

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 472 705**

51 Int. Cl.:

C07F 9/576 (2006.01)

A61K 31/663 (2006.01)

A61K 31/675 (2006.01)

A61P 19/08 (2006.01)

A61P 19/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.12.2007 E 07862997 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.05.2014 EP 2089403**

54 Título: **Ácido (1R,6S)-2-azabicyclo[4.3.0]nonano-8,8-difosfónico y su uso en el tratamiento o la prevención de trastornos óseos, por ejemplo, osteoporosis o enfermedad de Paget**

30 Prioridad:

14.12.2006 US 874821 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

02.07.2014

73 Titular/es:

**ISIS INNOVATION LIMITED (50.0%)
Ewert House, Ewert Place Summertown
Oxford OX2 7SG, GB y
UNIVERSITY OF ROCHESTER (50.0%)**

72 Inventor/es:

**EBETINO, FRANK HALLOCK;
BOECKMAN, ROBERT KENNETH JR. y
SONG, XINYI**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 472 705 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Ácido (1R,6S)-2-azabicyclo[4.3.0]nonano-8,8-difosfónico y su uso en el tratamiento o la prevención de trastornos óseos, por ejemplo, osteoporosis o enfermedad de Paget

5 La presente invención está dirigida a una nueva composición de materia, a un método para preparar la nueva composición de materia, a una composición farmacéutica que comprende la nueva composición, y a compuestos para usar en métodos de tratamiento de trastornos óseos tales como osteoporosis, Enfermedad de Paget (osteítis deformante), hiperparatiroidismo, hipercalcemia maligna, metástasis ósea osteolítica, miositis osificante progresiva, calcinosis universal, artritis, neuritis, bursitis y tendinitis.

10 La presente invención se refiere a un compuesto nuevo y, además, se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen el compuesto nuevo de la presente invención. La presente invención se refiere también a un método para preparar el compuesto nuevo de la presente invención. Por último, la presente invención se refiere al compuesto para tratar o prevenir determinados trastornos que se distinguen por un metabolismo anormal de calcio y fosfato, tal como se reivindica en este documento.

15 Existe una serie de trastornos patológicos que pueden afectar al ser humano y animales inferiores que implican un metabolismo anormal de calcio y fosfato. Estos trastornos pueden dividirse en dos grandes categorías:

20 (1) Trastornos que se distinguen por la movilización anormal de calcio y fosfato y que conducen a una pérdida general o específica de tejido óseo, o la presencia de niveles excesivamente altos de calcio y fosfato en los fluidos corporales tales como osteoporosis, metástasis óseas osteolíticas y enfermedad de Paget. En ocasiones, en este documento se hace referencia a estos trastornos como desmineralizaciones patológicas del tejido duro.

(2) Trastornos que provocan o son consecuencia del depósito anormal de calcio y fosfato en el organismo tales como artritis. En este documento, estos trastornos se designan en ocasiones como calcificaciones patológicas.

25 Para el tratamiento y la profilaxis de trastornos que implican un metabolismo anormal de calcio y fosfato se ha propuesto el uso de una variedad de derivados del ácido polifosfónico. Por ejemplo, la patente de EE.UU. N° 3.683.080 describe composiciones que contienen polifosfonatos, en particular difosfonatos, y su uso para inhibir el depósito y la movilización anormales de fosfato de calcio en el tejido animal; la patente de EE.UU. N° 4.230.700 describe una composición que contiene ciertos compuestos de fosfonato (por ejemplo, difosfonatos de hidroxietano sustituidos con cicloalquilo), combinados con compuestos semejantes a la vitamina D, que son útiles para inhibir la
30 movilización de fosfato de calcio en el tejido animal; la patente de EE.UU. N° 3.988.443 describe el compuesto 2,2-difosfonato de azacicloalcano del que se afirma que es útil como agente secuestrante y como agente en el tratamiento de trastornos relacionados con el depósito o la disolución anormales de sales de calcio difícilmente solubles en el organismo animal; y la Publicación de Patente Europea N° 189.662, que describe diversos compuestos específicos de difosfonato cíclico de los que se afirma que son útiles como agentes secuestrantes o
35 como agentes en el tratamiento de trastornos que se distinguen por un metabolismo anormal de calcio y fosfato.

A pesar de estas y otras muchas investigaciones sobre el uso de los difosfonatos para tratar trastornos del metabolismo óseo, sigue existiendo la necesidad de nuevos agentes activos sobre el tejido óseo. Por lo tanto, el objeto de la presente invención es proporcionar nuevos compuestos de difosfonato activos sobre el tejido óseo que poseen una potencia relativamente elevada para inhibir la resorción ósea. Adicionalmente, un objeto de la presente
40 invención es ofrecer nuevos compuestos de difosfonato activos en el tejido óseo con baja toxicidad e índices terapéuticos favorables. Un objeto adicional de la presente invención es proporcionar composiciones farmacéuticas útiles para el tratamiento y la profilaxis del metabolismo anormal de calcio y fosfato. Además, la presente invención tiene por objeto ofrecer compuestos para tratar o prevenir ciertos trastornos que se distinguen por un metabolismo anormal de calcio y fosfato en el ser humano y animales inferiores, tal como se reivindica en este documento.

45 La Patente de EE.UU. N° 4.868.164 describe compuestos que tienen anillos bicíclicos saturados, fusionados con ciclopentano, y que contienen nitrógeno, disustituidos de manera geminal con grupos fosfonato. Se prefieren los compuestos de octahidro pirindina difosfonato, sustituidos o no sustituidos, en especial los compuestos de ácido octahidro 1-pirindina-6,6-difosfónico sustituidos o no sustituidos, y sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables. La patente '164 describe, además, composiciones que contienen una cantidad segura y eficaz de dichos
50 compuestos, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

La mezcla racémica de los isómeros 1R,6S y 1S,6R constituye el asunto de la Patente de EE.UU. 4.868.164. La patente '164 describe la mezcla racémica y, específicamente, la unión con el anillo cis del otro enantiómero, (1S,6R). La mezcla racémica y el enantiómero 1S,6R se describieron también en un estudio publicado en 1990. (Ebetino et al., "Studies on a Potent New Antiresorptive Bisphosphonate Class: Cis-Octahydro-1-pyrindine-6,6-Bisphosphonic Acid, Ne-58025 and its Analogues" en: Osteoporosis 1990, 3^{er} Simposio Internacional sobre Osteoporosis,
55

Copenhague, Dinamarca, 14-20 de octubre, 1990, compilado por C. Christiansen y K. Overgaard, Handelstrykkeriet Aalborg Aps, Aalborg, Dinamarca, 1990, págs. 1344-1346).

