

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 617 448**

51 Int. Cl.:

C07F 9/38 (2006.01)

A61K 31/663 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 3/00 (2006.01)

A61P 15/00 (2006.01)

A61P 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **03.07.2013 PCT/US2013/049341**

87 Fecha y número de publicación internacional: **09.01.2014 WO2014008407**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.07.2013 E 13737116 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.11.2016 EP 2870168**

54 Título: **Bisfosfonatos terapéuticos**

30 Prioridad:

05.07.2012 US 201261668299 P

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

19.06.2017

73 Titular/es:

**UNIVERSITY OF IOWA RESEARCH FOUNDATION
(100.0%)
112 N. Capitol Street 6 Gilmore Hall
Iowa City, IA 52242-5500, US**

72 Inventor/es:

WIEMER, DAVID

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

ES 2 617 448 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 terapéuticos.

5 Antecedentes

El pirofosfato de farnesilo (FPP) y el pirofosfato de geranylgeranilo (GGPP) son puntos de ramificación intermedios en la ruta biosintética de los isoprenoides. Estos 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 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 donantes de isopreno en la isoprenilación de proteínas catalizada por las enzimas farnesil proteína transferasa (FPTasa) y geranylgeranil proteína transferasa (GGPTasa) I y II. La isoprenilación de proteínas, en particular GTPasas pequeñas, sirve para asegurar la localización y la función intracelular adecuadas.

Aunque se ha demostrado que la expresión de la FPP sintasa se regula por la disponibilidad de esterol, la GGPP sintasa parece estar regulada de manera independiente del esterol. El gen que codifica la GGPP sintasa humana se ha clonado y el ARNm de la GGPP sintasa se expresa ubicuamente, encontrándose los niveles más altos en el testículo. En células de tiroides de rata, la expresión de la GGPP sintasa aumenta, coincidente con la proliferación celular, tras la estimulación de las células con tirotrópina e insulina. Además, la GGPP sintasa se clonó en primer lugar 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. 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 proporcionará una mayor comprensión de estos procesos.

Se ha demostrado que los bisfosfonatos nitrogenados, incluyendo alendronato, pamidronato y zoledronato, inhiben la FPP sintasa. Esta clase de fármacos se utiliza para inhibir la resorción ósea en varias enfermedades, incluyendo la osteoporosis, las osteopatías asociadas a tumores y la enfermedad de Paget. Los aminobisfosfonatos, al agotar las células tanto de FPP como de GGPP, evitan la farnesilación y la geranylgeranilación de las GTPasas pequeñas. Parece que el agotamiento de GGPP, con la posterior disminución de la geranylgeranilación de proteína, es el mecanismo fundamental subyacente a los efectos de los aminobisfosfonatos. Específicamente, se ha sugerido que la pérdida de actividad de las proteínas geranylgeraniladas, tales como cdc42, Rac y Rho en los osteoclastos, está directamente relacionada con los efectos antirresortivos, ya que la restauración de la geranylgeranilación bloquea los efectos de los aminobisfosfonatos sobre los osteoclastos. Los bisfosfonatos usados clínicamente en la actualidad 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. Finalmente, también se ha demostrado que varios bisfosfonatos que contienen nitrógeno inhiben el crecimiento de parásitos, incluyendo *Trypanosoma brucei*, *Leishmania donovani*, y *Plasmodium falciparum*.

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. La potencia y la selectividad de estos compuestos para la GGPP sintasa frente a la FPP sintasa varía significativamente. Dados los hallazgos que se han analizado anteriormente, existe 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 podrán utilizar para las mismas aplicaciones terapéuticas que los inhibidores de la FPP sintasa como novedosos antineoplásicos, con la ventaja añadida de que afectan más específicamente a las dianas aguas abajo esenciales. Es decir, aunque los niveles de GGPP se agoten, la síntesis de FPP no se verá afectada, por lo tanto, se conservarán las rutas que utilizan FPP (por ejemplo, síntesis de esterol, síntesis de dolicol).

Los inhibidores de la GGPP sintasa también servirán como herramientas importantes que se podrán utilizar en estudios que aborden la importancia del tamaño combinado de intermedios del isoprenoide, el flujo a través de la ruta biosintética del isoprenoide, la jerarquía entre las proteínas geranylgeraniladas, y las propiedades reguladoras de los pirofosfatos de isoprenoides endógenos. Específicamente, aunque se ha demostrado que tanto FPP como GGPP regulan la expresión de varias GTPasas pequeñas, la contribución relativa de las dos especies de isoprenoides todavía tiene que determinarse completamente. Por lo tanto, la disponibilidad de inhibidores de la GGPP sintasa proporcionará nuevos enfoques experimentales y mejores estrategias terapéuticas.

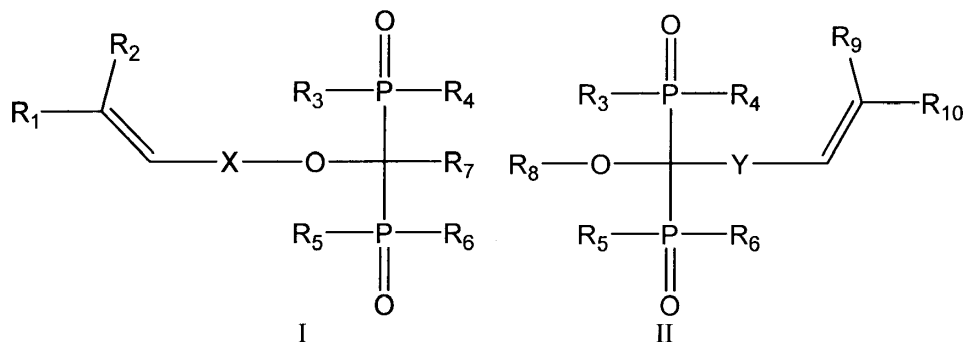
En resumen, existe actualmente la necesidad de inhibidores de la GGPP sintasa. Dichos compuestos serán útiles como herramientas químicas para determinar la importancia de GGPP en varios procesos celulares. Además, se puede prever que serán útiles: 1) como agentes antiproliferativos para el tratamiento del cáncer (basándose en la analogía con 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 de GGPS en los testículos), 3) para tratar infecciones parasitarias (por ejemplo, malaria), y 4) 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 varias enfermedades parasitarias y que tendrán una potente función inhibitoria de los osteoclastos y serán útiles en la prevención y el tratamiento de la osteoporosis.

El documento WO 97/19091 desvela inhibidores de geranilgeranil proteínas.

Resumen de ciertas realizaciones de la invención

15

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



20

donde:

X es alquilo (C₁-C₆);

25 Y es alquilo (C₁-C₆);

R₁ es una cadena alquilo (C₁-C₂₀) saturada o insaturada que comprende opcionalmente uno o más anillos de arilo o heteroarilo en la cadena donde alquilo (C₅-C₂₀) está opcionalmente sustituido con uno o más halo, ciano, nitro, carboxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, arilo, heteroarilo, NR_mR_n, o S(O)₂NR_pR_q, y donde cualquier arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), alcanóilo (C₁-C₆), alcanoiloxi (C₁-C₆), alcoxicarbonilo (C₁-C₆), halo, ciano, nitro, carboxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, NR_aR_b, o S(O)₂NR_cR_d;

30

R₂ es H o una cadena alquilo (C₁-C₂₀) saturada o insaturada que comprende opcionalmente uno o más anillos de arilo o heteroarilo en la cadena donde alquilo (C₅-C₂₀) está opcionalmente sustituido con uno o más halo, ciano, nitro, carboxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, arilo, heteroarilo, NR_mR_n, o S(O)₂NR_pR_q, y donde cualquier arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), alcanóilo (C₁-C₆), alcanoiloxi (C₁-C₆), alcoxicarbonilo (C₁-C₆), halo, ciano, nitro, carboxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, NR_aR_b, o S(O)₂NR_cR_d;

35

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

R₇ es una cadena alquilo (C₁-C₂₀) saturada o insaturada que comprende opcionalmente uno o más anillos de arilo o heteroarilo en la cadena donde alquilo (C₅-C₂₀) está opcionalmente sustituido con uno o más halo, ciano, nitro, carboxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, arilo, heteroarilo, NR_mR_n, o S(O)₂NR_pR_q, y donde cualquier arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), alcanóilo (C₁-C₆), alcanoiloxi (C₁-C₆), alcoxicarbonilo (C₁-C₆), halo, ciano, nitro, carboxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, NR_aR_b, arilo, heteroarilo, o S(O)₂NR_cR_d;

45

R₈ es una cadena alquilo (C₁-C₂₀) saturada o insaturada que comprende opcionalmente uno o más anillos de arilo o heteroarilo en la cadena donde alquilo (C₅-C₂₀) está opcionalmente sustituido con uno o más halo, ciano, nitro, carboxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, arilo, heteroarilo, NR_mR_n, o S(O)₂NR_pR_q, y donde cualquier arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), alcanóilo (C₁-C₆), alcanoiloxi (C₁-C₆), alcoxicarbonilo (C₁-C₆), halo, ciano, nitro, carboxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, NR_aR_b, arilo, heteroarilo, o S(O)₂NR_cR_d;

R₉ es una cadena alquilo (C₁-C₂₀) saturada o insaturada que comprende opcionalmente uno o más anillos de arilo o heteroarilo en la cadena donde alquilo (C₅-C₂₀) está opcionalmente sustituido con uno o más halo, ciano, nitro, carboxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, arilo, heteroarilo, NR_mR_n, o S(O)₂NR_pR_q, y donde cualquier arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), alcanóilo (C₁-C₆), alcanoiloxi (C₁-C₆), alcoxicarbonilo (C₁-C₆), halo, ciano, nitro, carboxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, NR_aR_b, o S(O)₂NR_cR_d;

R₁₀ es H o una cadena alquilo (C₁-C₂₀) saturada o insaturada que comprende opcionalmente uno o más anillos de arilo o heteroarilo en la cadena donde alquilo (C₅-C₂₀) está opcionalmente sustituido con uno o más halo, ciano, nitro, carboxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, arilo, heteroarilo, NR_mR_n, o S(O)₂NR_pR_q, y donde cualquier arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), alcanóilo (C₁-C₆), alcanoiloxi (C₁-C₆), alcoxicarbonilo (C₁-C₆), halo, ciano, nitro, carboxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, NR_aR_b, o S(O)₂NR_cR_d;

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

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

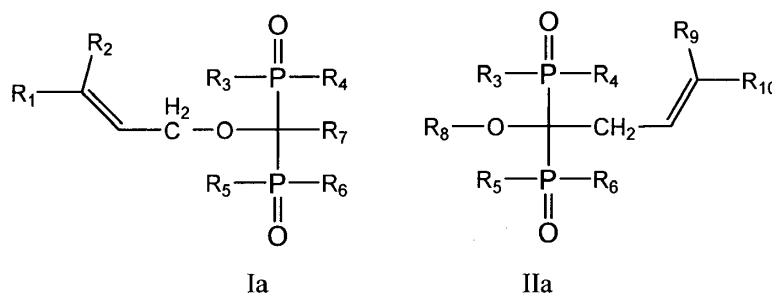
cada R_m y R_n es independientemente H, alquilo (C₁-C₆), o arilo; o R_m y R_n junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de pirrolidino, piperidino, morfolino o tiomorfolino;

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

donde cualquier arilo de R_a, R_b, R_v, R_d, R_m, R_n, R_p o R_q está opcionalmente sustituido con uno o más alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), alcanóilo (C₁-C₆), alcanoiloxi (C₁-C₆), alcoxicarbonilo (C₁-C₆), halo, ciano, nitro, carboxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, NR_sR_t, o S(O)₂NR_sR_t donde cada R_s y R_t es independientemente H o alquilo (C₁-C₆);

o una sal del mismo.

