

**DESCRIÇÃO**  
**DA**  
**PATENTE DE INVENÇÃO**

**N.º** 100 624


**REQUERENTE:** ISTITUTO GENTILI S.P.A., italiana, com  
sede em 112, Via G. Mazzini, 56100 Pisa,  
Itália

**EPÍGRAFE:** "NOVOS ÁCIDOS DIMETILAMINO-HIDROXI-ALCANO-  
DIFOSFÓNICOS E SEUS SAIS, PROCESSO PARA A  
SUA PREPARAÇÃO E COMPOSIÇÕES FARMACEUTICAS  
QUE OS CONTEM"

**INVENTORES:** Giuseppe Gucinai-Ricci, Sergio Rosini e  
Maurizio Mian, residentes na Itália.

Reivindicação do direito de prioridade ao abrigo do artigo 4.º da Convenção de Paris  
de 20 de Março de 1883.

Itália, em 26 de Junho de 1991 sob o n.º. 91/A/160



Descrição referente à patente de invenção de ISTITUTO GENTILI S.P.A., italiana, industrial e comercial, com sede em 112, Via G. Mazzini, 56100 Pisa, Itália, (inventores: Giuseppe Gucinai-Ricci, Sergio Rosini e Maurizio Mian, residentes na Itália, para "NOVOS ÁCIDOS DIME-TILAMINO-HIDROXI-ALCANO-DIFOSFÔNICOS E SEUS SAIS, PROCESSO PARA A SUA PREPARAÇÃO E COMPOSIÇÕES FARMACEUTI-QUE OS CONTEM"

## DESCR I Ç Ã O


### Domínio da invenção

A presente invenção refere-se a novos ácidos dimetilamino-hidroxi-alcano-difosfônicos e aos seus sais.

Para além disso, a presente invenção refere-se a um processo para a sua preparação bem como a composições farmacêuticas que contêm estes produtos.

### Descrição da técnica anterior relevante

É conhecida a elevada actividade complexante apresentada com respeito a iões metálicos divalentes e polivalentes pelos ácidos difosfônicos e pelos seus sais solúveis em água, em particular do grupo constituído por ácidos amino-hidroxi-alcano-difosfônicos, mesmo quando usados em quantidades sub-estequiométricas. No que se refere aos polifosfatos, que apresentam propriedades semelhantes e podem também ser usados em quantidades sub-estequiométricas, estes possuem a vantagem, como é bem sabido, de serem estáveis à



hidrólise. Graças a esta propriedade o grupo de compostos referido tem sido usado com vantagem, por exemplo, no domínio farmacêutico para o tratamento de doenças associadas com afecções do metabolismo óssea, como por exemplo osteoporose, doença de Paget, osteólise causada por tumores e hiperparatiroidismo, osteoartrose, artrite e afecções semelhantes.

O ácido 4-amino-1-hidroxi-butano-1,1-difosfónico e os seus derivados (ver Patente Italiana Nº. 1201087 em nome do mesmo requerente) mostrou ser particularmente eficaz para as utilizações referidas. Este composto é activo e eficaz em concentrações muito inferiores às de outros compostos difosfónicos semelhantes com uma diminuição correspondente dos efeitos secundários indesejáveis.

São também conhecidos ácidos dimetil-amino-hidroxi-alcano-difosfónicos e derivados destes que apresentam propriedades semelhantes e actividade quando o grupo alquilo é propilo ou butilo. Em particular, a Patente US Nº. 4054598 descreve, entre outros, o ácido 3-dimetilamino-hidroxi-propano-1,1-difosfónico, a sua preparação e a sua utilização, enquanto que a Patente US Nº. 4624947 descreve o ácido 4-dimetilamino-hidroxi-butano-1,1-difosfónico, a sua preparação e a sua utilização, em ambos os casos sob a forma do ácido livre e dos respectivos sais solúveis em água. Estes últimos compostos são também descritos como possíveis portadores de radionuclidos para tecidos biológicos determinados, como por exemplo para o tecido ósseo, para a execução de análises cintilográficas (ver por exemplo Patentes Europeias Nºs. 96932 e 96933).

