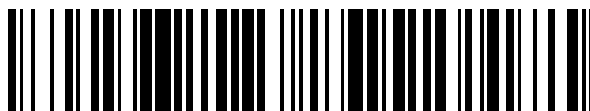


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 375 060**

51 Int. Cl.:
C07J 51/00 (2006.01)
A61K 31/575 (2006.01)
A61P 39/04 (2006.01)
C23F 11/167 (2006.01)
A61K 9/127 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **05714898 .3**
96 Fecha de presentación: **24.01.2005**
97 Número de publicación de la solicitud: **1706415**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **04.10.2006**

54 Título: **ÁCIDO BISFOSFÓNICO DERIVATIZADO DE LÍPIDOS.**

30 Prioridad:
23.01.2004 DE 102004003781

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
24.02.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
24.02.2012

73 Titular/es:
MCS MICRO CARRIER SYSTEMS GMBH
STRESEMANNALLEE 6
41460 NEUSS, DE

72 Inventor/es:
GREB, Wolfgang;
SHYHSKOV, Oleg;
RÖSCHENTHALER, Gerd-Volker y
HENGST, Verena

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 375 060 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 bisfosfónico derivatizado de lípidos

5 La presente invención se refiere a compuestos de ácido colesteril-3-hidroxi-bisfosfónico y sus sales solubles o hidratos y conjugados farmacológicamente activos, a un procedimiento para su preparación, así como a su uso para el tratamiento de enfermedades.

Antecedentes

Derivados de ácido fosfónico y su aplicación técnica

10 Los ácidos fosfónicos son componentes orgánicos que presentan uno o varios grupos C-PO(OH)₂ con enlaces carbono-fósforo covalentes estables. Los fosfonatos son agentes quelantes eficaces para iones metálicos di y trivalentes. La mayoría de los fosfonatos son similares a los aminocarboxilatos como EDTA, NTA y DTPA. Además, también inhiben muy eficazmente el crecimiento cristalino y la corrosión.

15 Debido a estas propiedades se usan en numerosas aplicaciones técnicas e industriales. Un uso importante en la industria es su uso en agua de refrigeración, sistemas de desalación y en campos petrolíferos para inhibir la corrosión. Tanto en la industria textil como también en la fabricación de papel y celulosa se usan fosfonatos como estabilizadores para blanqueantes haciendo de agentes quelantes que pueden inactivar el peróxido. Un ejemplo del medioambiente para el uso de fosfonatos es el glifosato (N-fosfonometilglicina), un herbicida no selectivo que controla el crecimiento de las plantas mediante la inhibición de una cascada bioquímica.

20 Los polifosfatos representan polímeros (productos de condensación) de restos de ortofosfato que están unidos por enlaces fosfoanhídrido ricos en energía (puentes de oxígeno). El polifosfato (poliP) se sintetiza en el cuerpo humano y está presente en casi todas las células. La mayor proporción de poliP puede encontrarse en los osteoblastos que forman huesos. El poliP tiene muchas funciones, dependiendo de qué sección del cuerpo se considera. Almacena fosfato rico en energía, calcio complejante u otros cationes divalentes, hace de contraíón para aminoácidos básicos o de regulador del nivel intracelular de nucleótidos de adenilato.

25 El poliP se usa frecuentemente en pastas de dientes, ya que se supone se previene la formación de caries, lo que se atribuye a la capacidad para poder mineralizar hidroxilapatita y para poder reducir tanto su acidez como también su solubilidad.

El grupo de los bisfosfonatos se usa para el tratamiento de distintas enfermedades óseas y enfermedades que afectan el metabolismo del calcio.

30 Los bisfosfonatos son análogos de pirofosfato en los que los puentes de oxígeno se sustituyen con un átomo de carbono con cadenas laterales variables. El grupo P-C-P es resistente a la hidrólisis enzimática, debido a este motivo los bisfosfonatos no se metabolizan en el cuerpo. Los bisfosfonatos pueden clasificarse en tres generaciones. Se diferencian en la sustitución del hidrógeno con distintas cadenas laterales en dos posibles posiciones en la molécula. Las cadenas laterales de alquilo (por ejemplo, etidronato) caracterizan la primera generación. La segunda generación de bisfosfonatos comprende los amino-bisfosfonatos con un grupo amino terminal (por ejemplo, alendronato). Las cadenas laterales que presentan anillos son típicas de la tercera generación (por ejemplo, zolendronato).

35 En el documento WO 97/39004 se dan a conocer derivados de ácido fosfónico orgánico que mostrarán una biodisponibilidad mejorada para principios activos y alimentos. Los compuestos de fósforo reivindicados presentan, además del resto de ácido fosfónico, un grupo alquilo con más de diez átomos de carbono.