También se proporciona un compuesto de la invención que es un compuesto de la fórmula Ia o la fórmula IIa:



donde:

R₁ es H o una cadena alquilo (C₁-C₂₀) saturada o insaturada que comprende opcionalmente uno o más anillos de arilo o heteroarilo en la cadena donde alquilo (C₅-C₂₀) está opcionalmente sustituido con uno o más halo ciano, nitro, carboxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, arilo, heteroarilo, NR_mR_n, o S(O)₂NR_pR_q, y donde cualquier arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), alcanóilo (C₁-C₆), alcanoiloxi (C₁-C₆), alcoxicarbonilo (C₁-C₆), halo, ciano, nitro, carboxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, NR_aR_b, o S(O)₂NR_cR_d;

R₂ es H o una cadena alquilo (C₁-C₂₀) saturada o insaturada que comprende opcionalmente uno o más anillos de arilo o heteroarilo en la cadena donde alquilo (C₅-C₂₀) está opcionalmente sustituido con uno o más halo ciano, nitro,

carboxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, arilo, heteroarilo, NR_mR_n , o $S(O)_2NR_pR_q$, y donde cualquier arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), alcanóilo (C_1-C_6), alcanoiloxi (C_1-C_6), alcoxicarbonilo (C_1-C_6), halo, ciano, nitro, carboxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, NR_aR_b , o $S(O)_2NR_cR_d$; cada R_3 , R_4 , R_5 , y R_6 es independientemente OH o alcoxi (C_1-C_6);

- 5 R_7 es una cadena alquilo (C_1-C_{20}) saturada o insaturada que comprende opcionalmente uno o más anillos de arilo o heteroarilo en la cadena donde alquilo (C_5-C_{20}) está opcionalmente sustituido con uno o más halo ciano, nitro, carboxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, arilo, heteroarilo, NR_mR_n , o $S(O)_2NR_pR_q$, y donde cualquier arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), alcanóilo (C_1-C_6), alcanoiloxi (C_1-C_6), alcoxicarbonilo (C_1-C_6), halo, ciano, nitro, carboxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, NR_aR_b , o $S(O)_2NR_cR_d$;
- 10 R_8 es una cadena alquilo (C_1-C_{20}) saturada o insaturada que comprende opcionalmente uno o más anillos de arilo o heteroarilo en la cadena donde alquilo (C_5-C_{20}) está opcionalmente sustituido con uno o más halo ciano, nitro, carboxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, arilo, heteroarilo, NR_mR_n , o $S(O)_2NR_pR_q$, y donde cualquier arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), alcanóilo (C_1-C_6), alcanoiloxi (C_1-C_6), alcoxicarbonilo (C_1-C_6), halo, ciano, nitro, carboxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, NR_aR_b , o $S(O)_2NR_cR_d$;
- 15 R_9 es H o una cadena alquilo (C_1-C_{20}) saturada o insaturada que comprende opcionalmente uno o más anillos de arilo o heteroarilo en la cadena donde alquilo (C_5-C_{20}) está opcionalmente sustituido con uno o más halo ciano, nitro, carboxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, arilo, heteroarilo, NR_mR_n , o $S(O)_2NR_pR_q$, y donde cualquier arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), alcanóilo (C_1-C_6), alcanoiloxi (C_1-C_6), alcoxicarbonilo (C_1-C_6), halo, ciano, nitro, carboxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, NR_aR_b , o $S(O)_2NR_cR_d$;
- 20 R_{10} es H o una cadena alquilo (C_1-C_{20}) saturada o insaturada que comprende opcionalmente uno o más anillos de arilo o heteroarilo en la cadena donde alquilo (C_5-C_{20}) está opcionalmente sustituido con uno o más halo ciano, nitro, carboxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, arilo, heteroarilo, NR_mR_n , o $S(O)_2NR_pR_q$, y donde cualquier arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), alcanóilo (C_1-C_6), alcanoiloxi (C_1-C_6), alcoxicarbonilo (C_1-C_6), halo, ciano, nitro, carboxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, NR_aR_b , o $S(O)_2NR_cR_d$;
- 25 cada R_a y R_b es independientemente H, alquilo (C_1-C_6), o arilo; o R_a y R_b junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de pirrolidino, piperidino, morfolino o tiomorfolino; cada R_c y R_d es independientemente H, alquilo (C_1-C_6), o arilo; o R_c y R_d junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de pirrolidino, piperidino, morfolino o tiomorfolino; cada R_m y R_n es independientemente H, alquilo (C_1-C_6), o arilo; o R_m y R_n junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de pirrolidino, piperidino, morfolino o tiomorfolino;
- 30 cada R_p y R_q es independientemente H, alquilo (C_1-C_6), o arilo; o R_p y R_q junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de pirrolidino, piperidino, morfolino o tiomorfolino; y donde cualquier arilo de R_a , R_b , R_c , R_d , R_m , R_n , R_p o R_q está opcionalmente sustituido con uno o más alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), alcanóilo (C_1-C_6), alcanoiloxi (C_1-C_6), alcoxicarbonilo (C_1-C_6), halo, ciano, nitro, carboxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, NR_sR_t , o $S(O)_2NR_sR_t$ donde cada R_s y R_t es independientemente H o alquilo (C_1-C_6);

o una sal del mismo.

- 40 También se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos como se describe en el presente documento, junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable. También se proporcionan métodos para la inhibición de la geranilgeranil pirofosfato sintasa que comprenden poner en contacto la geranilgeranil pirofosfato sintasa *in vitro* con una cantidad inhibitoria eficaz de un compuesto como se describe en el presente documento. También se proporciona el uso de compuestos como se describe en el presente documento, para preparar un medicamento útil para modular enfermedades, o el uso de compuestos en el tratamiento de enfermedades.

Breve descripción de las figuras

- La figura 1 muestra un análisis de Western Blot que ilustra una comparación de bioactividades para el Compuesto 5b y bisfosfonato de digeranilo (DGBP) en el Ensayo A.
- La figura 2 ilustra los niveles celulares de FPP y GGPP medidos *in vitro* para el Compuesto 5b en el Ensayo B. En este ensayo, GPP se redujo aumentando la concentración de 5b, mientras que FPP no.
- La figura 3 muestra un análisis de Western Blot que ilustra una comparación de bioactividades para el Compuesto 12 y bisfosfonato de digeranilo (DGBP) en una variación del Ensayo A.
- 55 La figura 4 ilustra la síntesis de los Compuestos **5a - 5d, 6a, 6b, 10, 12 y 14**.

Descripción detallada

Se proporcionan en el presente documento compuestos de la Fórmula I y II, como se ha desvelado anteriormente.

En ciertas realizaciones, el compuesto es un compuesto de fórmula I, o una sal del mismo.

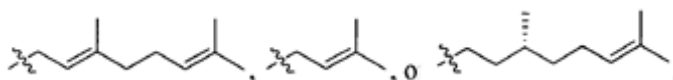
En ciertas realizaciones, el compuesto es un compuesto de fórmula II, o una sal del mismo.

5

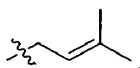
También se proporcionan compuestos de Fórmula I, donde m es un número entero de 1 a 2.

También se proporcionan compuestos de Fórmula I, donde R₁ es una cadena alquilo (C₁-C₂₀) insaturada opcionalmente sustituida con uno o más halo, ciano, nitro, carboxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, arilo, heteroarilo,
 10 NR_mR_n, o S(O)₂NR_pR_q. En otras realizaciones, la cadena alquilo es una cadena alquilo (C₅-C₂₀), una cadena alquilo (C₅-C₁₅), o una cadena alquilo (C₅-C₁₀). También se proporcionan compuestos de Fórmula I, donde R₁ es una cadena alquilo (C₅-C₂₀) insaturada. En ciertas realizaciones, R₁ es una cadena alquilo (C₅-C₁₅) insaturada. En ciertas realizaciones, R₁ es una cadena alquilo (C₅-C₁₀) insaturada. En ciertas realizaciones, R₁ es

15



En ciertas realizaciones, R₁ es



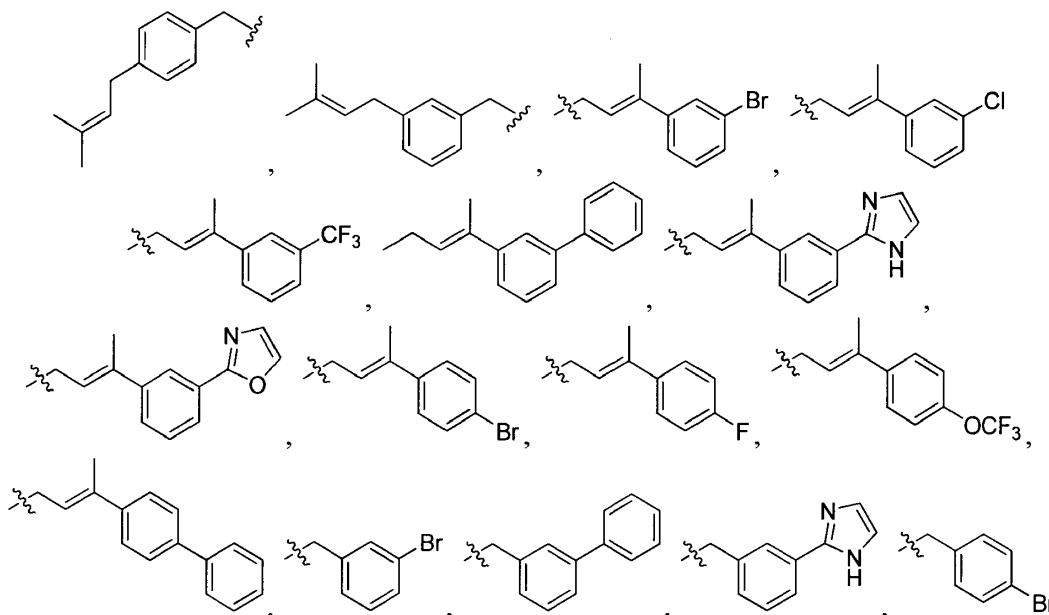
20

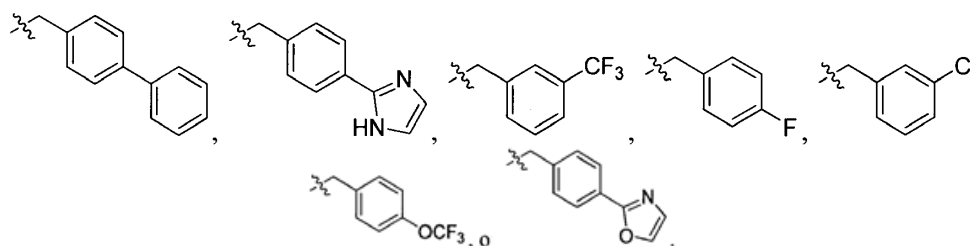
También se proporciona una realización alternativa en la que cualquiera de estas realizaciones puede estar sustituida en un carbono terminal con hidroxilo o un heterocicloalquilo de cinco miembros. En otras realizaciones, el heterocicloalquilo de cinco miembros contiene de uno a cuatro heteroátomos elegidos entre O, S y N. En otras realizaciones, el heterocicloalquilo de cinco miembros contiene de uno a dos heteroátomos elegidos entre O, S y N.

25 En otras realizaciones, el heterocicloalquilo de cinco miembros es aromático, es decir, un heteroarilo.

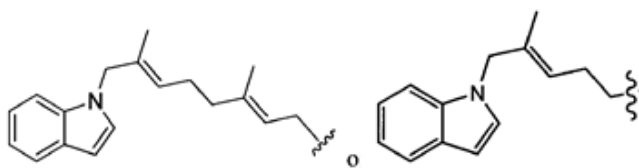
En ciertas realizaciones de Fórmula I, R₁ es una cadena alquilo (C₁-C₂₀) saturada o insaturada que comprende uno o más anillos de arilo en la cadena. En ciertas realizaciones de Fórmula I, R₁ es

30





En ciertas realizaciones de Fórmula I, R₁ es una cadena alquilo (C₅-C₂₀) insaturada que comprende un anillo de heteroarilo en la cadena. En otras realizaciones, el anillo de heteroarilo es indolilo. En otras realizaciones, R₁ es



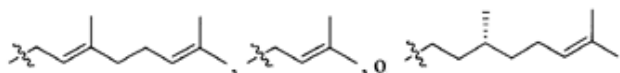
En ciertas realizaciones de Fórmula I, R₂ es H o metilo. En ciertas realizaciones de Fórmula I, R₂ es metilo.

10

En ciertas realizaciones de Fórmula I, m es 1. En ciertas realizaciones de Fórmula I, m es 2.

