

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 436 305**

51 Int. Cl.:

**C07D 471/04** (2006.01)

**C07D 471/02** (2006.01)

**A61K 31/435** (2006.01)

**A61K 31/675** (2006.01)

**A61P 29/00** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

**C07F 9/38** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.09.2009 E 09815377 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.08.2013 EP 2350076**

54 Título: **Bisfosfonatos de imidazo[1,2- $\alpha$ ]piridinilo**

30 Prioridad:

**22.09.2008 US 98981 P**

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

**30.12.2013**

73 Titular/es:

**ISIS INNOVATION LTD (100.0%)  
Ewert House Ewert Place Summertown  
Oxford, Oxfordshire OX2 7SG, GB**

72 Inventor/es:

**EBETINO, FRANK HALLOCK;  
MAZUR, ADAM;  
LUNDY, MARK WALDEN y  
RUSSELL, ROBERT GRAHAM GOODWIN**

74 Agente/Representante:

**PONTI SALES, Adelaida**

**ES 2 436 305 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

Bisfosfonatos de imidazo[1,2- $\alpha$ ]piridinilo

## 5 REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADAS

**[0001]** Esta solicitud reivindica prioridad de la solicitud de patente provisional de EE.UU. n.º de serie 61/098.981, titulada "Bisfosfonatos de imidazo[1,2- $\alpha$ ]piridinilo", presentada el 22 de septiembre de 2008.

## 10 CAMPO DE LA DIVULGACIÓN

**[0002]** Se dan a conocer compuestos de bisfosfonato novedosos, así como su actividad como agentes antirresortivos y para el tratamiento y la prevención de trastornos asociados al metabolismo óseo, el metabolismo anormal de calcio y fosfato y otros trastornos. Se dan a conocer también procesos para preparar los compuestos de bisfosfonato novedosos, así como procedimientos para usarlos y composiciones farmacéuticas que los contienen.

## ANTECEDENTES

**[0003]** Los bisfosfonatos se desarrollaron por primera vez para complejar calcio de agua dura para mejorar la actuación de detergentes. Desde entonces, se ha encontrado que los bisfosfonatos son útiles en el tratamiento y la prevención de enfermedades o afecciones caracterizadas por un metabolismo anormal de calcio y fosfato. Dichas afecciones pueden dividirse en dos amplias categorías: afecciones que se caracterizan por una movilización anómala de calcio y fosfato que conduce a pérdida ósea general o específica o a niveles excesivamente altos de calcio y fosfato en los fluidos corporales; a veces se hace referencia a dichas afecciones como desmineralización patológica del tejido duro, y afecciones que causan o son el resultado de la deposición anómala de calcio y fosfato en el cuerpo. A veces se hace referencia a estas últimas afecciones como calcificaciones patológicas.

**[0004]** La primera categoría incluye osteoporosis, una afección en que se pierde tejido duro óseo desproporcionadamente al desarrollo de tejido duro nuevo, dando finalmente como resultado fracturas. Se pierden cantidades esenciales de hueso canceloso y cortical y los espacios medulares y óseos se vuelven mayores, dando como resultado una resistencia ósea reducida. El hueso se vuelve también menos denso y frágil. La osteoporosis puede subclasificarse como genética, senil, inducida por fármaco (por ejemplo, adrenocorticoide, como puede aparecer en terapia con esteroides), inducida por enfermedad (por ejemplo, artrítica y tumoral), etc., sin embargo las manifestaciones son similares. Otra afección de la primera categoría es la enfermedad de Paget (osteitis deformante). En esta enfermedad, aparece la disolución de hueso normal, que se reemplaza al azar por tejido blando poco mineralizado de tal modo que el hueso se deforma por las presiones de soportar peso, particularmente en tibia y fémur. Hiperparatiroidismo, hipercalcemia maligna y metástasis ósea osteolítica son afecciones incluidas también en la primera categoría.

**[0005]** La segunda categoría, que implica afecciones manifestadas por una deposición anómala de calcio y fosfato, incluye miositis osificante progresiva, calcinosis universal y afecciones tales como artritis, neuritis, bursitis, tendinitis y otras afecciones inflamatorias que predisponen al tejido implicado a la deposición de fosfatos de calcio.

**[0006]** Se ha propuesto una variedad de derivados de ácido polifosfónico para uso en el tratamiento y la profilaxis de afecciones que implican un metabolismo anormal de calcio y fosfato. Por ejemplo, difosfonatos como el ácido etano-1-hidroxi-1,1-difosfónico (EHDP), ácido propano-3-amino-1-hidroxi-1,2-difosfónico (APD) y ácido diclorometanodifosfónico (Cl<sub>2</sub>MDP) han sido objeto de esfuerzos de investigación considerables en esta área. Se han tratado enfermedad de Paget y osificación heterotópica con EHDP. De forma similar, se han usado risedronato y alendronato para el tratamiento de trastornos óseos, y la patente de Estados Unidos n.º 4.990.503 da a conocer derivados de ácido bisfosfónico heterocíclicos y su uso como inhibidores de la resorción ósea.

**[0007]** Los bisfosfonatos tienden a inhibir la resorción de tejido óseo, lo que es beneficioso para pacientes que padecen una pérdida ósea excesiva. Sin embargo, muchos de los bisfosfonatos anteriores, tales como EHDP, APD y Cl<sub>2</sub>MDP, tienen una gran tendencia a inhibir la mineralización ósea a altas dosis, un fenómeno que es particularmente problemático durante el transcurso de un tratamiento a largo plazo. La mineralización ósea es esencial para el tratamiento de trastornos tales como osteoporosis. El tejido óseo que no está adecuadamente mineralizado es blando y flexible y no contribuye a la resistencia ósea ni al soporte esquelético. Por consiguiente, la inhibición a largo plazo de la mineralización podría dar como resultado efectos secundarios dañinos, tales como un riesgo de fractura aumentado, raquitismo en niños y osteomalacia en adultos. Incluso con el desarrollo de

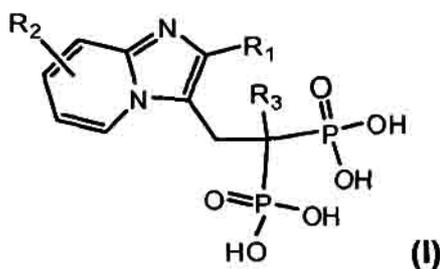
bisfosfonatos más potentes, que permiten la administración de dosificaciones menores, sigue existiendo el potencial de defectos de mineralización ósea.

- [0008]** La pirofosfato de farnesilo sintasa (FPPS) es una enzima reguladora clave de la ruta del mevalonato. Esta ruta, ubicada en células de mamífero, proporciona moléculas lipídicas esenciales tales como colesterol e isoprenoides, siendo estos últimos necesarios para la prenilación postraduccional de GTPasas pequeñas. El bloqueo de esta ruta es un concepto que ha encontrado un uso clínico extendido, con las estatinas como fármacos que inhiben la hidroximetilglutaril CoA reductasa y reducen la biosíntesis de colesterol, y los bisfosfonatos que contienen nitrógeno (N-BP) como fármacos para terapia de osteoporosis que se orientan a FPPS e inhiben la prenilación de proteínas. En el caso de N-BP, las propiedades farmacocinéticas de orientación ósea únicas de estos compuestos causa una inhibición selectiva de FPPS y la pérdida de proteínas preniladas en osteoclastos, inhibiendo así la función destructora de hueso de estas células.

### SUMARIO

- [0009]** Los derivados de bisfosfonato de imidazo[1,2- $\alpha$ ]piridinilo descritos en la presente memoria son útiles en el tratamiento y/o la prevención de trastornos asociados a un metabolismo anormal de calcio y fosfato, incluyendo enfermedades óseas y articulares tales como osteoporosis, artritis reumatoide, artrosis, enfermedad de Paget, pérdida de hueso alveolar asociada a menudo a enfermedad periodontal y terapia de cáncer relacionado con hueso. Los compuestos descritos en la presente memoria tienen la capacidad de inhibir la resorción de tejido óseo y son inhibidores de la pirofosfato de farnesilo sintasa (FPPS). Además, dichos compuestos tienen correspondientemente usos ortopédicos (incluyendo, pero sin limitación, reparación de fractura y fijación de implante y prevención de aflojamiento protésico y osteonecrosis de diversos huesos). Otros usos incluyen inmunomodulación y efectos antiinflamatorios, y el uso en diversos trastornos parasitarios (por ejemplo, malaria, leishmaniosis, enfermedades tripanosómicas, infecciones por *Entamoeba*, *Giardia* y criptosporídicas).

**[0010]** Por lo tanto, un aspecto de la presente divulgación abarca compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos en que el compuesto tiene una estructura según la fórmula general I



- en la que  $R_1$  es hidrógeno, hidroxilo, alquilo inferior, metoxilo o F;  $R_2$  es hidrógeno, hidroxilo, alquilo inferior o F y  $R_3$  es F, Cl o hidrógeno.

**[0011]** En realizaciones de este aspecto de la divulgación,  $R_1$  y  $R_2$  pueden ser cada uno independientemente hidrógeno, hidroxilo, metilo, etilo, *tert*-butilo o F.

**[0012]** En algunas realizaciones de la divulgación,  $R_1$  puede ser hidrógeno o un alquilo inferior y  $R_2$  puede ser hidrógeno, hidroxilo, metilo o F.

**[0013]** En otras realizaciones de este aspecto de la divulgación,  $R_1$  puede ser hidrógeno, etilo o *tert*-butilo, y  $R_2$  puede ser hidrógeno, hidroxilo, metilo o F. En algunas realizaciones,  $R_3$  puede ser hidrógeno o F.

**[0014]** En algunas realizaciones de este aspecto de la divulgación,  $R_1$  puede ser hidrógeno,  $R_2$  puede ser hidrógeno o metilo y  $R_3$  puede ser hidrógeno o F.

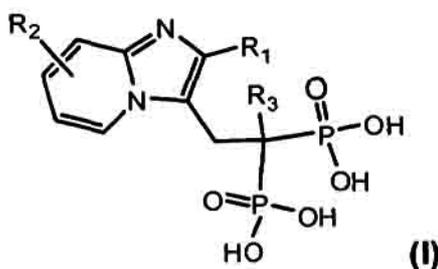
**[0015]** En algunas otras realizaciones de este aspecto de la divulgación,  $R_1$  es etilo o *tert*-butilo,  $R_2$  es hidrógeno y  $R_3$  es hidrógeno o F.

**[0016]** Las realizaciones de este aspecto de la divulgación pueden ser, pero sin limitación compuestos

seleccionados del grupo consistente en: ácido 1-fluoro-2-(imidazo[1,2- $\alpha$ ]piridin-3-iletibisfosfónico; ácido 2-(imidazo[1,2- $\alpha$ ]piridin-3-il)etilbisfosfónico; ácido 2-(6-metilimidazo[1,2- $\alpha$ ]piridin-3-il)etilbisfosfónico; ácido [(2-etilimidazo[1,2- $\alpha$ ]piridin-3-il)metil]bisfosfónico; ácido 2-(2-*terc*-butilimidazo[1,2- $\alpha$ ]piridin-3-il)etano-1,1-bisfosfónico; ácido 2-(7-metilimidazo[1,2- $\alpha$ ]piridin-3-il)etilbisfosfónico; ácido [2-(8-hidroxiimidazo[1,2- $\alpha$ ]piridin-3-il)-1-etano]bisfosfónico; ácido 2-(6-fluoroimidazo[1,2- $\alpha$ ]piridin-3-il)etilbisfosfónico y ácido 1-fluoro-2-(7-metilimidazo[1,2- $\alpha$ ]piridin-3-il)etilbisfosfónico.

10 **[0017]** En una realización de este aspecto de la divulgación, el compuesto es ácido 1-fluoro-2-(imidazo[1,2- $\alpha$ ]piridin-3-il)etilbisfosfónico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

**[0018]** Otro aspecto de la divulgación abarca composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el compuesto tiene la estructura según la fórmula I



15 en que R<sub>1</sub> es hidrógeno, hidroxilo, alquilo inferior, metoxilo o F; R<sub>2</sub> es hidrógeno, hidroxilo, alquilo inferior o F y R<sub>3</sub> es F, Cl o hidrógeno, y un portador farmacéuticamente aceptable.

20 **[0019]** En realizaciones de este aspecto de la divulgación, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> pueden ser cada uno independientemente hidrógeno, hidroxilo, metilo, etilo, *terc*-butilo o F.

**[0020]** En algunas realizaciones de la divulgación, R<sub>1</sub> puede ser hidrógeno o un alquilo inferior y R<sub>2</sub> puede ser hidrógeno, hidroxilo, metilo o F.

25 **[0021]** En otras realizaciones de este aspecto de la divulgación, R<sub>1</sub> puede ser hidrógeno, etilo o *terc*-butilo y R<sub>2</sub> puede ser hidrógeno, hidroxilo, metilo o F. En algunas realizaciones, R<sub>3</sub> puede ser hidrógeno o F.

**[0022]** En algunas realizaciones de este aspecto de la divulgación, R<sub>1</sub> puede ser hidrógeno, R<sub>2</sub> puede ser hidrógeno o metilo y R<sub>3</sub> puede ser hidrógeno o F.

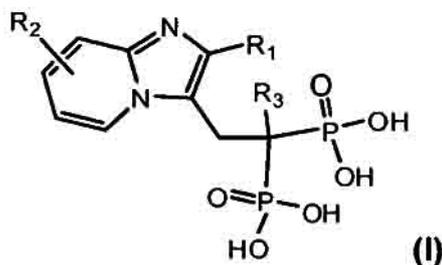
30 **[0023]** En algunas otras realizaciones de este aspecto de la divulgación, R<sub>1</sub> es etilo o *terc*-butilo, R<sub>2</sub> es hidrógeno y R<sub>3</sub> es hidrógeno o F.

35 **[0024]** Las realizaciones de este aspecto de la divulgación pueden ser, pero sin limitación, compuestos seleccionados del grupo consistente en: ácido 1-fluoro-2-(imidazo[1,2- $\alpha$ ]piridin-3-iletibisfosfónico; ácido 2-(imidazo[1,2- $\alpha$ ]piridin-3-il)etilbisfosfónico; ácido 2-(6-metilimidazo[1,2- $\alpha$ ]piridin-3-il)etilbisfosfónico; ácido [(2-etilimidazo[1,2- $\alpha$ ]piridin-3-il)metil]bisfosfónico; ácido 2-(2-*terc*-butilimidazo[1,2- $\alpha$ ]piridin-3-il)etano-1,1-bisfosfónico; ácido 2-(7-metilimidazo[1,2- $\alpha$ ]piridin-3-il)etilbisfosfónico; ácido [2-(8-hidroxiimidazo[1,2- $\alpha$ ]piridin-3-il)-1-etano]bisfosfónico; ácido 2-(6-fluoroimidazo[1,2- $\alpha$ ]piridin-3-il)etilbisfosfónico y ácido 1-fluoro-2-(7-metilimidazo[1,2- $\alpha$ ]piridin-3-il)etilbisfosfónico.

**[0025]** En una realización de este aspecto de la divulgación, la composición comprende ácido 1-fluoro-2-(imidazo[1,2- $\alpha$ ]piridin-3-il)etilbisfosfónico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un portador farmacéuticamente aceptable.

45 **[0026]** Aún otro aspecto de la divulgación abarca procedimientos de modulación del metabolismo de calcio o fosfato en un sujeto animal o humano, comprendiendo el procedimiento administrar al sujeto animal o humano una cantidad eficaz de un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en que el compuesto tiene la estructura según la fórmula I

50



en la que R<sub>1</sub> es hidrógeno, hidroxilo, alquilo inferior, metoxilo o F; R<sub>2</sub> es hidrógeno, hidroxilo, alquilo inferior o F y R<sub>3</sub> es F, Cl o hidrógeno, tras de lo cual se modifica el metabolismo de calcio o fosfato en el sujeto animal o humano.

5

**[0027]** En realizaciones de los procedimientos de este aspecto de la divulgación, el metabolismo de calcio o fosfato en el sujeto animal o humano antes de administrar el compuesto al mismo puede ser anormal y estar asociado a un trastorno esquelético. En algunas realizaciones de este aspecto de la divulgación, el trastorno esquelético puede seleccionarse del grupo consistente en, pero sin limitación, osteoporosis, artritis reumatoide, artrosis, enfermedad de Paget, pérdida de hueso alveolar, cáncer relacionado con hueso y un trastorno ortopédico.

**[0028]** En otras realizaciones, el trastorno puede ser un trastorno no esquelético tal como, pero sin limitación, un cáncer no óseo, un trastorno inmunomodulatorio, un trastorno inflamatorio o un trastorno parasitario. En estas realizaciones, el trastorno parasitario puede ser, pero sin limitación, malaria, leishmaniosis, una enfermedad tripanosómica, una infección por *Entamoeba*, una infección por *Giardia* y una infección criptosporídica.

**[0029]** En las realizaciones de los procedimientos de este aspecto de la divulgación, el compuesto administrado al sujeto animal o humano puede modificar la actividad pirofosfato de farnesilo sintasa en el sujeto animal o humano.

20

**[0030]** En las realizaciones de los procedimientos de este aspecto de la divulgación, el compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo se selecciona del grupo consistente en: ácido 1-fluoro-2-(imidazo[1,2- $\alpha$ ]piridin-3-iletibisfosfónico; ácido 2-(imidazo[1,2- $\alpha$ ]piridin-3-il)etilbisfosfónico; ácido 2-(6-metilimidazo[1,2- $\alpha$ ]piridin-3-il)etilbisfosfónico; ácido [(2-etilimidazo[1,2- $\alpha$ ]piridin-3-il)metil]bisfosfónico; ácido 2-(2-*terc*-butilimidazo[1,2- $\alpha$ ]piridin-3-il)etano-1,1-bisfosfónico; ácido 2-(7-metilimidazo[1,2- $\alpha$ ]piridin-3-il)etilbisfosfónico; ácido [2-(8-hidroxiimidazo[1,2- $\alpha$ ]piridin-3-il)-1-etano]bisfosfónico; ácido 2-(6-fluoroimidazo[1,2- $\alpha$ ]piridin-3-il)etilbisfosfónico y ácido 1-fluoro-2-(7-metilimidazo[1,2- $\alpha$ ]piridin-3-il)etilbisfosfónico.

25

#### BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

30

**[0031]** Se apreciarán más fácilmente aspectos adicionales de la presente divulgación tras la revisión de la descripción detallada de sus diversas realizaciones, descritas a continuación, cuando se tomen en conjunto con los dibujos acompañantes.

La Fig. 1 ilustra esquemáticamente el Esquema 1 como un proceso para preparar compuestos de fórmula I.

La Fig. 2 ilustra esquemáticamente un proceso para preparar el compuesto I, usado en la síntesis de compuestos de fórmula I.

La Fig. 3 ilustra esquemáticamente un proceso para preparar ácido 1-fluoro-2-(7-metil)imidazo-[1,2- $\alpha$ ]piridin-3-iletibisfosfónico.

La Fig. 4 ilustra esquemáticamente un proceso para preparar ácido 2-(7-metil)imidazo-[1,2- $\alpha$ ]piridin-3-iletibisfosfónico.

La Fig. 5 ilustra esquemáticamente un proceso para preparar ácido [2-(6-fluoroimidazo[1,2- $\alpha$ ]piridin-3-il)etilbisfosfónico (**34**).

La Fig. 6 ilustra esquemáticamente un proceso para preparar ácido 2-(8-(benciloxi)imidazo[1,2- $\alpha$ ]piridin-3-il)-1-etanobisfosfónico (**36**).

La Fig. 7 ilustra esquemáticamente un proceso para preparar ácido [2-(8-hidroxiimidazo[1,2- $\alpha$ ]piridin-3-il)-1-etano]bisfosfónico (**40**).

La Fig. 8 ilustra esquemáticamente un proceso para preparar ácido [(2-etilimidazo[1,2- $\alpha$ ]piridin-3-il)metil]bisfosfónico (**75**).

50

La Fig. 9 es una gráfica que muestra los resultados de puntuaciones de resorción ósea de tobillo. Había una reducción dependiente de la dosis de la resorción ósea en el tobillo. La reducción era estadísticamente diferente ( $p= 0,05$ ) respecto al vehículo a los dos niveles de dosificación máxima (156,9  $\mu\text{g}/\text{kg}$  y 523,0  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ).

5 La Fig. 10 es una gráfica que muestra los resultados de puntuaciones de resorción ósea de rodilla. Había una reducción dependiente de la dosis de la resorción ósea. La reducción era estadísticamente diferente ( $p= 0,05$ ) respecto al vehículo a los tres niveles de dosificación máxima (15,69  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , 156,9  $\mu\text{g}/\text{kg}$  y 523,0  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ).

10 **[0032]** Los dibujos se describen más detalle en la descripción y ejemplos siguientes.

**[0033]** Se exponen en la descripción siguiente los detalles y algunas realizaciones ejemplares de los procedimientos y sistemas de la presente divulgación. Resultarán evidentes para un especialista en la materia otros rasgos, objetos y ventajas de la divulgación tras el examen de la siguiente descripción, dibujos, ejemplos y reivindicaciones. Se pretende que todos dichos sistemas, procedimientos, rasgos y ventajas adicionales estén incluidos en esta descripción, estén dentro del alcance de la presente divulgación y estén protegidos por las reivindicaciones acompañantes.

### DESCRIPCIÓN DETALLADA

20 **[0034]** Antes de describir la presente divulgación con más detalle, ha de entenderse que esta divulgación no está limitada a las realizaciones particulares descritas y como tales pueden, por supuesto, variar. Ha de entenderse también que la terminología usada en la presente memoria es con el fin de describir solo realizaciones particulares, y no se pretende que sea limitante, puesto que el alcance de la presente divulgación estará limitado solo por las reivindicaciones adjuntas.

30 **[0035]** Cuando se proporciona un intervalo de valores, se entiende que cada valor intermedio, hasta un décimo de la unidad del límite inferior, a menos que el contexto dicte claramente otra cosa, entre el límite superior e inferior de ese límite y cualquier otro valor indicado o intermedio en ese intervalo indicado, está abarcado en la divulgación. Los límites superior e inferior de estos intervalos menores pueden estar independientemente incluidos en los intervalos menores y están también abarcados en la divulgación, sujetos a cualquier límite excluido específicamente en el intervalo indicado. Cuando el intervalo indicado incluye uno o ambos límites, se incluyen también en la divulgación los intervalos que excluyen uno cualquiera o ambos de los límites incluidos.