40 En el documento EP 0 555 845 se dan a conocer otros derivados de ácido bisfosfónico que, además de los restos de ácido fosfónico y los restos de éster de ácido fosfónico, presentan como otro grupo un compuesto esteroide.

En el documento WO 97/49711 se dan a conocer carboxiconjugados de ácidos bisfosfónicos geminales con agentes alquilantes. Estos derivados mostrarán una actividad antitumoral y una actividad específica frente a la resorción ósea.

45 *Aplicaciones médicas de los fosfonatos*

En la escintigrafía ósea se usan fosfonatos como agentes de diagnóstico. Algunos fosfonatos marcados de forma distinta como, por ejemplo, fosfonatos marcados con ^{99m}Tc o complejos de ¹⁸⁸Re se usan como marcadores radiactivos para representar en el esqueleto la presencia, el sitio y el grado de enfermedades como osteomielitis, neoplasias óseas, artritis o de infartos óseos.

50 La acción farmacológica más importante de los bisfosfonatos es la inhibición de la resorción ósea. Tienen, como el pirofosfato, una alta afinidad por la hidroxilapatita, el principal componente de los huesos, y previenen tanto su crecimiento como también su disolución. Además, inactivan células osteoclasticas, llamadas osteoclastos, provocando su apoptosis. Normalmente, los osteoclastos cooperan con las células osteoblásticas, los osteoblastos,

para volver a construir el hueso existente. Eligen como diana áreas de hueso que presentan una alta actividad de osteoclastos y además contribuyen a que se regenere la relación normal entre actividad de osteoblastos y de osteoclastos.

5 Los bisfosfonatos se usan en la terapia de enfermedades óseas, la mayoría de las veces en enfermedad de Paget, hipercalcemia, osteoporosis y neoplasias.

Otra ventaja de este grupo es que pueden causar la apoptosis de células tumorales. Por tanto, desempeñan una gran función en la terapia contra el cáncer (por ejemplo, en cáncer de mama, en metástasis causadas por cáncer de próstata, o en mieloma múltiple).

10 Los derivados que están constituidos por fosfonatos nucleosídicos acíclicos (por ejemplo, cidofovir o tenofovir) son eficaces contra una gran variedad de enfermedades causadas por virus de ADN y retrovirus. Los fosfonatos nucleosídicos acíclicos (ANP) son análogos en los que un fosfonato está unido por medio de una cadena alifática mediante un enlace éter a una purina o a una pirimidina. Tan pronto como estos análogos se fosforilan en la célula, compiten con los nucleótidos que se producen de forma natural en la síntesis de los ácidos nucleicos, en consecuencia se reduce o se previene la replicación vírica en las células infectadas.

15 La eficacia antivírica de ANP también se usa en veterinaria. Son potentes inhibidores del virus de la inmunodeficiencia felina (VIF). El VIF se parece al virus de la IH en lo que respecta a las propiedades morfológicas, físicas y bioquímicas.

Administración dirigida de principios activos / ligandos dirigidos

20 Debido a la extraordinaria afinidad de los bisfosfonatos por la hidroxilapatita, también se investigó su idoneidad para la administración dirigida de sustancias farmacológicamente activas en el hueso. Un ejemplo de esto es el compuesto de bisfosfonato que presenta una alta afinidad por el hueso y factores de crecimiento (por ejemplo, albúmina de suero bovino) que poseen la capacidad de estimular el crecimiento óseo. A estos ligandos dirigidos ya se han unido también radioisótopos, principios activos antineoplásicos y sustancias antiinflamatorias.

25 El término "administración dirigida de principios activos" comprende sustancias que hacen posible una liberación controlada en el tiempo, una administración específica para órganos, protección, acción prologada *in vivo* y una reducción de la toxicidad de los principios activos. Se han usado muchos sistemas de vehículo como, por ejemplo, polímeros, nanopartículas, microesferas, micelas, sistemas de vehículo de proteínas, complejos de ADN, como también liposomas, para prolongar el tiempo de circulación de distintas moléculas para llevarlas a los sitios de acción deseados y para protegerlas de la degradación en el plasma. Los liposomas se han usado muy ampliamente hasta la fecha como vehículo de principios activos. Presentan estructuras vesiculares coloidales basadas en membranas bicapa de (fosfo)-lípidos. Debido a estas propiedades estructurales pueden incluir tanto moléculas hidrófilas como también hidrófobas. Además, los liposomas son biodegradables y esencialmente no tóxicos, ya que están constituidos por biomoléculas naturales.

