, 2H), 7,13 (s, 1H), 8,45 (s, 1H) ; RMN-<sup>31</sup>P (D<sub>2</sub>O/NaOD) δ = 15,25 ppm

Exemple 4 : Acide [2-(5-propylimidazol-1-yl)-1-hydroxy-1-phosphonoéthyl]phosphonique



- 15 HPLC-MS : t = 0,46 min, (M-H)<sup>-</sup> = 313,1 ; RMN-<sup>1</sup>H (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, 1H) ; RMN-<sup>31</sup>P (D<sub>2</sub>O/NaOD) δ = 15,06 ppm

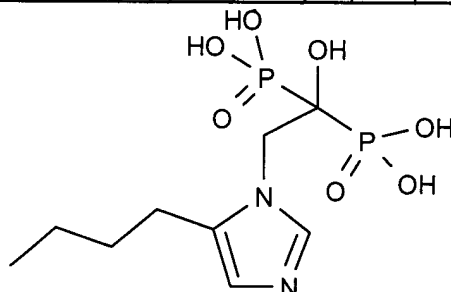
Exemple 5 : Acide [2-(4-butylimidazol-1-yl)-1-hydroxy-1-phosphonoéthyl]phosphonique



- 20 HPLC-MS : t = 0,56 min, (M-H)<sup>-</sup> = 327,2 ; RMN-<sup>1</sup>H (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) ; RMN-<sup>31</sup>P (D<sub>2</sub>O/NaOD) : δ = 14,98 ppm

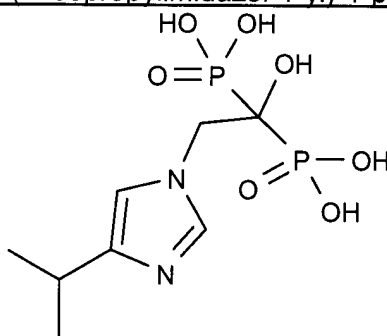
Exemple 6 : Acide [2-(5-butylimidazol-1-yl)-1-hydroxy-1-phosphonoéthyl]phosphonique



5

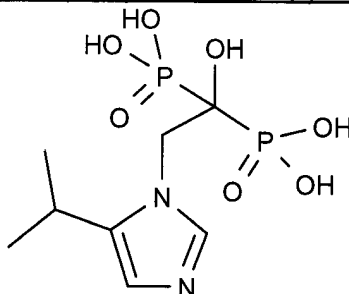
HPLC-MS : t = 0,44 min, (M-H)<sup>-</sup> = 327,2 ; RMN-<sup>1</sup>H (D<sub>2</sub>O/NaOD) : δ = 0,79 (t, 3H), 1,27 (m, 2H), 1,51 (m, 2H), 2,67 (t, 2H), 4,49 (t, 2H), 6,99 (s, 1H), 8,58 (s, 1H) ; RMN-<sup>31</sup>P (D<sub>2</sub>O/NaOD) : δ = 15,16 ppm

10 Exemple 7 : Acide [1-hydroxy-2-(4-isopropylimidazol-1-yl)-1-phosphonoéthyl]phosphonique



HPLC-MS : t = 0,42 min, (M-H)<sup>-</sup> = 313 ; RMN-<sup>1</sup>H (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, 1H), 8,46 (s, 1H) ; RMN-<sup>31</sup>P (d<sub>6</sub>-DMSO) : δ = 15,35 ppm

15 Exemple 8 : Acide [1-hydroxy-2-(5-isopropylimidazol-1-yl)-1-phosphonoéthyl]phosphonique

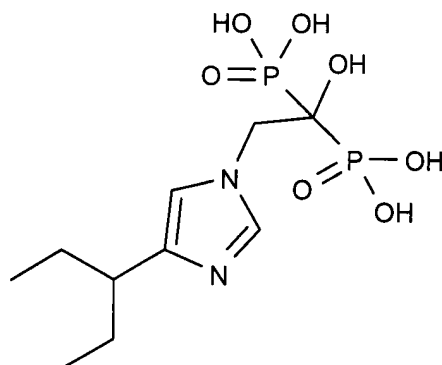


HPLC-MS : t = 0,40 min, (M-H)<sup>-</sup> = 313 ; RMN-<sup>1</sup>H (d<sub>6</sub>-DMSO) : δ = 1,10, 1,12 (d, 6H), 3,12-3,19 (m, 1H), 4,52 (t, 2H), 7,01 (s, 1H), 8,56 (s, 1H) ; RMN-<sup>31</sup>P (d<sub>6</sub>-DMSO) : δ = 15,24 ppm

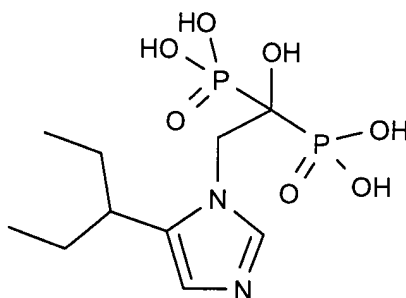
20 Exemple 9 : Acide [2-[4-(1-éthyl-propyl)-imidazol-1-yl]-1-hydroxy-1-phosphonoéthyl]-

A

phosphonique



Exemple 10 : Acide {2-[5-(1-éthylpropyl)imidazol-1-yl]-1-hydroxy-1-phosphonoéthyl}-  
5 phosphonique



Exemple 11 : Solution pour Injection ou Perfusion :

10

Une solution pour injection ou perfusion à 0,2% peut être préparée par exemple de la manière suivante :

15

L'ingrédient actif, par exemple le composé de l'Exemple 1 ou 2, ou un sel de celui-ci, de l'hydroxyde de sodium, du chlorure de sodium, et de l'eau pour injection sont mélangés pour compléter jusqu'à 2500,0 ml.

