



(19) INSTITUTO NACIONAL
DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL
PORTUGAL

(11) *Número de Publicação:* PT 92399 B

(51) *Classificação Internacional:* (Ed. 6)

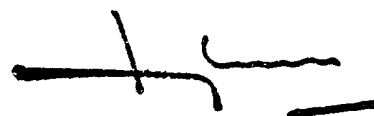
C07F009/38 A

A61K031/66 B

(12) *FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO*

(22) <i>Data de depósito:</i> 1989.11.24	(73) <i>Títular(es):</i> CIBA-GEIGY AG. KLYBECKSTRASSE 141 4002 BALE CH
(30) <i>Prioridade:</i> 1988.11.28 CH 4404/88	
(43) <i>Data de publicação do pedido:</i> 1990.05.31	(72) <i>Inventor(es):</i> KNUT A. JAEggi CH
(45) <i>Data e BPI da concessão:</i> 04/95 1995.04.04	(74) <i>Mandatário(s):</i> JORGE BARBOSA PEREIRA DA CRUZ RUA DE VÍTOR CORDON 10-A 3/AND. 1200 LISBOA PT
(54) <i>Epígrafe:</i> PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE ÁCIDOS FENILALIFATILAMINOALCANO-DIFOSFÓNICOS	
(57) <i>Resumo:</i>	

[Fig.]



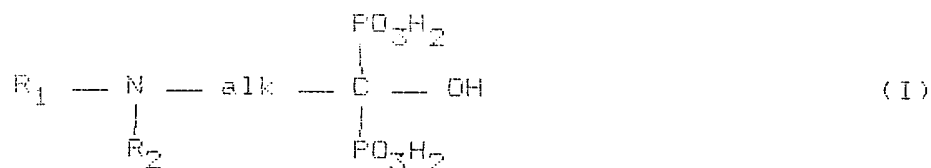
CIBA-GEIGY AG

"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE ÁCIDOS FENILALIFATILAMINOALCANO-
-DIFOSFÔNICOS"

=====

MEMÓRIA DESCRITIVAResumo

O presente invento diz respeito a um processo para a preparação de ácidos fenilalifatilaminoalcano-difosfônicos com a fórmula



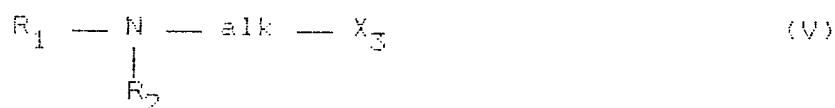
em que R_1 é um radical hidrocarboneto alifático tendo entre 4 e não mais de 7 átomos de C e substituído por fenilo, R_2 é um radical hidrocarboneto alifático monovalente tendo entre 1 e não mais de 4 átomos de C e alk é um radical hidrocarboneto alifático divalente tendo entre 2 e não mais de 4 átomos de C, e de seus sais.



- 2 -

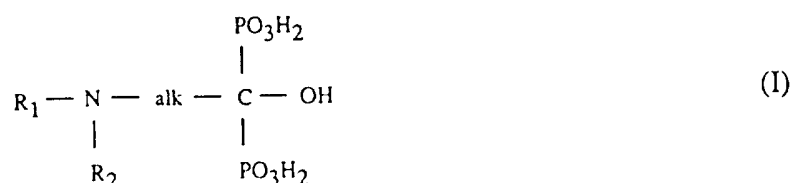
Estes compostos apresentam uma acção reguladora particularmente acentuada sobre o metabolismo do cálcio e podem ser usados como medicamentos para o tratamento de doenças atribuíveis a perturbações nesse metabolismo.

São preparados, por exemplo, fazendo reagir um composto com a fórmula (V):



em que X_3 indica carboxilo, com um agente de fosforilação e hidrolisando o produto primário.

O invento relaciona-se com ácidos fenilalifatilaminoalcanedifosfônicos com a fórmula



em que R_1 é um radical hidrocarboneto alifático tendo 4 e não mais de 7 átomos de C e substituído por fenilo, R_2 é um radical hidrocarboneto alifático monovalente tendo 1 e não mais de 4 átomos de C e alk é um radical hidrocarboneto alifático divalente tendo 2 e não mais de 4 átomos de C, e seus sais, processos para a preparação de produtos farmacêuticos que os contenham e sua utilização como ingredientes activos de medicamento.

Exemplos de radicais hidrocarbonetos alifáticos R_1 substituídos por fenilo são radicais fenil- C_4 - C_7 -alquilo ou fenil- C_4 - C_7 -alquenilo. Exemplos de radicais hidrocarboneto alifático monovalente são radicais C_1 - C_4 alquilo ou C_2 - C_4 alquenilo, e exemplos de radicais hidrocarboneto alifático divalente são, em particular, radicais C_2 - C_4 alquileno.

Radicais inferiores e compostos inferiores devem ser considerados como significando, por exemplo, os que não têm mais de 7, em particular não mais de 4, átomos de C. Além disso as expressões gerais têm, por exemplo, os significados que se seguem:

C_1-C_4 alquilo é, em particular, metilo, ou em segundo lugar etilo, propilo, isopropilo ou butilo, ou além disso iso- ou secundariamente butilo.

Fenil- C_4-C_7 alquilo é, por exemplo, fenil- C_4-C_7 alquileno de cadeia linear, em particular Ω -fenil- C_4-C_6 alk-1-ilo, tal como 4-fenilbut-1-ilo, 5-fenilpent-1-ilo ou 6-fenilhex-1-ilo, ou ainda 3-fenilbut-1-ilo ou 4-fenilpent-1-ilo.

Fenil- C_4-C_7 alquenilo é, por exemplo, fenil- C_4-C_7 alquenilo de cadeia linear, em particular um radical tal em que a dupla ligação se situa numa posição mais elevada do que a posição- α, β relativa ao átomo N, tal como 4-fenilbut-3-en-1-ilo, 4-fenilbut-2-en-1-ilo ou 5-fenilpent-4-en-1-ilo.

C_2-C_4 Alquenilo é, por exemplo, vinilo, alilo ou buten-2-ilo.