5 La farnesil pirofosfato sintasa (FPPS) es una enzima reguladora clave en la vía de mevalonato. Esta vía, omnipresente en las células de mamífero, proporciona moléculas de lípidos esenciales tales como colesterol e isoprenoides, en donde estos últimos son necesarios para la prenilación postraslacional de pequeñas GTPasas. El bloqueo de esta vía es un concepto que ha encontrado un extenso uso clínico, con las estatinas como medicamentos que inhiben la hidroximetilglutaril-CoA reductasa y reducen la biosíntesis de colesterol, y los bisfosfonatos que contienen nitrógeno (N-BPs) como medicamentos para la terapia de la osteoporosis que tiene como diana la FPPS e inhiben la prenilación de proteínas. En el caso de los N-BPs, las propiedades farmacocinéticas únicas de estos compuestos, dirigidas hacia el tejido óseo, provocan la inhibición selectiva de FPPS y la pérdida de proteínas preniladas en los osteoclastos, inhibiendo de este modo la función destructora de hueso de estas células.

15 Los presentes inventores encuentran que un isómero específico, el ácido (1R,6S)-2-azabicyclo-[4.3.0]nonano-8,8-difosfónico, exhibe una actividad mayor en al menos un orden de magnitud (por ejemplo, $CI_{50} = 15$ nM) que su enantiómero 1S,6R, (por ejemplo, $CI_{50} = 359$ nM) en el ensayo de inhibición de la farnesil pirofosfato sintasa (FPPS).

La presente invención está dirigida a una nueva composición de materia, el ácido (1R,6S)-2-azabicyclo-[4.3.0]nonano-8,8-difosfónico sustancialmente puro desde el punto de vista enantiomérico, a una composición farmacéutica que comprende la nueva composición, y a la composición para usar en el tratamiento de trastornos óseos tales como la Enfermedad de Paget y la osteoporosis.

20 En un aspecto de la presente invención, hay una composición de materia consistente en ácido (1R,6S)-2-azabicyclo-[4.3.0]nonano-8,8-difosfónico sustancialmente puro desde el punto de vista enantiomérico.

25 En otro aspecto de la presente invención, hay una composición farmacéutica que comprende ácido (1R,6S)-2-azabicyclo-[4.3.0]nonano-8,8-difosfónico sustancialmente puro desde el punto de vista enantiomérico. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende una forma de dosificación oral sólida. En la misma o en realizaciones adicionales, la forma de dosificación oral sólida es un comprimido.

En otro aspecto de la presente invención, hay ácido (1R,6S)-2-azabicyclo-[4.3.0]nonano-8,8-difosfónico enantioméricamente puro para tratar o prevenir un trastorno del metabolismo óseo, tal como se reivindica en este documento. En algunas realizaciones, el compuesto se administra en una forma de dosificación oral sólida.

30 En realizaciones preferidas, la forma de dosificación oral sólida es un comprimido. En algunas realizaciones, el trastorno del metabolismo óseo es osteoporosis. En algunas realizaciones, el trastorno del metabolismo óseo es la Enfermedad de Paget.

35 Lo anterior ha perfilado de manera bastante amplia las características y ventajas técnicas de la presente invención al objeto de que la descripción detallada de la invención que aparece a continuación pueda entenderse mejor. Más adelante se describirán características y ventajas adicionales de la invención que constituyen el asunto de las reivindicaciones de la invención.

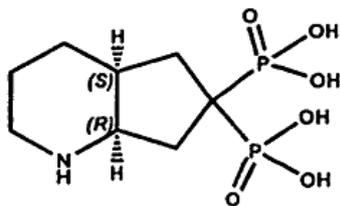
40 Las nuevas características que se consideran típicas de la invención, tanto en relación con su organización como con su método de funcionamiento, junto con objetos y ventajas adicionales se entenderán mejor a partir de la siguiente descripción, cuando se analicen en relación con las figuras adjuntas. Sin embargo, se debe entender expresamente que cada una de las figuras se ofrece únicamente con fines de ilustración y descripción, y no pretenden ser una definición de los límites de la presente invención.

Como se usa en este documento, "un" o "una" significan uno o más. A menos que se especifique lo contrario, el singular contiene el plural y el plural contiene el singular.

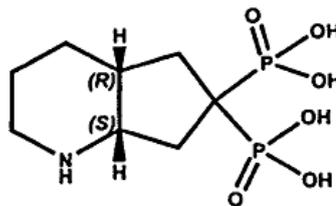
45 Como se usa en este documento, la expresión "ácido 2-azabicyclo-[4.3.0]nonano-8,8-difosfónico" se refiere a las formas libres de ácido fosfónico del compuesto, o a cualquier sal de uno o ambos grupos fosfonato (o cualquier sal mixta). Además, incluye todas y cualesquier sales del grupo amino del compuesto.

Como se usa en este documento, "sustancialmente puro desde el punto de vista enantiomérico" significa una pureza de al menos 95% de un enantiómero citado y como máximo 5% del otro enantiómero. En otra realización, "sustancialmente puro desde el punto de vista enantiomérico" significa una pureza de al menos 98% de un enantiómero citado y como máximo 2% del otro enantiómero.