20

22,0 g de chlorure de sodium sont dissous dans environ 2000 mL d'eau pour injection. L'ingrédient actif est ajouté et on ajuste le pH, par exemple jusqu'à pH 6,5. On ajoute de l'eau pour injection pour compléter à 2500 ml. La solution est filtrée sur un filtre de qualité stérilisante (par exemple ayant une taille de pores de 0,2 µm). Pour préparer les formes de dosage unitaires, 1,0 ou 2,5 ml de la solution sont remplis dans des ampoules ou fioles en verre stérilisées et dépyrogénées (contenant chacun 2,0 ou 5,0 mg d'ingrédient actif). Les fioles sont fermées par des bouchons en caoutchouc stérilisés et dépyrogénés. Les bouchons sont fixés en place par un capuchon à sertir en aluminium.

25

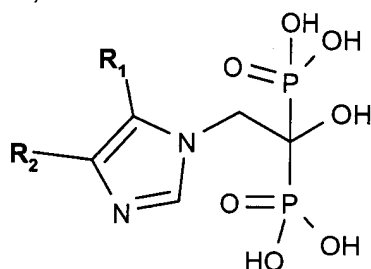
De manière semblable, une solution d'un autre composé de formule I obtenu selon les Exemples 3-10 peut également être préparée, lequel composé pouvant également être sous forme d'un sel avec une base, par exemple sous forme du sel de sodium. Dans ce dernier cas, la solution est ajustée à la valeur de pH désirée à l'aide d'un acide, par exemple de l'acide chlorhydrique dilué.

5

A

Revendications :

1. Composé de formule I,



(I)

5 dans laquelle l'un parmi R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> est hydrogène et l'autre est C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>-alkyle pouvant être ramifié ou non ramifié, ou un ester, et/ou un sel de celui-ci.

2. Composé de formule I selon la revendication 1, dans laquelle

R<sub>1</sub> est C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>-alkyle, notamment propyle, isopropyle, n-butyle, sec-butyle, tertio-butyle, isobutyle ou notamment éthyle, et

R<sub>2</sub> est hydrogène,

ou un ester de celui-ci, et/ou un sel de celui-ci (notamment pharmaceutiquement acceptable).

15 3. Composé de formule I selon la revendication 1, dans laquelle

R<sub>1</sub> est hydrogène et

R<sub>2</sub> est C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>-alkyle, notamment propyle, isopropyle, n-butyle, sec-butyle, tertio-butyle, isobutyle ou notamment éthyle,

ou un ester de celui-ci, et/ou un sel de celui-ci (notamment pharmaceutiquement acceptable).

4. Composé de formule I selon la revendication 1, dans laquelle

R<sub>1</sub> est hydrogène et

R<sub>2</sub> est éthyle,

ou un ester de celui-ci, et/ou un sel de celui-ci (notamment pharmaceutiquement acceptable).

5. Composé de formule I selon la revendication 1, dans laquelle

R<sub>1</sub> est éthyle et

R<sub>2</sub> est hydrogène,

ou un ester de celui-ci, et/ou un sel de celui-ci (notamment pharmaceutiquement acceptable).



6. Composé de formule I, ester et/ou sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, pour une utilisation dans le traitement diagnostique et/ou thérapeutique d'un animal, notamment d'un être humain.

5

7. Composé de formule I, ester et/ou sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, pour une utilisation dans le traitement d'une résorption osseuse excessive ou inappropriée.

10 8. Composition pharmaceutique, comprenant un composé de formule I, un ester et/ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, et au moins un véhicule pharmaceutiquement acceptable.

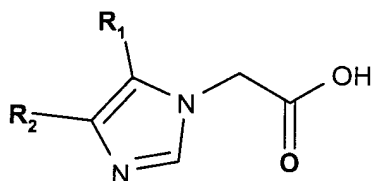
15 9. Méthode de traitement d'un animal, notamment d'un être humain, comprenant l'administration à un animal, notamment un être humain, en ayant besoin, d'une quantité d'un composé de formule I, d'un ester et/ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, suffisante pour le traitement d'une résorption osseuse excessive ou inappropriée ou d'une maladie provoquée par une prénylation excessive de protéines cibles.

20 10. Utilisation d'un composé de formule I, d'un ester et/ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, dans le traitement d'une résorption osseuse excessive ou inappropriée ou d'une maladie provoquée par une prénylation excessive de protéines cibles.

25 11. Utilisation d'un composé de formule I, d'un ester et/ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, dans le traitement d'une résorption osseuse excessive ou inappropriée ou d'une maladie provoquée par une prénylation excessive de protéines cibles.

12. Procédé ou méthode de fabrication d'un composé de formule I, d'un ester et/ou d'un sel de celui-ci selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, comprenant

la réaction d'un composé d'acide carboxylique de formule II,



30

(II)

dans laquelle  $R_1$  et  $R_2$  sont tels que définis pour un composé de formule I selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, avec l'oxyhalogénure de phosphore pour donner un composé de formule I, ou un sel de celui-ci,

- 5 et, si on le souhaite, la conversion d'un composé libre obtainable de formule I en son sel, la conversion d'un sel obtainable d'un composé de formule I en composé libre et/ou la conversion d'un sel obtainable d'un composé de formule I en un sel différent de celui-ci.

