

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **8 707 543**

21 Número de solicitud: 000550302

15 Folleto corregido: A1

Texto afectado: Reivindicaciones

48 Fecha de publicación de la corrección: 08.05.2013

51 Int. Cl.:

C07F 9/38 (2006.01)

A61K 31/175 (2006.01)

12

PATENTE DE INVENCION CORREGIDA

B9

22 Fecha de presentación:

20.12.1985

30 Prioridad:

21.12.1984 US 684543

Fecha de la concesión:

09.03.1987

Fecha de modificación de las reivindicaciones:

14.11.2008

Cumplimiento de sentencia BOPI :

07.02.2013

45 Fecha de publicación de la concesión:

01.08.1987

73 Titular/es:

**WARNER CHILCOTT COMPANY LLC (100.0%)
P.O. BOX 1005 UNION STREET KM 1
FAJARDO-PUERTO RICO**

72 Inventor/es:

**BENEDICT, James John y
PERKINS, Christopher Mark**

74 Agente/Representante:

ELZABURU MÁRQUEZ, Fernando

54 Título: **UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR COMPUESTOS DE ACIDO DIFOSFONICO.**

ES 8 707 543 B9

1

CAMPO TECNICO

5

10

Esta invención se refiere a un procedimiento para preparar compuestos de ácido difosfónico que son útiles en el tratamiento o prevención de enfermedades caracterizadas por un metabolismo anormal del calcio y del fosfato, en particular las que se caracterizan por un metabolismo óseo anormal. También se describe un método de tratar o prevenir enfermedades caracterizadas por un metabolismo anormal del calcio y del fosfato, utilizando composiciones farmacéuticas que contienen dichos compuestos de ácido difosfónico.

FUNDAMENTO DE LA INVENCION

15

Varios estados patológicos que pueden afectar a los animales de sangre caliente implican un metabolismo anormal del calcio y del fosfato. Tales estados pueden dividirse en dos amplias categorías.

20

1. Estados que se caracterizan por una movilización anómala del calcio y del fosfato, que conduce a una pérdida ósea general o específica o a niveles excesivamente altos de calcio y fosfato en los fluidos del organismo. A tales estados se hace referencia en esta memoria, algunas veces, como desmineralizaciones patológicas de los tejidos duros.

25

2. Estados que producen o son el resultado de que se depositen calcio y fosfato, de manera anómala, en el organismo. A estos estados se hace referencia algunas veces en la memoria, como calcificaciones patológicas.

30

La primera categoría incluye la osteoporosis, un estado en el que el tejido duro del hueso se pierde desproporcionalmente en comparación con el desarrollo de un nue-

vo tejido duro. La médula y los espacios óseos se hacen mayores, disminuye la conexión fibrosa y el hueso compacto se hace frágil. La osteoporosis puede subclasificarse como menopáusica, senil, inducida por fármacos (por ejemplo, adrenocorticoides), inducida por enfermedad (por ejemplo, artrítica y tumoral), etc., pero las manifestaciones son esencialmente las mismas. Otro estado de la primera categoría es la enfermedad de Paget (osteitis deformante). En esta enfermedad, tiene lugar la disolución del hueso normal, el cual se reemplaza entonces de manera fortuita, por tejido blando y escasamente mineralizado, de tal manera que el hueso resulta de formado por presiones debidas al sostenimiento de pesos, particularmente, en la tibia y el fémur. El hiperparatiroidismo, la hipercalcemia maligna y la metástasis ósea osteolítica son estados incluidos también en la primera categoría.

La segunda categoría, que implica estados que se manifiestan por un depósito anómalo de calcio y de fosfato, incluye la miositis osificante progresiva, la calcinosis universal y afecciones tales como artritis, neuritis, bursitis, tendinitis y otros estados inflamatorios que predisponen a que se depositen fosfatos cálcicos en el tejido implicado.

Los ácidos polifosfónicos y sus sales farmacéuticamente aceptables se han propuesto para utilizarlas en el tratamiento y profilaxis de tales estados. En particular, los difosfonatos como el ácido etano-1-hidroxi-1,1-difosfónico (EHDP), ácido propano-3-amino-1-hidroxi-1,1-difosfónico (APD) y ácido diclorometanodifosfónico (Cl_2MDP) han sido

objeto de considerables esfuerzos de investigación en este campo. La enfermedad de Paget y la osificación heterotópica se tratan con éxito actualmente con el EHDP. Los difosfonatos tienden a inhibir la reabsorción del tejido óseo, lo cual es beneficioso para los pacientes que padecen una excesiva pérdida ósea. Sin embargo, el EHDP, el APD y muchos otros difosfonatos de la técnica anterior, tienen propensión a inhibir la mineralización ósea cuando se administran a niveles de dosis altos.

Se cree que la inhibición de la mineralización es predominantemente un efecto fisicoquímico relacionado con la masa, mientras que la inhibición de la reabsorción es el resultado de una interacción biológica con las células. Por lo tanto, es deseable desarrollar más compuestos de difosfonato biológicamente potentes que puedan administrarse a niveles de dosis bajos que produzcan poca inhibición de la mineralización, o ninguna, dando así como resultado un margen de seguridad más amplio. Los niveles de dosis bajos son también deseables para evitar la incomodidad gastrointestinal (como la diarrea), asociada algunas veces a la administración de grandes cantidades de difosfonatos por vía oral.

Por lo tanto, un objeto de esta invención es proporcionar composiciones de gran potencia para el tratamiento y profilaxis del metabolismo anormal del calcio y del fosfato. Aún un objeto más de esta invención es proporcionar un método mejorado para tratar enfermedades que se caracterizan por un metabolismo anormal del calcio y del fosfato.

TECNICA ANTECEDENTE

La patente de EE.UU. 3.683.080, expedida el 8 de agosto de 1972 a nombre de Francis, describe composiciones que comprenden polifosfonatos, en particular difosfonatos, y su uso en la inhibición del depósito y movilización anóma
5 los del fosfato cálcico en el tejido animal.

La patente japonesa 80-98, 193, expedida el 25 de julio de 1980 a nombre de Nissan Kygaku Kagyo K.K., describe el ácido piridiletanodifosfónico, el ácido S-(piri-
10 dil)-tiometanodifosfónico y los derivados con substitución con halógeno o con grupo alquilo en el anillo de piridilo. Estos compuestos se utilizan como herbicidas para después del brote.

La patente japonesa 80-98, 105, expedida el 25 de julio de 1980 a nombre de Nissan Chemical Industries, describe el ácido N-(3-piridil)-aminometano-difosfónico y los derivados con substitución con halógeno o grupo alquilo en el anillo de piridilo, para utilizarlos como herbicidas. También se describen diversos N-(piridil)-aminometanodifos-
15 fonatos en la patente de la República Federal Alemana nº 2.831.578, expedida el 1 de febrero de 1979 a nombre de Fumio, para utilizarlos como herbicidas.

La solicitud de patente europea 100.718 (Sanofi SA), publicada el 15 de febrero de 1984, describe diversos alquildifosfonatos que están substituidos en posición ω
20 con un sulfuro unido a un heterociclo de 5 ó 6 miembros que contiene nitrógeno o azufre. Estos compuestos se utilizan como fármacos antiinflamatorios y antirreumáticos.

La solicitud de patente británica 2.004.888, publicada el 11 de abril de 1979, describe el N-(3-metil-2-
30

-picolil)-aminometano y compuestos afines para utilizarlos en composiciones herbicidas.

W. Ploger et al., Z. Anorg. Allg. Chem., 389, 119 (1972), describe la síntesis del ácido N-(4-piridil)-aminometano-difosfónico. No se describen propiedades ni utilidad del compuesto.

SUMARIO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden:

(a) desde aproximadamente 0,001 mg P a aproximadamente 600 mg P de un compuesto de ácido difosfónico geminal, o su sal o éster farmacéuticamente aceptable, en el que el carbono que contiene el ácido difosfónico está unido directamente, o a través de una cadena de longitud de 1 a aproximadamente 5 átomos, a un anillo aromático de seis miembros, que contiene 1 o más átomos de nitrógeno, estando constituidas las partes de dicho compuesto de la manera siguiente:

- dicho anillo puede estar substituido o no substituido con uno o más substituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo substituido y no substituido (saturado o insaturado) que tiene de 1 a aproximadamente 6 átomos de carbono, arilo substituido y no substituido, bencilo substituido y no substituido, hidroxilo, halógeno, carbonilo, alcoxi, nitro, amido, amino, amino substituido, carboxilato y sus combinaciones;

- dicha cadena de unión puede ser toda átomos de carbono, un átomo de nitrógeno o una cadena que contiene nitrógeno, un átomo de oxígeno o una cadena que contiene oxígeno, o un

átomo de selenio o una cadena que contiene selenio, estando dicha cadena no substituida o substituida en los átomos de nitrógeno y/o de carbono, independientemente, con uno o más alquilos substituidos o no substituidos (saturados o insaturados), que tienen de 1 a aproximadamente 4 átomos de carbono, y dicho átomo de nitrógeno puede también estar substituido con un grupo acilo;

- dicho carbono que contiene difosfonato puede estar no substituido o substituido con alquilo substituido o no substituido (saturado o insaturado), que tiene de 1 a aproximadamente 6 átomos de carbono, arilo substituido o no substituido, bencilo substituido o no substituido, amino, amino substituido, amido, hidroxí, alcoxi, halógeno o carboxilato, excepto si dicho carbono que contiene difosfonato está directamente unido a un átomo de nitrógeno, de selenio o de oxígeno en la cadena de unión, y entonces los substituyentes pueden ser alquilo substituido o no substituido (saturado o insaturado) que tiene de 1 a aproximadamente 6 átomos de carbono, arilo substituido o no substituido o bencilo substituido o no substituido; y

(b) un vehículo farmacéutico.

La invención abarca, además, un método de tratar enfermedades caracterizadas por un metabolismo anormal del calcio y del fosfato, que comprende administrar a un ser humano o a un animal que necesita de tal tratamiento, una cantidad inocua y eficaz de una composición de la presente invención, que contiene ácido difosfónico.