50 El isómero (1R,6S) del ácido 2-azabicyclo-[4.3.0]nonano-8,8-difosfónico exhibe una actividad mayor en al menos un orden de magnitud (por ejemplo, $CI_{50} = 15$ nM) que su enantiómero (1S,6R) (por ejemplo, $CI_{50} = 359$ nM) en el ensayo de inhibición de la farnesil pirofosfato sintasa (FPPS). La actividad de la mezcla racémica es de aproximadamente 42 nM. Las estructuras pertinentes son:



Isómero 1R,6S



Isómero 1S,6R

La actividad aumentada del isómero (1R,6S) se puede ver comparando la dosis mínima eficaz de cada compuesto y la mezcla racémica, de acuerdo con el siguiente hallazgo:

Compuesto	Dosis Mínima Eficaz (mg P/kg) ¹	
	Contenido Mineral Óseo (BMC)	Densidad Mineral Ósea (BMD)
Mezcla racémica	0,03	0,03
Isómero 1R,6S	0,01	0,01
Isómero 1S,6R	>0,1 ²	0,1

5 ¹ Datos de la comparación directa de los tres compuestos

² Dosis máxima ensayada

10 La evaluación *in vivo* de los polifosfonatos en la inhibición de la resorción ósea y la inhibición de la mineralización se lleva a cabo en un sistema de modelo animal conocido en el campo del metabolismo óseo como Modelo de Schenk. Adicionalmente, los datos demuestran que el isómero (1R,6S) es más activo en el ensayo de Schenk que su enantiómero (1S,6R) o la correspondiente mezcla racémica. El ensayo de Schenk es una evaluación de la resorción y mineralización óseas *in vivo* en un sistema de modelo animal conocido en el campo de la investigación del metabolismo óseo. Los principios generales de este sistema de modelo se describen en Shinoda et al., *Calcif. Tissue Int.*, 35, 87-99 (1983); y en Schenk et al., *Calcif. Tissue Res.*, 11, 196-214 (1973). El modelo de Schenk es bien conocido en la técnica y se ha descrito en diversos documentos, incluidas la Patente de EE.UU. N° 5.582.122 y la Patente de EE.UU. N° 4.761.406.

15 El ácido (1R,6S)-2-azabicyclo-[4.3.0]nonano-8,8-difosfónico sustancialmente puro desde el punto de vista enantiomérico se puede preparar por separación quiral de la mezcla racémica de los isómeros 1R,6S y 1S,6R preparados, por ejemplo, de la forma descrita en la Patente de EE.UU. N° 4.868.164. Por ejemplo, en la bibliografía se describen la separación por cromatografía en una columna quiral o la resolución por cristalización de sales quirales. Otro método para preparar ácido (1R,6S)-2-azabicyclo-[4.3.0]nonano-8,8-difosfónico sustancialmente puro desde el punto de vista enantiomérico es la síntesis estereoselectiva de los dos enantiómeros, que se describe ahora. A continuación, se proporciona una síntesis del isómero 1R,6S.

Síntesis del isómero 1R,6S

25 La presente invención está dirigida, además, a un método para preparar un compuesto de ácido (1R,6S)-2-azabicyclo-[4.3.0]nonano-8,8-difosfónico sustancialmente puro desde el punto de vista enantiomérico, que comprende:

- a. conversión del Compuesto 6 para formar el Compuesto 7,
- b. conversión del Compuesto 7 para formar el Compuesto 8,
- c. conversión del Compuesto 8 para formar el Compuesto 9,
- 30 d. conversión del Compuesto 9 para formar el Compuesto 10, y
- e. conversión del Compuesto 10 para formar dicho compuesto.

Compuesto 6, Compuesto 7, Compuesto 8 y Compuesto 9, tal como se mencionan en este documento, incluido en las reivindicaciones adjuntas, aparecen representados estructuralmente en el "Esquema para la síntesis de los Compuestos 1, 2 y 3", más adelante.

35 Los siguientes son métodos no limitantes para convertir: Compuesto 6 en Compuesto 7; Compuesto 7 en Compuesto 8; Compuesto 8 en Compuesto 9; Compuesto 9 en Compuesto 10; y Compuesto 10 en el compuesto según la invención en este documento. El experto en la técnica entenderá que las estructuras de los Compuestos 6,

7, 8, 9 y 10 se pueden modificar, por ejemplo, mediante el uso de diversos reactivos y similares, y pretenden incluir todas las estructuras previsible conocidas por el experto en la técnica. Además, independientemente, cada uno de los Compuestos 6, 7, 8, 9 y 10 se puede formar y aislar hasta el nivel de pureza deseado; de manera alternativa, e independientemente, cada uno de los Compuestos 6, 7, 8, 9 y 10 se puede formar *in situ* sin aislamiento ni purificación. El experto en la técnica adoptará fácilmente sus decisiones basándose en los beneficios de esta especificación.

Por ejemplo, a partir del Compuesto 6, la primera etapa es la reducción del Compuesto 6, por ejemplo con un agente reductor, para formar el Compuesto 7. Los agentes reductores pueden incluir hidruros y se utilizan habitualmente en síntesis orgánicas para reducir grupos funcionales tales como ésteres, ácidos carboxílicos, cetonas y aldehídos a sus correspondientes alcoholes. Ejemplos no limitantes de agentes reductores de hidruro incluyen: hidruro de litio y aluminio, borohidruro sódico, hidruro de bis(2-metoxietoxi)aluminio y sodio, y similares. En el ejemplo de síntesis que se representa a continuación se ilustra el hidruro de litio y aluminio.

A continuación, se retira la protección del Compuesto 7 para formar el Compuesto 8. La desprotección es el proceso de retirar grupos protectores durante la síntesis de moléculas orgánicas complejas. En general, se conocen numerosos métodos de desprotección; más adelante, se ejemplifica la hidrogenación.