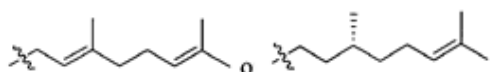
También se proporcionan compuestos de Fórmula I, donde R₇ es una cadena alquilo (C₁-C₂₀) insaturada opcionalmente sustituida con uno o más halo, ciano, nitro, carboxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, arilo, heteroarilo, NR_mR_n, o S(O)₂NR_pR_q. En otras realizaciones, la cadena alquilo es una cadena alquilo (C₅-C₂₀), una cadena alquilo (C₅-C₁₅), o una cadena alquilo (C₅-C₁₀). También se proporcionan compuestos de acuerdo con cualquiera de las realizaciones anteriores, donde R₇ es una cadena alquilo (C₁-C₂₀) saturada o insaturada. En otras realizaciones, R₇ es una cadena alquilo (C₅-C₂₀) saturada o insaturada. En otras realizaciones, R₇ es una cadena alquilo (C₅-C₁₅) saturada o insaturada. En otras realizaciones, R₇ es una cadena alquilo (C₅-C₁₀) saturada o insaturada. En otras realizaciones, R₇ es

20



En ciertas realizaciones, R₇ es

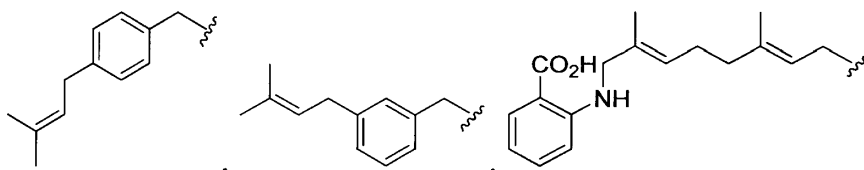
25

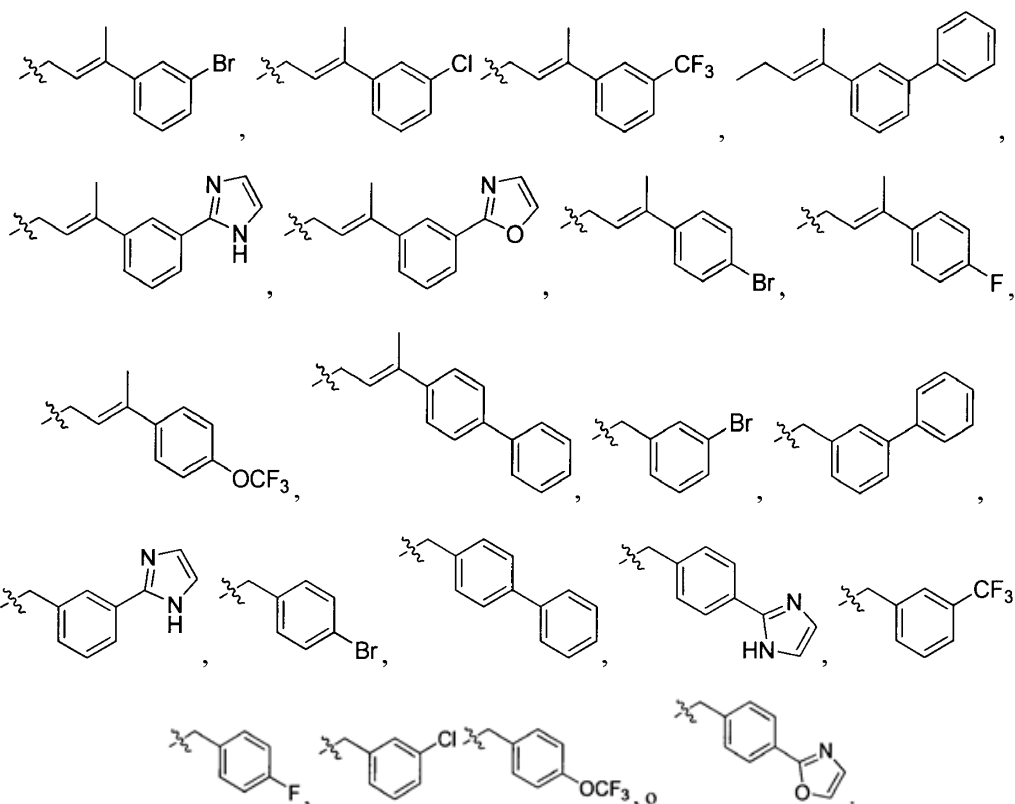


También se proporciona una realización alternativa en la que cualquiera de estas realizaciones puede estar sustituida en un carbono terminal con hidroxilo o un heterocicloalquilo de cinco miembros. En otras realizaciones, el heterocicloalquilo de cinco miembros contiene de uno a cuatro heteroátomos elegidos entre O, S y N. En otras realizaciones, el heterocicloalquilo de cinco miembros contiene de uno a dos heteroátomos elegidos entre O, S y N. En otras realizaciones, el heterocicloalquilo de cinco miembros es aromático, es decir, un heteroarilo.

También se proporcionan compuestos de acuerdo con cualquiera de las realizaciones anteriores, donde R₇ es una cadena alquilo (C₁-C₂₀) saturada o insaturada que comprende uno o más anillos de arilo o heteroarilo en la cadena. En otras realizaciones, R₇ es

35



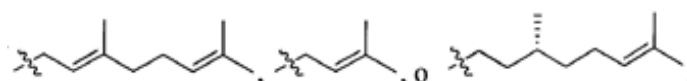


También se proporcionan compuestos de acuerdo con cualquiera de las realizaciones anteriores, donde X es $-(CH_2)_m-$ o $-(CH_2)_mCH(CH_3)-$; Y es $-(CH_2)_n$ o $-(CH_2)_nCH(CH_3)-$; y m y n son independientemente un número entero de 1 a 4. También se proporcionan compuestos de acuerdo con cualquiera de las realizaciones anteriores, donde X es $-(CH_2)_m-$. En otras realizaciones, m es 1. En otras realizaciones, m es 2. También se proporcionan compuestos de acuerdo con cualquiera de las realizaciones anteriores, donde X es $-(CH_2)_mCH(CH_3)-$; En otras realizaciones, m es 1. En otras realizaciones, m es 2.

También se proporcionan compuestos de Fórmula II, donde n es un número entero de 1 a 2.

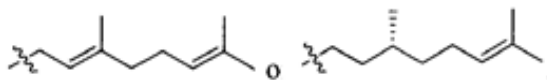
En ciertas realizaciones de Fórmula II, R_8 es una cadena alquilo (C_1-C_{20}) saturada o insaturada que está opcionalmente sustituida con uno o más halo, ciano, nitro, carboxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, arilo, heteroarilo, NR_mR_n , o $S(O)_2NR_pR_q$.

En ciertas realizaciones de Fórmula II, R_8 es una cadena alquilo (C_2-C_{20}) insaturada que está opcionalmente sustituida con uno o más halo, ciano, nitro, carboxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, arilo, heteroarilo, NR_mR_n , o $S(O)_2NR_pR_q$, y donde cualquier arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), alcanóilo (C_1-C_6), alcanóiloxi (C_1-C_6), alcóxicarbonilo (C_1-C_6), halo, ciano, nitro, carboxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, NR_aR_b , o $S(O)_2NR_cR_d$. En otras realizaciones de Fórmula II, R_8 es una cadena alquilo (C_2-C_{20}) insaturada. En otras realizaciones de Fórmula II, R_8 es



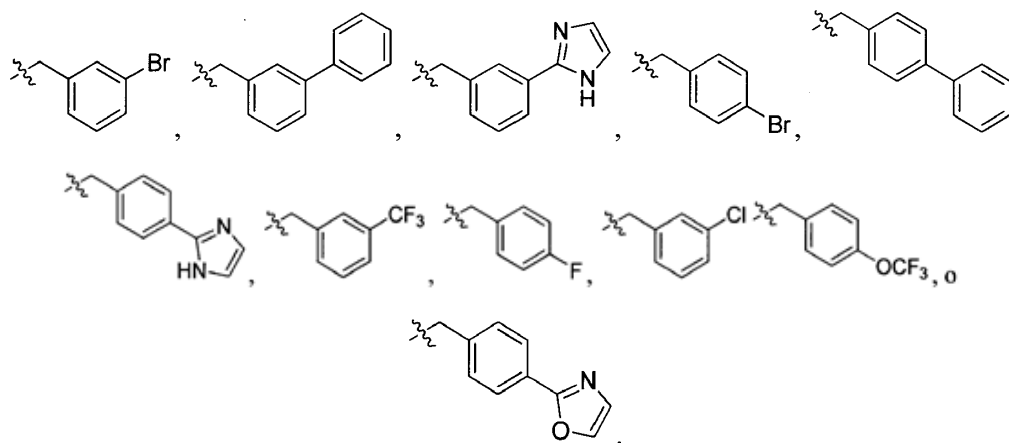
En ciertas realizaciones, R_8 es

35



También se proporciona una realización alternativa en la que cualquiera de las tres realizaciones anteriores puede estar sustituida en un carbono terminal con hidroxilo o un heterocicloalquilo de cinco miembros. En otras realizaciones, el heterocicloalquilo de cinco miembros contiene de uno a cuatro heteroátomos elegidos entre O, S y N. En otras realizaciones, el heterocicloalquilo de cinco miembros contiene de uno a dos heteroátomos elegidos entre O, S y N. En otras realizaciones, el heterocicloalquilo de cinco miembros es aromático, es decir, un heteroarilo.

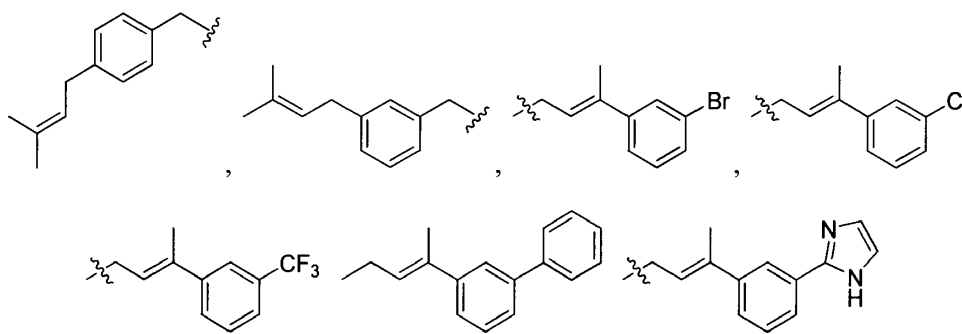
En ciertas realizaciones de Fórmula II, R_8 es una cadena alquilo (C_1-C_{20}) saturada que comprende uno o más anillos de arilo o heteroarilo en la cadena donde alquilo (C_1-C_{20}) está opcionalmente sustituido con uno o más halo, ciano, nitro, carboxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, arilo, heteroarilo, NR_mR_n , o $S(O)_2NR_pR_q$, y donde cualquier arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), alcanóilo (C_1-C_6), alcanóiloxi (C_1-C_6), alcocarbonilo (C_1-C_6), halo, ciano, nitro, carboxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, NR_aR_b , o $S(O)_2NR_cR_d$. En otras realizaciones de Fórmula II, R_8 es

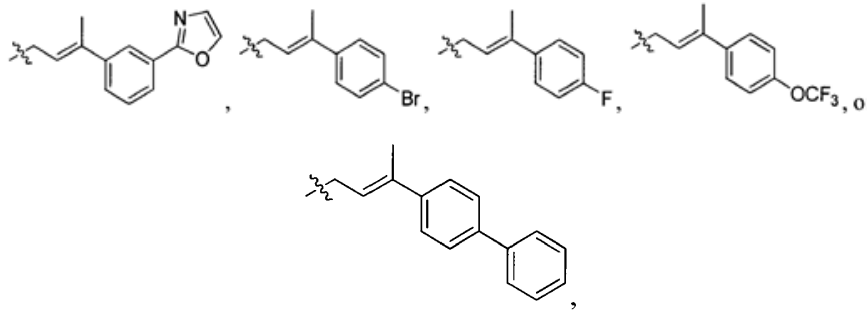


En ciertas realizaciones de Fórmula II, R_8 es una cadena alquilo (C_1-C_{20}) saturada.

En ciertas realizaciones de Fórmula II, R_8 es una cadena alquilo (C_1-C_{20}) insaturada que comprende uno o más anillos de arilo o heteroarilo en la cadena donde alquilo (C_1-C_{20}) está opcionalmente sustituido con uno o más halo, ciano, nitro, carboxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, arilo, heteroarilo, NR_mR_n , o $S(O)_2NR_pR_q$, y donde cualquier arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), alcanóilo (C_1-C_6), alcanóiloxi (C_1-C_6), alcocarbonilo (C_1-C_6), halo, ciano, nitro, carboxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, NR_aR_b , o $S(O)_2NR_cR_d$.

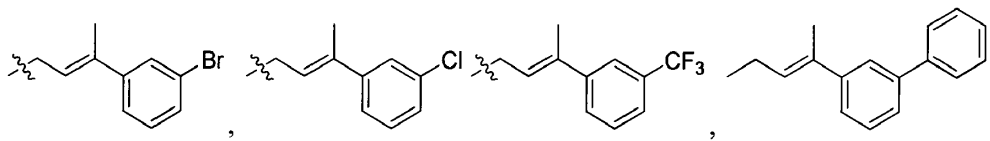
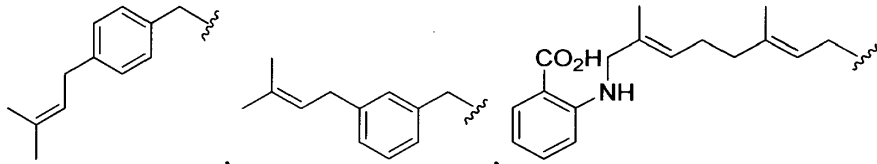
En ciertas realizaciones de Fórmula II, R_8 es



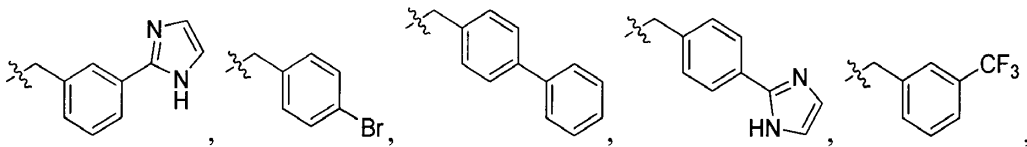
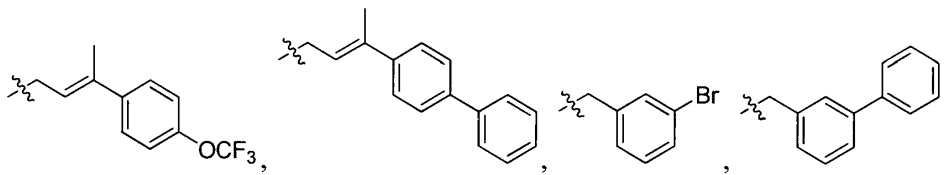
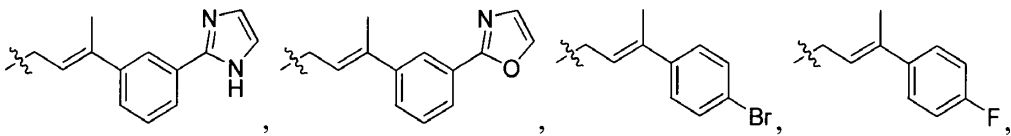


5 También se proporcionan compuestos de acuerdo con cualquiera de las realizaciones anteriores, donde R_9 es una cadena alquilo (C_5-C_{20}) insaturada.