C_2-C_4 Alquileno é, por exemplo, C_2-C_4 alquileno de cadeia linear, em particular C_2-C_3 alquileno de cadeia linear, tal como $\alpha, \Omega-C_2-C_4$ alquileno, por exemplo etileno, 1,3-propileno ou, em segundo lugar, 1,4-butileno.

Sais de compostos com a fórmula I são em particular seus sais interiores ou sais com bases farmacêuticamente aceitáveis, tais como sais de metal não tóxico derivados de metais dos grupos Ia, Ib, IIa, IIb, por exemplo sais de metal alcalino, em particular sais de sódio ou potássio, sais de metal alcalino terroso, em particular sais de cálcio ou magnésio, cobre, alumínio ou zinco e também sais de amónio com amónia ou aminas orgânicas, ou bases de amónio quaternário, tais como aminas alifáticas, as quais podem ser hidroxiladas em C, em particular mono-, di- ou tri-alquilo inferior aminas, por exemplo metil-, etil-, dimetil-

ou dietilamina, mono-, di- ou tri-(hidroxi-alquilo inferior)-aminas, tais como etanol-, dietanol- ou trietanolamina, tris(hidroxi-metil)-amino-metano ou 2-hidroxi-terc-butilamina, ou N-(hidroxi-alquilo inferior)-N,N-di-alquilo inferior aminas ou N-(polihidroxi-alquilo inferior)-N-alquilo inferior aminas, tais como 2-(dimetilamino)-etanol ou D-glucamina, ou hidróxidos de amônio alifáticos quaternários, por exemplo com hidróxido de tetrabutílamônio. São incluídos sais tanto completos como parciais, isto é tendo 1,2,3 ou 4, de preferência 2, equivalentes de base por mole do ácido com a fórmula I.

Os compostos com a fórmula I e os seus sais apresentam propriedades farmacológicas úteis. Particularmente, apresentam uma acção reguladora acentuada sobre o metabolismo do cálcio em animais de sangue quente.

Em particular, esses compostos levam a uma acentuada inibição da reabsorção óssea no rato, a qual pode ser demonstrada tanto no plano experimental de acordo com a Acta Endocrinol. 78, 613-24 (1975) com o auxílio de aumento induzido por PTH do nível do cálcio no soro seguindo-se administração subcutânea em doses de cerca de 0,01 a cerca de 1,0 mg/kg, e no modelo de rato (tiroparatiroidectomizado) TPTX com o auxílio de hipercalcemia experimental causada pela vitamina D₃, após administração de doses de cerca de 0,001 a 0,001 mg subcutaneamente. A hipercalcemia causada por tumores Walker-256 é de um modo semelhante inibida após administração peroral de cerca de 1,0 a cerca de 100 mg/kg. Apresentam além disso uma clara inibição na evolução de processos artríticos crônicos da artrite adjuvante em ratos em doses de cerca de 0,01 a 1,0 mg/kg subcutaneamente no plano experimental de acordo com Newbould, Brit. J. Pharmacology 21, 127 (1963) e de acordo com Kaibara et al., J. Exp. Med. 159, 1388-96 (1984). Esses compostos são assim invulgarmente

apropriados como ingredientes activos de medicamento para o tratamento de doenças que podem estar associadas a perturbações do metabolismo do cálcio, por exemplo processos inflamatórios nas articulações, processos degenerativos na cartilagem articular, osteoporose, periodontite, hiperparatiroidismo e depósitos de cálcio em vasos sanguíneos ou em implantes de próteses. Ambas as doenças em que se encontram depósitos anormais de sais de cálcio escassamente solúveis e as da esfera da artrite, por exemplo doença de Bechterew, nevrite, bursite, periodontite, tendinite, fibrodisplasia, osteoartrose ou arteriosclerose, assim como as doenças em que se encontra em primeiro plano uma dissolução anormal de tecido orgânico duro, tais como hipofosfatasia hereditária, processos degenerativos na cartilagem articular, osteoporose de várias origens, doença de Paget e osteodistrofia fibrosa, assim como processos osteolíticos causados por tumores são influenciados favoravelmente.

O invento relaciona-se particularmente com compostos com a fórmula I em que R_1 é fenil- C_4-C_7 alquilo ou fenil- C_4-C_7 alquenilo, R_2 é C_1-C_4 alquilo ou C_2-C_4 alquenilo e alk é C_2-C_4 alquileno, e seus sais, em particular sais farmacêuticamente aceitáveis.

O invento relaciona-se especialmente com compostos com a fórmula I em que R_1 é fenil- C_4-C_7 alquilo de cadeia linear, tal como 4-fenilbut-1-ilo, 5-fenilpent-1-ilo ou 6-fenilhex-1-ilo, R_2 é C_1-C_4 alquilo, tal como metilo, e alk é C_2-C_3 alquileno, tal como etileno, e seus sais, em particular sais farmacêuticamente aceitáveis.

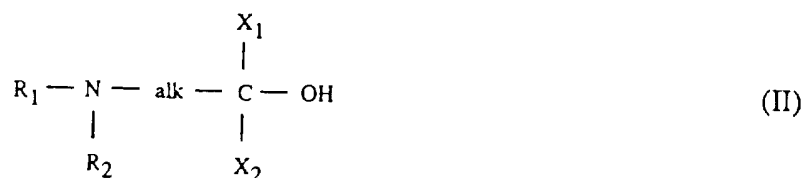
O invento relaciona-se primariamente com compostos com a fórmula I em que R_1 é Ω -fenil- C_4-C_6 alk-1-ilo de cadeia linear, tal como 4-fenilbut-1-ilo ou 5-fenilpent-1-ilo, alk' é C_2-C_4

alquileno de cadeia linear, R_2 é C_1-C_4 alquilo e alk é C_2-C_3 alquileno, tal como etileno, e seus sais, em particular sais farmacêuticamente aceitáveis.

O invento relaciona-se especificamente com compostos com a fórmula I mencionados nos exemplos e seus sais, em particular os seus sais internos e sais com bases farmacêuticamente aceitáveis.

