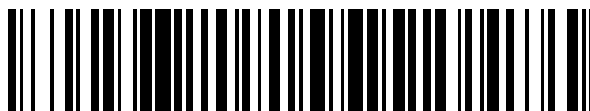


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 517 840**

51 Int. Cl.:

A61K 31/663 (2006.01)
A61P 33/00 (2006.01)
A61K 51/04 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
C07F 9/38 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)
C07F 9/40 (2006.01)
A61P 9/06 (2006.01)
A61P 15/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.08.2005 E 05791545 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.07.2014 EP 1793832**

54 Título: **Inhibidores de la geranilgeranil pirofosfato sintasa**

30 Prioridad:

25.08.2004 US 604309 P

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

04.11.2014

73 Titular/es:

**UNIVERSITY OF IOWA RESEARCH FOUNDATION (33.3%)
Oakdale Research Campus 214 Technology
Innovation Center
Iowa City, IA 52242-5000, US;
WIEMER, DAVID F. (33.3%) y
HOHL, RAYMOND J. (33.3%)**

72 Inventor/es:

**WIEMER, DAVID F. y
HOHL, RAYMOND J.**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 517 840 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

Inhibidores de la geranilgeranil pirofosfato sintasa

5 Antecedentes

El pirofosfato de farnesilo (FPP) y el pirofosfato de geranilgeranilo (GGPP) son puntos de ramificación intermedios en la ruta biosintética de los isoprenoides. Esos isoprenoides se sintetizan a través de una serie de condensaciones secuenciales de unidades de cinco carbonos catalizadas por las enzimas FPP sintasa y GGPP sintasa, respectivamente. El FPP se encuentra en el punto de ramificación entre la síntesis de esterol y de una cadena más larga no esterol. El GGPP es un precursor de la síntesis de ubiquinona y en las plantas, sirve como precursor de los carotenoides, los diterpenos y las clorofilas. FPP y GGPP también sirven como dadores de isopreno en la isoprenilación de proteínas catalizada por las enzimas farnesil proteína transferasa (FPTasa) y geranilgeranil proteína transferasa (GGPTasa) I y II (véase Reiss, Y., et al., *Cell*, 1990, 62, 81-88; Moomaw, J. F. y Casey, P. J., *J. Biol. Chem.*, 1992, 267, 17438-17443; Yokoyama, K. y Gelb, M. H., *J. Biol. Chem.*, 1993, 268, 4055-4060; y Armstrong, S. A., et al., *J. Biol. Chem.*, 1993, 268, 2221-2229). La isoprenilación de proteínas, en particular GTPasas pequeñas, sirve para asegurar la localización y función intracelular adecuadas.

Si bien se ha demostrado que la expresión de la FPP sintasa es regulada por la disponibilidad de esterol (Spear, D. H., et al., *J. Biol. Chem.*, 1992, 267, 14462-14469), la GGPP sintasa parece ser regulada de manera independiente del esterol. El gen que codifica la GGPP sintasa humana ha sido clonado y el ARNm de la GGPP sintasa se expresa ubicuamente, encontrándose los niveles más altos en el testículo (Ericsson, J., et al., *J. Lipid Res.*, 1998, 39, 1731-1739). En células de tiroides de rata, la expresión de la GGPP sintasa aumenta, coincidente con la proliferación celular, luego de la estimulación de las células con tirotropina e insulina (Fuse, M., et al., *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2004, 315, 1147-1153). Además, la GGPP sintasa se clonó primero en ratones como resultado de su identificación como uno de los genes aumentados en ratones *ob/ob*, un modelo de obesidad y resistencia a la insulina (Vicent, D., et al., *Mol. Cellular Biol.*, 2000, 20, 2158-2166). Por lo tanto las alteraciones en los niveles de GGPP parecen importantes tanto en procesos fisiológicos como fisiopatológicos y un método para manipular experimentalmente los niveles intracelulares de GGPP proporcionaría una mayor comprensión de estos procesos.

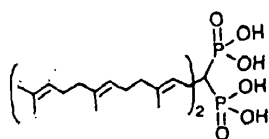
Se ha demostrado que los bisfosfonatos nitrogenados, que incluyen alendronato, pamidronato y ácido zoledrónico inhiben la FPP sintasa (van Beek, E., et al., *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1999, 264, 108-111; Keller, R. K. y Fliesler, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1999, 266, 560-563; y Bergstrom, J. D., Bostedor, R. G., et al., *Arch. Biochem. Biophys.*, 2000, 373, 231-241). Esta clase de fármacos se utiliza para inhibir la resorción ósea en varias enfermedades, como la osteoporosis, las osteopatías asociadas a tumores y la enfermedad de Paget. Los aminobisfosfonatos al reducir al mínimo el contenido de FPP y GGPP en las células, evitan la farnesilación y la geranilgeranilación de las GTPasas pequeñas (Luckman, S. P., Hughes, D. E., et al., *J. Bone Miner. Res.*, 1998, 13, 581-589; Reszka, A. A., Halasy-Nagy, et al., *J. Biol. Chem.*, 1999, 274, 34967-34973; y Benford, H. L., Frith, J. C., et al., *Mol. Pharmacol.*, 1999, 56, 131-140). Parece que la reducción al mínimo de GGPP, con la consiguiente prevención de la geranilgeranilación es el mecanismo fundamental subyacente a los efectos de los aminobisfosfonatos. Específicamente, se ha sugerido que la pérdida de actividad de las proteínas geranilgeraniladas, como cdc42, Rac y Rho en los osteoclastos, está directamente relacionada con los efectos antirresorptivos puesto que la restauración de la geranilgeranilación bloquea los efectos de los aminobisfosfonatos sobre los osteoclastos (Reszka, A. A., Halasy-Nagy, et al., *J. Biol. Chem.*, 1999, 274, 34967-34973; Fisher, J. E., Rogers, M. J., et al., *Proc. Nat. Acad. Sci. U. S. A.*, 1999, 96, 133-138; y van beek, E., Lowik, et al., *J. Bone Miner. Res.*, 1999, 14, 722-729). Los bisfosfonatos pueden tener usos terapéuticos adicionales puesto que se demostró recientemente que el alendronato inhibe la invasión de las células tanto de cáncer de próstata como de mama (Virtanen, S. S., Vaananen, H. K., et al., *Cancer Res.*, 2002, 62, 2708-2714). Por último, también se ha demostrado que varios bisfosfonatos nitrogenados inhiben el crecimiento de parásitos, como *Trypanosoma brucei*, *Leishmania donovani* y *Plasmodium falciparum* (Martin, M. B., Grimley, J. S., et al., *J. Med. Chem.*, 2001, 44, 909-916).

No se dispone en la actualidad de inhibidores de la GGPP sintasa para uso clínico. Ha habido varios informes de compuestos tanto sintéticos como naturales que inhiben la GGPP sintasa (Sagami, H., Korenaga, T., et al., *Arch. Biochem. Biophys.*, 1992, 297, 314-320; Szabo, C. M., Matsumura, Y., et al., *J. Med. Chem.*, 2002, 45, 2185-2196; y Zenitani, S., Tashiro, S., et al., *J. Antibiot. (Tokio)*, 2003, 56, 617-621). La potencia y la selectividad de estos compuestos por la GGPP sintasa frente a la FPP sintasa varía significativamente. Dados los resultados que hemos comentado antes, hay un interés considerable en el desarrollo de inhibidores específicos de la GGPP sintasa.

Se puede predecir que los inhibidores selectivos de la GGPP sintasa se podrían utilizar para las mismas aplicaciones terapéuticas que los inhibidores de la FPP sintasa como nuevos antineoplásicos, con la ventaja añadida de que afectan más específicamente a los objetivos esenciales de una etapa posterior. Es decir, mientras que los niveles de GGPP se agotarían, la síntesis de FPP no sería afectada, por lo tanto, se preservarían las rutas que utilizan FPP (por ejemplo, síntesis de esterol, síntesis de dolicol).

Los inhibidores de la GGPP sintasa también servirían como herramientas importantes que se podrían utilizar en estudios que aborden la importancia del tamaño de la reserva de intermedio del isoprenoide, el flujo a través de la vía biosintética del isoprenoide, la jerarquía entre las proteínas geranylgeraniladas y las propiedades reguladoras de los pirofosfatos de isoprenoide endógenos. Específicamente, si bien se ha demostrado que tanto FPP como GGPP regulan la expresión de varias GTPasas pequeñas (Holstein, S. A., Wohlford-Lenane, C. L. et al., J. Biol. Chem., 2002, 277, 10678-10682; Holstein, S. A., Wohlford-Lenane, C. L. y Hohl, Biochemistry, 2002, 41, 13698-13704; y Holstein, S. A., Wohlford-Lenane, C. L., et al., Biochemistry, 2003, 42, 4384-4391), la contribución relativa de las dos especies de isoprenoides todavía tiene que ser completamente determinada. Por lo tanto la disponibilidad de inhibidores de la GGPP sintasa ofrecería nuevos enfoques experimentales y mejores estrategias terapéuticas.

En Tetrahedron, vol. 51, pp. 2099-2108, 1995, se da a conocer la síntesis de análogos de ácido pirofosfónico del pirofosfato de farnesilo. Un compuesto que se muestra en esta publicación es



Mineral and Electrolyte Metabolism 5:296-303 (1981) se refiere al efecto de varios polifosfonatos en la calcificación ectópica y la resorción ósea en ratas. Uno de los compuestos probados es ácido heptadecano-9,9-difosfónico.

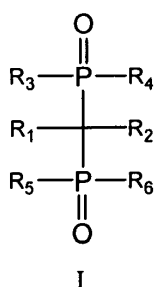
Biochemical Pharmacology vol. 57, pp. 365-373, 1999, se refiere a la inhibición por análogos del pirofosfato de farnesilo de la proliferación de células de músculo liso humano en cultivo. Los compuestos dados a conocer son inhibidores *in vitro* de la proteína:farnesil transferasa.

U.S. 4,774, 262 se refiere a la aplicación de derivados difosfónicos como grupos activos en una resina de intercambio iónico insoluble en agua.

