

(11) **Número de Publicação: PT 91053 B**

(51) **Classificação Internacional: (Ed. 5)**

C07F009/38 A	A61K031/66 B
C07F009/60 B	C07F009/572 B
C07F009/6506 B	C07F009/59 B

(12) **FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

(22) Data de depósito: 1989.07.04	(73) Titular(es): BOEHRINGER MANNHEIM GMBH. 116, SANDHOFER STRASSE, D-68 305 MANNHEIM 31 DE
(30) Prioridade: 1988.07.05 DE 3822650	
(43) Data de publicação do pedido: 1990.02.08	(72) Inventor(es): HARALD ZILCH ELMAR BOSIES DE DE
(45) Data e BPI da concessão: 07/94 1994.07.11	(74) Mandatário(s): JOÃO DE ARANTES E OLIVEIRA RUA DO PATROCÍNIO 94 1350 LISBOA PT

(54) **Epígrafe:** PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE DERIVADOS DE ÁCIDO DIFOSFÓNICO E DE COMPOSIÇÕES FARMACÉUTICAS QUE OS CONTÉM

(57) **Resumo:**

[Fig.]

~~V J~~

Descrição da patente de invenção de BOEHRINGER MANNHEIM GMBH, alemã, industrial e comercial, com sede em 6800 Mannheim 31, República Federal Alemã, (inventores: Dr. phil. nat. Elmar Bosies e Dr. rer. nat. Harald Zilch, residentes na Alemanha Ocidental), para "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE DERIVADOS DE ÁCIDO DIFOSFÓNICO E DE COMPOSIÇÕES FARMACEUTICAS QUE OS CONTEM"

Descrição

A presente invenção refere-se a novos derivados do ácido difosfônico, ao processo para a sua preparação, assim como às composições farmaceuticas que contém estas substâncias activas.

Na Memória Descritiva da Patente de Invenção Alemã DE-PS-18 13 659, referem-se derivados do ácido difosfônico dos quais se destaca o ácido 1-hidroxi-
-etano-1,1-difosfônico que teve uma importância especial como fármaco para o tratamento da Morbus Paget.

Na Memória Descritiva da Patente de Invenção Alemã DE-PS-25 34 391, referem-se ácidos amino-

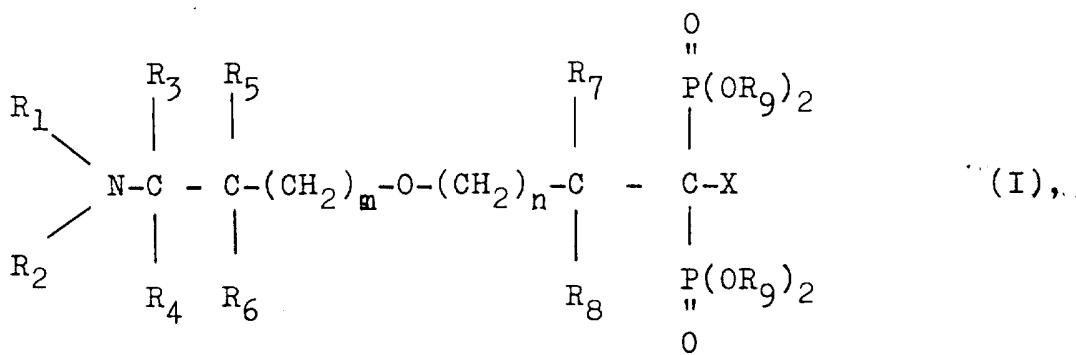
L D

-alcano-1,1-difosfónicos que podem ser substituídos no átomo de azoto por grupos alquilo em C₁-C₃, com actividade sobre o metabolismo do cálcio.

Surpreendentemente, a Requerente descobriu agora que os ácidos amino-alcano-1,1-difosfónicos nos quais a cadeia de alquilo está interrompida por um átomo de oxigénio tem uma acção nitidamente mais intensa sobre o metabolismo do cálcio do que os compostos até agora conhecidos.

Estas substâncias são, portanto, especialmente apropriadas para o tratamento conveniente das perturbações do metabolismo do cálcio. Podem ser, sobretudo, empregadas com êxito nos casos em que a construção e a dissolução do tecido ósseo está perturbada, isto é, são apropriadas para o tratamento de doenças do sistema ósseo. como, por exemplo, osteoporose, doença de Paget, doença de Bechterew, etc. Por causa destas propriedades, podem também ser utilizadas na terapia de metástases ósseas, da urolitiase e para a diminuição de ossificação heterotópicas. Devido a esta influência sobre o metabolismo do cálcio, constituem ainda uma base para tratamento da artrite reumatóide, da osteo-artrite e da artrose degenerativa,

São objecto da presente invenção difosfonatos da fórmula geral I




na qual

R_1 e R_2 , respectivamente, independentemente um do outro, significam hidrogénio, um radical alquilo com um a nove átomos de carbono, saturado ou não saturado do e de cadeia linear ou ramificada, o qual pode eventualmente ser substituído por hidróxi, alcoxi em C_1-C_5 ou alquiltio em C_1-C_5 , por um radical fenilo ou por um anel ciclo-alquilo em C_5-C_7 , em que o anel de fenilo pode eventualmente ser substituído por um grupo alquilo em C_1-C_5 , alcoxi em C_1-C_5 , hidroxi ou halogéneo, um radical ciclo-alquilo em C_5-C_7 ou o radical fenilo;

R^3 significa hidrogénio, alquilo inferior em C_1-C_5 de cadeia linear ou ramificada, que pode eventualmente ser substituído por hidroxi, alcoxi em C_1-C_5 , alquiltio em C_1-C_5 , mercapto, fenilo, 3-indolilo ou 4-imidazolilo, ou fenilo eventualmente substituído por hidroxi ou alcoxi em C_1-C_5 ;

R_4 , R_6 , R_8 e R_9 , respectivamente, independentemente uns dos outros, significam hidrogénio ou alquilo em C_1-C_5 ;

R_5 e R_7 , respectivamente, independentemente um do outro, significa hidrogénio, alquilo em C_1-C_5 ou fenilo eventualmente substituído por hidroxi ou alcoxi em C_1-C_5 ;

X significa hidrogénio, OH ou o grupo $-NR_{10}R_{11}$, em que R_{10} e R_{11} , respectivamente, independentemente um do outro, podem significar hidrogénio no ou alquilo em C_1-C_5 ;

m e n significam os números 0 ou 1;

na qual



R_1 e R_2 , conjuntamente com o átomo de azoto a que estão ligados, podem formar um sistema de anel monocíclico ou bicíclico com quatro a nove átomos de carbono, que é parcial ou completamente hidrogenado e é eventualmente substituído por hidroxi, alquilo em C_1-C_5 ou alcoxi em C_1-C_5 e ou, no caso de ser um monocíclico, pode ser interrompido por um átomo de oxigénio, azoto ou enxofre;

R_1 e R_3 , em conjunto com o átomo de carbono e de azoto a que se encontram ligados, podem formar um anel pentagonal ou hexagonal, que eventualmente pode ser condensado com outro anel hexagonal:

R_1 e R_5 , em conjunto com o átomo de carbono e de azoto a que estão ligados, assim como com o átomo de carbono que fica entre eles, podem formar um anel pentagonal ou hexagonal;

R_3 e R_4 , em conjunto com o átomo de carbono a que estão ligados, podem formar um anel pentagonal ou hexagonal;

R_4 e R_6 , em conjunto com os átomos de carbono a que se encontram ligados, podem formar um anel pentagonal ou hexagonal;

R_5 e R_6 , em conjunto com o átomo de carbono a que estão ligados, podem formar um anel pentagonal ou hexagonal;

R_7 e R_8 , em conjunto com o átomo de carbono a que estão ligados, podem formar um anel pentagonal ou hexagonal;

assim como os seus sais farmacologicamente aceitáveis.

H D

Como alquilo em C₁-C₅ entendem-se, de preferência, os grupos metilo, etilo, isopropilo e isobutilo.

Os grupos alcoxi e alquiltio em C₁-C₅ devem ser, de preferência, o grupo metoxi e o grupo metiltio.

No caso do radical ciclo-alquilo em C₅-C₇, trata-se, de preferência, do radical ciclo-hexilo.

O halogéneo deve representar, de preferência, cloro ou bromo.

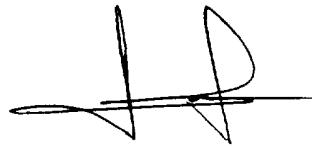
No caso das cadeias de alquilo mencionadas como significados de R₁ e R₂ com um até nove átomos de carbono, trata-se, de preferência, dos grupos metilo, etilo, isopropilo, isobutilo, butilo secundário, n-pentilo, n-nonilo, alilo e metalilo,

Como grupo alquilo eventualmente substituído por um anel de fenilo, entende-se, de maneira especial, um grupo benzilo.

No caso do grupo -NR₁₀R₁₁, trata-se, de preferência, do grupo amino, dimetilamino ou dietilamino.

Se R₁ e R₂, em conjunto com o átomo de azoto ao qual estão ligados, formarem um anel, entende-se, de preferência, que se trata do anel de pirrolidina, piperidina, di-hidro-iso-indolina ou octa-hidro-iso-indolina ou deca-hidro-quinolina. Um anel interrompido por um heréro-átomo representa, de maneira especial, um anel de piperazina, morfolina ou tiomorfolina.

No caso em que R₁ e R₃, em conjunto com o átomo de carbono e com o átomo de azoto e que se encon-



tram ligados, formarem um anel, neste caso, refere-se que se trate de um anel de pirrolidina, piperidina ou octa-hidro-indol substituido na posição 2.

Se R_1 e R_5 , em conjunto com o átomo de carbono e com o átomo de azoto a que se encontram ligados, assim como com o átomo de carbono que fica entre eles, formarem um anel, este anel significa, de preferência, um anel de pirrolidina ou piperidina substituido na posição 3.

No caso de R_3 e R_4 ou R_5 e R_6 ou R_7 e R_8 com o átomo de carbono a que estão ligados formarem um anel, este é, de preferência, o anel espiro-ciclopentilo.

Se R_4 e R_6 , em conjunto com o átomo de C a que estão ligados, formarem um anel, então trata-se de um anel de ciclo-hexilo ou de ciclopentilo.

X significa, de preferência, hidrogénio ou hidroxilo.

Os compostos da fórmula 1 preferidos são compostos em que R_1 significa hidrogénio ou metilo, R_2 significa hidrogénio ou metilo, R_3 significa hidrogénio ou alquilo em C_1-C_5 , R_4 significa hidrogénio ou metilo, R_5 significa hidrogénio ou metilo, R_6 significa hidrogénio, R_7 significa hidrogénio, R_8 significa hidrogénio, R_9 significa hidrogénio, m significa o número zero ou 1, n significa o número 0 e X significa um grupo hidroxilo,

em que R_1 e R_2 , em conjunto com o átomo de azoto, formem um anel morfolina, R_2 e R_3 , em conjunto com o átomo de azoto e com o átomo de carbono a que estão ligados, formam um anel de pirrolidina ou piperidina; R_1 e R_5 , em conjunto com o átomo de carbono e com o átomo de azoto a que se encontram ligados, formam um anel de piperidina; R_4 e R_6 , em conjunto com o átomo de C a que se encontra ligados, formam um

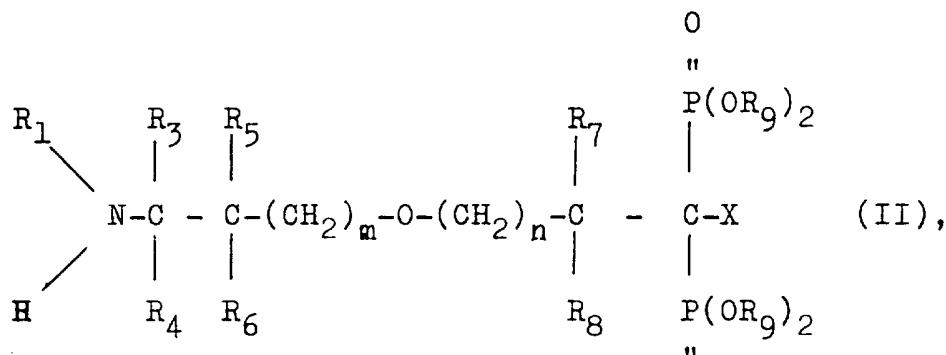
J D

anel de ciclo-hexilo e R_5 e R_6 , em conjunto com o átomo de C a que estão ligados, formam um anel de espiro-ciclo-pentano.

Os átomos de carbono assimétricos podem possuir a configuração R ou a configuração S e os compostos podem existir sob a forma opticamente activa ou sob a forma de misturas racémicas. Eles são igualmente objecto da presente invenção.