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

Esta invención se refiere a composiciones farmacéuticas, preferiblemente en forma de dosis unitaria, que comprenden un vehículo farmacéutico y una cantidad inocua y eficaz de compuestos de ácidos difosfónicos geminales, o sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables, en que el carbono que contiene ácido difosfónico está unido a un anillo aromático de 6 miembros que contiene uno o más átomos de nitrógeno. Los anillos preferidos son piridina, piridazina, pirimidina y pirazina. Los más preferidos son pirimidina y, especialmente, piridina. Los anillos pueden estar no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo sustituido y no sustituido (saturado o insaturado), que tiene de 1 a aproximadamente 6 átomos de carbono, arilo sustituido y no sustituido (por ejemplo, fenilo y naftilo), bencilo sustituido y no sustituido, hidroxilo, halógeno, carbonilo (por ejemplo, $-\text{CHO}$ y $-\text{COCH}_3$), alcoxi (por ejemplo, metoxi y etoxi), nitro, amido (por ejemplo, $-\text{NHCOCH}_3$), amino, amino sustituido (por ejemplo, dimetilamino, metilamino y dietilamino), carboxilato (por ejemplo, $-\text{OCOCH}_3$), y sus combinaciones. Los anillos pueden estar condensados con otros anillos, por ejemplo, benceno condensado con piridina (por ejemplo, quinoleína) y ciclohexano condensado con piridina (por ejemplo, 5,6,7,8-tetrahidroquinoleína). Sustituyentes adicionales podrían ser sulfuro, sulfóxido, sulfato o sulfona, sustituidos o no sustituidos.

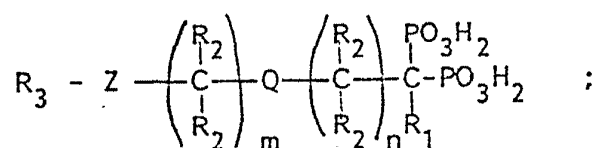
La unión del carbono que contiene ácido difosfónico con el anillo puede ser directa a través de un enlace sencillo, o mediante una cadena de una longitud de 1 a aproximadamente 6 átomos de carbono.

ximadamente 5 átomos. La cadena puede ser toda átomos de carbono, un átomo de nitrógeno o una cadena que contiene ni trógeno, un átomo de oxígeno o una cadena que contiene oxígeno, o un átomo de selenio o una cadena que contiene selenio. Los átomos de carbono y de nitrógeno de las cadenas pueden, independientemente, estar no substituidos o substituidos con un (o uno o dos en el caso de átomos de carbono) alquilo substituido o no substituido (saturado o insaturado) que tiene de 1 a aproximadamente 4 átomos de carbono (prefiriéndose metilo y etilo). Los átomos de nitrógeno de las cadenas pueden estar también substituidos con un grupo acilo (por ejemplo, $-\text{COCH}_3$). Se prefieren en la cadena, los átomos de carbono y de nitrógeno no substituidos. También se prefieren las cadenas de una longitud de un átomo es decir $-\text{CH}_2-$, $-\text{NH}-$, y $-\text{O}-$.

El átomo de carbono que tiene los grupos fosfonato unidos a él, puede estar no substituido (es decir, un átomo de hidrógeno) o substituido con amino, amino substituido, amido, hidroxilo, alcoxi, halógeno, carboxilato, alquilo substituido o no substituido (saturado o insaturado), que tiene de 1 a aproximadamente 6 átomos de carbono, arilo substituido o no substituido o bencilo substituido o no substituido. En el caso de los compuestos en los que el carbono que contiene fosfonato está unido al anillo mediante una cadena que contiene oxígeno, selenio o nitrógeno, estando este átomo de oxígeno, de selenio o de nitrógeno unido directamente al carbono que contiene fosfonato, entonces el substituyente del carbono que contiene fosfonato puede ser alquilo substituido o no substituido (saturado o insaturado) que tiene de 1 a aproximadamente 6 átomos de carbono,

arilo sustituido o no sustituido o bencilo sustituido o no sustituido.

Así, los compuestos de ácido difosfónico que han de incluirse en las composiciones farmacéuticas de la presente invención tienen la estructura:



en la que Q es oxígeno, $-NR_4-$, selenio o un enlace sencillo, prefiriéndose que sea oxígeno, $-NR_4-$ o un enlace sencillo; $m + n$ es un número entero de 0 a aproximadamente 5, siendo $m + n = 0$ ó 1, prefiriéndose que Q sea oxígeno, selenio o $-NR_4-$, y prefiriéndose, por lo demás, que $m + n = 1$ ó 2; z es un anillo seleccionado del grupo que consiste en piridina, piridazina, pirimidina y pirazina, prefiriéndose la pirimidina y, especialmente, la piridina; R_1 es hidrógeno, amino sustituido o no sustituido, amido, hidroxilo, alcoxi, halógeno, carboxilato, alquilo sustituido o no sustituido (saturado o insaturado) que tiene de 1 a aproximadamente 6 átomos de carbono, arilo sustituido o no sustituido, o bencilo sustituido o no sustituido, a excepción de que cuando $n = 0$ y Q es oxígeno, selenio ó $-NR_4-$, entonces R_1 es hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido (saturado o insaturado), que tiene de 1 a aproximadamente 6 átomos de carbono, arilo sustituido o no sustituido, o bencilo sustituido o no sustituido, prefiriéndose que R_1 sea hidrógeno, cloro, amino, metilo o hidroxilo; cada R_2 es, independientemente, hidrógeno o alquilo sustituido o no sustituido

do (saturado o insaturado) que tiene de 1 a aproximadamente 4 átomos de carbono, prefiriéndose que R_2 sea hidrógeno; R_3 es uno o más substituyentes seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo substituido o no substituido

5 (saturado o insaturado) que tiene de 1 a aproximadamente 6 átomos de carbono, arilo substituido y no substituido, bencilo substituido y no substituido, hidroxilo, halógeno, carbonilo, alcoxi, nitro, amido, amino, amino substituido, carboxilato y sus combinaciones, prefiriéndose que sean hidrógeno,

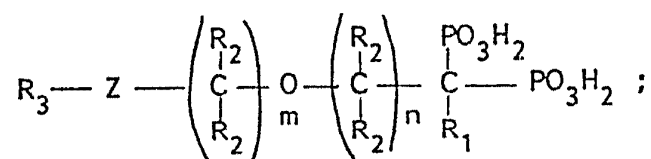
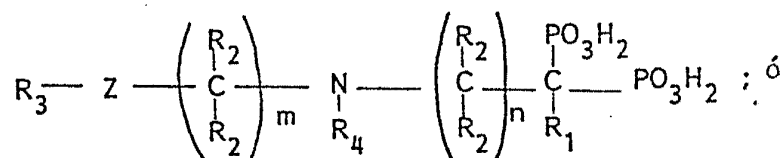
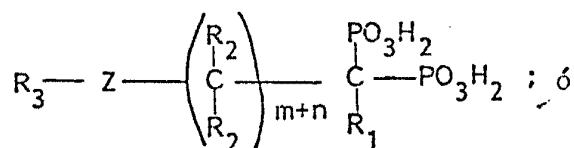
10 no, metilo, amino, cloro, metoxi, nitro, hidroxilo y sus combinaciones; R_4 es hidrógeno, alquilo substituido o no substituido (saturado o insaturado) que tiene de 1 a aproximadamente 4 átomos de carbono, o acilo (es decir, la amida del nitrógeno), prefiriéndose que sea hidrógeno, metilo o etilo;

15 y sales y ésteres de estos compuestos farmacéuticamente aceptables. Finalmente, para cualquiera de los substituyentes R_1 , R_2 , R_3 o R_4 , que están ellos mismos substituidos, la substitución en estos substituyentes puede ser uno cualquiera o más de los anteriores substituyentes, prefiriéndose

20 se que sean metilo, etilo, amino, cloro, nitro, metoxi, hidroxilo, acetamido y acetato.

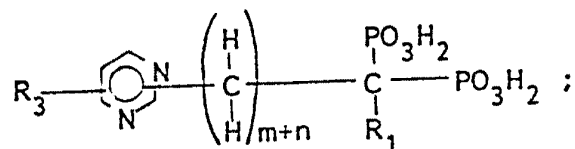
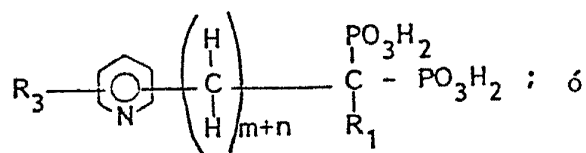
Más específicamente, los compuestos de ácido difosfónico y sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables, que han de incluirse en las composiciones farmacéuticas de la presente invención son de la estructura:

25



en las que $m + n$, Z , R_1 , R_2 , R_3 y R_4 son como se han descrito anteriormente.

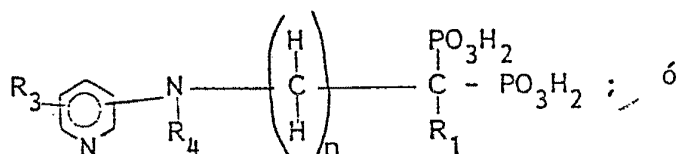
Los compuestos de ácido difosfónico generalmente preferidos, y sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables, que han de incluirse en las composiciones farmacéuticas de la presente invención son de la estructura:



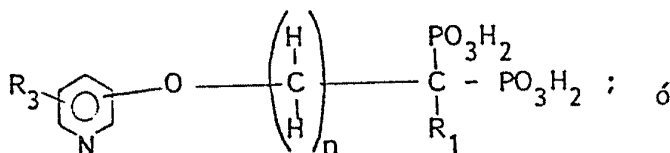
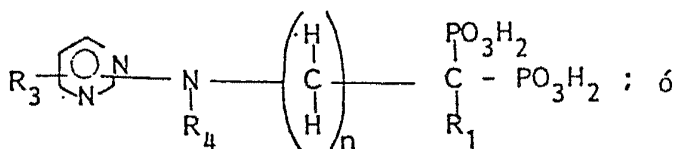
en las que $m + n = 1$ ó 2 para las dos estructuras anteriores; R_1 es hidrógeno, cloro, amino, o hidroxilo; R_3 es uno o más substituyentes seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, amino, cloro, nitro, metoxi, hidroxilo y

sus combinaciones; o

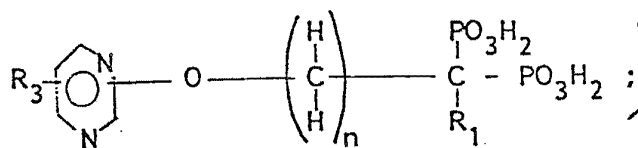
5



10



15



20

o en las que para las cuatro estructuras precedentes, $n = 0$ ó 1; R_1 es hidrógeno, cloro, amino o hidroxilo cuando $n = 1$, y R_1 es hidrógeno cuando $n = 0$; R_3 es uno o más substituyentes seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, amino, cloro, metoxi, nitro, hidroxilo y sus combinaciones; y R_4 es hidrógeno, metilo o etilo.