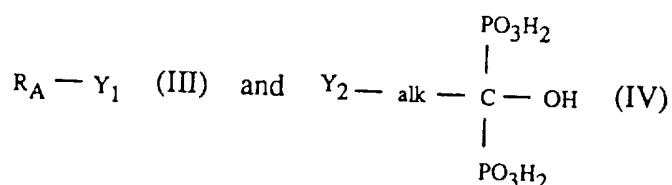
O invento relaciona-se ainda com um processo, que se baseia em métodos conhecidos per se, para a preparação de compostos com a fórmula I e seus sais. Isto compreende:

a) conversão de fosfono modificado funcionalmente X_1 e se apropriado X_2 num composto com a fórmula

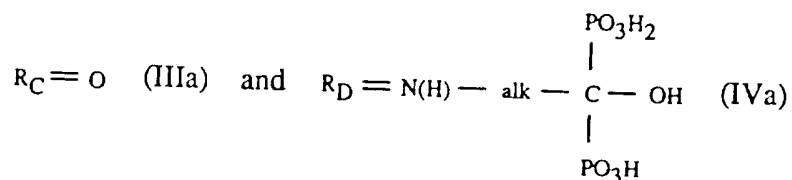


em que X_1 é um grupo fosfono modificado funcionalmente e X_2 é um grupo fosfono livre ou modificado funcionalmente, no grupo fosfono livre, ou

b) reacção de compostos com as fórmulas

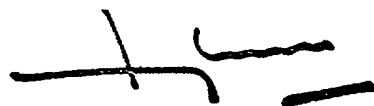


em que um dos radicais Y_1 e Y_2 é um grupo hidroxilo esterificado reactivo e o outro é um grupo com a fórmula $-N(R_E)-H$, em que um dos radicais R_A e R_E é um radical R_1 e o outro é um radical R_2 , ou seus sais um com o outro (entre si), ou reacção de compostos com as fórmulas



em que R_C é um radical divalente correspondendo ao radical R_1 , por exemplo um radical fenil- C_4-C_7 alquilideno ou fenil- C_4-C_7 alquenilideno, e R_D é um radical R_2 , ou R_C é um radical divalente correspondendo ao radical R_2 , por exemplo C_1-C_4 alquilideno, e R_D é um radical R_1 , um com o outro (entre si) em condições de reacção, ou

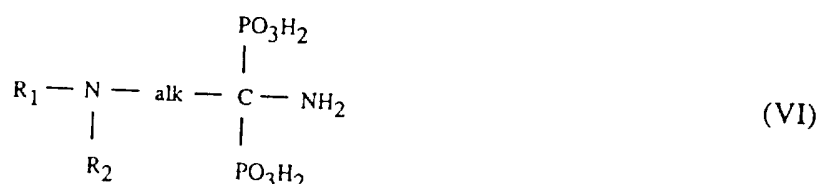
c) reacção de um composto com a fórmula



- 9 -



em que X_3 é carboxilo, carbamilo ou ciano, em particular carboxilo ou ciano, com um agente de fosforilação, hidrolisando o produto primário e substituindo o grupo amino num produto intermediário, obtido a partir de compostos com a fórmula V em que X_3 é ciano ou carbamilo, com a fórmula



ou um seu sal, por hidroxilo por tratamento com ácido nitroso, e se desejado convertendo um composto resultante num outro composto com a fórmula I e/ou convertendo um composto livre resultante num sal ou um sal resultante num composto livre ou num outro sal.

Grupos fosfona modificados funcionalmente para serem convertidos em fosfona de acordo com a variante do processo a) apresentam-se, por exemplo, numa forma éster, em particular uma forma diéster com a fórmula $-P(=O)(OR)_2$ (IIa), em que OR é hidroxilo esterificado, por exemplo aloxi inferior, alceno inferior iloxi-alcóxi inferior, tal como C_2-C_7 alcenoiloxi- C_1-C_4 alcóxi,

por exemplo acetil-ou pivaloiloximetilo, ou um grupo feniloxi- ou α -fenil-alcoxi inferior ou sililoxi, tal como tri-alquilo inferior sililoxi, que é não substituído ou substituído por alquilo inferior, alcoxi inferior, halogénio, trifluorometilo e/ou hidroxilo.

A conversão de grupos fosfono modificados funcionalmente em grupos fosfono livre é realizada do modo habitual, tal como por hidrólise, por exemplo na presença de um ácido mineral, tal como ácido clorídrico ou sulfúrico, a de cerca de 80°C a cerca de 110°C por exemplo no ponto de ebulição, ou por reacção com um tri-alquilo inferior-halogenosilano, por exemplo com trimetil-clorosilano ou em particular trimetil-iodosilano ou trimetil-bromosilano, de preferência em cloreto de metileno a uma temperatura variando entre cerca de 0°C e cerca de 40°C, e subsequente tratamento com água. ésteres α -fenil-alquilo inferior podem além disso ser convertidos em compostos com a fórmula I por hidrogenólise, por exemplo reacção com hidrogénio na presença de uma catalisador de hidrogenação, tal como um catalisador de níquel ou de metal nobre, por exemplo paládio sobre carvão, de preferência num álcool inferior, em condições de pressão e temperatura normais.

As substâncias de partida com a fórmula II podem ser preparadas por exemplo, por reacção de um composto com a fórmula





1



de se separar apropriadamente o grupo protector de amino e se se introduzir o radical R_2 , por exemplo tal como foi descrito em b).

Quando não são conhecidas, as substâncias de partida com a fórmula IIb podem ser preparadas, por exemplo, fazendo reagir um composto correspondente com a fórmula



em que R_0 é um grupo R_2 ou um grupo protector de amino, com um composto com a fórmula



em que Y é halogénio, tal como bromo, ou para preparar compostos IIb em que alk é 1,2-alquileno inferior, por exemplo etileno, com um composto com a fórmula



em que alk_0 é alk inferior-1-enilo, em cada caso hidrolisando o éster resultante para dar origem ao ácido, anidrizando ou clorinando este, por exemplo por meio de pentacloreto de fósforo, e se desejado separando o grupo protector de amino, se presente.

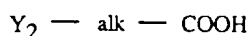
ésteres reactivos (III) ou (IV) a ser usados de acordo com a variante do processo b) contém como o grupo hidroxilo esterificado reactivo, por exemplo, um halogénio, tal como átomo

de cloro, bromo ou iodo, ou um grupo sulfoniloxi, tal como alcanon- ou benzenessulfoniloxi não substituído ou substituído, por exemplo metan- ou p-toluenessulfoniloxi.