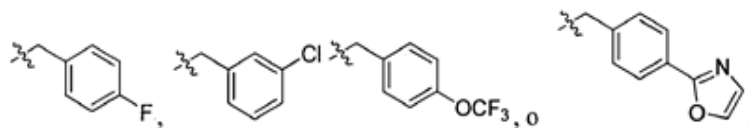
También se proporcionan compuestos de acuerdo con cualquiera de las realizaciones anteriores, donde R_9 es una cadena alquilo (C_5-C_{20}) saturada o insaturada que comprende uno o más anillos de arilo en la cadena. En otras realizaciones, R_9 es



15

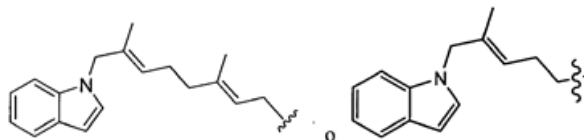


20



También se proporcionan compuestos de acuerdo con cualquiera de las realizaciones anteriores, donde R_9 es una

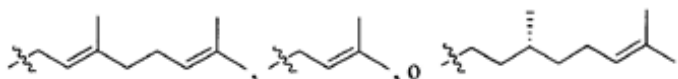
cadena alquilo (C_5-C_{20}) insaturada que comprende un anillo de heteroarilo en la cadena. En otras realizaciones, el anillo de heteroarilo es indolilo. En otras realizaciones, R_9 es



5

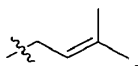
También se proporcionan compuestos de Fórmula II, donde R_9 es una cadena alquilo (C_1-C_{20}) insaturada opcionalmente sustituida con uno o más halo, ciano, nitro, carboxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, arilo, heteroarilo, NR_mR_n , o $S(O)_2NR_pR_q$. En otras realizaciones, la cadena alquilo es una cadena alquilo (C_5-C_{20}), una cadena alquilo (C_5-C_{15}), o una cadena alquilo (C_5-C_{10}). También se proporcionan compuestos de acuerdo con cualquiera de las realizaciones anteriores, donde R_9 es una cadena alquilo (C_1-C_{20}) insaturada. En otras realizaciones, R_9 es una cadena alquilo (C_5-C_{20}) insaturada. En otras realizaciones, R_9 es una cadena alquilo (C_5-C_{15}) insaturada. En otras realizaciones, R_9 es una cadena alquilo (C_5-C_{10}) insaturada. En otras realizaciones, R_9 es:

10



15

En ciertas realizaciones, R_9 es



20 También se proporciona una realización alternativa en la que cualquiera de estas realizaciones puede estar sustituida en un carbono terminal con hidroxilo o un heterocicloalquilo de cinco miembros. En otras realizaciones, el heterocicloalquilo de cinco miembros contiene de uno a cuatro heteroátomos elegidos entre O, S y N. En otras realizaciones, el heterocicloalquilo de cinco miembros contiene de uno a dos heteroátomos elegidos entre O, S y N. En otras realizaciones, el heterocicloalquilo de cinco miembros es aromático, es decir, un heteroarilo.

25

También se proporcionan compuestos de acuerdo con cualquiera de las realizaciones anteriores, donde R_{10} es H o metilo. También se proporcionan compuestos de acuerdo con cualquiera de las realizaciones anteriores, donde R_{10} es metilo.

30 También se proporcionan compuestos de acuerdo con cualquiera de las realizaciones anteriores, donde Y es $-(CH_2)_n-$. En otras realizaciones, n es 1. En otras realizaciones, n es 2.

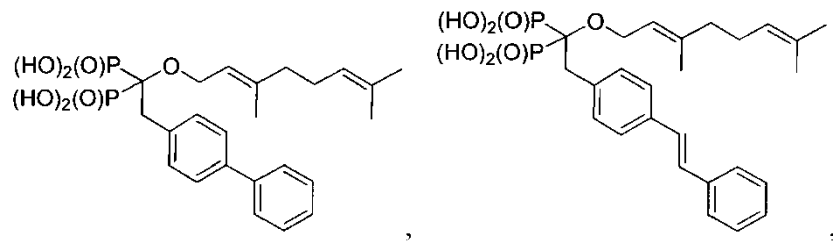
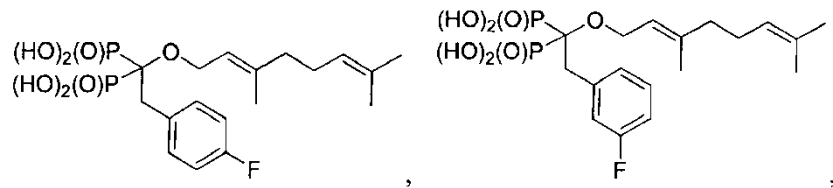
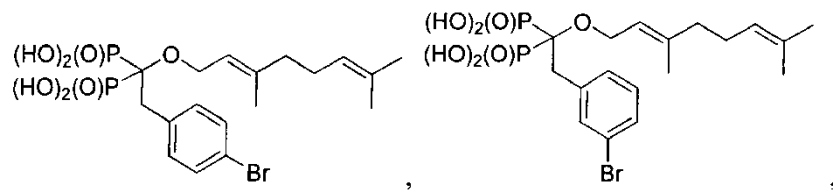
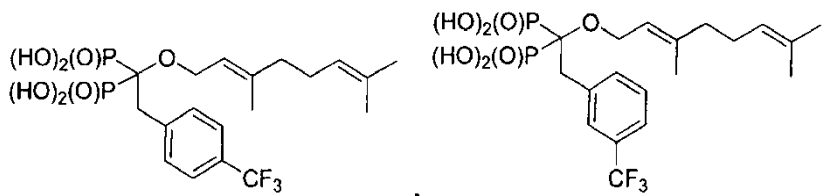
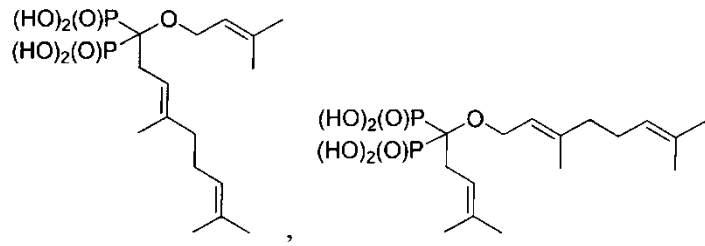
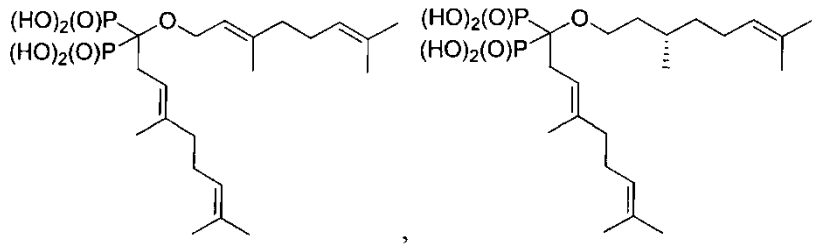
También se proporcionan compuestos de acuerdo con cualquiera de las realizaciones anteriores, donde Y es $-(CH_2)_nCH(CH_3)-$; En otras realizaciones, n es 1. En otras realizaciones, n es 2.

35

También se proporcionan compuestos de acuerdo con cualquiera de las realizaciones anteriores, donde cada uno de R_3 , R_4 , R_5 y R_6 es OH. También se proporcionan compuestos de acuerdo con cualquiera de las realizaciones anteriores, donde cada uno de R_3 , R_4 , R_5 y R_6 es $(NaO)_2O$. También se proporcionan compuestos de acuerdo con cualquiera de las realizaciones anteriores, donde cada uno de R_3 , R_4 , R_5 y R_6 es alcoxi. También se proporcionan

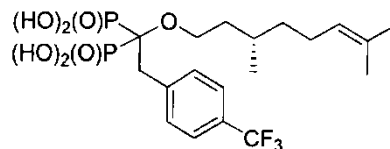
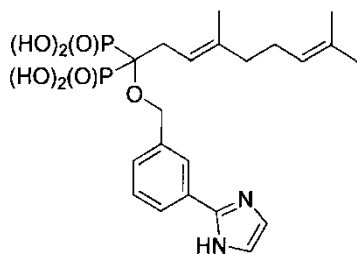
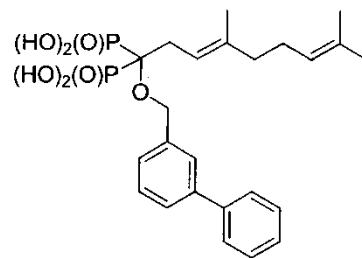
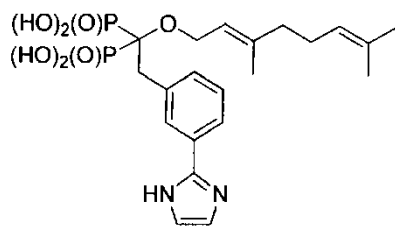
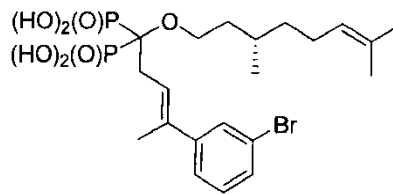
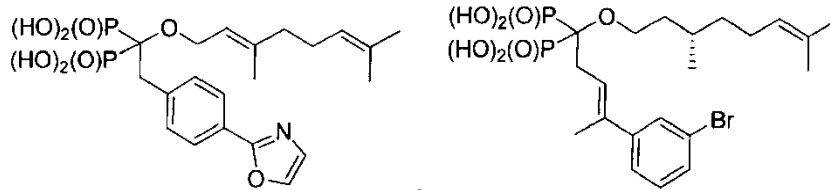
40 compuestos de acuerdo con cualquiera de las realizaciones anteriores, donde cada uno de R_3 , R_4 , R_5 y R_6 es etoxi.

También se proporciona un compuesto seleccionado de entre:

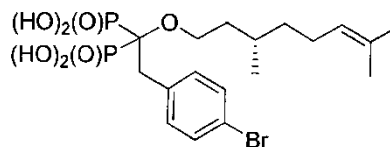
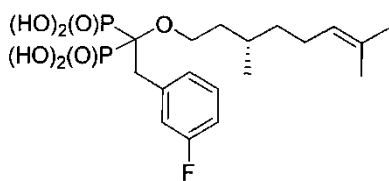
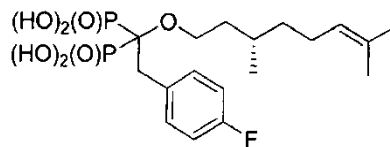
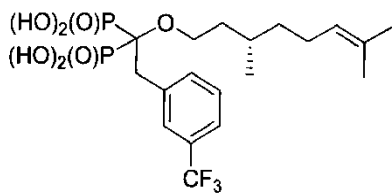


5

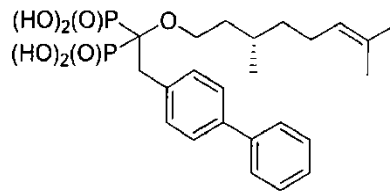
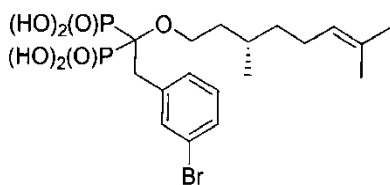
10