25

Ejemplos específicos de compuestos que pueden utilizarse en composiciones de la presente invención incluyen:

Acido N-(2-piridil)-aminometano-difosfónico;

Acido N-(2-(5-amino)-piridil)-aminometano-difosfónico;

30

Acido N-(2-(5-cloro)-piridil)-aminometano-difosfónico;

- Acido N-(2-(5-nitro)-piridil)-aminometano-difosfónico;
Acido N-(2-(3,5-dicloro)-piridil)-aminometano-difosfónico;
Acido N-(4-piridil)-N-etil-aminometano-difosfónico;
Acido N-(2-(3-picolil))-aminometano-difosfónico;
5 Acido N-(2-(4-picolil))-aminometano-difosfónico;
Acido N-(2-(5-picolil))-aminometano-difosfónico;
Acido N-(2-(6-picolil))-aminometano-difosfónico;
Acido N-(2-(3,4-lutidina))-aminometano-difosfónico;
Acido N-(2-(4,6-lutidina))-aminometano-difosfónico;
10 Acido N-(2-pirimidil)-aminometano-difosfónico;
Acido N-(4-(2,6-dimetil)-pirimidil)-aminometano-difosfónico;
Acido N-(2-(4,6-dihidroxi)-pirimidil)-aminometano-difosfónico;
Acido N-(2-(5-metoxi)-piridil)-aminometano difosfónico;
15 Acido N-(2-piridil)-2-aminoetano-1,1-difosfónico;
Acido N-(2-(3-picolil))-2-aminoetano-1,1-difosfónico;
Acido N-(2-(4-picolil))-2-amino-1-hidroxi-etano-1,1-difosfónico;
Acido (2-piridil)-metano-difosfónico;
20 Acido (3-piridil)-aminometano-difosfónico;
Acido (2-piridil)-clorometano-difosfónico;
Acido (4-piridil)-hidroximetano-difosfónico;
Acido 2-(2-piridil)-etano-1,1-difosfónico;
Acido 2-(3-piridil)-etano-1,1-difosfónico;
25 Acido 2-(4-piridil)-etano-1,1-difosfónico;
Acido 2-(2-piridil)-1-amino-etano-1,1-difosfónico;
Acido 2-(2-pirimidil)-1-hidroxi-etano-1,1-difosfónico;
Acido 2-(2-(3-picolil))-1-cloro-etano-1,1-difosfónico;
Acido 2-(2-(4-metoxi)-piridil)-etano-1,1-difosfónico;
30 Acido 1-(2-piridil)-propano-2,2-difosfónico;

- 5 Acido 2-(2-piridil)-1-cloro-etano-1,1-difosfónico;
Acido 2-(2-piridil)-1-hidroxi-etano-1,1-difosfónico;
Acido 2-(3-piridil)-1-hidroxi-etano-1,1-difosfónico;
Acido 2-(4-piridil)-1-hidroxi-etano-1,1-difosfónico;
Acido 3-(3-piridil)-1-hidroxi-propano-1,1-difosfónico;
Acido O-(2-piridil)-2-oxa-etano-1,1-difosfónico;
Acido O-(2-piridil)-oxametano-difosfónico;
Acido O-(2-pirimidil)-oxametano-difosfónico;
Acido O-(2-(4-amino)-piridil)-oxametano-difosfónico;
10 Acido O-(2-pirimidil)-2-oxa-etano-1,1-difosfónico;
Acido O-(2-(3-picolil))-2-oxa-etano-1,1-difosfónico;
Acido O-(2-(3-picolil))-oxametano-difosfónico;
Acido O-(2-piridil)-1-hidroxi-2-oxa-etano-1,1-difosfónico;
Acido O-(4-piridil)-1-amino-2-oxa-etano-1,1-difosfónico;
15 y sales y ésteres de los mismos farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos preferidos son

- Acido N-(2-(5-amino)-piridil)-aminometano-difosfónico;
Acido N-(2-(5-cloro)-piridil)-aminometano-difosfónico;
20 Acido N-(2-(3-picolil))-aminometano-difosfónico;
Acido N-(2-(4-picolil))-aminometano-difosfónico;
Acido N-(2-(5-picolil))-aminometano-difosfónico;
Acido N-(2-(6-picolil))-aminometano-difosfónico;
Acido N-(2-(3,4-lutidina))-aminometano-difosfónico;
25 Acido N-(2-pirimidil)-aminometano-difosfónico;
Acido N-(2-piridil)-2-aminoetano-1,1-difosfónico;
Acido 2-(2-piridil)-etano-1,1-difosfónico;
Acido 2-(3-piridil)-etano-1,1-difosfónico;
Acido 2-(4-piridil)-etano-1,1-difosfónico;
30 Acido 2-(2-piridil)-1-hidroxi-etano-1,1-difosfónico;

Acido 2-(3-piridil)-1-hidroxi-etano-1,1-difosfónico;
Acido 2-(4-piridil)-1-hidroxi-etano-1,1-difosfónico;
Acido O-(2-(3-picolil))-oxametano-difosfónico;
y sales y ésteres de los mismos farmacéuticamente aceptables

5 Los compuestos de difosfonato que han de incluirse en las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden prepararse utilizando los métodos de síntesis descritos en la patente japonesa 80-98.193 (25 de julio de 1980 a nombre de Nissan Kygaku Kagyo K.K.), patente japonesa
10 80-98.105 (25 de julio de 1980 a nombre de Nissan Chemical Industries), patente de la República Federal Alemana 2.831.578 (1 de febrero de 1979, a nombre de Fumio) y W. Ploger et al. Z. Anorg. Allg. Chem., 389,119 (1972), cuyas citas se incorporan aquí como referencia. Los compuestos de ácido aminoetano-difosfónico se preparan, sin embargo, de la mejor manera, como sigue:

15 Síntesis de N-(2-(3-picolil))aminoetano-DP

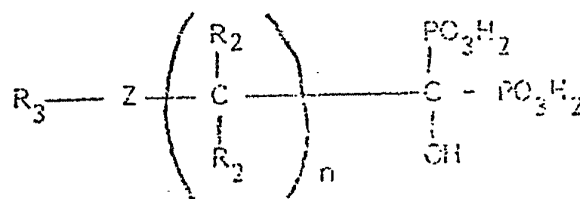
El compuesto anteriormente nombrado se prepara mediante una típica reacción de Michael entre vinildifosfonato de tetraetilo y 2-amino-3-picolina. (Véase H.O. House,
20 Modern Synthetic Reaction, 2ª edición, W. A. Benjamin Inc., páginas 595 a 623).

A una solución de 1,62 g (15 mmoles) de 2-amino-3-picolina en tetrahidrofurano, a 5°C, se añadieron 4,50
25 g (15 mmoles) de vinildifosfonato de tetraetilo. La mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente, durante 16 horas. La evaporación del disolvente y la cromatografía (acetona/hexano, 4:1) del producto sobre gel de sílice dieron N-(2-(3-picolil))-2-aminoetano-difosfonato de tetraetilo
30 puro. El RMN P-31 del éster tetraetílico puro en CDCl₃ mues-

tra una resonancia a 22,1 ppm. El éster se hidrolizó en HCl 6N a reflujo, durante la noche. El producto mostró una señal de RMN P-31 en D₂O a pH 12, de 19,0 ppm.

De manera idéntica se prepararon N-(2-piridil)-2-aminoetano-DP y N-(2-(5-picolil))-2-aminoetano-DP.

Compuestos que tienen la fórmula general



(donde n es un entero de 1 a aproximadamente 5, preferiblemente $n = 1$; y Z, R₂ y R₃ son como se han descrito en lo que antecede, prefiriéndose que Z sea primidina y, especialmente, piridina, prefiriéndose que R₂ sea hidrógeno y, prefiriéndose que R₃ sea uno o más substituyentes seleccionados del grupo consistente en hidrógeno, metilo, amino, cloro, nitro, metoxi, hidroxilo y sus combinaciones) se preparan de la mejor manera, como sigue:

Síntesis de ácido 2-(2-piridil)-1-hidroxi-etano-1,1-difosfónico:

En un matraz de fondo redondo, de tres bocas, equipado con un condensador de reflujo y con una barra agitadora magnética, se cargan 6,94 g (0,04 moles) de ácido 2-piridinoacético, 9,84 g (0,14 moles) de ácido fosforoso y 150 ml de clorobenceno. Esta mezcla de reacción se calienta en baño de agua hirviendo y se le añaden, gota a gota, con agitación, 16,5 g (0,12 moles) de tricloruro de fósfo-

ro. Esta mezcla de reacción se calienta durante 2 horas y media, durante el cual tiempo se forma un aceite amarillo y viscoso. La mezcla de reacción se enfría entonces en un baño de hielo y la solución en clorobenceno se separa por decantación del producto solidificado. En el matraz de reacción que contiene este producto solidificado se cargan 150 ml de agua y se calienta en un baño de agua hirviendo, durante varias horas. Seguidamente, se filtra la solución caliente a través de Celite 545^R. Se añaden 300 ml de metanol a la solución de filtrado caliente y se produce un precipitado. Después de enfriar en hielo durante una hora, se separa el precipitado por filtración y, después, se lava con metanol/agua (1/1 volumen/volumen), con metanol y con éter, y se seca al aire. El producto puede recrystalizarse en agua caliente. El rendimiento es de 5,9 g aproximadamente (52%). La muestra se caracteriza por RMN P-31 y C-13.

Por "sales y ésteres farmacéuticamente aceptables" tal como se utiliza aquí se entienden ésteres y sales hidrolizables de los compuestos de difosfonato que tienen las mismas propiedades farmacológicas generales que la forma ácida de la que derivan y que son aceptables desde un punto de vista de la toxicidad. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de metales alcalinos (sodio y potasio), de metales alcalinotérreos (calcio y magnesio), de metales pesados no tóxicas (estannosas y de indio), y de amonio y de amonio substituido de bajo peso molecular (monodí- y trietanolamina). Los compuestos preferidos son las sales sódicas, potásicas y amónicas.

Por "vehículo farmacético" tal como se utiliza en esta memoria se entiende una o más cargas, diluyentes o

substancias de encapsulación, sólidas o líquidas y compatibles. Por "compatible" tal como se utiliza en esta memoria, se entiende que los componentes de la composición son capaces de mezclarse sin que haya acciones recíprocas de manera que disminuyan substancialmente la eficacia farmacéutica de la composición total en situaciones de uso ordinarias.

