P.I. nº 86225

Memória descritiva referente à patente de invenção de BOEHRINGER MANNHEIM GMBH, alemã, industrial e comercial, com sede em 6800 Mannheim 31, República Federal Alemã, (inventores: Dr.rer.nat. Elmar Bosies e Dr.phil. Rudi Gall, residentes na República Federal Alemã), para: "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE NOVOS DERIVADOS DE ÁCIDO DIFOSFÓNICO E DE COMPOSIÇÕES FARMACEUTICAS QUE OS CONTEM"

Memória Descritiva

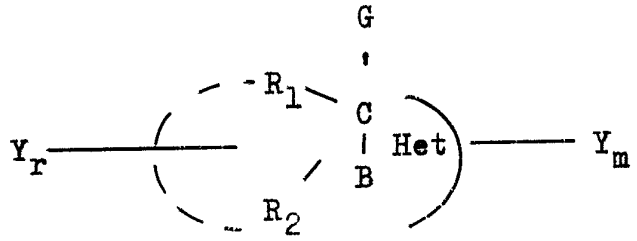
A presente invenção refere-se a novos derivados de ácidos difosfónicos, aos processos para a sua preparação assim como a composições farmaceuticas que contem estas substâncias.

Na memória de patente de invenção DE-PS 1 813 659 são descritos derivados de ácidos difosfónicos dos quais o ácido 1-hidroxi-etano-1,1-difosfónico se destacou como agente para o tratamento de Morbus Paget. Na memória DE-OS 2 745 083 entre outros descreve-se o metano-1,1-difosfonato de 1-hidroxi-1-(pirrolidino-2-ilo) como complexante. Na especificação Jpn. Kokai Tokkoyo Koho 8098.193 descrevem-se entre outros metanodifosfonatos de pi-

ridilo como herbicidas. e na memória DE-OS 3 428 524 descrevem-se difosfonatos de alquilo heteroaromáticos. Verificou-se agora que derivados análogos a estes compostos nos quais o heterociclo está completa ou parcialmente hidrogenado, exibem também esta acção e além disso são adequados como bons complexantes de cálcio para um vasto tratamento de perturbações do metabolismo do cálcio. Podem ser utilizados com bastante êxito sobretudo nos casos de perturbação da estrutura óssea, isto é, são apropriados para o tratamento de doenças do sistema do esqueleto, como por exemplo osteoporose, Morbus Paget, Morbus Bechterew, etc.

Devido a estas propriedades encontram também aplicação na terapia de metástases ósseas, de urolitíases e para redução de ossificações heterótopas. Devido à sua influência sobre o metabolismo do cálcio constituem também uma base para o tratamento de artrite reumatoide, de osteoartrite e de artroses degenerativas.

São por conseguinte objecto da presente invenção os difosfonatos de fórmula geral I



(I),

na qual

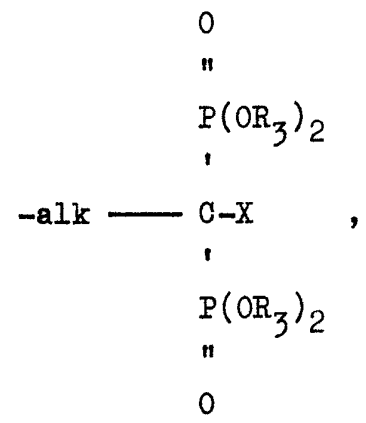
Het representa um anel heterocíclico hidrogenado ou parcialmente hidrogenado com 1 ou 2 átomos de azoto, que, independentemente um do outro, podem estar eventualmente substituidos por alquilo inferior, benzilo, ou ciclohexilmetilo,

B representa um átomo de azoto ou o grupo C-H, podendo o átomo de carbono substituido por G formar também

com B uma dupla ligação,

R_1 e R_2 representam cada um hidrogénio, alquilo inferior, ou em conjunto representam uma cadeia de alquileno com 3 a 5 átomos de carbono, podendo este anel assim condensado ao grupo Het conter até 3 duplas ligações,

Y representa o radical



em que

R_3 representa hidrogénio ou alquilo inferior,

alk representa uma ligação de valência ou uma cadeia de alquileno linear ou ramificada com 1 a 6 átomos de carbono, que não deve partir de um heteroátomo,

X representa hidrogénio, hidroxi ou um grupo amino,

G representa hidrogénio ou o radical Y_S
e

m, r ou s podem cada um ter os valores 0 ou 1, tendo a goma m+r+s que ser sempre 1,

com a condição de que, no caso de alk representar uma ligação de valência, Het não deve representar um anel pirrolidino substituido na posição 2 por Y,
assim como os seus sais farmacologicamente aceitáveis.



O anel heterocíclico hidrogenado ou parcialmente hidrogenado deve representar um anel de 5, 6 ou 7 membros, especialmente os anéis pirrolidino, pirrolino, pirazolidino, pirazolino, piperidino, tetrahidropiridino, hexahidropirazino, tetrahidropirazino, tetrahidropirimidino e hexahidroazepino.

Alquilo inferior representa um radical de hidrocarboneto com 1 a 4 átomos de carbono, de preferência os grupos metilo, etilo, e isopropilo.

A cadeia de alquileno em alk é de preferência metileno, etileno ou propileno.

No caso de R_1 e R_2 conjuntamente com o anel heterocíclico formarem um biciclo, tem-se então um dos seguintes grupos básicos: dihidroindol, octahidroindol, octahidroisoindol, tetrahidroquinolina, decahidroquinolina, dihidroisoquinolina, tetrahidroisoquinolina, ocathidroisoquinolina, decahidroisoquinolina, hexahidrobenzimidazol, dihidroindolizina, octahidroindolizina, dihidro-azabiciclo [5,3,0] decano, octahidroaza [5,3,0] decano, octahidropiridina, dihidropirrolizina, hexahidropirrolizina, tetrahidroquinolizina e octahidroquinolizina, mas de preferência os grupos octahidroindol, octahidroisoindol, decahidroquinolina, dihidroisoquinolina, decahidroisoquinolina, dihidroindolizina, octahidroindolizina, octahidropirindina, dihidropirrolizina, hexahidropirrolizina, tetrahidroquinolizina, octahidroquinolizina, e tetrahidroquinoxalina.

O grupo ácido alcano-difosfónico pode estar ligado tanto ao heterociclico como ao anel condensado com aquele, mas são preferidos os ácidos alcano-disfosfónicos que estão acoplados ao heterociclo.

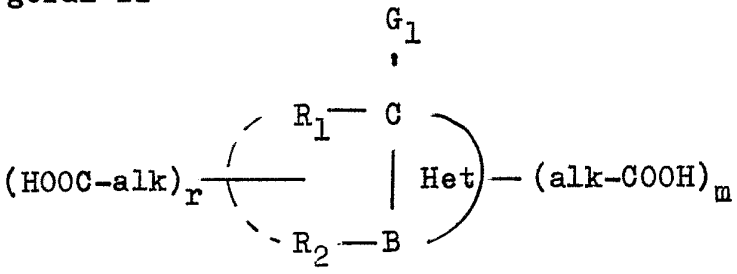
Os compostos podem ocorrer tanto como misturas de estereoisómeros, ou também como isómeros cis ou trans puros.

os átomos de carbono assimétricos podem possuir as configurações R, S ou R, S.

Os compostos de fórmula geral I podem ser preparados por processos em si conhecidos.

No caso de X (em Y) na fórmula geral I representar OH, obtem-se as substâncias de preferência.