A reacção com os ésteres reactivos mencionados é realizada, por exemplo, na presença de uma base, tal como um hidróxido de metal alcalino ou hidróxido de metal alcalino terroso, por exemplo hidróxido de sódio, ou um hidróxido de amónio quaternário, por exemplo hidróxido de tetrabutílamónio, vantajosamente na presença de um solvente ou diluente, por exemplo um álcool inferior, di-(alquilo inferior)cetona ou éter cicloalifático, por exemplo isopropanol, metil etil cetona, dioxano ou tetrahidrofurano.

A reacção com compostos oxo IIIa é realizada, por exemplo, na presença de um agente redutor apropriado, tal como um borohidreto de metal alcalino, por exemplo cianoborohidreto de sódio, ou em particular ácido fórmico. Um composto com a fórmula IVa em que R_D é um radical R_1 pode ser reagido, em particular, com um álcool inferior, por exemplo com formaldeído, e ácido fórmico em condições de redução para dar origem ao correspondente composto com a fórmula I em que R_2 é alquilo inferior, por exemplo metilo. Alternativamente, alquilo inferior ou alquênio inferior R_2 pode também ser introduzido por reacção com um éster reactivo de um álcool inferior ou de um alquénol inferior do modo habitual, de preferência na presença de um agente de condensação básico, tal como um alcanolato inferior de metal alcalino.

As substâncias de partida com a fórmula IV podem ser preparadas, por exemplo, por reacção de um composto com a fórmula



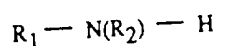
(IVa)

com ácido fosforoso e tricloreto fosforoso ou com ácido fosfórico e um excesso de tribrometo de fósforo do modo habitual, por exemplo em clorobenzeno, e submetendo então a mistura a hidrólise.

Exemplos de agentes de fosforilação apropriados para a variante do processo c) são trióxido de fósforo, trihaletos de fósforo misturados com ácido fosforoso ou ácido fosfórico, oxiclureto de fósforo, pentaclureto de fósforo ou tricloreto de fósforo e cloro. É preferido o trióxido de fósforo, sendo formado de preferência in situ por reacção de tricloreto de fósforo com ácido fosforoso ou por reacção de excesso de tricloreto de fósforo com ácido fosfórico aquoso, por exemplo com ácido fosfórico disponível comercialmente de 75% a aproximadamente 95%, de preferência de 85%. A reacção é vantajosamente realizada com aquecimento, por exemplo cerca de 70° a cerca de 120°C, num solvente apropriado, tal como tetracloreto de carbono, tricloroetano, clorobenzeno, clorotolueno ou óleo de parafina, com acção hidrolítica.

O tratamento de produtos intermediários com a fórmula VI com ácido nítrico é realizado do modo habitual libertando este último em solução aquosa de um dos seus sais, por exemplo a partir de nitrito de sódio, por tratamento ácido, por exemplo a acção de ácido clorídrico, um sal de diazónio instável correspondente, por exemplo cloreto, que separa azoto, sendo o grupo α -hidroxilo introduzido, o qual se formou intermediariamente.

Quando não são conhecidas, as substâncias com a fórmula V podem ser preparadas, por exemplo, por reacção de um composto correspondente com a fórmula



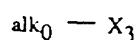
(IIh)

com um composto com a fórmula



(Iii)

em que Y é halogénio, tal como bromo, ou para preparar compostos com a fórmula V em que alk é 1,2-alquileno inferior, por exemplo etileno, com um composto com a fórmula



(IIf)

em que alk é um radical alk inferior-1-enilo, fazendo-se em cada caso a separação do grupo protector de amino, se presente, e se desejado em cada caso hidrolisando o produto primário resultante para dar origem ao ácido.

Compostos com a fórmula I obtidos de acordo com o processo ou por meio de qualquer outro processo conhecido per se podem ser convertido noutros compostos com a fórmula I de um modo conhecido per se.

Assim, duplas ligações não-aromáticas presentes em R_1 e/ou R_2 podem ser reduzidas a ligações simples do modo habitual por hidrogenolise, por exemplo reacção com hidrogénio na presença de um catalisador de hidrogenação, tal como catalisador de níquel ou de metal nobre, por exemplo paládio sobre carvão, de preferência num álcool inferior sob condições de pressão e de temperatura normais.

Dependendo da escolha das substâncias de partida e dos processos, os novos compostos podem apresentar-se sob a forma de um dos possíveis isómeros ou como uma sua mistura, por exemplo, dependendo do número de átomos de carbono assimétricos, sob a forma de isómeros ópticos puros, tais como antipodas, ou como misturas de isómeros, tais como racematos, misturas de diastereoisómeros ou misturas de racematos.

As misturas de diastereoisómeros e misturas de racematos obtidas podem ser separadas nos isómeros, diastereoisómeros ou racematos puros de um modo conhecido tendo como base as diferenças físicoquímicas dos constituintes, por exemplo por cromatografia e/ou cristalização fraccionada.

Os racematos resultantes podem ainda ser separados nos antipodas ópticos por métodos conhecidos, por exemplo por recristalização a partir de um solvente ópticamente activo, com a ajuda de microorganismos ou por reacção de um produto final ácido com uma base ópticamente activa a qual forma sais com o ácido racémico e separação dos sais obtidos deste modo, por exemplo tendo como base as suas diferentes solubilidades, em diastereoisómeros, a partir dos quais podem ser libertados os antipodas pela acção de agentes apropriados. O mais activo dos dois antipodas é vantajosamente isolado.

Compostos livres resultantes com a fórmula I, incluindo os seus sais internos com a fórmula I, podem ser convertidos em sais básicos por neutralização parcial ou completa com uma das bases anteriormente mencionadas. Os sais de adição de ácido podem também ser convertidos nos correspondentes compostos livres dos seus sais internos de um modo análogo.

Reciprocamente, compostos livres resultantes com a fórmula I podem ser convertidos em sais de adição de ácido por tratamento com um ácido protónico.