35 En la patente de EE.UU. 4.942.036 se da a conocer un procedimiento para la dosificación continua de principios activos al cuerpo o al esqueleto de un animal de sangre caliente, realizándose esta dosificación durante un periodo de tiempo largo. Inicialmente se preparan vesículas lipídicas bipolares que están correspondientemente provistas de forma dirigida y pueden contener principios activos. Las vesículas lipídicas muestran una cierta afinidad por la hidroxilapatita del hueso y se administran interiormente.

40 Un factor limitante de los liposomas como vehículo de principio activo representa su descomposición por macrófagos (células de Kupfer) en el hígado y el bazo directamente después de la administración intravenosa. La velocidad y el grado de su captación dependen de la rigidez de la membrana, el tamaño de los liposomas y la dosis. Una modificación de la superficie del liposoma puede reducir la degradación no deseada por macrófagos. Mediante la unión de unidades de PEG a la membrana externa puede elevarse claramente el tiempo de circulación (liposomas de circulación larga). Alternativamente, moléculas dirigidas (moléculas dirigidas, de "homing molecules") también pueden unirse a las bicapas de liposomas para hacer estas estructuras específicas para el sitio de acción, por ejemplo, inmunoliposomas (liposomas que en su superficie presentan anticuerpos covalentemente unidos como ligandos dirigidos); éstos también pueden proveerse de la propiedad de circulación larga.

Administración dirigida pasiva

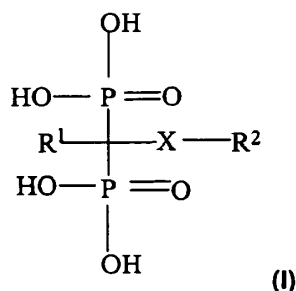
50 Los liposomas de circulación larga tienen la tendencia de acumularse en tejidos que presentan un endotelio permeable. Estas "propiedades pasivas de la administración dirigida" son muy útiles para la aplicación dirigida a tejido tumoral, ya que la disposición de los vasos sanguíneos de la mayoría de los tumores es suficientemente permeable para liposomas. Además, como la mayoría de las veces no se ha desarrollado completamente el tejido linfático en tumores, los liposomas extravasados tienden a permanecer en el espacio intersticial del tejido tumoral. Los liposomas de circulación larga se usaron frecuentemente como vehículo para agentes terapéuticos contra el cáncer como, por ejemplo, doxorubicina, cisplatino, vincristina y camfotecina.

Colesterol

El colesterol es desde el punto de vista de la estructura un componente importante de las membranas celulares. Influye en las propiedades físicas de la membrana, especialmente su fluidez. Se usa muy frecuentemente en la industria farmacéutica, especialmente como componente de liposomas. El colesterol tiene la propiedad de hacer más rígidas las membranas. La adición de colesterol convierte la membrana en un estado fluido ordenado a lo largo de un gran intervalo de temperatura. Además, el uso de derivados de colesterol recientemente sintetizados ya se investigó hace tiempo.

Los componentes previamente descritos muestran múltiples propiedades positivas en el tratamiento de las enfermedades mencionadas, así como en la administración de principios activos.

10 Son objeto de la presente invención ácidos bisfosfónicos y derivados de los mismos con la siguiente fórmula (I)



en la que R¹ es OH,

X es:

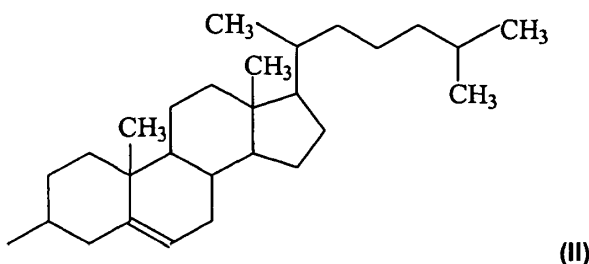
15 (CH₃)_m-(OCR³HCH₂)_n-(O)_o- en la que R³ significa H o CH₃ y m representa 0 o un número de 1 a 6, n representa un número de 1 a 10, especialmente 1 a 6, y o representa 0 ó 1,

-(CR⁴HCH₂O)_p- en la que R⁴ significa H o CH₃, p representa un número de 1 a 10, especialmente 1 a 6, o

(CH₃)_q-(OCR⁵HCH₂)_r-(O)_s-(CH₃)_t- en la que R⁵ significa H o CH₃, y q representa 0 o un número de 1 a 6, r representa un número de 1 a 10, especialmente 1 a 6,

y s representa 0 ó 1 y t representa un número de 1 a 6,

20 R² es un resto con la fórmula (II)



así como sus sales fisiológicamente aceptables y derivados de trimetilsililo.