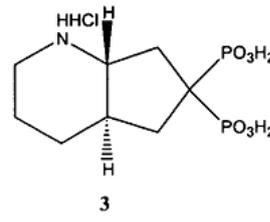
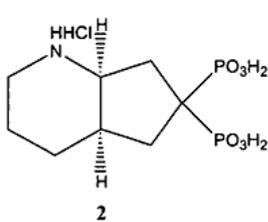
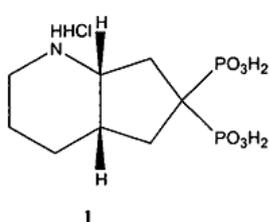
Seguidamente, el Compuesto 8 se convierte en Compuesto 9, es decir, "protegiendo" los alcoholes. Habitualmente, en las síntesis orgánicas se usan grupos protectores para inhibir reacciones en un grupo funcional de una molécula, mientras un grupo funcional diferente está siendo transformado con un reactivo que reaccionaría con los dos grupos funcionales. Grupos protectores habituales para alcoholes incluyen ésteres tales como ésteres de alquil (por ejemplo, C1-C4) o aril carboxilato o sulfonato. Por ejemplo, la activación de alcoholes mediante la formación de ésteres de tolueno sulfonato es una etapa frecuente que se lleva a cabo por la reacción del alcohol con cloruro de tolueno sulfonilo en presencia de una base para que reaccione con el ácido formado. Esta activación permite la alquilación por desplazamiento de estos alcoholes activados (grupos de salida) por restos aniónicos o nucleófilos. De manera alternativa, estas funciones alcohol se pueden sustituir con halógenos para dar como resultado grupos de salida alternativos que pueden ser más compatibles para la alquilación por determinados nucleófilos. Las aminas se pueden proteger por la formación de bencilaminas o como la amida o sulfonamida.

A continuación, el Compuesto 9 se convierte en Compuesto 10. La amina protegida con bencilo resultante se puede retirar o ser desprotegida por hidrogenación catalítica. Los grupos protectores de amida y sulfonamida se pueden retirar por hidrólisis en ácido acuoso. Los grupos ácidos, tales como carboxílico o fosfórico, se pueden proteger por la formación de ésteres de alquilo o arilo generados por reacción con un alcohol alquílico o arílico.

Seguidamente, el Compuesto 10 se convierte para formar el compuesto isomérico de la presente invención. Por ejemplo, los grupos protectores de éster resultantes del Compuesto 10 se pueden retirar por hidrólisis con ácido acuoso.

El siguiente es un esquema de síntesis no limitante para la preparación del compuesto sustancialmente puro desde el punto de vista enantiomérico de la presente invención:

Esquema para la síntesis de los Compuestos 1, 2 y 3.

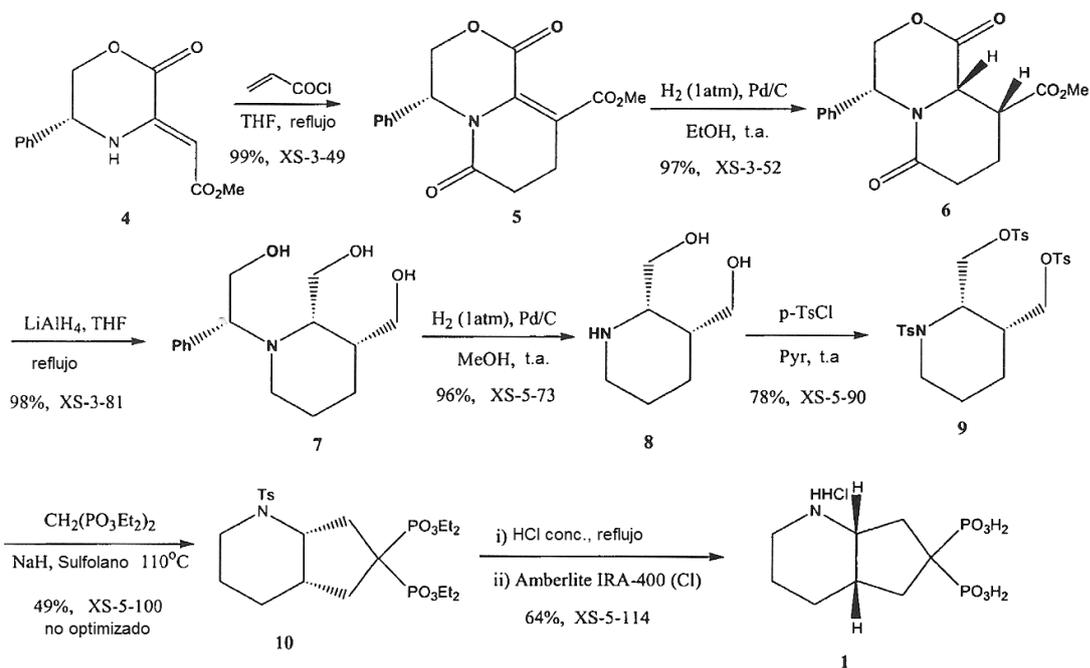


Sal hidrocloreto del ácido
(1R,6S)-2-
azabicyclo[4.3.0]nonano-8,8-
difosfónico

Sal hidrocloreto del ácido
(1S,6R)-2-
azabicyclo[4.3.0]nonano-8,8-
difosfónico

Sal hidrocloreto del ácido
(1R,6R)-2-
azabicyclo[4.3.0]nonano-8,8-
difosfónico

Compuesto 1



Observación:

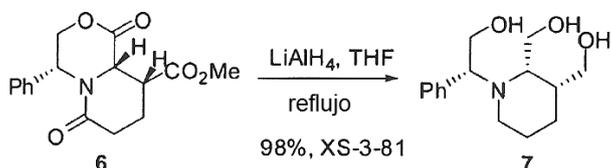
El Compuesto 4 se preparó a partir de (R)-2-fenilglicinol, siguiendo el procedimiento de Tamura, M.; Harada, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1980, 53, 561-562

- 5 El Compuesto 6 se preparó siguiendo la preparación de **ent-6** a partir del procedimiento de Agami, C.; Hamon, L.; Kadouri-Puchot, C.; Le Guen, V. *J. Org. Chem.*, 1996, 61, 5736-42

(R)-3-metoxicarbonilmtilen-5-fenil-3,4,5,6-tetrahydro-2H-1,4-oxazin-2-ona (4) se puede preparar según el procedimiento de Tamura, M.; Harada, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1980, 53, 561-562.