Sais resultantes podem ser convertidos noutros sais com um conteúdo de catiões inferior (sais parciais) ou em compostos livres de um modo conhecido per se, por exemplo por tratamento com um reagente ácido, tal como um ácido mineral. Os compostos livres resultantes podem ser convertidos em sais por tratamento com uma base, por exemplo solução de hidróxido de metal alcalino, e/ou sais resultantes com um conteúdo de catiões inferior (sais parciais) podem ser convertidos do mesmo modo nos que apresentam um conteúdo de catiões mais elevado, por exemplo sais completos.

Os compostos, incluindo os seus sais, podem também ser obtidos sob a forma dos seus hidratos, ou podem incluir o solvente usado para a cristalização.

Como resultado da íntima relação entre os novos compostos sob a forma livre e sob a forma dos seus sais, pelos compostos livres ou seus sais referidos anteriormente ou a seguir devem também ser compreendidos em sentido lato e convenientemente, quando apropriado, os correspondentes sais ou compostos livres.

O invento também se relaciona com as apresentações do processo em que um composto que se pode obter como um

intermediário em qualquer estadio do processo é usado como a substância de partida sendo realizados os passos que faltavam, ou então usa-se uma substância de partida, ou em particular formada nas condições da reacção, sob a forma de um sal e/ou racemato ou antipoda.

Essas substâncias de partida que levam aos compostos descritos inicialmente como particularmente úteis são de preferência usados no processo de acordo com o presente invento. O invento relaciona-se também com novas substancias de partida e com processos para a sua preparação.

As preparações farmacêuticas de acordo com o invento que contêm compostos com a fórmula I ou seus sais farmacêuticamente aceitáveis são as que se destinam a administração entérica, ou seja oral ou rectal, e parentérica que contêm o próprio ingrediente activo ou juntamente com um material veiculo farmacêuticamente aceitável.

As novas preparações farmacêuticas contêm, por exemplo, de cerca de 10% a cerca de 80%, de preferência de cerca de 20% a cerca de 60% do ingrediente activo. As preparações farmacêuticas de acordo com o invento para administração entérica ou parentérica são, por exemplo, as que se apresentam sob a forma de unidades de dosagem, tais como comprimidos revestidos com açúcar, comprimidos, cápsulas ou supositórios, e além disso ampolas. Estas são obtidas de um modo conhecido per se, por exemplo por meio de processos de mistura, granulação, revestimento com açúcar, dissolução ou liofilização convencionais. Assim, preparações farmacêuticas para utilização oral podem ser obtidas combinando o ingrediente activo com veículos sólidos, granulando, se apropriado, uma mistura resultante e processando a mistura ou grânulos,

se desejado após adição de adjuntos apropriados, a comprimidos ou núcleos de comprimidos revestidos com açúcar.

Veículos apropriados são, em particular, agentes de enchimento, tais como açúcares, por exemplo lactose, sucrose, manitol ou sorbitol, e preparações de celulose, e ainda agentes de ligação, tais como mucilagem de amido usando, por exemplo, amido de milho, trigo, arroz ou batata, gelatina, tragacanto, metilcelulose e/ou polivinilpirrolidona, e/ou, se desejado, agentes de desintegração, tais como os amidos anteriormente mencionados, e além disso amido carboximetílico, polivinilpirrolidona de ligação cruzada, agar e ácido algínico ou um seu sal, tal como alginato de sódio. Os adjuntos são, em particular, agentes para deslizamento e lubrificantes, por exemplo ácido silícico, talco, ácido esteárico e/ou polietileno glicol. Os núcleos de comprimidos revestidos com açúcar são fornecidos com revestimentos apropriados, os quais podem ser resistentes ao suco gástrico, sendo as substâncias usadas, entre outras, soluções concentradas de açúcar, as quais podem conter goma arábica, talco, polivinilpirrolidona, polietileno glicol e/ou dióxido de titânio, soluções de laca em solventes ou misturas de solventes orgânicos apropriados ou, para a preparação de revestimentos que são resistentes ao suco gástrico, soluções de preparações de celulose apropriadas, tais como ftalato de acetilcelulose ou ftalato de hidroxipropilmetilcelulose. Podem ser adicionados corantes ou pigmentos aos comprimidos ou revestimentos de comprimidos com açúcar, por exemplo para identificação ou para caracterização de doses diferentes dos ingredientes activos.

Outras preparações farmacêuticas para utilização oral são capsulas de gelatina cheias a seco, e capsulas de gelatina mole fechadas e um agente de plasticidade, tal como glicerol ou sorbitol. As cápsulas cheias a seco podem conter o ingrediente

activo sob a forma de grânulos, por exemplo misturados com agentes de enchimento, tais como lactose, agentes de ligação, tais como amidos, e/ou lubrificantes, tais como talco, e se apropriado agentes de estabilização. Nas cápsulas moles, o ingrediente activo é de preferência dissolvido ou suspenso em líquidos apropriados, tais como óleos gordos, óleo de parafina ou polietileno glicois líquidos, sendo também possível adicionar agentes de estabilização.

Preparações farmacêuticas possíveis para utilização rectal são, por exemplo, supositórios que consistem numa combinação do ingrediente activo com uma base para supositórios. Exemplos de bases apropriadas para supositórios são bases que ocorrem naturalmente ou triglicéridos sintéticos, hidrocarbonetos da parafina, polietileno glicois ou alcanóis superiores. É além disso possível usar capsulas rectais de gelatina que contêm uma combinação do ingrediente activo com uma base; bases possíveis são, por exemplo, trigliceridos líquidos, polietileno glicois ou hidrocarbonetos da parafina.

Composições que são apropriadas para administração parentérica são, em particular, soluções aquosas de um ingrediente activo sob uma forma solúvel na água, por exemplo um sal solúvel na água, e além disso suspensões do ingrediente activo, tais como suspensões para injeção oleosa correspondentes, solventes lipofílicos apropriados ou veiculos, tais como óleos gordos, por exemplo óleo de sésamo, os ésteres de ácido gordo sintético, sendo por exemplo usados oleato de etilo ou triglicéridos, ou suspensões aquosas para injeção que contêm substancias que aumentam a viscosidade, por exemplo carboximetilcelulose de sódio, sorbitol e/ou dextrano e se apropriado também estabilizadores.

O presente invento relacionar-se também com a utilização de compostos com as fórmulas I e seus sais, de preferência para o tratamento de doenças atribuídas a perturbações do metabolismo do cálcio, por exemplo do tipo reumático e em particular da osteoporose.