En resumen existe actualmente la necesidad de inhibidores de la GGPP sintasa. Dichos compuestos serían útiles como herramientas químicas para determinar la importancia de GGPP en varios procesos celulares. Además, se puede prever que serán útiles 1) como agentes antiproliferativos para el tratamiento del cáncer (basándose en los inhibidores de la FPTasa), 2) para inhibir la función testicular y por lo tanto tener actividad para disminuir la fertilidad masculina (basándose en los altos niveles en los testículos) y 3) para tratar la resistencia a la insulina y la obesidad basándose en el modelo de ratón *ob/ob* de resistencia a la insulina y obesidad. También se puede prever que serán útiles en el tratamiento de una serie de enfermedades parasitarias y que tendrán una potente función inhibitoria de los osteoclastos y serán útiles en la prevención y el tratamiento de la osteoporosis.

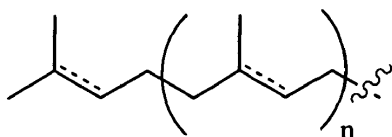
Resumen de ciertas realizaciones de la invención

La presente invención proporciona compuestos que actúan como inhibidores de la GGPP sintasa. Consecuentemente, se proporciona un compuesto de la invención que es un compuesto de fórmula I:



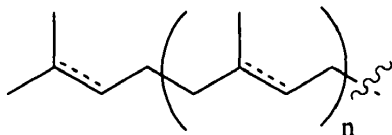
donde:

R₁ es un (C₅-C₂₀)alquilo insaturado de fórmula,



5 en el que n es 0 o 1; y cada enlace designado por ---- está presente, el cual está opcionalmente sustituido con uno o más halo, trifluorometilo, -OR_a, -P(=O)(OR_a)₂ o -NR_bR_c;

R₂ es una cadena (C₅-C₂₀)alquilo insaturada de fórmula,



10 en la que n es 0, 1, 2 o 3; y cada enlace designado por ---- está presente, el cual está opcionalmente sustituido con uno o más halo, trifluorometilo, -OR_a, -P(=O)(OR_a)₂ o -NR_bR_c;

cada R₃, R₄, R₅ y R₆ es independientemente OH o (C₁-C₆)alcoxi;

cada R_a es independientemente H, (C₁-C₆)alquilo o arilo; y

15 cada R_b y R_c es independientemente H, (C₁-C₆)alquilo o arilo; o R_b y R_c junto con el nitrógeno al cual están unidos forman un anillo pirrolidino, piperidino, morfolino o tiomorfolino;

en el que cualquier arilo está opcionalmente sustituido con uno o más (C₁-C₆)alquilo, (C₁-C₆)alcoxi, (C₁-C₆)alcanoilo, (C₁-C₆)alcanoiloxi, (C₁-C₆)alcoxycarbonilo, halo, ciano, nitro, carboxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, NR_dR_e o S(O)₂NR_dR_e, donde cada R_d y R_e es independientemente H o (C₁-C₆)alquilo;

20 donde asimétrico significa que R₁ no es igual a R₂ y arilo indica un radical fenilo o un radical carbocíclico bicíclico fusionado en la posición orto, que tiene de nueve a diez átomos en el anillo, en el cual al menos un anillo es aromático;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o sus profármacos en los que uno o más de R₃, R₄, R₅ y R₆ es pivaloiloximetiloxi, s-acil-2-tioetiloxi o un aminoácido.

25 También se proporciona un compuesto de la invención que contiene o que está unido a uno o más grupos detectables. En algunas realizaciones de la invención, al menos uno de los uno o más grupos detectables es un grupo fluorescente. En algunas realizaciones de la invención, al menos uno de los uno o más grupos detectables es un radionúclido.

30 La invención también proporciona una composición farmacéutica que contiene un compuesto de la invención y un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

35 La invención también proporciona un compuesto de la invención para usar en un método para inhibir la geranilgeranil pirofosfato sintasa, que comprende poner en contacto la geranilgeranil pirofosfato sintasa *in vitro* o *in vivo* con una cantidad inhibitoria eficaz de un compuesto de la invención.

40 La invención también proporciona un compuesto de la invención para usar en un método para tratar el cáncer que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de la invención a un animal (por ej. un mamífero como un ser humano) que necesita dicho tratamiento.

45 La invención también proporciona un compuesto de la invención para usar en un método para modular (por ej. aumentar o disminuir) la función testicular que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de la invención a un animal (por ej. un mamífero como un ser humano) que necesita dicho tratamiento.

La invención también proporciona un compuesto de la invención para usar en un método para modular (por ej., aumentar o disminuir) la fertilidad que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de la invención a un animal (por ej. un mamífero como un ser humano) que necesita dicho tratamiento.

50 La invención también proporciona un compuesto de la invención para usar en un método para tratar la resistencia a la insulina que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de la invención a un animal (por ej. un mamífero como un ser humano) que necesita dicho tratamiento.

La invención también proporciona un compuesto de la invención para usar en un método para tratar la obesidad que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de la invención a un animal (por ej. un mamífero como un ser humano) que necesita dicho tratamiento.

5 La invención también proporciona un compuesto de la invención para usar en un método para modular (por ej. aumentar o disminuir) el aumento de peso que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de la invención a un animal (por ej. un mamífero como un ser humano) que necesita dicho tratamiento.

10 La invención también proporciona un compuesto de la invención para usar en un método para modular (por ej. aumentar o disminuir) la función de los osteoclastos que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de la invención a un animal (por ej. un mamífero como un ser humano) que necesita dicho tratamiento.

15 La invención también proporciona un compuesto de la invención para usar en un método para tratar una parasitosis que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de la invención a un animal (por ej. un mamífero como un ser humano) que necesita dicho tratamiento.

20 La invención también proporciona un compuesto de la invención para usar en un método para producir un efecto antiparasitario que comprende poner en contacto un parásito *in vitro* o *in vivo* con una cantidad eficaz de un compuesto de la invención.

La invención también proporciona un compuesto de la invención para usar en diagnóstico o tratamiento médico.

25 La invención también proporciona un compuesto de la invención para usar en un método de imagenología de un tejido que incluye poner en contacto el tejido con una cantidad eficaz de un compuesto de la invención y detectar el compuesto a fin de obtener una imagen del tejido.

30 La invención también proporciona un compuesto de la invención para usar en un método para tratar la arritmia cardíaca que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de la invención a un animal (por ej. un mamífero como un ser humano) que necesita dicho tratamiento.

La invención también proporciona el uso de un compuesto de la invención para preparar un medicamento útil para tratar la arritmia cardíaca en un animal (por ej. un mamífero como un ser humano).

35 La invención también proporciona el uso de un compuesto de la invención para preparar un medicamento útil para tratar el cáncer en un animal (por ej. un mamífero como un ser humano).

La invención también proporciona el uso de un compuesto de la invención para preparar un medicamento útil para modular (por ej., aumentar o disminuir) la función testicular en un animal (por ej. un mamífero como un ser humano).

40 La invención también proporciona el uso de un compuesto de la invención para preparar un medicamento útil para modular (por ej., aumentar o disminuir) la fertilidad en un animal (por ej. un mamífero como un ser humano).

La invención también proporciona el uso de un compuesto de la invención para preparar un medicamento útil para tratar la resistencia a la insulina en un animal (por ej. un mamífero como un ser humano).

45 La invención también proporciona el uso de un compuesto de la invención para preparar un medicamento útil para tratar la obesidad en un animal (por ej. un mamífero como un ser humano).

50 La invención también proporciona el uso de un compuesto de la invención para preparar un medicamento útil para modular (por ej., aumentar o disminuir) el aumento de peso en un animal (por ej. un mamífero como un ser humano).

La invención también proporciona el uso de un compuesto de la invención para preparar un medicamento útil para modular (por ej., aumentar o disminuir) la función de los osteoclastos en un animal (por ej. un mamífero como un ser humano).

55 La invención también proporciona el uso de un compuesto de la invención para preparar un medicamento útil para tratar una parasitosis en un animal (por ej. un mamífero como un ser humano).

60 La invención también proporciona procesos y productos intermedios dados a conocer en este documento que son útiles para la preparación de compuestos de fórmula (I) o sus sales o profármacos.

Breve descripción de las figuras

opcionalmente sustituido con uno o más carboxi o $S(O)_2NR_dR_e$, donde cada R_d y R_e es independientemente H o (C₁-C₆)alquilo.

Otro valor específico para R_1 es la fórmula,

5



en la que:

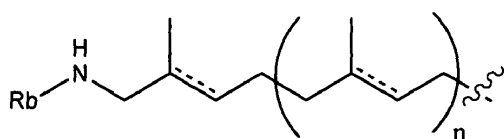
- 10 n es 0, 1, 2, o 3;
 cada enlace designado por ----- está independientemente presente o ausente; y
 R_b es fenilo o naftilo y está opcionalmente sustituido con uno o más carboxi o $S(O)_2NR_dR_e$, donde cada R_d y R_e es independientemente H o (C₁ - C₆)alquilo.

- 15 Otro valor específico para R_2 es una cadena (C₅-C₂₀)alquilo insaturada.

Otro valor específico para R_2 es una cadena (C₅-C₂₀)alquilo insaturada que está sustituida con uno o más halo, trifluorometilo, OR_a o NR_bR_c .

- 20 Otro valor específico para R_2 es una cadena (C₅-C₂₀)alquilo insaturada sustituida terminalmente con OR_a o NR_bR_c ; donde R_a es arilo; y cada R_b y R_c es independientemente H, (C₁-C₆)alquilo o arilo; donde cualquier arilo está opcionalmente sustituido con uno o más carboxi o $S(O)_2NR_dR_e$, donde cada R_d y R_e es independientemente H o (C₁-C₆)alquilo.

- 25 Otro valor específico para R_2 es la fórmula,



en la que:

- 30 n es 0, 1, 2, o 3;
 cada enlace designado por ----- está presente; y
 R_b es fenilo o naftilo y está opcionalmente sustituido con uno o más carboxi o $S(O)_2NR_dR_e$, donde cada R_d y R_e es independientemente H o (C₁ - C₆)alquilo.

- 35 Un valor específico para cada uno de R_3 , R_4 , R_5 y R_6 es OH.