- 10 El éster metílico del ácido (4R)-1,6-dioxo-4-fenil-1,3,4,6,7,8-hexahidropirido[2,1-c]oxacina-9-carboxílico (5) y el éster metílico del ácido [4R-4 α ,9 α ,9 α]-1,6-dioxo-4-fenil-1,3,4,6,7,8-hexahidropirido[2,1-c][1,4]oxacina-9-carboxílico (6) se pueden preparar según el procedimiento de la síntesis de **ent-5** y **ent-6** de Agami, C.; Hamon, L.; Kadouri-Puchot, C.; Le Guen, V. *J. Org. Chem.*, 1996, 61, 5736-42

N-(1R-fenil-2-hidroxiethyl)-2S,3R-bis(hidroxiethyl)piperidina (7).



- 15 En una solución de 6 (2,12 g, 7,0 mmol) en THF (80 ml) a 0°C se agrega LiAlH₄ (1,86 g, 49 mmol) en porciones. A continuación, la mezcla se calienta a reflujo durante 22 h y se enfría a 0°C. La mezcla de reacción se trata sucesivamente con H₂O (2 ml), NaOH al 15% (2 ml) y H₂O (6 ml), se agita a temperatura ambiente durante 1 h, se filtra con Celite y se concentra al vacío para dar 7 en forma de sólido blanco (1,81 g, 98%). Se obtiene una muestra analítica por recristalización en CH₂Cl₂-CH₃OH.

- 20 RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 7,40-7,38 (m, 2H), 7,34-7,30 (m, 2H), 7,28-7,25 (m, 1H), 4,07-4,06 (m, 1H), 3,93-3,83 (m, 2H), 3,76-3,72 (dd, $J_1 = 6$ Hz, $J_2 = 5$ Hz, 1H), 3,65-3,61 (dd, $J_1 = 6$ Hz, $J_2 = 5$ Hz, 1H), 3,49-3,42 (m, 2H), 3,23-3,21 (m, 1H), 2,70-2,68 (m, 2H), 2,07-2,04 (m, 1H), 1,55-1,53 (m, 1H), 1,37-1,34 (m, 3H).

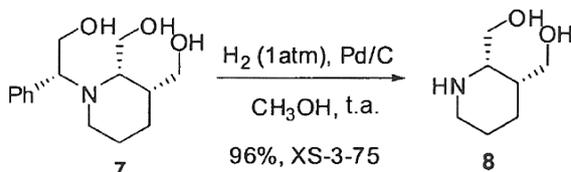
RMN ¹³C (125 MHz, CD₃OD): δ 128,0, 127,9, 126,9, 66,8, 63,6, 63,4, 59,5, 56,6, 41,6, 38,3, 23,5, 22,4

IR (película): 3331, 2928, 2360, 2340, 1452, 1028, 860, 765 cm^{-1}

HRMS: Calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{NO}_3$ ($\text{M}^+ + \text{H}$): 266,1751, Hallado: 266,1745 (EI)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: $-36,9^\circ$ (c 1, CH_3OH)

2S,3R-bis(hidroxi metil)piperidina (**8**).



5 Una suspensión de **7** (0,53 g, 2,0 mmol) y 10% de Pd/C (0,106 g, 5% en moles) en CH_3OH (25 ml) se agita bajo 1 atm de H_2 (balón) a temperatura ambiente durante 15 h, a continuación se filtra con Celite y se concentra al vacío para dar una mezcla 1:1 de **8** (rendimiento de aproximadamente 96%) y 2-feniletanol, que se usa directamente en la etapa siguiente sin purificación. Se obtiene una muestra analítica de **8** por cromatografía del residuo crudo sobre gel de sílice (100% CH_3OH).

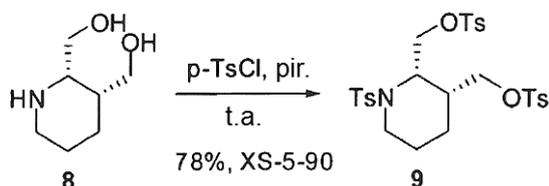
10 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 4,08 (s ancho, 3H), 3,79-3,65 (m, 4H), 3,05-3,01 (m, 1H), 2,99-2,95 (m, 1H), 2,73-2,67 (m, 1H), 1,84-1,81 (m, 1H), 1,73-1,64 (m, 2H), 1,63-1,58 (m, 1H), 1,50-1,47 (m, 1H).

RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3): δ 63,4, 62,5, 59,1, 45,1, 37,4, 28,2, 23,2

IR (película): 3302, 2930, 2360, 2340, 1633, 1443, 1037, 732 cm^{-1}

HRMS: Calculado para $\text{C}_7\text{H}_{15}\text{NNaO}_2$ ($\text{M}^+ + \text{Na}$): 168,0995, Hallado: 168,0993 (EI)

15 Bis-p-toluenosulfonato de N-(p-toluenosulfonyl)-(2S,3R)-piperidina-2,3-dimetilo (**9**).



20 En una solución de una mezcla 1:1 de **8** (2,62 mmol) y 2-feniletanol en piridina (2,6 ml) a 0°C se agrega p-TsCl (2,99 g, 15,7 mmol) en porciones durante 30 min. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 13 h y, entonces, se vierte sobre agua helada (10 ml). La capa acuosa se extrae con CH_2Cl_2 (3 x 20 ml) y las soluciones orgánicas combinadas se secan sobre MgSO_4 y se concentran al vacío para dar un aceite pardo, que se cromatografía sobre gel de sílice (elución con CH_2Cl_2 al 100%) para dar **9** como un aceite incoloro (1,24 g, 78%).

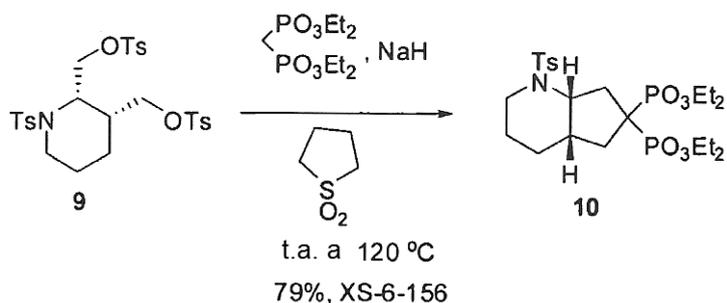
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,77-7,75 (m, 2H), 7,71-7,66 (m, 4H), 7,39-7,34 (m, 4H), 7,28-7,26 (m, 2H), 4,36-4,32 (m, 1H), 4,12-4,08 (m, 1H), 4,01-3,97 (m, 1H), 3,86-3,83 (m, 2H), 3,70-3,66 (d, $J = 17$ Hz, 1H), 2,87-2,80 (t, $J = 12$ Hz, 1H), 2,47 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,04-2,01 (m, 1H), 1,58-1,53 (m, 2H), 1,31-1,27 (m, 2H).