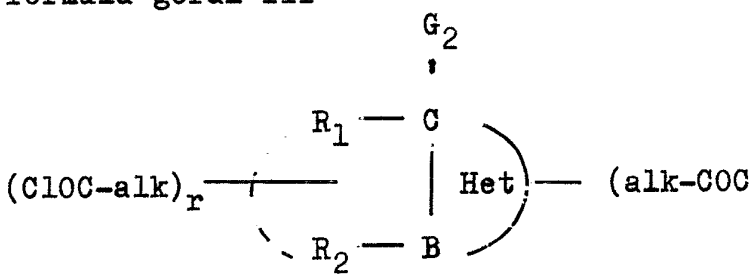
a) fazendo-se reagir um ácido carboxílico de fórmula geral II



(II)

na qual
Het, B, R_1, R_2, alk, m e r tem os significados anteriormente indicados, G_1 representa hidrogénio ou o grupo $(alk\text{-}COOH)_s$ em que alk e s tem os significados indicados acima, com uma mistura de ácido fosforoso ou ácido fosfórico e um halogeneto de fósforo, e em seguida saponificando-se para obtenção dos ácidos difosfónicos livres, ou

b) fazendo-se reagir um cloreto de ácido carboxílico de fórmula geral III



(III)

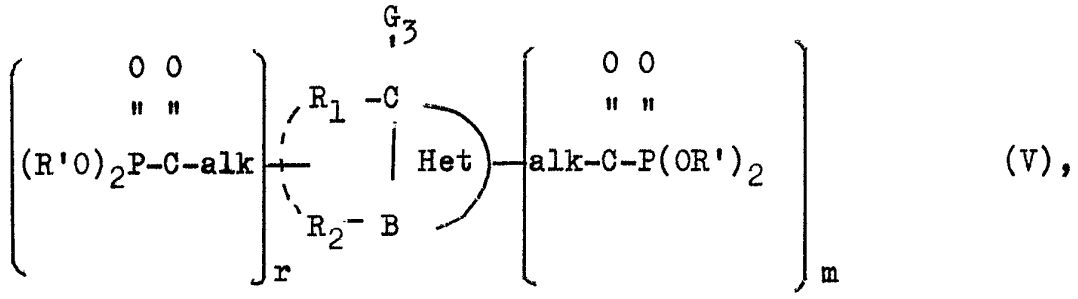
na qual

Het, B, R_1, R_2, alk, m e r tem os significados indicados acima, G_2 representa hidrogénio ou o grupo $(alk\text{-}COOcl)_s$, tendo alk e s os significados anteriormente indicados, com um fosfito de trialquilo de fórmula geral IV

$$P(OR')_3 \qquad (IV)$$

na qual

R' representa alquilo inferior, com obtenção de um fosfonato de acilo de fórmula geral V



(V),

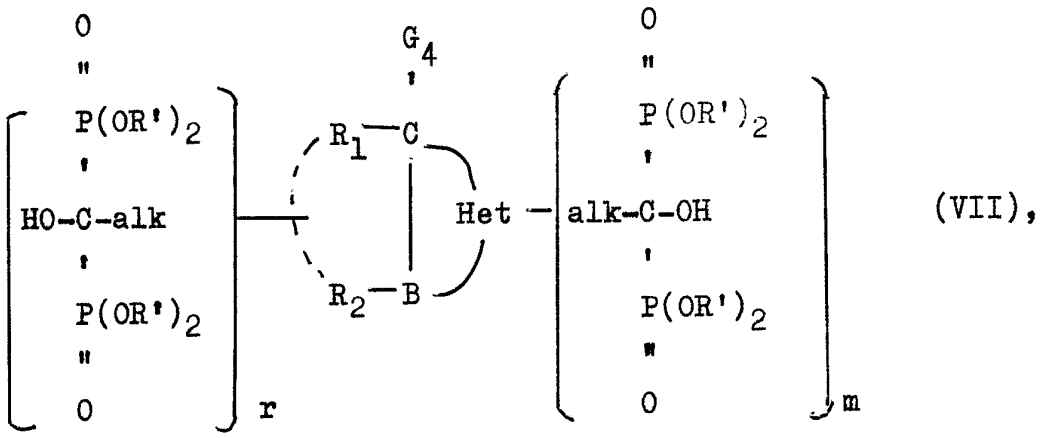
na qual

Het, B, R_1, R_2, R', alk, m e r tem os significados indicados acima, G_3 representa hidrogénio ou um grupo de fórmula $\left[alk\text{-}CO\text{-}P(O)(OR')_2\right]_s$ na qual alk, R' e s tem os significados indicados anteriormente,
e em que seguida fazendo-se reagir com um fosfito de dialquilo de fórmula geral VI

$$H\text{-}P(O)(OR')_2 \qquad (VI),$$

na qual

R' tem o significado indicado acima, com obtenção de um difosfonato de fórmula geral VII

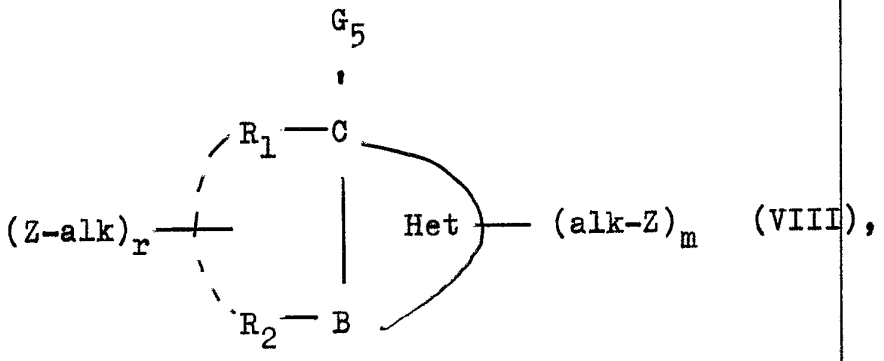


(VII),

em que

Het, B, R_1, R_2, R', alk, m e r tem os significados indicados acima, na qual G_4 representa hidrogénio ou o grupo $\lceil$alk-C(OH)$\lceil$P(O)$(OR')_2\rfloor_2\rfloor_s$ em que alk, R' e s tem os significados indicados acima, e eventualmente saponificando-se os tetraésteres resultantes aos diésteres ou aos ácidos de fórmula geral I, ou

c) No caso de X (em Y) na fórmula geral I representar amino eventualmente substituido por grupos alquilo, fazendo-se reagir um derivado de ácido carboxílico de fórmula geral VIII



(VIII),

na qual

Het, B, R_1, R_2, alk, m e r tem os significados indicados anteriormente, Z representa um grupo nitrilo, iminoéter ou N,N-dialquilcarboxamido e G_5 representa hidrogénio ou o grupo $(alk\text{-}Z)_s$ em que alk, Z e s tem os significados acima indicados,

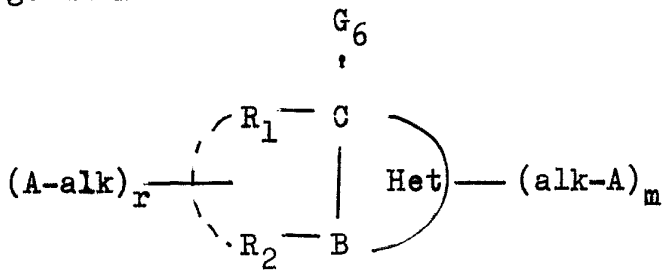
com um composto de fósforo de fórmula geral IX

$$PT_3 \qquad (IX)$$

em que

T representa halogénio, OH ou OR', tendo R' o significado anteriormente indicado, e eventualmente saponificando-se em seguida, ou

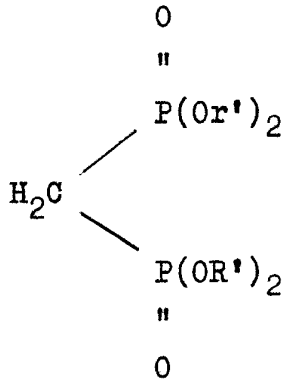
d) no caso de X (em Y) na fórmula geral I representar hidrogénio, fazendo-se reagir um composto de fórmula geral X



(X)

em que

Het, B, R_1, R_2, alk, m e r tem os significados indicados acima, A representa um radical reactivo como por exemplo halogénio ou um sulfonato e G_6 representa hidrogénio ou o grupo $(alk\text{-}A)_s$ no qual alk, A e s tem os significados indicados acima, com um composto de fórmula geral XI

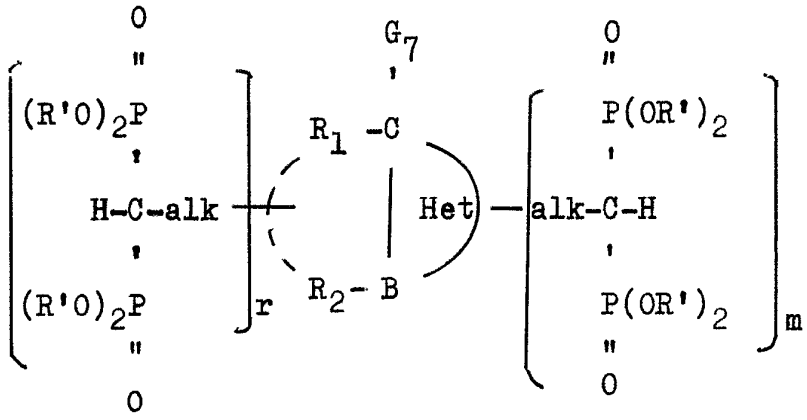


(XI),

em que

R' tem o significado indicado acima, com obtecção de um

difosfonato de fórmula geral XII



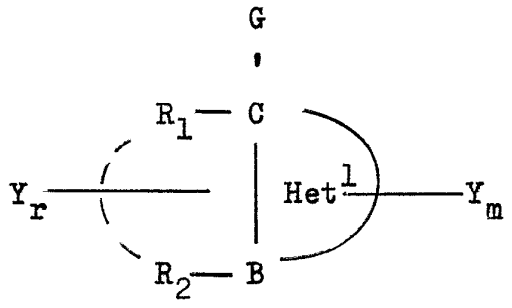
(XII),

na qual

Het, B, R_1, R_2, R', alk, m e r tem os significados indicados acima e G_7 representa hidrogénio ou o grupo $\text{-alk-CH-P(O)(OR')}_2\text{-}_2\text{-}_s$, em que Alk, R' e s tem os significados indicados acima, ou

e) No caso de Het na fórmula geral I representar um anel de 5 ou 6 membros,

transformando-se por hidrogenação em compostos de fórmula geral I os compostos de fórmula geral XIII



(XIII),

na qual B, R_1, R_2, G, Y, m e r tem os significados indicados acima, e Het' representa um anel heteroaromático de 5 ou 6 membros com um ou dois átomos de azoto,

e eventualmente transformando-se os tetraésteres obtidos em diésteres ou em ácidos de fórmula I, ou transformando-se os compostos de fórmula I obtidos noutros compostos de fórmula I, ou se desejado transformando-se os compostos de fórmula I

obtidos nos seus sais farmacologicamente aceitáveis.