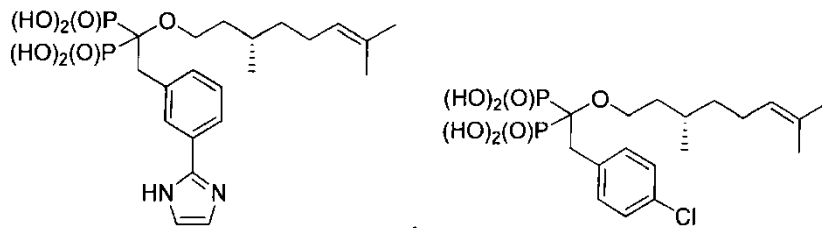
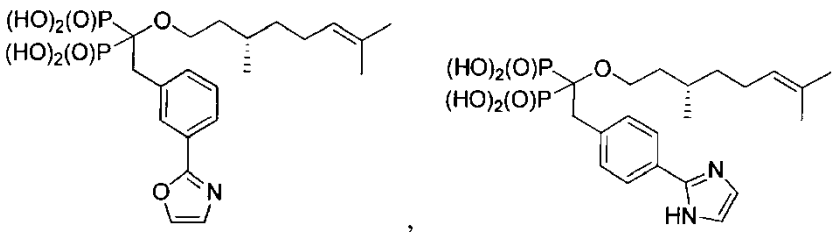
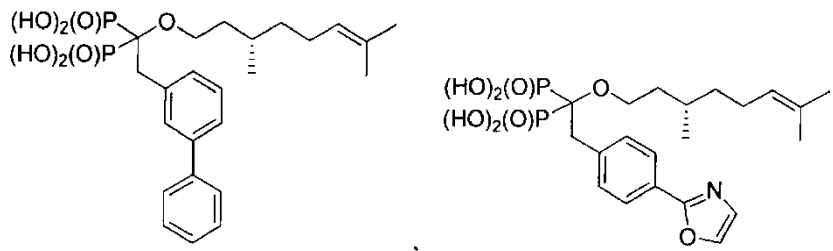


5



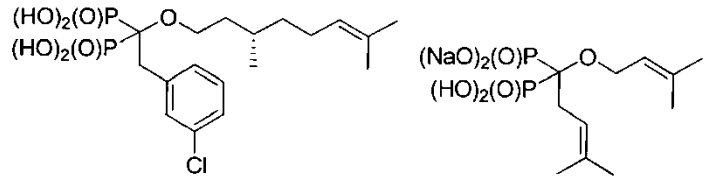
10



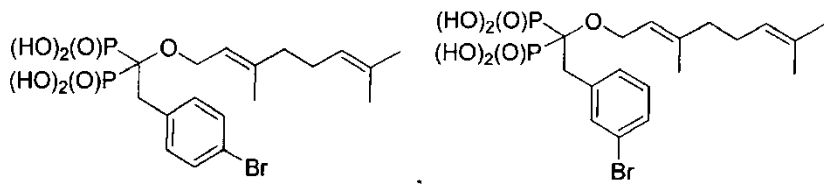
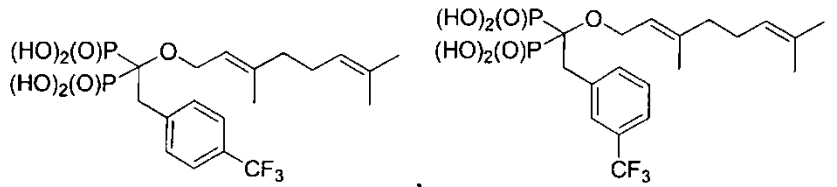
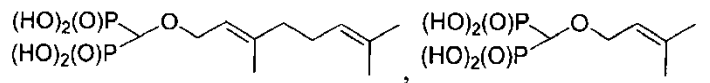


5

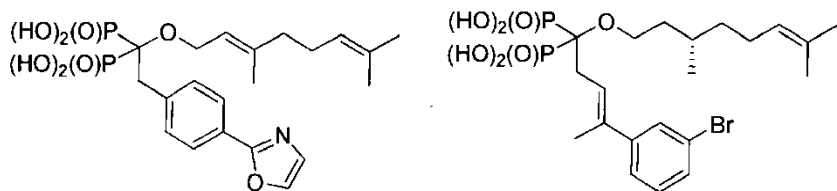
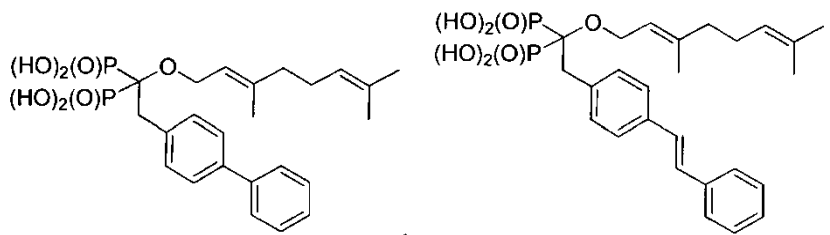
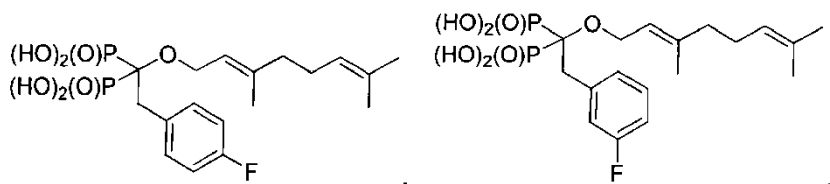
y



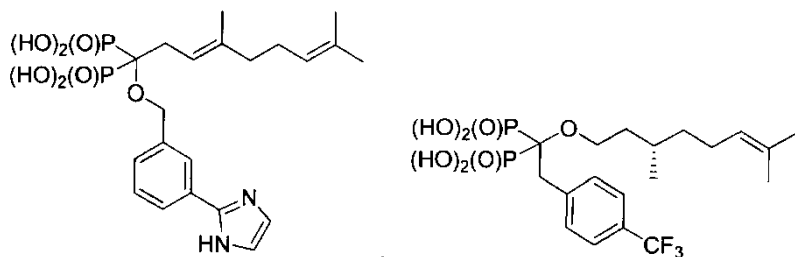
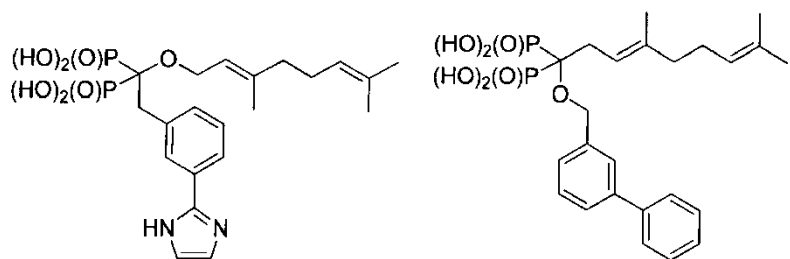
10



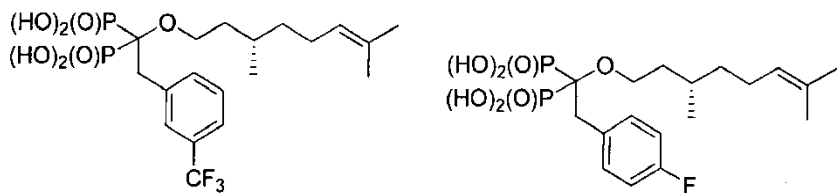
15

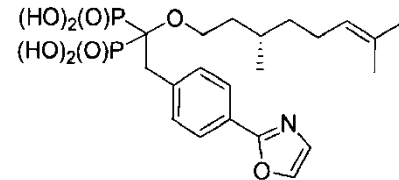
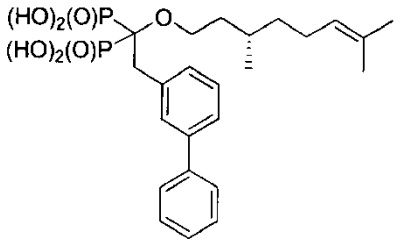
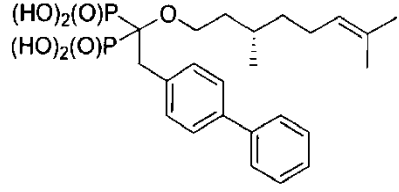
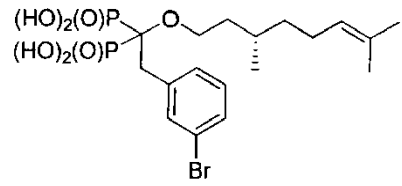
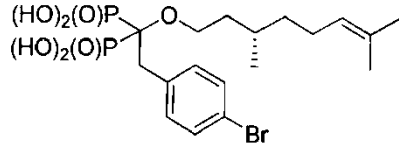
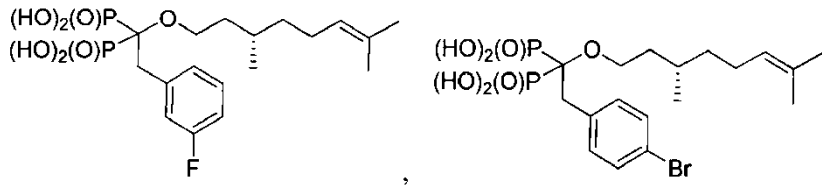


5

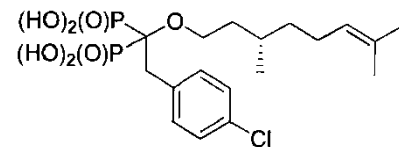
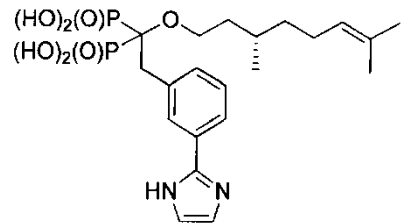
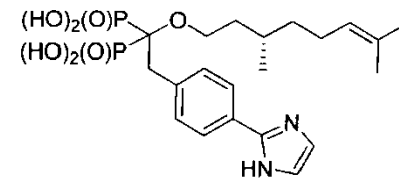
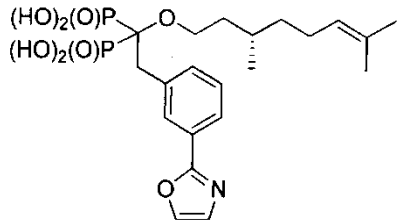


10



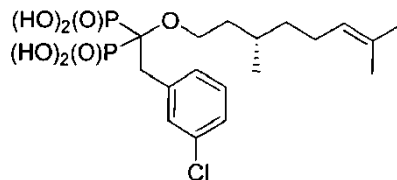


5



10

y



15

y sales de los mismos.

También se proporcionan compuestos de Fórmula I donde:

R₁ es una cadena alquilo (C₁-C₂₀) saturada o insaturada que comprende opcionalmente uno o más anillos de arilo o heteroarilo en la cadena donde alquilo (C₁-C₂₀) está opcionalmente sustituido con de uno a tres halo, ciano, nitro, carboxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, NH₂, o S(O)₂NH₂, y donde cualquier arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), alcanóilo (C₁-C₆), alcanoiloxi (C₁-C₆), alcoxycarbonilo (C₁-C₆), halo, ciano, nitro, carboxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, NH₂, o S(O)₂NH₂;

R₂ es H o metilo;

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

10

R₇ es una cadena alquilo (C₁-C₂₀) saturada o insaturada que comprende opcionalmente uno o más anillos de arilo o heteroarilo en la cadena donde alquilo (C₅-C₂₀) está opcionalmente sustituido con uno o más halo, ciano, nitro, carboxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, NH₂, o S(O)₂NH₂, y donde cualquier arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), alcanóilo (C₁-C₆), alcanoiloxi (C₁-C₆), alcoxycarbonilo (C₁-C₆), halo, ciano, nitro, carboxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, NH₂, arilo, heteroarilo, o S(O)₂NH₂;

15

o una sal de los mismos.

También se proporcionan compuestos de Fórmula I donde:

20

R₁ es una cadena alquilo (C₁-C₂₀) saturada o insaturada opcionalmente sustituida con de uno a tres halo, ciano, nitro, carboxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, NH₂, o S(O)₂NH₂;

R₂ es H o metilo;

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

25

R₇ es una cadena alquilo (C₁-C₂₀) saturada o insaturada que comprende opcionalmente uno o más anillos de arilo o heteroarilo en la cadena donde alquilo (C₅-C₂₀) está opcionalmente sustituido con uno o más halo, ciano, nitro, carboxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, NH₂, o S(O)₂NH₂, y donde cualquier arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), alcanóilo (C₁-C₆), alcanoiloxi (C₁-C₆), alcoxycarbonilo (C₁-C₆), halo, ciano, nitro, carboxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, NH₂, arilo, heteroarilo, o S(O)₂NH₂;

30

o una sal de los mismos.

También se proporcionan compuestos de Fórmula I donde:

R₁ es una cadena alquilo (C₁-C₂₀) saturada o insaturada;

35 R₂ es metilo;

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

R₇ es una cadena alquilo (C₁-C₂₀) saturada o insaturada que comprende uno o más anillos de arilo o heteroarilo en la cadena donde cualquier arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o dos alquilo (C₁-C₆), halo, trifluorometilo, arilo, heteroarilo, o trifluorometoxi;

40

o una sal de los mismos.

También se proporcionan compuestos de Fórmula I donde:

R₁ es una cadena alquilo (C₁-C₂₀) saturada o insaturada que comprende uno o más anillos de arilo o heteroarilo en la cadena donde

45

R₂ es H o metilo;

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

R₇ es una cadena alquilo (C₁-C₂₀) saturada o insaturada que comprende opcionalmente uno o más anillos de arilo o heteroarilo en la cadena donde alquilo (C₅-C₂₀) está opcionalmente sustituido con uno o más halo, ciano, nitro, carboxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, NH₂, o S(O)₂NH₂, y donde cualquier arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), alcanóilo (C₁-C₆), alcanoiloxi (C₁-C₆), alcoxycarbonilo (C₁-C₆), halo, ciano, nitro, carboxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, NH₂, arilo, heteroarilo, o S(O)₂NH₂;

50

o una sal de los mismos.