Otro valor específico para cada R_3 , R_4 , R_5 y R_6 es (C₁-C₆)alcoxi;

- 40 En los casos en que los compuestos son suficientemente básicos o ácidos como para formar sales de ácido o base estables y atóxicas, la administración de los compuestos como sales puede ser apropiada. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables son sales de adición de ácido orgánico formadas con ácidos que forman un ion fisiológicamente aceptable, por ejemplo, tosilato, metanosulfonato, acetato, citrato, malonato, tartrato, succinato, benzoato, ascorbato, α -cetoglutarato y α -glicerofosfato. También se pueden formar sales inorgánicas adecuadas,
 45 que incluyen sales de clorhidrato, sulfato, nitrato, bicarbonato y carbonato.

- Las sales farmacéuticamente aceptables se pueden obtener usando procedimientos estándar bien conocidos en el área, por ejemplo, haciendo reaccionar un compuesto suficientemente básico como una amina con un ácido adecuado obteniéndose un anión fisiológicamente aceptable. También se pueden preparar sales de metales alcalinos (por ejemplo, sodio, potasio o litio) o metales alcalinotérreos (por ejemplo calcio) de ácidos carboxílicos.

- Los compuestos de fórmula I se pueden formular como composiciones farmacéuticas y administrar a un huésped mamífero, como un paciente humano, de diversas formas adaptadas a la vía de administración elegida, es decir, oral o parenteral, por vías intravenosa, intramuscular, tópica o subcutánea.

55

Por lo tanto, los compuestos de la presente se pueden administrar de forma sistémica, por ej. por vía oral, en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable como un diluyente inerte o en un portador comestible asimilable. Pueden estar encerrados en cápsulas de gelatina dura o blanda, se pueden comprimir en forma de comprimidos, o se pueden incorporar directamente con los alimentos de la dieta del paciente. Para la administración terapéutica oral, el principio activo se puede combinar con uno o más excipientes y usar en forma de comprimidos, comprimidos bucales, trociscos, cápsulas, elixires, suspensiones, jarabes, obleas y análogos, ingeribles. Dichas composiciones y preparaciones deben contener al menos el 0,1 % del principio activo. El porcentaje de las composiciones y preparaciones puede, por supuesto, variarse y puede ser convenientemente entre aproximadamente el 2 y aproximadamente el 60 % del peso de una determinada forma farmacéutica unitaria. La cantidad de principio activo en dichas composiciones terapéuticamente útiles es tal que se obtendrá un nivel de dosis eficaz.

Los comprimidos, los trociscos, las pastillas, las cápsulas y análogos también pueden contener lo siguiente: aglutinantes como goma tragacanto, de acacia, almidón de maíz o gelatina; excipientes como fosfato dicálcico; un desintegrante como almidón de maíz, almidón de patata, ácido algínico y análogos; un lubricante como estearato de magnesio; y un edulcorante como sacarosa, fructosa, lactosa o aspartamo o se puede agregar un saborizante como menta, esencia de gaulteria o saborizante de cereza. Cuando la forma farmacéutica es una cápsula, puede contener además de los materiales del tipo mencionado antes, un portador líquido como un aceite vegetal o un polietilenglicol. Otros varios materiales pueden estar presentes como recubrimientos o de lo contrario para modificar la forma física de la forma farmacéutica sólida. Por ejemplo, los comprimidos, las pastillas o las cápsulas se pueden recubrir con gelatina, cera, laca o azúcar y análogos. Un jarabe o elixir puede contener el principio activo, sacarosa o fructosa como edulcorante, metil y propilparabenos como conservantes, un colorante y un saborizante como saborizante de cereza o naranja. Por supuesto, cualquier material empleado en la preparación de una forma farmacéutica unitaria debe ser farmacéuticamente aceptable y sustancialmente atóxico en la cantidad empleada. Además, el principio activo se puede incorporar en preparaciones y dispositivos de liberación sostenida.

El principio activo también se puede administrar por vía intravenosa o intraperitoneal mediante infusión o inyección. Las soluciones del principio activo o sus sales se pueden preparar en agua, opcionalmente mezclada con un surfactante atóxico. También se pueden preparar dispersiones en glicerol, polietilenglicoles líquidos, triacetina, y sus mezclas, y en aceites. En las condiciones corrientes de almacenamiento y uso, estas preparaciones contienen un conservante para evitar la proliferación de microorganismos.

Las formas farmacéuticas adecuadas para inyección o infusión pueden incluir soluciones o dispersiones acuosas estériles o polvos estériles que contengan el principio activo, que se adaptan para la preparación extemporánea de soluciones o dispersiones estériles para inyectar o infundir, opcionalmente encapsuladas en liposomas. En todos los casos, la forma farmacéutica final debe ser estéril, líquida y estable en las condiciones de fabricación y almacenamiento. El portador líquido o vehículo puede ser un solvente o un medio de dispersión líquido, que consista, por ejemplo, en agua, etanol, un poliol (por ejemplo, glicerol, propilenglicol, polietilenglicoles líquidos y análogos), aceites vegetales, ésteres de glicerilo atóxicos, y sus mezclas. Se puede mantener la fluidez adecuada, por ejemplo, mediante formación de liposomas, manteniendo el tamaño de partícula requerido en el caso de las dispersiones o mediante el uso de surfactantes. La prevención de la acción de microorganismos se puede lograr mediante diversos antibióticos y antifúngicos, por ejemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido sórbico, timerosal y análogos. En muchos casos, será preferible incluir isotónicos, por ejemplo azúcares, tampones o cloruro de sodio. La absorción prolongada de las composiciones inyectables se puede lograr mediante el uso en las composiciones de agentes que retarden la absorción, por ejemplo, monoestearato de aluminio y gelatina.

Las soluciones inyectables estériles se preparan incorporando el principio activo en la cantidad requerida en el solvente adecuado con varios de los otros ingredientes indicados antes, según sea necesario, seguido de esterilización por filtración. En el caso de los polvos estériles para la preparación de soluciones inyectables estériles, los métodos de preparación preferidos son técnicas de secado al vacío y de liofilización, que producen un polvo del principio activo más cualquier otro ingrediente deseado que esté presente en las soluciones previamente esterilizadas por filtración.

Para la administración tópica, los compuestos de la presente se pueden aplicar en forma pura, es decir, cuando son líquidos. No obstante, generalmente será deseable administrarlos a la piel como composiciones o formulaciones, en combinación con un portador aceptable para uso dermatológico, que puede ser un sólido o un líquido.

Los portadores sólidos útiles incluyen sólidos finamente divididos como talco, arcilla, celulosa microcristalina, sílice, alúmina y análogos. Los portadores líquidos útiles incluyen agua, alcoholes o glicoles o mezclas de agua-alcohol/glicol, en los cuales se pueden disolver o dispersar los compuestos de la presente en concentraciones eficaces, opcionalmente con la ayuda de surfactantes atóxicos. Los adyuvantes como los perfumes y otros antimicrobianos se pueden agregar para optimizar las propiedades para un uso determinado. Las composiciones

líquidas resultantes se pueden aplicar desde almohadillas absorbentes, utilizar para impregnar apósitos y otros vendajes, o rociar sobre el área afectada usando pulverizadores tipo bomba o aerosol.

5 También se pueden emplear espesantes como polímeros sintéticos, ácidos grasos, sales y ésteres de ácidos grasos, alcoholes grasos, celulosas modificadas o materiales minerales modificados con portadores líquidos para formar pastas diseminables, geles, pomadas, jabones y análogos, para aplicar directamente a la piel del usuario.

10 Los ejemplos de composiciones dermatológicas útiles que se pueden emplear para administrar los compuestos de fórmula I a la piel, son conocidos en el área; por ejemplo véase, Jacquet et al. (patente de Estados Unidos N° 4,608,392), Geria (patente de Estados Unidos N° 4,992,478), Smith et al. (patente de Estados Unidos N° 4,559,157) y Wortzman (patente de Estados Unidos N° 4,820,508).

15 Las dosis útiles de los compuestos de fórmula I se pueden determinar comparando su actividad *in vitro*, y su actividad en modelos animales *in vivo*. Los métodos para la extrapolación de dosis eficaces en ratones y otros animales a humanos, son conocidos en el área; por ejemplo, véase la patente de Estados Unidos N° 4,938,949.

20 La cantidad de principio activo, o de una sal o un derivado activo de éste, necesaria para usar en el tratamiento variará no sólo con la sal particular elegida sino también con la vía de administración, la naturaleza de la afección que se está tratando y la edad y la afección del paciente, y en último término será a juicio del médico o clínico tratante.

25 La dosis deseada se puede presentar convenientemente en una dosis única o como dosis divididas administradas a intervalos apropiados, por ejemplo, como dos, tres, cuatro o más subdosis por día. Las subdosis, a su vez, se pueden dividir, por ej., en una cantidad discreta de administraciones holgadamente espaciadas, como inhalaciones múltiples desde un insuflador o por aplicación de varias gotas en el ojo.

30 Ciertas realizaciones de la presente invención proporcionan compuestos que actúan como inhibidores de la GGPP sintasa. Sin pretender que sea una limitación de la presente invención, la capacidad de los compuestos de la invención para inhibir la GGPP sintasa permitirá al experto utilizar estos compuestos para alterar ciertos procesos que son influidos por la GGPP sintasa. Por ejemplo, ciertas realizaciones de la presente invención proporcionan métodos para tratar el cáncer, modular (por ej., aumentar o disminuir) la función testicular, modular (por ej., aumentar o disminuir) la fertilidad, tratar la resistencia a la insulina, tratar la obesidad, modular (por ej., aumentar o disminuir) el aumento de peso, modular (por ej., aumentar o disminuir) la función de los osteoclastos, tratar una parasitosis, producir un efecto antiparasitario y tratar una arritmia cardíaca. Ciertas realizaciones de la presente invención también proporcionan el uso de un compuesto de la invención para preparar un medicamento útil para tratar el cáncer, modular (por ej., aumentar o disminuir) la función testicular, modular (por ej., aumentar o disminuir) la fertilidad, tratar la resistencia a la insulina, tratar la obesidad, modular (por ej., aumentar o disminuir) el aumento de peso, modular (por ej., aumentar o disminuir) la función de los osteoclastos, tratar una parasitosis y tratar una arritmia cardíaca en un animal. Los compuestos de la invención también pueden inducir ritmos cardíacos diferentes y por lo tanto los compuestos sólo deberían usarse para inducir los ritmos cardíacos diferentes, por ej., asistolia reversible, por ej., durante un procedimiento de derivación cardíaca y para preparar medicamentos útiles para el mismo. La capacidad de un compuesto de la invención para causar estos efectos puede ser evaluada por los expertos usando ensayo conocidos.