Algunos ejemplos de sustancias que pueden servir como vehículos farmacéuticos son azúcares, tales como lactosa, glucosa y sacarosa; almidones, tales como almidón de maíz y almidón de patata; celulosa y sus derivados, tales como carboximetilcelulosa sódica, etilcelulosa, acetato de celulosa; tragacanto en polvo; malta; gelatina, talco; ácido esteárico; estearato magnésico; sulfato cálcico; aceites vegetales, tales como aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de cacao; polioles, tales como propilenglicol, glicerina, sorbitol, manitol y polietilenglicol; agar; ácido algínico; agua exenta de pirógenos; solución salina isotónica; y soluciones tampón de fosfatos, así como otras sustancias compatibles no tóxicas utilizadas en formulaciones farmacéuticas. También puede haber presentes agentes humectantes y lubricantes, tales como laurilsulfato sódico, así como agentes colorantes, agentes aromatizantes, lubricantes, excipientes, agentes para la formación de tabletas, estabilizadores, antioxidantes y conservantes. En las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden incluirse otros aditivos y sustancias activas farmacéuticamente compatibles (por ejemplo, vitamina D o metabolitos de vitamina D, y suplementos minerales).

La elección de un vehículo farmacéutico para

utilizar en combinación con los difosfonatos de las presentes composiciones está determinada fundamentalmente por la manera en que ha de administrarse el difosfonato. Si el compuesto ha de inyectarse, el vehículo farmacéutico preferido es solución salina fisiológica y estéril, cuyo pH se ha ajustado a 7,4 aproximadamente. Sin embargo, el modo de administración preferido de los difosfonatos de la presente invención es por vía oral y, por lo tanto, la forma de dosis unitaria preferida son tabletas, cápsulas y similares, que comprenden desde aproximadamente 0,1 mg P hasta aproximadamente 600 mg P de los compuestos de ácido difosfónico descritos en esta memoria. En la técnica son bien conocidos los vehículos farmacéuticos adecuados para la preparación de formas de dosis unitarias para la administración oral. Su selección dependerá de consideraciones secundarias como sabor, coste, estabilidad al almacenamiento, que no son esenciales para los fines de la presente invención, y puede hacerla sin dificultad una persona especializada en la técnica. El vehículo farmacéutico empleado en combinación con los difosfonatos de la presente invención se utiliza en una concentración suficiente para proporcionar una relación práctica de tamaño a dosis. Preferiblemente, el vehículo farmacéutico comprende de desde aproximadamente 0,01% hasta aproximadamente 99,99% en peso de la composición total.

EJEMPLO I

Se preparan cápsulas por métodos tradicionales, que consisten en lo siguiente:

<u>Ingrediente</u>	<u>Mg por cápsula</u>
N-(2-(3-picolil))AMDP	100 (como mg P)
Almidón	55,60
Laurilsulfato sódico	2,90

5

Las cápsulas anteriores administradas por vía oral, dos veces diarias, durante seis meses, redujeron substancialmente la reabsorción ósea en un paciente que pesaba aproximadamente 70 kg afectado por osteoporosis. Se obtienen resultados similares cuando el ácido N-(2-(3-picolil))-aminometano-difosfónico o su sal o éster farmacéuticamente aceptable se reemplaza en las cápsulas anteriormente descritas, por

10

ácido N-(2-(5-amino)-piridil)-aminometano-difosfónico;

ácido N-(2-(5-cloro)-piridil)-aminometano-difosfónico;

15

ácido N-(2-(4-picolil))-aminometano-difosfónico;

ácido N-(2-(5-picolil))-aminometano-difosfónico;

ácido N-(2-(6-picolil))-aminometano difosfónico;

ácido N-(2-(3,4-lutidina))-aminometano difosfónico;

ácido N-(2-pirimidil)-aminometano difosfónico;

20

ácido N-(2-piridil)-2-aminoetano-1,1-difosfónico;

ácido 2-(2-piridil)-etano-1,1-difosfónico;

ácido 2-(3-piridil)-etano-1,1-difosfónico;

ácido 2-(4-piridil)-etano-1,1-difosfónico;

ácido 2-(2-piridil)-1-hidroxi-etano-1,1-difosfónico;

25

ácido 2-(3-piridil)-1-hidroxi-etano-1,1-difosfónico;

ácido 2-(4-piridil)-1-hidroxi-etano-1,1-difosfónico;

ácido O-(2-(3-picolil))-oxametano-difosfónico; o sus sales o ésteres farmacéuticamente aceptables.

30

2626

EJEMPLO II

Se preparan tabletas por métodos tradicionales, formuladas como sigue:

	<u>Ingrediente</u>	<u>mg por tableta</u>
5	N-(2-pirimidil)AMDP	25,00
	Lactosa	40,00
	Almidón	2,50
	Estearato magnésico	1,00

Las tabletas anteriores administradas oralmente, dos veces al día, durante seis meses, redujeron substancialmente la reabsorción ósea en un paciente que pesaba aproximadamente 70 kg afectado por osteoporosis. Se obtienen resultados similares cuando el N-(2-pirimidil)AMDP o su sal o éster farmacéuticamente aceptable, se reemplaza en las tabletas anteriormente descritas por:

ácido N-(2-(5-amino)-piridil)-aminometano-difosfónico;
 ácido N-(2-(5-cloro)-piridil)-aminometano-difosfónico;
 ácido N-(2-(3-picolil))-aminometano-difosfónico;
 ácido N-(2-(4-picolil))-aminometano-difosfónico;
 20 ácido N-(2-(5-picolil))-aminometano-difosfónico;
 ácido N-(2-(6-picolil))-aminometano-difosfónico;
 ácido N-(2-(3,4-lutidina))-aminometano-difosfónico;
 ácido N-(2-piridil)-2-aminoetano-1,1-difosfónico;
 ácido 2-(2-piridil)-etano-1,1-difosfónico;
 25 ácido 2-(3-piridil)-etano-1,1-difosfónico;
 ácido 2-(4-piridil)-etano-1,1-difosfónico;
 ácido 2-(2-piridil)-1-hidroxi-etano-1,1-difosfónico;
 ácido 2-(3-piridil)-1-hidroxi-etano-1,1-difosfónico;
 ácido 2-(4-piridil)-1-hidroxi-etano-1,1-difosfónico;
 30 ácido 2-(2-(3-picolil))-oxametano-difosfónico; o sus sales

o ésteres farmacéuticamente aceptables.

EJEMPLO III

5 Se preparan soluciones inyectables por métodos tradicionales, utilizando 1,0 ml de solución salina fisiológica o de agua y 3,5 mg de ácido 2-(2-piridil)-etano-1,1-difosfónico, ajustados a pH = 7,4.

10 Una inyección administrada una vez al día, durante cuatro días, da como resultado un alivio apreciable de la hipercalcemia maligna en pacientes que pesaban aproximadamente 70 kg.

Se obtienen resultados similares cuando en el tratamiento anteriormente descrito se reemplazaba el ácido 2-(2-piridil)-etano-1,1-difosfónico por

15 ácido N-(2-(5-amino)-piridil)-aminometano-difosfónico;
ácido N-(2-(5-cloro)-piridil)-aminometano-difosfónico;
ácido N-(2-(3-picolil))-aminometano-difosfónico;
ácido N-(2-(4-picolil))-aminometano-difosfónico;
ácido N-(2-(5-picolil))-aminometano-difosfónico;
20 ácido N-(2-(6-picolil))-aminometano-difosfónico;
ácido N-(2-(3,4-lutidina))-aminometano-difosfónico;
ácido N-(2-pirimidil)-aminometano-difosfónico;
ácido N-(2-piridil)-2-aminoetano-1,1-difosfónico;
ácido 2-(3-piridil)-etano-1,1-difosfónico;
25 ácido 2-(4-piridil)-etano-1,1-difosfónico;
ácido 2-(2-piridil)-1-hidroxi-etano-1,1-difosfónico;
ácido 2-(3-piridil)-1-hidroxi-etano-1,1-difosfónico;
ácido 2-(4-piridil)-1-hidroxi-etano-1,1-difosfónico;
ácido O-(2-(3-picolil))-oxametano difosfónico; y sus sales
30 o ésteres farmacéuticamente aceptables.

Las composiciones de la presente invención son útiles en el tratamiento del metabolismo anormal del calcio y el fosfato. Otros ácidos difosfónicos y sus sales farmacéuticamente aceptables han sido propuestos para utilizarlos en el tratamiento y profilaxis de tales estados. En particular, el ácido etano-1-hidroxi-1,1-difosfónico-(EHDP), el ácido propano-3-amino-1-hidroxi-1,1-difosfónico-(APD) y el ácido diclorometano-difosfónico (Cl_2MDP) han sido objeto de considerables esfuerzos de investigación en este campo.

Sin embargo, las composiciones de la presente invención son, en general, más potentes biológicamente para inhibir la reabsorción ósea que los difosfonatos descritos en la técnica. Así, las composiciones de la presente invención pueden proporcionar una o más de las siguientes ventajas en comparación con los difosfonatos descritos en la técnica: (1) son más potentes para inhibir la reabsorción ósea; (2) poseen menos poder de inhibición de la mineralización ósea, porque se cree que la inhibición de la mineralización es predominantemente un efecto fisicoquímico relacionado con la masa; (3) tienen en general un margen de seguridad más amplio (es decir, un intervalo de dosificación más amplio entre la dosis mínima eficaz para evitar la reabsorción y la dosis mínima que produce la inhibición de la mineralización); (4) permiten administrar dosis orales menores, evitando así la incomodidad gastrointestinal (como la diarrea) asociada algunas veces con dosis más altas de difosfonatos; y (5) tienen posibilidad de flexibilidad de los métodos de dosificación.

Otro aspecto de esta invención es un método para tratar o prevenir enfermedades que se caracterizan por

un metabolismo anormal del calcio y del fosfato, en particular las que se caracterizan por un metabolismo óseo anormal, en personas con riesgo de tal enfermedad, que comprende la operación de administrar a personas que necesitan tal tratamiento una cantidad inocua y eficaz de una composición de la presente invención que contiene ácido difosfónico.

El modo de administración preferido es oral, pero otros modos de administración incluyen, sin limitación, la administración transdérmica, a través de las mucosas, sublingual, intramuscular, intravenosa, intraperitoneal y subcutánea, así como la aplicación tópica.