Os ácidos carboxílicos de fórmula geral II utilizados no processo a) são levados a reagir com 1 a 2 moles de preferência 1,5 moles do ácido fosforoso ou do ácido fosfórico, e 1 a 2 moles, de preferência 1,5 moles do trihalogeneto de fósforo, a temperaturas desde 80 a 130°C, preferivelmente de 100 a 110°C.

Pode-se realizar também a reacção na presença de diluentes, como por exemplo hidrocarbonetos halogenados, especialmente clorobenzeno, tetracloroetano e também dioxano. A subsequente hidrolise é realizada por fervura com água, no entanto é também convenientemente realizada com ácido clorídrico ou bromídrico semi-concentrados.

No processo b) faz-se reagir o cloreto do ácido de fórmula geral III com o fosfito de trialquilo de fórmula geral IV a temperaturas compreendidas entre 0 e 60°C, de preferência de 20 a 40°C. Pode-se trabalhar sem dissolventes ou também na presença de dissolventes inertes, tais como éter dietílico, tetrahidrofurano, dioxano, e também hidrocarbonetos halogenados como por exemplo cloreto de metileno. O fosfonato de ácilo de fórmula geral V que se forma como produto intermediário pode ser isolado, ou submetido directamente à reacção seguinte.

A reacção subsequente é realizada na presença de uma base fraca preferivelmente uma amina secundária como por exemplo dibutilamina, a uma temperatura de 0 até 60°C mas de preferência entre 10 e 30°C.

No processo c) faz-se reagir o nitrilo de fórmula geral VIII com ácido fosforoso a temperaturas de 110 a 180°C. A reacção pode também ser realizada sem dissolventes ou na presença de dissolventes apróticos, como por exemplo éter diglicoldimetílico ou éter diglicoldietílico.



Mas pode-se também fazer reagir o nitrilo com um trihalogeneto de fósforo, por exemplo com o tribrometo de fósforo ou o tricloreto de fósforo, num dissolvente inerte, como por exemplo dioxano ou tetrahidrofurano, eventualmente com adição de água, a temperaturas situadas no intervalo de 20 a 80°C. O iminoéter de fórmula geral VIII é submetido à reacção com fosfitos de dialquilo, de preferência na presença de quantidades equimoleculares de sódio, num dissolvente inerte como o éter dietílico, dioxano ou também benzeno, realizando-se as reacções em regra à temperatura de refluxo dos dissolventes correspondentes. As amidas de ácido de fórmula geral VIII podem ser submetidas a reacção, em dissolventes inertes como por exemplo hidrocarbonetos halogenados, ou éteres, como por exemplo éter dietílico, com uma mistura de pentahalogeneto de fósforo/ácido fosfórosco ou também cloreto de oxalilo/fosfito de trialquilo.

No processo d) faz-se reagir o metileno-difosfonato de fórmula geral XI na forma dos seus sais de sódio ou de potássio. Para isso faz-se reagir aquele com sódio, potássio ou o correspondente hidreto num dissolvente inerte, como por exemplo benzeno, tolueno ou dimetilformamida, a uma temperatura desde 0 a 40°C e preferivelmente a 25°C. O sal alcalino é submetido a reacção com o correspondente halogeneto ou sulfonato sem isolamento. A temperatura situa-se neste caso entre 20 e 110°C.

No processo e) realiza-se a hidrogenação na presença de catalisadores de metais nobres, como por exemplo paladina ou platina, preferivelmente em meio ácido, por exemplo em solução aquosa com ou sem adição de um ácido orgânico ou inorgânico, a 1-100 bar, preferivelmente a 1-10 bar, a 20°C-80°C, de preferência de 20°C a 50°C.

Os ésteres tetraalquilicos eventualmente formados nos processos b), c), d) e e) podem ser saponificados aos diésteres ou aos ácidos tetracarboxílicos



livres. A saponificação aos diésteres decorre em regra tratando-se, os ésteres tetraalquilicos com um halogeneto alcalino, de preferência o iodeto de sódio, num dissolvente apropriado, como por exemplo acetona, à temperatura ambiente.

Neste caso forma-se o diéster/sal dissódico simétrico que eventualmente pode ser convertido no diéster/diácido com um permutador iónico ácido. A saponificação aos ácidos difosfónicos livres consegue-se em regra por fervura com ácido clorídrico ou ácido bromídrico. Pode-se todavia realizar também uma dissociação com um halogeneto de trimetilsililo, de preferência o brometo ou o iodeto. Os ácidos difosfónicos livres podem, pelo contrário, ser convertidos nos ésteres tetralquílicos por fervura com ortoformiatos de alquilo. Os ácidos difosfónicos livres de fórmula geral I podem ser isolados como ácidos livres ou também na forma dos seus sais mono ou di-alcalinos, ou sais amoniacais. Os sais alcalinos purificam-se bem em regra por precipicação com água/metanol ou água/acetona.

Os compostos de fórmula geral I podem, eventualmente, ser posteriormente convertidos uns nos outros. Podem, por exemplo, ser alquilados, ou, por dissociação hidrogenolítica de um grupo N-benzilo, podem preparar-se por exemplo os correspondentes compostos não substituidos de fórmula geral I.

Como sais farmacologicamente aceitáveis utilizam-se sobretudo os sais alcalinos ou de amónio que se preparam de forma convencional, por exemplo por neutralização dos compostos com bases orgânicas e inorgânicas, tais como por exemplo hidrogenocarbonato de sódio ou de potássio, soda cáustica, potassa cáustica, amónia aquosa ou aminas como por exemplo trimetilamina ou trietilamina.

As novas substâncias de fórmula I de acordo com a invenção e os seus sais podem ser aplicados por

via entérica ou parentérica, tanto em forma líquida como sólida. Neste caso interessam todas as formas de aplicação correntes, por exemplo comprimidos, cápsulas, drageias, xaropes, soluções, suspensões, etc. Como meio injectável interessam utilizar de preferência água que contém os adicivos comuns em soluções injectáveis, como por exemplo estabilizantes, auxiliares de dissolução e tampões.

Os aditivos desta natureza são por exemplo tampões de tartarato e de citrato, etanol, complexantes (como o ácido etilenodiaminotetracético e os seus sais não tóxicos) e polímeros de peso molecular elevado (como óxido de polietileno líquido) para regulação da viscosidade. As substâncias veiculares líquidas para soluções injectáveis tem que ser estéreis e são embaladas de preferência em ampolas. As substâncias de suporte sólidas são por exemplo amidos, lactose, manite, metilcelulose, talco, sílica finamente dispersa, ácidos gordos de peso molecular alto (como ácido esteárico) gelatina, agar-agar, fosfato de cálcio, estearato de magnésio, gorduras vegetais e animais, polímeros sólidos de alto peso molecular (como polietilenoglicóis); as composições apropriadas para aplicação oral podem eventualmente conter apaladantes e edulcorantes.

A dosagem pode depender de diversas factores, tais como a via de aplicação, a espécie, idade e/ou estado individual. As doses a administrar diàriamente situam-se entre cerca de 1 a 1000 mg/homem, de preferência de 10 a 200 mg/homem, e podem ser administradas de uma só vez ou repartidas por várias vezes.

São preferíveis no âmbito da presente invenção, além dos compostos expressamente mencionados nos exemplos, e dos compostos susceptíveis de obtenção por combinação de todos os significados dos substituintes indicados nas reivindicações, os seguintes ácidos difosfónicos, assim como os seus sais de sódio, ésteres metílicos e etílicos.