25 RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3): δ 145,3, 143,5, 137,6, 132,3, 132,0, 130,1, 130,0, 129,8, 128,0, 127,9, 127,0, 70,3, 66,6, 51,6, 41,2, 37,7, 29,7, 23,8, 22,2, 21,7, 21,5.

IR (película): 2927, 2360, 1597, 1494, 1452, 1361, 1176, 962, 815, 665 cm^{-1}

HRMS: Calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{NNaO}_8\text{S}_3$ ($\text{M}^+ + \text{Na}$): 630,1260, Hallado: 630,1264 (EI)

2-p-toluenosulfonyl-(1R,6S)-2-azabicyclo[4.3.0]nonano-8,8-difosfonato de tetraetilo (**10**).



5 Se agrega, gota a gota, una muestra de 10,53 g de $\text{CH}_2(\text{PO}_3\text{Et}_2)_2$ (36,5 mmol) a una suspensión de NaH (0,838 g, 95% de ensayo, 34,9 mmol) en sulfolano (15 ml), y la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 50 min. A temperatura ambiente, se agrega durante 1 hora una solución de **9** (9,65 g, 15,9 mmol) en sulfolano (17 ml) y la mezcla se agita a 120°C durante 19 h y, a continuación, se enfría a temperatura ambiente. La reacción se extingue con H_2O (150 ml) y la capa acuosa se extrae con CH_2Cl_2 (3 x 150 ml). Las soluciones orgánicas combinadas se secan sobre MgSO_4 y se concentran al vacío para dar un aceite pardo, que se calienta al vacío (250°C/1 mmHg) para retirar el exceso de $\text{CH}_2(\text{PO}_3\text{Et}_2)_2$ y sulfolano. El residuo se disuelve en Et_2O (150 ml) y se lava con H_2O (4 x 6 ml), se seca sobre MgSO_4 y se concentra al vacío hasta obtener un aceite anaranjado que se cromatografía sobre gel de sílice (0 ~ 5% de etanol en CH_2Cl_2) para dar **10** en forma de un aceite de color amarillo pálido (6,90 g, 79%).

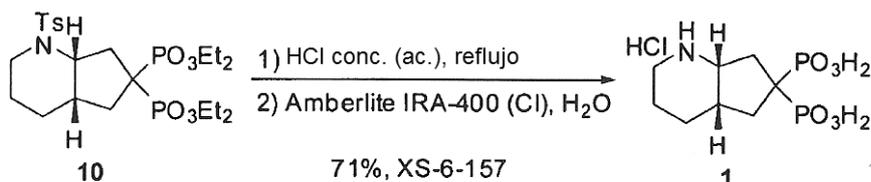
10 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,66-7,64 (m, 2H), 7,26-7,24 (m, 2H), 4,62-4,59 (m, 1H), 4,20-4,05 (m, 8H), 3,74-3,70 (d, $J = 12$ Hz, 1H), 2,81-2,80 (t, $J = 12$ Hz, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,40-2,38 (m, 1H), 2,23-2,00 (m, 2H), 1,98-1,91 (m, 3H), 1,68-1,64 (m, 1H), 1,53-1,50 (m, 1H), 1,46-1,45 (m, 1H), 1,36-1,22 (m, 12H).

15 RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3): δ 143,0, 137,7, 129,6, 127,0, 62,9 (d, $J_{\text{C-P}} = 9$ Hz), 62,8 (d, $J_{\text{C-P}} = 9$ Hz), 62,4 (d, $J_{\text{C-P}} = 8$ Hz), 62,3 (d, $J_{\text{C-P}} = 8$ Hz), 55,3 (d, $J_{\text{C-P}} = 14$ Hz), 42,3 (t, $J_{\text{C-P}} = 171$ Hz), 40,4, 35,6, 33,1, 29,0, 25,6, 24,1, 21,4, 16,5 (d, $J_{\text{C-P}} = 3$ Hz),

IR (película): 3476, 2982, 2934, 1647, 1598, 1445, 1336, 1246, 1158, 1042, 972 cm^{-1}

HRMS: Calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{39}\text{NNa}_8\text{P}_2\text{S}$ ($\text{M}^+ + \text{Na}$): 574,1764, Hallado: 574,1762 (EI)

Sal hidroccloruro del ácido (1R,6S)-2-azabicyclo[4.3.0]nonano-8,8-difosfónico (**1**).



20 Una solución de **10** (6,50 g, 11,8 mmol) en HCl conc. (100 ml) se calienta a reflujo durante 18 h. La mezcla se enfría a temperatura ambiente, se lava con EtOAc (2 x 20 ml) y la solución acuosa se concentra al vacío hasta un residuo pardo (10 ml). El material crudo se carga en una columna de resina Amberlite IRA-400 (Cl) (150 ml), en donde la columna se pre-eluye con HCl 6 M (600 ml) y se enjuaga con H_2O (1 L) hasta pH 6~7. La columna se eluye con agua (3 L) y se concentra al vacío para dar un sólido pardo que se disuelve en HCl 6 M (40 ml), se le agrega carbón activado (1,5 g) y se calienta a reflujo durante 5 min, se enfría a 50°C, se filtra con Celite y el filtrado se concentra al vacío para dar **1** en forma de sólido de color amarillo pálido (2,68 g, 71%).

25 RMN ^1H (400 MHz, D_2O): δ 3,55 (s ancho, 1H), 3,24 (s ancho, 1H), 2,75 (s ancho, 1H), 2,46 (s ancho, 2H), 2,21 (s ancho, 3H), 1,71 (s ancho, 3H), 1,63 (s ancho, 1H).