35 **[0036]** A menos que se definan de otro modo, todos los términos técnicos y científicos usados en la presente memoria tienen el mismo significado que se entiende comúnmente por un especialista en la materia a la que pertenece esta divulgación. Aunque puede usarse también cualquier procedimiento y material similar o equivalente a los descritos en la presente memoria en la práctica o ensayo de la presente divulgación, se describen ahora los procedimientos y materiales preferidos.

40 **[0037]** Como resultará evidente para los especialistas en la materia tras la lectura de esta divulgación, cada una de las realizaciones individuales descritas e ilustradas en la presente memoria tiene componentes y rasgos discretos que pueden separarse fácilmente o combinarse con los rasgos de cualquiera de las otras varias realizaciones sin apartarse del alcance o espíritu de la presente divulgación. Puede llevarse a cabo cualquier procedimiento enumerado en el orden de eventos enumerado o en cualquier otro orden que sea lógicamente posible.

50 **[0038]** Las realizaciones de la presente divulgación emplearán, a menos que se indique otra cosa, técnicas de medicina, química orgánica, bioquímica, biología molecular, farmacología y similares que están dentro de las habilidades de la técnica. Dichas técnicas se explican enteramente en la bibliografía.

**[0039]** Debe observarse que, como se usa en la memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares “uno”, “una” y “el/la” incluyen los referentes plurales a menos que el contexto dicte claramente otra cosa. Por tanto, por ejemplo, la referencia a “un soporte” incluye una pluralidad de soportes. En esta memoria descriptiva y en las reivindicaciones siguientes, se hará referencia a una serie de términos que se definirán por tener los siguientes significados a menos que sea evidente otra intención.

**[0040]** Como se usan en la presente memoria, los siguientes términos tienen los significados atribuidos a los mismos a menos que se especifique otra cosa. En esta divulgación, “comprende”, “comprendiendo”, “conteniendo” y

“teniendo” y similares pueden tener el significado atribuido a los mismos en la ley de patentes de EE.UU. y pueden significar “incluye”, “incluyendo” y similares; “consistiendo esencialmente en” o “consiste esencialmente en” o similares, cuando se aplican a procedimientos y composiciones abarcados por la presente divulgación, hacen referencia a composiciones como las dadas a conocer en la presente memoria, pero que pueden contener grupos 5 estructurales, componentes de composición o etapas de procedimiento adicionales (o análogos o derivados de los mismos como se discuten anteriormente). Dichos grupos estructurales, componentes de composición o etapas de procedimiento, etc. adicionales, sin embargo, no afectan materialmente a la característica o características básicas y novedosas de las composiciones o procedimientos, en comparación con las de las correspondientes composiciones o procedimientos dados a conocer en la presente memoria. “Consistiendo esencialmente en” o “consiste 10 esencialmente en” o similares, cuando se aplican a procedimientos y composiciones abarcados por la presente divulgación, tienen el significado atribuido en la ley de patentes de EE.UU. y el término es de extremos abiertos, permitiendo la presencia de más de lo enumerado a condición de que las características básicas o novedosas de lo que enumerado no cambien por la presencia de más de lo enumerado, pero excluye realizaciones de la técnica anterior.

15

**[0041]** Antes de describir las diversas realizaciones, se proporcionan las siguientes definiciones que deberían usarse a menos que se indique otra cosa.

#### *Abreviaturas*

20

**[0042]** EHDP, ácido etano-1-hidroxi-1,1-difosfónico; APD, ácido propano-3-amino-1-hidroxi-1,1-difosfónico; Cl<sub>2</sub>MDP, ácido diclorometanodifosfónico; FPPS, pirofosfato de farnesilo sintasa; N-BP, bisfosfonato que contiene nitrógeno.

#### 25 *Definiciones*

**[0043]** El término “alquilo inferior”, como se usa en la presente memoria, hace referencia a un hidrocarburo saturado lineal o ramificado que tiene de 1 a 4 átomos de carbono. Los grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> representativos incluyen, pero sin limitación, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, *sec*-butilo y *terc*-butilo. De forma similar, “alquilo 30 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>” como se usa en la presente memoria hace referencia a un hidrocarburo saturado lineal o ramificado opcionalmente sustituido como se describe anteriormente, que tiene de 1 a 4 átomos de carbono. El número de carbonos, como se usa en la presente memoria, hace referencia al esqueleto carbonado y la ramificación carbonada, pero no incluye los átomos de carbono de los sustituyentes, tales como sustituciones alcoxilo y similares.

**[0044]** Los términos “administrar”, “administrando” o “administración”, como se usan en la presente memoria, hacen referencia a administrar directamente un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del compuesto o una composición a un animal, o a administrar un derivado profármaco o análogo del compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del compuesto o composición al animal, pudiéndose formar una cantidad equivalente del compuesto en el 35 cuerpo del animal.

40

**[0045]** El término “sujeto”, como se usa en la presente memoria, incluye, sin limitación, un ser humano, ratón, rata, conejillo de Indias, perro, gato, caballo, vaca, cerdo, mono, chimpancé, babuino o mono Rhesus. En una realización, el animal es un mamífero.

**[0046]** El término “condiciones eficaces para”, como se usa en la presente memoria, hace referencia a condiciones de reacción sintética que resultarán evidentes para los especialistas en la materia de la química orgánica sintética.

**[0047]** El término “cantidad eficaz”, como se usa en la presente memoria, hace referencia a una cantidad de 50 un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto que, cuando se administra a un animal, es eficaz para prevenir, mejorar al menos parcialmente, o curar una afección que padece el animal o se sospecha que padece.

**[0048]** El término “sal farmacéuticamente aceptable”, como se usa en la presente memoria, hace referencia a 55 sales derivadas de ácidos orgánicos e inorgánicos de un compuesto descrito en la presente memoria. Las sales ejemplares incluyen, pero sin limitación, sulfato, citrato, acetato, oxalato, cloruro, clorhidrato, bromuro, bromhidrato, yoduro, nitrato, bisulfato, fosfato, fosfato ácido, isonicotinato, lactato, salicilato, citrato ácido, tartrato, oleato, tanato, pantotenato, bitartrato, ascorbato, succinato, maleato, gentisinato, fumarato, gluconato, glucuronato, sacarato, formiato, benzoato, glutamato, metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato, p-toluenosulfonato,

canfosulfonato, naftalenosulfonato, propionato, succinato, fumarato, maleato, malonato, mandelato, malato, ftalato y pamoato. El término “sal farmacéuticamente aceptable”, como se usa en la presente memoria, hace referencia también a una sal de un compuesto descrito en la presente memoria que tiene un grupo funcional ácido, tal como un grupo funcional ácido carboxílico, y una base. Las bases ejemplares incluyen, pero sin limitación, hidróxidos de metales alcalinos incluyendo sodio, potasio y litio; hidróxidos de metales alcalinotérreos tales como calcio y magnesio; hidróxidos de otros metales tales como aluminio y cinc; amoniaco, aminoras orgánicas tales como mono-, di- o trialkilaminas no sustituidas o sustituidas con hidroxilo, dicitclohexilamina; tributilamina; piridina; *N*-metil-*N*-etilamina; dietilamina; trietilamina, mono-, bis- o tris-(2-OH-alkil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-aminas) tales como *N,N*-dimetil-*N*-(2-hidroxietil)amina o tri-(2-hidroxietil)amina; *N*-metil-D-glucamina; morfolina; tiomorfolina; piperidina; pirrolidina y aminoácidos tales como arginina, lisina y similares. El término “sal farmacéuticamente aceptable” incluye también hidratos de un compuesto descrito en la presente memoria.

**[0049]** El término “portador farmacéuticamente aceptable”, como se usa en la presente memoria, hace referencia a un diluyente, coadyuvante, excipiente o vehículo con que se administra una sonda heterodimérica de la divulgación y que está aprobado por una agencia reguladora federal o un gobierno estatal o registrada en la Farmacopea de EE.UU. u otra farmacopea generalmente reconocida para uso en animales, y más particularmente en seres humanos. Dichos portadores farmacéuticos pueden ser líquidos, tales como agua y aceites, incluyendo de origen de petróleo, animal, vegetal o sintético, tales como aceite de cacahuete, aceite de soja, aceite mineral, aceite de sésamo y similares. Los portadores farmacéuticos pueden ser disolución salina, goma arábiga, gelatina, pasta de almidón, talco, queratina, sílice coloidal, urea y similares. Cuando se administran a un paciente, las sondas heterodiméricas y portadores farmacéuticamente aceptables deberían ser preferiblemente estériles. El agua es un portador útil cuando la sonda heterodimérica se administra por vía intravenosa. Las disoluciones salinas y disoluciones acuosas de dextrosa y glicerol pueden emplearse también como portadores líquidos, particularmente para disoluciones inyectables. Los portadores farmacéuticos adecuados incluyen también excipientes tales como glucosa, lactosa, sacarosa, monoestearato de glicerol, cloruro de sodio, glicerol, propilenglicol, agua, etanol y similares. Las presentes composiciones, si se desea, pueden contener también cantidades minoritarias de agentes humectantes o emulsionantes, o agentes tamponadores del pH. Las presentes composiciones pueden tomar ventajosamente la forma de disoluciones, emulsiones, formulaciones de liberación prolongada o cualquier otra forma adecuada para el uso.

**[0050]** El término “fisiológicamente aceptable”, como se usa en la presente memoria, hace referencia a una composición que, en contacto con una célula aislada de una fuente natural o en cultivo, o de un tejido de un hospedador, no tiene efecto tóxico sobre la célula o tejido.

### 35 *Compuestos*

**[0051]** Los compuestos descritos en la presente memoria demuestran una afinidad mineral reducida en comparación con muchos compuestos de bisfosfonato conocidos actualmente usados para el tratamiento de osteoporosis u otros trastornos óseos (por ejemplo, minodronato, risedronato, alendronato, zoledronato, ibandronato). La presencia de flúor, cloro o hidrógeno en el átomo de carbono portador de fosfonato (concretamente, R<sub>3</sub> en los compuestos descritos en la presente memoria) se cree que da como resultado una afinidad mineral reducida. En compuestos de bisfosfonato conocidos, este átomo de carbono porta un resto hidroxilo que, junto con los dos restos fosfonato, se cree que ayuda a crear una alta afinidad por el mineral óseo. Estudios previos han demostrado que, en otras clases de bisfosfonatos tales como bisfosfonatos de piridilalquilo y análogos gem-fosfonocarboxilato de bisfosfonatos, el reemplazo del resto hidroxilo por dichos restos reduce la afinidad por el mineral óseo y puede reducir la afinidad por el sitio diana enzimático de FPPS (por ejemplo, halógeno o hidrógeno) y reduce significativamente la potencia celular (Marma y col., *J. Med. Chem.*, 50: 5967-5975).

**[0052]** Sin embargo, los compuestos de bisfosfonato de piridilimidazoalquilo descritos en la presente memoria demuestran un alto grado de potencia celular, a pesar de la sustitución en el átomo de carbono adyacente a los grupos fosfonato, y a la reducción acompañante de la afinidad mineral. Este resultado es inesperado, ya que se espera que la reducción de la afinidad mineral conduzca a una notable reducción de la potencia *in vivo*. Además, la mayor potencia celular (inhibición de la enzima FPPS) proporciona un efecto antirresortivo más potente *in vivo* que muchos compuestos de bisfosfonato previos.

**[0053]** La afinidad mineral reducida de los compuestos de bisfosfonato descritos en la presente memoria ofrece un mayor control de la dosificación, ya que los efectos del compuesto sobre el metabolismo óseo se disiparán más rápidamente que con los compuestos de bisfosfonato tradicionales que tienen mayor afinidad mineral. La afinidad mineral reducida proporciona también una liberación más rápida del hueso y puede ofrecer mayor utilidad

para pacientes jóvenes, pacientes fértiles y aquellos que puedan requerir una dosificación combinada o secuencial de otros agentes terapéuticos óseos, particularmente en comparación con los compuestos de bisfosfonato conocidos que están actualmente aprobados para uso en el tratamiento de trastornos óseos. Se cree que estas propiedades de menor afinidad mineral pueden ofrecer también una distribución más uniforme por los múltiples tipos y sitios óseos en el esqueleto. Como alternativa, estos rasgos pueden proporcionar efectos mejorados en las células cercanas que son menos accesibles por los análogos de mayor afinidad.

**[0054]** Una liberación más rápida del hueso, posterior a la dosificación, permite un uso más flexible de los compuestos de bisfosfonato descritos en la presente memoria, en comparación con los compuestos de bisfosfonato conocidos en la materia. Por ejemplo, en algunas realizaciones, el compuesto descrito en la presente memoria puede usarse durante periodos definidos de tiempo que permitirán la suspensión de la terapia por actividades contraindicadas o el uso posterior de fármacos alternativos o adicionales. Por ejemplo, las terapias anabólicas que pueden volverse menos activas cuando se reduce el recambio óseo. De forma similar, la menor afinidad ósea ofrecida por los compuestos descritos en la presente memoria da como resultado menos captación esquelética global, menos reducción global del recambio óseo y menos efecto sobre la modelación/remodelación esquelética, dejando por tanto funcionar más normalmente los procesos regenerativos del funcionamiento óseo. Esto puede dar como resultado una mejor calidad ósea, ya que se mantiene un recambio óseo más normal mientras se suministran los beneficios antifractura típicos de los fármacos de bisfosfonato. Como resultado, el tratamiento está disponible para pacientes jóvenes que podrían querer evitar los efectos de los bisfosfonatos tradicionales (por ejemplo, reducción del recambio óseo y efectos dañinos acompañantes) durante largos periodos de tiempo. Además, se prevé que los compuestos descritos en la presente memoria proporcionen beneficios antirresortivos o de fractura manteniendo una mejor calidad ósea, en contraposición con los análogos de alta afinidad mineral que inducen una reducción del recambio óseo menos fisiológica y extrema.

**[0055]** Otras ventajas de la baja afinidad mineral de los compuestos descritos en la presente memoria incluyen una mayor tendencia a interaccionar profundamente en tejido óseo y ofrecer por tanto los efectos beneficiosos de los bisfosfonatos a osteocitos profundamente en el hueso. Además, los compuestos de menor afinidad mineral es más probable que produzcan mayores concentraciones en líquido sinovial, así como mayores niveles extracelulares, de compuesto de bisfosfonato (por ejemplo, alrededor de osteoclastos, macrófagos, condrocitos y células tumorales), facilitando una administración diaria, semanal o mensual más eficaz. Los compuestos descritos en la presente memoria exhiben una menor reducción del recambio esquelético total, así como una terapia más definida como resultado de una liberación más rápida después de suspender la terapia. Este rasgo puede ofrecer por lo tanto beneficios adicionales durante el tratamiento de múltiples afecciones asociadas a la pérdida ósea tales como erosiones óseas asociadas a articulaciones artríticas e inicio y crecimiento tumorales asociados a metástasis ósea.

**[0056]** En una realización, los compuestos de bisfosfonato descritos en la presente memoria se administran como coadyuvante con uno o más compuestos antiinflamatorios o inmunomoduladores. El uso de compuestos de bisfosfonato de alta afinidad conocidos en la materia con compuestos antiinflamatorios está limitado debido a problemas de toxicidad relacionados con la combinación de estos compuestos. En particular, se requieren dosis altas de compuestos antiinflamatorios para proteger al hueso cuando se coadministran con compuestos de bisfosfonato conocidos. Sin embargo, debido a las altas dosificaciones, se observan rápidamente efectos secundarios y otros efectos relacionados con la toxicidad y debe detenerse la coadministración. Sin embargo, debido a que los compuestos descritos en la presente memoria tienen una menor afinidad por el hueso, pueden usarse eficazmente para proteger al hueso en combinación con agentes antiinflamatorios o inmunomoduladores a niveles de dosificación que son suficientemente bajos para no desencadenar efectos tóxicos. Por consiguiente, los compuestos descritos en la presente memoria proporcionan una protección mejorada antes la erosión ósea, ofreciendo al mismo tiempo una conservación mejorada de la articulación e induciendo menos reducción del recambio esquelético global que los bisfosfonatos tradicionales. En una realización, los compuestos descritos en la presente memoria son útiles para inhibir la erosión ósea. En otra realización, los compuestos descritos en la presente memoria son útiles para inhibir tanto la inflamación como la erosión ósea. Por ejemplo, dichas propiedades antiinflamatorias, inmunomoduladoras y antierosión se consiguen en algunas realizaciones cuando los compuestos de bisfosfonato descritos en la presente memoria se coadministran con un agente antiinflamatorio o inmunomodulador. En estas realizaciones, el agente antiinflamatorio o inmunomodulador puede administrarse a menores dosis que cuando se administra solo. Por tanto, en algunas realizaciones, el compuesto de bisfosfonato se administra en combinación o secuencialmente con el uno o más compuestos antiinflamatorios o inmunomoduladores. Los compuestos antiinflamatorios o inmunomoduladores ejemplares incluyen, sin limitación, compuestos antiinflamatorios o inmunomoduladores biológicos tales como antagonistas del factor de necrosis tumoral, AINE, glucocorticoides y metotrexato.

**[0057]** La sinergia entre los compuestos de bisfosfonato descritos en la presente memoria es también beneficiosa para el tratamiento de artrosis. En la artrosis, es conocido que las articulaciones afectadas exhiben un alto recambio óseo. El tratamiento con una combinación de uno o más de los compuestos de bisfosfonato descritos en la presente memoria y un agente antiinflamatorio o inmunomodulador puede normalizar el recambio en estos sitios sin producir un recambio óseo excesivo en el esqueleto restante. Además, la coadministración maximiza cualquier efecto antiapoptótico potencial sobre los condrocitos que se suministran a esta articulación en virtud de estos análogos de bisfosfonato de menor afinidad. Los compuestos descritos en la presente memoria son útiles para la mejora de la función articular.

10

**[0058]** De forma similar, los compuestos descritos en la presente memoria pueden coadministrarse también con compuestos anabólicos. Con los compuestos de bisfosfonato conocidos en la materia, es necesaria una fase de reposo cuando se tratan pacientes a quienes se ha administrado anteriormente compuestos anabólicos, tales como hormona paratiroidea y prostaglandinas. Sin embargo, la menor afinidad ósea de los compuestos descritos en la presente memoria da como resultado una menor interferencia con estos agentes anabólicos. Por consiguiente, los compuestos descritos en la presente memoria pueden administrarse a pacientes tratados con agentes anabólicos con poco o ningún periodo de reposo. En una realización, los compuestos descritos en la presente memoria se coadministran con uno o más compuestos anabólicos. Es un compuesto anabólico ejemplar un compuesto basado en hormona paratiroidea (PTH) tal como PTH 1-34 (FORTEO®). La terapia anabólica se prescribe a menudo a pacientes con enfermedad osteoporótica muy grave y/o a aquellos que no responden a la terapia de bisfosfonato. Por consiguiente, los compuestos de bisfosfonato descritos en la presente memoria son útiles para el tratamiento de enfermedad osteoporótica, así como de sujetos que responden mal a la terapia de bisfosfonato.

15

20

#### *Procedimientos de síntesis*

25

**[0059]** Los compuestos y sales farmacéuticamente aceptables descritos en la presente memoria pueden prepararse usando una variedad de procedimientos a partir de compuestos comercialmente disponibles, compuestos conocidos o compuestos preparados mediante procedimientos conocidos. Se incluyen en los siguientes esquemas las rutas sintéticas generales de muchos de los compuestos descritos en la presente memoria. Se entiende por los especialistas en la materia que pueden requerirse para estas síntesis etapas de protección y desprotección no mostradas en los esquemas, y que el orden de las etapas puede cambiarse para acomodarse a la funcionalidad de la molécula diana. La necesidad de protección y desprotección y la selección de los grupos protectores apropiados puede encontrarse, por ejemplo, en Greene y Wuts, "Protecting Groups in Organic Synthesis", 2ª edición, John Wiley & Sons (1991), que se incorpora como referencia en su totalidad.

30

35

**[0060]** En los esquemas descritos en la presente memoria, los disolventes polares apropiados incluyen, pero sin limitación, dimetilsulfóxido, dimetilformamida, tetrahidrofurano, metanol y etanol. Los agentes aglutinantes de ácido adecuados incluyen, pero sin limitación, bases terciarias orgánicas tales como, por ejemplo, trietilamina, trietanolamina, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) y diisopropiletilamina (DIPEA); y carbonatos de metal alcalino tales como, por ejemplo, carbonato de potasio y carbonato de sodio. Los agentes reductores adecuados incluyen, pero sin limitación, cianoborohidruro de sodio y triacetoxiborohidruro de sodio.

40

**[0061]** El esquema 1, como se muestra en la Fig. 1, ilustra un proceso para preparar compuestos de fórmula I en la que  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  son como se definen en la presente memoria. Como se muestra en el Esquema I, para preparar compuestos de fórmula I, se hace reaccionar el compuesto 1, que contiene un grupo saliente tal como yodo, con fosfonato de vinilo 2 en condiciones eficaces para producir el compuesto 3. Por ejemplo, en algunas realizaciones se efectúa la reacción en presencia de n-BuLi a una temperatura reducida, por ejemplo  $-78^\circ\text{C}$ . Cuando  $R_3$  es distinto de hidrógeno (concretamente, F o Cl), se hace reaccionar el compuesto 3 con un compuesto halogenante, por ejemplo, SELECTFLUOR® (Air Products, Inc.), hipoclorito de sodio (reaccionado con ácido libre) en condiciones catalíticas, por ejemplo, en presencia de una cantidad apropiada de un reactivo catalítico, por ejemplo, 18-corona-6, produciendo el compuesto 4. La reacción se lleva a cabo en disolventes apropiados, por ejemplo, hidruro de potasio y tetrahidrofurano a temperatura reducida, por ejemplo a  $0^\circ\text{C}$ . Dependiendo de la identidad de  $R_3$ , se hace reaccionar el compuesto 3 (cuando  $R_3$  es hidrógeno) o el compuesto 4 (cuando  $R_3$  es distinto de hidrógeno) en condiciones eficaces para convertir los grupos etoxilo en grupos hidroxilo, produciendo así un compuesto de fórmula I. Se contempla adicionalmente que, en algunas realizaciones de los compuestos de la divulgación,  $R_3$  pueda no ser -OH.