Preparam-se compostos de fórmula geral I procedendo de acordo com modos operatórios em si conhecidos, de preferência, de acordo com os quais

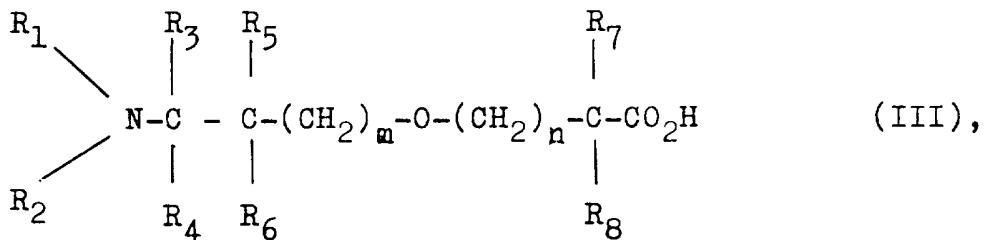
I: se mono-alquila ou se dialquila um composto de fórmula geral II



na qual R_1 , R_3 a R_9 , X , m e n tem as significações acima referidas e, eventualmente, se saponificam os tetra-ésteres ou ácidos da fórmula geral I, ou

II. no caso de X , na fórmula geral I, significar OH,

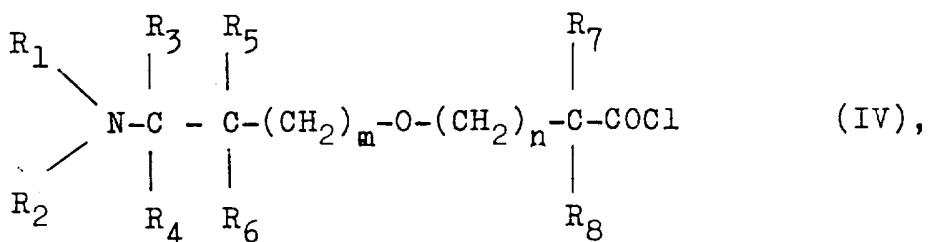
a) se faz reagir um ácido carboxílico de fórmula geral III



na qual R_1 a R_8 , m e n tem as significações acima mencionadas,

com uma mistura de ácido fosforoso ou de ácido fosfórico e um halogeneto de fósforo ou um halogeneto defosforoxi e, em seguida, se saponificar o composto assim obtido de maneira a obter-se o ácido difosfônico livre; ou

- b) se fazer reagir um cloreto de ácido carboxílico de fórmula geral IV

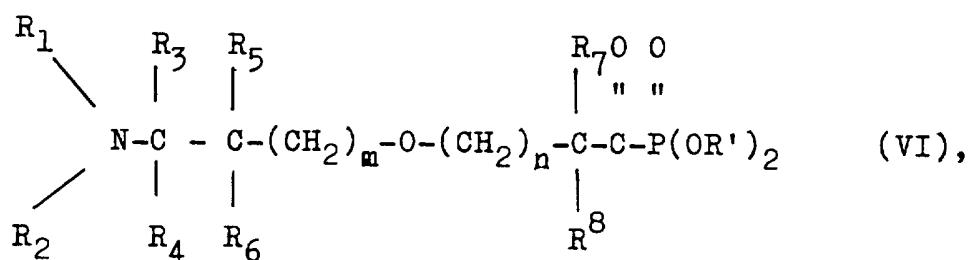


na qual R_1 a R_8 , m e n tem as significações acima referidas, em que R_1 pode também significar um grupo acilo ou, em conjunto com R_2 , pode também servir como grupo de proteção do radical ftaloílo, com um fosfito de trialquilo da fórmula geral V.

$$P(OR')_3$$

(V),

na qual R' significa um radical alquilo com 1 - 4 átomos de carbono, de preferência, metilo, etilo, isopropilo e isobutilo, de maneira a obter-se um fosfonato de acilo da fórmula geral VI



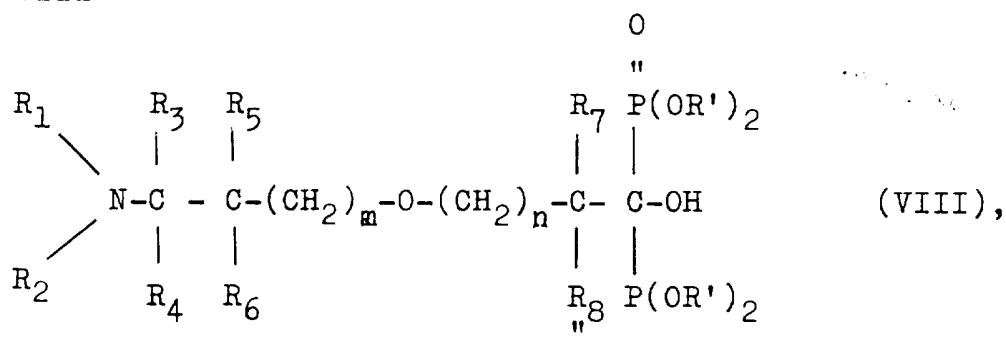
na qual R_1 a R_8 , m , n e R' tem as significações acima citadas e R_1 pode também significar um grupo acilo ou, em conjunto com R_2 , o radical ftaloílo,

em seguida se faz reagir com um fosfito de dialquilo de fórmula geral VII



na qual R' tem as significações acima referidas,

de maneira a obter-se um difosfonato da fórmula geral VIII

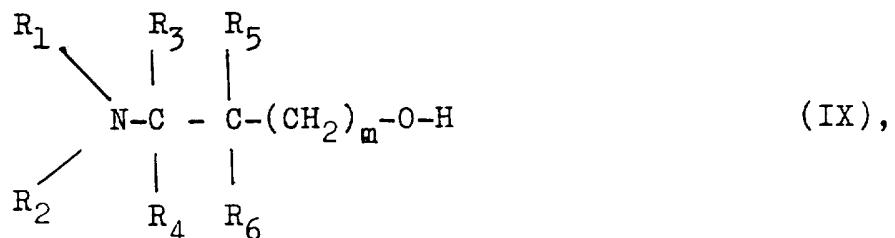


~~SECRET~~

na qual R_1 a R_8 , m , n e R' tem as significações acima mencionadas e R_1 pode também significar um grupo acilo ou, em conjunto com R_2 , também um radical ftaloílo,

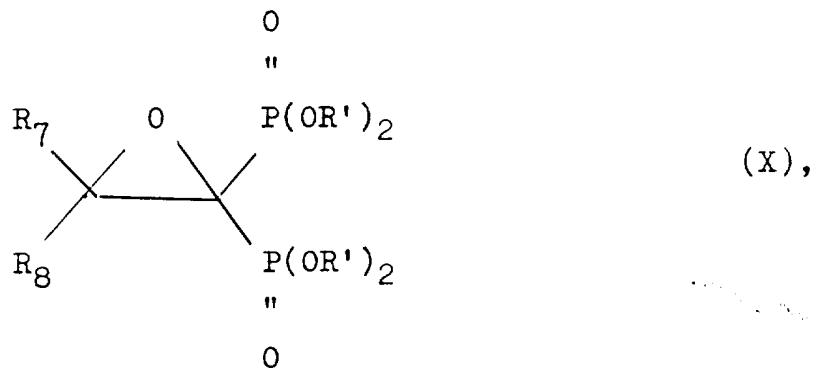
e, eventualmente, se elimina o grupo ftaloílo por hidrazinólise e se se saponifica o tetra-éster assim obtido, de maneira a obterem-se di-ésteres ou ácidos da fórmula geral I, em que sob estas condições, se eliminam simultaneamente os grupos acilo ou ftaloílo utilizados como grupos de proteção; ou

c) no caso de n significar o número 0, se faz reagir um composto da fórmula geral IX



na qual R_1 a R_6 e m tem as significações acima citadas,

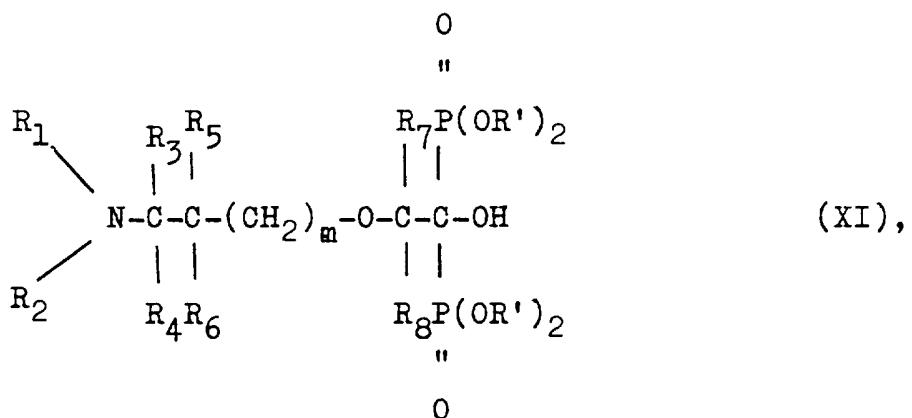
com um epóxido da fórmula geral X



H D

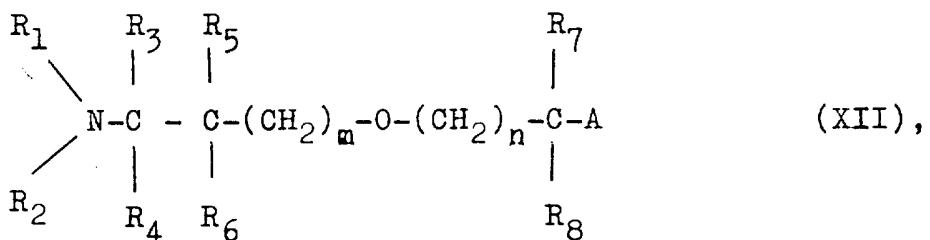
na qual R_7 , R_8 e R' , tem as significações acima citadas,

e se saponifica o derivado de ácido difosfônico de fórmula geral XI



assim obtido, de modo a obterem-se di-ésteres ou ácidos, ou

III. no caso de X, na fórmula geral I, significar um grupo de fórmula $-NR_{10}R_{11}$, se faz reagir um derivado de ácido carboxílico de fórmula geral XII



na qual R_1 a R_8 , m e n tem as significações acima referidas e A significa um grupo nitrilo, um grupo imino-éter ou um grupo $-CONR_{10}R_{11}$, em que R_{10} e R_{11} tem as significações acima citadas,

com um composto de fósforo da fórmula geral XIII

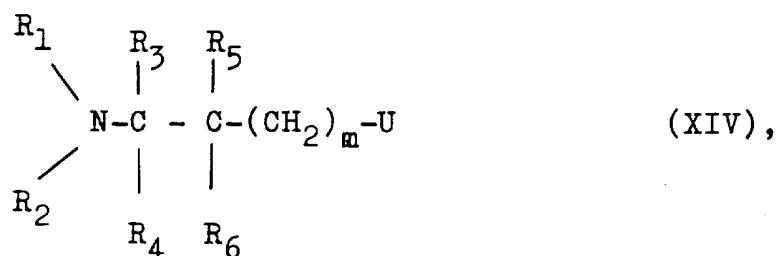


na qual T significa halogénio, OH ou OR', em que R' tem as significações acima referidas,

e, eventualmente, se saponificar em seguida, ou

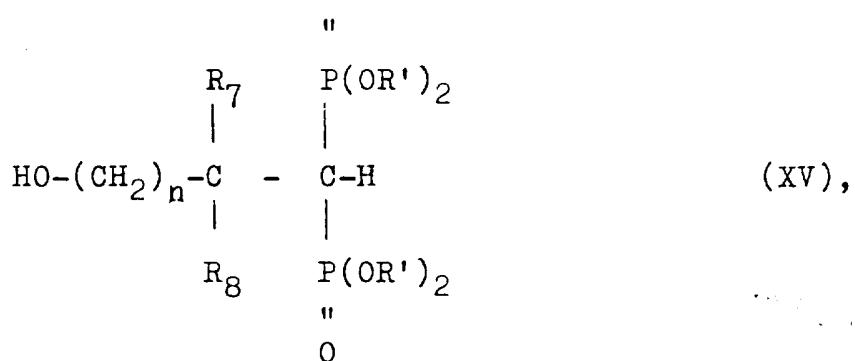
IV. no caso de, na fórmula geral I, X significar hidrogénio,

a) se faz reagir um composto de fórmula geral XIV



na qual R₁ a R₆ e m tem as significações acima mencionadas, em que R₁ pode também ser um radical acilo ou, em conjunto com R₂, um radical ftaloílo e U representa um grupo reactivo, como, por exemplo, um átomo de halogénio ou um grupo sulfonato,