Dosagens inferiores a 0,01 mg/kg do peso corporal apresentam apenas uma influência insignificante sobre a calcificação patológica ou sobre a dissolução de tecidos duros. Com doses superiores a 100 mg/kg do peso corporal, podem ocorrer a longo prazo efeitos secundários tóxicos. Os compostos com a fórmula I e os seus sais podem ser administrados quer oralmente, quer subcutaneamente, intramuscularmente ou intravenosamente numa solução hipertónica. A dose diária preferida para estas utilizações varia de cerca de 0,1 a 5 mg/kg para utilização oral, de cerca de 0,1 a 1 mg/kg para administração subcutânea e intramuscular e de cerca de 0,01 a 2 mg/kg, por exemplo de cerca de 0,013 a 0,67 mg/kg, para administração intravenosa.

Contudo, a dosagem dos compostos usados pode variar e depende das condições particulares, tais como da natureza e gravidade da doença, da duração do tratamento e do composto particular utilizado. As doses individuais contêm, por exemplo, de 0,01 a 10 mg, e formas de unidade de dosagem para administração parentérica, tais como administração intravenosa, contêm, por exemplo, de 0,01 a 0,1 mg, de preferência 0,02 a 0,08 mg, e as formas de unidade de dosagem orais contêm, por exemplo, de 0,2 a 2,5 mg, de preferência 0,3 a 1,5 mg por kg de peso corporal. A dosagem individual preferida varia entre 10 e 100 mg para administração oral e entre 0,5 e 5 mg para administração intravenosa e pode ser administrada até 4 vezes por dia. São necessárias dosagens mais elevadas para administração oral devido à absorção limitada. Para tratamentos de longa duração, após uma dosagem

inicialmente mais elevada, a dosagem pode usualmente ser alterada para dosagens mais baixas a fim de manter o efeito desejado.

Exemplo 1:

12,75 g (0,0446 mol) de clorohidreto de ácido 3-[N-(5-fenilpentil)-N-metilamino]-propiónico são aquecidos sob refluxo a 100° com 6,1 ml de ácido fosfórico a 85% e 30 ml de clorobenzeno, com agitação. São então adicionados gota a gota a 100°C 11,7 ml de tricloreto de fósforo, tendo lugar libertação de gás. A mistura da reacção precipita uma massa espessa no decurso de 30 minutos. A mistura é aquecida a 100° durante mais 3 horas e o clorobenzeno flutuante é então separado por decantação. A massa viscosa que permanece é aquecida até ebulição sob refluxo com 45 ml de ácido clorídrico 9 N durante 3 horas, com agitação. é filtrado a quente, com carvão adicional, e o filtrado é concentrado sob pressão reduzida. A adição de acetona dá origem ao ácido 3-[N-(5-fenilpentil)-N-metil-amino]-1-hidroxipropano-1,1-difosfónico cru, o qual é recristalizado a partir de água: ponto de fusão 124-127°(decomposição).

Obtem-se 3-[N-(5-fenilpentil)-N-metilamino]-1-hidroxipropano-1,1-difosfato dissódico dissolvendo 0,005 mol do produto em 10 ml de solução de hidróxido de sódio N, concentrando a solução sob pressão reduzida e cristalizando o produto, com adição de metanol.

O clorohidreto de ácido 3-[N-(5-fenilpentil)-N-metil-amino]-propionico usado como material de partida pode ser preparado como se segue:

10,0 g (0,036 mol) de N-(5-fenilpentil)-N-metilamina são dissolvidos em 40 ml de éter dietílico sendo adicionados 6,7

g de acrilato de etilo. Depois da mistura ter sido deixada repousar à temperatura ambiente durante 4 dias, o éter é separado por destilação. O óleo que permanece é 3-[N-(5-fenilpentil)-N-metilamino]-propionato de etilo cru.

14,2 g (0,05 mol) do éster obtido como anteriormente referido são aquecidos sob refluxo com 60 ml de ácido clorídrico 4N durante 24 horas. A mistura é então evaporada completamente sob pressão reduzida e o resíduo cristalino é triturado com acetona. Filtração com sucção, lavagem e secagem dos cristais dão origem a clorohidreto de ácido 3-[N-(5-fenilpentil)-N-metilamino]-propiónico com ponto de fusão de 97-99°.

Exemplo 2:

0,9 g (2,45 mmol) de ácido 3-(4-fenilbutilamino)-1-hidroxipropano-1,1-difosfónico é submetido a ebulição sob refluxo com 7,5 ml de ácido fórmico a 98% e 0,5 ml de solução aquosa de formaldeído a 35% durante 20 horas, com agitação.

A mistura da reacção é concentrada sob pressão reduzida e o resíduo é cristalizado a partir de metanol. Obtem-se ácido 3-[N-(4-fenilbutil)-N-metilamino]-1-hidroxipropano-1,1-difosfónico, ponto de fusão 128-132° (decomposição).

O material de partida pode ser preparado, por exemplo, como se segue:

Começando a partir de N-(4-fenilbutil)-N-benzilamina e acrilato de etilo, obtem-se 3-[N-(4-fenilbutil)-N-benzilamino]-propionato de etilo de um modo análogo ao do Exemplo 1 sendo hidrolisado com ácido clorídrico para dar origem a clorohidreto

de ácido 3-[N-(4-fenilbutil)-N-benzilamino]-propiónico, ponto de fusão 145-147°.

27,13 g (0,085 mol) deste clorohidreto são hidrogenados em 300 ml de etanol sobre 3 g de paládio sobre carvão a 5% a 20-25° sob pressão normal até cessar a fixação de hidrogênio. O catalisador é separado com filtração com sucção, sendo o filtrado evaporado e sendo o resíduo cristalizado a partir da acetona. Obtem-se clorohidreto de ácido 3-[N-(4-fenilbutil)-amino]-propiónico, ponto de fusão 135-137°.

Obtem-se ácido 3-(4-fenilbutilamino)-1,1-hidroxipropano-1,1-difosfónico de um modo análogo ao do Exemplo 1 a partir de clorohidreto de ácido 3-N-(4-fenilbutilamino)-propiónico, ponto de fusão 191-193° (decomposição).