45 La invención también proporciona un compuesto detectable que es un compuesto de fórmula I que contiene o está unido a uno o más grupos detectables. Los grupos detectables incluyen, pero no exclusivamente, grupos fluorescentes y radionúclidos. Por ejemplo, un compuesto detectable que incluye un grupo fluorescente se ejemplifica en el ejemplo 7. Dichos compuestos son útiles, por ej., como sondas, por ej., para identificar tejidos que contienen geranilgeranil pirofosfato sintasa y para dilucidar la función de la geranilgeranil pirofosfato sintasa. La invención también proporciona tejido que contiene un compuesto de la invención unido a la geranilgeranil pirofosfato sintasa.

55 En una realización, el grupo detectable no es un anillo aromático de seis miembros que contenga uno o más átomos de nitrógeno.

60 Los compuestos detectables de la invención, por ej., compuestos radiomarcados de fórmula I, son útiles como agentes de imagenología para obtener imágenes de células y tejidos que contienen geranilgeranil pirofosfato sintasa. En consecuencia, la invención también proporciona compuestos de fórmula I que contienen o que están unidos a uno o más radionúclidos detectables (por ej., uno o más radionúclidos metálicos y/o uno o más radionúclidos no metálicos). Por ejemplo, un radionúclido detectable se puede incorporar en un compuesto reemplazando un átomo del compuesto de fórmula I con un radionúclido (por ej., un radionúclido no metálico). Alternativamente, un compuesto radiomarcado de la invención se puede preparar uniendo un compuesto de fórmula I a un grupo quelante que incluye un radionúclido detectable (por ej., un radionúclido metálico). Los métodos para

preparar dichos compuestos detectables son conocidos por los expertos. Dichos compuestos pueden ser útiles para obtener imágenes de tejidos *in vivo* o *in vitro* con actividad de geranilgeranil pirofosfato sintasa.

5 Según se usa en este documento, un "grupo quelante" es un grupo que incluye un grupo detectable, por ej., un radionúclido (por ej., un radioisótopo metálico). Se puede emplear cualquier grupo quelante adecuado. Se dan a conocer grupos quelantes adecuados, por ej., en Poster Sessions, Proceedings of the 46th Annual Meeting, J. Nuc.Med., p. 316, N° 1386; Scientific Papers, Proceedings of the 46th Annual Meeting, J. Nuc.Med., p. 123, N° 499; Scientific Papers, Proceedings of the 46th Annual Meeting, J. Nuc.Med., p. 102, N° 413; Scientific Papers, Proceedings of the 46th Annual Meeting, J. Nuc.Med., p. 102, N° 414; Scientific Papers, Proceedings of the 46th Annual Meeting, J. Nuc.Med., p. 103, N° 415; Poster Sessions, Proceedings of the 46th Annual Meeting, J. Nuc.Med., p. 318, N° 1396; Poster Sessions, Proceedings of the 46th Annual Meeting, J. Nuc.Med., p. 319, N° 1398; M. Moi et al., J. Amer. Chem., Soc., 49, 2639 (1989); S. V. Deshpande et al., J. Nucl. Med., 31, 473 (1990); G. Kuser et al., Bioconj. Chem., 1, 345 (1990); C. J. Broan et al., J. C. S. Chem. Comm., 23, 1739 (1990); C. J. Anderson et al., J. Nucl. Med. 36, 850 (1995); patente de Estados Unidos N° 5,739,313; y patente de Estados Unidos N° 6,004,533.

20 Según se usa en este documento, un "radionúclido detectable" es cualquier radionúclido adecuado (es decir, un radioisótopo) útil en un procedimiento de imagenología, por ej., un procedimiento de diagnóstico, *in vivo* o *in vitro*. Los radionúclidos detectables adecuados incluyen radionúclidos metálicos (es decir, radioisótopos metálicos) y radionúclidos no metálicos (es decir, radioisótopos no metálicos).

25 Los radionúclidos metálicos adecuados (es decir, radioisótopos metálicos o iones metálicos paramagnéticos) incluyen Antimonio-124, Antimonio-125, Arsénico-74, Bario-103, Bario-140, Berilio-7, Bismuto-206, Bismuto-207, Cadmio-109, Cadmio-115m, Calcio-45, Cerio-139, Cerio-141, Cerio-144, Cesio-137, Cromo-51, Cobalto-55, Cobalto-56, Cobalto-57, Cobalto-58, Cobalto-60, Cobalto-64, Cobre-67, Erblio-169, Europio-152, Galio-64, Galio-68, Gadolinio-153, Gadolinio-157, Oro-195, Oro-199, Hafnio-175, Hafnio-175-181, Holmio-166, Indio-110, Indio-111, Iridio-192, Hierro-55, Hierro-59, Kriptón-85, Plomo-210, Manganeso-54, Mercurio-197, Mercurio-203, Molibdeno-99, Neodimio-147, Neptunio-237, Níquel-63, Niobio-95, Osmio-185+191, Paladio-103, Platino-195m, Praseodimio-143, Promecio-147, Protactinio-233, Radio-226, Renio-186, Renio-188, Rubidio-86, Rutenio-103, Rutenio-106, Escandio-44, Escandio-46, Selenio-75, Plata-110m, Plata-111, Sodio-22, Estroncio-85, Estroncio-89, Estroncio-90, Azufre-35, Tantalio-182, Tecnecio-99m, Telurio-125, Telurio-132, Talio-204, Torio-228, Torio-232, Talio-170, Estaño-113, Estaño-114, Estaño-117m, Titanio-44, Tungsteno-185, Vanadio-48, Vanadio-49, Iterbio-169, Itrio-86, Itrio-88, Itrio-90, Itrio-91, Zinc-65 y Circonio-95.

35 En algunas realizaciones de la invención, el grupo quelante puede incluir más de un radioisótopo metálico. En algunas realizaciones, el grupo quelante detectable puede incluir entre 2 y aproximadamente 10, 2 y aproximadamente 8, 2 y aproximadamente 6 o 2 y aproximadamente 4, radioisótopos metálicos.

40 El radionúclido no metálico puede ser un átomo paramagnético no metálico (por ej., Flúor-19); o un radionúclido emisor de positrones no metálico (por ej., Carbono-11, Flúor-18, Yodo-123 o Bromo-76). En algunas realizaciones de la invención, el radionúclido no metálico es Fósforo-32.

45 En algunas realizaciones de la invención, los compuestos de la presente invención pueden incluir más de un radioisótopo no metálico. En algunas realizaciones, los compuestos de la presente invención pueden incluir entre 2 y aproximadamente 10, 2 y aproximadamente 8, 2 y aproximadamente 6 o 2 y aproximadamente 4, radioisótopos no metálicos.

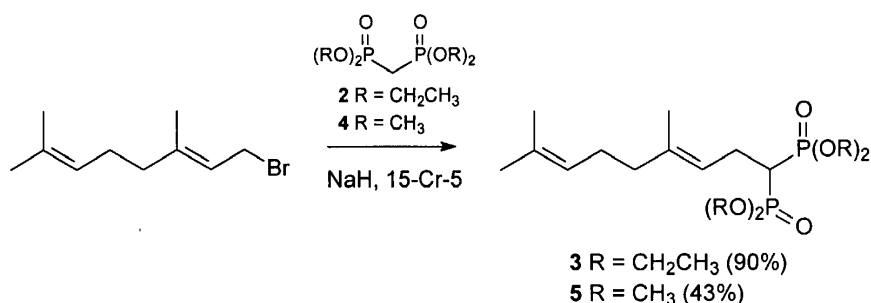
50 La capacidad de un compuesto de la invención para actuar como un inhibidor de la geranilgeranil pirofosfato sintasa se puede determinar usando modelos farmacológicos conocidos en el área, por ejemplo véase Holstein, S. A., et al., Biochemistry 2003, 42, 4384-4391; y Ericsson et al, J. Biological Chemistry, 1993, 268, 832-838. La capacidad de un compuesto para inhibir la FPP sintasa, la FPTasa y la GGPTasa también se puede determinar utilizando modelos farmacológicos muy conocidos en el área. La selectividad de un compuesto como inhibidor de la geranilgeranil pirofosfato sintasa se puede evaluar comparando su actividad inhibitoria frente a esta enzima con su actividad frente a otra enzima. En una realización de la invención, el compuesto de la invención es al menos 2 veces más selectivo para inhibir la geranilgeranil pirofosfato sintasa en comparación con la farnesil pirofosfato sintasa. En otra realización el compuesto es al menos 10 veces más selectivo para inhibir la geranilgeranil pirofosfato sintasa en comparación con la farnesil pirofosfato sintasa. En otra realización el compuesto es al menos aproximadamente 100 veces más selectivo para inhibir la geranilgeranil pirofosfato sintasa en comparación con la farnesil pirofosfato sintasa. En otra realización de la invención, el compuesto de la invención es al menos 2 veces más selectivo para inhibir la geranilgeranil pirofosfato sintasa en comparación con la FPTasa o la GGPTasa. En otra realización el compuesto es al menos 10 veces más selectivo para inhibir la geranilgeranil pirofosfato sintasa en comparación con la FPTasa o la GGPTasa. En otra realización el compuesto es al menos aproximadamente 100 veces más selectivo para inhibir la geranilgeranil pirofosfato sintasa en comparación con la FPTasa o la GGPTasa.

Los compuestos (12 y 13) se probaron frente a la GGPP sintasa, la FPP sintasa, la FPTasa y la GGPTasa de mamífero. Los datos enzimáticos indican que estos compuestos inhiben selectivamente a la GGPP sintasa. En un rango de 1 a 10 nanomolar que inhibe la GGPP sintasa en un 50 % no hay inhibición de la FPP sintasa, la FPTasa o la GGPTasa. Estas otras enzimas no son inhibidas a concentraciones tan altas como 50 micromolar.