Ácidos

1-hidroxi-2-(octahidro-1-H-2-pirindino-3-il)-etano-1,1-difosfónico,
1-hidroxi-1-(octahidro-1-H-2-pirindino-4-il)-metano-1,1-difosfónico,
2-(3,4-dihidro-isoquinolino-1-il)-etano-1-hidroxi-1,1-difosfónico
1-hidroxi-2-(1,1,2,3,4-tetrahidroisoquinolino-1-il)--etano-1,1-difosfónico,
1-hidroxi-2-(piperidino-2-il)-propano-1,1-difosfónico
1-hidroxi-2-(1,2,3,4,5,6,7,8-octahidro-isoquinolino-1-il)--etano-1,1-difosfónico
2-(decahidroisoquinolino-3-il)-etano-1-hidroxi-1,1-difosfónico
1-hidroxi-1-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolino-3-il)-metano--1,1-difosfónico
1-hidroxi-1-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolino-4-il)-metano--1,1-difosfónico
1-(decahidroisoquinolino-8-il)-metano-1-hidroxi-1,1-difosfónico
1-hidroxi-2-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolino-4-il)-etanol--1,1-difosfónico
1-(decahidroisoquinolino-3-il)-metano-1-hidroxi-1,1-difosfónico
1-(decahidro-isoquinolino-4-il)-metano-1-hidroxi-1,1-difosfónico
2-(decahidro-isoquinolino-4-il)-etano-1-hidroxi-1,1-difosfónico
1-(decahidro-quinolino-8-il)-metano-1-hidroxi-1,1-difosfónico
2-(decahidro-quinolino-2-il)-etano-1-hidroxi-1,1-difosfónico
2-(decahidro-quinolino-3-il)-etano-1-hidroxi-1,1-difosfónico
2-(decahidro-quinolino-8-il)-etano-1-hidroxi-1,1-difosfónico
3-(decahidro-quinolino-2-il)-propano-1-hidroxi-1,1-difosfónico



1-(decahidro-quinolino-4-il)-metano-1-hidroxi-1,1-difosfónico
1-hidroxi-1-(octahidro-1-H-1-piridino-3-il)-metano-1,1-difosfónico,
1-decahidro-1-metil-quinolino-3-il)-metano-1-hidroxi-1,1--difosfónico,
1-hidroxi-3-(1H-octahidro-indol-2-il)-propano-1,1-difosfónico
1-hidroxi-1-(1H-octahidro-indol-3-il)-metano-1,1-difosfónico
1-hidroxi-1-(1-propil-octahidro-indol-3-il)-metano-1,1-difosfónico
1-hidroxi-2-(1H-octahidro-indol-2-il)-etano-1,1-difosfónico
1-hidroxi-2-(1-metil-octahidro-indol-2-il)-etano-1,1-difosfónico
1-hidroxi-2-(1-H-octahidro-indol-3-il)-etano-1,1-difosfónico
1-hidroxi-1-(1H-octahidro-indol-7-il)-metano-1,1-difosfónico
1-hidroxi-2-(1H-octahidro-indol-7-il)-etano-1,1-difosfónico
1-hidroxi-2-(2H-octahidro-isoindol-1-il)-etano-1,1-difosfónico
1-hidroxi-2-(pirrolidino-2-il)-etano-1,1-difosfónico
1-hidroxi-2-(1-metilpirrolidino-2-il)-etano-1,1-difosfónico
1-hidroxi-1-(octahidro-1-H-pirindino-4-il)-metano-1,1-difosfónico
1-hidroxi-2-(pirrolidino-3-il)-etano-1,1-difosfónico
1-hidroxi-2-(1-propil-pirrolidino-3-il)-etano-1,1-difosfónico
3-(1-ciclohexilmetil-pirrolidino-2-il)-propano-1-hidroxi--1,1-difosfónico
1-hidroxi-1-(octahidro-1-H-pirindino-7-il)-metano-1,1-difosfónico
1-hidroxi-2-(octahidro-1-H-1-pirindino-2-il)-etano-1,1-difosfónico
1-hidroxi-2-(tetrahidro-quinoxalino-2-il)-etano-1,1-difosfónico
1-hidroxi-2-(tetrahidro-quinolino-2-il)-etanol-1,1-difosfónico
1-hidroxi-3-(piperidino-2-il)-butano-1,1-difosfónico



1-hidroxi-5-(piperidino-2-il)-pentano-1,1-difosfónico
1-hidroxi-2-)piperidino-3-il)-etano-1,1-difosfónico
1-hidroxi-3-(piperidino-3-il)-butano-1,1-difosfónico
2-(1H-hexahidro-azepino-2-il)-etano-1-hidroxi-1,1-difosfónico
1-(1H-hexahidro-azepino-3-il)-metano-1-hidroxi-1,1-difosfónico
1-hidroxi-1-(3-pirrolino-2-il)-metano-1,1-difosfónico
1-hidroxi-1-(octahidro-indolizino-8a-il)-metano-1,1-difosfónico
1-hidroxi-1-[2,5,6,7-tetrahidro(3H)pirrolizino-1-il]-metano-1,1-difosfónico
1-hidroxi-1-[5,6,7,7a-tetrahidro(3H)pirrolizino-1-il]--metano-1,1-difosfónico
1-[hexahidro(3H)pirrolizino-7a-il]-metano-1-hidroxi-1,1--difosfónico
2-[1,2-dihidro(3H)pirrolizino-3-il]-etano-1-hidroxi-1,1--difosfónico
2-[1,2-dihidro(3H)pirrolizino-5-il]-etano-1-hidroxi-1,1--difosfónico
2-[hexahidro(3H)pirrolizino-7a-il]-etano-1-hidroxi-1,1--difosfónico
1-hidroxi-2-(octahidro-1-H-2-pirindino-1-il)-etano-1,1-di--fosfónico
1-[1,2-dihidro(3H)pirrolizino-6-il]-metano-1-hidroxi-1,1--difosfónico
1-[1,2-dihidro(3H)pirrolizino-7-il]-metano-1-hidroxi-1,1--difosfónico
1-hidroxi-1-[octahidro-4H-quinolizino-1-il]-metano-1,1-difosfónico
1-hidroxi-1-[octahidro-(4H)-quinolizino-2-il]-metano-1,1--difosfónico
1-[3,6,7,8,9,9a-hexahidro(4H)quinolizino-1-il]-metano-1--hidroxi-1,1-difosfónico
1-hidroxi-2-[octahidro(4H)quinolizino-1-il]-etano-1,1--difosfónico
1-hidroxi-2-[octahidro(4H)quinolizino-2-il]-etano-1,1--difosfónico.



Os exemplos seguintes mostram algumas das variantes do processo que podem ser utilizadas para a síntese dos compostos de acordo com a invenção. Todavia, não devem ser considerados como uma limitação do objectivo da invenção. Os compostos ocorrem em regra como produtos sólidos de ponto de fusão elevado (sais monossódicos ou dissódicos) cuja estrutura tem que ser confirmada por espectroscopia de RMN de H, P e eventualmente ^{13}C. A pureza das substâncias foi determinada por meio de análise elementar dos elementos C, H, N, P, S, Na, assim como por electroforese de camada delgada (celulose, tampão de oxalato de pH=4,0). Para caracterização dos compostos individualmente utilizaram-se os valores M_{rel} (=mobilidade relativa) referidos ao pirofosfato (M_{rel}=1).

Exemplo 1

Ácido 1-(decahidro-quinolino-3-il)-metano-1-hidroxi-1,1-difosfónico

5,6 g de ácido decahidro-quinolino-3--carboxílico (preparado por saponificação do correspondente éster etílico que, por sua vez, é obtido por hidrogenação do 4-cloro-quinolino-3-carboxilato de etilo com paládio sobre carvão em ácido acético a 5 bar e 60°C) foram postos em suspensão em 40 ml de clorobenzeno e misturados com 2,9 g de ácido fosforoso. Aquece-se durante 10 minutos a 120°C, adiciona-se depois gota a gota 3,8 ml de tricloreto de fósforo e mantem-se sob agitação 8 horas a 120°C. Depois do arrefecimento filtra--se separando-se uma massa amorfa amarelada, lava-se esta com éter e aquece-se o resíduo 5 horas com 60 ml de ácido clorídrico semi-concentrado, sob refluxo. Depois do arrefecimento filtra-se e o filtrado é concentrado. O resíduo é seco e triturado com acetona. Passada 1 hora a acetona é decantada, o resíduo é dissolvido em 16 ml de água e filtra-se. O filtrado é ajustado a pH≅5 com soda cáustica 2N e mistura-se com 150 ml de metanol. O produto precipitado é isolado por filtração e seco. Obtem-se assim 3,1 g = 26% do rendimento teórico do sal

dissódico x 1 mol de água, ponto de fusão : 270-280°C, M_{rel}:0,40.