Os processos conhecidos para a preparação de ácidos difosfónicos e em particular de ácidos amino-hidroxi-alcano-difosfónicos compreendem a reacção do ácido amino-carboxílico correspondente com uma mistura de ácido fosforoso e de um halogeneto de fósforo, como por exemplo tricloreto de fósforo, e a hidrólise dos produtos poliméricos obtidos deste modo a fim de obter o ácido difosfónico pretendido que é isolado sob forma pura por exemplo por cristaliza-



ção.

De acordo com a Patente US Nº. 4407761, a reacção é conduzida na presença de uma substância orgânica inerte, por exemplo um hidrocarboneto clorado, como o clorobenzeno, enquanto que a hidrólise é conduzida com um ácido forte não oxidante. De acordo com outro processo descrito na Patente US Nº. 4705651, a mesma reacção é conduzida sem solventes nem substâncias inertes e com proporções molares diferentes dos reagentes, usando água como agente de hidrólise e recuperando o ácido amino-difosfónico pretendido por precipitação com um álcool que é adicionado à solução de hidrólise.

De acordo com as Patentes US Nº. 4054598 e Nº. 4624947 os ácidos dimetilamino-1-hidroxi-alcano-1,1,-difosfónicos podem ser preparados a partir dos correspondentes ácidos dimetilamino-1-amino-alcano-1-hidroxi,1,-difosfónicos por reacção com ácido nitroso, sais deste e compostos que formam ácido nitroso nas condições reaccionais, enquanto que o ácido reagente pode ser obtido a partir do nitrilo correspondente por reacção com um halogeneto de fósforo sob condições anidras na presença de um solvente ou de um diluente inorgânico inerte seguida de hidrólise em água. Como alternativa, o ácido reagente pode ser obtido por fosfonilação do ácido aminado dimetilado correspondente com o ácido fosforoso na presença de  $\text{PCl}_3$  ou por outras reacções de fosfonilação bem conhecidas dos especialistas da matéria.

É um objectivo da presente invenção proporcionar novos ácidos dimetilamino-1-hidroxi-alcano-1,1,-difosfónicos, derivados destes e seus sais solúveis em água.

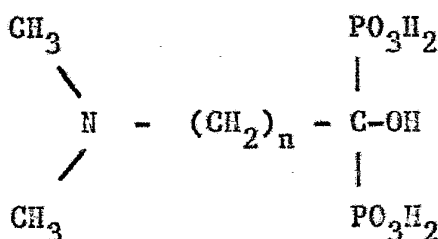
É um objectivo adicional da presente invenção proporcionar um processo para a produção industrial dos compostos acima mencionados.

Um outro objectivo da invenção é proporcionar composições farmacêuticas que contêm ácidos dimetilamino-1-hidroxi-alcano-1,1,-difosfónicos, seus derivados e sais solúveis em água de acordo com a presente invenção

para a administração a doentes que sofrem de doenças associadas com perturbações do metabolismo ósseo.

Resumo da Invenção

Os objectivos atrás mencionadas são atingidos com os novos ácido dimetilamino-1-hidroxi-alcano-1,1-difosfônicos e seus sais que são caracterizados pela fórmula



em que n=4 ou 5

Mais em particular, os compostos de acordo com a presente invenção são o ácido 5-dimetilamino-1-hidroxi-pentano-1,1-disfosfónico (DAPeDP) e o ácido 6-dimetilamino-1-hidroxi-hexano-1,1-difosfónico (DAEDP), bem como os seus sais solúveis em água não tóxicos farmacologicamente aceitáveis.