También se probaron las actividades de los compuestos frente a células humanas de leucemia (K562), de cáncer de mama (MCF-7) y de mieloma (RPMI-8226), y fibroblastos murinos (NIH 3T3) y células de médula ósea murina (32D). En todas estas líneas celulares los compuestos tienen actividades similares para reducir los niveles de GGPP, pero no de FPP. Las concentraciones de los compuestos que producen los efectos en células intactas están en el rango micromolar. La reducción al mínimo de GGPP aumenta marcadamente los niveles de Rap1a sin modificar, un oncogén anti-RAS que interfiere con la transducción de la señal mediada por RAS. También existen pruebas de que estos compuestos disminuyen la fosforilación de stat en células 32D estimuladas por eritropoyetina.

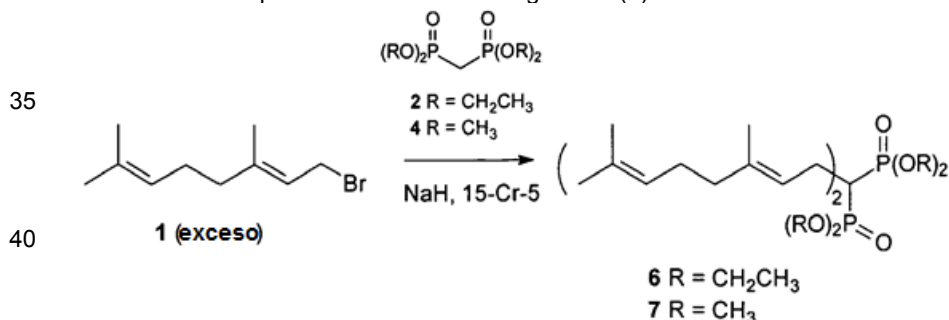
15 Procedimientos experimentales generales

Los compuestos representativos de la invención se pueden preparar en general como se ilustra en los esquemas 1 a 6 siguientes, mediante variaciones de procedimientos bibliográficos para la alquilación de ésteres bisfosfonato de metileno (por ejemplo, véase Ebetino, F. H., et al., *Heterocycles*, 1990, 30, 855-862). Como se muestra en el esquema 1, cuando se permitió que reaccionara un equivalente de bromuro de geranilo (1) con metileno-bisfosfonato de tetraetilo comercial (2) el geranilbisfosfonato de monoalquilo (3) se pudo obtener en buena cantidad (véase Holstein, S. A., et al., *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 1998, 6, 687-694). Cuando el metileno-bisfosfonato de tetrametilo (4) se usó en condiciones de reacción similares, el éster tetrametilico correspondiente (5) se obtuvo en menor cantidad. La menor cantidad se debió, al menos en parte, a la formación de un subproducto en el que el éster metílico fue reemplazado por un grupo geranilo.



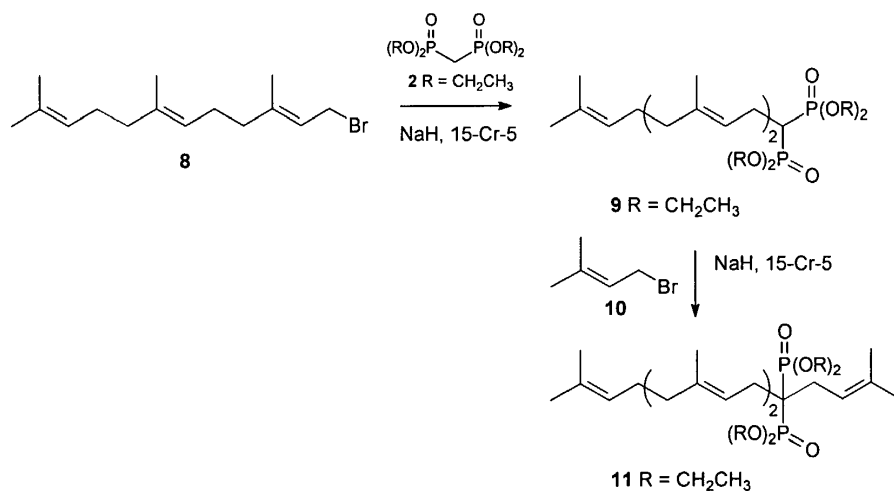
Esquema 1. Síntesis de bisfosfonatos de monoalquilo isoprenoides a partir de bromuro de geranilo.

30 Para favorecer la formación de bisfosfonatos de dialquilo simétricos, el agente alquilante se usó en exceso como se muestra en el esquema 2 con bromuro de geranilo (2).



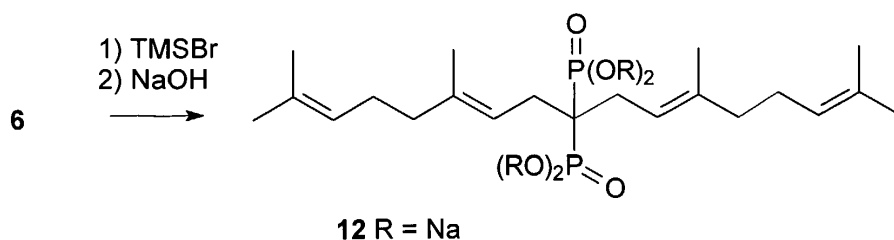
Esquema 2. Síntesis de bisfosfonatos de dialquilo isoprenoides a partir de bromuro de geranilo.

45 Para preparar compuestos de dialquilo asimétricos, se preparó primero un bisfosfonato de monoalquilo y después se trató con base y un segundo agente alquilante. De esta manera por ejemplo (Esquema 3), se dejó reaccionar el bromuro de farnesilo (8) con el bisfosfonato (2) para obtener el compuesto (9), y después de la purificación el compuesto (9) se trató con una base y bromuro de isopropenilo (10) para obtener el bisfosfonato de dialquilo asimétrico (11).



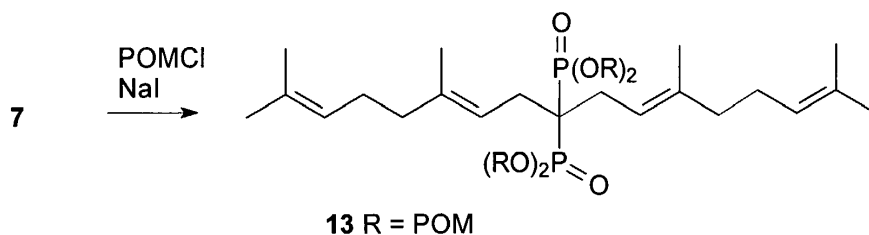
Esquema 3. Síntesis de un bisfosfonato de dialquilo asimétrico a partir de bromuro de farnesilo.

- 5 Para obtener sales para bioensayo, los fosfonatos de monoalquilo simétrico o de dialquilo asimétrico se trataron con bromuro de trimetilsililo y una base, mediante variaciones menores del procedimiento de McKenna (McKenna, C. E., et al., Tetrahedron Lett., 1977, 18, 155-158). Por ejemplo como se muestra en el esquema 4, el tratamiento del compuesto (6) en esas condiciones dio la sal de tetrasodio (12).



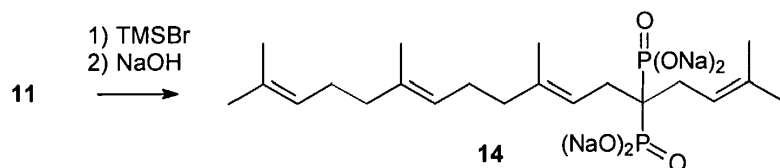
- 10 Esquema 4. Síntesis de la sal tetrasódica de un bisfosfonato de dialquilo.

- 15 Para obtener profármacos derivados de bisfosfonatos (por ej., ésteres) que se esperaba que se escindieran después de la absorción celular, se trataron ésteres tetrametílicos de los bisfosfonatos con yoduro de sodio y cloruro de pivaloiloximetilo (POM-Cl), mediante variaciones menores del procedimiento de Vepsäläinen (Vepsäläinen, J. J. Tetrahedron Lett., 1999, 40, 8491-8493). Por ejemplo, como se muestra en el esquema 5, la reacción del éster de tetrametilo (7) con POM-Cl en esas condiciones dio el éster de tetra POM (13).



- 20 Esquema 5. Síntesis de un bisfosfonato de dialquilo como el éster tetra POM.

Los derivados de los bisfosfonatos de dialquilo asimétricos se pudieron obtener mediante reacciones paralelas. Así, por ejemplo el tratamiento del éster tetraetílico (11) con TMSBr y una base dio la sal sódica (14) (Esquema 6).

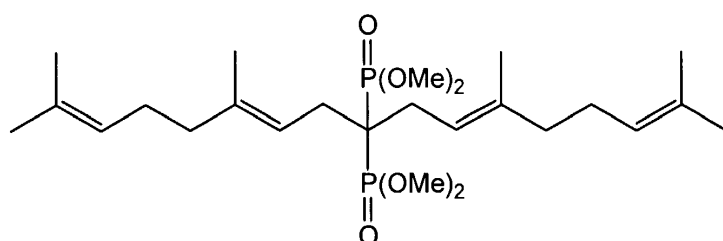


Esquema 6. Síntesis de la sal tetrasódica de un bisfosfonato de dialquilo asimétrico.

5 La invención se ilustrará a continuación mediante los ejemplos siguientes no limitantes.

Ejemplos

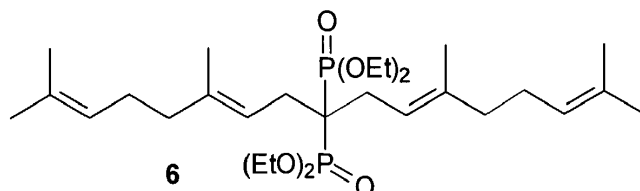
10 Ejemplo 1. Síntesis de (*E*)-1,1-bis(4,8-dimetil-nona-3,7-dienil)-1,1-bisfosfonato de tetrametilo (7).