50

55

**[0062]** En algunas realizaciones, la reacción se lleva a cabo en presencia de bromuro de trimetilsililo.

**[0063]** El Esquema 2, como se muestra en la Fig. 2, ilustra un proceso para preparar uno de los materiales de partida para el Esquema 1, el compuesto **1**. Cuando  $R_1$  es distinto de hidrógeno, se hace reaccionar un compuesto de aminopiridina (compuesto **6**) con un compuesto de cetona halogenado (compuesto **7**) en condiciones eficaces para producir el compuesto de piridilimidazol **8**. En algunas realizaciones, la reacción se lleva a cabo en presencia de carbonato de sodio y etanol a temperatura elevada, por ejemplo a 70°C. Se produce el compuesto **1**, o cuando  $R_1$  es hidrógeno, el compuesto **1a**, haciendo reaccionar el compuesto **8** (o el compuesto **5**, cuando  $R_1$  es hidrógeno) en condiciones eficaces para producir un compuesto de fórmula **I**. En algunas realizaciones, la reacción se efectúa en presencia de *N*-yodosuccinimida y acetonitrilo.

**[0064]** Los compuestos y sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos descritos en la presente memoria son también útiles en la fabricación de medicamentos para tratar o prevenir trastornos asociados a un metabolismo anormal de calcio y fosfato en un mamífero.

#### *Composiciones farmacéuticas*

15

**[0065]** Los compuestos terapéuticos como se describen en la presente memoria pueden incorporarse a composiciones farmacéuticas. Dichas composiciones incluyen típicamente el ingrediente activo y un portador farmacéuticamente aceptable. Como se usa en la presente memoria, la expresión "portador farmacéuticamente aceptable" incluye disolución salina, disolventes, medios de dispersión, recubrimientos, agentes antibacterianos y antifúngicos, agentes isotónicos y retardantes de la absorción y similares, compatibles con la administración farmacéutica. Pueden incorporarse también a las composiciones compuestos activos suplementarios.

**[0066]** Se formula una composición farmacéutica para ser compatible con su vía de administración pretendida. Los ejemplos de vías de administración incluyen administración parenteral, por ejemplo intravenosa, intradérmica, subcutánea, oral (por ejemplo por inhalación), transdérmica (tópica), transmucosa y rectal. Las disoluciones o suspensiones usadas para aplicación parenteral, intradérmica o subcutánea pueden incluir los siguientes componentes: un diluyente estéril tal como agua para inyecciones, disolución salina, aceites no volátiles, polietilenglicoles, glicerina, propilenglicol u otros disolventes sintéticos; agentes antibacterianos tales como alcohol bencílico o metilparabenos; antioxidantes tales como ácido ascórbico o bisulfito de sodio; agentes quelantes tales como ácido etilendiaminotetraacético; tampones tales como acetatos, citratos o fosfatos y agentes para ajustar la tonicidad tales como cloruro de sodio o dextrosa. El pH puede ajustarse con ácidos o bases tales como ácido clorhídrico o hidróxido de sodio. La preparación parenteral puede encerrarse en ampollas, jeringuillas desechables o viales de dosis múltiples hechos de vidrio o plástico.

**[0067]** Las composiciones farmacéuticas adecuadas para uso inyectable incluyen disoluciones acuosas estériles (cuando son hidrosolubles) y polvos estériles para la preparación extemporánea de disoluciones o dispersiones inyectables estériles. Para administración intravenosa, los portadores adecuados pueden incluir, pero sin limitación, disolución salina fisiológica, agua bacteriostática o disolución salina tamponada con fosfato (PBS). En todos los casos, la composición debe ser estéril y debería ser fluida en la medida en que exista una fácil inyectabilidad. Debería ser estable en las condiciones de fabricación y almacenamiento y debe conservarse ante la acción contaminante de microorganismos tales como bacterias y hongos. El portador puede ser un disolvente o medio de dispersión que contiene, por ejemplo, agua, etanol, poliol (por ejemplo, glicerol, propilenglicol y polietilenglicol líquido y similares) y mezclas adecuadas de los mismos. La fluidez apropiada puede mantenerse, por ejemplo, mediante el uso de un recubrimiento tal como lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de dispersiones y mediante el uso de tensioactivos. La prevención de la acción de microorganismos puede conseguirse mediante diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo parabenos, clorobutanol, fenol, ácido ascórbico, timerosal y similares. En muchos casos, será preferible incluir agentes isotónicos, por ejemplo azúcares, polialcoholes tales como manitol o sorbitol, o cloruro de sodio en la composición. La absorción prolongada de las composiciones inyectables puede causarse incluyendo en la composición un agente que retarde la absorción, por ejemplo monoestearato de aluminio y gelatina.

**[0068]** Las disoluciones inyectables estériles pueden prepararse incorporando el compuesto activo en la cantidad requerida a un disolvente apropiado con uno o una combinación de los ingredientes enumerados anteriormente, según se requiera, seguido de esterilización por filtración. Generalmente, las dispersiones se preparan incorporando el compuesto activo a un vehículo estéril que contiene un medio de dispersión básico y los otros ingredientes requeridos de los enumerados anteriormente. En el caso de polvos estériles para la preparación de disoluciones inyectables estériles, los procedimientos preferidos de preparación son secado a vacío y liofilización, que proporcionan un polvo del ingrediente activo más cualquier ingrediente deseado adicional a partir de una disolución previamente esterilizada por filtración del mismo.

**[0069]** Las composiciones orales incluyen generalmente un diluyente inerte o un portador comestible. Con fines de administración terapéutica oral, el compuesto activo puede incorporarse con excipientes y usarse en forma de comprimidos, trociscos o cápsulas, por ejemplo cápsulas de gelatina. Las composiciones orales pueden prepararse también usando un portador fluido para uso como colutorio. Los agentes aglutinantes y/o materiales coadyuvantes farmacéuticamente compatibles pueden incluirse como parte de la composición. Los comprimidos, píldoras, cápsulas, trociscos y similares pueden contener cualquiera de los siguientes ingredientes o compuestos de naturaleza similar: un aglutinante tal como celulosa microcristalina, goma de tragacanto o gelatina; un excipiente tal como almidón o lactosa, un agente disgregante tal como ácido algínico, Primogel o almidón de maíz; un lubricante tal como estearato de magnesio o Sterotes; un deslizante tal como dióxido de silicio coloidal; un agente edulcorante tal como sacarosa o sacarina o un agente aromatizante tal como menta piperita, salicilato de metilo o aroma de naranja.

**[0070]** Para administración por inhalación, los compuestos pueden suministrarse en forma de un pulverizador en aerosol a partir de un envase a presión o dispensador que contiene un propelente adecuado, por ejemplo un gas tal como dióxido de carbono, o un nebulizador. Dichos procedimientos incluyen aquellos descritos en la patente de EE.UU. n.º 6.468.798. Las composiciones para inhalación pueden incluir también propelentes, tensioactivos y otros aditivos, por ejemplo para mejorar la dispersión, flujo y biodisponibilidad.

**[0071]** La administración sistémica puede ser también por medios transmucosos o transdérmicos. Para administración transmucosa o transdérmica, se usan en la formulación penetrantes apropiados para la barrera que permear. Dichos penetrantes son generalmente conocidos en la materia e incluyen, por ejemplo para administración transmucosa, detergentes, sales biliares y derivados de ácido fusídico. La administración transmucosa puede lograrse mediante el uso de pulverizadores nasales o supositorios. Para administración transdérmica, se formulan los compuestos activos en pomadas, bálsamos, geles o cremas como se conocen generalmente en la materia.

**[0072]** Por lo tanto, las composiciones farmacéuticamente aceptables de la presente divulgación pueden comprender un excipiente farmacéuticamente aceptable. El término "excipiente farmacéuticamente aceptable", como se usa en la presente memoria, significa cualquier material fisiológicamente inerte y farmacológicamente inactivo conocido por el especialista en la materia que sea compatible con las características físicas y químicas del isómero de la presente memoria. Los excipientes farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitación, polímeros, resinas, plastificantes, cargas, lubricantes, diluyentes, aglutinantes, disgregantes, disolventes, codisolventes, tensioactivos, conservantes, agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, tintes o pigmentos de pureza farmacéutica y agentes de viscosidad.

**[0073]** Los agentes aromatizantes y tintes y pigmentos entre los útiles en la presente memoria incluyen aquellos descritos en "Handbook of Pharmaceutical Excipients" (4ª ed., Pharmaceutical Press 2003).

**[0074]** Los codisolventes adecuados incluyen, pero sin limitación, etanol, isopropanol y acetona.

**[0075]** Los tensioactivos adecuados incluyen, pero sin limitación, ésteres de ácido graso de polioxietilensorbitán, polioxietilenoalquiléteres, monoésteres de sacarosa, laurilsulfato de sodio, Tween 80® y ésteres y éteres de lanolina.

**[0076]** Los conservantes adecuados incluyen, pero sin limitación, fenol, ésteres alquílicos de ácido parahidroxibenzoico, ácido benzoico y las sales del mismo, ácido bórico y las sales del mismo, ácido sórbico y las sales del mismo, clorobutanol, alcohol bencílico, timerosal, acetato y nitrato fenilmercúrico, nitromersol, cloruro de benzalconio, cloruro de cetilpiridinio, metilparabeno y propilparabeno.

**[0077]** Las cargas adecuadas incluyen, pero sin limitación, almidón, lactosa, sacarosa, maltodextrina y celulosa microcristalina.

**[0078]** Los plastificantes adecuados incluyen, pero sin limitación, citrato de trietilo, polietilenglicol, propilenglicol, ftalato de dibutilo, aceite de ricino, monoglicéridos acetilados y triacetina.

**[0079]** Los polímeros adecuados incluyen, pero sin limitación, etilcelulosa, celulosa acetato trimelitato, hidroxipropilmetilcelulosa ftalato, celulosa acetato ftalato, poli(acetato y ftalato de vinilo).

**[0080]** Los lubricantes adecuados incluyen, pero sin limitación, estearato de magnesio, ácido esteárico y talco.

- [0081]** Las composiciones farmacéuticas descritas en la presente memoria, en algunas realizaciones, pueden comprender opcionalmente un agente quelante. El término “agente quelante”, como se usa en la presente memoria, significa una molécula que contiene dos o más átomos donantes de electrones que pueden formar enlaces coordinados con un solo ión metálico. Se entiende que el término “agente quelante” incluye el agente quelante así como sales del mismo. Por ejemplo, el término “agente quelante” incluye ácido cítrico así como sus formas de sal.
- [0082]** Los agentes quelantes más común y ampliamente usados se coordinan con átomos de metal a través de átomos donantes de oxígeno o nitrógeno o ambos. Otros agentes quelantes menos comunes se coordinan a través de azufre en forma de grupos –SH (tiol o mercapto). Después de formarse el primer enlace coordinado, cada átomo donante sucesivo que se une crea un anillo que contiene el átomo de metal. Un agente quelante puede ser bidentado, tridentado, tetradentado, etc., dependiendo de si contiene 2, 3, 4 o más átomos donantes capaces de unirse al átomo de metal. Véase “Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology” (4ª ed. 2001).
- [0083]** Los agentes quelantes adecuados para uso en las composiciones descritas en la presente memoria incluyen cualquier agente quelante farmacéuticamente aceptable. Los ejemplos no limitantes de agentes quelantes adecuados para uso en la presente divulgación incluyen EDTA, ácido cítrico, ácido málico, ácido tartárico, ácido láctico, ácido aspártico, ácido glutámico, lisina, hexametáfosfato de sodio y combinaciones de los mismos.
- [0084]** Puede usarse un agente complejante monodentado en lugar de un agente quelante polidentado. Los agentes complejantes monodentados adecuados incluyen, pero sin limitación, fosfatos (por ejemplo, fosfato de sodio, fosfato de sodio y aluminio, fosfato ácido de sodio, fosfato de dipotasio, fosfato de disodio monobásico) y ácidos carboxílicos (por ejemplo, ácido fumárico, ácido acético). En una realización, el agente complejante monodentado es ácido acético.
- [0085]** La cantidad de agente quelante en la forma de dosificación oral de la presente divulgación dependerá del agente quelante particular seleccionado y de la cantidad de compuesto de bisfosfonato presente en la forma de dosificación oral. Generalmente, las formas de dosificación oral de la presente divulgación contendrán una cantidad segura y eficaz de un agente quelante adecuado para conseguir el efecto quelante deseado. En una realización, la forma de dosificación oral contiene de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 1000 mg de un agente quelante por dosis unitaria. En otra realización, las formas de dosificación oral contienen de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 500 mg de un agente quelante por dosis unitaria. Cuando el agente quelante es EDTA, el intervalo preferido es de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 500 mg, preferiblemente de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 250 mg por dosis unitaria. Cuando el agente quelante es ácido cítrico o cualquier otro agente quelante, el intervalo preferido es de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 1000 mg, preferiblemente de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 500 mg por dosis unitaria.
- [0086]** Dichas composiciones farmacéuticas se preparan, por ejemplo, usando un procedimiento que incluye mezclar el compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del compuesto y un excipiente farmacéuticamente aceptable. El mezclado se logra usando procedimientos bien conocidos para mezclar un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto y un excipiente fisiológicamente aceptable. Los ejemplos de dichos excipientes son bien conocidos por los especialistas en la materia y se preparan de acuerdo con procedimientos farmacéuticos aceptables tales como, por ejemplo, los descritos en “Remington’s Pharmaceutical Sciences”, 17ª edición, ed. Alfonso R. Gennaro, Mack Publishing Company, Easton, PA (1985), que se incorpora a la presente memoria como referencia en su totalidad. Los excipientes farmacéuticamente aceptables incluyen aquellos que son compatibles con los demás ingredientes de la formulación y biológicamente aceptables.
- [0087]** Las presentes composiciones pueden tomar la forma de disoluciones, suspensiones, emulsiones, comprimidos, píldoras, aglomerados, cápsulas, cápsulas que contienen líquidos, polvos, formulaciones de liberación prolongada, supositorios, emulsiones, aerosoles, pulverizadores, suspensiones o cualquier otra forma adecuada para uso. En una realización, la composición está en forma de una cápsula.
- [0088]** Los compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos descritos en la presente memoria pueden administrarse por vía oral o parenteral, puros o en combinación con portadores farmacéuticos convencionales como se describen anteriormente. Los compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos descritos en la presente memoria pueden administrarse también mediante cualquier vía conveniente, por ejemplo por vía oral, por infusión o inyección embolada, por absorción a través de revestimientos epiteliales o mucocutáneos (por ejemplo, por vía oral, rectal, vaginal y mucosa intestinal, etc.) y pueden administrarse junto con otro agente terapéutico.

**[0089]** Se entiende que la dosificación, régimen y modo de administración de estos compuestos variarán según la enfermedad y el individuo que se esté tratando y estarán sujetos al criterio del facultativo médico implicado. En algunas realizaciones, la administración de uno o más de los compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos descritos en la presente memoria empieza a una dosis baja y aumenta hasta conseguir los efectos deseados.

**[0090]** La cantidad de compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del compuesto suministrada es una cantidad que es eficaz para tratar o prevenir un trastorno del metabolismo óseo. Además, se emplean opcionalmente ensayos *in vitro* o *in vivo* para ayudar a identificar los intervalos de dosificación óptimos. La dosis precisa para emplear dependerá también de la vía de administración, la afección, la gravedad de la afección que se esté tratando, así como diversos factores físicos relacionados con el individuo que se esté tratando, y debería decidirse según el criterio del facultativo de asistencia sanitaria. El número y frecuencia de dosificaciones correspondientes a un ciclo de terapia completado se determinarán según el criterio del facultativo de asistencia sanitaria.

**[0091]** La cantidad de compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del compuesto que es eficaz para tratar o prevenir un trastorno óseo estará típicamente en el intervalo de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 1 g/kg de peso corporal al día, en una realización de aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 600 mg/kg de peso corporal al día, en una realización de aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 250 mg/kg de peso corporal al día, en otra realización de aproximadamente 10 mg/kg a aproximadamente 400 mg/kg de peso corporal al día, en otra realización de aproximadamente 10 mg/kg a aproximadamente 200 mg/kg de peso corporal al día, en otra realización de aproximadamente 10 mg/kg a 100 mg/kg de peso corporal al día, en una realización de aproximadamente 10 mg/kg a aproximadamente 25 mg/kg de peso corporal al día, en otra realización de aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal al día, en otra realización de aproximadamente 0,001 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal al día, en otra realización de aproximadamente 0,001 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal al día, y en otra realización de aproximadamente 0,001 mg/kg a aproximadamente 1 mg/kg de peso corporal al día.

**[0092]** Una composición farmacéutica según la divulgación puede estar en forma de dosificación unitaria. En dicha forma, la composición se subdivide en dosis unitarias que contienen cantidades apropiadas del compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del compuesto; la forma de dosificación unitaria puede ser composiciones envasadas, por ejemplo polvos, viales, ampollas, jeringuillas prellenadas o saquitos que contienen líquidos envasados. La forma de dosificación unitaria puede ser, por ejemplo, una cápsula o comprimido mismo, o puede ser el número apropiado de cualquiera de dichas composiciones en forma envasada. Dicha forma de dosificación unitaria puede contener de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 250 mg/kg, en una realización de aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 250 mg/kg, en otra realización de aproximadamente 10 mg/kg a aproximadamente 25 mg/kg, y puede procurarse en una dosis única o en dos o más dosis divididas. Aparecerán necesariamente variaciones en la dosificación dependiendo de la especie, peso y afección del paciente que se esté tratando y de la respuesta individual del paciente al medicamento.

**[0093]** En una realización, la forma de dosificación unitaria es de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 1000 mg. En otra realización, la forma de dosificación unitaria es de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 500 mg; en otra realización la forma de dosificación unitaria es de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 250 mg; en otra realización, la forma de dosificación unitaria es de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 100 mg; en otra realización, la forma de dosificación unitaria es de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 50 mg; en otra realización la forma de dosificación unitaria es de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 25 mg; en otra realización la forma de dosificación unitaria es de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 10 mg; en otra realización la forma de dosificación unitaria es de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 5 mg y en otra realización la forma de dosificación unitaria es de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 1 mg.

**[0094]** Puede usarse en la práctica de la presente divulgación cualquier recubrimiento entérico que sea insoluble a un pH inferior a 5,5 (concretamente, el encontrado generalmente en boca, faringe, esófago y estómago), pero soluble a un pH de 5,5 o superior (concretamente, el presente en el intestino delgado y el intestino grueso). Por consiguiente, cuando se desea efectuar el suministro del bisfosfonato y el agente quelante al intestino delgado, es adecuado cualquier recubrimiento entérico que sea total o parcialmente insoluble a un pH inferior a 5,5 y soluble a pH 5,5 o superior.

**[0095]** El recubrimiento entérico debe aplicarse a un comprimido por compresión, cápsula (por ejemplo, de gelatina, almidón o hidroxipropilmetilcelulosa) y/o perlas, partículas o gránulos de ingrediente activo con un grosor

suficiente para que el recubrimiento entero no se disuelva en los fluidos gastrointestinales a un pH inferior a 5,5, pero se disuelva a un pH de 5,5 o superior. La disolución o disgregación del recubrimiento de excipiente no aparece generalmente hasta la entrada de la forma de dosificación recubierta en el intestino delgado.

5 **[0096]** Se espera poder usar cualquier polímero aniónico que exhiba el perfil de solubilidad dependiente del pH necesario como recubrimiento entérico en la práctica de la presente divulgación para conseguir el suministro del bisfosfonato y el agente quelante al tracto GI inferior. El recubrimiento elegido debe ser compatible con el ingrediente activo de bisfosfonato particular seleccionado. Los polímeros preferidos para uso en la presente divulgación son polímeros carboxílicos aniónicos. Se prefiere particularmente que los polímeros sean polímeros acrílicos, más  
10 preferiblemente polímeros de ácido metacrílico esterificados parcialmente con metilo, en que la relación de grupos carboxilo aniónico libre a grupos éster sea de aproximadamente 1:1.

**[0097]** El recubrimiento puede contener, y habitualmente contendrá, un plastificante y posiblemente otros excipientes de recubrimiento tales como agentes colorantes, tensioactivos, talco y/o estearato de magnesio, muchos  
15 de los cuales son bien conocidos en la técnica de recubrimiento. En particular, los polímeros acrílicos carboxílicos aniónicos contendrán habitualmente 10-25% en peso de un plastificante, especialmente citrato de trietilo, citrato de tributilo, citrato de acetiltriethyl, ftalato de dibutilo, ftalato de dietilo, polietilenglicol, monoglicéridos acetilados, propilenglicol y triacetina. Se emplean técnicas de recubrimiento convencionales tales como lecho fluido o recubrimiento en tambor para aplicar el recubrimiento. El grosor del recubrimiento debe ser suficiente para asegurar  
20 que la forma de dosificación oral permanece esencialmente intacta hasta alcanzar el sitio de suministro deseado en el tracto GI inferior.

**[0098]** La forma de dosificación oral sólida puede estar en forma de un comprimido por compresión recubierto que contiene partículas o gránulos del ingrediente activo bisfosfonato y el agente quelante, o de una cápsula blanda  
25 o dura (por ejemplo, de gelatina, almidón o hidroxipropilmetilcelulosa), recubierta o no recubierta, que contiene perlas o partículas del ingrediente activo bisfosfonato y el agente quelante, que a su vez están recubiertas entéricamente.

**[0099]** Para la liberación prolongada del bisfosfonato y agente quelante, se requiere un polímero de liberación  
30 prolongada para controlar la velocidad de disolución del bisfosfonato y agente quelante desde la forma de dosificación. Si el bisfosfonato y el agente quelante son ambos solubles (definido como 33 mg/ml o más en agua), entonces se requieren altos niveles de polímeros de liberación prolongada. Los polímeros de liberación prolongada incluyen, pero sin limitación, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa y Carbomer.

### 35 *Procedimientos de uso*

**[0100]** La presente divulgación se refiere adicionalmente a un procedimiento de tratamiento, prevención o mejora de trastornos del metabolismo óseo, tales como aquellos caracterizados por un metabolismo anormal de calcio y fosfato. Estos procedimientos incluyen la etapa de administrar a un ser humano u otro mamífero necesitado  
40 de ello una cantidad segura y eficaz de una composición farmacéutica suministrada a dicho ser humano u otro mamífero por las formas de dosificación oral descritas en la presente memoria.