Analogamente obtem-se, por utilização de

a) Ácido 1-etoxicarbonil-piperadino-2-il-acético (pf. 58--60°C) o <u>ácido 1-hidroxi-2-(piperidino-2-il)-etano-1,1--difosfónico</u> na forma de sal monossódico x 1 mole de água, com um rendimento de 23%,
Pf.: 250-255°C, M_{rel} : 0,40

b) Cloridrato do ácido 1-metil-piperidino-2-il acético (Pf.: 178-179°C) o <u>ácido 1-hidroxi-2-(1-metil-piperidino-2-il)--etano-1,1-difosfónico</u> na forma de sal monossódico x 1 água, com um rendimento de 28%,
Pf.: 155-160°C,
M_{rel} : 0,40

c) Ácido 3-(pirrolidino-2-il)-propiónico (Can. J. Chem. 57, 1977) o <u>ácido 1-hidroxi-3-(pirrolidino-2-il)-propano-1,1--difosfónico</u> na forma de sal monossódico x $1H_2O$ com um rendimento de 39%,
Pf.: 275-280°C,
M_{rel} : 0,50,

d) Ácido 1-benzil-pirrolidino-3-carboxílico (J. Chem. Soc. 1959, 852) o <u>ácido 1-(1-benzilpirrolidino-3-il)-metano-1--hidroxi-1,1-difosfónico</u>, cuja purificação foi realizada através de um permutador de iões IR 120/forma H; o composto foi eluído do permutador com amónia e foi obtido na forma de um sal de amónio x $1H_2O$ amorfo, num rendimento de 12%, M_{rel} : 0,40.

<u>Exemplo 2</u>

<u>Ácido 1-hidroxi-3-(piperidino-2-il)-propano-1,1-difosfónico</u>

1,5 g do cloridrato do ácido 3-(piperidino-2-il)-propiónico

Pf.: 193-195°C, preparado por hidrogenação do ácido 3-(2--piridil)-propiónico em meio de ácido clorídrico na presença de óxido de platina) e 1,3 g de ácido fosforoso são fundidos em conjuntoa 80°C. Deixa-se arrefecer, adicionam-se gota a gota 1,4 ml de tricloreto de fósforo e aquece-se durante 20 horas a 90°C. Depois do arrefecimento adicionam-se cuidadosamente 20 ml de águe a aquece-se ao refluxo durante 7 horas. A solução depois de arrefecida é tratada com carvão, filtrada e o filtrado é concentrado. Depois da secagem o resíduo é triturado várias vezes com acetona, seguidamente tomado em água, a solução é ajustada a pH≅5 com soda cáustica 2N e misturada com metanol. Agita-se algum tempo sob arrefecimento por gelo, e filtra-se para separação do sedimento que se seca. Obtem-se assim 1,05 g = 37% do rendimento teórico, do sal monossódico x $2H_2O$

Pf.: 270-274°C,

M_{rel} : 0,41

Exemplo 3

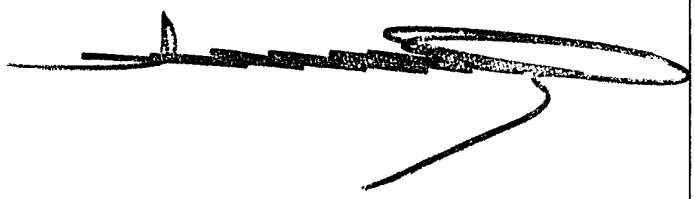
Ácido 1-hidroxi-1-(pirrolidino-3-il)-metano-1,1-difosfónico

0,88 g do sal de amónio do ácido 1-(1--benzilpirrolidino-3-il)-metano-1,1-difosfónico (ver exemplo 1e) são dissolvidos em 30 ml de água e hidrogenados na presença de 0,7 g de paládio sobre carvão, à temperatura ambiente e à pressão normal. Depois do termo da absorção de hidrogénio o catalisador é recuperado por filtração, o filtrado é concentrado e o resíduo é tratado com acetona. Depois da filtração obtem-se 0,44 g = 65% do sal amorfo de amónio x $1H_2O$

M_{rel} : 0,47.

Exemplo 4

Ácido 1-hidroxi-1-(4-piperidinil)-metano-1,1-difosfónico



12,9 g de ácido piperidino-4-carboxílico e 12,3 g de ácido fosforoso são postos em suspensão em 130 ml de clorobenzeno, aquecidos a 100°C e misturados gota a gota com 26,1 ml de tricloreto de fósforo. A reacção prossegue então a 130°C. Passadas 25 horas elimina-se o clorobenzeno por destilação, mistura-se com 170 ml de ácido clorídrico 6N e ferve-se durante 13 horas. Filtra-se, concentra-se o filtrado e verte-se o mesmo em 2 litros de acetona. O sedimento untuoso torna-se cristalino com isopropanol (7,7 g = 28%).

Depois de recristalização com água obtem-se 3,6 g = 13% na forma de monohidrato com o ponto de fusão 238°C sinterização/246-248°C

M_{rel} : 0,41

4a) Analogamente obtem-se, a partir do ácido 3-(4-piperidinil)-propiónico (Biochem. J. 46, 192) o <u>ácido 1-hidroxi-3-(4-piperidinil)-propano-1,1-difosfónico</u> com 35% de rendimento, na forma de cloridrato
Pf.: 230°C sinterização / 234-238°C espumação (com metanol aquoso).
M_{rel} : 0,40.

<u>Exemplo 5</u>

<u>Ácido 1-hidroxi-3-(1,4,5,6-tetrahidropirimidino-2-il)-propano-1,1-difosfónico</u>

A 6 g de cloridrato do ácido 3-(1,4,5,6-tetrahidropirimidino-2-il)-propiónico e 3,9 g de ácido fosforoso em suspensão em 60 ml de clorobenzeno, adicionam-se gota a gota a 100°C 8,3 ml de tricloreto de fósforo e em seguida agita-se continuamente 10 horas à mesma temperatura.

Seguidamente decanta-se o clorobenzeno, adicionam-se 120 ml de ácido clorídrico 6N e ferve-se durante 1 dia. Concentra-se em seguida a solução da hidrólise. verte-se em 600 ml de acetona e promove-se a cristalização com

metanol do óleo que se preparou. Obtem-se 2,8 g = 29% do ácido difosfónico pretendido (M_{rel} : 0,36) que se precipita na forma de monohidrato com o ponto de fusão 219°-226°C com decomposição. A purificação final é realizada cromatograficamente através de uma coluna com Amberlite IR 120-H^+.

O composto de partida é obtido por hidrogenação na presença de paládio-carvão do composto conhecido ácido 3-(2-pirimidinil)-acrílico, ponto de fusão 214-218°C com decomposição (JACS 72,3541).

Exemplo 6

Analogamente à forma descrita no exemplo 1 obtem-se, por reacção de ácido fosforoso e tricloreto de fósforo com

a) Ácido decahidroisoquinolino-1-il-acético [pf.: 224--229°C; preparado por hidrogenação do ácido 1,2,3,4,5,6,7,8-octahidroisoquinolino-1-il-acético (sintetizado de acordo com Helv. Chim. Acta 41,129) na presença de óxido de platina] o ácido 2-(decahidroisoquinolino-1--il)-etano-1-hidroxi-1,1-difosfónico, que foi isolado depois da purificação através de um permutador iónico IR 120/forma H, na forma de ácido livre, com um rendimento de 53%; Pf.: 219-224°C com decomposição; M_{rel} ; 0,35.

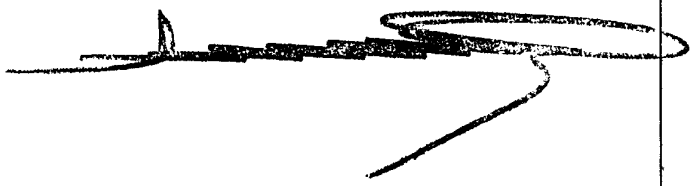
b) Ácido octahidro(4H)quinolizino-3-carboxílico (Pf.: 258-261°C; preparado por saponificação alcalina do éster etílico. que foi sintetizado de acordo com Chem, Parm. Bull. 27, 1454) o ácido 1-hidroxi-1-[octahidro(4H)-quinolizino-3-il]-metano-1,1-difosfónico, que foi isolado na forma do sal dissódico x $2H_2O$ com um rendimento de 22%;
Pf.: 285-290°C com decomposição;
M_{rel} : 0,45.