25 Los compuestos según la invención son especialmente adecuados para la preparación de preparaciones liposómicas y se usan para la preparación de medicamentos que pueden usarse para el tratamiento de animales y seres humanos.

Los compuestos de ácido bisfosfónico según la invención pueden presentarse en forma de sus ácidos, pero también como sales o derivados de trimetilsililo. En los derivados de trimetilsililo, por lo menos uno de los grupos OH en el P está sustituido por un grupo trimetilsililo. Como sales se considerarían todas las sales fisiológicamente compatibles, especialmente las sales alcalinas, alcalinotérricas y de amonio.

30 Se prefieren especialmente aquellos compuestos con la fórmula (I) en la que R¹ es OH y R² es un resto con la fórmula general (II) (es decir, ácido colesteril-3-hidroxi-bisfosfónico), sus sales solubles del mismo, con o sin molécula de espaciador.

35 Los compuestos según la invención destacan por múltiples posibilidades de aplicación como, por ejemplo, como agentes quelantes para iones metálicos di- y trivalentes en aplicaciones técnicas e industriales, como agentes protectores de la corrosión en aplicaciones técnicas e industriales, como principio activo farmacéutico, como

coadyuvantes para el transporte de principios activos o como agente de diagnóstico.

5 Las sustancias farmacéuticamente/farmacológicamente activas pueden seleccionarse de principios activos discretos como agentes terapéuticos contra el cáncer, agentes virustáticos, antibióticos, sustancias antimicóticas, antiinflamatorias, estimulantes de tejido óseo o supresoras de tejido óseo, no siendo esta lista
 10 concluyente. Como antibióticos pueden mencionarse especialmente aminoglucósidos, penicilinas, cefalosporinas, tetraciclinas, macrólidos, lincosamidas, fluoroquinolonas, estreptograminas, nitroimidazoles, azoles, polienos, antibióticos de polipéptidos, oligonucleótidos antibióticos, especialmente gentamicina, amikacina o tobramicina, nafcilina o piperacilina, cefepim o cefuroxim, tetraciclina o doxiciclina, eritromicina, claritromicina o azitromicina, clindamicina, ciprofloxacina o moxifloxacina, dalfopristina o quinupristina, metronidazol, miconazol o cetoconazol,
 15 anfotericina B, vancomicina o bacitracina. Como ejemplos de agentes terapéuticos contra el cáncer pueden mencionarse antagonistas de ácido fólico, agentes alquilantes, antimetabolitos, antagonistas de purina, antagonistas de pirimidina, alcaloides de las plantas, antraciclinas, antagonistas de hormonas, inhibidores de compuestos aromáticos, bisfosfonatos u oligonucleótidos antisentido.

15 Otros grupos de sustancias farmacéuticamente eficaces pueden seleccionarse de sulfametoxazol o sulfadiazina, cisplatino o procarbazona, metotrexato, mercaptopurina, fluorouracilo o citarabina, vinblastina, vincristina, etopósido o paclitaxel, doxorubicina, epirubicina, pirarubicina o daunorubicina, goserelina o aminoglutetimida, etidronato, pamidronato, risedronato o clodronato.

20 En otra forma de realización, los ácidos bisfosfónicos según la invención se usan en presencia de las llamadas moléculas dúplex, por ejemplo, aquellas que están constituidas por fluorouracilo covalentemente unido y arabinósidos de citosina.

25 Los compuestos según la invención destacan por una afinidad por los huesos y, por tanto, son adecuados tanto como coadyuvante para el transporte de principios activos como también para el transporte de agentes de diagnóstico, en estas formas de realización los compuestos según la invención están unidos a un agente activo (principio activo) y/o a un agente de diagnóstico o se usan como materiales de vehículo para estas sustancias. Ejemplos de principios activos terapéuticos, por ejemplo, agentes terapéuticos contra el cáncer óseo, se usan en tejido óseo y en médula ósea de ser humano y animal.

30 En otra forma de realización, los compuestos según la invención y sus derivados pueden usarse como moléculas de transporte para cationes divalentes, especialmente como ligandos dirigidos de iones calcio para el tratamiento de enfermedades del metabolismo del calcio.

30 Otra forma de realización de la presente invención se refiere al uso de los ácidos bisfosfónicos según la invención y a sus derivados para el tratamiento de metástasis óseas.

En la aplicación farmacéutica, los compuestos según la invención se usan preferiblemente en combinación con un material de vehículo habitual y dado el caso otros coadyuvantes.