55 También se proporcionan compuestos de Fórmula I donde:

X es -(CH₂)_m- o -(CH₂)_mCH(CH₃)-;

m es un número entero de 1 a 2;

R₁ es una cadena alquilo (C₁-C₂₀) saturada o insaturada que comprende opcionalmente uno o más anillos de arilo o

heteroarilo en la cadena donde alquilo (C₁-C₂₀) está opcionalmente sustituido con de uno a tres halo, ciano, nitro, carboxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, NH₂, o S(O)₂NH₂, y donde cualquier arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), alcanóilo (C₁-C₆), alcanoiloxi (C₁-C₆), alcoxycarbonilo (C₁-C₆), halo, ciano, nitro, carboxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, NH₂, o S(O)₂NH₂;

5 R₂ es H o metilo;

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

R₇ es una cadena alquilo (C₁-C₂₀) saturada o insaturada que comprende opcionalmente uno o más anillos de arilo o heteroarilo en la cadena donde alquilo (C₅-C₂₀) está opcionalmente sustituido con uno o más halo, ciano, nitro, carboxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, NH₂, o S(O)₂NH₂, y donde cualquier arilo o heteroarilo está opcionalmente

10 sustituido con uno o más alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), alcanóilo (C₁-C₆), alcanoiloxi (C₁-C₆), alcoxycarbonilo (C₁-C₆), halo, ciano, nitro, carboxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, NH₂, o S(O)₂NH₂;
o una sal de los mismos.

También se proporcionan compuestos de Fórmula I donde:

15

X es -(CH₂)_m- o -(CH₂)_mCH(CH₃)-;

m es un número entero de 1 a 2;

R₁ es una cadena alquilo (C₁-C₂₀) saturada o insaturada opcionalmente sustituida con de uno a tres halo, ciano, nitro, carboxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, NH₂, o S(O)₂NH₂;

20 R₂ es H o metilo;

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

R₇ es una cadena alquilo (C₁-C₂₀) saturada o insaturada que comprende opcionalmente uno o más anillos de arilo o heteroarilo en la cadena donde alquilo (C₅-C₂₀) está opcionalmente sustituido con uno o más halo, ciano, nitro, carboxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, NH₂, o S(O)₂NH₂, y donde cualquier arilo o heteroarilo está opcionalmente

25 sustituido con uno o más alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), alcanóilo (C₁-C₆), alcanoiloxi (C₁-C₆), alcoxycarbonilo (C₁-C₆), halo, ciano, nitro, carboxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, NH₂, o S(O)₂NH₂;
o una sal de los mismos.

También se proporcionan compuestos de Fórmula I donde:

30

X es -(CH₂)_m- o -(CH₂)_mCH(CH₃)-;

m es un número entero de 1 a 2;

R₁ es una cadena alquilo (C₁-C₂₀) saturada o insaturada;

R₂ es H o metilo;

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

R₇ es una cadena alquilo (C₁-C₂₀) saturada o insaturada;

o una sal de los mismos.

También se proporcionan compuestos de acuerdo con cualquiera de las realizaciones anteriores, donde R₁ es una
40 cadena alquilo (C₅-C₂₀) saturada o insaturada. También se proporcionan compuestos de acuerdo con cualquiera de las realizaciones anteriores, donde R₁ es una cadena alquilo (C₅-C₁₅) saturada o insaturada. También se proporcionan compuestos de acuerdo con cualquiera de las realizaciones anteriores, donde R₁ es una cadena alquilo (C₅-C₁₀) saturada o insaturada.

45 También se proporcionan compuestos de Fórmula I donde:

X es -(CH₂)_m- o -(CH₂)_nCH(CH₃)-;

m es un número entero de 1 a 2;

R₁ es una cadena alquilo (C₁-C₂₀) saturada o insaturada;

50 R₂ es metilo;

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

R₇ es una cadena alquilo (C₁-C₂₀) saturada o insaturada que comprende uno o más anillos de arilo o heteroarilo en la cadena donde cualquier arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o dos alquilo (C₁-C₆), halo, trifluorometilo o trifluorometoxi;

55 o una sal de los mismos.

También se proporcionan compuestos de Fórmula I donde:

X es -(CH₂)_m- o -(CH₂)_mCH(CH₃)-;

m es un número entero de 1 a 2;

R₁ es una cadena alquilo (C₁-C₂₀) saturada o insaturada que comprende uno o más anillos de arilo o heteroarilo en la cadena donde

R₂ es H o metilo;

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

R₇ es una cadena alquilo (C₁-C₂₀) saturada o insaturada que comprende opcionalmente uno o más anillos de arilo o heteroarilo en la cadena donde alquilo (C₅-C₂₀) está opcionalmente sustituido con uno o más halo, ciano, nitro, carboxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, NH₂, o S(O)₂NH₂, y donde cualquier arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), alcanoílo (C₁-C₆), alcanoiloxi (C₁-C₆), alcoxycarbonilo (C₁-

10 C₆), halo, ciano, nitro, carboxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, NH₂, o S(O)₂NH₂;
o una sal de los mismos.

También se proporcionan compuestos de Fórmula I donde:

15 X es -(CH₂)_m- o -(CH₂)_mCH(CH₃)-;

m es un número entero de 1 a 2;

R₁ es una cadena alquilo (C₁-C₂₀) saturada o insaturada que comprende uno o más anillos de arilo o heteroarilo en la cadena donde cualquier arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), alcanoílo (C₁-C₆), alcanoiloxi (C₁-C₆), alcoxycarbonilo (C₁-C₆), halo, ciano, nitro, carboxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, NH₂, o S(O)₂NH₂;

20 R₂ es H o metilo;

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

R₇ es una cadena alquilo (C₁-C₂₀) saturada o insaturada;

o una sal de los mismos.

25

También se proporcionan compuestos de acuerdo con cualquiera de las realizaciones anteriores, donde X es -(CH₂)_m-. En otras realizaciones, m es 1. En otras realizaciones, m es 2.

También se proporcionan compuestos de acuerdo con cualquiera de las realizaciones anteriores, donde X es -

30 (CH₂)_mCH(CH₃)-; En otras realizaciones, m es 1. En otras realizaciones, m es 2.

También se proporcionan compuestos de Fórmula II donde:

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

35 R₈ es una cadena alquilo (C₁-C₂₀) saturada o insaturada que comprende opcionalmente uno o más anillos de arilo o heteroarilo en la cadena donde alquilo (C₅-C₂₀) está opcionalmente sustituido con uno o más halo, ciano, nitro, carboxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, NH₂, o S(O)₂NH₂, y donde cualquier arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), alcanoílo (C₁-C₆), alcanoiloxi (C₁-C₆), alcoxycarbonilo (C₁-C₆), halo, ciano, nitro, carboxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, NH₂, o S(O)₂NH₂;

40 R₉ es una cadena alquilo (C₁-C₂₀) saturada o insaturada que comprende opcionalmente uno o más anillos de arilo o heteroarilo en la cadena donde alquilo (C₁-C₂₀) está opcionalmente sustituido con uno o más halo, ciano, nitro, carboxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, NH₂, o S(O)₂NH₂, y donde cualquier arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), alcanoílo (C₁-C₆), alcanoiloxi (C₁-C₆), alcoxycarbonilo (C₁-C₆), halo, ciano, nitro, carboxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, NH₂, arilo o heteroarilo, o S(O)₂NH₂;

45 R₁₀ es H o metilo;

o una sal de los mismos.

También se proporcionan compuestos de Fórmula II donde:

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

R₈ es una cadena alquilo (C₁-C₂₀) saturada o insaturada que comprende opcionalmente uno o más anillos de arilo o heteroarilo en la cadena donde alquilo (C₅-C₂₀) está opcionalmente sustituido con uno o más halo, ciano, nitro, carboxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, NH₂, o S(O)₂NH₂, y donde cualquier arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), alcanoílo (C₁-C₆), alcanoiloxi (C₁-C₆), alcoxycarbonilo (C₁-C₆), halo, ciano, nitro, carboxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, NH₂, arilo o heteroarilo, o S(O)₂NH₂;

55 R₉ es H o una cadena alquilo (C₁-C₂₀) saturada o insaturada opcionalmente sustituida con uno o más halo, ciano, nitro, carboxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, NH₂, o S(O)₂NH₂;

R₁₀ es H o metilo;

o una sal de los mismos.

También se proporcionan compuestos de Fórmula II donde:

Y es $-(CH_2)_m-$ o $-(CH_2)_mCH(CH_3)-$;

5 n es un número entero de 1 a 2;

cada R_3 , R_4 , R_5 , y R_6 es independientemente OH, o alcoxi (C_1-C_6);

R_8 es una cadena alquilo (C_1-C_{20}) saturada o insaturada que comprende opcionalmente uno o más anillos de arilo o heteroarilo en la cadena donde alquilo (C_5-C_{20}) está opcionalmente sustituido con uno o más halo, ciano, nitro, carboxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, NH_2 , o $S(O)_2NH_2$, y donde cualquier arilo o heteroarilo está opcionalmente

10 sustituido con uno o más alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), alcanoílo (C_1-C_6), alcanoiilo (C_1-C_6), alcoxycarbonilo (C_1-C_6), halo, ciano, nitro, carboxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, NH_2 , o $S(O)_2NH_2$;

R_9 es una cadena alquilo (C_1-C_{20}) saturada o insaturada que comprende opcionalmente uno o más anillos de arilo o heteroarilo en la cadena donde alquilo (C_1-C_{20}) está opcionalmente sustituido con uno o más halo, ciano, nitro, carboxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, NH_2 , o $S(O)_2NH_2$, y donde cualquier arilo o heteroarilo está opcionalmente

15 sustituido con uno o más alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), alcanoílo (C_1-C_6), alcanoiilo (C_1-C_6), alcoxycarbonilo (C_1-C_6), halo, ciano, nitro, carboxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, NH_2 , o $S(O)_2NH_2$;

R_{10} es H o metilo;

o una sal de los mismos.

20 También se proporcionan compuestos de Fórmula II donde:

Y es $-(CH_2)_m-$ o $-(CH_2)_mCH(CH_3)-$;

n es un número entero de 1 a 2;

cada R_3 , R_4 , R_5 , y R_6 es independientemente OH, o alcoxi (C_1-C_6);

25 R_8 es una cadena alquilo (C_1-C_{20}) saturada o insaturada que comprende opcionalmente uno o más anillos de arilo o heteroarilo en la cadena donde alquilo (C_5-C_{20}) está opcionalmente sustituido con uno o más halo, ciano, nitro, carboxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, NH_2 , o $S(O)_2NH_2$, y donde cualquier arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), alcanoílo (C_1-C_6), alcanoiilo (C_1-C_6), alcoxycarbonilo (C_1-C_6), halo, ciano, nitro, carboxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, NH_2 , o $S(O)_2NH_2$;

30 R_9 es H o una cadena alquilo (C_1-C_{20}) saturada o insaturada opcionalmente sustituida con uno o más halo, ciano, nitro, carboxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, NH_2 , o $S(O)_2NH_2$;

R_{10} es H o metilo;

o una sal de los mismos.

35 También se proporcionan compuestos de Fórmula II donde:

Y es $-(CH_2)_m-$ o $-(CH_2)_mCH(CH_3)-$;

n es un número entero de 1 a 2;

cada R_3 , R_4 , R_5 , y R_6 es independientemente OH, o alcoxi (C_1-C_6);

40 R_8 es una cadena alquilo (C_1-C_{20}) saturada o insaturada que comprende opcionalmente uno o más anillos de arilo o heteroarilo en la cadena donde alquilo (C_5-C_{20}) está opcionalmente sustituido con uno o más halo, ciano, nitro, carboxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, NH_2 , o $S(O)_2NH_2$, y donde cualquier arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), alcanoílo (C_1-C_6), alcanoiilo (C_1-C_6), alcoxycarbonilo (C_1-C_6), halo, ciano, nitro, carboxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, NH_2 , o $S(O)_2NH_2$;

45 R_9 es H o una cadena alquilo (C_1-C_{20}) saturada o insaturada opcionalmente sustituida con uno o más halo, ciano, nitro, carboxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, NH_2 , o $S(O)_2NH_2$;

R_{10} es H o metilo;

o una sal de los mismos.

50 También se proporcionan compuestos de acuerdo con cualquiera de las realizaciones anteriores, donde, en el presente documento, cualquier arilo es fenilo y cualquier heteroarilo comprende 5-6 átomos en el anillo de los cuales, entre 1 y 4 son heteroátomos elegidos entre N, O y S, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), halo, trifluorometilo o trifluorometoxi.

55 También se proporcionan compuestos de acuerdo con cualquiera de las realizaciones anteriores, donde Y es $-(CH_2)_n-$. En otras realizaciones, n es 1. En otras realizaciones, n es 2.

También se proporcionan compuestos de acuerdo con cualquiera de las realizaciones anteriores, donde Y es $-(CH_2)_nCH(CH_3)-$; En otras realizaciones, n es 1. En otras realizaciones, n es 2.