c) Ácido 1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolino-3-carboxílico (Pf,: 90-95°C); preparação: o 4-cloroquinolino--3-carboxilato de etilo é submetido a reacção com borofluorato de trimetiloxónio com obtenção do sal em 1--metilquinolínio (Pf.: 143-146°C): a partir deste, por hidrogenação com óxido de platina obtem-se o 1-metil--1,2,3,4-tetrahidroquinolino-3-carboxilato de etilo na forma de um óleo que seguidamente é saponificado em condições alcalinas ao correspondente ácido o <u>ácido 1--hidroxi-1-(1-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolino-3-il)-metano-1,1-difosfónico</u> que foi isolado analogamente ao exemplo le) na forma de sal de amónio com um rendimento de 25%; Pf.: 210-220°C com decomposição; M_{rel} : 0,40,

d) Ácido 1-etoxicarbonil-piperidino-3-carboxílico (óleo: preparado por reacção do cloridrato do ácido piperidino-3-carboxílico com cloroformiato de etilo a pH=9) o <u>ácido 1-hidroxi-1-)piperidino-3-il)-metano-1,1-difosfónico</u> que, depois da purificação através de um permutador de iões IR 120/forma H, foi isolado como ácido livre x $1H_2O$ com um rendimento de 19%; a partir deste realizou-se a hidrólise com ácido clorídrico durante 10 horas para dissociar quantitativamente o grupo carboetoxi; Pf.: 260-264°C com decomposição; M_{rel} : 0,50.

e) Cloridrato do ácido 1-metilpiperidino-3-carboxílico (Pf.: 166-168°C; preparação: o nicotinato de metilo é submetido a reacção com iodeto de metilo obtendo-se iodeto de N-metil-piridínio (Pf.: 128-130°C) promove-se a hidrogenação na presença de óxido de platina, obtendo-se o iodidrato de 1-metil-piperidino-3-carboxilato de metilo (Pf.: 104-105°C) e seguidamente, depois de saponificação alcalina, isola-se o ácido pretendido na forma do cloridrato) o <u>ácido 1-(1-metilpiperidino-3-il)-metano-</u>



-1-hidroxi-1,1-difosfónico que, depois de purificação através de um permutador de ioes IR 120/forma H, é isolado na forma de ácido livre x $1H_2O$, com um rendimento de 18%; Pf.: 265-270°C com decomposição; M_{rel} : 0,50.

f) Ácido hexahidro (3H)pirrolizino-1-carboxílico (substância amorfa; preparado de acordo com Arc. Pharm. 310 , 179) o ácido 1-hexahidro(3)pirrolizino-1-il)--metano-1-hidroxi-1,1-difosfónico na forma de sal dissódico x $2H_2O$ com um rendimento de 32%; Pf.: > 300°C; M_{rel} : 0,55.

g) Ácido octohidro(4H)quinolizino-9a-il-acético (substância amorfa; preparado por saponificação alcalina do éster etílico que foi sintetizado segundo Chem. Pharm. Bull. 23, 2387) o ácido 1-hidroxi-2-/octahidro (4H)-quinolizino-9a-il/-etano-1,1-difosfónico que, depois da purificação através de um permutador de iões IR 120/forma H, foi isolado na forma de ácido livre x $1H_2O$ com um rendimento de 27%; Pf.: 200-205°C com decomposição; M_{rel} = 0.45.

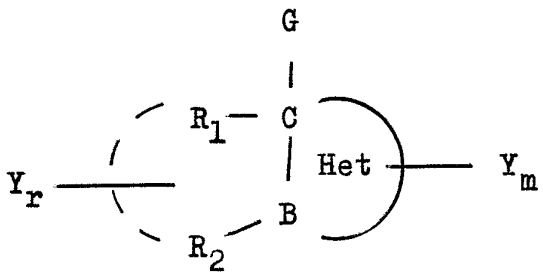
h) Ácido 1,2-dihidro(3H)-pirrolizino-2-ilacético (Pf.: 65-67°C; preparado segundo J. Org. Chem. 42, 3955) o ácido 1-/1,2-dihidro(3H)-pirrolizino-2-il/ metano-1-hidroxi-1,1-difosfónico na forma de sal dissódico x $1H_2O$ com um rendimento de 19%; Pf.: > 300°C: M_{rel} : 0.55

i) Cloridrato do ácido hexahidro(3H)pirrolizino-2-il--acético (Pf.: 186-188°C; preparado por hidrogenação do composto de dihidro referido no exemplo 6h) com óxido de platina como catalisador) o ácido 1-/hexahidro(3H)-pirrolizino-2-il/-metanol-1-hidroxi-1,1-difosfónico na forma de sal de sódio x $1H_2O$ com um rendimento de 24%; Pf.: 300°C M_{rel} : 0,50.

REIVINDICAÇÕES

- 1ª -

Processo para a preparação de derivados de ácido difosfóricos de fórmula I



)I),

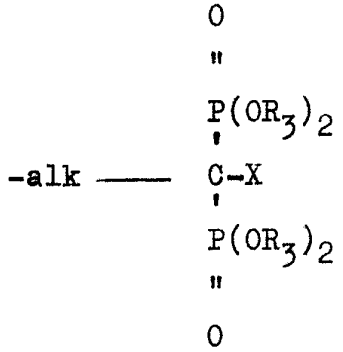
em que

Het representa um anel heterocíclico hidrogenado ou parcialmente hidrogenado com um ou 2 átomos de azoto que, independentemente um do outro, podem estar eventualmente substituidos por alquilo inferior, benzilo ou ciclohexilmetilo,

B representa um átomo de azoto ou um grupo C-H,podendo o átomo de carbono substituido por G formar também com B uma dupla ligação,

R_1 e R_2 representam cada um hidrogénio, alquilo inferior, ou em conjunto representam uma cadeia de alquileno com 3 a 5 átomos de carbono, podendo este anel assim condensado ao grupo Het conter até 3 duplas ligações,

Y representa o radical



,

em que

R_3 representa hidrogénio ou alquilo inferior,

alk representa uma ligação de valência ou uma cadeia de alquileno linear ou ramificada com 1 a 6 átomos de carbono, que não deve partir de um heteroátomo,

X representa hidrogénio, hidroxi ou um grupo amino,

G representa hidrogénio ou o radical Y

e

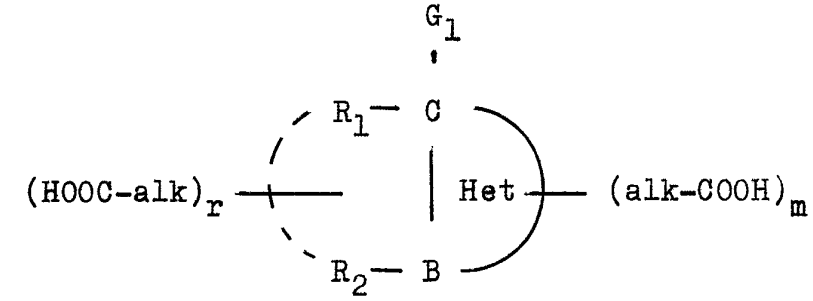
m, r ou s podem, cada um, ter os valores 0 ou 1, tendo m + r + s que ser sempre 1,

com a condição de que no caso de alk representar uma ligação de valência Het não deve representar um anel pirrolidino substituido na posição 2 por Y,

assim como dos seus sais de adição de ácido farmacologicamente compatíveis e inócuos,

caracterizado pelo facto de

a) se fazer reagir um ácido carboxílico de fórmula geral II

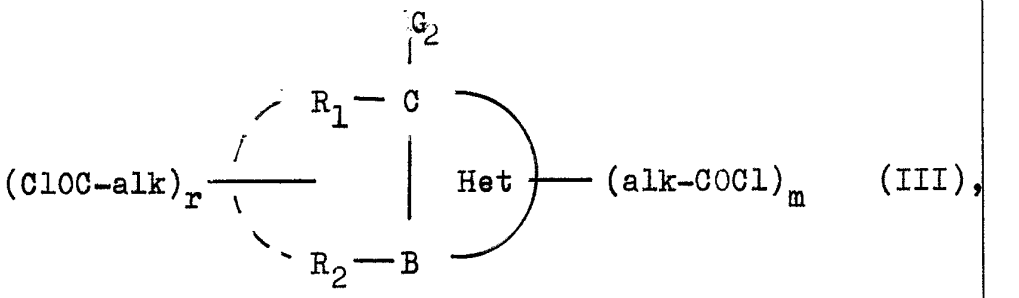


(II),

em que

Het, B, R_1, R_2, alk, m e r tem os significados anteriormente indicados, G_1 representa hidrogénio ou o grupo (alk--COOH) no qual alk e s tem os significados indicados acima, com uma mistura de ácido fosforoso ou ácido fosfórico e um halogeneto de fósforo, e em seguida se saponificar para obtenção dos ácidos difosfónicos livres, ou