com um derivado de ácido difosfónico da fórmula geral XV

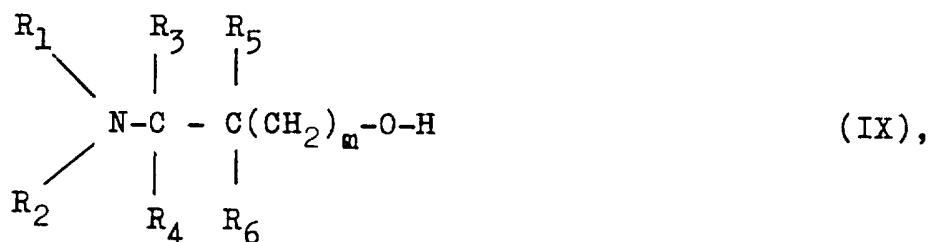


na qual R₇, R₈, R' e n tem as significações acima citadas,

V
D

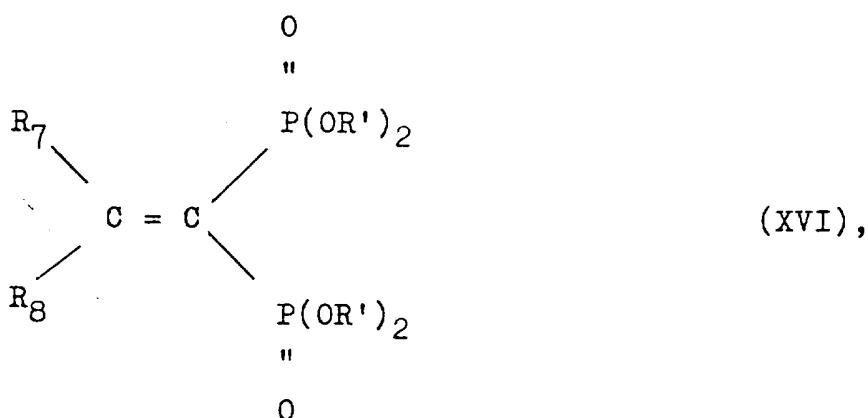
e, caso se pretenda, se elimina por hidrazinólise e um tetra-ester formado é eventualmente saponificado com obtenção de di-ésteres ou da ácidos, em que, sob as condições de realização da reacção se elimina simultaneamente o grupo acilo ou ftalofílo utilizados como grupo de protecção ou

b) se adiciona um composto de fórmula geral IX



na qual R_1 a R_6 e m tem as significações acima mencionadas,

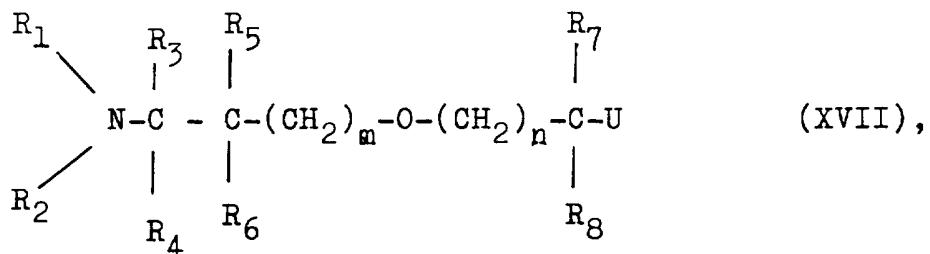
a um composto de fórmula geral XVI



na qual R_7 , R_8 e R' tem as significações acima citadas

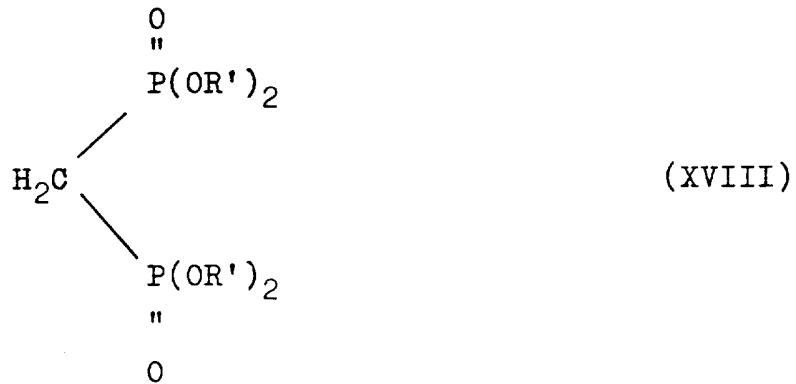
e, eventualmente, se saponificam tetra-ésteres assim obtidos de maneira e obterem-se di-ésteres ou ácidos, ou

✓
c) se fazer reagir um composto de fórmula geral XVII



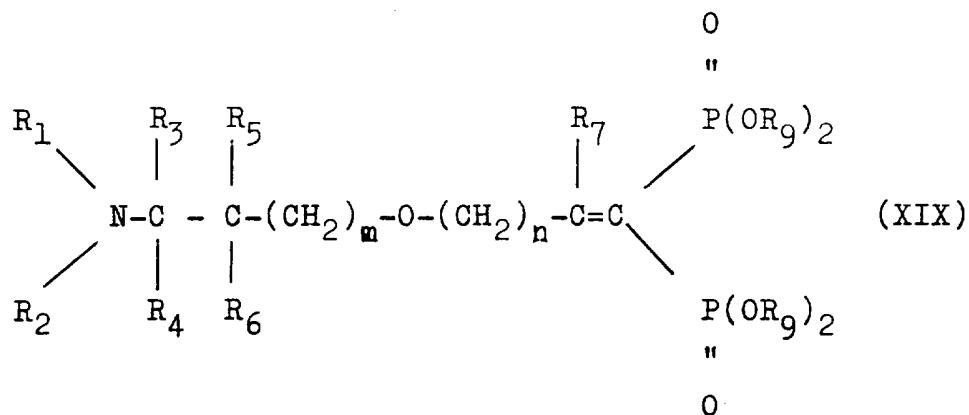
na qual R_1 a R_8 , U, m e n tem as significações acima referidas, em que R_1 pode também ser um grupo acilo ou, em conjunto com R_2 , o radical ftaloílo,

com um derivado de ácido difosfónico da fórmula geral XVIII



na qual R' tem as significações acima referidas, e caso se pretenda, se elimina o grupo ftaloílo por hidrazinólise e, eventualmente, se saponificar os tetra-ésteres assim obtidos de maneira a obterem-se di-ésteres ou ácidos, em que, sob as condições de realização da reacção, se elimina simultaneamente o grupo acilo ou ftaloílo usado como grupo de protecção, ou

d) no caso de R_8 significar hidrogénio, se hidrogenar cataliticamente um composto de fórmula geral XIX



na qual R_1 a R_8 , R_9 , m e n tem as significações acima referidas e em que R_1 pode também significar um grupo acilo

e, em seguida, eventualmente, se saponificarem os tetra-ésteres obtidos com formação de di-ésteres ou de ácidos, em que também um grupo acilo eventualmente existente pode ser eliminado e se transformarem os ácidos livres em sais farmacologicamente aceitáveis.

Na alquilação redutora (processo I), trata-se uma mistura de aminas primárias ou secundárias da fórmula geral II e um composto de carbonilo ou o seu acetil em presença de um catalisador de hidrogenação como paládio sobre carvão ou níquel, com hidrogénio sob pressão atmosférica ou sob uma pressão superior à atmosférica ou adiciona-se ácido fórmico como agente redutor. Por fim, realiza-se as alquilações de uma amina secundária da fórmula geral II de maneira especialmente vantajosa de acordo com o processo de transferência da fases com sulfato de dialquilo.

Os ácidos carboxílicos empregados na variante de processo a) da fórmula geral III são feitos reagir com 1 - 2, de preferência, 1,5 moles de ácido fosforoso ou de ácido fosfórico e com 1 - 2, de preferência 1,5 moles

H D

de tri-halogenato de fósforo ou halogeneto de fosforóxi, a temperaturas compreendidas entre 80 e 130°C, de preferência, entre 100 e 110°C.

A reacção pode também realizar-se em presença de agentes diluentes, tais como hidrocarbonetos halogenados, em especial, clorobenzeno, tetracloro-etano ou também sulfolano ou dioxano. A hidrólise seguinte realiza-se por aquecimento à ebullição com água, convenientemente. no entanto, com ácido clorídrico ou ácido bromídrico semi-concentrado. Como halogenetos de fósforo interessam, no mencionado processo, tricloreto de fósforo ou tribromoeto de fósforo e como halogenetos de fosforóxi, sobretudo, cloreto de fosforóxi.

Na variante de processo II b), faz-se reagir o cloreto de ácido da fórmula geral IV com o fosfato de trialquilo da fórmula geral V a uma temperatura compreendida entre 20 e 40°C,

Pode trabalhar-se sem dissolvente ou também em presença de dissolventes inertes tais como éter dietílico, tetra-hidrofurano, dioxano ou também hidrocarbonetos halogenados, por exemplo, cloreto de metíleno. O fosfonato de acilo da fórmula geral VI obtido como produto intermediário pode ser isolado ou ser feito reagir directamente sem ser isolado. A reacção seguinte realiza-se em presença de uma base moderada, de preferência, uma amina secundária como, por exemplo, dibutilamina, a uma temperatura compreendida entre 0 e 60°C, de preferência, entre 10 e 30°C.

No caso de R_1 e R_2 em conjunto formarem o radical ftaloílo como grupo de protecção, elimina-se esse radical por hidrazinólise ou por hidrólise ácida. No caso da hidrazinólise, adiciona-se hidrazina no seio de acético ácido ou também de etanol a uma temperatura compreendida

11/12

entre 20 e 80°C. A hidrólise ácida pode realizar-se muito bem por aquecimento à ebulação com ácido clorídrico semi-concentrado. Desta maneira, elimina-se também um grupo acilo - de preferência, o grupo acetilo - utilizado como grupo de proteção.

Na variante de processo II c), empregam-se os álcoois de fórmula geral IX, em geral, sob a forma dos seus sais de metais alcalinos, de preferência, sob a forma do seu sal de sódio. Como dissolvente utiliza-se, de preferência, tolueno, dioxano, tetra-hidrofurano ou também dimetil-formamida.

As reacções realizam-se a uma temperatura compreendida entre 20 e 80°C

No caso do processo III, faz-se reagir o nitrilo da fórmula geral XII com ácido fosfórico a uma temperatura compreendida entre 110 e 180°C. A reacção pode realizar-se sem ou na presença de dissolventes apróticos, como, por exemplo, éter dietilenoglicol-dimetílico ou éter dietilenoglicol-dietílico.

No entanto, pode também fazer-se reagir o nitrilo com um tri-halogeneto de ácido fosfórico, por exemplo, tribrometo de fósforo ou tricloreto de fósforo no seio de um dissolvente inerte como, por exemplo, dioxano ou tetra-hidrofurano, eventualmente com adição de água, a uma temperatura compreendida entre 20 e 80°C.

Os imino-éteres da fórmula geral XII podem fazer-se reagir com fosfitos de dialquilo, de preferência, em presença de quantidades equimolares de sódio no seio de dissolventes inertes como, por exemplo, éter dietílico ou também benzeno, realizando-se as reacções, em geral, à temperatura de refluxo do correspondente dissolvente. Podem fazer-se reagir amidas de ácido da fórmula

geral XII no seio de dissolventes inertes como, por exemplo, hidrocarbonetos halogenados ou de éteres, como, por exemplo, éter dietílico com uma mistura de penta-halogeneto de fósforo/ácido fosfórico ou também de cloreto de oxalilo//fosfato de trialquilo.

Na variante de processo IV a), emprega-se o derivado de ácido difosfônico de fórmula geral XV sob a forma de um sal de sódio ou de potássio. Para esse efeito, faz-se reagir este com sódio, potássio ou com os correspondentes hidretos no seio de um dissolvente inerte como, por exemplo, benzeno, tolueno ou dimetil-formamida, a uma temperatura compreendida entre 0 e 40°C, de preferência, a 25°C. O sal de metal alcalino é feito reagir sem sofrer isolamento com o correspondente halogeneto ou sulfonato. Neste caso, a temperatura fica compreendida entre 20 e 110°C.

Se R_1 e R_2 em conjunto formarem o radical ftaloílo como grupo de proteção, ou R_1 significar um grupo acilo, de preferência, o grupo acetilo, estes radicais são eliminados como se descreveu na variante de processo II b).

Na variante de processo IV b), empregam-se os álcoois da fórmula geral IX sob a forma dos seus sais de metais alcalinos, de preferência, sob a forma de sais de sódio. Neste caso, fazem-se reagir aqueles com sódio ou com cloreto de sódio no seio de um dissolvente inerte, como ienzeno, tolueno, dioxano ou dimetil-formamida, a uma temperatura compreendida entre 0 e 60°C, de preferência, a 25°C. Em geral, o sal de metal alcalino é feito reagir com o correspondente difosfonato da fórmula geral XVI sem sofrer isolamento. A temperatura fica compreendida entre 20 e 80°C.

Na variante de processo IV c), emprega-se o éster de ácido metíleno-difosfônico de fórmula geral



XVIII, sob a forma do seu sal de sódio ou do seu sal de potássio. Neste caso, faz-se reagir com sódio, potássio ou com o correspondente hidreto no seio de um dissolvente inerte, como, por exemplo, benzeno, tolueno ou dimetil-formamida, a uma temperatura compreendida entre 0 e 40°C, de preferência, a 25°C. O sal de metal alcalino é feito reagir com o correspondente halogeneto ou com o correspondente sulfonato sem ser isolado. A temperatura fica compreendida entre 20 e 110°C.