RMN ^{13}C (125 MHz, D_2O): δ 58,7, 43,0, 37,0, 35,5, 31,6, 30,1, 21,2, 16,3

30 LRMS: Calculado para $\text{C}_8\text{H}_{16}\text{NO}_6\text{P}_2$ ($\text{M}^- - \text{HCl} - \text{H}$): 284,0, Hallado: 284,1 (Lcq, Neg)

Análitica: Calculado para $\text{C}_8\text{H}_{18}\text{ClNO}_6\text{P}_2$: C, 29,87, H, 5,64, N, 4,35. Hallado: C, 30,79, H, 5,98, N, 4,31

p.f.: >250°C

Composiciones farmacéuticas

La presente invención se refiere, adicionalmente, a una composición farmacéutica que comprende el isómero sustancialmente puro desde el punto de vista enantiomérico de este documento.

5 La composición comprende, además, un excipiente farmacéuticamente aceptable. La expresión “excipiente farmacéuticamente aceptable”, como se usa en este documento, significa cualquier material fisiológicamente inerte, farmacológicamente inactivo conocido por el experto en la técnica, que es compatible con las características físicas y químicas del isómero de este documento. Excipientes farmacéuticamente aceptables incluyen, sin limitaciones, polímeros, resinas, plastificantes, cargas, lubricantes, diluyentes, aglutinantes, desintegrantes, disolventes, co-
10 disolventes, tensioactivos, conservantes, edulcorantes, aromatizantes, tinciones o pigmentos de grado farmacéutico y viscosantes.

Las composiciones de este documento pueden ser formas de dosificación oral o cualquier otra forma que sea adecuada para el uso previsto. Las formas de dosificación oral típicas pueden incluir comprimidos o cápsulas. En una realización, la composición es un comprimido.

15 En una realización, la composición de este documento comprende desde aproximadamente 0,001 mg hasta aproximadamente 1 gramo, o desde aproximadamente 0,01 mg hasta aproximadamente 0,5 gramos, o desde aproximadamente 0,1 mg hasta aproximadamente 0,3 gramos, o desde aproximadamente 1 mg hasta aproximadamente 0,1 gramo del isómero sustancialmente puro desde el punto de vista enantiomérico de este documento.

20 Aromatizantes y tinciones y pigmentos entre los que son de utilidad en este documento incluyen los que se describen en *Handbook of Pharmaceutical Excipients* (4ª edición, Pharmaceutical Press, 2003).

Co-disolventes apropiados incluyen, sin limitaciones, etanol, isopropanol y acetona.

Tensioactivos adecuados incluyen, sin limitaciones, ésteres de ácidos grasos de polioxietileno-sorbitan, éteres monoalquílicos de polioxietileno, monoésteres de sacarosa, laurilsulfato sódico, Tween 80® y ésteres y éteres de lanolina.

25 Conservantes adecuados incluyen, sin limitaciones, fenol, ésteres alquílicos de ácido parahidroxibenzoico, ácido benzoico y sus sales, ácido bórico y sus sales, ácido sórbico y sus sales, clorobutanol, alcohol bencílico, timerosal, acetato y nitrato fenilmercúricos, nitromersol, cloruro de benzalconio, cloruro de cetilpiridinio, metilparabeno y propilparabeno.

Cargas adecuadas incluyen, sin limitaciones, almidón, lactosa, sacarosa, maltodextrina y celulosa microcristalina.

30 Plastificantes adecuados incluyen, sin limitaciones, citrato trietilico, polietilenglicol, propilenglicol, ftalato dibutílico, aceite de ricino, monoglicéridos acetilados y triacetina.

35 Polímeros adecuados incluyen, sin limitaciones, etilcelulosa, acetato trimelitato de celulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato ftalato de celulosa, acetato ftalato de polivinilo, y Eudragit® L 30-D, Eudragit® L 100-55 y Eudragit® S 100 (Röhm Pharma GmbH and Co. KG, Darmstadt, Alemania), y Acryl-EZE® y Sureteric® (Colorcon, Inc., West Point, Pa.).

Lubricantes adecuados incluyen, sin limitaciones, estearato de magnesio, ácido esteárico y talco.

40 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden comprender opcionalmente un agente quelante. La expresión “agente quelante”, como se usa en este documento, significa una molécula que contiene dos o más átomos dadores de electrones que pueden formar enlaces coordinados con un único ion metálico. Se entiende que la expresión “agente quelante” incluye el agente quelante así como sus sales. Por ejemplo, la expresión “agente quelante” incluye ácido cítrico así como sus formas salinas.

45 Los agentes quelantes más frecuentes y extensamente utilizados forman complejos de coordinación con átomos metálicos a través de átomos dadores de oxígeno o nitrógeno, o de ambos. Otros agentes quelantes menos frecuentes forman complejos de coordinación a través de azufre en forma de grupos -SH (tiol o mercapto). Después de que se haya formado el primer enlace coordinado, cada átomo dador sucesivo que se une crea un anillo que contiene el átomo metálico. Un agente quelante puede ser bidentado, tridentado, tetradentado, etc., dependiendo de si contiene dos, tres, cuatro o más átomos dadores capaces de unirse con el átomo metálico. Véase Kirk-Othmer *Encyclopedia of Chemical Technology* (4ª edición, 2001).

50 Agentes quelantes adecuados para usar en la presente invención incluyen cualquier agente quelante farmacéuticamente aceptable. Ejemplos no limitantes de agentes quelantes adecuados para usar en la presente invención incluyen EDTA, ácido cítrico, ácido málico, ácido tartárico, ácido láctico, ácido aspártico, ácido glutámico,

lisina, hexametáfosfato sódico y combinaciones de los mismos. En una realización de la presente invención, el agente quelante es EDTA, ácido cítrico o hexametáfosfato sódico.

5 En otra realización de la invención, se puede usar un agente complejante monodentado en lugar de un agente quelante polidentado. Agentes complejantes monodentados adecuados incluyen, sin limitaciones, fosfatos (por ejemplo, fosfato sódico, fosfato de sodio y aluminio, fosfato sódico ácido, fosfato dipotásico, fosfato disódico, monobásico), y ácidos carboxílicos (por ejemplo, ácido fumárico, ácido acético). Un agente complejante monodentado preferido es ácido acético.