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



(III),

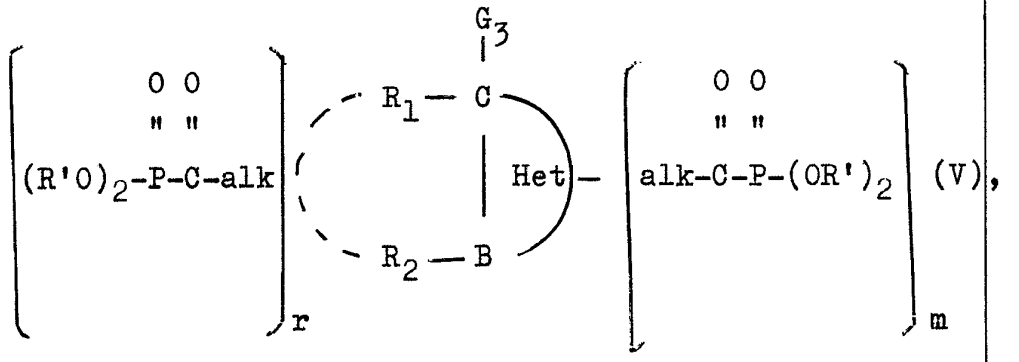
em que

Het, B, R_1, R_2, alk, m e r tem os significados indicados acima, G_2 representa hidrogénio ou o grupo (alk-COCl), tendo alk e s os significados anteriormente indicados, com um fosfito de trialquilo de fórmula geral IV

$$P(OR')_3 \qquad (IV)$$

na qual

R' representa alquilo inferior, com obtenção de um fosfonato de acilo de fórmula geral V



(V),

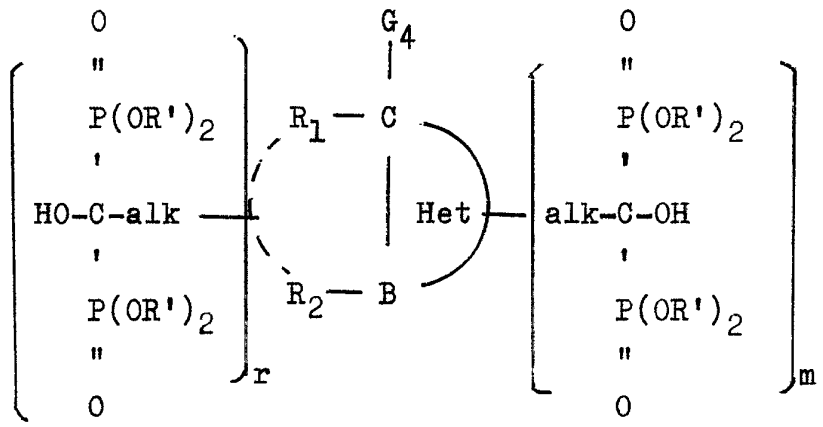
na qual

Het, B, R_1, R_2, R', alk, m e r têm os significados acima indicados, G_3 representa hidrogénio ou um grupo de fórmula $\left[\text{alk-CO-P(O)(OR')}_2\right]_s$ na qual alk, R' e s têm os significados indicados anteriormente,
e em seguida se fazer reagir com um fosfito de dialquilo de fórmula geral VI

$$H\text{-}P(OR')_2 \qquad (VI),$$

na qual

R' tem o significado indicado acima, com obtenção de um difosfonato de fórmula geral VII



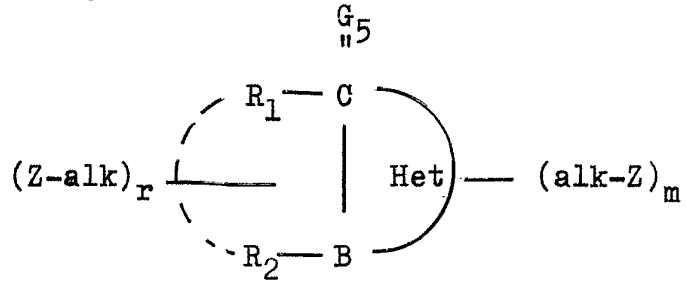
(VII),

em que

Het, B, R_1, R_2, alk, m e r têm os significados indicados acima, na qual G_4 representa hidrogénio ou o grupo $\text{alk-C(OH)P(O)(OR')}_2\text{)}_2$ $)_s$ em que alk, R' e s tem os significados indicados acima, e eventualmente se saponificarem os tetraesteres resultantes aos diésteres ou ácidos de fórmula geral I,

ou

c) no caso de X (em Y) na fórmula geral I representar amino eventualmente substituido por grupos alquilo, se fazer reagir um derivado de ácido carboxílico de fórmula geral VIII



(VIII),

na qual

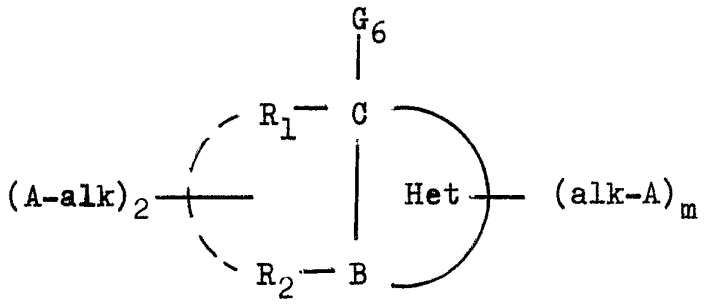
Het, B, R_1, R_2, alk, m e r tem os significados indicados acima, Z representa um grupo nitrilo, iminoéter ou N,N-dialquilcarboxamido e G_5 representa hidrogénio ou

o grupo $(alk\text{-}Z)_2$ em que Alk, Z e s têm os significados acima indicados com um composto de fósforo de fórmula geral IX

$$PT_3 \qquad (IX)$$

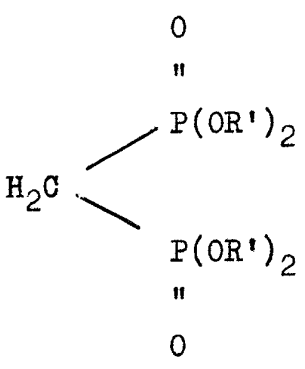
em que T representa halogénio, OH ou OR' tendo R' o significado anteriormente indicado e eventualmente se saponificar em seguida,
ou

d) no caso de X (em Y) na fórmula geral I representar hidrogénio se fazer reagir um composto de fórmula geral X



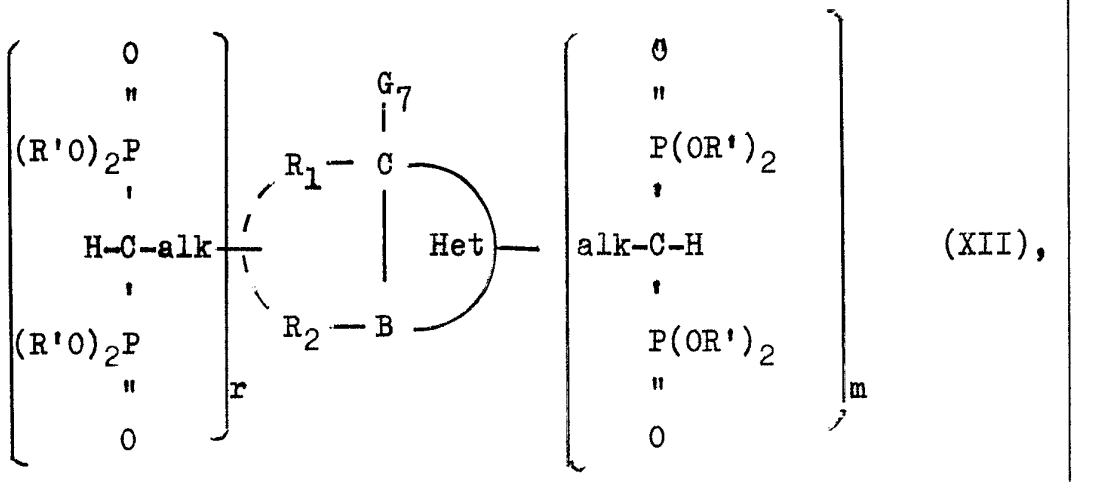
(X),

em que Het, B, R_1, R_2, alk, m e r tem os significados indicados acima, A representa um radical reactivo como por exemplo haologéneo ou um sulfonato e G_6 representa hidrogénio ou o grupo $(alk\text{-}A)_s$ no qual alk, A e s tem os significados indicados acima, com um composto de fórmula geral XI



(XI)

em que R' tem o significado indicado acima, com obtenção de um difosfonato de fórmula geral XII