A hidrogenação, no caso do processo IV d), realiza-se em presença de um catalisador de metal nobre, como, por exemplo, paládio sobre carvão ou platina, no seio de um álcool, como metanol ou etanol, como dissolvente, ou também no seio de água. Pode, no entanto, utilizar-se também níquel em meio alcalino. A eliminação do grupo N-acilo pode realizar-se em meio alcalino, no entanto, realiza-se, de preferência, em meio ácido como, por exemplo, ácido clorídrico 6 normal.

Os compostos opticamente activos da fórmula I preparam-se, em geral, partindo de compostos de partida opticamente activos.

Os ácidos amino-oxa-alcano-carboxílicos utilizados na variante de processo II a) são preparados, em geral, procedendo de acordo com o seguinte procedimento:

Faz-se reagir o correspondente amino-álcool, por exemplo, com um éster de ácido halogéno-acético, de maneira a obter-se um éster de um ácido amino-oxa-alcano-carboxílico, que dependendo do comprimento da cadeia e da substituição do átomo de azoto, se pode ciclizar de maneira a obter-se uma oxa-lactama. O éster de ácido carboxílico assim obtido é saponificado em meio ácido ou em meio alcalino de acordo com os métodos correntes. No



caso da formação de anel, abre-se a lactama por aquecimento à ebullição com solução de hidróxido de bário e transforma-se o sal de bário do ácido amino-oxa-alcano-carboxílico no ácido livre por reacção com ácido sulfúrico.

Os amino-álcoois utilizados neste processo bem assim como nas variantes do processo II c) e IV b) são, em geral, conhecidos da literatura ou podem preparar-se facilmente a partir dos correspondentes amino-ácidos ou dos seus ésteres por redução com, por exemplo, alumínio-hidreto de lítio.

Os nitrilos dos ácidos amino-oxa-alcano-carboxílicos ou as suas amidas empregados no processo III podem sintetizar-se a partir dos correspondentes amino-álcoois por reacção com nitrilos do ácido halo-genó-acético ou com amidas do ácido halógeno-acético. A partir do nitrilo assim obtido, pode obter-se o correspondente amino-éter, por exemplo, por reacção com um álcool inferior em presença de cloreto de hidrogenio sob a forma gasosa.

Por reacção entre um amino-alcanol e um halogeneto de fósforo, como, por exemplo, tricloreto de fósforo ou tribrometo de fósforo, ou com um sulfocloreto alifático ou aromático, por exemplo, cloreto de metano-sulfônico ou cloreto de benzeno-sulfônico, obtém-se os compostos de fórmula geral XIV utilizados na variante de processo IV e).

Os compostos da fórmula geral XIX empregados na variante de processo IV b) podem preparar-se, por exemplo, por eliminação de um grupo H-Y, em que Y significa, por exemplo, um átomo de halogénio, de preferência, bromo ou cloro, ou um grupo aciloxi, em especial, o grupo acetoxi ou o grupo propioniloxi.

•
•
•

~~H D~~

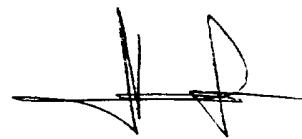
A eliminação pode realizar-se por meio de reacção com bases, como, por exemplo, aminas terciárias, em especial, trietilamina, piridina ou diaza-biciclo-undeceno, no seio de dissolventes inertes, tais como alcoois, éteres (por exemplo, dioxano ou tetra-hidrofuran). Na eliminação do ácido acético ou do ácido propionico, emprega-se, de preferência, o sal de tetra-sódio ou de tetra-potássio do correspondente ácido trifosfónico e realiza-se a eliminação por aquecimento a uma temperatura compreendida entre 180 e 300°C, de preferência, entre 180 e 240°C. A partir do sal de tetra-metal alcalino, pode libertar-se o ácido em seguida, por exemplo, por tratamento com uma resina permutadora de iões (por exemplo, Amberlite IR 120, forma H⁺).

Os compostos de partida acima mencionados podem utilizar-se sob a forma de racematos ou sob a forma de enantiómeros, obtendo-se normalmente os compostos opticamente activos a partir dos correspondentes aminoácidos opticamente activos.

Os ésteres de tetra-alquilo que se obtêm eventualmente na realização do processo podem ser saponificados com obtenção de di-ésteres ou dos tetrácidos livres respectivos. A saponificação com obtenção de di-ésteres realiza-se, em geral, tratando o éster de tetra-alquilo com um halogeneto de metal alcalino, de preferência, iodeto de sódio no seio de um dissolvente apropriado, como, por exemplo, acetona, à temperatura ambiente.

Neste caso, obtém-se o diéster/sal de dissódio simétrico, que pode ser transformado no diéster/diácido, eventualmente, por reacção com um permutador de iões. A saponificação com obtenção dos ácidos difosfónicos livres realiza-se, em geral, por aquecimento à ebulação com ácido clorídrico ou com ácido bromídrico semi-concentrado.

•
•
•



No entanto, pode também realizar-se uma eliminação com halogeneto de trimetil-sililo, de preferência, o brometo ou o iodeto. Pelo contrário, os ácidos difosfónicos livres podem ser transformados de novo nos ésteres de tetra-alquilo por aquecimento à ebulação com ésteres de alquilo do ácido ortometanóico. Os ácidos difosfónicos livres da fórmula geral I podem ser isolados sob a forma de ácidos livres ou sob a forma dos seus respectivos sais alcalinos-mono ou di-alcalinos. Os sais dos metais alcalinos podem, em geral, purificar-se por precipitação no s eio de água/metanol ou de água/acetona.

Como sais farmacologicamente aceitáveis, utilizam-se sobretudo os sais de metais alcalinos ou os sais de amónio, que se preparam de maneira geral, por exemplo, por titulação dos compostos com bases inorgânicas ou orgânicas, como, por exemplo, hidrogenocarbonato de sódio ou hidrogenocarbonato de potássio, lexívias de hidróxido de sódio. lexívias de hidróxido de potássio, amónia aquosa ou aminas, como, por exemplo, trimetilamina ou trietilamina.

As novas substâncias da fórmula I e os seus sais de acordo com a presente invenção podem ser administrados sob a forma líquida ou sob a forma solida por via entérica ou por via parentérica. Neste caso, interessam todas as formas de administração correntes, por exemplo, comprimidos, cápsulas, drageias, xaropes, soluções, suspensões, etc. Como meio veicular para injecções, interessam utilizar, de preferência, água que pode conter os aditivos usuais existentes nas soluções para injecção, tais como agentes estabilizantes, codissolventes e tampões. São aditivos deste tipo, por exemplo, o tampão de tartarato e de citrato, etanol, agentes complexantes (como, por exemplo, ácido etileno-diamino-tetracético e os seus sais não tóxicos), polímeros de elevado peso molecular, como polioxido de etileno líquido). para regular a viscosidade. As substâncias veiculares líquidas para as soluções de injecção devem


ser esterilizadas e são embaladas, de preferencia, em ampolas.

As substâncias veiculares sólidas são, por exemplo, amido, lactose, manite, metil-celulose, talco, ácidos silícicos finamente dispersos, ácidos gordos de elevado peso molecular (como ácido esteárico), gelatina, agar-agar, fosfato de cálcio, estearato de magnésio, gorduras de origem animal e vegetal, polímeros de elevado peso molecular (como polietilenoglicóis); as composições farmaceuticas apropriadas para a administração por via oral podem conter substâncias apaladantes e adoçantes, caso de pretenda.

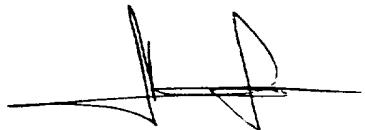
A dosagem a utilizar pode depender de diversos factores, tais como modo de administração, espécie, idade e/ou estado individual. As doses diárias a administrar ficam compreendidas entre cerca de 0,1 e 100 mg /paciente humano, de preferência, 1 a 20 mg/paciente humano e podem ser administradas por uma só vez ou distribuidas por várias vezes durante o dia.

Os compostos preferidos de acordo com a presente invenção são além dos compostos mencionados nos exemplos e os compostos que podem ser derivados por combinação de todas as significações mencionadas nas reivindicações, os seguintes difosfonatos, assim como os seus sais de sódio ou ésteres de metilo, etilo e isopropilo:

ácido 5-N,N-dimetilamino-3-oxa-pentano-1-hidroxi-1,1-difosfónico;

ácido 5-N-metil-N-propilamino-3-oxa-pentano-1-hidroxi-1,1-difosfónico;

ácido 5-N-metil-N-monilamino-3-oxa-pentano-1-hidroxi-1,1-difosfónico;



ácido 5-N-benzilamino-3-oxa-pentano-1-hidroxi-1,1-difosfónico;

ácido 5-N-isobutil-N-metilamino-3-oxa-pentano-1-hidroxi-1,1-difosfónico;

ácido 5-N-metilil-N-metilamino-3-oxa-pentano-1-hidroxi-1,1-difosfónico;

ácido 5-N-(2-metoxi-etil)-N-metilamino-3-oxo-pentano-1-hidroxi-1,1-difosfónico;

ácido 5-N-(2-hidroxi-etil)-N-metilamino-3-oxa-pentano-1-hidroxi-1,1-difosfónico;

ácido 5-N-(2-metil-mercaptopo-etyl)-N-metilamino-3-oxa-pentano-1-hidroxi-1,1-difosfónico;

ácido 5-N-(4-metil-benzil)-amino-3-oxa-pentano-1-hidroxi-1,1-difosfónico;

ácido 5-N-(2-clorobenzil)-amino-3-oxa-pentano-1-hidroxi-1,1-difosfónico;

ácido 5-N-ciclo-hexil-N-metilamino-3-oxa-pentano-1-hidroxi-1,1-difosfónico;

ácido 5-amino-7-metil-3-oxa-octano-1-hidroxi-1,1-difosfónico;

ácido 5-amino-6-fenil-3-oxa-hexano-1-hidroxi-1,1-difosfónico;

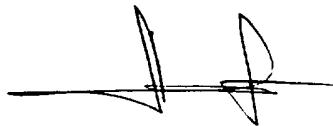
ácido 5-amino-6-(3-indolil)-3-oxa-hexano-1-hidroxi-1,1-difosfónico;

ácido 5-amino-6-(4-imidazolil)-3-oxa-hexano-1-hidroxi-1,1-difosfónico;

ácido 5-amino-6-hidroxi-3-oxa-hexano-1-hidroxi-1,1-difosfónico;

ácido 5-amino-7-metil-mercaptopo-3-oxa-heptano-1-hidroxi-1,1-difosfónico;

ácido 5-N-metil-N-propilamino-3-oxa-hexano-1-hidroxi-1,1-difosfónico;



ácido 5-N-metil-N-pentalimino-3-oxa-hexano-1-hidroxi-1,1-difosfónico;

ácido 5-N-alil-N-metilamino-3-oxa-hexano-1-hidroxi-1,1-difosfónico;

ácido 5-amino-6-(4-hidroxi-fenil)-3-oxa-hexano-1-hidroxi-1,1-difosfónico;

ácido 5-amino-4,4-dimetil-3-oxa-pentano-1-hidroxi-1,1-difosfónico;

ácido 5-amino-4-fenil-3-oxa-pentanol-1-hidroxi-1,1-difosfónico;

ácido 5-amino-2-metil-3-oxa-pentanol-1-hidroxi-1,1-difosfónico;

ácido 5-amino-2,2-dimetil-3-oxa-pentano-1-hidroxi-1,1-difosfónico;

ácido 5-amino-2-fenil-3-oxa-pentano-1-hidroxi-1,1-difosfónico;

ácido 5-(1-pirrolidinil)-3-oxa-pentano-1-hidroxi-1,1-difosfónico;

ácido 5-(1-piperidinil)-3-oxa-pentano-1-hidroxi-1,1-difosfónico;

ácido 5-(3-hidroxi-1-pirrolidinil)-3-oxa-pentano-1-hidroxi-1,1-difosfónico;

ácido 5-(3,4-dimetóxi-1-pirrolidinil)-3-oxa-pentano-1-hidroxi-1,1-difosfónico;

ácido 5-(2,3-di-hidro-iso-indolin-1-il)-3-oxa-pentano-1-hidroxi-1,1-difosfónico;

ácido 5-(octa-hidro-iso-indolin-1-il)-3-oxa-pentano-1-hidroxi-1,1-difosfónico;

ácido 5-(deca-hidro-quinolin-1-il)-3-oxa-pentano-1-hidroxi-1,1-difosfónico;

ácido 5-(1-piperazinil)-3-oxa-pentano-1-hidroxi-1,1-difosfónico;

J D

ácido 5-(4-metil-1-piperazinil)-3-oxa-pentano-1-hidroxi-1,1-difosfónico;