10 La cantidad de agente quelante presente en la forma de dosificación oral de la presente invención dependerá del agente quelante particular seleccionado y de la cantidad de ingrediente activo bifosfonato presente en la forma de dosificación oral. Por lo general, las formas de dosificación oral de la presente invención contendrán una cantidad segura y efectiva de un agente quelante, que es adecuada para lograr el efecto quelante deseado. En una
15 realización, la forma de dosificación oral contiene desde aproximadamente 10 mg hasta aproximadamente 1.000 mg de agente quelante por dosis unitaria. En otra realización, las formas de dosificación oral contienen desde aproximadamente 10 mg hasta aproximadamente 500 mg de un agente quelante por dosis unitaria. Cuando el agente quelante es EDTA, el intervalo preferido es desde aproximadamente 10 mg hasta aproximadamente 500 mg, preferiblemente desde aproximadamente 25 mg hasta aproximadamente 250 mg por dosis unitaria. Cuando el agente quelante es ácido cítrico o cualquier otro agente quelante, el intervalo preferido es desde aproximadamente 25 mg hasta aproximadamente 1.000 mg, preferiblemente desde aproximadamente 50 mg hasta aproximadamente 500 mg por dosis unitaria.

20 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden comprender opcionalmente un recubrimiento de película o un recubrimiento entérico. Excipientes adecuados para usar en un recubrimiento de película incluyen, sin limitaciones, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, gelatina, polivinilpirrolidona, lactosa, polietilenglicol, talco, celulosa microcristalina y alcohol polivinílico. Excipientes adecuados para usar en un recubrimiento entérico
25 incluyen, sin limitaciones, acetato trimelitato de celulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato ftalato de celulosa, acetato ftalato de polivinilo, Eudragit® L 30-D, Eudragit® L 100-55, Eudragit® S 100 (Röhm Pharma GmbH and Co. KG, Darmstadt, Alemania), Acryl-EZE® y Sureteric® (Colorcon, Inc., West Point, Pa.), citrato trietilico, polietilenglicol, propilenglicol, ftalato dibutílico, aceite de ricino, monoglicéridos acetilados, triacetina y talco.

Método de uso

30 La presente invención se refiere, además, al compuesto enantioméricamente puro de este documento para tratar o prevenir un trastorno del metabolismo óseo, tal como se reivindica en este documento.

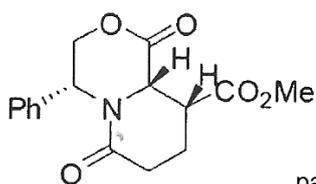
Los trastornos que se distinguen por un metabolismo anormal de calcio y fosfato incluyen, sin limitaciones, osteoporosis, Enfermedad de Paget (osteítis deformante), hiperparatiroidismo, hipercalcemia maligna, metástasis ósea osteolítica, miositis osificante progresiva, calcinosis universal, artritis, neuritis, bursitis, tendinitis y otros trastornos inflamatorios que predisponen al tejido afectado al depósito de fosfatos de calcio.

35 Las formas de dosificación oral de la presente invención son adecuadas para la administración a un paciente de acuerdo con un intervalo de dosificación continuo diario, semanal, tres veces al mes, dos veces al mes y mensualmente.

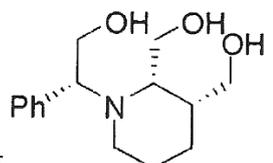
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que es ácido (1R,6S)-2-azabicyclo-[4.3.0]nonano-8,8-difosfónico enantioméricamente puro, o cualquiera de sus sales.
- 5 2. Una composición farmacéutica que comprende ácido (1R,6S)-2-azabicyclo-[4.3.0]nonano-8,8-difosfónico sustancialmente puro desde el punto de vista enantiomérico, o cualquiera de sus sales, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.
3. La composición farmacéutica según la reivindicación 2, en la que dicha composición farmacéutica es una forma de dosificación oral.
- 10 4. La composición farmacéutica según la reivindicación 3, en la que dicha forma de dosificación oral es un comprimido.
5. Un compuesto según la reivindicación 1 para usar en terapia.
6. Un compuesto según la reivindicación 5 para usar en el tratamiento o la prevención de un trastorno del metabolismo óseo seleccionado del grupo que consiste en osteoporosis, Enfermedad de Paget (osteítis deformante), hiperparatiroidismo, hipercalcemia maligna, metástasis ósea osteolítica, miositis osificante progresiva, calcinosis universal, artritis, neuritis, bursitis y tendinitis.
- 15 7. El compuesto según la reivindicación 6, que se administra en una forma de dosificación oral.
8. El compuesto según la reivindicación 7, en donde dicha forma de dosificación oral es un comprimido.
9. El compuesto según la reivindicación 6, en donde dicho trastorno del metabolismo óseo es osteoporosis.
10. El compuesto según la reivindicación 6, en donde dicho trastorno del metabolismo óseo es Enfermedad de Paget.
- 20 11. Uso de un compuesto según la reivindicación 1 en la fabricación de una composición para tratar o prevenir un trastorno del metabolismo óseo seleccionado del grupo que consiste en osteoporosis, Enfermedad de Paget (osteítis deformante), hiperparatiroidismo, hipercalcemia maligna, metástasis ósea osteolítica, miositis osificante progresiva, calcinosis universal, artritis, neuritis, bursitis y tendinitis.
12. Uso según la reivindicación 11, en el que la composición está en una forma de dosificación oral.
- 25 13. Uso según la reivindicación 12, en el que dicha forma de dosificación oral es un comprimido.
14. Uso según la reivindicación 11, en el que el trastorno del metabolismo óseo es osteoporosis o Enfermedad de Paget.
15. Un método para preparar un compuesto de ácido (1R,6S)-2-azabicyclo-[4.3.0]nonano-8,8-difosfónico sustancialmente puro desde el punto de vista enantiomérico, que comprende:

a) conversión de



para formar



30