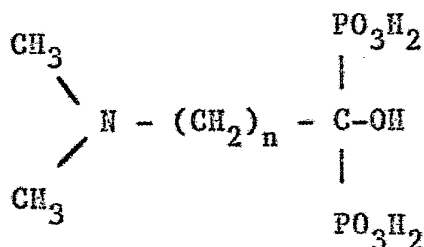
Os compostos de acordo com a presente invenção podem ser preparados de vários modos. De acordo com processos já conhecidos em uso para compostos da mesma classe, tanto o DAPeDP como o DABP podem ser obtidos respectivamente a partir do ácido 5-dimetilamino-1-amino-pentano-1,1-difosfónico e a partir do ácido 6-dimetilamino-1-amino-hexano-1,1-difosfónico por reacção com ácido nitroso ou com reagentes capazes de formar ácido nitroso sob as condições da reacção. Os ácidos aminoalquilo-difosfônicos dimetilados usados como reagentes podem ser obtidos pela reacção de 5-dimetilamino-valeronitrilo e de 6-dimetilamino-capronitrilo, respectivamente, com uma quantidade de PBr<sub>3</sub> ligeiramente mais elevada que o estequiométrico sob condições anidras e em presença

de um solvente ou diluente inerte. O produto obtido deste modo é então tratado com água quente para hidrolisar os polímeros assim formados. Tanto o DAPeDP como o DAEDP podem ser produzidos fazendo reagir o ácido 5-dimetilamino-valérico e o ácido 6-dimetilamino-capróico, respectivamente, com  $H_3PO_3$  e  $PX_3$  (em que X=halogênio) quer na presença quer na ausência de solventes ou de agentes de diluição. As proporções molares entre os reagentes (ácido aminado:  $H_3PO_3:PX_3$ ) são muito variáveis, geralmente compreendidas entre 1:1:1 e 1:20:5 conforme seja ou não usado um solvente. É usada de preferência a proporção moalr 1:5:2 na ausência de solvente.

O produto obtido deste modo é submetido a hidrólise que pode ser realizada com um ácido forte não oxidante em solução aquosa ou então durante um período de tempo mais longo somente com água. O ácido 5-dimetilamino-valérico e o ácido 6-dimetilamino-capróico podem ser obtidos por dialquilação de acordo com processos bem conhecidos na especialidade.

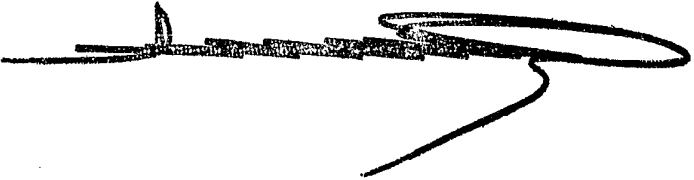
Melhor processo para realizar a invenção

Além dos processos conhecidos descritos atrás para preparar os compostos da presente invenção, de acordo com a mesma invenção é proporcionado um processo original particularmente adequado, mesmo em escala industrial, para a produção de compostos da fórmula



em que n é igual a 4 ou 5.

O processo consiste em fazer reagir o ácido 5-amino-valérico ou o ácido 6-amino-capróico, respec-



tivamente, com ácido fórmico e solução a 40% de formaldeído com proporções molares geralmente compreendidas entre 1:2:2 e 1:10:4 sob refluxo durante um tempo variável de 0,5 e 3 horas. A mistura da reacção é depois concentrada sob vácuo e uma temperatura de 100 a 120°C até a destilação chegar ao fim e o produto residual assim obtido é passado directamente para a reacção com  $H_3PO_3$  e  $PX_3$  na proporção molar anteriormente indicada conhecida sem necessidade de isolar qualquer produto intermediário. O produto resultante da reacção pode ser facilmente recristalizado a partir da água se necessário.

O processo descrito acima permite que o produto final seja obtido a partir dos correspondentes ácidos aminados que se apresentam disponíveis com mais facilidade e são menos dispendiosos que os correspondentes ácidos substituídos por dimetilamina que são assim formados in situ e feitos reagir sem necessidade de serem purificados, obtendo-se deste modo uma considerável economia global para o processo.

Em seguida são apresentados exemplos práticos do processo de acordo com a presente invenção.