ácido 5-(4-tia-morfolinil)-3-oxa-pentano-1-hidroxi-1,1-difosfónico;

ácido 5-(4-hidroxi-1-piperidinil)-3-oxa-hexano-1-hidroxi-1,1-difosfónico;

ácido S-4-(2-pirrolidinil)-3-oxa-butano-1-hidroxi-1,1-difosfónico;

ácido 4-(2-piperidinil)-3-oxa-butano-1-hidroxi-1,1-difosfónico;

ácido 4-(1-metil-2-piperidinil)-3-oxa-butano-1-hidroxi-1,1-difosfónico;

ácido 5-(1-metil-2-piperidinil)-3-oxa-pentano-1-hidroxi-1,1-difosfónico;

ácido 4-(octa-hidro-indolin-2-il)-3-oxa-butano-1-hidroxi-1,1-difosfónico;

ácido 4-(1-etil-2-pirrolidinil)-3-oxa-butano-1-hidroxi-1,1-difosfónico;

ácido 3-(3-pirrolidinil)-3-oxa-propan-1-hidroxi-1,1-difosfónico;

ácido 5-amino-5,5-butileno-3-oxa-pentano-1-hidroxi-1,1-difosfónico;

ácido 5-N,N-dimetilamino-5,5-pentileno-3-oxa-pentano-1-hidroxi-1,1-difosfónico;

ácido 4-(2-amino-ciclo-hexil)-3-oxa-butanol-1-hidroxi-1,1-difosfónico;

ácido 3-(2-amino-ciclopentil)-3-oxa-propano-1-hidroxi-1,1-difosfónico;

ácido 4-(2-amino-ciclopentil)-3-oxa-butano-1-hidroxi-1,1-difosfónico;

ácido 4-(2-N,N-dimetilamino-ciclo-hexil)-3-oxa-butanol-1-hidroxi-difosfónico;



ácido 5-amino-4,4-butileno-3-oxa-pentano-1-hidroxi-1,1-difosfónico;

ácido 6-amino-2,2-butileno-3-oxa-hexano-1-hidroxi-1,1-difosfónico;

ácido 5-N,N-dimetilamino-2,2-pentileno-3-oxa-pentano-1-hidroxi-1,1-difosfónico;

ácido 1,5-diamino-3-oxa-pentano-1,1-difosfónico;

ácido 5-amino-1-N,N-dimetilamino-3-oxa-hexano-1,1-difosfónico;

ácido 5-amino-3-oxa-hexano-1,1-difosfónico;

ácido R-5-amino-3-oxa-hexano-1,1-difosfónico;

ácido S-5-amino-3-oxa-hexano-1,1-difosfónico;

ácido 5-N,N-dimetilamino-3-oxa-pentano-1,1-difosfónico;

ácido R-5-amino-7-metil-3-oxa-acetano-1-hidroxi-1,1-difosfónico;

ácido R-5-amino-6-fenil-3-oxa-hexano-1-hidroxi-1,1-difosfónico;

ácido S-5-amino-6-fenil-3-oxa-hexano-1-hidroxi-1,1-difosfónico;

ácido R-5-amino-6-(3-indolil)-3-oxa-hexano-1-hidroxi-1,1-difosfónico;

ácido S-5-amino-6-(3-indolil)-3-oxa-hexano-1-hidróxi-1,1-difosfónico;

ácido R-5-amino-6-(4-imidazolil)-3-oxa-hexano-1-hidroxi-1,1-difosfónico;

ácido S-5-amino-6-(4-imidazolil)-3-oxa-hexano-1-hidroxi-1,1-difosfónico;

ácido R-5-amino-1,6-di-hidroxi-3-oxa-hexano-1,1-difosfónico;

ácido S-5-amino-1,6-di-hidroxi-3-oxa-hexano-1,1-difosfónico;

•

•

[Handwritten signature]

ácido R-5-amino-7-metil-mercaptopropano-3-oxa-heptano-1-hidroxi-1,1-difosfónico;

ácido S-5-amino-7-metil-mercaptopropano-3-oxa-heptano-1-hidroxi-1,1-difosfónico;

ácido R-5-N-metil-N-propilamino-3-oxa-hexano-1-hidroxi-1,1-difosfónico;

ácido S-5-N-metil-N-propilamino-3-oxa-hexano-1-hidroxi-1,1-difosfónico;

ácido R-5-N-metil-N-pentilamino-3-oxa-hexano-1-hidroxi-1,1-difosfónico;

ácido S-5-N-metil-N-pentilamino-3-oxa-hexano-1-hidroxi-1,1-difosfónico;

ácido R-5-N-alil-N-metilamino-3-oxa-hexano-1-hidroxi-1,1-difosfónico;

ácido S-5-N-alil-N-metilamino-3-oxa-hexano-1-hidroxi-1,1-difosfónico;

ácido R-5-amino-6-(4-hidroxi-fenil)-3-oxa-hexano-1-hidroxi-1,1-difosfónico;

ácido S-5-amino-6-(4-hidroxi-fenil)-3-oxa-hexano-1-hidroxi-1,1-difosfónico;

ácido R-5-amino-4-fenil-3-oxa-pentano-1-hidroxi-1,1-difosfónico;

ácido S-5-amino-4-fenil-3-oxa-pentano-1-hidroxi-1,1-difosfónico;

ácido R-5-amino-2-metil-3-oxa-pentano-1-hidroxi-1,1-difosfónico;

ácido S-5-amino-2-metil-3-oxa-heptano-1-hidroxi-1,1-difosfónico;

ácido R-5-amino-2-fenil-3-oxa-pentano-1-hidroxi-1,1-difosfónico;

ácido S-5-amino-3-fenil-3-oxa-pentano-1-hidroxi-1,1-difosfónico;

[Handwritten signature]
ácido 5-amino-2-metil-3-oxa-hexano-1-hidroxi-1,1-difosfônico;

ácido 6-amino-3-oxa-heptano-1-hidroxi-1,1-difosfônico;

ácido 6-amino-5-metil-3-oxa-hexano-1-hidroxi-1,1-difosfônico; e

ácido 6-amino-4-metil-3-oxa-hexano-1-hidroxi-1,1-difosfônico.

Os Exemplos seguintes referem-se a algumas das variantes do processo que podem ser utilizadas para a síntese dos compostos de acordo com a presente invenção. No entanto, eles não devem ser considerados como representando uma limitação do objecto da presente invenção.

Os compostos obtêm-se, regra geral, sob a forma de produtos sólidos de elevado ponto de ebulição (sal de mono-sódio ou sal de di-sódio), sendo a sua estrutura confirmada por espectroscopia de ressonância magnética nuclear protónica, de ressonância magnética nuclear de fósforo e, eventualmente, ressonância magnética nuclear de ^{13}C . A pureza das substâncias foi determinada por meio da análise da C, H, N, P, S. Na, assim como por electroforese em camada fina (celulose, tampão de oxalato de pH = 4,0). Para a caracterização dos compostos individuais, utilizaram-se os valores de M_{rel} (=mobilidade relativa) em relação a pirofosfato ($M_{\text{rel}} = 1$).

EXEMPLOS

Exemplo 1

Ácido R,S-5-amino-3-oxa-hexano-1-hidroxi-1,1-difosfônico

Funde-se 0,67 grama (5 mmoles) de ácido R,S-5-amino-3-oxa-hexânico com 0,82 grama (10 mmoles) de ácido fosfórico a 100°C. Retira-se o báño de óleo,



adiciona-se gota a gota 1 ml (11 mmoles) de tricloreto de fósforo e aquece-se durante mais vinte e quatro horas a 100°C de temperatura exterior. Depois de se arrefecer, mistura-se com 10 ml de água, aquece-se a refluxo durante quarenta e cinco minutos, separa-se por filtração sob sucção, concentra-se o filtrado até metade do seu volume, regula-se a solução a pH = 5 com lexitívia de hidróxido de sódio 10 N, mistura-se com 20 ml de metanol e arrefece-se a solução em banho de gelo. O precipitado que se forma é separado por filtração sob sucção, lavado com metanol e seco. O resíduo é dissolvido num pequeno volume de água e purificado numa coluna com permutador de íões (35 gramas de resina de Amberlite-IR 120, forma H⁺). Obtem-se 0,49 grama = 34% do composto pretendido que contém 0,5 mole de água de cristalização.

Ponto de fusão : 240 - 260°C; M_{rel} : 0,40.

O ácido R,S-5-amino-3-oxa-hexanóico utilizado como material de partida foi preparado procedendo de acordo com a seguinte maneira de proceder:

Aquece-se com hidróxido de bário R,S-5-metil-morfolino-3-ona (ponto de fusão : 62 - 64°C) e, a partir do sal de bário prepara-se o ácido livre por reacção com ácido sulfúrico a pH = 5 (ponto de fusão : 190 - 193°C).

Procedendo de maneira análoga, obtém-se, mediante reacção de ácido fosfórico e tricloreto de fósforo com

- a) ácido R,S-5-N,N-dimetilamino-3-oxa-hexanóico (ponto de fusão : 108 - 110°C) (preparado por metilação redutora de ácido R,S-5-amino-3-oxa-hexanóico por meio de ácido fórmico/aldeído fórmico) ácido R,S-5-N,N-dimetilamino-3-oxa-hexano-1-hidróxi-1,1-difosfónico, sob a forma de ácido livre com 1

(Handwritten signature)

mole de água, com um rendimento de 36%;

ponto de fusão : cerca de 270°C ; M_{rel} : 0,40

Exemplo 2

Procedendo de maneira análoga à que se descreveu no Exemplo 1, obtém-se, por utilização de

- a) ácido 5-amino-3-oxa-pantanóico (ponto de fusão: $188 - 190^{\circ}\text{C}$), o ácido 5-amino-3-oxa-pentanol-1-hidróxi-1,1-difosfónico, com o mole de água com rendimento de 31%;
ponto de fusão : $225 - 260^{\circ}\text{C}$, M_{rel} : 0,30;
- b) ácido 6-(N-acetilamino)-3-oxa-hexanóico (óleo); o ácido 6-amino-3-oxa-hexano-1-hidróxi-1,1-difosfónico com um mole de água, com o rendimento de 23%;
ponto de fusão : $125 - 130^{\circ}\text{C}$; M_{rel} : 0,30;
- c) ácido 5-N-metilamino-3-oxa-pantanóico (ponto de fusão : $242 - 245^{\circ}\text{C}$), o ácido 5-N-metilamino-3-oxa-pentano-1-hidroxí-1,1-difosfónico com 1 mole de água, com rendimento de 28%;
ponto de fusão : $155 - 160^{\circ}\text{C}$; M_{rel} : 0,35;
- d) cloridrato de ácido 6-N,N-dimetilamino-3-oxa-hexanóico (óleo), o ácido 6-N,N-dimetilamino-3-oxa-hexano-1-hidroxí-1,1-difosfónico com uma molécula de água, com rendimento de 22%;
ponto de fusão : $115 - 120^{\circ}\text{C}$; M_{rel} : 0,30;
- e) ácido R-5-amino-3-oxa-haxanóico (ponto de fusão : $182 - 185^{\circ}\text{C}$; $[\alpha]_D^{20} : -30,5^{\circ}$, $c = 1,5$ em água), o ácido R-5-amino-3-oxa-hexano-1-hidroxí-1,1-difosfónico com 1 mole de água, com rendimento de 30%;

V *D*

ponto de fusão : 118 - 123°C; $\text{[}\alpha\text{]}_D^{20}$: -22,6°, c = 0,8 em água; M_{rel} : 0,30;

- f) ácido S-5-amino-3-oxa-hexanóico (ponto de fusão : 180 - 182°C; $\text{[}\alpha\text{]}_D^{20}$: -28,5°, c = 1,4 em água), o ácido S-5-amino-3-oxa-hexano-1-hidróxi-1,1-difosfônico com 1 mole de água, com rendimento de 34%; ponto de fusão : 115 - 120°C; $\text{[}\alpha\text{]}_D^{20}$: +21,2°, c = 0,8 em água; M_{rel} : 0,30;
- g) ácido 5-amino-6-metil-3-oxa-heptanóico (óleo), o ácido 5-amino-6-metil-3-oxa-heptano-1-hidroxi-1,1-difosfônico com 1 mole de água, com um rendimento de 22%; ponto de fusão : 135 - 140°C; M_{rel} : 0,35;
- h) ácido S-5-amino-6-metil-3-oxa-heptanóico (ponto de fusão : 140 - 145°C; $\text{[}\alpha\text{]}_D^{20}$: +23,9°, c = 1 em água), o ácido S-5-amino-6-metil-3-oxa-heptano-1-hidróxi-1,1-difosfônico com 1 mole de água com um rendimento de 27%; ponto de fusão : 245 - 250°C; $\text{[}\alpha\text{]}_D^{20}$: +19,3°, c = 1,0 em água; M_{rel} : 0,30;
- i) ácido R-5-amino-6-metil-3-oxa-heptanóico (ponto de fusão : 143 - 147°C; $\text{[}\alpha\text{]}_D^{20}$: -24,3°, c = 1,1 em água), o ácido R-5-amino-6-metil-3-oxa-heptano-1-hidroxi-1,1-difosfônico com 1 mole de água com um rendimento de 26%; ponto de fusão : 245 - 250°C, $\text{[}\alpha\text{]}_D^{20}$: -18,9°, c = 1,0 em água; M_{rel} : 0,30;
- j) ácido S-5-amino-7-metil-3-oxa-octanóico (ponto de fusão 148 - 150°C; $\text{[}\alpha\text{]}_D^{20}$: +17,7°, c = 1,2 em água), o ácido S-5-amino-7-metil-3-oxa-octano-1-hidroxi-1,1-difosfônico com 1 mole de