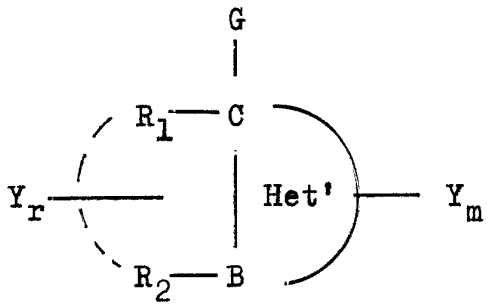


(XII),

na qual Het, B, R_1, R_2, R', alk, m e r tem os significados indicados acima, e G_7 representa hidrogénio ou o grupo $\lceil$alk-CH(P(O)(OR')$_2$$\rfloor_2\rfloor_s$ em que alk, R' e s tem os significados indicados acima,
ou

e) no caso de Het na fórmula geral I representar um anel de 5 ou 6 membros,

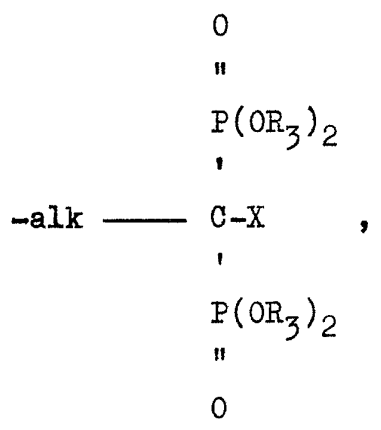
se transformarem por hidrogenação em compostos de fórmula geral I compostos de fórmula geral XIII



(XIII),

na qual B, R_1, R_2, G, Y, m e r tem os significados indicados acima, e Het, representa um anel heteroaromático de 5 ou 6 membros com um ou dois átomos de azoto,
e eventualmente se transformarem os tetraésteres obtidos em diésteres ou ácidos de fórmula I, ou se transformarem os compostos de fórmula I obtidos noutros compostos de fórmula I, ou se desejado se transformarem os compostos de fórmula I obtidos nos seus sais farmacologicamente aceitáveis.

Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo facto de se obterem compostos de fórmula I em que Het representa um anel pirrolidino, pirrolino, pirazolidino, pirazolino, piperidino, tetrahidropiridino, hexahidropirazino, tetrahidropirazino, tetrahidropirimidino e hexahidroazepino que está eventualmente substituido por um grupo alquilo com 1 a 4 átomos de carbono,
B representa um grupo C-H,
R_1 e R_2 representam hidrogénio ou, em conjunto, representam uma cadeia de alquileno com 3 a 5 átomos de carbono,
Y representa o radical



em que R_3 representa hidrogénio ou alquilo com 1 a 4 átomos de carbono,
alk representa uma ligação de valência ou uma cadeia de alquileno com 1 ou 2 átomos de carbono,
X representa hidroxi,
G representa hidrogénio,
r = 0 e m = 1,
com a condição de que no caso de alk representar uma ligação de valência Het não pode representar um anel pirrolidino substituido na posição 2 por Y.

- 3ª -

Processo de acordo com as reivindicações 1 e 2, caracterizado pelo facto de se obterem compostos de fórmula I em que Het conjuntamente com R_1 e R_2 representam um anel pirrolidino, piperidino ou decahidroisoquinolino que podem estar substituidos, cada um, por metilo.

- 4ª -

Processo para a preparação de composições farmaceuticas caracterizado pelo facto de se incorporar como ingrediente activo um composto de fórmula I, quando preparado por um processo de acordo com qualquer das reivindicações anteriores, em combinação com substâncias auxiliares e de suporte correntes.

A requerente declara que o primeiro pedido desta patente foi apresentado na República Federal Alemã em 29 de Novembro de 1986, sob o nº P 36 40 938.3.

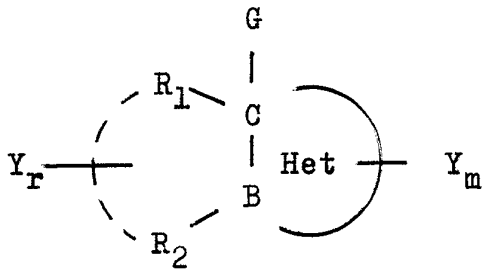
Lisboa, 26 de Novembro de 1987



RESUMO

"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE NOVOS DERIVADOS DE ÁCIDOS DIFOSFÓNICOS E DE COMPOSIÇÕES FARMACEUTICAS QUE OS CONTEM"

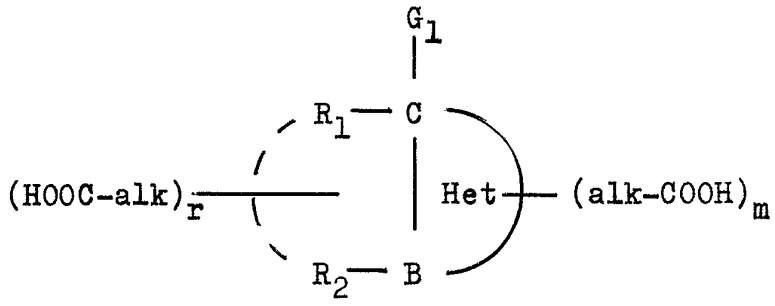
A invenção refere-se a um processo para a preparação de derivados de ácidos difosfónicos de fórmula I



(I),

que compreende nomeadamente

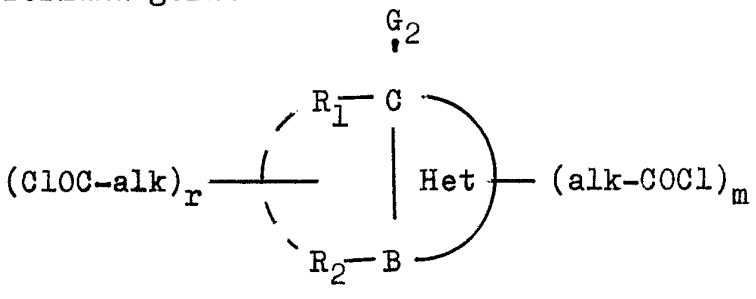
a) fazer-se reagir um ácido carboxílico de fórmula geral II



(II),

com uma mistura de ácido fosforoso ou ácido fosfórico e um halogeneto de fósforo, e em seguida se saponificar para obtenção dos ácidos difosfónicos livres, ou

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

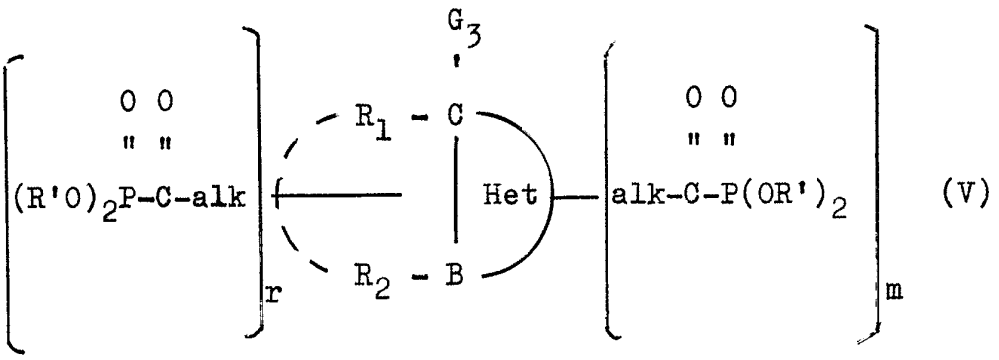


(III),

com um fosfito de trialquilo de fórmula geral IV

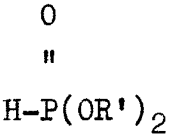
$$P(OR')_3 \qquad (IV)$$

com obtenção de um fosfonato de acilo de fórmula geral V



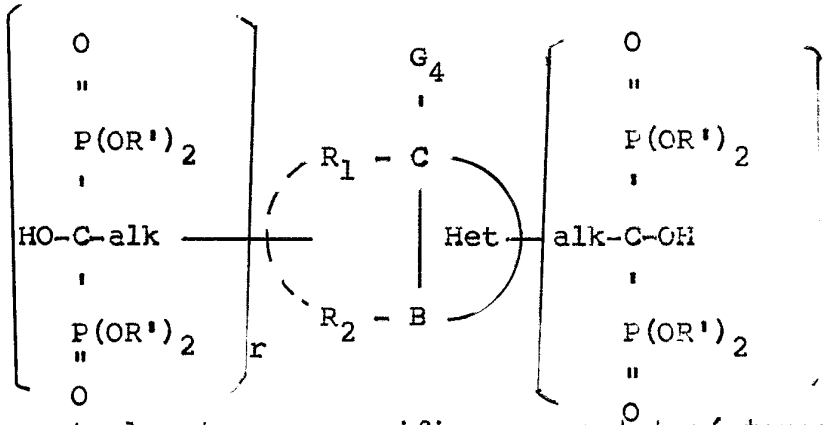
(V)

e em seguida se fazer reagir com um fosfito de dialquilo de fórmula geral VI



(VI)

com obtenção de um difosfonato de fórmula geral VII



(VII),

e eventualmente se saponificarem os tetraésteres resultantes aos diésteres ou ácidos de fórmula geral I.