35 Otro objeto de la presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de los compuestos de fórmula I en el que un compuesto de fórmula III, $R^2-X-COOH$ o un derivado reactivo del mismo se hace reaccionar de una forma en sí conocida con ácido bisfosfónico o fosfito de tris(trimetilsililo), y el producto obtenido se aísla directamente o se convierte en el ácido fosfónico libre mediante hidrólisis. La posterior reacción en las sales fisiológicamente compatibles puede realizarse por reacción con bases adecuadas.

40 En otra configuración de la presente invención, los compuestos según la invención con la fórmula I se usan en una composición en presencia de conjugados adecuados. Los conjugados pueden seleccionarse de liposomas, nanopartículas, nanoesferas, nanocápsulas, micelas o sistemas poliméricos. Los compuestos de fórmula general (I) o sus derivados se usan preferiblemente en combinación con una mezcla de fosfolípidos, incluido un derivado de ácido urónico como material de revestimiento u otro material de revestimiento, seleccionándose la cantidad, el tipo y la concentración de los componentes individuales discretamente y en función del fin de aplicación. Como
 45 derivados de ácido urónico pueden usarse, por ejemplo, palmitil-D-glucurónido o galactosil-D-glucurónido en concentraciones del 0,1 al 25 % en moles. En esta configuración, el derivado de ácido bisfosfónico según la invención está unido a un liposoma de circulación larga que está modificado con un derivado de ácido urónico como sustancia de revestimiento.

50 Como fosfolípidos, la composición puede comprender fosfatidilcolina, fosfatidilglicerol, fosfatidiletanolamina, fosfatidilinositol, ácido fosfatídico, esfingomielina, ceramida en sus formas naturales, semisintéticas o sintéticas, así como estearilamina y colesterol, prefiriéndose especialmente una mezcla de fosfolípidos que contiene la dipalmitoilfosfatidilcolina y dimiristoilfosfatidilglicerol. Como polímeros, la composición puede contener polivinilpirrolidonas o poli(óxidos de etileno).

55 Esta composición también puede contener una o varias de las sustancias activas anteriormente descritas en una concentración discrecional. Estas sustancias pueden seleccionarse de las sustancias farmacéuticamente activas y agentes de diagnóstico ya descritos, pero también de agentes de desinfección, productos químicos y partículas magnéticas.

Otro objeto de la presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de una preparación liposómica, en el que una mezcla bruta de los componentes individuales como palmitil-D-glucurónido, fosfolípidos, ácido(s) bisfosfónico(s) o un derivado de los mismos de fórmula general (I) y sustancias activas individuales discretionales o combinaciones de sustancias activas se mezclan entre sí mediante ultrasonidos, extrusión a alta presión u homogeneización a alta presión. Se obtiene un producto de liposoma que preferiblemente presenta un diámetro de partícula medio de 30 a 1000 nm.

La composición liposómica según la invención está preferiblemente en una dispersión acuosa o un liofilizado. Estas preparaciones son especialmente adecuadas para la preparación de formulaciones farmacéuticas, como para inyección o inhalación. Estas formulaciones contienen normalmente una o varias sustancias activas. Como ejemplos pueden citarse los agentes terapéuticos contra el cáncer ya mencionados, antibióticos u oligonucleótidos antisentido.

Otro objeto de la presente solicitud se refiere al uso de los compuestos según la invención con la fórmula I para la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades humanas y animales. La administración de estos agentes puede realizarse de forma intravenosa u oral o cualquier otra forma discrecional.

Ejemplos

15 Ejemplo comparativo 1: Preparación de ácido colesteril-3-hidroxi-bisfosfónico

El cloruro de colesterilo se convirtió mediante el compuesto de Grignard correspondiente en el ácido carboxílico (rendimiento: 35 %). Este producto se transforma luego en presencia de cloruro de oxalilo en el cloruro de ácido (rendimiento: 95 %).

20 Se disuelven 6,5 g (0,015 moles) de cloruro de ácido en 150 ml de THF. Bajo nitrógeno se añaden lentamente 13,4 g (0,045 moles) de P(OSiMe₃)₃ a 0 °C. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 3 h.

Luego se añaden 0,5 ml (0,03 moles) de agua y los componentes volátiles se extraen a vacío a 90 °C.

El sólido se disuelve en acetato de etilo y se hierve a reflujo durante 1 h.

25 Luego se separa por filtración y el sólido restante se lava dos veces con hexano. El producto se secó a vacío (0,001 torr) (rendimiento: 81 %). Ácido colesteril-3-hidroxi-bisfosfónico: EM: ión molecular *m/z* 561 [M+H]⁺; RMN ³¹P = 21,6 ppm.