**[0101]** Las enfermedades caracterizadas por un metabolismo anormal de calcio y fosfato incluyen, pero sin limitación, osteoporosis, osteoporosis secundaria, osteoporosis secundaria procedente de osteoporosis, artrosis,  
45 enfermedad de Paget (osteítis deformante), hiperparatiroidismo, hipercalcemia maligna, metástasis ósea osteolítica, miositis osificante progresiva, calcinosis universal y dolencias tales como artritis, neuritis, bursitis, tendinitis, dolor óseo y otras afecciones inflamatorias que predisponen al tejido implicado a la pérdida o deposición de fosfatos de calcio. Los compuestos descritos en la presente memoria son también útiles para otros trastornos y afecciones óseas tales como, sin limitación, reparación de fractura, integración de prótesis y osteonecrosis (por ejemplo, de cadera o rodilla). Los compuestos descritos en la presente memoria son también útiles para la prevención y el  
50 tratamiento de eventos relacionados con el esqueleto asociados a cáncer, tales como metástasis, crecimiento tumoral, dolor óseo, fracturas y dolencias tales como artritis (incluyendo enfermedad ósea y función articular en artrosis). Adicionalmente, los compuestos descritos en la presente memoria son también útiles para el tratamiento y la prevención de eventos relacionados con el esqueleto adicionales inducidos durante el tratamiento del cáncer,  
55 tales como terapia de supresión hormonal, terapia de inhibidor de aromatasas y terapia de supresión androgénica, particularmente en pacientes que padecen cáncer de mama o próstata.

**[0102]** Los compuestos descritos en la presente memoria son también útiles para la prevención y el tratamiento de trastornos parasitarios tales como malaria y enfermedad de Chagas, y trastornos del tracto

gastrointestinal tales como parásitos intestinales y enfermedad del intestino irritable. En algunas realizaciones, los compuestos descritos en la presente memoria son, en algunas realizaciones, útiles para inhibir o tratar infecciones parasitarias, tales como infecciones y enfermedades protozoarias, incluyendo malaria, leishmaniosis, enfermedades tripanosómicas, infecciones por *Entamoeba*, *Giardia* y criptosporídicas.

5

**[0103]** En algunas realizaciones, los compuestos descritos en la presente memoria son útiles para tratar o prevenir trastornos inflamatorios. Dichos trastornos incluyen, sin limitación, artritis reumatoide y enfermedad del intestino irritable. En algunas realizaciones, cuando se usan para tratar o prevenir trastornos inflamatorios, los compuestos descritos en la presente memoria pueden usarse en combinación con uno o más compuestos antiinflamatorios.

10

**[0104]** En algunas realizaciones, los compuestos descritos en la presente memoria son útiles para tratar, prevenir o mejorar trastornos dentales. Los trastornos ejemplares incluyen, sin limitación, caries y enfermedad periodontal. En algunas realizaciones, los compuestos descritos en la presente memoria son útiles para un tratamiento relacionado con procedimientos quirúrgicos dentales, tales como implante dental.

15

**[0105]** En algunas realizaciones, los compuestos descritos en la presente memoria son útiles para un tratamiento relacionado con implantes de articulaciones ortopédicas, por ejemplo para mejorar la fijación de articulaciones artificiales o para prevenir el aflojamiento de articulaciones implantadas. En realizaciones adicionales, los compuestos descritos en la presente memoria tienen usos ortopédicos, tales como promover o facilitar la reparación de fractura y regeneración ósea, tanto cuando se usan como terapia única como junto con otra terapia ortopédica farmacéutica o no farmacéutica.

20

**[0106]** En realizaciones adicionales, los compuestos descritos en la presente memoria ofrecen utilidad ortopédica en las respuestas de cadera, rodillas u otros sitios esqueléticos en poblaciones tanto pediátrica como adulta.

25

**[0107]** Las formas de dosificación oral descritas en la presente memoria son adecuadas para administración a pacientes pediátricos o adultos necesitados de dicho tratamiento.

30

**[0108]** En algunas realizaciones, los compuestos descritos en la presente memoria son útiles como parte de una terapia de supresión hormonal, por ejemplo, en pacientes que padecen cáncer de mama o cáncer de próstata. En algunas realizaciones, los compuestos descritos en la presente memoria son útiles como parte de una terapia de inhibidor de aromatasa, por ejemplo, en pacientes que padecen cáncer. En algunas realizaciones, los compuestos descritos en la presente memoria son útiles como parte de una terapia de supresión androgénica, por ejemplo en pacientes que padecen cáncer de próstata u otras enfermedades.

35

**[0109]** Las formas de dosificación oral de la presente divulgación son adecuadas para administración a un paciente según un intervalo de dosificación continuo de una vez al día, una vez por semana, tres veces al mes, dos veces al mes y una vez al mes.

40

**[0110]** Cuando se administra para el tratamiento o inhibición de un estado patológico o trastorno particular, se entiende que la dosificación eficaz puede variar dependiendo del compuesto particular o sal farmacéuticamente aceptable del compuesto utilizado, del modo de administración, de la afección y gravedad de la misma, de la afección que se esté tratando, así como de diversos factores físicos relacionados con el individuo que se esté tratando. En aplicación terapéutica, los compuestos y sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos descritos en la presente memoria se proporcionan a un paciente que ya padece una enfermedad en una cantidad suficiente para curar o al menos mejorar parcialmente los síntomas de la enfermedad y sus complicaciones. Se define una cantidad adecuada para lograr esto como una "cantidad terapéuticamente eficaz". La dosificación para usar en el tratamiento de un caso específico debe determinarse subjetivamente por el facultativo a cargo. Las variables implicadas incluyen la afección específica y el tamaño, edad y patrón de respuesta del paciente.

45

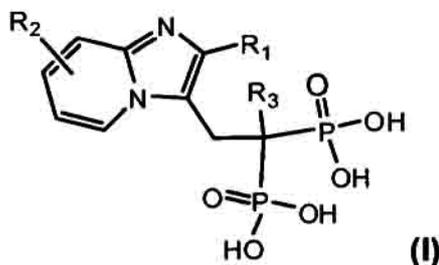
50

**[0111]** Los compuestos y sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos descritos en la presente memoria son también útiles en la fabricación de medicamentos para tratar un trastorno del metabolismo óseo en un mamífero. De forma similar, los compuestos y sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos descritos en la presente memoria son también útiles en la fabricación de medicamentos para tratar un trastorno del metabolismo óseo.

55

**[0112]** Por lo tanto, un aspecto de la presente divulgación abarca compuestos o sales farmacéuticamente

aceptables de los mismos en que el compuesto tiene una estructura según la fórmula I



5 en la que R<sub>1</sub> es hidrógeno, hidroxilo, alquilo inferior, metoxilo o F; R<sub>2</sub> es hidrógeno, hidroxilo, alquilo inferior o F y R<sub>3</sub> es F, Cl o hidrógeno.

**[0113]** En realizaciones de este aspecto de la divulgación, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> pueden ser cada uno independientemente hidrógeno, hidroxilo, metilo, etilo, *terc*-butilo o F.

10

**[0114]** En algunas realizaciones de la divulgación, R<sub>1</sub> puede ser hidrógeno o un alquilo inferior y R<sub>2</sub> puede ser hidrógeno, hidroxilo, metilo o F.

**[0115]** En otras realizaciones de este aspecto de la divulgación, R<sub>1</sub> puede ser hidrógeno, etilo o *terc*-butilo y

15

R<sub>2</sub> puede ser hidrógeno, hidroxilo, metilo o F. En algunas realizaciones, R<sub>3</sub> puede ser hidrógeno o F.

**[0116]** En algunas realizaciones de este aspecto de la divulgación, R<sub>1</sub> puede ser hidrógeno, R<sub>2</sub> puede ser hidrógeno o metilo y R<sub>3</sub> puede ser hidrógeno o F.

20 **[0117]**

En algunas otras realizaciones de este aspecto de la divulgación, R<sub>1</sub> es etilo o *terc*-butilo, R<sub>2</sub> es hidrógeno y R<sub>3</sub> es hidrógeno o F.

**[0118]** Las realizaciones de este aspecto de la divulgación pueden ser, pero sin limitación, compuestos seleccionados del grupo consistente en: ácido 1-fluoro-2-(imidazo[1,2- $\alpha$ ]piridin-3-ilet)ilbisfosfónico; ácido 2-(imidazo[1,2- $\alpha$ ]piridin-3-il)etilbisfosfónico; ácido 2-(6-metilimidazo[1,2- $\alpha$ ]piridin-3-il)etilbisfosfónico; ácido [(2-etilimidazo[1,2- $\alpha$ ]piridin-3-il)metil]bisfosfónico; ácido 2-(2-*terc*-butilimidazo[1,2- $\alpha$ ]piridin-3-il)etano-1,1-bisfosfónico; ácido 2-(7-metilimidazo[1,2- $\alpha$ ]piridin-3-il)etilbisfosfónico; ácido [2-(8-hidroxiimidazo[1,2- $\alpha$ ]piridin-3-il)-1-etano]bisfosfónico; ácido 2-(6-fluoroimidazo[1,2- $\alpha$ ]piridin-3-il)etilbisfosfónico y ácido 1-fluoro-2-(7-metilimidazo[1,2- $\alpha$ ]piridin-3-il)etilbisfosfónico, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

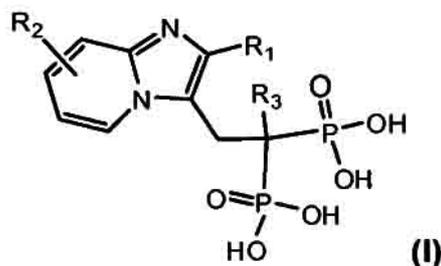
30

**[0119]** En una realización de este aspecto de la divulgación, el compuesto es ácido 1-fluoro-2-(imidazo[1,2- $\alpha$ ]piridin-3-il)etilbisfosfónico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

**[0120]** Otro aspecto de la divulgación abarca composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto o

35

una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el compuesto tiene una estructura según la fórmula I



en la que R<sub>1</sub> es hidrógeno, hidroxilo, alquilo inferior, metoxilo o F; R<sub>2</sub> es hidrógeno, hidroxilo, alquilo inferior o F y R<sub>3</sub> es F, Cl o hidrógeno, y un portador farmacéuticamente aceptable.

40

**[0121]** En realizaciones de este aspecto de la divulgación, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> pueden ser cada uno independientemente hidrógeno, hidroxilo, metilo, etilo, *terc*-butilo o F.

**[0122]** En algunas realizaciones de la divulgación, R<sub>1</sub> puede ser hidrógeno o un alquilo inferior y R<sub>2</sub> puede ser hidrógeno, hidroxilo, metilo o F.

**[0123]** En otras realizaciones de este aspecto de la divulgación, R<sub>1</sub> puede ser hidrógeno, etilo o *terc*-butilo y R<sub>2</sub> puede ser hidrógeno, hidroxilo, metilo o F. En algunas realizaciones, R<sub>3</sub> puede ser hidrógeno o F.

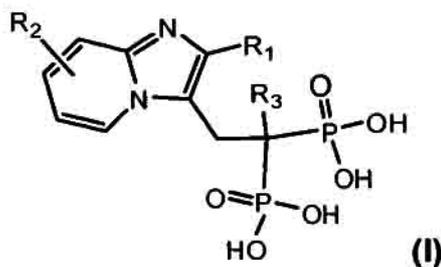
**[0124]** En algunas realizaciones de este aspecto de la divulgación, R<sub>1</sub> puede ser hidrógeno, R<sub>2</sub> puede ser hidrógeno o metilo y R<sub>3</sub> puede ser hidrógeno o F.

**[0125]** En algunas otras realizaciones de este aspecto de la divulgación, R<sub>1</sub> es etilo o *terc*-butilo, R<sub>2</sub> es hidrógeno y R<sub>3</sub> es hidrógeno o F.

**[0126]** Las realizaciones de este aspecto de la divulgación pueden ser, pero sin limitación, compuestos seleccionados del grupo consistente en: ácido 1-fluoro-2-(imidazo[1,2- $\alpha$ ]piridin-3-iletibisfosfónico; ácido 2-(imidazo[1,2- $\alpha$ ]piridin-3-il)etilbisfosfónico; ácido 2-(6-metilimidazo[1,2- $\alpha$ ]piridin-3-il)etilbisfosfónico; ácido [(2-etilimidazo[1,2- $\alpha$ ]piridin-3-il)metil]bisfosfónico; ácido 2-(2-*terc*-butilimidazo[1,2- $\alpha$ ]piridin-3-il)etano-1,1-bisfosfónico; ácido 2-(7-metilimidazo[1,2- $\alpha$ ]piridin-3-il)etilbisfosfónico; ácido [2-(8-hidroxiimidazo[1,2- $\alpha$ ]piridin-3-il)-1-etano]bisfosfónico; ácido 2-(6-fluoroimidazo[1,2- $\alpha$ ]piridin-3-il)etilbisfosfónico y ácido 1-fluoro-2-(7-metilimidazo[1,2- $\alpha$ ]piridin-3-il)etilbisfosfónico, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

**[0127]** En una realización de este aspecto de la divulgación, la composición comprende ácido 1-fluoro-2-(imidazo[1,2- $\alpha$ ]piridin-3-il)etilbisfosfónico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un portador farmacéuticamente aceptable. En otras realizaciones de este aspecto de la divulgación, la composición puede comprender adicionalmente al menos un ingrediente farmacéuticamente activo distinto de un ácido bisfosfónico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En estas realizaciones, el al menos un ingrediente farmacéuticamente activo puede seleccionarse del grupo consistente en, pero sin limitación, un antiinflamatorio, un inmunomodulador, un quelante, un agente anabólico musculoesquelético y una combinación de los mismos.

**[0128]** Aún otro aspecto de la divulgación abarca procedimientos de modulación del metabolismo de calcio o fosfato en un sujeto animal o humano, comprendiendo el procedimiento administrar al sujeto animal o humano una cantidad eficaz de un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el compuesto tiene una estructura según la fórmula I



en que R<sub>1</sub> es hidrógeno, hidroxilo, alquilo inferior, metoxilo o F; R<sub>2</sub> es hidrógeno, hidroxilo, alquilo inferior o F y R<sub>3</sub> es F, Cl o hidrógeno, tras de lo cual se modifica el metabolismo de calcio o fosfato en el sujeto animal o humano.

**[0129]** En realizaciones de los procedimientos de este aspecto de la divulgación, el metabolismo de calcio o fosfato en el sujeto animal o humano antes de la administración del compuesto al mismo puede ser anormal y estar asociado a un trastorno esquelético. En algunas realizaciones de este aspecto de la divulgación, el trastorno esquelético puede seleccionarse del grupo consistente en, pero sin limitación, osteoporosis, artritis reumatoide, artrosis, enfermedad de Paget, pérdida de hueso alveolar, cáncer relacionado con hueso y un trastorno ortopédico.

**[0130]** En otras realizaciones, el trastorno puede ser un trastorno no esquelético tal como, pero sin limitación, un cáncer no óseo, un trastorno inflamatorio o inmunomodulatorio y un trastorno parasitario. En estas realizaciones, el trastorno parasitario puede ser, pero sin limitación, malaria, leishmaniosis, una enfermedad tripanosómica, una

infección por *Entamoeba*, una infección por *Giardia* y una infección criptosporídica.

**[0131]** En las realizaciones de los procedimientos de este aspecto de la divulgación, el compuesto administrado al sujeto animal o humano puede modificar la actividad de la pirofosfato de farnesilo sintasa en el sujeto animal o humano.

**[0132]** En las realizaciones de los procedimientos de este aspecto de la divulgación, el compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo se selecciona del grupo consistente en: ácido 1-fluoro-2-(imidazo[1,2- $\alpha$ ]piridin-3-iletibisfosfónico; ácido 2-(imidazo[1,2- $\alpha$ ]piridin-3-il)etilbisfosfónico; ácido 2-(6-metilimidazo[1,2- $\alpha$ ]piridin-3-il)etilbisfosfónico; ácido [(2-etilimidazo[1,2- $\alpha$ ]piridin-3-il)metil]bisfosfónico; ácido 2-(2-*terc*-butilimidazo[1,2- $\alpha$ ]piridin-3-il)etano-1,1-bisfosfónico; ácido 2-(7-metilimidazo[1,2- $\alpha$ ]piridin-3-il)etilbisfosfónico; ácido [2-(8-hidroxiimidazo[1,2- $\alpha$ ]piridin-3-il)-1-etano]bisfosfónico; ácido 2-(6-fluoroimidazo[1,2- $\alpha$ ]piridin-3-il)etilbisfosfónico y ácido 1-fluoro-2-(7-metilimidazo[1,2- $\alpha$ ]piridin-3-il)etilbisfosfónico.

**[0133]** Debería observarse que las relaciones, concentraciones, cantidades y otros datos numéricos pueden expresarse en la presente memoria en un formato de intervalo. Ha de entenderse que dicho formato de intervalo se usa por conveniencia y brevedad, y por tanto debería interpretarse de manera flexible para incluir no solo los valores numéricos enumerados explícitamente como límites del intervalo, sino también para incluir todos los valores numéricos individuales o subintervalos abarcados dentro de ese intervalo como si cada valor numérico y subintervalo se enumerara explícitamente. Para ilustrar, un intervalo de concentración de "aproximadamente 0,1 a aproximadamente 5%" debería interpretarse que incluye no solo la concentración enumerada explícitamente de aproximadamente 0,1% en peso a aproximadamente 5% en peso, sino incluir también concentraciones individuales (por ejemplo, 1%, 2%, 3% y 4%) y subintervalos (por ejemplo, 0,5%, 1,1%, 2,2%, 3,3% y 4,4%) dentro del intervalo indicado. El término "aproximadamente" puede incluir  $\pm 1\%$ ,  $\pm 2\%$ ,  $\pm 3\%$ ,  $\pm 4\%$ ,  $\pm 5\%$ ,  $\pm 6\%$ ,  $\pm 7\%$ ,  $\pm 8\%$ ,  $\pm 9\%$  o  $\pm 10\%$ , o más del valor o valores numéricos que modifica.

**[0134]** Los siguientes ejemplos ilustran la producción de compuestos representativos descritos en la presente memoria.

## 30 EJEMPLOS

### Ejemplo 1

*3-Yodoimidazo-[1,2- $\alpha$ ]piridina*

35

**[0135]** Se dispuso una disolución de 11,61 g (98,27 mmol) de imidazopiridina en 100 ml de acetonitrilo en un matraz de fondo redondo de tres bocas de 250 ml equipado con agitador magnético, termopar, purga de nitrógeno y baño de hielo refrigerante. Se añadió en porciones un total de 24,32 g (108,1 mmol, 1,1 eq.) de *N*-yodosuccinimida sólido al matraz a 0°C y se dejó calentar la suspensión amarilla resultante a temperatura ambiente durante una noche. Se retiró el disolvente en rotavapor, dando un sólido oscuro (39,2 g). Se redisolvió este residuo en 0,5 l de diclorometano y se lavó con KOH al 10% (2 x 250 ml). Se separó la fase orgánica, se lavó con agua (200 ml) y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Se retiró el disolvente en rotavapor y se recristalizó el material oscuro restante con acetato de etilo a ebullición tras la adición de hexano. Se filtró el sólido precipitado, se lavó con 40 ml de hexano y se secó bajo flujo de nitrógeno hasta peso constante. El rendimiento era de 20,8 g (86%) de sólido blanco con Fr= 0,42 (en AcOEtO/hexano= 1:1).

45

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ : 8,12 (d, 1H, J= 6,8 Hz), 7,69 (s, 1H), 7,62 (d, 1H, J= 6,8 Hz), 7,24 (t, 1H, J= 6,8 Hz), 6,94 (t, 1H, J= 6,8 Hz).

RMN-<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ : 147,52, 140,02, 126,08, 125,23, 117,76, 113,43, 60,91.

CL-EM (IEP) para C<sub>7</sub>H<sub>5</sub>N<sub>2</sub>I m/z 245 [M+H]<sup>+</sup>.

50

### Ejemplo 2

*2-(Imidazo-[1,2- $\alpha$ ]piridin-3-il)etilbisfosfonato de tetraetilo*

**[0136]** Se dispuso una disolución de 6,67 g (27,31 mmol) de 3-yodoimidazo-[1,2- $\delta$ ]piridina (Ejemplo 1) en 200 ml de THF en un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 0,5 l equipado con agitador magnético, termopar, purga de nitrógeno y baño de hielo seco/acetona refrigerante. Se enfrió la disolución en un baño de hielo seco/acetona y se añadió gradualmente n-BuLi (2,5 M/hexano, 22 ml, 2 eq.) a -74°C a la suspensión blanca (resultante de la mala solubilidad de la 3-yodoimidazo-[1,2- $\alpha$ ]piridina a baja temperatura). Durante la adición de n-BuLi, precipitó algo de

55

material blanco pegajoso sobre las paredes del matraz, dando como resultado así la obstrucción de la agitación. Después de 20 minutos, se introdujeron un total de 8,15 g (27,14 mmol) del fosfonato de vinilo eteno-1,1-bisfosfonato de tetraetilo (preparado según los procedimientos bibliográficos de *J. Org. Chem.*, 51: 3488-3490 (1986)), en 20 ml de THF en un matraz a -75°C. Se disolvió gradualmente el semisólido pegajoso y el color de la mezcla de reacción se volvió casi negro. Después de 30 minutos de agitación a -75°C, se dejó calentar gradualmente la reacción a -40°C y se inactivó entonces mediante la lenta adición de 200 ml de NH<sub>4</sub>Cl saturado. Se calentó la mezcla resultante a temperatura ambiente, se separó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (3 x 100 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera (100 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron en rotavapor, dando 8,1 g de aceite oscuro. Se purificó este aceite por CombiFlash en gel de sílice y, después de la concentración de las fracciones puras (se comprobó la pureza por RMN-<sup>31</sup>P), se aisló un total de 1,7 g (15% de rendimiento) de 2-(imidazo-[1,2- $\alpha$ ]piridin-3-il)etilbisfosfonato de tetraetilo puro en forma de un aceite oscuro con Fr= 0,18 en AcOEt/MeOH= 8:2.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ : 8,23 (d, 1H, J= 7,2 Hz), 7,60 (d, 1H, J= 9,2 Hz), 7,53 (s, 1H), 7,16 (dd, 1H, J= 9,2, J= 7,2 Hz), 6,84 (t, 1H, J= 6,8 Hz), 4,11 (m, 8H), 3,57 (td, 2H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>= 6,2, <sup>3</sup>J<sub>PH</sub>= 15,6 Hz), 2,63 (tt, 1H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>= 6,2, <sup>2</sup>J<sub>PH</sub>= 23,6 Hz), 1,27 (c, 12H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>= 7,2 Hz).