Exemplo 3:

Ácido 3-[N-(6-fenilhexil)-N-metilamino]-1-hidroxipropano-1,1-difosfónico, ponto de fusão 149-152° (decomposição) pode ser preparado de um modo análogo ao descrito no Exemplo 2 por meio de clorohidreto de ácido 3-[N-(3-fenilhexil)-amino]-1-hidroxipropano-1,1-difosfónico, ponto de fusão 203-205° (decomposição).

Exemplo 4:

Ácido 3-[N-(7-fenilheptil)-N-metilamino]-1-hidroxipropano-1,1-difosfónico, ponto de fusão 138-142° (decomposição), pode ser preparado de um modo análogo ao descrito no Exemplo 1 por meio de clorohidreto de ácido 3-[N-(7-fenilheptil)-N-metilamino]-propiónico, ponto de fusão 95-97°.

Exemplo 5:

Comprimidos contendo 75 mg do ingrediente activo, por exemplo ácido 3-[N-(5-fenilpentil)-N-metilamino]-1-hidroxipropano-1,1-difosfórico ou um sal, por exemplo o seu sal dissódico, podem ser preparados como se segue:

Constituintes (para 1.000 comprimidos)

Ingrediente activo	75,0 g
Lactose	268,5 g
Amido de milho	22,5 g
Poliétileno glicol 6000	5,0 g
Talco	15,0 g
Estearato de magnésio	4,0 g
Água desmineralizada	q.b.

Preparação: Os ingredientes sólidos são primeiro forçados através de um crivo de malha 0,6 mm. O ingrediente activo, lactose, talco, estearato de magnésio e metade do amido são então misturados intimamente. A outra metade do amido é suspensa em 65 ml de água e esta suspensão é adicionada à solução em ebulição do polietileno glicol em 260 ml de água. A mucilagem resultante é adicionada às substâncias pulverulentas, sendo a totalidade dos componentes misturada e sendo a mistura granulada, se necessário com a adição de água. Os grânulos são secos a 35° durante a noite, forçados através de um crivo de malha 1,2 mm e prensados para formarem comprimidos que são concavos em ambos os lados e têm um diâmetro de cerca de 10 mm e um entalhe para partir na superfície superior.

Exemplo 6:

Comprimidos contendo 10 mg de ingrediente activo, por exemplo ácido 3-[N-(5-fenilpentil)-N-metilamino]-1-hidroxipropano-1,1-difosfônico, ou um sal, por exemplo o seu sal dissódico, podem ser preparados como se segue:

Composição (para 1.000 comprimidos)

Ingrediente activo	10,0 g
Lactose	328,5 g
Amido de milho	17,5 g
Poliésterileno glicol 6000	5,0 g
Talco	25,0 g
Estearato de magnésio	4,0 g
Água desmineralizada	q.b.

Preparação: Os ingredientes sólidos são primeiro forçados através de um crivo de malha 0,6 mm. O ingrediente activo, lactose, talco, estearato de magnésio e metade do amido são então misturados intimamente. A outra metade do amido é suspensa em 65 ml de água e esta suspensão é adicionada a uma solução em ebulição de poliésterileno glicol em 260 ml de água. A mucilagem resultante é adicionada a substâncias pulverulentas, sendo a totalidade dos componentes misturada e sendo a mistura granulada, se necessário com a adição de água. Os grânulos são secos durante a noite a 35°, passados através de um crivo de malha 1,2 mm e prensados para formarem comprimidos que são concavos de ambos os lados e têm um diâmetro de cerca de 10 mm e uma entalhe para partir na superfície superior.

Exemplo 7:

Cápsulas de gelatina cheias a seco contendo 100 mg de ingrediente activo, por exemplo ácido 3-[N-(5-fenilpentil)-N-metilamino]-1-hidroxi-propane-1,1-difosfónico ou um sal, por exemplo o seu sal dissódico, podem ser preparados como se segue:

Composição (para 1.000 cápsulas)

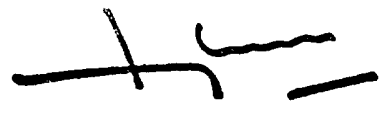
Ingrediente activo	350,0 g
Celulose microcristalina	30,0 g
Sulfato laurilo de sódio	2,0 g
Estearato de magnésio	8,0 g

O sulfato laurilo de sódio é feito passar por um crivo de malha 0,2 mm para um ingrediente activo (liofilizado) e os dois componentes são misturados intimamente durante 10 minutos. A celulose microcristalina é então feita passar por um crivo de malha 0,9 mm e os componentes são misturados intimamente de novo durante 10 minutos. Finalmente, o estearato de magnésio é feito passar por um crivo de malha 0,8 mm, e após mistura durante mais 3 minutos porções de 390 mg da mistura são introduzidas em cápsulas cheias a seco de gelatina de tamanho 0 (alongadas).

Exemplo 8:

Pode ser preparada uma solução para infusão ou injeção a 0,2%, por exemplo, como se segue.

Ingrediente activo, por exemplo
ácido 3-[N-(5-fenilpentil)-N-
metilamino]-1-hidroxi-propane-1,1-
difosfónico, ou um dos seus sais,

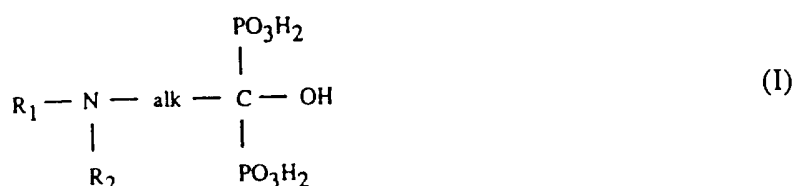


por exemplo o seu sal dissódico	5,0 g
Clorato de sódio	22,5 g
Tampão fosfato pH=7,4	300,0 g
Água, desmineralizada	até 2.500,0 ml

O ingrediente activo é dissolvido em 1.000 ml de água e a solução é filtrada através de um microfiltro. A solução tampão é adicionada e a mistura é completada até 2.500 ml com água. Para preparar formas de unidade de dosagem, são introduzidas porções de 1,0 ou 2,5 ml em ampolas de vidro ou de plástico (contendo cada uma delas 2,0 ou 5,0 mg de ingrediente activo).