Ejemplo comparativo 2: Liposomas vacíos constituidos por ácido dodecano-bisfosfónico

30 Se prepararon con ultrasonidos liposomas que contenían fosfatidilcolina de soja, colesterol, palmitil-D-glucurónido y ácido dodecanobisfosfónico en una relación molar de 1,0:0,3:0,1:0,1 (100 mg/ml). El diámetro de partícula ascendió a 120 ± 40 nm. Se determinó mediante espectroscopía de correlación de fotones (dispersión de la luz, de "light scattering").

Ejemplo comparativo 3: Liposomas vacíos constituidos por ácido palmitilbisfosfónico

35 Se prepararon con ultrasonidos liposomas que contenían fosfatidilcolina de soja, fosfatidilglicerol, palmitil-D-glucurónido y ácido palmitilbisfosfónico en una relación molar de 1,0:0,2:0,1:0,1 (100 mg/ml). El diámetro de partícula ascendió a 120 ± 40 nm. Se determinó mediante espectroscopía de correlación de fotones (dispersión de la luz, de "light scattering").

Ejemplo comparativo 4: Liposomas vacíos constituidos por ácido colesteril-3-hidroxi-bisfosfónico

40 Se prepararon con ultrasonidos y filtración a alta presión liposomas que contenían fosfatidilcolina de soja, colesterol, palmitil-D-glucurónido y ácido colesteril-3-hidroxi-bisfosfónico en una relación molar de 0,5:0,14:0,05:0,03 (50 mg/ml). El diámetro de partícula ascendió a 120 ± 40 nm. Se determinó mediante espectroscopía de correlación de fotones (dispersión de la luz, de "light scattering").

Ejemplo 5: Ácidos colesterilbisfosfónicos con unidades estructurales de oxietileno como "espaciador" entre esteroide y función ácido.

Todos los disolventes usados se secaron cuidadosamente, los dioles (etilenglicol, trietilenglicol) se destilaron sobre hidruro de calcio y las reacciones se realizaron en una atmósfera de nitrógeno seco.

45 1. Tolueno-*p*-sulfonato de colesterilo

A una solución de 30 g (77,6 mmoles) de colesterol en 250 ml de piridina se añadieron 22,2 g (116,4 mmoles) de cloruro de tolueno-*p*-sulfonilo. La mezcla de reacción se agitó durante 24 h a temperatura ambiente y a continuación se añadieron lentamente 200 ml de agua con hielo. El precipitado amarillento se filtró, se lavó con etanol (3x70 ml). El producto fue un polvo blanco con un rendimiento del 95 % (39,9 g).

50

2. Éster hidroxietílico de colestero

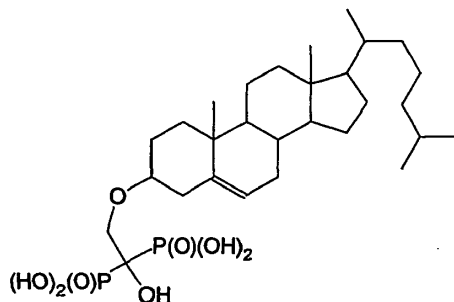
Una solución de 1 mmol de tolueno-p-sulfonato de colestero y 200 mmoles de etilen- o trietilenglicol en dioxano se calentó durante 2,5 h hasta ebullición. Después de bombear el disolvente a vacío, el aceite restante se recogió en éter dietílico y se lavó con agua. La fase orgánica se secó con sulfato de magnesio, luego se separó por filtración y se extrajo el disolvente. En el caso de **éter hidroxietílico de colestero**, el residuo sólido se lavó con hexano. Quedó un polvo blanco con un rendimiento del 86 %. En el caso de **colesteril-3,6-dioxaoctan-1-ol** fue necesaria una purificación sobre gel de sílice. Las impurezas amarillas se lavaron con hexano. El producto se eluyó con una mezcla de diclorometano-metanol (90/10) y el disolvente se bombeó a vacío. El residuo fue el producto deseado con un rendimiento del 74 %.

3. Ácidos colesteroxi-etil-carboxílicos

Se añadieron 1,1 mmoles de *n*BuLi (solución 1,4 M en hexano) a una solución de **colesterol**, así como de **éter hidroxietílico** (véase 2) en THF a -78 °C, la mezcla de reacción se agitó 10 min y se mezcló con un exceso doble de bromoacetato de litio. Después de 20 min se calentó a temperatura ambiente. Después de 16 h a temperatura ambiente, la mezcla se mantuvo durante 3 h a 60 °C. El disolvente se eliminó a vacío, se añadió éter dietílico y la fase orgánica se lavó varias veces con agua, y se secó a vacío. Se aisló **ácido 2-(colesteriloxi)acético** con un rendimiento del 85 %, **ácido [2-(colesteriloxi)etoxi]acético** con un rendimiento del 60 % después de la recristalización en hexano; se aisló **ácido {2-[(colesteril-3,6-dioxaoctan-1-ol)oxi]etoxi}acético** con un rendimiento del 70 % pasando una solución del producto bruto en una mezcla de éter/pentano (1/1) por una columna con gel de sílice y luego se eluyó con una mezcla de diclorometano/metanol (5/1).