Por "metabolismo anormal del calcio y del fosfato" tal como se utiliza en esta memoria, se entiende (1) estados que se caracterizan por una movilización anómala del calcio y del fosfato, que conduce a una pérdida ósea general o específica o a niveles excesivamente altos de calcio y de fosfato en los fluidos del organismo; y (2) estados que son causa o son el resultado de que se deposite calcio y fosfato de manera anómala en el organismo. La primera categoría incluye la osteoporosis, la enfermedad de Paget, el hiperparatiroidismo, la hipercalcemia maligna y la metástasis ósea osteolítica, pero no está limitada a ellas. La segunda categoría incluye la miositis osificante progresiva, la calcinosis universal y afecciones tales como artritis, neuritis, bursitis, tendinitis y otros estados inflamatorios que predisponen a que se depositen fosfatos cálcicos en los tejidos implicados, pero no está limitada a ellas.

Por "persona con riesgo de" o "persona que necesita tal tratamiento" tal como se utiliza en esta memoria, se entiende cualquier ser humano o animal inferior que su-

fre un riesgo importante de metabolismo anormal del calcio y del fosfato si permanece sin tratar, y cualquier ser humano o animal inferior al que se le ha diagnosticado que está afectado por un metabolismo anormal del calcio y del fosfato. Por ejemplo, las mujeres postmenopáusicas; las personas que están sometidas a cierta terapia con esteroides; las personas que toman ciertos fármacos anticonvulsivos; las personas a las que se ha diagnosticado que tienen la enfermedad de Paget, hiperparatiroidismo, hipercalcemia maligna o metástasis ósea osteolítica; personas a las que se ha diagnosticado que padecen una o más de las diversas formas de osteoporosis; las personas que pertenecen a un grupo de población que se sabe que tienen una probabilidad de contraer osteoporosis significativamente mayor que la media, por ejemplo, las mujeres postmenopáusicas, los hombres de más de 65 años, y las personas que están siendo tratadas con fármacos de los que se sabe que producen osteoporosis como efecto secundario; las personas a las que se ha diagnosticado que padecen miositis osificante progresiva o calcinosis universal; y las personas afectadas por artritis, neuritis, bursitis, tendinitis y otros estados inflamatorios que predisponen a que se deposite fosfato cálcico en los tejidos implicados.

Por "ser humano o animal inferior afectado de osteoporosis o en peligro de ello" tal como se utiliza en esta memoria, se entiende un sujeto al que se ha diagnosticado que padece una o más de las diversas formas de osteoporosis, o un sujeto que pertenece a un grupo del que se sabe que tiene una probabilidad de contraer osteoporosis significativamente mayor que la media, por ejemplo, las mujeres

postmenopáusicas, los hombres de más de 65 años, y las personas que están siendo tratadas con fármacos de los que se sabe que producen osteoporosis como efecto secundario (tales como los adrenocorticoides).

5 Por "cantidad inocua y eficaz" tal como se utiliza en esta memoria, se entiende una cantidad de un compuesto o composición lo suficientemente alta para modificar de manera significativamente positiva el estado que ha de tratarse, pero lo suficientemente baja para evitar efectos secundarios graves (con una relación de beneficio/riesgo razo
10 nable), dentro del alcance de un juicio médico acertado. La cantidad inocua y eficaz de difosfonatos variará con el estado particular que se esté tratando, con la edad y estado físico del paciente que se está tratando, con la gravedad
15 del estado, con la duración del tratamiento, con la naturaleza de la terapia que se aplica al mismo tiempo, y con el difosfonato específico empleado. Sin embargo, las dosis úni
cas pueden ir desde aproximadamente 0,001 mg P a aproximada
20 mente 3.500 mg P, o desde aproximadamente 0,1 microgramos P/kg de peso corporal a aproximadamente 500 mg P/kg de peso corporal. Las dosis únicas preferidas son desde aproximada
mente 0,1 mg P hasta aproximadamente 600 mg P, o desde apro
ximadamente 0,01 hasta aproximadamente 50 mg P/kg de peso
25 corporal. Pueden administrarse diariamente hasta aproxima
mente 4 dosis únicas. Las dosis diarias mayores de aproxima
damente 2.000 mg P/kg no son necesarias para producir el efecto deseado y pueden producir efectos secundarios inde
seables. Las dosis más altas dentro de este intervalo son
necesarias, desde luego, en el caso de la administración
30 oral, debido a una absorción limitada.

Modelo de Schenk

Los compuestos se evaluaron en cuanto a la inhi
bición de la reabsorción ósea in vivo y a la inhibición de
la mineralización in vivo, en un sistema de modelo animal
5 conocido en el campo del metabolismo óseo como el modelo de
Schenk. Los principios generales de este sistema de modelo
se describen en Shinoda et al., Calcif. Tissue Int., 35,
87-99 (1983); y en Schenk et al., Calcif. Tissue Res. 11,
196-214 (1973), cuyas citas se incorporan aquí como referen
10 cia.

Materiales y métodos:Animales

Ratas Sprague Dawley, macho, prematuramente des
15 tetadas, de 17 días de edad (30 gramos) (Charles River
Breeding Laboratories) se enviaron con sus madres y se pu
sieron en jaulas de plástico, con sus madres, cuando llega
ron. A los 21 días de edad, los cachorros que recibían comi
da para ratas y agua ad libitum, se distribuyeron al azar
20 en grupos de tratamiento que comprendían 5 animales por gru
po, a excepción de los animales testigo que recibían vehícu
lo salino y que tenían 10 ratas por grupo. En el día 0 y
nuevamente en el día 1, todos los animales recibieron una
inyección subcutánea de Calceína (Sigma) en forma de una so
25 lución al 1% en solución de NaCl al 0,9%, para marcar ra
diactivamente el esqueleto.

Soluciones de dosis y procedimiento de dosifica
ción

Todas las soluciones se prepararon para inyec-

ción subcutánea en solución salina normal al 0,9% y se ajustaron a pH 7,4, utilizando NaOH y/o HCl. El cálculo de la solución de dosis se efectuó considerando la masa de polvo (basada en el peso molecular, hidratación) del material activo en mg/kg (peso corporal) que corresponde a mgP/kg. Las concentraciones se basaron en la dosificación de 0,2 ml/100 g de peso corporal. Inicialmente, se administraron todos los compuestos a razón de 0,1, 1,0 y 10,0 mgP/kg/día, durante 7 días. Los compuestos que mostraban actividad para 0,1 mgP/kg/día se ensayaron después en concentraciones logarítmicamente decrecientes hasta 0,01 mgP/kg/día. Los ajustes de las dosis basados en variaciones del peso corporal se efectuaron diariamente.

15 Necropsia, tratamiento de los tejidos e histomorfometría

El día 8 después de iniciarse la dosificación, se sacrificaron todos los animales por asfixia con CO₂. Se disecaron las tibias y se pusieron en alcohol etílico al 70%. Una tibia se deshidrató en soluciones de etanol de concentraciones escalonadas y se encastró en metacrilato de metilo, utilizando un procedimiento rápido descrito en Boyce et al., Lab. Investig., 48, 683-689 (1983), cuyas citas se incorporan aquí como referencia. La tibia se cortó longitudinalmente por la zona metafisaria (microtomo de sierra Leitz^R a 150 micrometros). Las muestras se tiñeron por una de las caras con nitrato de plata, y se montaron sobre portaobjetos de microscopio para su evaluación con un aparato analizador de imágenes Quantimet Image Analyzer (Cambridge Instruments Inc.), utilizando iluminación incan-

5 descente e iluminación ultravioleta. El contenido del hueso trabecular metafisario se determinó en la región entre la identificación radiactiva fluorescente y la placa de crecimiento: expresado como porcentaje del área total (hueso + médula). La anchura de la placa de crecimiento epifisaria se obtuvo como el valor medio de diez medidas de la sección igualmente espaciadas.

10 Se efectuó la evaluación estadística de los datos, utilizando los análisis de varianza paramétrico y no paramétrico y el ensayo de la suma de rangos de Wilcoxon para determinar un efecto estadísticamente significativo comparado con los animales testigo.

15 El modelo de Schenk proporcionó datos para la inhibición de la reabsorción ósea in vivo que producen los compuestos. Las dosis eficaces mínimas ("DEM") (que se oponen a la reabsorción) correspondientes a los compuestos representativos ensayados, determinadas por el modelo de Schenk, se proporcionan en la Tabla I.

20

TABLA IDosis eficaz mínima (que se opone a la reabsorción)

<u>Compuesto de difosfonato</u>	<u>Schenk DEM (mg P/kg)</u>
25 EHDP	1,0
Cl ₂ MDP	1,0
APD	0,1
N-(2-piridil)-AMDP*	0,01
N-(2-(5-cloro)-piridil)-AMDP*	0,01
30 N-(2-(3-picolil))-AMDP*	0,001

(sigue TABLA I)

	<u>Compuesto de difosfonato</u>	<u>Schenk</u> <u>DEM (mg P/kg)</u>
	N-(2-(4-picolil))-AMDP*	0,001
5	N-(2-(5-picolil))-AMDP*	0,001
	N-(2-(6-picolil))-AMDP*	0,001
	N-(2-pirimidil)-AMDP*	0,001
	N-(4-piridil)-N-etil-AMDP*	0,1
	2-(2-piridil)-EDP*	0,01
10	2-(3-piridil)-EDP*	0,01
	1-(2-piridil)propil-DP*	10
	EHDP = etano-1,1-hidroxi-1,1-DP;	
	Cl ₂ MDP = diclorometano-DP;	
	APD = 3-aminopropano-1-hidroxi-1,1-DP;	
15	AMDP = ácido aminometano difosfónico, en el que el anillo está unido a la amina;	
	* = compuestos incluidos en las composiciones farmacéuticas de la presente invención;	
	EDP = ácido etano-1,1-difosfónico, en el que el anillo está unido en la posición 2 del etano;	
20	Próvil-DP = ácido propano-2,2-difosfónico.	

Los compuestos de difosfonato que tienen un efecto inhibidor de la mineralización ósea producen un ensanchamiento de la placa de crecimiento epifisaria, porque continúa la producción de matriz, pero se dificulta la mineralización. El ensanchamiento de la placa de crecimiento epifisaria que se observa en el modelo de Schenk es, por lo tanto, una medida del efecto inhibidor de la mineralización del compuesto de difosfonato ensayado.

ensanchamiento estadísticamente significativo de la placa de crecimiento epifisaria para los compuestos ensayados, se dan en la Tabla II.