#### Exemplo 1

Dissolveram-se 131,2 g (1 mole) de ácido 6-amino-capróico em 190 ml (5 moles) de ácido fórmico a 99% e 170 ml (2,2 moles) de aldeído fórmico em solução a 40%; manteve-se a solução sob refluxo durante 3 horas e depois concentrou-se sob vácuo a cerca de 110°C até ao fim da destilação. O aparelho de reacção foi colocado sob azoto e adicionaram-se 246 g (3 moles) de  $H_3PO_3$ ; a temperatura atingiu os 90°C e adicionaram-se gradualmente 363 ml (4,14 moles) de  $PCl_3$ . Manteve-se a mistura sob refluxo lento durante 3 horas e depois arrefeceu-se. Adicionaram-se então lentamente 500 ml de água destilada e forneceu-se calor a uma cadência lenta até que se obteve uma solução homogênea; depois de 6 horas de refluxo a solução foi filtrada com carvão activo, concentrada e tratada com metanol até que se obteve um pó branco que foi em seguida filtrado, lavado com água destilada e seco



a 40°C sob vácuo.

Obtiveram-se 164,8 g (0,54 moles) de ácido 6-dimetilamino-hidroxi-hexano-1,1-difosfônico cujas identidade e elevada pureza foram confirmadas por meio de análises.

#### Exemplo 2

Dissolveram-se 206 g (1,5 moles) de  $\text{PCl}_3$  numa mistura de ácido 5-dimetilamino-valérico (145,2 g, 1 mole) e  $\text{H}_3\text{PO}_3$  (246 g, 3 moles) por meio duma adição gota a gota sob condições anidras, sob vácuo e agitação; a solução foi mantida sob refluxo de  $\text{PCl}_3$  lento durante 3 horas e em seguida foi arrefecida.

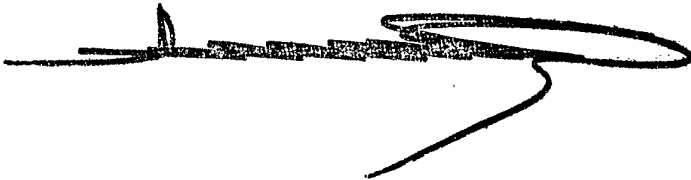
Adicionaram-se cuidadosamente 600 ml de água destilada enquanto se mantinha o balão da reacção num banho de gelo; quando a solução começou a tornar-se homogénea, foi submetida a refluxo durante 6 horas e em seguida foi tratada com carvão activo e filtrada. Adicionou-se em seguida um volume igual de metanol e deixou-se a solução sob agitação durante 24 horas. Filtrou-se o produto obtido, lavou-se com água destilada e secou-se a 60°C.

Obtiveram-se 168,9 g (0,58 moles) de ácido 5-dimetilamino-hidroxi-pentano-1,1-difosfônico, cuja identidade foi confirmada por análise elementar, alcalinimétrica e espectroscópia. O rendimento foi de 58%.

#### Exemplo 3

Adicionaram-se lentamente com agitação 206 g (1,5 moles) de  $\text{PCl}_3$  a uma suspensão obtida por mistura de 159,2 g (1 mole) de ácido 6-dimetilamino-caprótico com 164 g (2 moles) de  $\text{H}_3\text{PO}_4$  em 500 ml de clorobenzeno aquecido a 90°C sob uma corrente de azoto; submeteu-se a mistura a refluxo moderado durante 3 horas e em seguida arrefeceu-se.

Adicionaram-se em seguida lentamente 500 ml de água destilada com agitação, separou-se assim que se verificou a presença de qualquer sólido e submeteu-se a



fase aquosa a refluxo durante 6 horas. Após arrefecimento e filtração com carvão activado adicionou-se um volume igual de metanol e deixou-se a mistura em agitação durante 24 horas. Filtrou-se o produto obtido, lavou-se com água destilada e secou-se a 60°C. Obtiveram-se 192,3 g (0,63 moles) de ácido 6-dimetilamino-hidroxi-hexano-1,-difosfónico cuja identidade foi confirmada por análises alcalimétrica, elementar e espectroscópica.


O rendimento foi de 63%. Os sais solventes em água de acordo com a presente invenção podem ser obtidos por neutralização completa ou parcial com bases inorgânicas, orgânicas ou de amónio quaternário, como seja NaOH, KOH, NH<sub>4</sub>OH, carbonatos alcalinos, alcanolaminas e semelhantes, e isolamento do sal por uma concentração subsequente até se verificar cristalização ou, em alternativa e mais simplesmente, por precipitação com um álcool C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> ou acetona.