Un valor específico para R_1 en las Fórmulas I, II, Ia, e IIa y las realizaciones pertinentes anteriores es una cadena alquilo (C_5-C_{20}) insaturada.

5 Otro valor para R_1 es una cadena alquilo (C_5-C_{20}) saturada o insaturada que comprende uno o más anillos de arilo en la cadena.

Otro valor para R_1 es una cadena alquilo (C_5-C_{20}) insaturada que comprende un anillo de arilo en la cadena.

10 Otro valor para R_1 es una cadena alquilo (C_5-C_{20}) saturada o insaturada que comprende uno o más anillos de heteroarilo en la cadena.

Otro valor para R_1 es una cadena alquilo (C_5-C_{20}) insaturada que comprende un anillo de heteroarilo en la cadena.

15 Un grupo específico de compuestos de la fórmula I y la fórmula II son compuestos donde cada uno de R_3 , R_4 , R_5 y R_6 es OH.

La invención proporciona los compuestos novedosos desvelados en el presente documento. Por ejemplo, la invención proporciona compuestos novedosos de la fórmula I y la fórmula II, donde R_1 es una cadena alquilo (C_5-C_{20}) saturada o insaturada que comprende uno o más anillos de heteroarilo y comprende opcionalmente uno o más anillos de arilo en la cadena donde alquilo (C_5-C_{20}) está opcionalmente sustituido con uno o más halo, ciano, nitro, carboxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, NR_mR_n , o $S(O)_2NR_pR_q$, y donde cualquier arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), alcanóilo (C_1-C_6), alcanoiloxi (C_1-C_6), alcoxicarbonilo (C_1-C_6), halo, ciano, nitro, carboxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, NR_aR_b , o $S(O)_2NR_cR_d$.

25 La invención también proporciona compuestos novedosos de la fórmula I y la fórmula II donde R_1 es -alquil (C_5-C_{20})- Z^1 , donde alquilo (C_5-C_{20}) está saturado o insaturado y está opcionalmente sustituido con uno o más halo, ciano, nitro, carboxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, NR_mR_n , o $S(O)_2NR_pR_q$; y donde Z^1 es heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3 o 4) alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), alcanóilo (C_1-C_6), alcanoiloxi (C_1-C_6), alcoxicarbonilo (C_1-C_6), halo, ciano, nitro, carboxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, NR_aR_b , o $S(O)_2NR_cR_d$.

Un valor específico para Z^1 es furilo, imidazolilo, triazolilo, triazinilo, oxazoóilo, isoxazoóilo, tiazolilo, isotiazoóilo, pirazolilo, pirrolilo, pirazinilo, tetrazolilo, piridilo, (o su N-óxido), tienilo, pirimidinilo (o su N-óxido), indolilo, isoquinolilo (o su N-óxido) o quinolilo (o su N-óxido).

35 Otro valor específico para Z^1 es furilo, imidazolilo, triazolilo, triazinilo, oxazoóilo, isoxazoóilo, tiazolilo, isotiazoóilo, pirazolilo, pirrolilo, pirazinilo, tetrazolilo, tienilo, pirimidinilo (o su N-óxido), indolilo, isoquinolilo (o su N-óxido) o quinolilo (o su N-óxido).

40 Otro valor específico para Z^1 es furilo, triazolilo, triazinilo, oxazoóilo, isoxazoóilo, tiazolilo, isotiazoóilo, pirazolilo, pirrolilo, pirazinilo, tetrazolilo, tienilo, pirimidinilo (o su N-óxido), indolilo, isoquinolilo (o su N-óxido) o quinolilo (o su N-óxido).

Otro valor específico para Z^1 es indolilo.

45 Cualquiera de las realizaciones anteriores debe entenderse también que es aplicable a las Fórmulas Ia e IIa según sea apropiado, en las que X es $-(CH_2)_m-$, Y es $-(CH_2)_n-$, y cada uno de n y m es 1.

También se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto como se ha descrito en una cualquiera de las realizaciones anteriores, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

50 También se proporciona un método para la inhibición de la geranilgeranil pirofosfato sintasa que comprende poner en contacto la geranilgeranil pirofosfato sintasa *in vitro* con una cantidad inhibitoria eficaz de un compuesto como se ha descrito en una cualquiera de las realizaciones anteriores. En ciertas realizaciones, el compuesto es al menos 2 veces más selectivo para la inhibición de la geranilgeranil pirofosfato sintasa en comparación con farnesilpirofosfato sintasa o escualeno sintasa. En otras realizaciones, el compuesto es al menos 2 veces más selectivo para la inhibición de la geranilgeranil pirofosfato sintasa en comparación con farnesilpirofosfato sintasa o escualeno sintasa. En otras realizaciones, el compuesto es al menos 10 veces más selectivo para la inhibición de la geranilgeranil pirofosfato sintasa en comparación con farnesilpirofosfato sintasa o escualeno sintasa. En otras realizaciones, el compuesto es al menos 100 veces más selectivo para la inhibición de la geranilgeranil pirofosfato sintasa en

comparación con farnesilpirofosfato sintasa o escualeno sintasa. En otras realizaciones, el compuesto es al menos 100 veces más selectivo para la inhibición de la geranylgeranil pirofosfato sintasa en comparación con farnesilpirofosfato sintasa o escualeno sintasa.

5 También se desvela un método para tratar el cáncer que comprende administrar a un animal que necesita tal tratamiento una cantidad eficaz de un compuesto como se ha descrito en una cualquiera de las realizaciones anteriores.

También se desvela un método para modular la función testicular que comprende administrar a un animal que
10 necesita tal tratamiento una cantidad eficaz de un compuesto como se ha descrito en una cualquiera de las realizaciones anteriores.

También se desvela un método para modular la fertilidad que comprende administrar a un animal que necesita tal
15 tratamiento una cantidad eficaz de un compuesto como se ha descrito en una cualquiera de las realizaciones anteriores.

También se desvela un método para tratar la resistencia a la insulina que comprende administrar a un animal que
20 necesita tal tratamiento una cantidad eficaz de un compuesto como se ha descrito en una cualquiera de las realizaciones anteriores.

También se desvela un método para tratar la obesidad que comprende administrar a un animal que necesita tal
tratamiento una cantidad eficaz de un compuesto como se ha descrito en una cualquiera de las realizaciones
anteriores.

25 También se desvela un método para modular la ganancia de peso que comprende administrar a un animal que
necesita tal tratamiento una cantidad eficaz de un compuesto como se ha descrito en una cualquiera de las
realizaciones anteriores.

También se desvela un método para modular la función osteoclástica que comprende administrar a un animal que
30 necesita tal tratamiento una cantidad eficaz de un compuesto como se ha descrito en una cualquiera de las
realizaciones anteriores.

También se desvela un método para tratar una infección parasitaria que comprende administrar a un animal que
35 necesita tal tratamiento una cantidad eficaz de un compuesto como se ha descrito en una cualquiera de las
realizaciones anteriores.

También se desvela 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 como se ha descrito en una cualquiera de las
40 realizaciones anteriores.

También se desvela un método para tratar una arritmia cardíaca que comprende administrar a un animal que
necesita tal tratamiento una cantidad eficaz de un compuesto como se ha descrito en una cualquiera de las
realizaciones anteriores.

45 También se proporciona un compuesto, como se ha descrito en una cualquiera de las realizaciones anteriores, para
su uso en el tratamiento médico o para diagnóstico.

También se proporciona el uso de un compuesto como se ha descrito en una cualquiera de las realizaciones
anteriores para preparar un medicamento útil para el tratamiento del cáncer en un animal.

50 También se proporciona el uso de un compuesto como se ha descrito en una cualquiera de las realizaciones
anteriores para preparar un medicamento útil para modular la función testicular en un animal.

También se proporciona el uso de un compuesto como se ha descrito en una cualquiera de las realizaciones
55 anteriores para preparar un medicamento útil para modular la fertilidad en un animal.

También se proporciona el uso de un compuesto como se ha descrito en una cualquiera de las realizaciones
anteriores para preparar un medicamento útil para tratar la resistencia a la insulina en un animal.

También se proporciona el uso de un compuesto como se ha descrito en una cualquiera de las realizaciones anteriores para preparar un medicamento útil para tratar la obesidad en un animal.

5 También se proporciona el uso de un compuesto como se ha descrito en una cualquiera de las realizaciones anteriores para preparar un medicamento útil para modular la ganancia de peso en un animal.

También se proporciona el uso de un compuesto como se ha descrito en una cualquiera de las realizaciones anteriores para preparar un medicamento útil para modular la función osteoclástica en un animal.

10 También se proporciona el uso de un compuesto como se ha descrito en una cualquiera de las realizaciones anteriores para preparar un medicamento útil para tratar una infección parasitaria en un animal.

También se proporciona el uso de un compuesto como se ha descrito en una cualquiera de las realizaciones anteriores para preparar un medicamento útil para tratar una arritmia cardíaca en un animal.

15 También se proporciona un compuesto, como se ha descrito en una cualquiera de las realizaciones anteriores, para el tratamiento profiláctico o terapéutico del cáncer.

20 También se proporciona un compuesto, como se ha descrito en una cualquiera de las realizaciones anteriores, para modular la función testicular.

También se proporciona un compuesto, como se ha descrito en una cualquiera de las realizaciones anteriores, para modular la fertilidad.

25 También se proporciona un compuesto, como se ha descrito en una cualquiera de las realizaciones anteriores, para el tratamiento profiláctico o terapéutico del tratamiento de la resistencia a la insulina.

También se proporciona un compuesto, como se ha descrito en una cualquiera de las realizaciones anteriores, para el tratamiento profiláctico o terapéutico de la obesidad.

30 También se proporciona un compuesto, como se ha descrito en una cualquiera de las realizaciones anteriores, para el tratamiento profiláctico o terapéutico de la ganancia de peso.

35 También se proporciona un compuesto como se ha descrito en una cualquiera de las realizaciones anteriores para modular la función osteoclástica.

También se proporciona un compuesto, como se ha descrito en una cualquiera de las realizaciones anteriores, para el tratamiento profiláctico o terapéutico de una infección parasitaria.

40 También se proporciona un compuesto, como se ha descrito en una cualquiera de las realizaciones anteriores, para el tratamiento profiláctico o terapéutico de arritmia cardíaca.

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

La invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención y un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

50 También se desvela un método para la inhibición de 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.

55 También se desvela un método para tratar el cáncer que comprende administrar a un animal (por ejemplo, un mamífero, tal como un ser humano) que necesita tal tratamiento, una cantidad eficaz de un compuesto de la invención.

También se desvela un método para modular (por ejemplo, aumentar o disminuir) la función testicular que

comprende administrar a un animal (por ejemplo, un mamífero, tal como un ser humano) que necesita tal tratamiento, una cantidad eficaz de un compuesto de la invención.

5 También se desvela un método para modular (por ejemplo, aumentar o disminuir) la fertilidad que comprende administrar a un animal (por ejemplo, un mamífero, tal como un ser humano) que necesita tal tratamiento, una cantidad eficaz de un compuesto de la invención.

10 También se desvela un método para tratar la resistencia a la insulina que comprende administrar a un animal (por ejemplo, un mamífero, tal como un ser humano) que necesita tal tratamiento, una cantidad eficaz de un compuesto de la invención.

También se desvela un método para tratar la obesidad que comprende administrar a un animal (por ejemplo, un mamífero, tal como un ser humano) que necesita tal tratamiento, una cantidad eficaz de un compuesto de la invención.

15 También se desvela un método para modular (por ejemplo, aumentar o disminuir) la ganancia de peso que comprende administrar a un animal (por ejemplo, un mamífero, tal como un ser humano) que necesita tal tratamiento, una cantidad eficaz de un compuesto de la invención.

20 También se desvela un método para modular (por ejemplo, aumentar o disminuir) la función osteoclástica que comprende administrar a un animal (por ejemplo, un mamífero, tal como un ser humano) que necesita tal tratamiento, una cantidad eficaz de un compuesto de la invención.

25 También se desvela un método para tratar una infección parasitaria que comprende administrar a un animal (por ejemplo, un mamífero, tal como un ser humano) que necesita tal tratamiento, una cantidad eficaz de un compuesto de la invención.

También se desvela 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.

30 También se desvela un compuesto de la invención para su uso en el tratamiento médico o para diagnóstico.

35 También se desvela un método para la formación de imágenes de un tejido que incluye poner en contacto el tejido con una cantidad eficaz de un compuesto de la invención y detectar el compuesto para la formación de imágenes del tejido.

40 También se desvela un método para tratar una arritmia cardíaca que incluye administrar a un animal (por ejemplo, un mamífero, tal como un ser humano) que necesita tal tratamiento, una cantidad eficaz de un compuesto de la invención.

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

45 La invención también proporciona el uso de un compuesto un compuesto de la invención para preparar un medicamento útil para el tratamiento del cáncer en un animal (por ejemplo, un mamífero, tal como un ser humano).

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

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

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

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 ejemplo, un mamífero, tal como un ser humano).