5

TABLA II

Inhibición de la mineralización (modelo de Schenk)

		Dosis mínima ensayada que produce un ensanchamiento estadísticamente signifi- cativo de la placa de cre- cimiento epifisaria (mgP/kg)
10	Compuesto de difosfonato	
	EHDP	10
	APD	10
	Cl ₂ MDP	--
15	N-(2-piridil)-AMDP*	0,1
	N-(4-piridil)-N-etil-AMDP*	-- 1)
	N-(2-(3-picolil))-AMDP*	-- 1)
	N-(2-(4-picolil))-AMDP*	0,1
	N-(2-(5-picolil))-AMDP*	0,1
20	N-(2-(6-picolil))-AMDP*	-- 1)
	N-(2-pirimidil)-AMDP*	1,0
	N-(2-(5-cloro)-piridil)-AMDP*	-- 1)
	2-(3-piridil)-EDP*	--
	2-(2-piridil)-EDP*	-- 1)
25	- = no se observó ningún ensanchamiento de la placa para la dosis máxima ensayada (la dosis máxima ensayada es 10 mg P/kg/día, a menos que se indique otra cosa); 1) = la dosis máxima evaluada es de 1 mgP/kg/día (compues- to letalmente tóxico para 10 mg P/kg/día);	
30	EHDP = etano-1-hidroxi-1,1-DP;	

APD = 3-aminopropano-1-hidroxi-1,1-DP;

Cl₂MDP = diclorometano-DP;

ANDP = ácido aminometanodifosfónico, en el que el anillo es tá unido a la amina;

5 EDP = ácido etano-1,1-difosfónico, en el que el anillo está unido en la posición 2 del etano;

* = compuestos incluidos en composiciones farmacéuticas de la presente invención.

10 Modelo con rata tiroparatiroidectomizada (TPTX)

Los compuestos se evaluaron en cuanto a su potencia inhibidora de la reabsorción ósea in vivo mediante un sistema de modelo animal conocido como modelo con rata tiroparatiroidectomizada (TPTX). Los principios generales de este sistema de modelo se describen en Russell et al., 15 Calcif. Tissue Research, 6, 183-196 (1970), y en Muhlbauer and Fleisch, Mineral Electrolyte Metab., 5, 296-303 (1981), cuyas citas se incorporan aquí como referencia. El concepto bioquímico fundamental del sistema TPTX es la inhibición del aumento de los niveles de calcio en suero y de calcio 20 ionizado inducido por la hormona paratiroidea (PTH), producida por los respectivos polifosfonatos con actividad ósea.

Materiales y métodos:

25 Materiales

Las dietas bajas en calcio y bajas en fósforo utilizadas las preparó Teklad^R Test Diets (Harlan Industries, Madison, Wisconsin 53711; Pedido nº TD82195) en forma de pella, de aproximadamente 0,18% de calcio y 0,22% de fósforo. Las dietas contenían todas las vitaminas esenciales y los

minerales que requiere la rata, a excepción de calcio y fósforo. Las concentraciones de calcio y fósforo de las pellas se verificaron analíticamente (Procter & Gamble Co., Miami Valley Laboratories, Cincinnati, Ohio).

La PTH se adquirió en forma de un extracto bovino en polvo (Sigma Chemical Co., P. O. Box 14508, St. Louis, Missouri, pedido P-0892, lote P-72F-9650) con una actividad de 138 unidades USP por mg. La PTH se preparó en solución salina al 0,9%, de tal manera que la concentración final fuera de 100 U.S.P./ml. Todas las soluciones se filtraron a través de un papel de filtro Whatman nº 4 y se volvieron a filtrar a través de un filtro Metricel^R de 0,45 micrómetros.

Soluciones de dosis y procedimientos de dosificación

Todas las soluciones de compuestos a ensayar en cuanto a su potencia inhibidora de la reabsorción ósea se prepararon para inyección subcutánea en solución salina normal al 0,9% y se ajustaron a pH 7,4, utilizando NaOH y/o HCl. El cálculo de la solución de dosis se efectuó considerando la masa de polvo (con relación al peso molecular, hidratación) del material activo en mg/kg (peso corporal) que corresponde a mg P/kg. Las concentraciones se basaron en la dosificación de 0,2 mg/100 g de peso corporal. Inicialmente, todos los compuestos se administraron en dosis de 0,01, 0,1 y 1,0 mg P/kg/día, durante 4 días. Si era necesario, se repetía el ensayo, administrando para ello a los animales 0,5 DEM, con el fin de afinar la determinación de la DEM. Los ajustes de dosificación basados en las variaciones del peso corporal se efectuaron diariamente.

Animales

En este estudio, 50 ratas Wistar, macho, que pesaban aproximadamente 150 a 160 gramos, fueron tiroparatiroidectomizadas quirúrgicamente por el criador (Charles River Breeding Laboratories). A la llegada, todas las ratas se alojaron de dos en dos en jaulas suspendidas, con comida para ratas Purina Laboratory Rodent Chow^R y agua del grifo ad libitum. Después de la aclimatación al ambiente del laboratorio durante 3 a 5 días, se sometieron las ratas a una dieta (Tecklad^R) baja en calcio y baja en fósforo (0,18%/0,22%) y se les administró agua desionizada suplementada con gluconato cálcico al 2% (peso/volumen), utilizando botellas de agua.

Método

Al cuarto día de dieta baja en calcio se anestesiaron todas las ratas con Ketaset^R (hidrocloruro de cetamina, 100 mg/ml, Bristol Myers), 0,10 ml/100 g de peso corporal, se pesaron y, después, se les extrajo sangre del plexo venoso retroorbital, para el análisis del calcio total en suero, utilizando el método de absorción atómica con llama (FAA). Todas las ratas que pesaban menos de 180 gramos se eliminaron del estudio. A continuación, los animales se distribuyeron estadísticamente al azar, de tal manera que el calcio total medio en suero fuera el mismo para todos los grupos. Solamente las ratas consideradas hipocalcémicas (calcio total en suero < de 8,0 mg/dl) se pusieron en grupos de estudio que comprendían 6 animales por grupo.

Los tratamientos con los diversos compuestos experimentales comenzaron al 6º día y duraron hasta el 9º día

del estudio (a la hora 1:00 p.m. todos los días). Se prepararon soluciones de dosis para administrarlas en una proporción constante de 0,2 ml/100 g de peso corporal, por vía subcutánea, en el colgajo de piel ventral donde la pata trasera se une al torso. Todos los días se pesaron todas las ratas y se les administraron las dosis. Para administrar el fármaco se utilizó una aguja de 15,88 mm, de calibre 25, alternando diariamente los puntos de administración de la dosis. Al 8º día, se cambió el suministro de agua de los animales, proporcionándoles agua destilada y desionizada, mediante botellas de agua. Al 9º día, todas las ratas fueron sometidas a ayuno desde las primeras horas de la tarde, aproximadamente a las 4:00 p.m. Al 10º día del estudio no se les sometió a ningún tratamiento. Por la mañana se recogió de cada una de las ratas una muestra de 600 microlitros de sangre entera, en tubos separadores de suero Microtainer (B-D#5060) para determinar el calcio total en suero (FAA). También se recogieron dos muestras de 125 microlitros de sangre entera heparinizada, para utilizarlas en el análisis del calcio ionizado. Inmediatamente después de la recogida de sangre, se pesaron todas las ratas y se les inyectó hormona paratiroidea bovina subcutáneamente, en una proporción de 75 USP (filtrada) por 100 g de peso corporal. Se repitió la toma de muestras de sangre para determinar el calcio total y el calcio ionizado, a las 3 horas y media después de la inyección de la PTH.

Se analizaron estadísticamente todos los resultados de las determinaciones de calcio ionizado y de calcio total antes y después de la administración de PTH para determinar su significación en comparación con la administra-

ción de PTH sola (testigo), utilizando el ensayo t de Student, el análisis de la varianza y sus equivalentes no para métricos. También se determinaron el cambio posterior menos el previo y el % de cambio con los niveles de calcio, y los pesos corporales antes de la administración del fármaco versus después de la administración del fármaco.

El efecto fisiológico del estímulo de la PTH es un aumento del nivel de calcio en suero, observándose la actividad máxima a las 3 horas y media. Como en el modelo TPTX se minimizan los testigos hormonales y dietéticos del metabolismo del calcio, la observación de un aumento del nivel de calcio en suero es, presumiblemente, el resultado de la reabsorción de material óseo. Como los polifosfonatos tienden a inhibir la reabsorción de materiales óseos, los animales tratados previamente con polifosfonato mostraron un aumento del nivel de calcio en suero después del estímulo de la PTH, el cual era menor que el que se encontró en los animales testigo que habían sido tratados en cambio con vehículo salino. La dosis mínima para la que el polifosfonato es capaz de inhibir la reabsorción ósea, como se pone de manifiesto por un aumento menor del calcio en suero después del estímulo de la PTH, es una medida de la potencia del polifosfonato para inhibir la reabsorción ósea. Los valores de la DEM de la potencia inhibidora de la reabsorción ósea de los compuestos representativos, determinados por el modelo con rata TPTX, se presentan en la Tabla III.

TABLA III

Dosis eficaz mínima (que se opone a la reabsorción)

		TPTX
<u>Compuesto de difosfonato</u>		<u>DEM (mg P/kg)</u>
5	EHDP	1,0
	Cl ₂ MDP	1,0
	APD	0,1
	N-(2-piridil)-AMDP*	0,01
	N-(2-(5-amino)-piridil)-AMDP*	0,01
10	N-(2-(5-cloro)-piridil)-AMDP*	0,01
	N-(2-(5-nitro)-piridil)-AMDP*	0,1
	N-(2-(5-carboxi)-piridil)-AMDP	N
	N-(2-(3,5-dicloro)-piridil)-AMDP*	1,0
	N-(4-piridil)-N-etil-AMDP*	0,1
15	N-(2-(3-picolil))-AMDP*	0,002
	N-(2-(4-picolil))-AMDP*	0,001
	N-(2-(5-picolil))-AMDP*	0,001
	N-(2-(6-picolil))-AMDP*	0,01
	N-(2-(3,4-lutidina))-AMDP*	0,01
20	N-(2-(4,6-lutidina))-AMDP*	0,01 1)
	N-(2-pirimidil)-AMDP*	0,01
	N-(4-(2,6-dimetil)-pirimidil)-AMDP*	1,0
	N-(2-(4,6-dihidroxi)-pirimidil)-AMDP*	0,01 1)
	N-(2-piridil)-AEDP*	0,01
25	N-(2-(3-picolil))-AEDP*	10
	2-(2-piridil)-EDP*	0,01
	2-(3-piridil)-EDP*	0,01
	2-(4-piridil)-EDP*	0,1
	1-(2-piridil)-propil-DP*	1,0
30	2-(2-piridil)-1-cloroetano-DP*	0,1
	0-(2-piridil)-oxametano-DP*	1,0

(sigue TABLA III)

		TPTX
	<u>Compuesto de difosfonato</u>	<u>(mg P/kg)</u>
	O-(2-(3-picolil))-oxametano-DP*	0,1
5	N = ninguna actividad para ninguno de los niveles de dosificación ensayados;	
	EHDP = etano-1-hidroxi-1,1-DP;	
	Cl ₂ MDP = diclorometano-DP;	
	APD = 3-aminopropano-1-hidroxi-1,1-DP;	
10	ANDP = ácido aminometanodifosfónico, en el que el anillo está unido a la amina;	
	AEDP = ácido 2-aminoetano-1,1-difosfónico, en el que el anillo está unido a la amina;	
	EDP = ácido etano-1,1-difosfónico, en el que el anillo está unido en la posición 2 del etano;	
15	Propil-DP = ácido propano-2,2-difosfónico;	
	* = compuestos incluidos en composiciones farmacéuticas de la presente invención;	
	1) = nivel de actividad dudoso, debido a la falta de respuesta ante la dosis.	
20		

EJEMPLO IV

A pacientes que pesaban aproximadamente 70 kg, a los que se había diagnosticado clínicamente que padecían hipercalcemia maligna, se les administraron 0,7 mg P de ácido 2-(2-piridil)-etano-1,1-difosfónico o su sal o éster farmacéuticamente aceptables, mediante una infusión intravenosa de 2 horas y media, una vez al día, durante 4 días. Este tratamiento da como resultado un alivio apreciable de la hipercalcemia maligna.