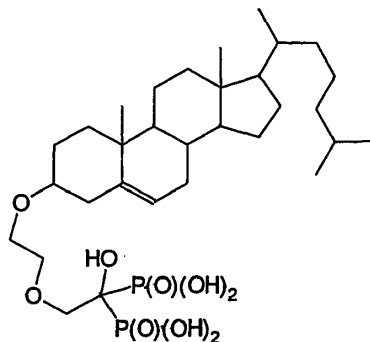
4. Síntesis de los ácidos bisfosfónicos correspondientes

Los ácidos carboxílicos de 3 se convirtieron en diclorometano mediante cloruro de oxalilo en los cloruros de ácido que luego se hicieron reaccionar sin más purificación con fosfito de tris(trimetilsililo) en éter, seguido de la hidrólisis ácida del éster de ácido bisfosfónico trimetilsililado formado que condujo a los ácidos bisfosfónicos libres deseados con un rendimiento del 80-95 %.



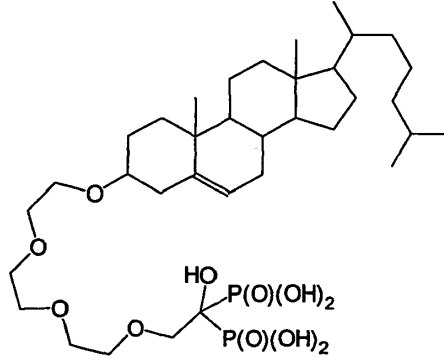
a partir de ácido 2-(colesteriloxi)acético

ácido 2-(2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-tetradecahidro-10,13-dimetil-17-(6-metilheptan-2-il)-1H-ciclopenta[a]fenantren-3-iloxi)-1-hidroxi-1-fosfono)etilfosfónico; C₂₉H₅₂O₈P₂ (590,31); RMN: ¹H (DMSO-d₆): 0,3-2,7 ppm (m, 43H), 3,3 ppm (1H), 4,2 ppm (m, 2H), 5,4 ppm (ancho, 1H), 10,2 ppm (ancho, 5H); ³¹P (DMSO-d₆):18,8 ppm (t, J =11,99 Hz).



a partir de ácido [12-(colesteriloxi)etoxi]acético

ácido 2-(2-(2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-tetradecahidro-10,13-dimetil-17-(6-metilheptan-2-il)-1H-ciclopenta[a]fenantren-3-iloxi)etoxi)-1-hidroxi-1-fosfono)etilfosónico; C₃₁H₅₆O₉P₂ (634,3); RMN: ¹H (DMSO-d₆): 0,59-2,53 ppm (m, 43H), 3,28 ppm (m, 1H), 3,72 ppm (m, 4H), 4,17 ppm (m, 2H), 5,37 ppm (m, 1H), 10,4 ppm (ancho, 5H); ³¹P (DMSO-d₆): 20,1 ppm (t, J = 13,87 Hz).



5

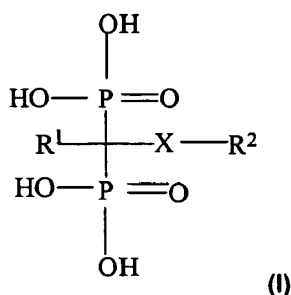
a partir de ácido {2-[(colesteryl-3,6-dioxaoctan-1-ol)oxi]etoxi}acético

ácido 2-(2-(2-(2-(2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-tetradecahidro-10,13-dimetil-17-(6-metilheptan-2-il)-1H-ciclopenta[a]fenantren-3-iloxi)etoxi)etoxi)etoxi)-1-hidroxi-1-fosfono)etilfosónico; C₃₅H₆₄O₁₁P₂ (722,39); RMN: ¹H (DMSO-d₆): 0,20-2,39 ppm (m, 43H), 3,3 ppm (m, 1H), 3,49 ppm (m, 12H), 5,28 ppm (ancho, 1H), 3,82 ppm (t, 2H, J = 10,99 Hz), 10,8 ppm (ancho, 5H); ³¹P (DMSO-d₆): 18,8 ppm (t, J = 10,9 Hz).