100

água, com um rendimento de 31%;

ponto de fusão : 250 - 255°C; $\Delta \alpha_D^{20}$: +14,8°, c = 1,2 em água; M_{rel} : 0,30;

- k) ácido 5-amino-5-metil-3-oxa-hexanóico (ponto de fusão 243 - 245°C), o ácido 5-amino-5-metil-3-oxa-hexano-1-hidroxi-1,1-difosfônico com 1 mole de água com um rendimento de 27%;
ponto de fusão : 155 - 160°C; M_{rel} : 0,40;
- l) ácido 5-amino-4-metil-3-oxa-pentanóico (ponto de fusão : 213 - 215°C), o ácido 5-amino-4-metil-3-oxa-pentano-1-hidroxi-1,1-difosfônico com uma mole de água, com o rendimento de 33%;
ponto de fusão : 145 - 150°C; M_{rel} : 0,30;
- m) cloridrato do ácido 5-(4-morfolinil)-3-oxa-pentanóico (óleo), o ácido 1-hidroxi-5-(4-morfolinil)-3-oxa-pentano-1,1-difosfônico com 1 mole de água, com um rendimento de 28%;
ponto de fusão : 135 - 140°C; M_{rel} : 0,35;
- n) ácido 3-(N-acetyl-3-piperidinil)-3-oxa-propiónico (óleo), o. ácido 1-hidroxi-(3-piperidinil)-3-oxa-propano-1,1-difosfônico com 1 mole de água, com um rendimento de 15%;
ponto de fusão : 185 - 190°C; M_{rel} : 0,30;
- o) ácido 3-(2-amino-ciclo-hexil)-3-oxa-propiónico (ponto de fusão 218 - 220°C), o ácido 3-(2-amino-ciclo-hexil)-3-oxa-propano-1-hidroxi-1,1-difosfônico com 1 mole de água, com rendimento de 19%;
ponto de fusão : 215 - 220°C; M_{rel} : 0,25;

- J P
- p) ácido 5-amino-4,4-pentileno-3-oxa-pentanóico (ponto de fusão 203 - 205°C), o ácido 5-amino-4,4-pentileno-3-oxa-pentanol-1-hidroxi-1,1-difosfônico com 1 mole de água, com rendimento de 29%; ponto de fusão : 235 - 240°C; M_{rel} : 0,30;
- q) ácido S-4-(2-pirrolidinil)-3-oxa-butírico (ponto de fusão : 152 - 155°C α_D^{20} : +20,3°, c = 1,3 em água), o ácido S-1-hidroxi-4-(2-pirrolidinil)-3-oxa-butano-1,1-difosfônico com 1 mole de água com rendimento de 26%; Ponto de fusão : 120 - 125°C; α_D^{20} : +18,0°, c = 0,9 em água; M_{rel} : 0,30;
- r) ácido R-5-amino-4-metil-3-oxa-pentanóico (ponto de fusão : 210 - 212°C; α_D^{20} : -97,0°, c = 1 em água), o ácido R-5-amino-4-metil-3-oxa-pentano-1-hidróxi-1,1-difosfônico com 1 mole de água, com o rendimento de 23%; ponto de fusão : 140 - 145°C; α_D^{20} : 22,5°, c = 1 em água; M_{rel} : 0,30;
- s) ácido S-5-amino-4-metil-3-oxa-pentanóico (ponto de fusão : 212 - 214°C; α_D^{20} : +97,8°, c = 1 em água), o ácido S-5-amino-4-metil-3-oxa-pentano-1-hidroxi-1,1-difosfônico com 1 mole de água, com rendimento de 15%; ponto de fusão : 145 - 150°C; α_D^{20} : +22,9°, c = 1 em água; M_{rel} : 0,30;
- t) ácido 4-(2-piperidinil)-3-oxa-butírico (ponto de fusão : 158 - 160°C), o ácido 1-hidroxi-4-(2-piperidinil)-3-oxa-butano-1,1-difosfônico com 1 mole de água, com rendimento de 24%; ponto de fusão : 175 - 180°C; M_{rel} : 0,30.

JF

O ácido 5-amino-3-oxa-pentanóico empregado no Exemplo 2 prepara-se procedendo de acordo com a seguinte maneira de proceder.

Em presença de hidreto de sódio, faz-se reagir etanolamina com cloro-metanoato de etilo, de maneira a obter-se morfolin-3-ona (ponto de fusão : 100 - 102°C) e obtem-se o ácido pretendido por aquecimento com hidróxido de bário e subsequente tratamento com ácido sulfúrico.

Procedendo de maneira igual à que se descreveu, preparam-se os seguintes produtos intermediários indicados na Tabela e depois fizeram-se reagir:

TABELA

Exemplo Número	Morfolina	Ponto de fusão (°C)	$\text{[}\text{ } \text{]D}^{20}$ em metanol
2 c	N-Metil-morfolin-3-ona	óleo	-
2 e	R-5-Metil-morfolin-3-ona	60-62	-3,7°
2 f	S-5-Metil-morfolin-3-ona	59-61	+3,1°
2 g	5-Isopropil-morfolin-3-ona	86-88	-
2 h	S-5-Isopropil-morfolin-3-ona	86-88	+3,9°
2 i	R-5-Isobutil-morfolin-3-ona	87-89	-4,3°
2 j	S-5-Isobutil-morfolin-3-ona	70-72	-4°
2 k	5,5-Dimetil-morfolin-3-ona	133-35	-
2 l	6-Metil-morfolin-3-ona	96-98	-

TABELA (cont.)

Exemplo Número	Morfolina	Ponto de fusão (°C)	$\Delta \alpha_D^{20}$ em metanol
2 o	2-Oxa-5-aza-biciclo[4.4.0]decan-4-ona	174-76	-
2 p	1-Oxa-4-aza-bicicloespiro-[5.5]undecan-3-ona	93-95	-
2 q	S-3-Oxa-6-aza-biciclo[4.3.0]nonan-5-ona	64-66	-
2 r	R-6-Metil-morfolin-3-ona	96-98	-134,1°
2 s	S-6-Metil-morfolin-3-ona	95-97	+131,1°
2 t	3-Oxa-6-aza-biciclo[4.4.0]decan-5-ona	Óleo	-

No caso dos Exemplos 2 b) e 2 n) os amino-álcoois de partida foram primeiro acetilados no átomo de azoto, em seguida feitos reagir com bromo-acetato de etilo em presença de hidreto de sódio, com obtenção dos correspondentes ésteres de ácido alcoxi-acético de etilo e, em seguida, saponificou-se com lexívia de hidróxido de sódio. Todos os produtos intermediários tinham a forma de óleo.

No caso dos Exemplos 2 d) e 2 m), fizaram-se reagir os amino-álcoois terciários na presença de hidreto de sódio com bromo-acetato de etilo (2 m) ou com sal de sódio do ácido cloro-acético (2 d); no primeiro caso,

H D

esterificou-se com metanol/ácido sulfúrico, de maneira a obter-se o correspondente éster de etilo e em ambos os casos saponificou-se em seguida com ácido clóridrico 2 N. Também nestes casos todos os produtos intermediários tinham a forma de óleo.

Exemplo 3

Ácido 5-amino-3-oxa-pentano-1,1-difosfônico

A 144 mg (6 mmoles) de hidreto de sódio em 5 ml de tolueno absoluto adicionam-se gota a gota 1,73 gramas (6 mmoles) de éster de tetra-etilo do ácido metano-difosfônico. Depois de terminada a libertação de hidrogênio, agita-se durante ainda mais trinta minutos e, em seguida, adicionam-se gota a gota 1,7 gramas (6 mmoles) de N-(2-bromo-metóxi-etyl)-ftalimida (ponto de fusão: 83 - 85°C). Agita-se à temperatura ambiente durante vinte e quatro horas, mistura-se com água, regula-se a fase aquosa a pH = 5 com ácido clóridrico 2 N, separa-se a fase orgânica, seca-se e concentra-se até à secura. Purifica-se o resíduo em 250 gramas de gel de sílica (agente eluente : cloreto de metíleno/metanol, proporção em volume : 4/1) e obtém-se 0,35 grama = = 12% do éster de tetra-etilo do ácido 5-ftalimido-3-oxa-pentano-1,1-difosfônico, sob a forma de uma substância oleosa.

O éster é em seguida aquecido à ebulição sob refluxo com 10 ml de ácido clóridrico 6 normal durante doze horas; depois de se arrefecer, separa-se por filtração sob succção o ácido ftálico que precipitou, trata-se o filtrado com carvão, filtra-se e concentra-se até à secura. Retoma-se o resíduo em água, regula-se a solução a pH = 5 com lexívia de hidróxido de sódio e, sob arrefecimento com gelo, mistura-se com um grande excesso de metanol. Separa-se o precipitado por filtração sob succção e seca-se. Obtém-se 0,125 grama = 7,2% do composto pretendido sob a

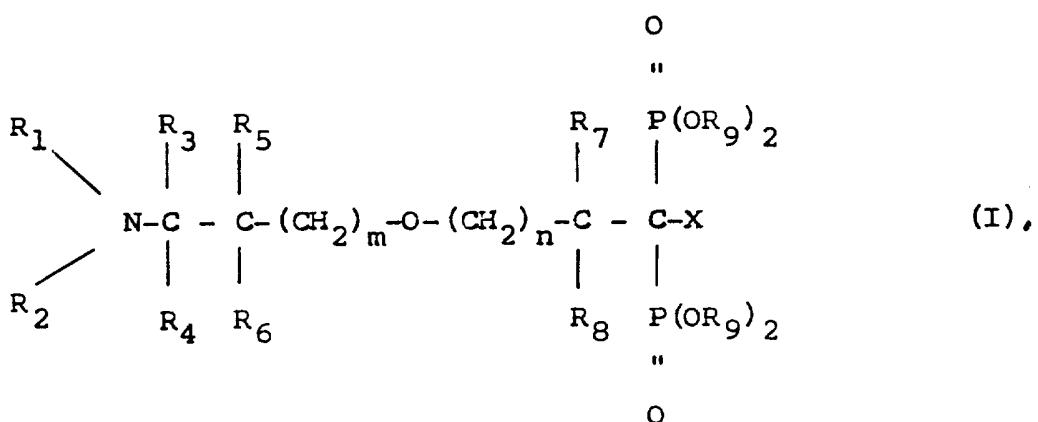
[Handwritten signature]
forma do sal de mono-sódio com um mole de água,

ponto de fusão : > 300°C; M_{rel} : 0,30.