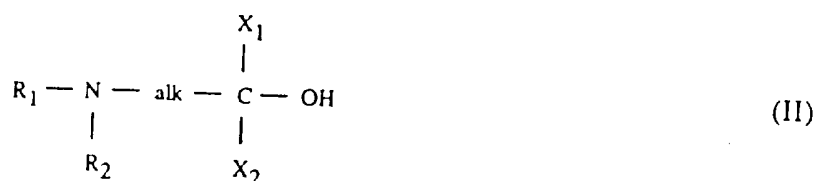
REIVINDICAÇÕES:

18. - Processo para a preparação de um ácido alquil-aminoalcano-difosfónico tendo substituintes aromáticos, com a fórmula (I):



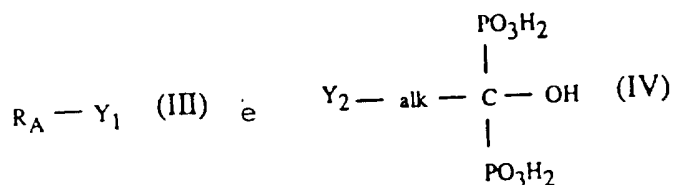
em que R_1 é um radical hidrocarboneto alifático tendo entre 4 e não mais de 7 átomos de C e substituído por fenilo, R_2 é um radical hidrocarboneto alifático monovalente tendo entre 1 e não mais de 4 átomos de C e alk é um radical hidrocarboneto alifático divalente tendo entre 2 e não mais átomos de 4 átomos de C, ou de um seu sal, caracterizado por compreender:

a) a conversão de fosfeno X_1 , modificado na sua função, e se apropriado X_2 , num composto com a fórmula (II):

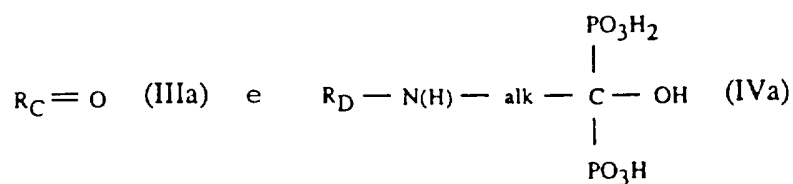


em que X_1 é um grupo fosfeno modificado na sua função e X_2 é um grupo fosfeno modificado na sua função ou livre, no grupo fosfeno livre, ou

b) a reacção de compostos com as fórmulas (III) e (IV):



em que um dos radicais Y_1 e Y_2 é um grupo hidroxilo esterificado reactivo e o outro é um grupo com a fórmula $-N(R_B)-H$, em que um dos radicais R_A e R_B é um radical R_1 e o outro é um radical R_2 , ou seus sais um com o outro (entre si), ou a reacção de compostos com as fórmulas (IIIa) ou (IVa):

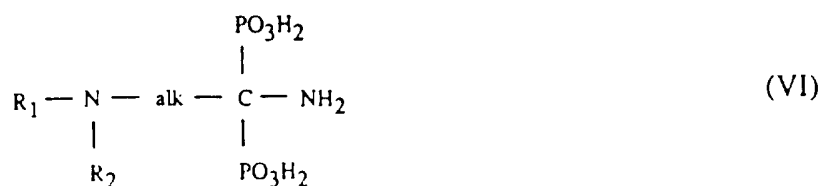


em que R_C é um radical divalente correspondendo ao radical R_1 , por exemplo um radical fenil- C_4-C_7 alquilideno ou fenil- C_4-C_7 alquenilideno, e R_D é um radical R_2 , ou R_C é um radical divalente correspondendo ao radical R_2 , por exemplo C_1-C_4 alquilideno, e R_D é um radical R_1 , um com o outro, sob condições de redução, ou

c) a reacção de um composto com a fórmula (V):



em que X_3 é carboxilo, carbamilo ou ciano, em particular carboxilo ou ciano, com um agente de fosforilação, a hidrólise do produto primário e a substituição do grupo amino num produto intermediário, obtido a partir dos compostos com a fórmula V em que X_3 é ciano ou carbamilo, com a fórmula (VI):



ou de um seu sal, por hidroxilo por tratamento com ácido nitroso, e se desejado, a conversão de um composto resultante num outro composto com a fórmula I e/ou a conversão de um composto livre resultante num sal ou de um sal resultante num composto livre ou num outro sal.

2A. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo facto de se preparar um composto com a fórmula I em que R_1 é fenil- C_4 - C_7 alquilo ou fenil- C_4 - C_7 alquenilo, R_2 é C_1 - C_4 alquilo ou C_2 - C_4 alquenilo e alk é C_2 - C_4 alquileno, ou um seu sal.

3A. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo facto de se preparar um composto com a fórmula I em que R_1 é fenil- C_4 - C_7 alquilo de cadeia linear, R_2 é C_1 - C_4 alquilo e alk é C_2 - C_3 alquileno, ou um seu sal.

4A. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo facto de se preparar um composto com a fórmula I em que R_1 é fenil- C_4 - C_7 alquilo de cadeia linear, R_2 é C_1 - C_4 alquilo e alk é etileno, ou um seu sal.

5a. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo facto de se preparar ácido 3-[N-(4-fenilbutil)-N-metilamino]-1-hidroxipropano-1,1-difosfónico ou um seu sal.

6a. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo facto de se preparar ácido 3-[N-(5-fenilpentil)-N-metilamino]-1-hidroxipropano-1,1-difosfónico ou um seu sal.

7a. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo facto de se preparar ácido 3-[N-(fenilhexil)-N-metilamino]-1-hidroxipropano-1,1-difosfónico ou um seu sal.

8a. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo facto de se preparar ácido 3-[N-(7-fenilheptil)-N-metilamino]-hidroxipropano-1,1-difosfónico ou um seu sal.

9a. - Processo para a preparação de composições farmacêuticas, caracterizado pelo facto de um composto que se pode obter de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9 ser misturado com veículos farmacêuticos habituais.

Lisboa, 24 de Novembro de 1989



J. PEREIRA DA CRUZ
Agente Oficial da Propriedade Industrial
RUA VICTOR CORDON, 10-A, 1.º
1200 LISBOA