10

REIVINDICACIONES

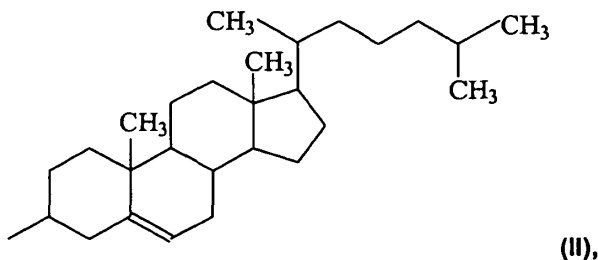
1. Ácido bisfosfónico con la fórmula general (I)



en la que R¹ es OH,
X es:

(CH₂)_m-(OCR³HCH₂)_n-(O)_o- en la que R³ significa H o CH₃ y m representa 0 o un número de 1 a 6, n un número de 1 a 10, especialmente 1 a 6, y o representa 0 ó 1,
-(CR⁴HCH₂O)_p- en la que R⁴ significa H o CH₃, p representa un número de 1 a 10, especialmente 1 a 6, o (CH₂)_q-(OCR⁵HCH₂)_r-(O)_s-(CH₂)_t- en la que R⁵ significa H o CH₃, y q representa 0 o un número de 1 a 6, r representa un número de 1 a 10, especialmente 1 a 6, y s representa 0 ó 1 y t representa un número de 1 a 6,

R² es un resto con la fórmula (II)



así como sus sales fisiológicamente aceptables y derivados de trimetilsililo.

- 15 2. Uso de los ácidos bisfosfónicos según la reivindicación 1 como agentes quelantes o agentes de transporte para iones metálicos di- y trivalentes en aplicaciones técnicas e industriales, como agentes protectores de la corrosión en aplicaciones técnicas e industriales.
3. Uso de los ácidos bisfosfónicos según la reivindicación 1 para la preparación de un medicamento.
- 20 4. Uso de los ácidos bisfosfónicos según la reivindicación 3 como coadyuvante para el transporte de principios activos o como agente de diagnóstico.
5. Uso según la reivindicación 4, **caracterizado porque** el compuesto con la fórmula general (I) está unido a un agente activo o a un agente de diagnóstico.
- 25 6. Uso según una de las reivindicaciones 2 a 5, **caracterizado porque** el agente activo o el agente de diagnóstico se seleccionan de agentes terapéuticos contra el cáncer, agentes virustáticos, antibióticos, sustancias antimicóticas, antiinflamatorias, estimulantes de tejido óseo o supresoras de tejido óseo.
7. Uso según una de las reivindicaciones 2 a 6 en combinación con o como componente de liposomas, nanopartículas, nanoesferas, nanocápsulas, micelas o sistemas poliméricos.
- 30 8. Procedimiento para la preparación de los compuestos con la fórmula I, en el que un compuesto con la fórmula III, R²-X-COOH o un derivado reactivo del mismo se hace reaccionar de una forma en sí conocida con fosfito de tris(trimetilsililo) y el producto obtenido se aísla directamente o se convierte mediante hidrólisis en el ácido fosfónico libre.
9. Composición liposómica que contiene un compuesto con la fórmula general I, fosfolípidos y/o un derivado de

ácido urónico.

10. Composición liposómica según la reivindicación 9, **caracterizada porque** como derivados de ácido urónico están contenidos palmitil-D-glucurónido y/o galactosil-D-glucurónido en concentraciones del 0,1 al 25 % en moles.
- 5 11. Composición liposómica según la reivindicación 9 ó 10, **caracterizada porque** los fosfolípidos se seleccionan de fosfatidilcolina, fosfatidilglicerol, fosfatidiletanolamina, fosfatidilinositol, ácido fosfatídico, esfingomielina, ceramida en sus formas naturales, semisintéticas o sintéticas, así como estearilamina y colesterol.
12. Composición liposómica según una de las reivindicaciones 9 a 11, caracterizada porque está presente como dispersión acuosa o como liofilizado.
- 10 13. Procedimiento para la preparación de una preparación liposómica según las reivindicaciones 9 a 12, en el que una mezcla bruta de los componentes individuales tales como palmitil-D-glucurónido, fosfolípidos, ácido(s) bisfosfónico(s) o un derivado del (de los) mismo(s) con la fórmula general (I) y sustancias activas individuales discretionales o combinaciones de sustancias activas se mezclan entre sí mediante ultrasonidos, extrusión a alta presión u homogeneización a alta presión.
- 15 14. Uso de una composición liposómica según una de las reivindicaciones 9 a 12 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades humanas y animales.