REIVINDICAÇÕES

- 1a -

Processo para a preparação de derivados de ácido difosfónico da fórmula geral (I)



na qual

R₁ e R₂, independentemente um do outro, significam um átomo de hidrogénio, um radical alquilo de cadeia linear ou ramificada, saturada ou não saturado com 1 - 9 átomos de carbono que eventualmente pode ser substituído por hidroxi, alcoxi em C₁-C₅ ou alquiltio em C₁-C₅, um anel de fenilo ou de cicloalquilo em C₅-C₇, em que o anel de fenilo pode eventualmente ser substituído por alquilo em C₁-C₅, alcoxi em C₁-C₅, hidroxi ou halogénio, um radical cicloalquilo em C₅-C₇ ou o radical fenilo:

R₃ significa um átomo de hidrogénio ou um radical alquilo inferior de cadeia linear ou ramificada em C₁-C₅ que eventualmente pode ser substituído por hidroxi, alcoxi em C₁-C₅, alquiltio em C₁-C₅, mercapto, fenilo, 3-indolilo ou 4-imidazolil ou fenilo eventualmente substituído por

hidroxi ou alcoxi em C_1-C_5 ;

R_4 , R_6 , R_8 e R_9 , respectivamente e independentemente uns dos outros, significam hidrogénio ou alquilo em C_1-C_5 ;

R_5 e R_7 , respectivamente e independentemente um do outro, significam um átomo de hidrogénio ou um radical alquilo ou fenilo eventualmente substituído por hidroxi ou alcoxi em C_1-C_5 ;

x significa um átomo de hidrogénio ou um grupo OH ou $-NR_{10}R_{11}$, em que R_{10} e R_{11} respectivamente e independentemente um do outro devem ser um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo em C_1-C_5 , e m e n significam 0 ou 1, em que

R_1 e R_2 , em conjunto com o átomo de azoto a que se encontram ligados, podem formar um sistema de anel monocíclico ou bicíclico com 4 - 9 átomos de carbono que é parcial ou completamente hidrogenado e eventualmente pode ser substituído por hidroxi, alquilo em C_1-C_5 ou alcoxi em C_1-C_5 e/ou, no caso de ser um monociclo, pode ser interrompido por um átomo de oxigénio, azoto ou enxofre,

R_1 e R_3 , em conjunto com o átomo de carbono ou de azoto, a que encontram ligados, podem formar um anel pentagonal ou hexagonal que eventualmente pode ser condensado com outro anel hexagonal,

R_1 e R_5 , em conjunto com o átomo de carbono ou de azoto, a que se encontram ligados, assim como o átomo de carbono que fica entre eles, podem formar um anel pentagonal ou hexagonal,

R_3 e R_4 , em conjunto com o átomo de carbono, a que se encontram ligados, podem formar um anel pentagonal ou hexagonal,

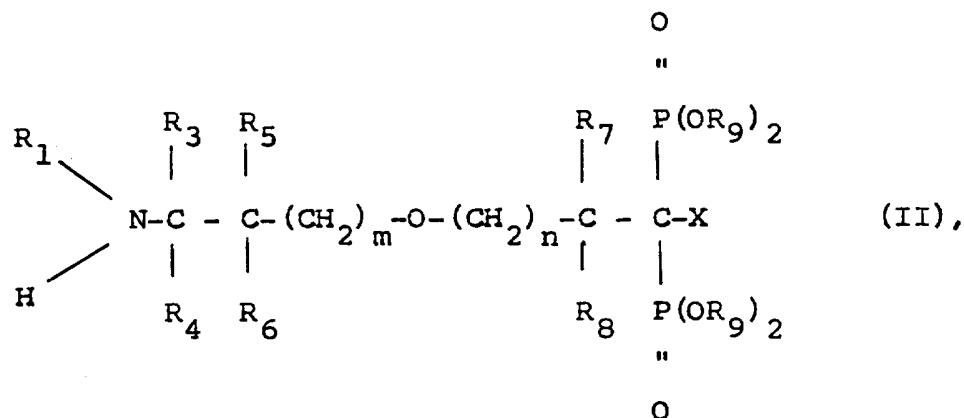
R_4 e R_6 em conjunto com os átomos de carbono a que se encontram ligados, podem formar um anel pentagonal ou hexagonal,

R_5 e R_6 , em conjunto com o átomo de carbono, a que se encontram ligados, podem formar um anel pentagonal ou hexagonal,

R_7 e R_8 , em conjunto com o átomo de carbono a que se encontram ligados, podem formar um anel pentagonal ou hexagonal, assim como dos seus sais farmacologicamente aceitáveis e isó-

V D
meros ópticos, caracterizado pelo facto de

- I. se monoalquilar ou dialquilar um composto da fórmula geral II

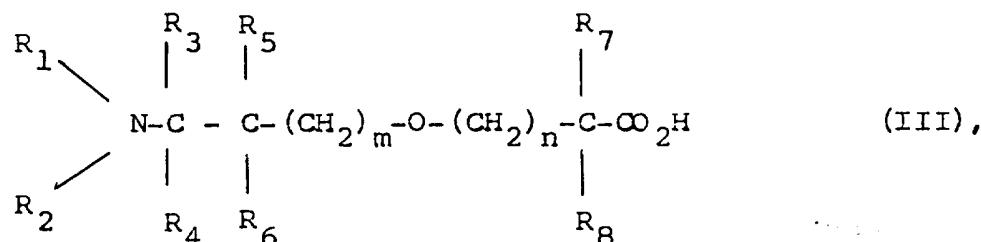


na qual

R_1 , R_3-R_9 , X , m e n tem as significações acima mencionadas e eventualmente se saponificam os tetra-ésteres assim obtidos de forma a preparar-se diésteres ou sais da fórmula geral I, ou

- II. no caso de, na fórmula geral I, X significar OH ,

- a) se fazer reagir um ácido carboxílico da fórmula geral (III)

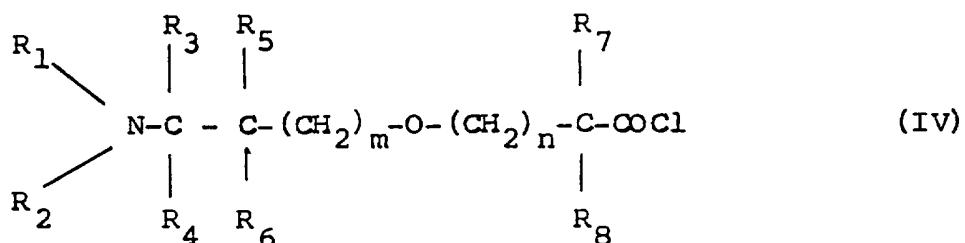


na qual

R_1-R_8 , m e n tem as significações acima referidas, com uma mistura de ácido fosforoso ou de ácido fos-

~~11~~
fórico com um halogeneto de fósforo ou halogeneto de fosforoxi e em seguida se saponificar para se obter ácido difosfónico livre, ou

- b) se fazer reagir um cloreto de ácido carboxílico da fórmula (IV)



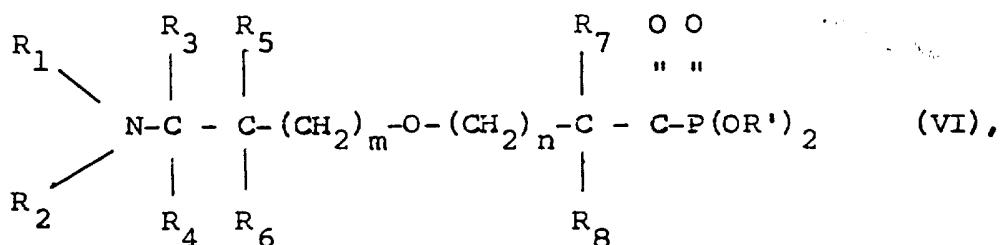
na qual

R_1, R_3, m e n tem as saponificações acima citadas e na qual R_1 pode também significar um grupo acilo ou em conjunto com R_2 pode representar o radical ftaloílo também como grupo de proteção com um fosfito de trialquilo da fórmula geral (V)



na qual

R' significa radicais alquilo com 1-4 átomos de carbono, de preferência, metilo, etilo, isopropilo e isobutilo, de maneira a obter-se um fosfonato de acilo da fórmula geral (VI)



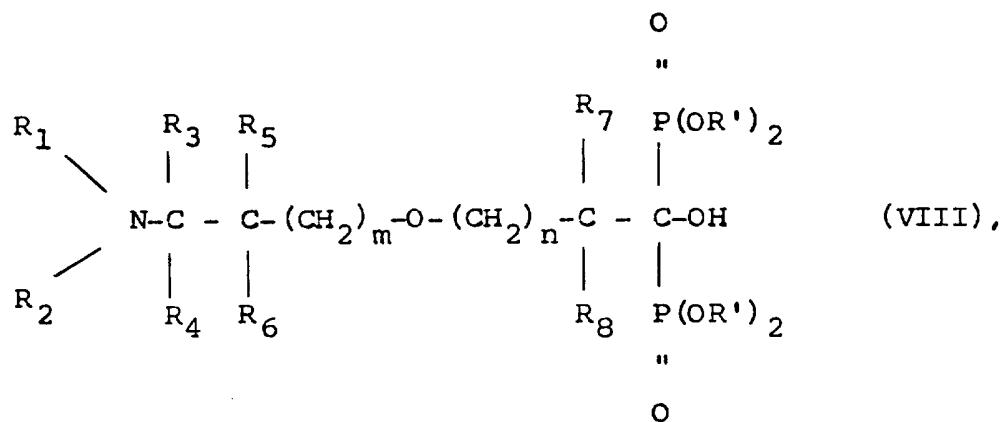
~~11/10/82~~

na qual

R_1-R_8 , m , n e R' tem as significações acima referidas e R_1 pode também significar um grupo acilo ou com R_2 formar também o radical ftaloílo, em seguida, com um fosfito de dialquilo da fórmula geral (VII)



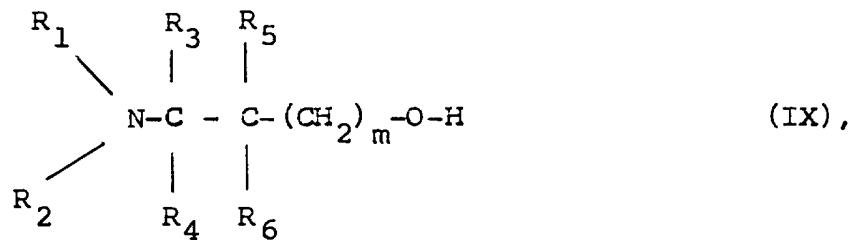
na qual R' tem as significações acima mencionadas, de maneira a obter-se um difosfonato da fórmula geral (VIII)



na qual

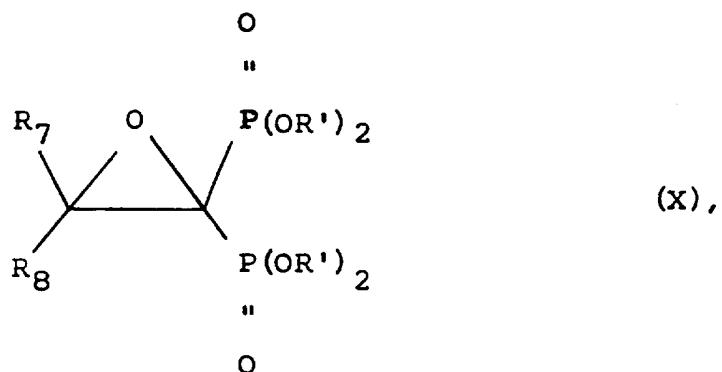
R_1-R_8 , m , n e R' tem as significações acima citadas e R_1 pode também significar um grupo acilo ou, em conjunto com R_2 , também o radical ftaloílo e eventualmente se eliminar o grupo ftaloílo por hidrazinólise e se saponificarem os tetra-ésteres assim obtidos de modo a obter-se os diésteres ou ácidos da fórmula geral (I), eliminando-se nestas condições simultaneamente o grupo acilo ou ftaloílo utilizado como grupo de proteção, ou

- c) no caso de n ser igual a zero, se fazer reagir um composto da fórmula geral (IX)



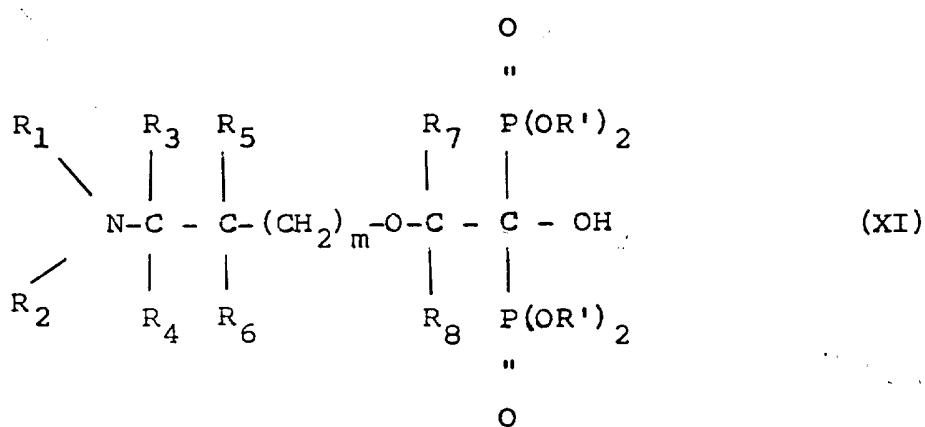
na qual

R_1-R_6 e m tem as significações acima referidas, com um epóxido da fórmula geral (x),



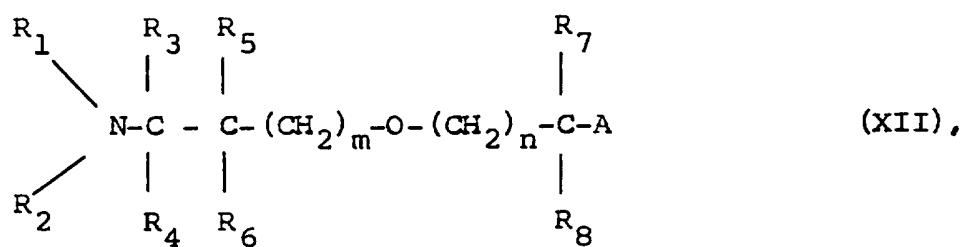
na qual

R_7 , R_8 e R' tem as significações acima cidadas e, caso se pretenda, se saponificar o derivado de ácido difosfónico da fórmula geral (XI) assim obtido



de maneira a obter-se o correspondente diéster ou ácido, ou

III. no caso de, na fórmula geral (I), X significar o grupo $-\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$, se fazer reagir um derivado de ácido carboxílico da fórmula geral (XII)



na qual

R_1-R_8 , m e n tem as significações acima indicadas e A significa um grupo nitrilo, iminoéter ou $-\text{CONR}_{10}R_{11}$, em que R_{10} e R_{11} tem as significações acima referidas, com um composto de fósforo da fórmula geral (XIII)