RMN-<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ : 145,3, 133,0, 123,55, 123,52, 121,3 (t, <sup>3</sup>J<sub>CP</sub>= 8,0 Hz), 117,9, 112,1, 62,9 (d, <sup>2</sup>J<sub>COP</sub>= 6,6 Hz), 62,7 (d, <sup>2</sup>J<sub>COP</sub>= 6,6 Hz), 36,1 (t, J<sub>CP</sub>= 132,8 Hz), 20,0 (t, <sup>2</sup>J<sub>CP</sub>= 4,8 Hz), 16,3, 16,2.

RMN-<sup>31</sup>P (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ : 22,2. CL-EM (IEP) para C<sub>17</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>P<sub>2</sub> m/z 419 [M+H]<sup>+</sup>.

## 20 Ejemplo 3

### 1-Fluoro-2-(imidazo-[1,2- $\alpha$ ]piridin-3-il)etilbisfosfonato de tetraetilo

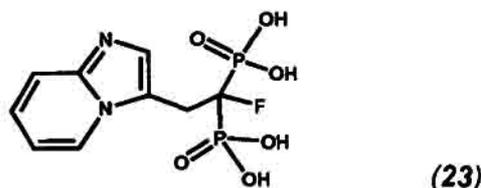
**[0137]** Se cargó una suspensión de KH al 30% en aceite de parafina (0,9965 g, 7,45 mmol, 1,83 eq.) en un matraz de fondo redondo de tres bocas de 50 ml equipado con agitador magnético, termopar, conducto de nitrógeno y baño de enfriamiento. Se añadió THF anhidro (15 ml) al matraz y se enfrió la suspensión resultante a 0°C. Se añadió lentamente una disolución del bisfosfonato 2-(imidazo-[1,2- $\alpha$ ]piridin-3-il)etilbisfosfonato de tetraetilo (Ejemplo 2) (1,6955 g, 4,05 mmol) en 15 ml de THF a la suspensión de KH y se llevó la disolución de color marrón resultante a temperatura ambiente en 30 minutos. Se añadió una cantidad catalítica de 18-corona-6 (0,3275 g, 1,23 mmol, 30% en moles) y, después de 5 minutos de agitación se enfrió la mezcla a 0°C. Se añadió en porciones un total de 3,0785 g (8,68 mmol, 2,1 eq.) de SELECTFLUOR® a 0°C y se agitó la mezcla a esta temperatura hasta que se consumió todo el material de partida (aproximadamente 3-5 horas). Se controló la reacción por TLC (AcOEt/MeOH= 8:2) y, después de la terminación, se inactivó con una disolución de NaHCO<sub>3</sub> saturada enfriada con hielo (50 ml). Se extrajo el producto con acetato de etilo (3 x 50 ml), se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera (30 ml) y se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Después de concentrar a presión reducida, se obtuvo un total de 1,92 g de un aceite oscuro. Se purificó este material bruto en gel de sílice usando acetato de etilo y mezclas de acetato de etilo/MeOH = 9:1 como eluyente, dando 1,164 g de aceite ámbar transparente. Según la RMN-<sup>31</sup>P, este aceite estaba contaminado con un producto de eliminación que poseía esencialmente el mismo valor de Fr que el producto deseable 1-fluoro-2-(imidazo-[1,2- $\alpha$ ]piridin-3-il)etilbisfosfonato de tetraetilo. Por lo tanto, se purificó adicionalmente por HPLC preparativa (se completaron un total de 6 tandas). Después de concentrar las fracciones "buenas" y liofilizar, se aisló un total de 0,6791 g (38% de rendimiento) de 1-fluoro-2-(imidazo-[1,2- $\alpha$ ]piridin-3-il)etilbisfosfonato de tetraetilo puro.

## Ejemplo 4

### 45 Ácido 1-fluoro-2-(imidazo-[1,2- $\alpha$ ]piridin-3-il)etilbisfosfónico (23)

**[0138]** Se dispuso una disolución de 1-fluoro-2-(imidazo-[1,2- $\alpha$ ]piridin-3-il)etilbisfosfonato de tetraetilo (0,6465 g, 1,48 mmol) en 10 ml de cloroformo anhidro en un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 50 ml equipado con agitador magnético, termopar, condensador, manta calefactora y purga de nitrógeno. Se añadió TMSBr puro (2,0973 g, 13,69 mmol, aproximadamente 9 eq.) a esta disolución a temperatura ambiente y se agitó la disolución resultante a 50°C hasta que se observó solo la masa M-1= 323 en la CL-EM en modo negativo (habitualmente una desprotección completa requiere 20-24 horas). Se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se concentró en rotavapor, dando 0,6887 g de aceite amarillo. Se disolvió este aceite en 5 ml de cloroformo anhidro y se filtró a través de un filtro de membrana de PTFE de 0,45  $\mu$ m, dando una disolución amarilla transparente. Se añadió lentamente un total de 5 ml de agua DI a esta disolución, seguido de la adición lenta de acetonitrilo (aproximadamente 15 ml) hasta que apareció cristalización. Se agitó la suspensión resultante durante 30 minutos a temperatura ambiente y se filtró entonces a través de un filtro de vidrio sinterizado fino. Se lavó el sólido aislado con agua (2 x 3 ml) seguido de lavados con metanol (2 x 3 ml) y éter anhidro (2 x 5 ml). Después de secar por succión y capa de nitrógeno, se secó adicionalmente el sólido blanco durante una noche en un aparato de secado sobre

pentóxido de fósforo a vacío (0,2 kPa) a 40°C. El rendimiento era de 240 mg (50%) de 23 en forma de un sólido blanco que tiene la siguiente estructura:



5

Análisis elemental (%) calculado para  $C_9H_{11}FN_2O_6P_2 \cdot 0,5H_2O$  (333,15): C 32,45, H 3,63, N 8,41. Encontrado C 32,39, H 3,54, N 8,23.

RMN- $^1H$  (300 MHz,  $D_2O$ +KOD, ppm): 3,76 (tt, 2H, J= 21,6, 11,7), 6,92 (t, 1H, J= 6,6 Hz), 7,28 (m, 1H), 7,59-7,47 (m, 2H).

10 RMN- $^{13}C$  (75 MHz,  $D_2O$ +KOD, ppm): 28,64 (d, J= 18,8), 87,63, 99,43, 100,0, 101,23, 101,81, 103,60, 111,88, 115,22, 123,15, 123,23, 124,98, 126,25, 126,31, 132,07, 144,92.

RMN- $^{31}P$  (121 MHz,  $D_2O$ +KOD, ppm): 13,57 (d, J= 66 Hz).

RMN- $^{19}F$  (282 MHz,  $D_2O$ +KOD, ppm): -182,36 (m, J= 67 Hz, 21 Hz).

EM (ESI): 323 (M-1).

15

### **Ejemplo 5**

#### *Ácido 2-(imidazo[1,2- $\alpha$ ]piridin-3-il)etilbisfosfónico (80)*

20 **[0139]** Se añadió sililbromuro de trimetilo (TMSBr, 9,7 ml, 75,1 mmol) a una disolución de 2-(imidazo[1,2- $\alpha$ ]piridin-3-il)etilbisfosfonato de tetraetilo (Ejemplo 2) (3,15 g, 7,5 mmol) en cloroformo anhidro (35 ml) y se agitó la mezcla de reacción a 40°C en atmósfera inerte durante una noche. Se retiraron disolvente y TMSBr en exceso y se disolvió el residuo castaño en agua (50 ml). Se agitó la disolución acuosa a temperatura ambiente durante 5 horas y se refrigeró durante una noche. Se filtró el precipitado blanco, se lavó consecutivamente con metanol/agua (1:1),  
25 acetónitrilo y diclorometano y se secó a alto vacío. Rendimiento: 1,85 g (80%) de la diana 1 en forma de polvo blanco.

RMN- $^1H$  ( $D_2O$ ),  $\delta$ : 8,53 (d, 1H, J= 6,8 Hz), 7,56 (d, 1H, J= 9,2 Hz), 7,53 (s, 1H), 7,36 (dd, 1H, J= 9,2, J= 6,8 Hz), 7,03 (t, 1H, J= 6,8 Hz), 3,35 (td, 2H,  $^3J_{HH}$ = 5,6,  $^3J_{PH}$ = 14,5 Hz), 2,23 (tt, 1H,  $^3J_{HH}$ = 5,6,  $^2J_{PH}$ = 21,6 Hz).

30 RMN- $^{13}C$  ( $D_2O$ ),  $\delta$ : 144,93, 129,51, 127,37 (t,  $^3J_{CP}$ = 8,0 Hz), 125,06, 125,02, 115,57, 112,30, 38,97 (t,  $J_{CP}$ = 128,0 Hz), 22,77.

RMN- $^{31}P$  ( $D_2O$ ),  $\delta$ : 19,87. CL-EM (IEP) para  $C_9H_{12}N_2O_6P_2$  m/z 305 [M-H]. Calc. para  $C_9H_{12}N_2O_6P_2 \cdot 0,1CF_3CO_2H$  (%): C 34,80, H 3,84, N 8,82; encontrado (%): C 34,74, H 3,84, N 8,95.

### **Ejemplo 6**

35

#### *3-Yodo-6-metilimidazo[1,2- $\alpha$ ]piridina*

**[0140]** Se preparó 3-yodo-6-metilimidazo[1,2- $\alpha$ ]piridina según el procedimiento de los Ejemplos 1 y 5 usando 6-metilimidazo[1,2- $\alpha$ ]piridina como material de partida. Rendimiento: 82%, sólido blanco.

40 RMN- $^1H$  ( $CDCl_3$ ),  $\delta$ : 7,88 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,51 (d, 1H, J= 9,3 Hz), 7,08 (d, 1H, J= 8,7 Hz), 2,38 (s, 3H).

### **Ejemplo 7**

#### *2-(6-Metilimidazo[1,2- $\alpha$ ]piridin-3-il)etilbisfosfonato de tetraetilo*

45

**[0141]** Se preparó 2-(6-metilimidazo[1,2- $\alpha$ ]piridin-3-il)etilbisfosfonato de tetraetilo según el procedimiento del Ejemplo 2. Rendimiento: 36%, aceite amarillo.

RMN- $^1H$  ( $CDCl_3$ ),  $\delta$ : 7,97 (s, 1H), 7,53 (d, 1H, J= 9,0 Hz), 7,45 (s, 1H), 7,30 (d, 1H, J= 9,0 Hz), 4,10 (m, 8H), 3,51 (td, 2H,  $^3J_{HH}$ = 6,0,  $^3J_{PH}$ = 15,6 Hz), 2,60 (tt, 1H,  $^3J_{HH}$ = 6,0,  $^2J_{PH}$ = 23,5 Hz), 2,33 (s, 3H), 1,24 (m, 12H).

50 RMN- $^{31}P$  ( $CDCl_3$ ),  $\delta$ : 23,06. IC-EM (IEP) para  $C_{18}H_{30}N_2O_6P_2$  m/z 433 [M+H] $^+$ .

### **Ejemplo 8**

*Ácido 2-(6-metilimidazo-[1,2- $\alpha$ ]piridin-3-il)etilbifosfónico (81)*

**[0142]** Se preparó ácido 2-(6-metilimidazo-[1,2- $\alpha$ ]piridin-3-il)etilbifosfónico según el procedimiento del Ejemplo 5. El producto precipitó de la disolución acuosa y se filtró un precipitado blanco, se lavó consecutivamente con agua, metanol y éter y se secó a alto vacío. Rendimiento: 75% de ácido 2-(6-metilimidazo-[1,2- $\alpha$ ]piridin-3-il)etilbifosfónico en forma de cristales blancos.

RMN-<sup>1</sup>H (D<sub>2</sub>O),  $\delta$ : 8,22 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,37 (d, 1H, J= 9,3 Hz), 7,13 (d, 1H, J= 9,3 Hz), 3,20 (td, 2H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>= 5,5, <sup>3</sup>J<sub>PH</sub>= 13,8 Hz), 2,28 (s, 3H), 2,14 (tt, 1H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>= 5,5, <sup>2</sup>J<sub>PH</sub>= 21,9 Hz).

RMN-<sup>31</sup>P (D<sub>2</sub>O),  $\delta$ : 20,08. CL-EM (IEP) para C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>P<sub>2</sub> m/z 319 [M-H]<sup>-</sup>. Calc. para C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>P<sub>2</sub> (%): C 37,51, H 4,41, N 8,75; encontrado (%): C 37,27, H 4,21, N 8,57.

**Ejemplo 9***2-(7-Metil)imidazo-[1,2- $\alpha$ ]piridin-3-iletibifosfonato de tetraetilo (9)*

**[0143]** Se preparó 2-(7-metil)imidazo-[1,2- $\alpha$ ]piridin-3-iletibifosfonato de tetraetilo según un proceso como se describe en los Ejemplos 1 y 2.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ : 8,11 (d, 1H, J= 7,0 Hz), 7,42 (s, 1H), 7,41 (d, 1H, J= 8,7 Hz), 6,69 (d, 1H, J= 7,0 Hz), 4,10 (m, 8H), 3,51 (td, 2H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>= 6,3, <sup>3</sup>J<sub>PH</sub>= 15,8 Hz), 2,57 (tt, 1H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>= 6,3, <sup>2</sup>J<sub>PH</sub>= 23,4 Hz), 2,38 (s, 3H), 1,25 (m, 12H).

RMN-<sup>31</sup>P (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ : 23,3. IC-EM (IEP) para C<sub>18</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>P<sub>2</sub> m/z 433 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 10***1-Fluoro-2-(7-metil)imidazo-[1,2- $\alpha$ ]piridin-3-iletibifosfonato de tetraetilo (10)*

**[0144]** Como se muestra esquemáticamente en la Fig. 3, se cargó una suspensión de KH al 30% en aceite de parafina (0,2957 g, 2,21 mmol, 1,85 eq.) en un matraz de fondo redondo de tres bocas de 50 ml equipado con agitador magnético, termopar, conducto de nitrógeno y baño de refrigeración. Se añadió THF anhidro (16 ml) al matraz y se enfrió la suspensión resultante a 0°C. Se añadió lentamente a la suspensión de KH una disolución de 2-(7-metil)imidazo-[1,2- $\alpha$ ]piridin-3-iletibifosfinato de tetraetilo (9) (Ejemplo 9) (0,5155 g, 1,192 mmol) en 6 ml de THF y se llevó la disolución marrón resultante a temperatura ambiente en 30 min. Se añadió una cantidad catalítica de 18-corona-6 (0,082 g, 0,31 mmol, 26% en moles) a la reacción y, después de 5 min de agitación, se enfrió la mezcla a 0°C. Se añadieron en porciones a 0°C un total de 0,8453 g (2,386 mmol, 2,0 eq.) de SELECTFLUOR® y se agitó la mezcla a esta temperatura hasta consumir todo el material de partida (una noche). Se controló la reacción por TLC y, después de terminada, se inactivó con una disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub> enfriada con hielo (50 ml). Se ajustó el pH de la mezcla a 9 con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> sólido y se extrajo el producto con acetato de etilo (3 x 20 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera (20 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y, después de concentración a presión reducida, se obtuvo un total de 0,8586 g de aceite oscuro. Se purificó este material bruto en gel de sílice usando acetato de etilo y mezclas de acetato de etilo/MeOH= 9:1 como eluyente, dando 0,2725 g (50,8% de rendimiento) de un aceite amarillo transparente.

**Ejemplo 11***Ácido 1-fluoro-2-(7-metil)imidazo-[1,2- $\alpha$ ]piridin-3-iletibifosfónico (11)*

**[0145]** Como se muestra esquemáticamente en la Fig. 3, se dispuso una disolución de 1-fluoro-2-(7-metil)imidazo-[1,2- $\alpha$ ]piridin-3-iletibifosfonato de tetraetilo (10) (Ejemplo 10) (0,2725 g, 0,605 mmol) en 5 ml de cloroformo anhidro en un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 25 ml equipado con agitador magnético, termopar, condensador, manta calefactora y purga de nitrógeno. Se añadió TMSBr puro (0,6191g, 3,922 mmol, aproximadamente 6,5 eq.) a esta disolución a temperatura ambiente y se agitó la disolución resultante a 50°C hasta que se observó solo la masa M-1= 337 en CL-EM en modo negativo (requería aproximadamente 2 días). Se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se concentró por rotavapor. Se añadieron un total de 4 ml de agua al residuo y se filtró rápidamente la disolución turbia obtenida usando un filtro de membrana de 0,45  $\mu$ m unido a una jeringuilla. Se diluyó la disolución acuosa con acetonitrilo (aproximadamente 20 ml) y se agitó a 0°C durante una noche. Se filtró lentamente el precipitado formado, se lavó con agua (2 x 5 ml), metanol (2 x 5 ml) y, finalmente, con éter. Se secó el residuo con succión y después a alto vacío a 40°C durante una noche, dando 76 mg (38% de rendimiento) de ácido 1-fluoro-2-(7-metil)imidazo-[1,2- $\alpha$ ]piridin-3-iletibifosfónico en forma de un sólido blanco. Análisis elemental (%) calc. para C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>6</sub>P<sub>2</sub>·0,5 H<sub>2</sub>O (347,18): C 34,60, H 4,06, N 8,07; encontrado: C 34,63, H 4,09, N 8,05.

RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, D<sub>2</sub>O+KOD, ppm): 2,32 (s, 3H), 3,68 (m, 2H, J= 21,6 Hz, 10,8 Hz), 6,75 (d, 1H, J= 6,3 Hz), 7,22 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 8,47 (d, 1H, J= 7,2 Hz).

RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, D<sub>2</sub>O+KOD, ppm): 20,21, 20,47, 28,73, 113,45, 113,71, 114,45, 114,71, 122,84, 125,48, 125,74, 131,50, 131,74, 136,55, 136,81, 145,68.

5 RMN-<sup>31</sup>P (121 MHz, D<sub>2</sub>O+KOD, ppm): 13,82 (d, J= 66 Hz).

RMN-<sup>19</sup>F (282 MHz, D<sub>2</sub>O+KOD, ppm): -182,39 (m, J= 64,5 Hz, 24 Hz)

EM (IEP) 337 (M-1).

### Ejemplo 12

10

*3-Yodo-7-metilimidazo[1,2- $\alpha$ ]piridina (13)*

**[0146]** Como se muestra en la Fig. 4., se preparó 3-yodo-7-metilimidazo[1,2- $\alpha$ ]piridina (**13**) según el procedimiento de los Ejemplos 1 y 5 usando 7-metilimidazo[1,2- $\alpha$ ]piridina (**12**) como material de partida.

15 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ : 7,96 (d, 1H, J= 7,2 Hz), 7,61 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 6,72 (d, 1H, J= 7,2 Hz), 2,41 (s, 3H).

RMN-<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ : 147,90, 139,81, 135,82, 124,97, 116,10, 115,72, 59,47, 21,08.

### Ejemplo 13

20 *2-(7-Metil)imidazo-[1,2- $\alpha$ ]piridin-3-iletibisfosfonato de tetraetilo (14)*

**[0147]** Como se muestra en la Fig. 4, se preparó 2-(7-metil)imidazo-[1,2- $\alpha$ ]piridin-3-iletibisfosfonato de tetraetilo (**14**) de forma similar al Ejemplo 2, pero se recuperó un 40% de la 3-yodo-7-metilimidazo[1,2- $\alpha$ ]piridina de partida (Ejemplo 12) después de la purificación cromatográfica del producto. Rendimiento 46%, aceite amarillo.

25 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ : 8,11 (d, 1H, J= 7,0 Hz), 7,42 (s, 1H), 7,41 (d, 1H, J= 8,7 Hz), 6,69 (d, 1H, J= 7,0 Hz), 4,10 (m, 8H), 3,51 (td, 2H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>= 6,3, <sup>3</sup>J<sub>PH</sub>= 15,8 Hz), 2,57 (tt, 1H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>= 6,3, <sup>2</sup>J<sub>PH</sub>= 23,4 Hz), 2,38 (s, 3H), 1,25 (m, 12H).

RMN-<sup>31</sup>P (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta^*$ : 23,3.

IC-EM (IEP) para C<sub>18</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>P<sub>2</sub> m/z 433 [M+H]<sup>+</sup>.

30 Ejemplo 14

*Ácido 2-(7-metil)imidazo-[1,2- $\alpha$ ]piridin-3-iletibisfosfónico (15)*

**[0148]** Como se muestra en la Fig. 4, se preparó ácido 2-(7-metil)imidazo-[1,2- $\alpha$ ]piridin-3-iletibisfosfónico (**15**) según el procedimiento del Ejemplo 4 usando 2-(7-metil)imidazo-[1,2- $\alpha$ ]piridin-3-iletibisfosfonato de tetraetilo como material de partida. Rendimiento: 87%, polvo blanco.

35 RMN-<sup>1</sup>H (D<sub>2</sub>O),  $\delta$ : 8,39 (d, 1H, J= 6,9 Hz), 7,40 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 6,87 (d, 1H, J= 7,2 Hz), 3,29 (td, 2H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>= 5,4, <sup>3</sup>J<sub>PH</sub>= 15,2 Hz), 2,40 (s, 3H), 2,19 (tt, 1H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>= 5,4, <sup>2</sup>J<sub>PH</sub>= 21,6 Hz).

RMN-<sup>31</sup>P (D<sub>2</sub>O),  $\delta$ : 20,04.

40 IC-EM (IEP) para C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>P<sub>2</sub> m/z 319 [M-H]<sup>-</sup>.

Calc. para C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>P<sub>2</sub> 0,5 CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H 0,8 H<sub>2</sub>O (%): C 33,74, H 4,14, N 7,15

Encontrado (%): C 33,67, H 4,14, N 7,04.