Os ácidos difosfónicos de acordo com a presente invenção e os seus derivados salinos são adequados para a preparação de composições farmacêuticas úteis no tratamento terapêutico ou preventivo de doenças associadas com afecções do metabolismo ósseo, como por exemplo osteoporose, doença de Paget, osteólise causada por tumores e hiperparatiroidismo, osteoartrose, artrite e semelhantes.

Os estudos toxicológicos que foram efectuados mostraram que a toxicidade dos compostos da presente invenção é muito inferior à dos produtos correspondentes não metilados. Os resultados destes estudos são resumidos seguidamente.

a) Ácido 6-dimetil-1-hidroxi-hexano-1,1-difosfónicos  
(DAEDP)

Não se registou qualquer caso de morte em animais tratados com doses de 60 mg/kg de DAEDP, enquanto que com uma dose igual de amino-hexanodifosfonato sódico se verificou uma taxa de morte de 85%, análoga à verificada em ensaios anteriores com o mesmo produto. Do mesmo modo,

  
não se registou qualquer caso de morte quando os animais foram tratados com uma dose de 30 mg/kg de DAEDP, enquanto que se verificou uma taxa de morte de 25% quando se usou uma dose igual de amino-hexanodifosfonato sódico.

b) Ácido 5-dimetil-1-hidroxi-pentano-1,1-difosfônico  
(DAPeDP)

Não se registou qualquer caso de morte em animais tratados com doses de 90 mg/kg de DAPeDP, enquanto que com uma dose igual de aminopentanodifosfonato sódico se verificou uma taxa de morte de 75%, ligeiramente inferior à verificada em ensaios anteriores com o mesmo produto. Do mesmo modo, não se registou qualquer caso de morte quando os animais foram tratados com uma dose de 45 mg/kg de DAPeDP, enquanto que se verificou uma taxa de morte de 25% quando se usou uma dose igual de aminopentanodifosfonato sódico.

Os ensaios de inibição de reabsorção óssea, induzida por peratormona na face interior da pata posterior de ratos recém nascidos, mostraram uma actividade dependente da dose que se verificou com todas as concentrações usadas com um máximo de 55,9% para o DAEDP e 64% para o DAPeDP com a dose mais elevada usada nos ensaios relevantes.

Ensaio do retinóide: Os resultados mostram que os derivados dimetilados (DAEDP e DAPeDP) de acordo com a presente invenção possuem a capacidade de inibir a reabsorção óssea in vivo induzida por retinóide. Verificou-se que os compostos são mais activos que os compostos correspondentes não metilados mesmo quando usados nas mesmas doses.

As composições farmacêuticas de acordo com a presente invenção podem ser preparadas sob a forma de:

- comprimidos, cápsulas, grânulos e pílulas para administração oral;
- gotas para administração oral;
- soluções para administração intra-articular

ou intravenosa;

- pomadas para utilização tópica.

As composições referidas são preparadas de modo vantajoso em combinação com excipientes inertes, como por exemplo açucares (sacarose, glucose ou lactose), amido e derivados do amido, celulose e derivados da celulose, ácidos gordos e sais dos ácidos gordos, poliálcoois, talco ou ésteres aromáticos. Indicam-se em seguida formulações farmacêuticas típicas contendo o ácido 5-dimetilamino-hidroxipentano-1,1-difosfónico.