Se obtienen resultados similares cuando el ácido 2-(2-piridil)-etano-1,1-difosfónico se reemplaza, en el

tratamiento anteriormente descrito, por:

ácido N-(2-(5-amino)-piridil)-aminometano-difosfónico;

ácido N-(2-(5-cloro)-piridil)-aminometano-difosfónico;

ácido N-(2-(3-picolil))-aminometano-difosfónico;

5 ácido N-(2-(4-picolil))-aminometano-difosfónico;

ácido N-(2-(5-picolil))-aminometano-difosfónico;

ácido N-(2-(6-picolil))-aminometano-difosfónico;

ácido N-(2-(3,4-lutidina))-aminometano-difosfónico;

ácido N-(2-pirimidil)-aminometano-difosfónico;

10 ácido N-(2-piridil)-2-aminoetano-1,1-difosfónico;

ácido 2-(3-piridil)-etano-1,1-difosfónico;

ácido 2-(4-piridil)-etano-1,1-difosfónico;

ácido 2-(2-piridil)-1-hidroxi-etano-1,1-difosfónico;

ácido 2-(3-piridil)-1-hidroxi-etano-1,1-difosfónico;

15 ácido 2-(4-piridil)-1-hidroxi-etano-1,1-difosfónico;

ácido O-(2-(3-picolil))-oxametano-difosfónico; y sus sales

o ésteres farmacéuticamente aceptables.

20

25

30

2626

1

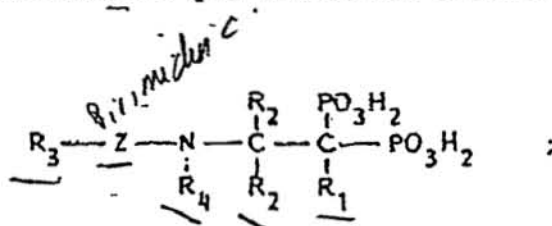
- REIVINDICACIONES -

5

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

10

1ª.- Un procedimiento para preparar compuestos de ácido difosfónico que tienen la estructura



15

20

25

30

donde Z es un anillo seleccionado del grupo que consiste en piridina, piridazina, pirimidina y pirazina; R₁ es hidrógeno, amino sustituido o no sustituido, amido, hidroxilo, alcoxi, halógeno, carboxilato, alquilo saturado o insaturado, sustituido o no sustituido, que tiene de 1 a aproximadamente 6 átomos de carbono, arilo sustituido o no sustituido o bencilo sustituido o no sustituido; R₂ es hidrógeno o alquilo saturado o insaturado, sustituido o no sustituido, que tiene de 1 a aproximadamente 4 átomos de carbono; R₃ es uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo saturado o insaturado, sustituido y no sustituido, que tiene de 1 a aproximadamente 6 átomos de carbono, arilo sustituido

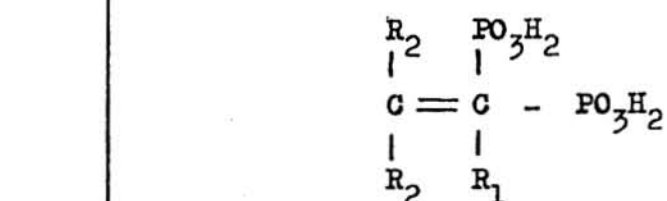
P-91.672

Hoja núm 41

1 y no sustituido, bencilo sustituido y no sustituido,
 hidroxí, halógeno, carbonilo, alcoxi, nitro, amido, amino,
 amino sustituido, carboxilato y sus combinaciones; R_4 es
 hidrógeno, alquilo saturado o insaturado, sustituido o
 5 no sustituido, que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, o
 acilo, y sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables,
procedimiento que comprende hacer reaccionar una solución
 de una amina de fórmula



en la que R_3 y R_4 son como se han definido antes, en tetra-
 hidrofurano, a aproximadamente 50°C durante aproximadamente
 16 horas, con un éster de un ácido vinil-difosfónico de
 15 fórmula



en la que R_1 y R_2 son como se han definido antes, e hidro-
 lizar el éster resultante por tratamiento a reflujo con
 ácido clorhídrico concentrado para formar el ácido difos-
 fónico.

25 **2a.- "UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR COMPUESTOS
 DE ACIDO DIFOSFONICO".**

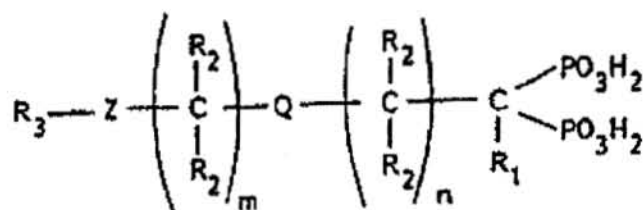
Tal y como se ha descrito en la Memoria que ante-
 cede y con los fines que se han especificado.

30

15017

3ª. Una composición farmacéutica para uso en el tratamiento de enfermedades caracterizadas por metabolismo anormal del calcio y fosfato, que comprende:

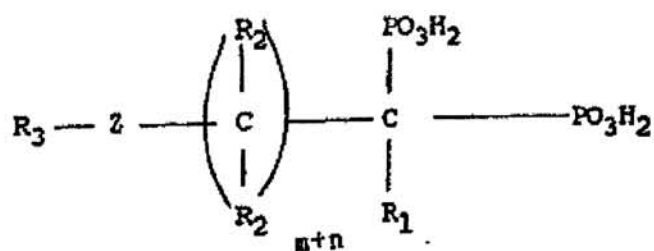
- (a) desde 0,001 mg de P a 600 mg de P de un compuesto de ácido difosfónico geminal o una de sus sales o ésteres farmacéuticamente aceptables, que tiene la estructura:



- en donde Z es un anillo seleccionado del grupo que consiste en piridina, piridazina, pirimidina y pirazina; Q es oxígeno, $-NR_4-$ o un enlace sencillo; m + n es un número entero de 0 a 5, con la condición de que cuando Q es un enlace sencillo, m + n es 0 ó 1; R₁ es hidrógeno, amino sustituido o no sustituido, amido, hidroxí, alcoxi, halógeno, carboxilato, una cadena hidrocarbonada sustituida o no sustituida, saturada o no saturada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, arilo sustituido o no sustituido, o bencilo sustituido o no sustituido, excepto que cuando n = 0 y Q es oxígeno o NR_4 , entonces R₁ es hidrógeno, una cadena hidrocarbonada sustituida o no sustituida, saturada o no saturada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, arilo sustituido o no sustituido, o bencilo sustituido o no sustituido; R₂ es hidrógeno o una cadena hidrocarbonada sustituida o no sustituida, saturada o no saturada que tiene de 1 a 4 átomos de carbono; R₃ es uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, una cadena hidrocarbonada sustituida o no sustituida, saturada o no saturada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, arilo sustituido y no sustituido, bencilo sustituido y no sustituido, hidroxí, halógeno, carbonilo, alcoxi, nitro, amido, amino, amino sustituido, carboxilato, y sus combinaciones, R₄ es hidrógeno, una cadena hidrocarbonada sustituida o no sustituida, saturada o no saturada que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, o acilo; y

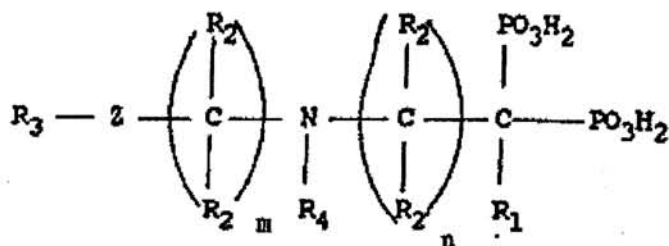
(b) un vehículo farmacéutico.

4ª. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 3, en donde el compuesto de ácido difosfónico geminal tiene la estructura:



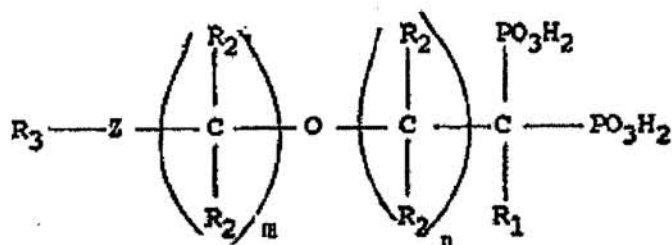
en donde R_1 a R_3 , $m + n$ y Z son como se han definido en la reivindicación 3.

- 5 5ª. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 3, en donde el compuesto de ácido difosónico geminal tiene la estructura:



en donde R_1 a R_4 , m , n y Z son como se han definido en la reivindicación 3.

- 10 6ª. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 3, en donde el compuesto de ácido difosónico geminal tiene la estructura:



en donde R_1 a R_2 , m , n y Z son como se han definido en la reivindicación 3.

- 15 7ª. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 4, 5 ó 6, en donde Z es piridina o pirimidina.

8ª. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 4, 5 ó 6, en donde $m + n = 1$.

20

9ª. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 4, en donde $m + n = 2$.

10^a. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 5 ó 6, en donde $m + n = 0$.

5 11^a. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 4, en donde Z es piridina y $m + n = 1$.