### Ejemplo 15

45

*6-Fluoroimidazo[1,2- $\alpha$ ]piridina (26)*

**[0149]** Se muestra esquemáticamente en la Fig. 5 la síntesis de 6-fluoroimidazo[1,2- $\alpha$ ]piridina (**26**). Se añadió gota a gota HCl concentrado (34 ml, 345 mmol) a 2-bromo-1,1-dietoxietano **17** (26,37 g, 133,8 mmol) a temperatura ambiente en un matraz de fondo redondo de tres bocas de 250 ml. Se calentó entonces la mezcla a 55°C durante 30 minutos. Se enfrió entonces la mezcla amarilla pálida a 0°C, se añadió Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro en exceso (64 g) y se agitó la reacción durante 1,0 h. Se filtró la mezcla de reacción que contenía entonces bromoacetaldehído **18** bruto en un matraz de fondo redondo de tres bocas de 1000 ml y se lavó la torta con etanol (100 ml). Se enfrió entonces el matraz a 0°C y se añadió en porciones 2-amino-5-fluoropiridina (10,0 g, 50 mmol) seguido de la adición de NaHCO<sub>3</sub> (42 g, 500 mmol). Hubo desprendimiento de gas. Después de cesar el burbujeo, se calentó a reflujo la mezcla a 70°C durante 1,0 horas. Se enfrió entonces la mezcla de reacción a temperatura ambiente, se filtró y se concentró a presión reducida. Se añadió CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> al residuo a 0°C y se añadió NaOH al 40% (30 ml) a pH 10. Se diluyó entonces la mezcla con agua (100 ml), se separó la fase orgánica, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró a presión reducida. La purificación en gel de sílice (CombiFlash, elución con heptanos/AcOEt) proporcionó 6-fluoroimidazo[1,2- $\alpha$ ]piridina **26**

en forma de un sólido marrón. 5,52 g, 85% de rendimiento.  
 RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 297K) δ 7,06 (m, 1H), 7,56 (m, 3H), 8,04 (m, 1H).  
 RMN-<sup>19</sup>F (282,2 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 297K) δ: 21,61.  
 IEP EM (MeOH) calc. para C<sub>7</sub>H<sub>5</sub>FN<sub>2</sub> 136,13, encontrado *m/z* (M<sup>+</sup>+1) 137.

5

**Ejemplo 16***6-Fluoro-3-yodoimidazo[1,2-α]piridina (29)*

- 10 **[0150]** Como se muestra en la Fig. 5, se preparó 6-fluoro-3-yodoimidazo[1,2-α]piridina (**29**) según un procedimiento bibliográfico (Enguehard y col., *J. Org. Chem.* 65: 6572-6575 (2000), incorporado a la presente memoria como referencia en su totalidad). Se añadió *N*-yodosuccinimida (9,2 g, 40,8 mmol) a una disolución de 6-fluoroimidazo[1,2-α]piridina **26** (Ejemplo 15) (7,6 g, 40,8 mmol) en acetonitrilo seco (100 ml) a 0°C. Se calentó la reacción a temperatura ambiente y se agitó entonces durante 12 horas. Se filtró la mezcla, se lavó la torta con acetoneitrilo y agua y se secó a alto vacío, proporcionando 6-fluoro-3-yodoimidazo[1,2-α]piridina **29** en forma de un sólido blanquecino. 8,5 g, 88% de rendimiento.  
 15 RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 297K) δ 7,14 (td, *J* = 2,1, 7,8 Hz, 1H), 7,59 (dd, *J* = 5,1, 9,9 Hz, 1H), 7,72 (s, 1), 8,07 (t distorsionado, *J* = 3,0 Hz, 1H).  
 IEP EM (MeOH) calc. para C<sub>7</sub>H<sub>4</sub>FIN<sub>2</sub> 262,03, encontrado *m/z* (M<sup>+</sup>+1) 263.

20

**Ejemplo 17***Éster dietílico del ácido [1-(dietoxifosforil)-2-(6-fluoroimidazo[1,2-α]piridin-3-il)etil]fosfónico (33)*

- 25 **[0151]** Como se muestra en la Fig. 5, se preparó éster dietílico del ácido [1-(dietoxifosforil)-2-(6-fluoroimidazo[1,2-α]piridin-3-il)etil]fosfónico de acuerdo con un procedimiento bibliográfico adaptado (Inoue y col., *Synthesis* 13: 1971-1976 (2003)). Se agitó a -78°C en atmósfera de argón 6-fluoro-3-yodoimidazo[1,2-α]piridina **29** (Ejemplo 16) (8,0 g, 30,5 mmol) en THF anhidro (200 ml) y se añadió entonces lentamente *n*-BuLi (2,5 M, 24,4 ml, 61 mmol) en hexanos, manteniendo la temperatura por debajo de -70°C. Se agitó la mezcla resultante durante 10 minutos y se añadió entonces lentamente etano-1,1-bisfosfonato de tetraetilo **3** (9,16 g, 30,5 mmol) en THF anhidro (25 ml), manteniendo la temperatura por debajo de -70°C. Se agitó la mezcla de reacción durante 10 minutos adicionales, se enfrió a temperatura ambiente y se inactivó entonces con NH<sub>4</sub>Cl saturado (100 ml). Se extrajo entonces la mezcla con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (200 mL x 3) y se lavó la fase orgánica con agua (200 ml x 2). Se secó entonces la fase orgánica resultante con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se concentró a presión reducida y se purificó el gel de sílice (CombiFlash, elución con AcOEt/MeOH), proporcionando éster dietílico del ácido [1-(dietoxifosforil)-2-(6-fluoroimidazo[1,2-α]piridin-3-il)etil]fosfónico **33** en forma de un aceite amarillo. 1,0 g, 8% de rendimiento.  
 30 RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 297K) δ 1,03 (m, 12H), 2,36 (tt, *J* = 6,0, 17,7 Hz, 1H, PCHP), 3,33 (dt, *J* = 9,9, 15,6 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 4,00 (m, 8H), 6,84 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,30 (m, 2H), 7,99 (s, 1H).  
 RMN-<sup>13</sup>C (75,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 297K) δ: 16,14 (d, *J* = 6,04 Hz), 20,02 (t, *J* = 4,9 Hz), 35,86 (t, *J* = 13212 Hz), 62,82 (dd, *J* = 6,72, 17,06 Hz), 110, 110,52, 118,1 (d, *J* = 9,13 Hz), 122,74, 134,37, 142,91, 151,63, 154,77.  
 40 RMN-<sup>19</sup>F (282,2 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 297K) δ: -140,77.  
 RMN-<sup>31</sup>P (121,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 297K) δ 22,79.  
 IEP EM (MeOH) calc. para C<sub>17</sub>H<sub>27</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>6</sub>P<sub>2</sub> 436,36, encontrado *m/z* (M<sup>+</sup>+1) 437.

**Ejemplo 18***Ácido [2-(6-fluoroimidazo[1,2-α]piridin-3-il)etil]bisfosfónico (34)*

- [0152]** Se ilustra esquemáticamente en la Fig. 5 la síntesis completa de (**34**). Se añadió bromometilsilano (3,4 ml, 26,4 mol) a una disolución agitada de éster dietílico del ácido [1-(dietoxifosforil)-2-(6-fluoroimidazo[1,2-α]piridin-3-il)etil]fosfónico **33** (Ejemplo 17) (1,0 g, 2,2 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco (10 ml) en atmósfera de argón, y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 24 horas. Se concentró la mezcla de reacción a vacío, se disolvió el residuo en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml) y entonces se añadió H<sub>2</sub>O (8,0 ml). Se separó la fase acuosa y se purificó en HPLC, proporcionando ácido [2-(6-fluoroimidazo[1,2-α]piridin-3-il)etil]bisfosfónico **34** en forma de un sólido incoloro. 500 mg, 70% de rendimiento.  
 50 RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, D<sub>2</sub>O + 1 gota de KOD, 297K) δ 2,19 (tt, *J* = 7,1, 22,8 Hz, 1H, CH), 3,45 (dt, *J* = 7,4, 17,2 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 7,21 (m, 1H), 7,5 (m, 2H), 8,5 (s, 1H)  
 RMN-<sup>31</sup>P (121,5 MHz, D<sub>2</sub>O + 1 gota de KOD, 297K) δ 19,68.  
 IEP EM (D<sub>2</sub>O) calc. para C<sub>9</sub>H<sub>11</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>FP<sub>2</sub> 324,14, encontrado *m/z* (M<sup>+</sup>-1) 323.  
 55

**Ejemplo 19***8-Benciloximidazo[1,2- $\alpha$ ]piridina (24)*

5

**[0153]** Como se muestra en la Fig. 6, se añadió gota a gota HCl concentrado (34 ml, 345 mmol) a 2-bromo-1,2-dietoxietano **17** (29,56, 150 mmol) a temperatura ambiente en un matraz de fondo redondo de tres bocas de 250 ml. Se calentó entonces la mezcla a 55°C durante 30 minutos. Se enfrió entonces la mezcla amarilla pálida a 0°C, se añadió Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro (64 g) y se agitó la reacción durante 1,0 h. Se filtró la mezcla de reacción que contenía  
10 entonces bromoacetaldehído bruto **18** en un matraz de fondo redondo de tres bocas de 1000 ml y se lavó la torta con etanol (100 ml). Se enfrió entonces el matraz a 0°C y se añadió en porciones 2-amino-3-benciloxipiridina **19** (10,0 g, 50 mmol), seguido de la adición de NaHCO<sub>3</sub> (42 g, 500 mmol). Hubo desprendimiento de gas. Después de cesar el burbujeo, se calentó a reflujo la mezcla a 70°C durante 1,0 hora. Se enfrió entonces la mezcla de reacción a temperatura ambiente, se filtró y se concentró a presión reducida. Se añadió CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> al residuo a 0°C y se añadió  
15 NaOH al 40% (30 ml) a pH 10. Se diluyó entonces la mezcla con agua (100 ml) y se separó la fase orgánica, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró a presión reducida. La purificación en gel de sílice (CombiFlash, elución con heptanos/AcOEt) proporcionó 8-benciloximidazo[1,2- $\alpha$ ]piridina **24** en forma de agujas incoloras. 7,2 g, 64% de rendimiento.

RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 297K)  $\delta$  5,09 (s, 2H), 6,22 (d,  $J$  = 7,8 Hz, 1H), 6,37 (t,  $J$  = 6,9 Hz, 1H), 7,14 (m, 3H), 7,29 (m, 3H), 7,37 (s, 1H), 7,51 (d,  $J$  = 6,6 Hz, 1H).

20 RMN-<sup>13</sup>C (75,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 297K)  $\delta$ : 70,62, 102,45, 112,12, 113,34, 118,89, 127,42, 128,05, 128,60, 132,73, 136,26, 148,20.

IEP EM (MeOH) calc. para C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O 224,26, encontrado  $m/z$  (M<sup>+</sup>+1) 225.

25 **Ejemplo 20***8-Benciloxi-3-yodoimidazo[1,2- $\alpha$ ]piridina (31)*

**[0154]** Como se muestra en la Fig. 6, se añadió *N*-yodosuccinimida (7,0 g, 31,2 mmol) a una disolución de 8-benciloximidazo[1,2- $\alpha$ ]piridina (Ejemplo 19) **24** (7,0 g, 31,2 mmol) en acetonitrilo seco (100 ml) a 0°C. Se calentó la reacción a temperatura ambiente y se agitó entonces durante 12 horas. Se filtró la mezcla, se lavó la torta con acetonitrilo y agua y se secó a alto vacío, proporcionando 8-benciloxi-3-yodoimidazo[1,2- $\alpha$ ]piridina **31** en forma de un sólido incoloro. 9,0 g, 83% de rendimiento.

30 RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 297K)  $\delta$  5,11 (s, 2H), 6,33 (d,  $J$  = 7,5 Hz, 1H), 6,55 (t,  $J$  = 7,35 Hz, 1H), 7,13 (m, 3H), 7,28 (d,  $J$  = 6,9 Hz, 2H), 7,45 (s, 1H), 7,54 (d,  $J$  = 6,6 Hz, 1H).

35 RMN-<sup>13</sup>C (75,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 297K)  $\delta$ : 70,89, 103,23, 112,95, 119,15, 127,44, 128,18, 128,67, 135,98, 139,41, 142,16, 147,84.

IEP EM (MeOH) calc. para C<sub>14</sub>H<sub>11</sub>IN<sub>2</sub>O 350,16, encontrado  $m/z$  (M<sup>+</sup>+1) 351.

40 **Ejemplo 21***Éster dietílico del ácido [2-(8-benciloximidazo[1,2- $\alpha$ ]piridin-3-il)-1-(dietoxifosforil)etil]fosfónico (35)*

**[0155]** Como se muestra en la Fig. 6, se agitó a -78°C en atmósfera de argón 8-benciloxi-3-yodoimidazo[1,2- $\alpha$ ]piridina **31** (Ejemplo 20) (7,0 g, 20 mmol) en THF anhidro (200 ml) y se añadió entonces lentamente *n*-BuLi (2,5 M, 16,0 ml, 40 mmol) en hexanos, manteniendo la temperatura por debajo de -70°C. Se agitó la mezcla resultante durante 10 min y se añadió entonces lentamente eteno-1,1-bisfosfonato de tetraetilo **3** (6,0 g, 20,0 mmol) en THF anhidro (20 ml), manteniendo la temperatura por debajo de -70°C. Se agitó la mezcla de reacción durante 10 minutos adicionales, se enfrió a temperatura ambiente y se inactivó entonces con NH<sub>4</sub>Cl saturado (100 ml). Se extrajo entonces la mezcla con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (200 ml x 3) y se lavó la fase orgánica con agua (200 ml x 2). Se secó entonces la fase orgánica resultante con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se concentró a presión reducida y se purificó en gel de sílice (CombiFlash, elución con AcOEt/MeOH), proporcionando éster dietílico del ácido [2-(8-benciloximidazo[1,2- $\alpha$ ]piridin-3-il)-1-(dietoxifosforil)etil]fosfónico **35** en forma de un aceite marrón amarillento. 7,18 g, 69% de rendimiento.

45 RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 297K)  $\delta$ : 1,04 (m, 12H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2,41 (tt,  $J$  = 6,0, 17,4 Hz, 1H, PCHP), 2,30 (dt,  $J$  = 9,6, 15,6 Hz, 2H, PCHCH<sub>2</sub>), 3,89 (m, 8H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 5,08 (s, 2H, PhCH<sub>2</sub>Ar) 6,24 (d,  $J$  = 75 Hz, 1H), 6,45 (t,  $J$  = 7,05 Hz, 1H), 7,13 (m, 3H), 7,25 (m, 3H), 7,62 (d,  $J$  = 6,9 Hz, 1H).

50 RMN-<sup>13</sup>C (75,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 297K)  $\delta$ : 16,30 (d,  $J$  = 6,12 Hz), 20,28 (t,  $J$  = 4,79 Hz), 36,05 (t,  $J$  = 132,50 Hz, PCP), 62,85 (dd,  $J$  = 6,78, 17,14 Hz), 70,57, 102,10, 112,08, 116,67, 122,32 (t,  $J$  = 8,00 Hz), 127,35, 127,99, 128,55, 132,20, 136,27, 139,89, 148,12.

RMN-<sup>31</sup>P (121,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 297K) δ: 23,06.

IEP EM (MeOH) calc. para C<sub>24</sub>H<sub>34</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>P<sub>2</sub> 524,50, encontrado *m/z* (M<sup>+</sup>+1) 525,Hz), 122,74, 134,37, 142,91, 151,63, 154,77.

RMN-<sup>19</sup>F (282,2 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 297K) δ: -140,77.

5 RMN-<sup>31</sup>P (121,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 297K) δ 22,79.

IEP EM (MeOH) calc. para C<sub>17</sub>H<sub>27</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>P<sub>2</sub> 436,36, encontrado *m/z* (M<sup>+</sup>+1) 437.

### **Ejemplo 22**

10 **Ácido 2-(8-(benciloxi)imidazo[1,2-α]piridin-3-il)-1-etanobisfosfónico (36)**

**[0156]** Se muestra esquemáticamente en la Fig. 6 la síntesis completa del ácido 2-(8-(benciloxi)imidazo[1,2-α]piridin-3-il)-1-etanobisfosfónico (**36**). Se añadió bromometilsilano (2,9 ml, 22,8 mol) a una disolución agitada de éster dietílico del ácido [2-(8-benciloximidazo[1,2-α]piridin-3-il)-1-(dietoxifosforil)etil]fosfónico **35** (Ejemplo 21) (1,0 g, 1,9 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco (10 ml) en atmósfera de argón y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 24 horas. Se concentró la mezcla de reacción a vacío, se disolvió el residuo en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml) y se añadió entonces H<sub>2</sub>O (8,0 ml). Se separó la fase acuosa y se purificó en HPLC, proporcionando ácido [2-(8-benciloximidazo[1,2-α]piridin-3-il)-1-(dietoxifosforil)etil]bisfosfónico **36** en forma de un sólido amarillo pálido con un rendimiento de 470 mg, 60%.

20 RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, D<sub>2</sub>O + 1 gota de KOD, 297K) δ 2,15 (tt, *J* = 7,5, 22,4 Hz, 1H, CH), 3,25 (dt, *J* = 9,6, 19,5 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 5,27 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 6,69 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 6,80 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,40 (m, 6H), 8,08 (d, *J* = 6,9 Hz, 1 H).

RMN-<sup>13</sup>C (75,5 MHz, D<sub>2</sub>O + 1 gota de KOD, 297K) δ 23,16, 38,97 (t, 118,3 Hz), 70,18, 103,68, 112,05, 118,31, 127,63, 128,29, 128,55, 128,66, 128,73, 128,81, 136,28, 139,08, 148,12.

RMN-<sup>31</sup>P (121,5 MHz, D<sub>2</sub>O + 1 gota de KOD, 297K) δ 20,00.

25 IEP EM (D<sub>2</sub>O) calc. para C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>P<sub>2</sub> 412,28, encontrado *m/z* (M<sup>+</sup>+1) 413.

### **Ejemplo 23**

**Éster dietílico del ácido [2-(8-hidroxiimidazo[1,2-α]piridin-3-il)-1-(dietoxifosforil)etil]fosfónico (39)**

30

**[0157]** Como se muestra en la Fig. 7, se mezclaron éster dietílico del ácido [2-(8-benciloximidazo[1,2-α]piridin-3-il)-1-(dietoxifosforil)etil]fosfónico **35** (Ejemplo 21) (1,5 g, 2,86 mmol) y etanol (30 ml) en un matraz de fondo redondo de 250 ml y se purgó con nitrógeno durante 5 minutos. Se añadió entonces paladio sobre carbono (al 10%, 50% en húmedo, 1,5 g) y se purgó el sistema durante otros 10 minutos. Se cargó entonces un globo con hidrógeno, se unió al matraz de reacción y se dejó proseguir la reacción durante 12 horas. Se filtró entonces la mezcla de reacción a través de Celite y se concentró a presión reducida, proporcionando **39**. 860 mg, 72% de rendimiento. Aceite amarillo oscuro.

RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 297K) δ: 1,27 (m, 12H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2,63 (tt, *J* = 6,6, 23,4 Hz, 1H, PCHP), 3,54 (dt, *J* = 9,6, 15,3 Hz, 2H, PCHCH<sub>2</sub>), 4,15 (m, 8H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 6,96 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 7,04 (t, *J* = 7,05 Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,89 (d, *J* = 6,9 Hz, 1 H).

40 RMN-<sup>31</sup>P (121,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 297K) δ: 22,42.

IEP EM (MeOH) calc. para C<sub>17</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>P<sub>2</sub> 434,37, encontrado *m/z* (M<sup>+</sup>+1) 435.

### **Ejemplo 24**

45

**Ácido (2-(8-hidroxiimidazo[1,2-α]piridin-3-il)-1-etano)bisfosfónico (40)**

**[0158]** Se ilustra esquemáticamente en la Fig. 7 la síntesis de ácido [2-(8-hidroxiimidazo[1,2-α]piridin-3-il)-1-etano]bisfosfónico (**40**). Se añadió bromometilsilano (3,1 ml, 24,0 mol) a una disolución agitada de **39** (860 mg, 2 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco (10 ml) en atmósfera de argón y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 24 horas. Se concentró la mezcla de reacción a vacío, se disolvió el residuo en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml) y entonces se añadió H<sub>2</sub>O (8,0 ml). Se separó la fase acuosa y se purificó en HPLC, proporcionando ácido [2-(8-hidroxiimidazo[1,2-α]piridin-3-il)-1-(dietoxifosforil)etil]bisfosfónico **40**. 300 mg, 47% de rendimiento. Sólido amarillo pálido.

50 RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, D<sub>2</sub>O + 1 gota de KOD, 297K) δ 2,05 (tt, *J* = 4,2, 17,4 Hz, 1H, CH), 3,04 (dt, *J* = 6,5, 11,1 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 6,07 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,60 (t, *J* = 6,9 Hz, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,50 (d, *J* = 6,3 Hz, 1H).

55 RMN-<sup>31</sup>P (121,5 MHz, D<sub>2</sub>O + 1 gota de KOD, 297K) δ 20,30.

IEP EM (D<sub>2</sub>O) calc. para C<sub>9</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>P<sub>2</sub> 322,15, encontrado *m/z* (M<sup>+</sup>-1) 321.

### **Ejemplo 25**

*2-Etilimidazo[1,2- $\alpha$ ]piridina (70)*

**[0159]** Como se muestra en la Fig. 8, se añadieron 1-bromo-2-butanona **68** (15,0 g, 99,33 mmol) y etanol (100 ml) a un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 500 ml y se agitó vigorosamente. Se añadió entonces en porciones 2-aminopiridina **67** (7,19g, 76,41 mmol), seguido de la adición de NaHCO<sub>3</sub> (32,1 g, 382 mmol). Hubo desprendimiento de gas. Después de cesar el burbujeo, se calentó la mezcla a reflujo a 70°C durante 1,5 horas. El producto y el material de partida tenían el mismo Fr en TLC, pero el producto brillaba. Se enfrió entonces la mezcla de reacción a temperatura ambiente, se filtró y se concentró a presión reducida. Se añadió cloruro de metileno al residuo a 0°C y se añadió NaOH al 10% hasta que el pH fue de 10. Se diluyó entonces la mezcla con agua (100 ml) y se separó la fase orgánica, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró a presión reducida. La purificación en gel de sílice (CombiFlash, elución con heptano/AcOEt) proporcionó 2-etilimidazo[1,2- $\alpha$ ]piridina **70** en forma de un aceite marrón oscuro. 8,37 g, 75% de rendimiento.  
 RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 297K)  $\delta$  1,26 (t, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) 2,73 (c, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 6,62 (t, *J*= 6,8 Hz, 1H), 7,02 (m, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,43 (d, *J*= 10 Hz, 1H), 7,95 (d, *J*= 6,4 Hz, 1 H).  
 IEP EM (MeOH) calc. para C<sub>9</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub> 146,19, encontrado *m/z* (M<sup>+</sup>+1) 147.