**CAPSULAS DE OPÉRCULO - Uma cápsula contém**

DAPeDP	25 mg
Lactose	34 mg
amido hidrolisado	5 mg
talco	5 mg
estearato de magnésio	1 mg

**GOTAS - 10 ml contém**

DAPeDP	1 g
tampão	1 ml
estabilizador, aromatizante	traços
água purificada	balanço

**SOLUÇÃO INJECTÁVEL - um frasco pequeno contém**

DAPeDP	20 mg
cloreto de sódio	40 mg
bicarbonato de sódio sol. 1 N	0,15 mg
para-hidroxibenzoato de metilo	5 mg
água purificada	5 ml

**SOLUÇÃO INJECTÁVEL PARA ADMINISTRAÇÃO INTRA-  
-ARTICULAR - Uma ampola contém**

DAPeDP	1 mg
hidróxido de sódio anidro	0,325 mg
cloridrato de lidocaína	1 mg
glicina	20 mg

água a pH 6,45

1 mg

**PRODUTO GRANULADO - uma dose contém**

DAPeDP	200 mg
talco	10 mg
estearato de magnésio	2 mg
gel de sílica	4 mg
amido de milho	9 mg

**PRODUTO GRANULADO EFFERVESCENTE**

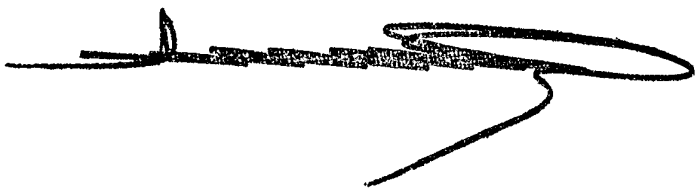
DAPeDP	10 mg
carbonato de sodio anidro	12 mg
bicarbonato de sódio	63 mg
ácido cítrico anidro	110 mg
sacarinato de sódio	5 mg
sacarose	493 mg
sumo de limão desidratado	55 mg
sumo natural de limão	2 mg

**POMADA A 3%**

DAPeDP	3 g
álcool cetílico	13 g
propileno-glicol	10 g
monoestearato de PEG	4 g
estearato de colesterol	1 g
ácido linol-linoleico	1,5 g
conservante, estabilizadores	0,5 g
água destilada	100 g

Podem adoptar-se formulações semelhantes quando se usa o ácido 6-dimetilamino-hidroxi-hexano-1,1-difosfônico (DAEDP).

A gama de dosagem dos ácidos difosfônicos de acordo com a presente invenção e do correspondente derivado salino solúvel em água, de acordo com o uso terapêutico e referido a 1kg de peso corporal, pode ser a seguinte:



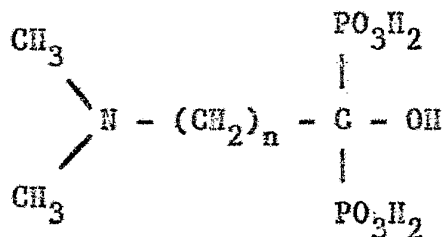
- Cápsulas, comprimidos	5 a 400 mg
gotas	5 a 200 mg
frasco para via i.v.	1 a 100 mg
frasco para via subcutânea	1 a 50 mg
frasco para via intramuscular	1 a 50 mg
frasco para via intra-articular	0,1 a 5 mg

~~SECRET~~

REIVINDICAÇÕES

- 1ª -

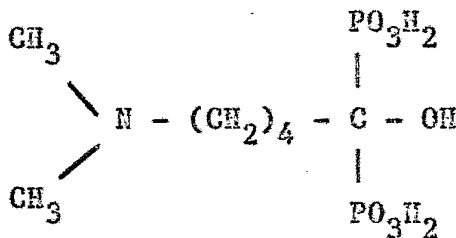
Ácidos dimetilamino-1-hidroxi-alcano-1,1-difosfônicos de fórmula



em que n = 4 ou 5.

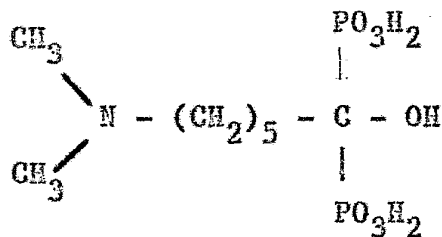
- 2ª -

Ácidos 5-dimetilamino-1-hidroxi-pentano-1,1-difosfônico da fórmula



- 3ª -

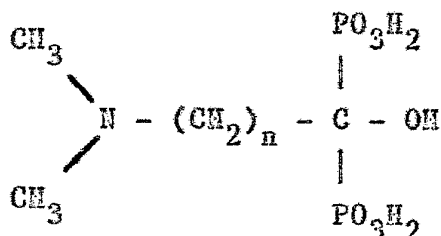
Ácidos 6-dimetilamino-1-hidroxi-hexano-1,1-difosfônicos da fórmula