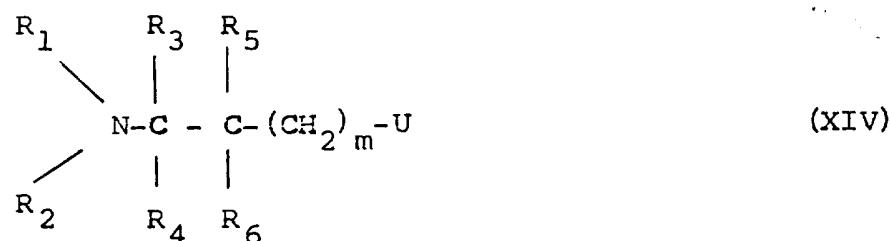


na qual

T significa um átomo de halogénio ou um grupo OH ou OR', em que R' tem as significações acima referidas, e eventualmente em seguida se saponificar, ou

VI. no caso de, na fórmula geral (I), X significar um átomo de hidrogénio,

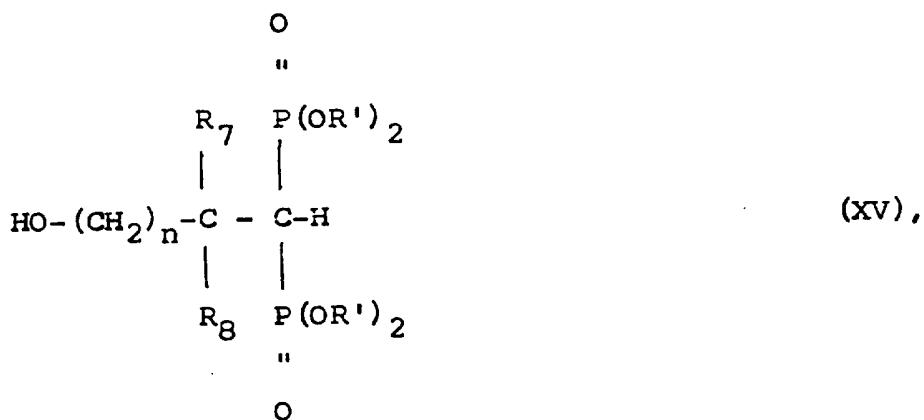
a) se fazer reagir um composto da fórmula geral (XIV)



[Handwritten signature]

na qual

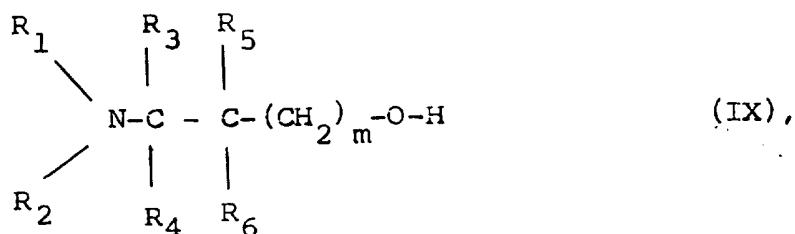
R_1-R_6 e m tem as significações acima mencionadas e em que R_1 pode também ser um radical acilo ou em conjunto com R_2 pode também ser o radical ftaloílo e U representa um grupo reactivo como por exemplo um átomo de halogénio ou um grupo sulfonato, com um derivado de ácido difosfónico da fórmula geral (XV)



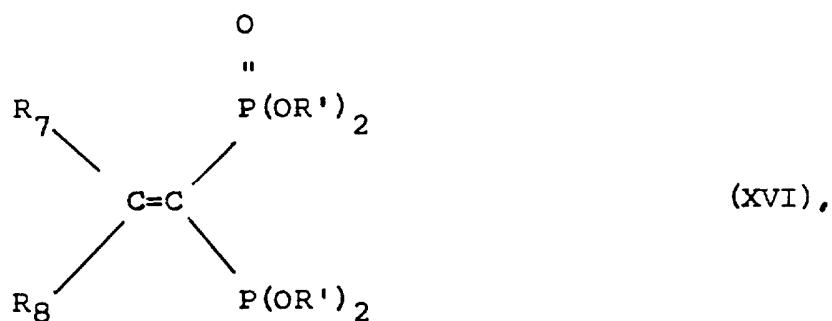
na qual

R_7 , R_8 , R' e n tem as significações acima citadas, e caso se pretenda, se eliminar o grupo ftaloílo por hidrazinólise e se saponificar o tetra-éster assim obtido eventualmente, de modo a obter-se o diéster ou o ácido, eliminando nestas condições simultaneamente o grupo acilo ou ftaloílo usado como grupo de protecção, ou

b) se adicionar um composto da fórmula geral (IX)

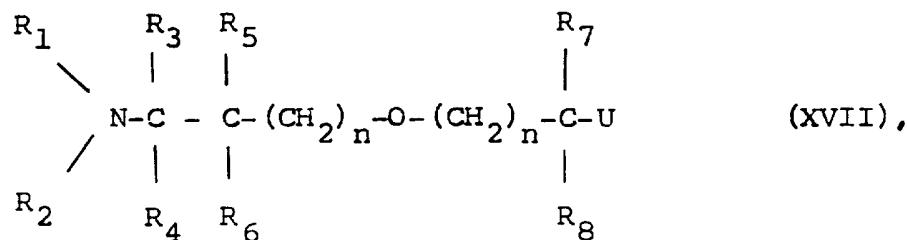


na qual R_1-R_6 e m tem as significações acima indicadas, a um composto da fórmula geral (XVI)



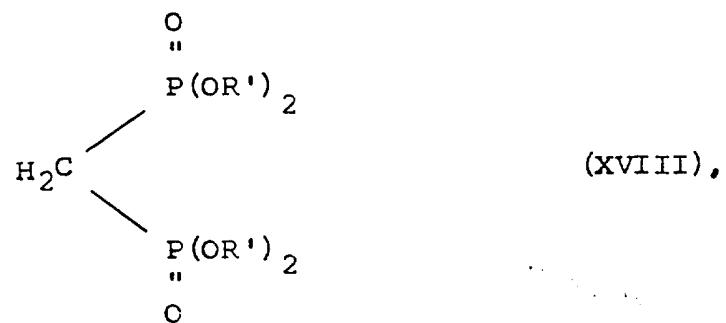
na qual R_7 , R_8 e R' tem as significações acima referidas e se saponificarem eventualmente os tetra-ésteres assim obtidos da forma a obterem-se os correspondentes diásteres ou ácidos, ou

c) se fazer reagir um composto da fórmula geral (XVII)



na qual

R_1-R_8 , U , n e m tem as significações acima mencionadas e em que R_1 pode também ser um radical acilo ou em conjunto com R_2 também um radical ftaloílo, com um derivado de ácido difosfónico da fórmula geral (XVIII),

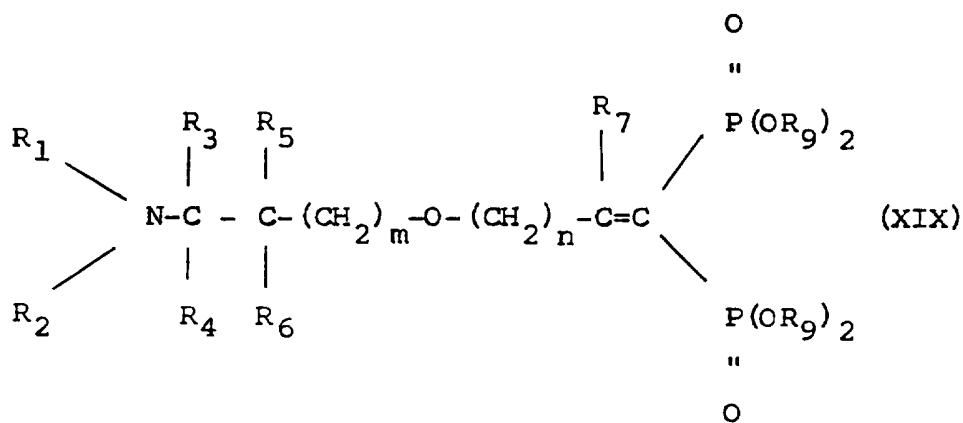


na qual

R' tem as significações acima cidadas,

caso se pretenda, se eliminar o grupo ftaloílo por hidrazinólise e, eventualmente, se saponificar a tetra-éster assim obtido de forma a obter-se o diéster ou o ácido, eliminando-se simultaneamente o grupo acilo ou ftaloílo utilizado como grupo de proteção, nestas condições, ou no caso de R_8 significar hidrogénio,

- d) se hidrogeinar cataliticamente um composto da fórmula geral (XIX)



na qual

R_1 - R_7 , R_9 , m e n tem as significações acima indicadas e ou que R_1 pode também significar um grupo acilo, e, em seguida, sa saponificar eventualmente o tetra-éster assim obtido de modo a obter-se o correspondente diéster ou ácido, em que se pode também eliminar um grupo acilo eventualmente existente e se transformarem os ácidos livres em sais farmacologicamente aceitáveis.

tabolismo do cálcio, caracterizado pelo facto de se incorporar pelo menos um composto da fórmula geral (I), quando preparado de acordo com a reivindicação 1, nas substâncias veiculares e/ou auxiliares farmaceuticamente aceitáveis.

A requerente reivindica a prioridade do pedido alemão apresentado em 5 de Julho de 1988, sob o nº. P 38 22 650.2.

Lisboa, 4 de Julho de 1989
9 AGENTE OFICIAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

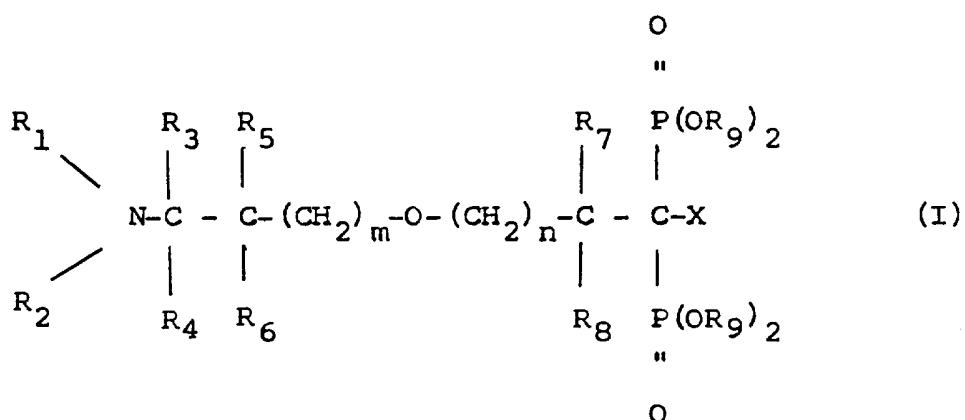


H

RESUMO

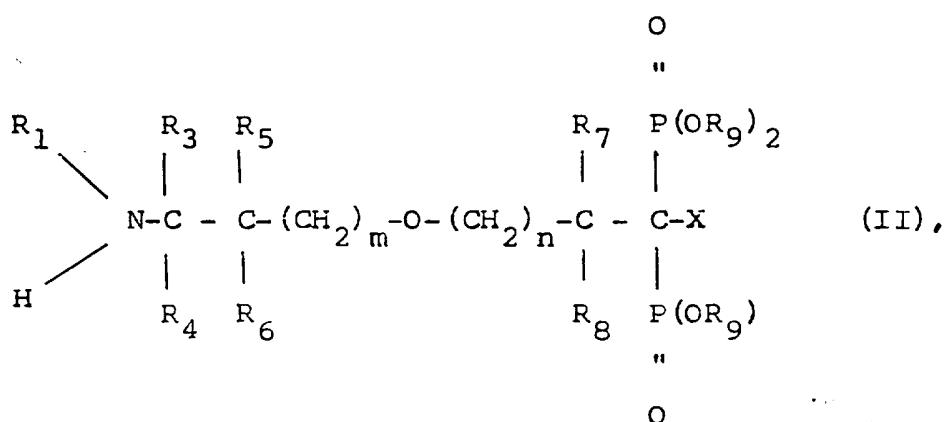
"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE DERIVADOS DE ÁCIDO DIFOSFÓ-NICO E DE COMPOSIÇÕES FARMACEUTICAS QUE OS CONTEM"

A invenção refere-se a um processo para a preparação de derivados de ácido difosfónico da fórmula geral (I)



assim como dos seus sais farmacologicamente aceitáveis e isómeros ópticos, que compreende nomeadamente

monoalquilar-se ou dialquilar-se um composto da fórmula geral II



e eventualmente se saponificarem os tetra-ésteres assim obtidos de forma a preparar-se diésteres ou sais da fórmula geral I.