**Ejemplo 26***2-Etil-3-yodoimidazo[1,2- $\alpha$ ]piridina (72)*

**[0160]** Como se muestra en la Fig. 8, se añadió *N*-yodosuccinimida (8,37 g, 57,25 mmol) a una disolución de 2-etilimidazo[1,2- $\alpha$ ]piridina **70** (Ejemplo 27) (12,88 g, 57,25 mmol) en acetonitrilo seco (100 ml) a 0°C. Se calentó la reacción a temperatura ambiente y se agitó entonces durante 12 horas. Se concentró entonces la mezcla y se purificó en gel de sílice (CombiFlash, elución con heptano/AcOEt), proporcionando 2-etil-3-yodoimidazo[1,2- $\alpha$ ]piridina **72** en forma de cristales amarillos fotosensibles con un rendimiento de 5,6 g, 35%.  
 RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 297K)  $\delta$  1,27 (t, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) 2,75 (c, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 6,79 (t, *J*= 6,7 Hz, 1H), 7,12 (m, 1H), 7,44 (d, *J*= 8,3 Hz, 1H), 8,01 (d, *J*= 6,7 Hz, 1H).  
 IEP EM (MeOH) calc. para C<sub>9</sub>H<sub>9</sub>IN<sub>2</sub> 272,09, encontrado *m/z* (M<sup>+</sup>+1) 273.

30

**Ejemplo 27***Éster dietílico del ácido [(dietoxifosforil)-(2-etilimidazo[1,2- $\alpha$ ]piridin-3-il)metil]fosfónico (74)*

**[0161]** Como se muestra en la Fig. 8, se agitó a -78°C en atmósfera de argón 2-etil-3-yodoimidazo[1,2- $\alpha$ ]piridina **72** (Ejemplo 28) (5,0 g, 18,34 mmol) en THF anhidro (80 ml) y se añadió lentamente entonces *n*-BuLi (2,5 M, 14,7 ml, 36,76 mmol) en hexanos manteniendo la temperatura por debajo de -70°C. Se agitó la mezcla resultante durante 10 minutos y se añadió lentamente entonces eteno-1,1-bisfosfonato de tetraetilo **3** (5,52 g, 18,38 mmol) en THF anhidro (20 ml), manteniendo la temperatura por debajo de -70°C. Se agitó la mezcla de reacción durante 10 min adicionales, se enfrió a temperatura ambiente y se inactivó entonces con NH<sub>4</sub>Cl saturado (100 ml). Se extrajo entonces la mezcla con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (200 ml x 3) y se lavó la fase orgánica con agua (200 ml x 2). Se secó entonces la fase orgánica resultante (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se concentró a presión reducida y se purificó en gel de sílice (CombiFlash, elución con AcOEt/MeOH) y HPLC, proporcionando éster dietílico del ácido [(dietoxifosforil)-(2-etilimidazo[1,2- $\alpha$ ]piridin-3-il)metil]fosfónico **74** en forma de un aceite amarillo pálido con un rendimiento de 900 mg, 11%.  
 RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 297K)  $\delta$  1,19 (m, 12H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1,32 (t, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2,84 (tt, *J*= 5,5, 16,9 Hz, 1H, PCHP), 2,88 (c, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3,57 (dt, *J*= 8,5, 15,8 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 4,10 (m, 8H), 7,32 (t, *J*= 6,8 Hz, 1H), 7,71 (t, *J*= 7,6 Hz, 1H), 7,97 (d, *J*= 9,2 Hz, 1H), 8,47 (d, *J*= 6,8 Hz, 1H).  
 RMN-<sup>31</sup>P (162 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 297K)  $\delta$ : 20,67.  
 IEP EM (MeOH) calc. para C<sub>19</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>P<sub>2</sub> 446,42, encontrado *m/z* (M<sup>+</sup>+1) 447.

50

**Ejemplo 28***Ácido [(2-etilimidazo[1,2- $\alpha$ ]piridin-3-il)metil]bisfosfónico (75)*

**[0162]** Se ilustra esquemáticamente en la Fig. 8 la síntesis de ácido [(2-etilimidazo[1,2- $\alpha$ ]piridin-3-il)metil]bisfosfónico (**75**). Se disolvió éster dietílico del ácido [(dietoxifosforil)-(2-etilimidazo[1,2- $\alpha$ ]piridin-3-il)metil]fosfónico **74** (Ejemplo 29) (860 mg, 1,93 mmol) en diclorometano anhidro (20 ml), se añadió TMSBr (2,5 ml, 19,3 mmol) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 48 horas. Se detuvo entonces la reacción y se retiró el TMSBr en exceso a presión reducida, se disolvió entonces el residuo en diclorometano (20 ml) y se añadió agua

(10 ml). Se agitó la mezcla durante 30 segundos y se separó entonces la fase acuosa, se filtró y se purificó en HPLC. Se combinaron las fracciones puras, se redujo el volumen a presión reducida y se liofilizó la disolución acuosa resultante, proporcionando ácido [(dietoxifosforil)-(2-etilimidazo[1,2- $\alpha$ ]piridin-3-il)metil]bisfosfónico **75**. 370 mg, 57% de rendimiento. Sólido incoloro.

5 RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, D<sub>2</sub>O + 1 gota de KOD, 297K)  $\delta$  1,19 (t, 3H), 2,05 (tt,  $J$ = 6,0, 15,2 Hz, 1H, CH), 2,80 (c, 2H), 3,33 (dt,  $J$ = 7,6, 14,4 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 6,86 (t,  $J$ = 6,8 Hz, 1H), 7,20 (t,  $J$ = 8,8 Hz, 1H), 7,35 (d,  $J$ = 9,2 Hz, 1H), 8,61 (d,  $J$ = 6,8 Hz, 1H).

RMN-<sup>31</sup>P (162 MHz, D<sub>2</sub>O + 1 gota de KOD, 297K)  $\delta$  21,35.

IEP EM (D<sub>2</sub>O) calc. para C<sub>11</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>P<sub>2</sub> 334,21, encontrado  $m/z$  (M<sup>+</sup>-1) 333.

10

### **Ejemplo 29**

*Afinidad por hidroxiapatito (HAP)*

15 **[0163]** Se evaluó la afinidad mineral por hidroxiapatito mediante caracterización cromatográfica de los compuestos de bisfosfonato novedosos. Se empaquetaron esferas cerámicas de hidroxiapatito (HAP) (20 mm de diámetro, BioRad) en una columna de vidrio de 0,66 x 6,5 cm (Omnifit®). Se unieron las columnas de HAP a un sistema de purificación de proteína avanzado Waters 650E (FPLC) (Millipore) en tampón de proceso de KPO<sub>3</sub> 1 mM a pH 6,8. Se preparó cada compuesto en tampón KPO<sub>3</sub> 1 mM a pH 6,8 y se inyectaron 400  $\mu$ moles al sistema de

20 FPLC. Se eluyeron los compuestos de bisfosfonato con un gradiente de tampón fosfato, aumentando la concentración de 1 mM hasta 1000 mM y se detectaron mediante un detector de absorbancia Waters 484 UV (Millipore) a su longitud de onda óptima. La Tabla 1 muestra los perfiles de retención de HAP de cada compuesto (determinados por triplicado para análisis estadísticos). Los tiempos de retención más largos (minutos) corresponden a mayor afinidad con la esfera de HAP y, correspondientemente, mayor afinidad mineral.

25

Tabla 1. Afinidad por HAP

Ejemplo	Tiempo de retención (min)
Ácido 1-fluoro-2-(imidazo-[1,2- $\alpha$ ]piridin-3-il)etilbisfosfónico (23)	6,17
Ácido 2-(imidazo-[1,2- $\alpha$ ]piridin-3-il)etilbisfosfónico ( <b>80</b> )	6,6
Ácido [(2-etilimidazo[1,2- $\alpha$ ]piridin-3-il)etil]bisfosfónico (75)	4,83
Ácido 2-(7-metil)imidazo-[1,2- $\alpha$ ]piridin-3-iletibisfosfónico (15)	6,6
Ácido 1-fluoro-2-(7-metil)imidazo-[1,2- $\alpha$ ]piridin-3-iletibisfosfónico (11)	6,2
Ácido [2-(6-fluoroimidazo[1,2- $\alpha$ ]piridin-3-il)etil]bisfosfónico (34)	6,3
Ácido 2-(6-metilimidazo-[1,2- $\alpha$ ]piridin-3-il)etilbisfosfónico (81)	6,6
Ácido [2-(8-hidroxiimidazo[1,2- $\alpha$ ]piridin-3-il)-1-etano]bisfosfónico (40)	5,3
Minodronato	10,33
Risedronato	9,97
Alendronato	17,5
Zoledronato	12,53

### **Ejemplo 30**

30 *Inhibición de FPPS*

**[0164]** Se evaluó la inhibición *in vitro* por los compuestos de la pirofosfato de farnesilo sintasa humana (FPPS), la diana molecular principal de los compuestos de bisfosfonato que contienen nitrógeno. La inhibición de FPPS se correlaciona con la inhibición de la resorción ósea *in vivo*. Por consiguiente, la inhibición de FPPS es un

35 indicador de la potencia de los compuestos de bisfosfonato. Se dan a conocer los principios generales de este procedimiento en Dunford y col., *J. Med. Chem.*, 51: 2187-2195 (2008) y Dunford y col., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 296: 235-242 (2001), cuyas divulgaciones se incorporan a la presente memoria como referencia en su totalidad.

**[0165]** Se expresó FPPS humana recombinante y se purificó como se describe en Dunford y col., *J. Med.*

40 *Chem.*, 51: 2187-2195 (2008). Para análisis cinéticos, se ensayaron 40 ng (1 pmol) de FPP sintasa pura en un volumen final de 100  $\mu$ l de tampón que contenía Tris 50 mM pH 7,7, MgCl<sub>2</sub> 2 mM, TCEP 0,5 mM y BSA 20  $\mu$ g/ml. Las concentraciones de los sustratos GPP e IPP (<sup>14</sup>C-IPP, 400 kBq/ $\mu$ mol) eran de 10  $\mu$ M cada uno en la reacción estándar. Las reacciones contenían también la concentración apropiada del compuesto de bisfosfonato apropiado. Se iniciaron las reacciones con la adición de enzima a 2  $\mu$ g/ml en tampón de dilución enzimática (HEPES 10 mM pH

45 7,5, NaCl 500 mM, 5% de glicerol, TCEP 2 mM, BSA 20  $\mu$ g/ml) y se dejaron proseguir durante un periodo de tiempo

apropiado a 37°C. Se extrajeron entonces las mezclas de reacción con 0,4 ml de ligroína para separar los productos de reacción del sustrato no usado y, después de mezclado concienzudo, se combinaron 0,2 ml de la fase superior de ligroína con 4 ml de agente de centelleo universal.

- 5 **[0166]** Se calcularon los valores de constante de inhibición final ( $K_i$ ) y  $CI_{50}$ , mostrados en la Tabla 2, como se describe en la bibliografía. Estos datos demuestran que la actividad inhibidora enzimática de los compuestos de bisfosfonato descritos en la presente memoria es consistente con la actividad inhibidora de compuestos de bisfosfonato eficaces conocidos, a pesar de la afinidad reducida por mineral óseo.

10

Tabla 2: Inhibición de FPPS

Ejemplo	$CI_{50}$ nM <sup>1</sup>	$K_i$
Ácido 1-fluoro-2-(imidazo-[1,2- $\alpha$ ]piridin-3-il)etilbisfosfónico (23)	2,46	0,014
Ácido 2-(imidazo-[1,2- $\alpha$ ]piridin-3-il)etilbisfosfónico (80)	2,59	0,013
Ácido [(2-etilimidazo[1,2- $\alpha$ ]piridin-3-il)etil]bisfosfónico (75)	27	2,5
Ácido 2-(7-metil)imidazo-[1,2- $\alpha$ ]piridin-3-iletibisfosfónico (15)	39,7	6,1
Ácido 1-fluoro-2-(7-metil)imidazo-[1,2- $\alpha$ ]piridin-3-iletibisfosfónico (11)	60,3	9,6
Ácido [2-(6-fluoroimidazo[1,2- $\alpha$ ]piridin-3-il)etil]bisfosfónico (34)	106,4	17,5
Ácido 2-(6-metilimidazo-[1,2- $\alpha$ ]piridin-3-il)etilbisfosfónico (81)	380	64
Ácido [2-(8-hidroxiimidazo[1,2- $\alpha$ ]piridin-3-il)-1-etano]bisfosfónico (40)	893	151
Minodronato	1,9	0,0005
Risedronato	5,7	0,36
Alendronato	330,4	57
Zoledronato	4,1	0,07

<sup>1</sup> Después de preincubación

### Ejemplo 31

#### Modelo de Schenk

15

**[0167]** Se evaluó *in vivo* la inhibición de la resorción ósea e inhibición de la mineralización por los compuestos en un sistema modelo animal conocido en el campo del metabolismo óseo como modelo de Schenk. Se dan a conocer los principios generales de este sistema modelo en Shinoda y col., *Calcif. Tissue Int.*, 35: 87-99 (1983) y en Schenk y col., *Calcif. Tissue Res.* 11: 196-214 (1973), cuyas divulgaciones se incorporan a la presente memoria como referencia en su totalidad.

20

**[0168]** *Animales:* Se dispusieron ratas Sprague Dawley macho destetadas (Charles River Breeding Laboratories, Raleigh, NC) de aproximadamente 6 semanas de edad de pesos en el intervalo de aproximadamente 120 a 150 g en grupos basándose en el peso corporal, con 6 animales por grupo. Todos los grupos recibieron tratamiento mediante inyección subcutánea (SQ) una vez al día (QD) durante 7 días.

25

**[0169]** *Disoluciones de dosis y procedimiento de dosificación:* El día 0, todos los animales recibieron una inyección de naranja de xilenol al 3% (90 mg/kg; Sigma) en disolución salina normal, pH ajustado a 7,4. El día 4, se administró a todos los animales una inyección subcutánea de calceína al 1% (10 mg/kg, Sigma) en disolución de NaCl al 0,9% para marcar el esqueleto. El primer tratamiento fue el día 0, y el último tratamiento el día 6, sacrificando los animales el día 7. Las concentraciones se basaron en dosificar 0,2 ml/100 g de peso corporal. Se administraron los compuestos a dosis en el intervalo de 0,0001 a 1 mg de P/kg/día durante 7 días a dosis semilogarítmicas. El intervalo de dosis se basaba en la  $CI_{50}$  del ensayo de inhibición de FPPS, y en la afinidad por hidroxiapatito (afinidad por HAP). Se eligieron de 3 a 7 dosis por compuesto de ensayo. Se realizaron diariamente ajustes de la dosificación basándose en los cambios del peso corporal.

30

**[0170]** *Necropsia, procesamiento de tejido e histomorfometría:* El día 7 después del inicio de la dosificación, se sacrificaron todos los animales mediante desangrado con gas anestésico y/o CO<sub>2</sub>. Se extirparon la tibia y fémur derechos y se dispusieron en alcohol etílico al 70%. Se analizó la metafisis proximal de la tibia derecha usando análisis de rayos X de energía dual (DXA). Este proporciona información sobre los cambios de la densidad tanto de hueso cortical como canceloso. El criterio de valoración primario para este estudio era la densidad mineral ósea en la tibia medida usando un densitómetro Hologics QDR-4500 (Hologics, Inc). Se realizó la evaluación estadística de los datos usando análisis paramétricos y no paramétricos de varianza y la prueba de suma de rangos de Wilcoxon para determinar un efecto estadísticamente significativo en comparación con los animales de control.

40

**[0171]** El modelo de Schenk proporcionaba datos para la inhibición de la resorción ósea *in vivo* por los compuestos, véase la Tabla 3. Se valoró la densidad mineral ósea (DMO) con un Hologic 4500A en una región de la metáfisis tibial proximal. Se expresó la eficacia de cada bisfosfonato como el cambio porcentual del grupo de control con vehículo. Se determinó la dosis que aumentaba la densidad mineral ósea (DMO) un 20% más que el control mediante una relación de respuesta a la dosis logística (SAS), que estima el valor de eficacia usando todos los animales del estudio, y se identificó como D20 para comparación de los bisfosfonatos entre estudios (Lundy y col., *J. Bone Min. Res.* 22 (Supl 1): S443, (2007)). Se promediaron los datos de compuestos procesados en múltiples estudios.

10

Tabla 3. Modelo de Schenk

Ejemplo	D20 de Schenk (mg de P/kg) 20% > DMO que el control
Ácido 1-fluoro-2-(imidazo-[1,2- $\alpha$ ]piridin-3-il)etilbisfosfónico (23)	0,0003
Ácido 2-(imidazo-[1,2- $\alpha$ ]piridin-3-il)etilbisfosfónico (80)	0,0006
Ácido 2-(7-metil)imidazo-[1,2- $\alpha$ ]piridin-3-iletibisfosfónico (15)	0,008
Ácido 1-fluoro-2-(7-metil)imidazo-[1,2- $\alpha$ ]piridin-3-iletibisfosfónico (11)	0,002
Minodronato	0,0001
Risedronato	0,00045
Alendronato	0,0015
Zoledronato	0,00008

**Ejemplo 34**15 *Modelo de AIC en rata*

**[0172]** El modelo de artritis inducida por colágeno (AIC) en rata es un modelo *in vivo* que proporciona una evaluación de la inhibición de la inflamación así como de la inhibición de la erosión ósea. Se efectuó el estudio según el procedimiento de Bendele y col., *Arthritis & Rheumatism*, 43: 2648-2659 (2000), incorporado a la presente memoria como referencia en su totalidad, con la excepción de que se usaron animales macho en lugar de animales hembra.

**[0173]** Se indujo la artritis en ratas inyectando colágeno los días 0 y 6. Se administró el compuesto de bisfosfonato del Ejemplo 4 (ácido 1-fluoro-2-(imidazo-[1,2- $\alpha$ ]piridin-3-il)etilbisfosfónico) a 4 dosificaciones diferentes (1,57  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , 15,69  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , 156,9  $\mu\text{g}/\text{kg}$  y 523,0  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ; n= 10/grupo) mediante inyección subcutánea el día 0, y se compararon con el control de vehículo (n= 10). Se administró a un grupo adicional Enbrel® 10 mg/kg (n= 10) los días 9, 12 y 15 como control positivo. El estudio se terminó el día 17 y se evaluó en los animales el grosor de tobillo y el peso de pata, índices de inflamación. Se extirparon tobillo y rodillas de una pieza, se dispusieron en formalina, se descalcificaron y procesaron para histología. Se tiñeron secciones con azul de toluidina y se clasificó la inflamación, degradación de paño sinovial y cartílago con una puntuación de 0 (normal) a 5 (grave). Se puntuó también la erosión ósea en tobillo y rodilla en una escala de 0-5.

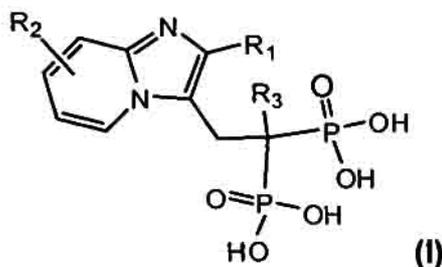
**[0174]** Cuando se usan intervalos en la presente memoria para propiedades físicas tales como peso molecular, o propiedades químicas tales como fórmulas químicas, se pretende incluir todas las combinaciones y subcombinaciones de intervalos de realizaciones específicas en la presente memoria.

35

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el compuesto tiene una estructura según la fórmula I

5



en la que:

R<sub>1</sub> es hidrógeno, hidroxilo, alquilo inferior, metoxilo o F;

10 R<sub>2</sub> es hidrógeno, hidroxilo, alquilo inferior o F; y

R<sub>3</sub> es F, Cl o hidrógeno.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son cada uno independientemente hidrógeno, hidroxilo, metilo, etilo, *terc*-butilo o F.

15

3. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R<sub>1</sub> es hidrógeno o un alquilo inferior y R<sub>2</sub> es hidrógeno, hidroxilo, metilo o F.

4. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R<sub>1</sub> es hidrógeno, etilo o *terc*-butilo y R<sub>2</sub> es hidrógeno, hidroxilo, metilo o F.

20

5. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R<sub>3</sub> es hidrógeno o F.

6. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R<sub>1</sub> es hidrógeno, R<sub>2</sub> es hidrógeno o metilo y R<sub>3</sub> es hidrógeno o F.

25

7. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R<sub>1</sub> es etilo o *terc*-butilo, R<sub>2</sub> es hidrógeno y R<sub>3</sub> es hidrógeno o F.

8. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto se selecciona del grupo consistente en: ácido 1-fluoro-2-(imidazo[1,2- $\alpha$ ]piridin-3-ilet)ilbisfosfónico; ácido 2-(imidazo[1,2- $\alpha$ ]piridin-3-il)etilbisfosfónico; ácido 2-(6-metilimidazo[1,2- $\alpha$ ]piridin-3-il)etilbisfosfónico; ácido [(2-etilimidazo[1,2- $\alpha$ ]piridin-3-il)metil]bisfosfónico; ácido 2-(2-*terc*-butilimidazo[1,2- $\alpha$ ]piridin-3-il)etano-1,1-bisfosfónico; ácido 2-(7-metilimidazo[1,2- $\alpha$ ]piridin-3-il)etilbisfosfónico; ácido [2-(8-hidroxiimidazo[1,2- $\alpha$ ]piridin-3-il)-1-etano]bisfosfónico; ácido 2-(6-fluoroimidazo[1,2- $\alpha$ ]piridin-3-il)etilbisfosfónico y ácido 1-fluoro-2-(7-metilimidazo[1,2- $\alpha$ ]piridin-3-il)etilbisfosfónico, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

35

9. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto es ácido 1-fluoro-2-(imidazo[1,2- $\alpha$ ]piridin-3-il)etilbisfosfónico.

40

10. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes.

11. La composición de la reivindicación 10, en la que el compuesto comprende ácido 1-fluoro-2-(imidazo[1,2- $\alpha$ ]piridin-3-il)etano-1,1-diildifosfónico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un portador farmacéuticamente aceptable.

45

12. La composición de la reivindicación 10, en la que el compuesto comprende adicionalmente al menos un ingrediente farmacéuticamente activo distinto de un ácido bisfosfónico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

50

13. La composición de la reivindicación 12, en la que el al menos un ingrediente farmacéuticamente activo se selecciona del grupo consistente en un antiinflamatorio, un inmunomodulador, un quelante, un agente anabólico musculoesquelético y una combinación de los mismos.