15 A una suspensión en agitación de NaH (0.37 g, 9.35 mmol, lavada con hexanos (3 x 20 mL) y secada al vacío) en THF (10 mL), se le agregó 15-corona-5 (0.17 mL, 0.84 mmol) con una jeringa a 0 °C en el transcurso de 15 minutos. Se agregó metilenobisfosfonato de tetrametilo (2.04 mL, 8.78 mmol) como un líquido puro a la suspensión de NaH en el transcurso de 10 minutos, y la mezcla de reacción se dejó en agitación durante 30 minutos. Se agregó gota a gota bromuro de geranilo (1.8 mL, 9.45 mmol) como un líquido puro y la solución resultante se agitó durante 2 h, y después se filtró a través de Celite y se concentró al vacío. El aceite amarillo resultante se purificó mediante cromatografía por desorción súbita (gradiente, 0-5 % de metanol en Et₂O) para obtener el compuesto (7). 0.65 g, 15 %; ¹H NMR δ 5.37 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 5.11 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 3.80 (d, *J* = 10.8 Hz, 12H), 2.62 (td, *J* = 15.9, 7.0 Hz, 4H), 2.11-2.02 (m, 8H), 1.67 (s, 6H), 1.62 (s, 6H), 1.60 (s, 6H); ¹³C NMR δ 127.4 (2C), 131.1 (2C), 124.2 (2C), 118.8 (t, *J* = 7.4 Hz, 2C), 53.1-53.0 (m, 4C), 46.3 (t, *J* = 131.4 Hz), 39.9 (2C), 28.9 (t, *J* = 4.4 Hz, 2C), 26.5 (2C), 25.5 (2C), 17.5 (2C), 16.1 (2C); ³¹P NMR +28.8 ppm. Anal. Calc. para C₂₅H₄₆O₆P₂• 0.5 H₂O: C, 58.47; H, 9.22. Encontrado: C, 58.52; H, 9.18.

20 El compuesto (5) (*E*)-4,8-dimetil-nona-3,7-dienil-1,1-bisfosfonato de tetrametilo también se aisló de la mezcla de reacción. (1.43 g, 45 %): ¹H NMR δ 5.27 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 5.09 (t, *J* = 6.7 Hz, 1H), 3.83 (d, *J* = 1.7 Hz, 6H), 3.79 (d, *J* = 1.7 Hz, 6H), 2.64 (tt, *J* = 17.2, 7.0 Hz, 2H), 2.38 (tt, *J* = 24.0, 5.7 Hz, 1H), 2.16-1.16 (m, 4H), 1.68 (s, 3H), 1.65 (s, 3H), 1.60 (s, 3H); ¹³C NMR δ 137.1, 131.2, 123.9, 121.2 (t, *J* = 7.2 Hz), 53.1-52.9 (m, 4C), 39.5, 36.5 (t, *J* = 133.1 Hz), 26.4, 25.5, 23.8 (t, *J* = 5.0 Hz), 17.5, 15.9; ³¹P NMR +25.7 ppm. Anal. Calc. para C₁₅H₃₀O₆P₂: C, 48.91; H, 8.21. Encontrado: C, 48.74; H, 8.31.

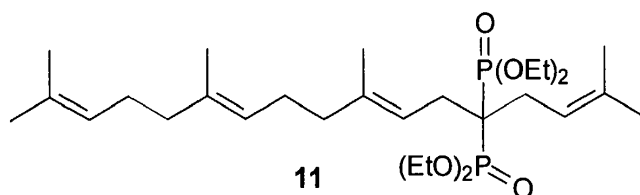
35 Ejemplo 2. Síntesis de 4,8-dimetil-3,7-nonadienil-1,1-bisfosfonato de tetraetilo (6).



40 A una suspensión en agitación de NaH (349 mg, 10.2 mmol, lavada con hexanos (3 x 20 mL) y secada al vacío) en THF (10 mL), se le agregó 15-corona-5 (0.17 mL, 0.84 mmol) con una jeringa a 0 °C en el transcurso de 15 minutos. Se agregó metilenobisfosfonato de tetraetilo (1.01 mL, 4.0 mmol) como un líquido puro a la suspensión de NaH en el transcurso de 10 minutos, y la mezcla de reacción se dejó en agitación durante 30 minutos. Se le agregó bromuro de geranilo (2.34 mL, 10.0 mmol) como un líquido puro a 0 °C, la solución resultante se agitó durante 1 h, y después se detuvo por adición de NH₄Cl (20 mL) y agua (10 mL). La mezcla de reacción se extrajo con éter, se secó (MgSO₄),

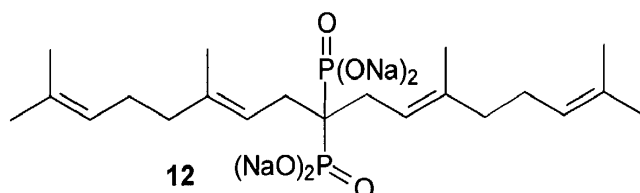
se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El aceite amarillo resultante se purificó mediante cromatografía por desorción súbita (gradiente, 5-10 % metanol en Et₂O) produciendo un aceite amarillo pálido (1.89 g, 85 %): ¹H NMR (CDCl₃) δ 5.43 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 5.11 (tt, *J* = 6.8, 1.4 Hz, 2H), 4.17 (p, *J* = 7.7 Hz, 8H), 2.63 (dt, *J* = 16.0, 7.1 Hz, 4H), 2.09-2.00 (m, 8H), 1.67 (s, 6H), 1.62 (s, 6H), 1.59 (s, 6H), 1.32 (t, *J* = 7.1 Hz, 12H); ¹³C NMR δ 137.1 (2C), 131.4 (2C), 124.5 (2C), 119.5 (t, *J* = 7.3 Hz, 2C), 62.6-62.4 (m, 4C), 46.1 (t, *J* = 131.1 Hz), 40.3 (2C), 29.3 (t, *J* = 4.4 Hz, 2C), 26.8 (2C), 25.8 (2C), 17.8 (2C), 16.7-16.6 (m, 4C), 16.4 (2C); ³¹P NMR +26.7 ppm. Anal. Calc. para C₂₉H₅₄P₂O₆• 0.5 H₂O: C, 61.14; H, 9.73. Encontrado: C, 61.23; H, 9.70.

10 Ejemplo 3. Síntesis de (2*E*,6*E*)-1-(3-metil-but-2-enil)-3,7,11-trimetil-dodeca-2,6,10-trienil-1,1-bisfosfonato de tetraetilo (11).



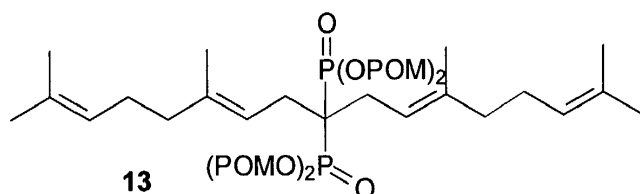
15 A una solución en agitación de bisfosfonato de farnesilo 9 (507 mg, 0.95 mmol, véase Holstein, S. A., et al., Bioorganic & Medicinal Chemistry, 1998, 6, 687-694) se le agregó 15-Cr-5 (0.02 mL, 0.1 mmol) y NaH (66 mg, 1.65 mmol) como un líquido puro y un sólido, respectivamente. Después de 1 hora, se le agregó bromuro de prenilo como un líquido puro y la mezcla de reacción se dejó en agitación durante 20 minutos. La mezcla de reacción se detuvo por adición de NH₄Cl (sat) y se extrajo en éter. Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío para producir un aceite amarillo. El aceite se purificó mediante cromatografía por desorción súbita (1 % de metanol en éter) para obtener un aceite amarillo 11 (429 mg, 81 %): ¹H NMR δ 5.46-5.37 (m, 2H), 5.15-5.07 (m, 2H), 4.17 (p, *J* = 7.4 Hz, 8H), 2.70-2.55 (m, 4H), 2.08-1.94 (m, 8H), 1.71 (s, 3H), 1.68 (s, 3H), 1.62 (s, 6H), 1.60 (s, 6H), 1.32 (t, *J* = 7.1 Hz, 12H); ¹³C NMR δ 137.1, 135.0, 133.2, 131.2, 124.4, 124.3, 119.7 (t, *J* = 7.2 Hz), 119.3 (t, *J* = 7.3 Hz), 62.5-62.2 (m, 4C), 46.0 (t, *J* = 131.3 Hz), 40.2, 39.8, 30.4, 29.3 (t, *J* = 4.5 Hz), 29.2 (t, *J* = 4.5 Hz), 26.8, 26.7, 26.1, 25.7, 17.9, 17.7, 16.5 (t, *J* = 3.1 Hz, 4C), 16.3, 16.0; ³¹P NMR +26.4 ppm. Anal. Calc. para C₂₉H₅₄O₆P₂: C, 62.12; H, 9.71. Encontrado: C, 62.33; H, 9.81.

30 Ejemplo 4. Síntesis de sal tetrasódica del ácido 1-(3,7-dimetil-octa-2,6-dienil)-4,8-dimetil-nona-3,7-dienil-1,1-bisfosfónico (12).



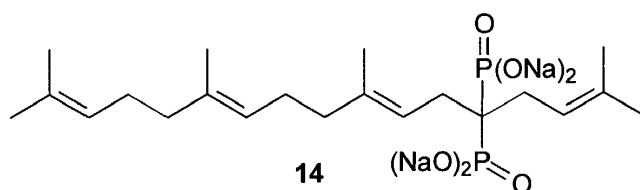
35 El compuesto 6 se trató con bromuro de trimetilsililo y base (NaOH) para dar el compuesto 12 (160 mg, 79 %): ¹H NMR (CD₃OD) δ 5.80 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 5.13 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.69 (dt, *J* = 14.8, 6.9 Hz, 4H), 2.10-1.99 (m, 8H), 1.67 (s, 6H), 1.61 (brs, 12H); ¹³C NMR δ 135.5 (2C), 131.7 (2C), 126.1 (2C), 124.2-124.1 (t, *J*_{CP} = 7.8 Hz, 2C), 46.9-43.9 (t, *J*_{CP} = 110.9 Hz), 41.6 (2C), 29.7 (t, *J* = 7.8 Hz, 2C), 28.3 (2C), 26.0 (2C), 17.9 (2C), 16.5 (2C); ³¹P NMR +24.3 ppm; HRMS (ES) *m/z*: calc. para (M - H)⁻ C₂₁H₃₇P₂O₆, 447.2065; encontrado, 447.2066.