- 4ª -

~~SECRET~~

Processo para a preparação de ácidos dimetilamino-hidroxi-alcano-difosfônicos da fórmula



em que  $n = 4$  ou  $5$ , caracterizado por compreender:

- a reacção de um ácido aminado correspondente com ácido fórmico e solução de formaldeído a 40% de acordo com uma proporção molar compreendida entre 1:2:2 e 1:10:4;
- a concentração sob vácuo da mistura reaccional a uma temperatura entre  $100$  e  $120^\circ\text{C}$ ;
- a reacção do concentrado com  $\text{H}_3\text{PO}_3$  e com  $\text{PX}_3$  ( $\text{X} =$  halogénio) de acordo com uma proporção molar conhecida da técnica anterior;
- a diluição com água destilada sob refluxo durante cerca de 6 horas seguida de cristalização;
- a filtração, lavagem com água destilada e secagem sob vácuo do precipitado cristalino.

- 5ª -

Processo de acordo com a reivindicação 4 caracterizado por o referido ácido aminado correspondente ser o ácido 5-amino-valérico.

- 6ª -

Processo de acordo com a reivindicação 4 caracterizado por o referido ácido aminado correspondente ser o ácido 6-amino-capróico.

- 7ª -

Processo de acordo com a reivindicação 4 caracterizado por a reacção entre o referido ácido ami-

nado, o ácido fórmico, e a solução de formaldeído a 40% ser efectuada sob refluxo durante um período compreendido entre 0,5 e 3 horas.

- 8ª -

Processo de acordo com a reivindicação 4 caracterizado por a concentração sob vácuo da mistura da reacção entre o referido ácido aminado, o ácido fórmico, e a solução de formaldeído a 40% ser efectuada até a destilação estar completa.

- 9ª -

Composição farmacêutica caracterizada por conter uma quantidade eficaz de ácido dimetilamino-1-hidroxi-alcano-1,1-difosfónico de acordo com a reivindicação 1 ou um seu sal farmacêuticamente aceitável solúvel em água e excipientes farmacêuticos adequados.

- 10ª -

Utilização de ácidos dimetilamino-1-hidroxi-alcano-1,1-difosfónicos de acordo com qualquer das reivindicações 1, 2 ou 3 e dos seus sais farmacêuticamente aceitáveis solúveis em água para a preparação de medicamentos eficazes no tratamento de doenças associadas com distúrbios de metabolismo ósseo como seja osteoporose, doença de Paget, osteólise causada por tumores ou hiperpara tiroidismo, osteoartrite, artrite e semelhantes.

A requerente reivindica a prioridade do pedido italiano apresentado em 26 de Junho de 1991, sob o nº. 91/A/160.

Lisboa, 25 de Junho de 1992.

O AGENTE GERAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

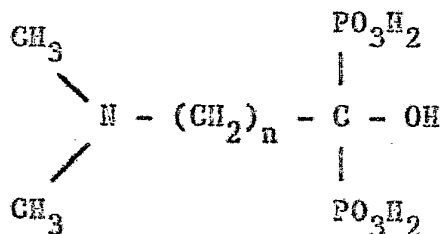


~~SECRET~~

R E S U M O

"NOVOS ÁCIDOS DIMETILAMINO-HIDROXI-ALCANO-DIFOSFÔNICOS E SEUS SAIS, PROCESSO PARA A SUA PREPARAÇÃO E COMPOSIÇÕES FARMACEUTICAS QUE OS CONTEM"

A invenção refere-se a novos ácidos dimetilamino-1-hidroxi-alcano-1,1-difosfônicos da fórmula



em que  $n = 4$  ou  $5$  e um processo para a sua produção, bem como a sua utilização para o tratamento de doenças associadas com distúrbios do metabolismo ósseo.