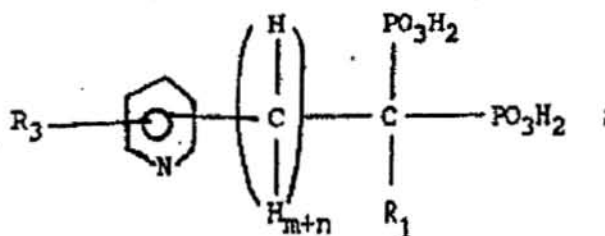
12^a. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 5, en donde Z es piridina o pirimidina, y $m + n = 0$

10

13^a. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 4, que comprende:

(a) de 0,001 mg de P a 600 mg de P de un compuesto de ácido difosfónico geminal o una de sus sales o ésteres farmacéuticamente aceptables, que tiene la estructura

15



en donde $m + n = 0$ ó 1; R_1 es hidrógeno, cloro, amino o hidroxilo; R_3 es uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, amino, cloro, metoxi, hidroxilo, nitro y sus combinaciones; y

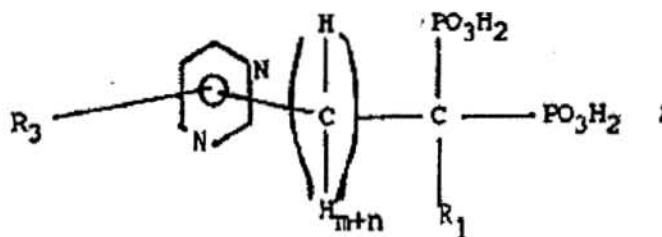
20

(b) un vehículo farmacéutico.

14^a. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 4, que comprende:

(a) de 0,001 mg de P a 600 mg de P de un compuesto de ácido difosfónico geminal o una de sus sales o ésteres farmacéuticamente aceptables, que tiene la estructura:

25



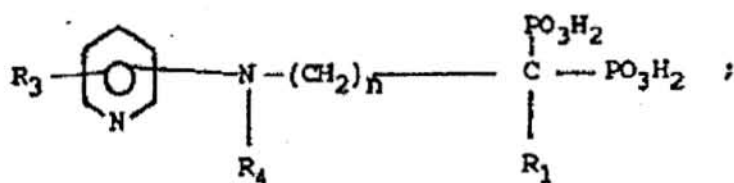
en donde $m + n = 0$ o 1 ; R_1 es hidrógeno, cloro, amino o hidroxilo; R_3 es uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, amino, cloro, metoxi, hidroxilo, nitro y sus combinaciones; y
(b) un vehículo farmacéutico.

5

15^a. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 5, que comprende:

(a) de 0,001 mg de P a 600 mg de P de un compuesto de ácido difosfónico geminal o una de sus sales o ésteres farmacéuticamente aceptables, que tiene la estructura:

10



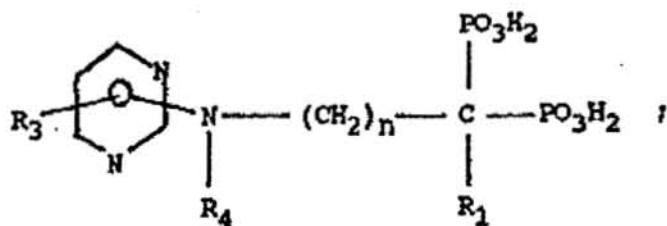
en donde $n = 0$ ó 1 ; R_1 es hidrógeno, cloro, amino o hidroxilo cuando $n = 1$, y R_1 es hidrógeno cuando $n = 0$; R_3 es uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, amino, cloro, metoxi, nitro, hidroxilo y sus combinaciones; y R_4 es hidrógeno, metilo o etilo; y
(b) un vehículo farmacéutico.

15

16^a. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 5, que comprende:

(a) de 0,001 mg de P a 600 mg de P de un compuesto de ácido difosfónico geminal o una de sus sales o ésteres farmacéuticamente aceptables, que tiene la estructura:

20

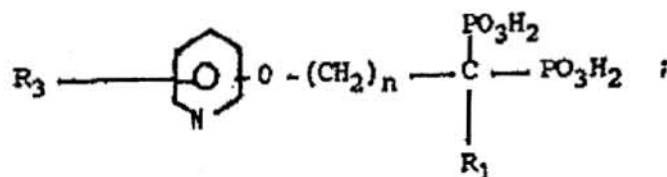


25

en donde $n = 0$ ó 1 ; R_1 es hidrógeno, cloro, amino o hidroxilo cuando $n = 1$, y R_3 es hidrógeno cuando $n = 0$; R_3 es uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, amino, cloro, metoxi, nitro, hidroxilo y sus combinaciones; y R_4 es hidrógeno, metilo o etilo; y
(b) un vehículo farmacéutico.

17^a. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 6, que comprende:

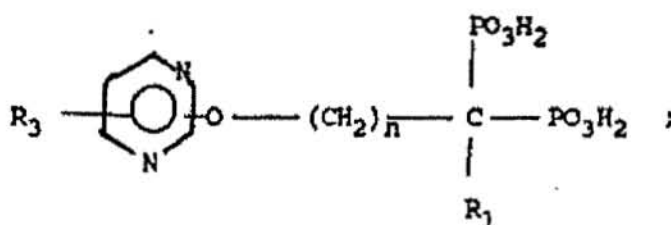
- 5 (a) de 0,001 mg de P a 600 mg de P de un compuesto de ácido difosfónico geminal o una de sus sales o ésteres farmacéuticamente aceptables, que tiene la estructura:



- 10 en donde $n = 0$ ó 1 ; R_1 es hidrógeno, cloro, amino o hidroxilo cuando $n = 1$, y R_1 es hidrógeno cuando $n = 0$; R_3 es uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, amino, cloro, metoxi, nitro, hidroxilo y sus combinaciones; y
(b) un vehículo farmacéutico.

- 15 18^a. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 6, que comprende:

(a) de 0,001 mg de P a 600 mg de P de un compuesto de ácido difosfónico geminal o una de sus sales o ésteres farmacéuticamente aceptables, que tiene la estructura:



- 20 en donde $n = 0$ ó 1 ; R_1 es hidrógeno, cloro, amino o hidroxilo cuando $n = 1$, y R_1 es hidrógeno cuando $n = 0$; R_3 es uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, amino, cloro, metoxi, nitro, hidroxilo y sus combinaciones; y
(b) un vehículo farmacéutico.

25

19^a. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 3, que comprende:

(a) de 0,001 mg de P a 600 mg de P de un compuesto de ácido difosfónico

geminal o una de sus sales o ésteres farmacéuticamente aceptables, seleccionado del grupo que consiste en:

- ácido N-(2-(5-amino)-piridil)-aminometano-difosfónico;
 ácido N-(2-(5-cloro)-piridil)-aminometano-difosfónico;
 5 ácido N-(2-(3-picolil))-aminometano-difosfónico;
 ácido N-(2-(4-picolil))-aminometano-difosfónico;
 ácido N-(2-(5-picolil))-aminometano-difosfónico;
 ácido N-(2-(6-picolil))-aminometano-difosfónico;
 ácido N-(2-(3,4-lutidina))-aminometano-difosfónico;
 10 ácido N-(2-pirimidil)-aminometano-difosfónico;
 ácido N-(2-piridil)-2-aminometano-1,1-difosfónico;
 ácido 2-(2-piridil)-etano-1,1-difosfónico;
 ácido 2-(3-piridil)-etano-1,1-difosfónico;
 ácido 2-(4-piridil)-etano-1,1-difosfónico;
 15 ácido O-(2-(3-picolil))-2-oxa-etano-1,1-difosfónico; y
 (b) un vehículo farmacéutico.

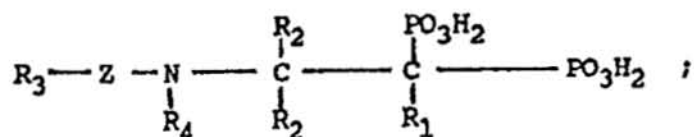
20^a. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 3, que comprende:

- 20 (a) de 0,001 mg de P a 600 mg de P de ácido N-(2-(3-picolil))-aminometano-difosfónico o una de sus sales o ésteres farmacéuticamente aceptables; y
 (c) un vehículo farmacéutico.

21^a. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 3, que 25 comprende:

- (a) de 0,001 mg de P a 600 mg de P de ácido 2-(2-piridil)-etano-1,1-difosfónico o una de sus sales o ésteres farmacéuticamente aceptables; y
 (b) un vehículo farmacéutico.

30 22^a. Compuestos de ácido difosfónico que tienen la estructura:

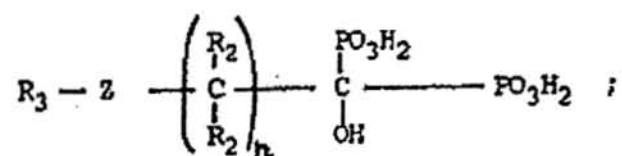


35

donde Z es un anillo seleccionado del grupo que consiste en piridina, piridazina, pirimidina y pirazina; R₁ es hidrógeno, amino sustituido o no sustituido, amido, hidroxi, alcoxi, halógeno, carboxilato, una cadena hidrocarbonada saturada o no saturada,

sustituida o no sustituida, que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, arilo sustituido o no sustituido, o bencilo sustituido o no sustituido; R_2 es hidrógeno o una cadena hidrocarbonada sustituida o no sustituida, saturada o no saturada, que tiene de 1 a 4 átomos de carbono; y R_3 es uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, una cadena hidrocarbonada sustituida o no sustituida, saturada o no saturada, que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, arilo sustituido o no sustituido, bencilo sustituido o no sustituido, hidroxí, halógeno, carbonilo, alcoxi, nitro, amido, amino, amino sustituido, carboxilato y sus combinaciones; R_4 es hidrógeno, una cadena hidrocarbonada saturada o no saturada, sustituida o no sustituida, que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, o acilo; y sales y ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos.

23^a. Compuestos de ácido difosfónico que tienen la estructura:



donde Z es un anillo seleccionado del grupo que consiste en piridina, piridazina, pirimidina y pirazina; n es 1; R_2 es hidrógeno o una cadena hidrocarbonada sustituida o no sustituida, saturada o no saturada que tiene de 1 a 4 átomos de carbono; y R_3 es uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, una cadena hidrocarbonada sustituida o no sustituida, saturada o no saturada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, arilo sustituido o no sustituido, bencilo sustituido o no sustituido, hidroxí, halógeno, carbonilo, alcoxi, nitro, amido, amino, amino sustituido, carboxilato y sus combinaciones; y sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables.

24^a. Compuestos de ácido difosfónico de acuerdo con la reivindicación 23, en donde Z es piridina.