40 Ejemplo 5. Síntesis de (*E*)-1,1-bis(4,8-dimetil-nona-3,7-dienil)-1,1-bisfosfonato de tetrapivaloiloximetilo (13).



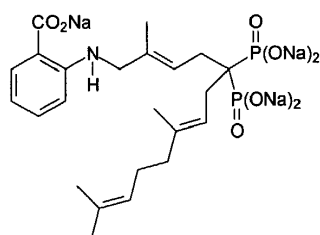
A una suspensión en agitación de bisfosfonato 7 (306 mg, 0.61 mmol) en acetonitrilo (10 mL) se le agregó NaI (376.2 mg, 2.46 mmol) y POMCl (0.45 mL, 3.09 mmol) como un sólido puro y un líquido, respectivamente, a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 18 horas y después se detuvo por adición de éter (25 mL) y agua (10 mL). Esta mezcla se extrajo en éter, se secó (MgSO₄) y se concentró al vacío. El aceite resultante se purificó mediante cromatografía por desorción súbita (40 % de hexano en éter) para obtener un aceite amarillo 13 (99.0 mg, 18 %): ¹H NMR δ 5.75-5.65 (m, 8H), 5.31 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 5.08 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.62 (td, *J* = 16.7, 7.2 Hz, 4H), 2.10-1.95 (m, 8H), 1.67 (s, 6H), 1.61 (s, 6H), 1.59 (s, 6H), 1.23 (s, 36H); ¹³C NMR δ 176.9 (4C), 139.0 (2C), 131.6 (2C), 124.4 (2C), 117.9 (t, *J* = 7.6 Hz, 2C), 82.4 (t, *J* = 2.8 Hz, 4C), 46.6 (t, *J* = 131.4 Hz), 40.3 (2C), 38.9 (4C), 28.7 (t, *J* =, 2C), 27.1 (12C), 26.8 (2C), 25.9 (2C), 17.9 (2C), 16.4 (2C); ³¹P NMR +25.0 ppm. Anal. Calc. para C₄₅H₇₈O₁₄P₂: C, 59.72; H, 8.69. Encontrado: C, 59.72; H, 8.71.

Ejemplo 6. Síntesis de (2*E*,6*E*)-1-(3-metil-but-2-enil)-3,7,11-trimetil-dodeca-2,6,10-trieno-1,1-bisfosfonato (14).



El compuesto 11 se trató con bromuro de trimetilsililo y base (NaOH) para proporcionar el compuesto 14 (156 mg, 81 %): ¹H NMR (CD₃OD) δ 5.93-5.80 (m, 2H), 5.15-5.08 (m, 2H), 2.63-2.42 (m, 4H), 2.15-1.91 (m, 8H), 1.70 (s, 3H), 1.68 (s, 3H), 1.61 (s, 12H); ¹³C NMR δ 135.3, 134.3, 132.1, 129.8, 126.9-126.6 (m), 126.5, 125.7, 41.9, 41.1 (2C), 32.0-31.7 (m), 28.6, 28.0 (2C), 26.5, 26.0 (2C), 18.5, 17.9, 16.4, 16.2; ³¹P NMR +26.9 ppm; HRMS (ESI ion neg.) *m/z*: calc. para (M-H)⁻ C₂₁H₃₇O₆P₂, 447.2065; encontrado, 447.2052.

Ejemplo 7. Síntesis de un ejemplo de un compuesto fluorescente (15).



A una solución del amino bisfosfonato del paso d siguiente (86 mg, 0.13 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro a 0 °C se le agregó 2,4,6-colidina (0.18 mL, 1.3 mmol) y TMSBr (0.17 mL, 1.3 mmol), y se permitió que la mezcla de reacción alcanzara la temperatura ambiente durante un período de 18 horas. Después se agregó tolueno a la mezcla de reacción y se eliminaron los volátiles al vacío para obtener un sólido blanco. El sólido se disolvió en NaOH acuoso (7 mL, 1 N) a temperatura ambiente, se agitó durante 2 días y después la mezcla de reacción se vertió en acetona. La capa bifásica se almacenó a 4 °C durante 4 días y después se filtró para obtener el compuesto 15 como un sólido blanco: ³¹P NMR (D₂O) δ 25.3.

El compuesto intermedio amino bisfosfonato utilizado para preparar el compuesto 15 se preparó de la manera siguiente.

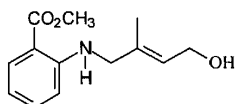
a. 2-(N-2-metil-4-tert-butilsililoxi-2-butenil)amino benzoato de metilo.

A una solución de 2-metil-4-tert-butilsililoxi-2-butenal (0.80 g, 3.7 mmol) y antranilato de metilo (0.54 mL, 4.1 mmol) en dicloroetano anhidro se le agregaron tamices moleculares (4Å) y ácido acético glacial (0.26 mL, 4.5 mmol). La mezcla resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 5 minutos y después se le agregó triacetoxi borohidruro de sodio (1.2 g, 5.2 mmol). Después la reacción se agitó durante 3.5 horas a temperatura ambiente, se le agregó gota a gota NaHCO₃ saturado a 0 °C. La capa acuosa se extrajo con éter y el extracto orgánico combinado se secó (MgSO₄) y después se filtró. El filtrado se concentró y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía por desorción súbita (99:1 hexanos:EtOAc) para dar 2-(N-2-metil-4-tert-butilsililoxi-2-butenil)amino benzoato de metilo (0.88 g, 68 %) como un aceite amarillo: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.92-7.89 (m, 2H), 7.35-7.27 (m, 1H), 6.66-6.56 (m, 2H), 5.62-5.57 (m, 1H), 4.26-4.24 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.78 (d, *J* = 4.5 Hz, 2H), 1.70 (s,

3H), 0.90 (s, 9H), 0.06 (s, 6H); ^{13}C NMR (75 MHz) δ 169.3, 151.4, 134.7, 133.3, 131.7, 126.1, 114.8, 111.9, 110.2, 60.2, 51.6, 50.4, 26.2 (3C), 18.6, 14.9, -4.9 (2C).

b. 2-(N-2-metil-4-hidroxi-2-butenil)amino benzoato de metilo.

5



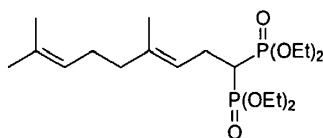
A una solución de 2-(N-2-metil-4-tert-butilililoxi-2-butenil)amino benzoato de metilo (0.84 g, 2.4 mmol) en THF a 0 °C se le agregó TBAF (4.8 mL, 1 M en THF) y se permitió que la mezcla de reacción alcanzara la temperatura ambiente durante un período de 1.75 horas. La reacción se detuvo por adición de NH_4Cl saturado y se extrajo con éter. El extracto orgánico combinado se secó sobre (MgSO_4) y después se filtró. El filtrado se concentró y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía por desorción súbita (80:20 hexanos:EtOAc) para dar 2-(N-2-metil-4-hidroxi-2-butenil)amino benzoato de metilo (0.51 g, 90 %) como un aceite amarillo: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.91-7.89 (m, 2H), 7.34-7.26 (m, 1H), 6.62-6.59 (m, 2H), 5.68-5.63 (m, 1H), 4.20 (d, $J=6.6$ Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.79 (d, $J=5.7$ Hz, 2H), 1.73 (s, 3H), 1.41 (br s, 1H); ^{13}C NMR (75 MHz) δ 169.3, 151.3, 135.6, 134.7, 131.8, 124.5, 114.9, 111.7, 110.2, 59.3, 51.7, 50.1, 14.9.

10

15

c. 4,8-Dimetil-3,7-nonadienil-1,1-bisfosfonato de tetraetilo

20



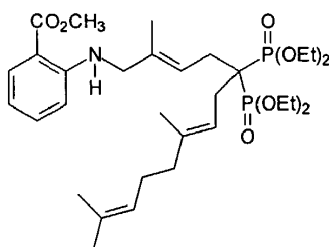
A una suspensión de NaH (0.17 g, 4.2 mmol) en THF anhidro a 0 °C se le agregó 15-corona-5 (15C5) (0.08 mL, 0.4 mmol) seguido de metilenobisfosfonato de tetraetilo (1.2 g, 4.2 mmol). Después la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos y se le agregó mediante cánula bromuro de geranilo (1.0 g, 4.6 mmol) en THF. Se permitió que la mezcla de reacción alcanzara la temperatura ambiente en el transcurso de 5 horas, y después se le agregó agua. La capa acuosa se extrajo con éter y la capa orgánica combinada se secó (MgSO_4) y se filtró. El filtrado se concentró y el aceite resultante se purificó mediante cromatografía por desorción súbita (4 % de MeOH en éter) para dar el bisfosfonato deseado (0.91 g, 23 %) como un aceite amarillo. Ambos espectros ^1H y ^{31}P NMR están de acuerdo con los datos bibliográficos. Este compuesto también se pueden preparar como se ilustra antes para el compuesto 3.

25

30

d. Compuesto 15

35



Se disolvió N-clorosuccinimida (0.65 g, 4.9 mmol) en CH_2Cl_2 anhidro y se agitó en atmósfera de argón. La mezcla en agitación se colocó en un baño de acetonitrilo/hielo seco a -40 °C. Se agregó sulfuro de dimetilo (0.39 mL, 5.3 mmol) gota a gota a la mezcla en agitación, y después se la dejó termostatar hasta 0 °C en un baño de hielo y se mantuvo a esa temperatura durante 15 minutos. La mezcla de reacción se enfrió hasta -40 °C, y una solución de 2-(N-2-metil-4-hidroxi-2-butenil)amino benzoato de metilo (1.0 g, 4.4 mmol) en CH_2Cl_2 anhidro se transfirió lentamente a la mezcla enfriada a través de una cánula. Se permitió que la mezcla de reacción alcanzara la temperatura ambiente durante un período de 3 horas, y después se transfirió a un embudo de separación que contenía solución acuosa saturada de cloruro de sodio helada. La capa acuosa se extrajo con pentano y después éter. La capa orgánica combinada se secó (Na_2SO_4) y se filtró. La eliminación del solvente al vacío obtuvo el cloruro alílico correspondiente como un aceite amarillo que se secó al vacío y después se usó sin purificación adicional. A una suspensión de NaH (85 mg, 2.1 mmol) en THF anhidro a 0 °C se le agregó 15C5 (2 gotas) seguido del bisfosfonato

40

45

del paso c anterior (0.91 g, 2.1 mmol). Después la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora y se le agregó el cloruro alílico (0.27 g, 1.1 mmol) en THF a través de una cánula. Se permitió que la mezcla de reacción alcanzara la temperatura ambiente en el transcurso de 2 horas y después se detuvo mediante adición de agua. La capa acuosa se extrajo con éter y la capa orgánica combinada se secó (MgSO₄) y se filtró. El filtrado se concentró y el aceite resultante se purificó mediante cromatografía por desorción súbita (4 % de MeOH en éter) para dar la bisfosfonato amina (86 mg, 13 %) como un aceite amarillo. ¹³C NMR (75 MHz) δ 168.8, 151.6, 137.4, 134.5, 133.7, 131.6, 131.5, 124.5, 121.6 (t, J_{CP} = 7.3 Hz), 119.2 (t, J_{CP} = 7.3 Hz), 114.5, 111.9, 110.2, 62.6 (t, J_{CP} = 3.4 Hz, 4C), 60.3, 51.0, 45.9 (t, J_{CP} = 131.6 Hz), 40.3, 36.8 (d, J_{CP} = 3.96 Hz, 2C), 29.2, 26.8, 25.9, 17.8, 16.6 (t, J_{CP} = 3.1 Hz, 2C), 16.4, 14.8, 14.5; ³¹P NMR δ 27.1.