5

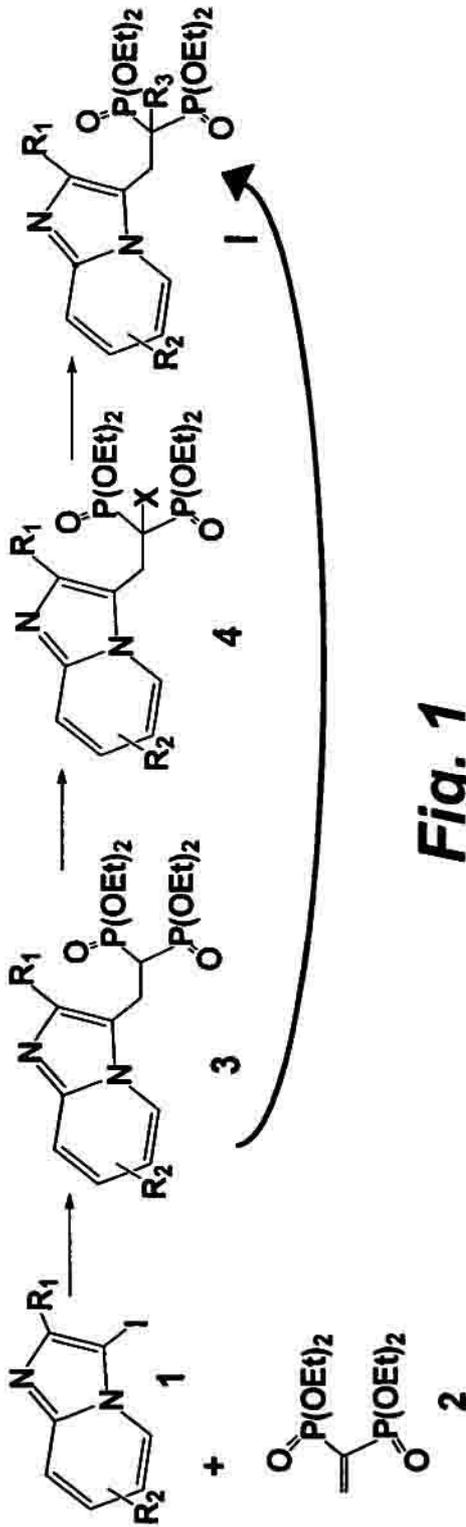


Fig. 1

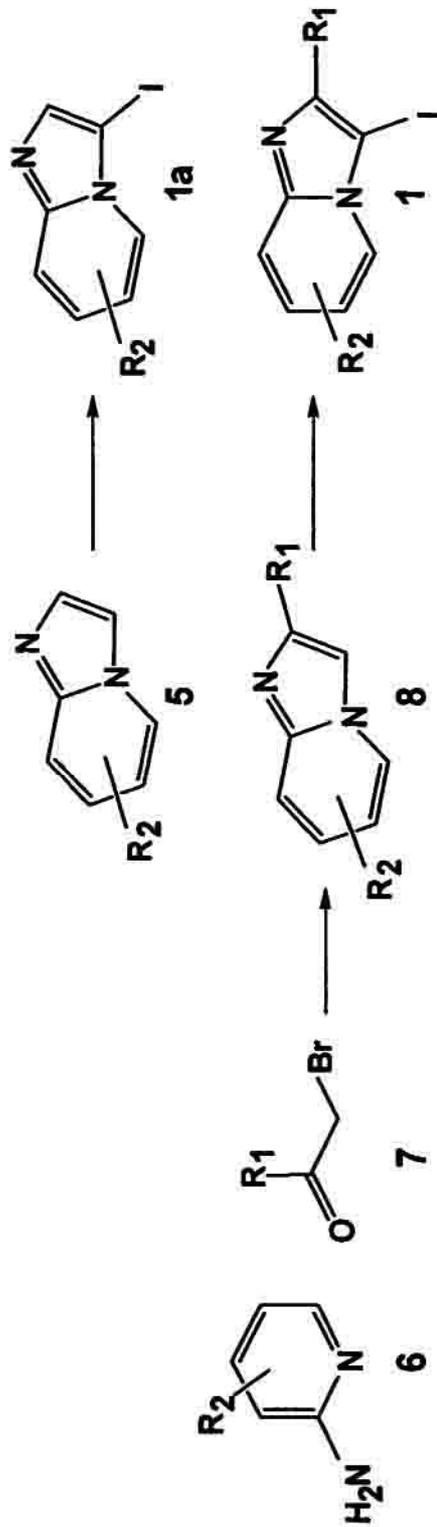
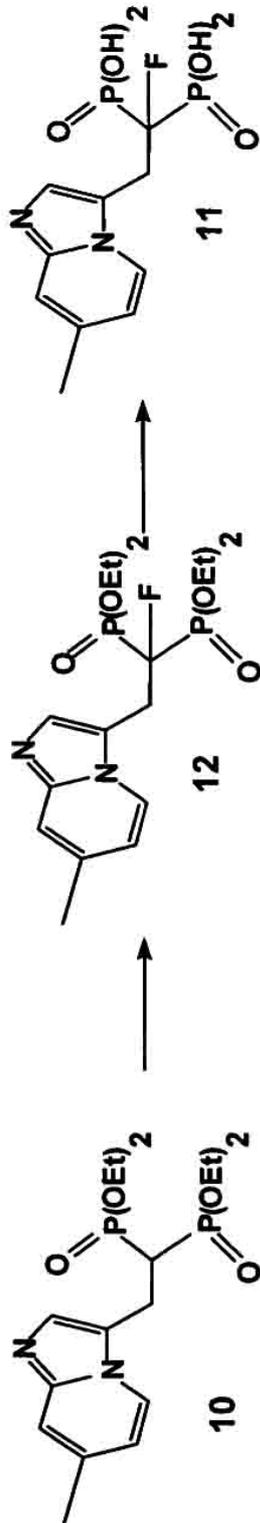
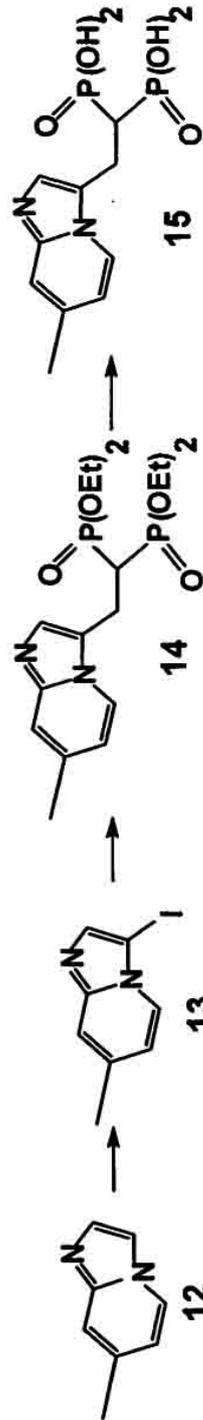


Fig. 2

R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> = H, alquilo inferior, F



**Fig. 3**



**Fig. 4**

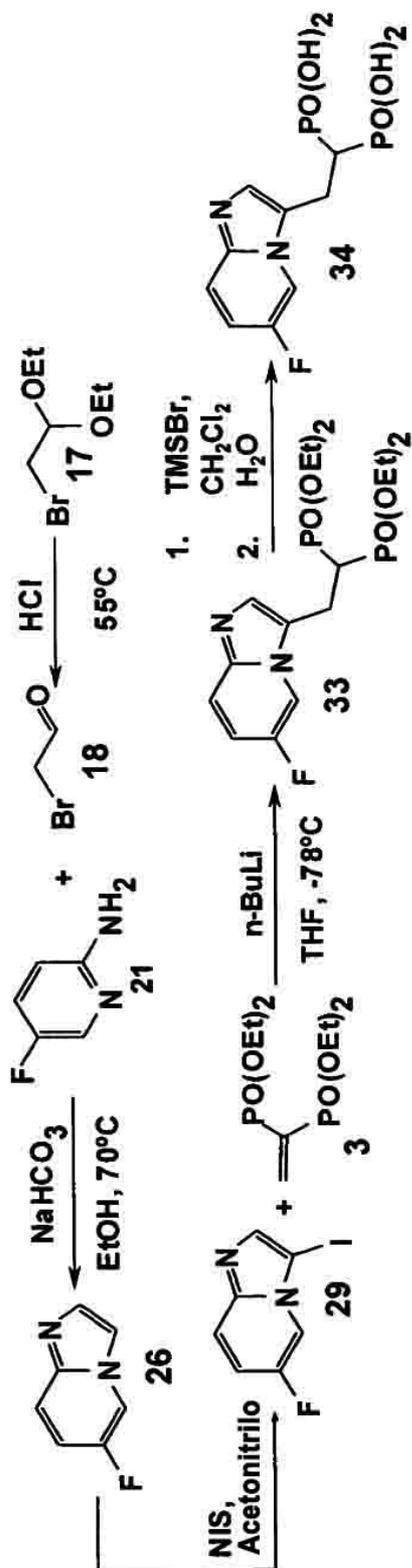


Fig. 5

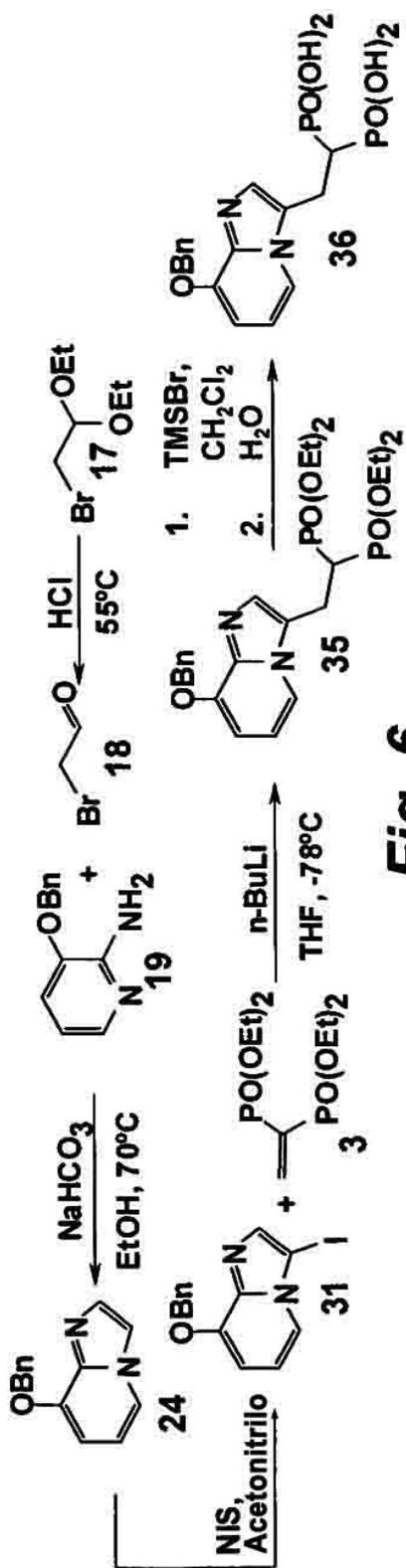


Fig. 6

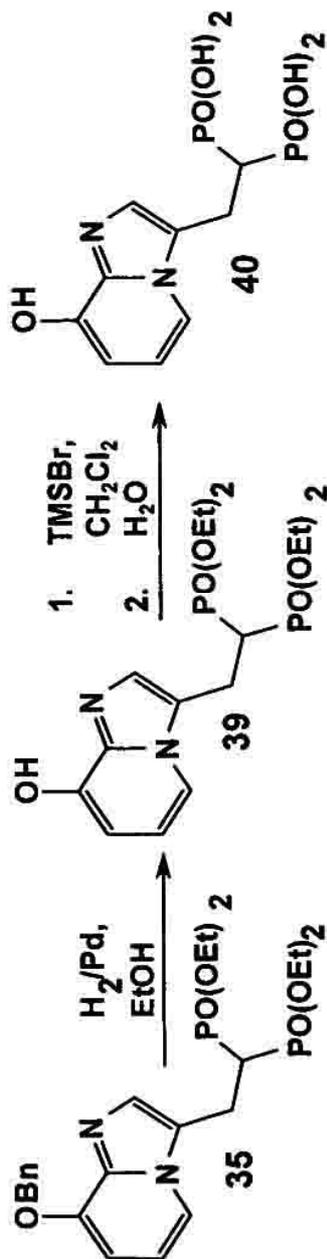
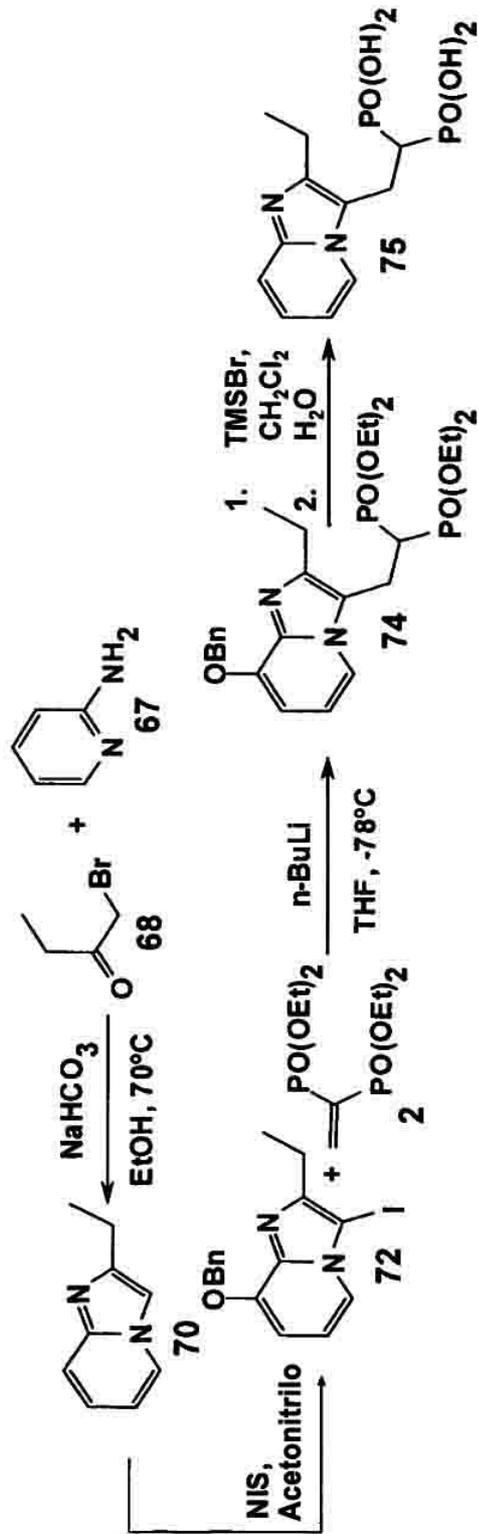
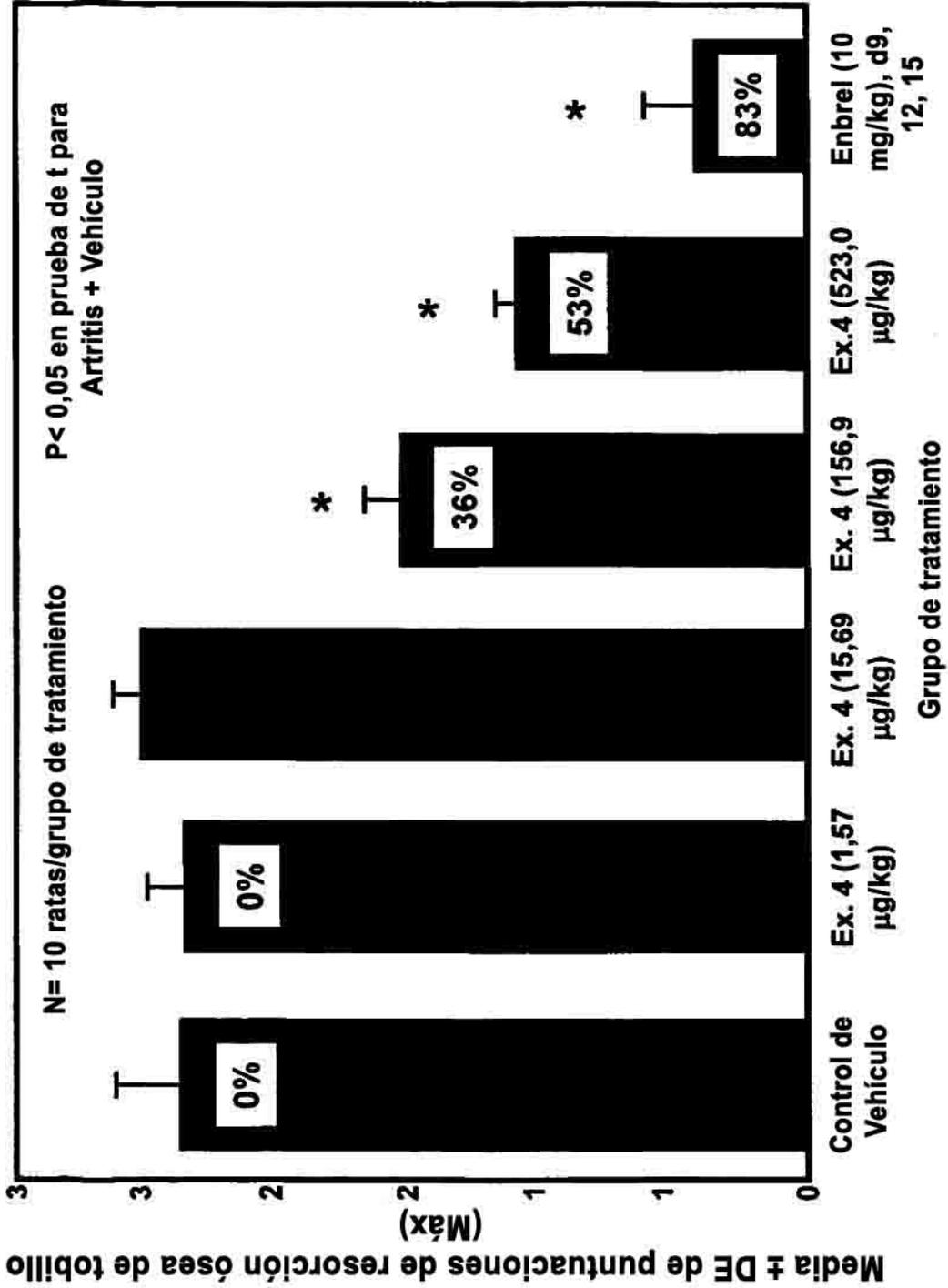


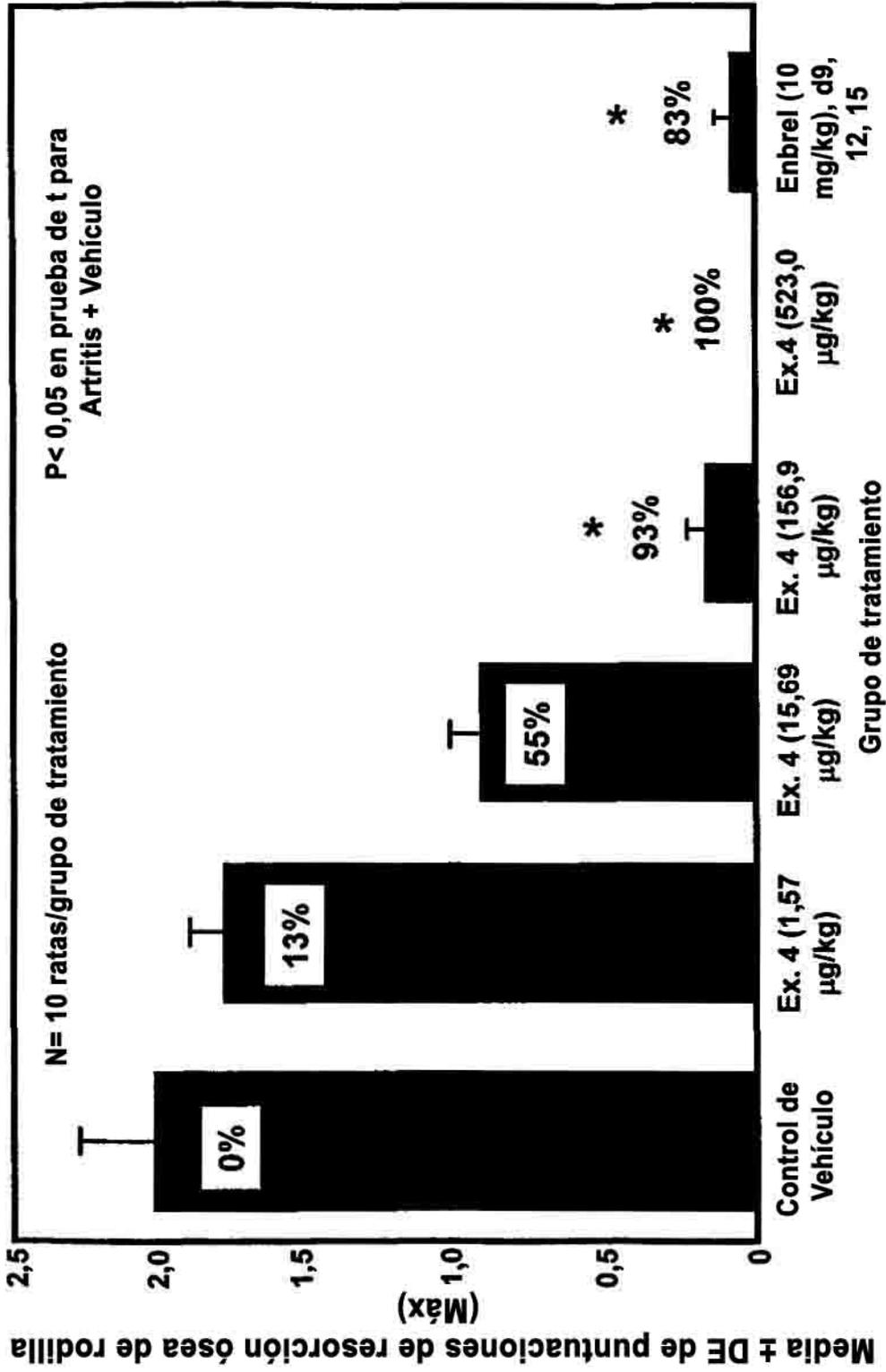
Fig. 7



**Fig. 8**



**Fig. 9**



**Fig. 10**