5

10

Ejemplo 8

Lo siguiente ilustra formas farmacéuticas representativas, que contienen un compuesto de fórmula I ('Compuesto X'), para uso terapéutico y/o profiláctico en humanos.

(i) Comprimido 1	mg/comprimido
'Compuesto X'	100.0
Lactosa	77.5
Povidona	15.0
Croscarmelosa sódica	12.0
Celulosa microcristalina	92.5
Estearato de magnesio	<u>3.0</u>
	300.0
(ii) Comprimido 2	mg/comprimido
'Compuesto X'	20.0
Celulosa microcristalina	410.0
Almidón	50.0
Glicolato de almidón sódico	15.0
Estearato de magnesio	<u>5.0</u>
	500.0
(iii) Cápsula	mg/cápsula
'Compuesto X'	10.0
Dióxido de silicio coloidal	1.5
Lactosa	465.5
Almidón pregelatinizado	120.0
Estearato de magnesio	<u>3.0</u>
	600.0
(iv) Inyección 1 (1 mg/ml)	(mg/ml)
'Compuesto X' (forma ácido libre)	1.0
Fosfato dibásico de sodio	12.0
Fosfato monobásico de sodio	0.7
Cloruro sódico	4.5
Solución de hidróxido de sodio 1.0 N (ajuste del pH a 7.0-7.5)	c.s.
Agua para inyección	c.s para 1 mL
(v) Inyección 2 (10 mg/ml)	(mg/ml)
'Compuesto X' (forma ácido libre)	10.0
Fosfato monobásico de sodio	0.3
Fosfato dibásico de sodio	1.1
Polietilenglicol 400	200.0

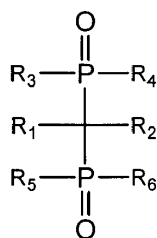
ES 2 517 840 T3

(v) Inyección 2 (10 mg/ml)	(mg/ml)
Solución de hidróxido de sodio 0.1 N (ajuste del pH a 7.0-7.5)	c.s.
Agua para inyección	c.s para 1 mL
(vi) Aerosol	mg/lata
'Compuesto X'	20.0
Ácido oleico	10.0
Tricloromonofluorometano	5000.0
Diclorodifluorometano	10000.0
Diclorotetrafluoroetano	5000.0

Las formulaciones anteriores se pueden obtener por procedimientos convencionales bien conocidos en el área farmacéutica.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto bisfosfonato de fórmula I:

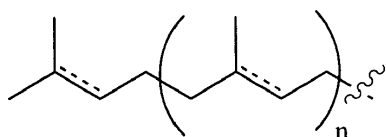


5 I

en la que:

R₁ es un (C₅-C₂₀)alquilo insaturado de fórmula,

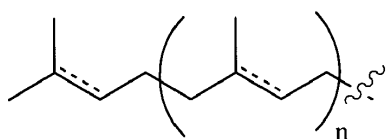
10



en la que n es 0 o 1; cada enlace designado por ---- está presente, el cual está opcionalmente sustituido con uno o más halo, trifluorometilo, -OR_a, -P(=O)(OR_a)₂ o -NR_bR_c;

15

R₂ es una cadena (C₅-C₂₀)alquilo insaturada de fórmula,



en la que n es 0, 1, 2 o 3; y cada enlace designado por ---- está presente, el cual está opcionalmente sustituido con uno o más halo, trifluorometilo, -OR_a, -P(=O)(OR_a)₂ o -NR_bR_c;

20

cada R₃, R₄, R₅ y R₆ es independientemente OH o (C₁-C₆)alcoxi;

cada R_a es independientemente H, (C₁-C₆)alquilo o arilo; y

cada R_b y R_c es independientemente H, (C₁-C₆)alquilo o arilo; o R_b y R_c junto con el nitrógeno al cual están unidos forman un anillo pirrolidino, piperidino, morfolino o tiomorfolino;

25

en donde cualquier arilo está opcionalmente sustituido con uno o más (C₁-C₆)alquilo, (C₁-C₆)alcoxi, (C₁-C₆)alcanoilo, (C₁-C₆)alcanoiloxi, (C₁-C₆)alcoxycarbonilo, halo, ciano, nitro, carboxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, NR_dR_e o S(O)₂NR_dR_e, donde cada R_d y R_e es independientemente H o (C₁-C₆)alquilo;

30

donde asimétrico significa que R₁ no es igual a R₂ y arilo indica un radical fenilo o un radical carbocíclico bicíclico fusionado en la posición orto, que tiene de nueve a diez átomos en el anillo, en donde al menos un anillo es aromático;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables;

o uno de sus profármacos en el que uno o más de R₃, R₄, R₅ y R₆ es pivaloiloximetiloxi, s-acil-2-tioetiloxi o un aminoácido.

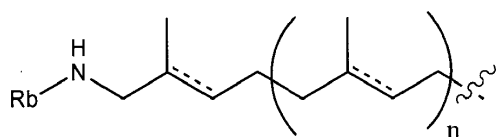
35

2. El compuesto de la reivindicación 1 en el que R₁ está sustituido con uno o más halo, trifluorometilo, OR_a o NR_bR_c.

3. El compuesto de la reivindicación 1 en el que R₁ está terminalmente sustituido con OR_a o NR_bR_c; donde R_a es arilo; y cada R_b y R_c es independientemente H, (C₁-C₆)alquilo o arilo; donde cualquier arilo está opcionalmente sustituido con uno o más carboxi o S(O)₂NR_dR_e, donde cada R_d y R_e es independientemente H o (C₁-C₆)alquilo.

40

4. El compuesto de la reivindicación 3 en el que R₁ tiene la fórmula,



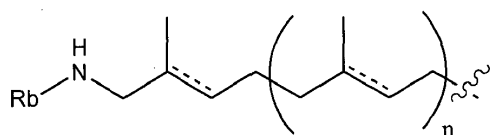
en la que:

- 5 n es 0, 1, 2 o 3;
 cada enlace designado por ---- está presente; y
 R_b es fenilo o naftilo y está opcionalmente sustituido con uno o más carboxi o S(O)₂NR_dR_e, donde cada R_d y R_e es independientemente H o (C₁ - C₆)alquilo.

10 5. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 en el que R₂ está sustituido con uno o más halo, trifluorometilo, OR_a o NR_bR_c.

15 6. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 en el que R₂ está terminalmente sustituido con OR_a o NR_bR_c; donde R_a es arilo; y cada R_b y R_c es independientemente H, (C₁-C₆)alquilo o arilo; donde cualquier arilo está opcionalmente sustituido con uno o más carboxi o S(O)₂NR_dR_e, donde cada R_d y R_e es independientemente H o (C₁-C₆)alquilo.

20 7. El compuesto de la reivindicación 6 en el que R₂ tiene la fórmula,



en la que:

- 25 n es 0, 1, 2, o 3;
 cada enlace designado por ---- está presente; y
 R_b es fenilo o naftilo y está opcionalmente sustituido con uno o más carboxi o S(O)₂NR_dR_e, donde cada R_d y R_e es independientemente H o (C₁ - C₆)alquilo.

30 8. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 en el que cada R₃, R₄, R₅ y R₆ es OH.

9. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 en el que cada R₃, R₄, R₅ y R₆ es (C₁-C₆)alcoxi.

35 10. Un compuesto como el que se describe en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 que contiene o está unido a uno o más grupos detectables.

11. El compuesto de la reivindicación 10, en el que al menos uno de los uno o más grupos detectables es un grupo fluorescente.

40 12. El compuesto de la reivindicación 10, en el que al menos uno de los uno o más grupos detectables es un radionúclido.

45 13. Una composición farmacéutica que contiene un compuesto como el descrito en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 y un portador farmacéuticamente aceptable.

14. Un método para inhibir la geranylgeranyl pirofosfato sintasa que comprende poner en contacto la geranylgeranyl pirofosfato sintasa *in vitro* con una cantidad inhibitoria eficaz de un compuesto como el descrito en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12.

50 15. El método de la reivindicación 14 en el que el compuesto es al menos 2 veces, preferentemente al menos 10 veces y más preferentemente al menos 100 veces más selectivo para inhibir a la geranylgeranyl pirofosfato sintasa en comparación con la farnesil pirofosfato sintasa.

55 16. Un método para producir un efecto antiparasitario que comprende poner en contacto un parásito *in vitro* con una cantidad eficaz de un compuesto como el descrito en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12.

17. Un método de imagenología de un tejido que comprende poner en contacto el tejido con una cantidad eficaz de un compuesto como el descrito en una cualquiera de las reivindicaciones 10 a 12 y detectar el compuesto para obtener imágenes del tejido.
- 5 18. Un compuesto como el descrito en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 para usar en diagnóstico o tratamiento médico.
- 10 19. El compuesto de la reivindicación 18 para usar en tratar el cáncer en un animal;
modular la función testicular en un animal;
modular la fertilidad en un animal;
tratar la resistencia a la insulina en un animal;
tratar la obesidad en un animal;
- 15 modular el aumento de peso en un animal;
modular la función de los osteoclastos en un animal;
tratar una parasitosis en un animal;
tratar la arritmia cardíaca en un animal;
inhibir la geranilgeranil pirofosfato sintasa;
- 20 producir un efecto antiparasitario, o
obtener imágenes de un tejido.

FIG. 1