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

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

La invención también proporciona el uso de un compuesto de la invención para preparar un medicamento útil para tratar una infección parasitaria en un animal (por ejemplo, un mamífero, tal como un ser humano).

La invención también proporciona un compuesto de la invención para el tratamiento profiláctico o terapéutico del cáncer.

La invención también proporciona un compuesto de la invención para modular la función testicular.

La invención también proporciona un compuesto de la invención para modular la fertilidad.

La invención también proporciona un compuesto de la invención para el tratamiento profiláctico o terapéutico del tratamiento de la resistencia a la insulina.

La invención también proporciona un compuesto de la invención para el tratamiento profiláctico o terapéutico de la obesidad.

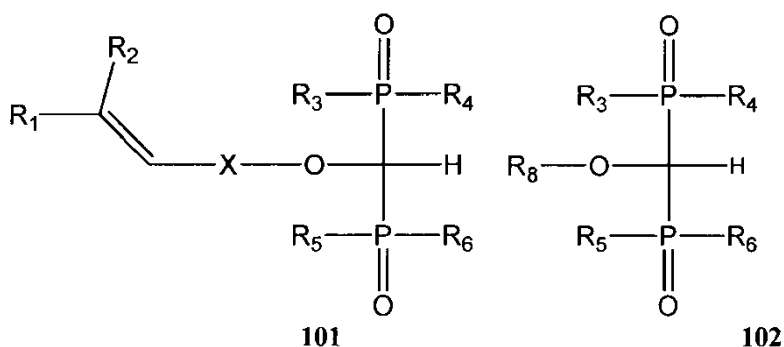
La invención también proporciona un compuesto de la invención para el tratamiento profiláctico o terapéutico de la ganancia de peso.

La invención también proporciona un compuesto de la invención para modular la función osteoclástica.

La invención también proporciona un compuesto de la invención para el tratamiento profiláctico o terapéutico de una infección parasitaria.

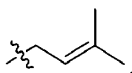
La invención también proporciona un compuesto de la invención para el tratamiento profiláctico o terapéutico de arritmia cardíaca.

La invención también proporciona procesos e intermedios desvelados en el presente documento que son útiles para preparar compuestos de la fórmula I y la fórmula II, o sales de los mismos. Por ejemplo, la invención proporciona compuestos de la fórmula **101** y **102**:



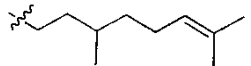
donde R_1 - R_6 y R_8 tienen cualquiera de los valores definidos en el presente documento, que son útiles como intermedios para preparar los compuestos correspondientes de la fórmula I y II, o las sales de los mismos. En un aspecto, la invención proporciona un compuesto de fórmula **102** donde R_8 es una cadena alquilo (C_1 - C_{20}) saturada o insaturada. En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto de fórmula **102** donde R_8 es una cadena alquilo (C_5 - C_{20}) saturada o insaturada. En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto de fórmula **102**

donde R_8 es:



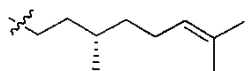
En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto de fórmula **102** donde R_8 es:

5



En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto de fórmula **102** donde R_8 es:

10



Ciertos compuestos de la fórmula **101** y **102** pueden tener también una actividad inhibitoria de la GGPP sintasa útil o actividad inhibitoria de escualeno sintasa.

- 15 Se usan las siguientes definiciones, a menos que se describa de otro modo: halo es flúor, cloro, bromo o yodo. Alquilo (y el término equivalente, "cadena alquilo"), alcoxi, etc. representan tanto grupos lineales como ramificados; pero la referencia a un radical individual, tal como propilo, incluye únicamente el radical de cadena lineal, haciendo referencia específicamente a un isómero de cadena ramificada, tal como isopropilo. Alquilo (C₁-C₂₀) insaturado representa un alquilo (C₂-C₂₀) con al menos un enlace insaturado (es decir, doble o triple). Alquilo alquilo (C₅-C₂₀) insaturado representa un alquilo (C₅-C₂₀) con al menos un enlace insaturado (es decir, doble o triple). Arilo
- 20 representa un radical fenilo o un radical carbocíclico bíclico orto-condensado que tiene aproximadamente de nueve a diez átomos en el anillo en el que al menos un anillo es aromático. Heteroarilo incluye un radical de un anillo aromático monocíclico que contiene cinco o seis átomos en el anillo que consiste en carbono y de uno a cuatro heteroátomos, cada uno seleccionado del grupo que consiste en oxígeno no peróxido, azufre, y N(X), donde X está
- 25 ausente o es H, O, alquilo (C₁-C₄), fenilo o bencilo, así como un radical de un heterociclo bíclico orto-condensado de aproximadamente ocho a diez átomos en el anillo que comprende de uno a cuatro heteroátomos, cada uno seleccionado del grupo que consiste en oxígeno no peróxido, azufre, y N(X).

Como se usa en el presente documento, una cadena alquilo (C₁-C₂₀) saturada o insaturada que comprende uno o más anillos de arilo o heteroarilo en la cadena, y una cadena alquilo (C₅-C₂₀) saturada o insaturada que comprende uno o más anillos de arilo o heteroarilo en la cadena, incluyen cada una: 1) cadenas alquilo que tienen un arilo o heteroarilo dentro de la cadena para tener una porción de la cadena alquilo unida a un átomo del arilo o heteroarilo y otra porción de la cadena alquilo unida a un átomo diferente del arilo o heteroarilo, y 2) cadenas alquilo que terminan con un arilo o heteroarilo.

35

En una realización de la invención, la cadena alquilo (C₅-C₂₀) saturada o insaturada que comprende uno o más anillos de arilo o heteroarilo en la cadena de R₁, incluye el arilo o heteroarilo dentro de la cadena para tener una porción de la cadena alquilo unida a un átomo del arilo o heteroarilo y otra porción de la cadena alquilo unida a un átomo diferente del arilo o heteroarilo.

40

El término "profármaco" se entiende bien en la técnica e incluye compuestos que se convierten en compuestos farmacéuticamente activos *in vivo* (por ejemplo, en un animal tal como un mamífero). Por ejemplo, véase Remington's Pharmaceutical Sciences, 1980, vol. 16, Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania, 61 y 424. En particular, se conocen varios grupos adecuados para preparar formas de profármacos de compuestos que

45 contienen fósforo (por ejemplo, fosfonatos). Por ejemplo, véanse Galmarini CM, et al., International Journal of Cancer, 2003, 107 (1), 149-154; Wagner, C. R., et al., Medicinal Research Reviews, 2000, 20, 417-51; McGuigan, C., et al., Antiviral Research, 1992, 17, 311-321; y Chapman, H., et al., Nucleosides, Nucleotides & Nucleic Acids, 2001, 20, 1085-1090. Se desvelan análogos de profármacos de fosfonato preparados a partir de grupos hidrolizables *in vivo* adecuados. Se desvelan profármacos de fosfonato de los compuestos de la fórmula I y la fórmula II, donde el

50 fosfonato es pivaloioximetilo (es decir, donde uno o más de R₃, R₄, R₅ o R₆ es -OCH₂OC(O)C(CH₃)₃).

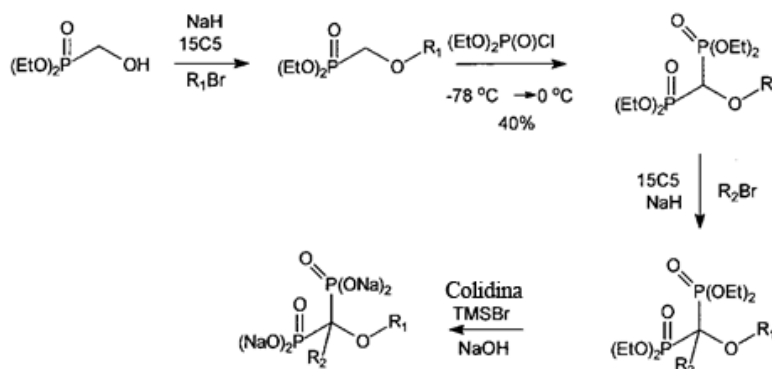
Se apreciará por los expertos en la técnica que los compuestos de la invención que tienen un centro quiral pueden existir y se aislarán en formas ópticamente activas y racémicas. Por ejemplo, es posible que uno o ambos átomos de fósforo en un compuesto de la fórmula I o la fórmula II que sean centros quirales. Algunos compuestos pueden

mostrar polimorfismo. Debe apreciarse que la presente invención incluye cualquier forma racémica, ópticamente activa, polimórfica o estereoisomérica, o mezclas de las mismas, de un compuesto de la invención, que posee las propiedades útiles descritas en el presente documento, que se conoce bien en la técnica cómo preparar formas ópticamente activas (por ejemplo, por resolución de la forma racémica mediante técnicas de recristalización, 5 mediante la síntesis de materiales de partida ópticamente activos, por síntesis quirales, o por separación cromatográfica usando una fase quiral estacionaria), y cómo determinar la actividad inhibitoria enzimática usando los ensayos estándar que se conocen bien en la técnica.

Los valores específicos y preferidos enumerados a continuación para los radicales, sustituyentes, e intervalos, son 10 únicamente para fines ilustrativos; no excluyen otros valores definidos u otros valores dentro de los intervalos definidos para los radicales y los sustituyentes.

Específicamente, alquilo (C₁-C₆) puede ser metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, iso-butilo, sec-butilo, pentilo, 3-pentilo, o hexilo; alcoxi (C₁-C₆) puede ser metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, iso-butoxi, sec-butoxi, pentoxi, 3-pentoxi, o hexiloxi; alcoxicarbonilo (C₁-C₆) puede ser metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, 15 isopropoxicarbonilo, butoxicarbonilo, pentoxicarbonilo, o hexiloxicarbonilo; alcanoiloxi (C₁-C₆) puede ser formiloxi, acetoxi, propanoiloxi, butanoiloxi, isobutanoiloxi, pentanoiloxi, o hexanoiloxi; y arilo puede ser fenilo, indenilo, o naftilo; y heteroarilo puede ser furilo, imidazolilo, triazolilo, triazinilo, oxazoilo, isoxazoilo, tiazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, pirrolilo, pirazinilo, tetrazolilo, piridilo, (o su N-óxido), tienilo, pirimidinilo (o su N-óxido), indolilo, isoquinolilo 20 (o su N-óxido) o quinolilo (o su N-óxido).

Los compuestos representativos de la invención pueden prepararse como se ilustra en el Esquema 1. Esquema 1. Preparación general de compuestos.



25

En el Esquema I anterior, R₁ y R₂ representan grupos unidos a través de un átomo de carbono, y no se limitarán por las definiciones de R₁ y R₂ expuestas en otro lugar de esta memoria descriptiva.

30 En casos donde los compuestos son suficientemente básicos o ácidos, una sal de un compuesto de fórmula I puede ser útil como un intermedio para aislar o purificar un compuesto de fórmula I. Además, la administración de un compuesto de fórmula I como una sal de ácido o base farmacéuticamente aceptable puede ser apropiada. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables son sales de adición de ácidos orgánicas formadas con ácidos que forman un anión fisiológicamente aceptable, por ejemplo, tosilato, metanosulfonato, acetato, citrato, malonato, 35 tartarato, succinato, benzoato, ascorbato, α-cetoglutarato, y α-glicerofosfato. También pueden formarse sales inorgánicas adecuadas, incluyendo sales clorhidrato, sulfato, nitrato, bicarbonato y carbonato.

Las sales farmacéuticamente aceptables pueden obtenerse usando procedimientos convencionales bien conocidos en la técnica, por ejemplo, haciendo reaccionar un compuesto suficientemente básico, tal como una amina, con un 40 ácido adecuado proporcionando un anión fisiológicamente aceptable. También pueden prepararse sales de metales alcalinos (por ejemplo, sodio, potasio o litio) o de metales alcalinotérreos (por ejemplo, calcio) de ácido carboxílicos.

Los compuestos de la fórmula I y la fórmula II pueden formularse como composiciones farmacéuticas y administrarse a un huésped mamífero, tal como un paciente humano, en una diversidad de formas adaptadas a la ruta escogida de 45 administración, es decir, por vía oral o parenteral, por las vías intravenosa, intramuscular, tópica o subcutánea.

Por lo tanto, los compuestos de la presente se pueden administrar de forma sistémica, por ejemplo, por vía oral, en

combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable como un diluyente inerte o en un vehículo 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 compuesto activo se puede combinar con uno o más excipientes y usarse en forma de comprimidos, comprimidos bucales, trociscos, cápsulas, elixires, suspensiones, jarabes, obleas y similares, ingeribles. Dichas composiciones y preparaciones deben contener al menos el 0,1 % del compuesto 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 de dosificación unitaria. La cantidad de compuesto activo en dichas composiciones terapéuticamente útiles es tal que se obtendrá un nivel de dosis eficaz.

Los comprimidos, los trociscos, las píldoras, las cápsulas y similares, también pueden contener lo siguiente: aglutinantes, tal como goma tragacanto, goma arábiga, almidón de maíz o gelatina; excipientes, tal como fosfato dicálcico; un disgregante, tal como almidón de maíz, almidón de patata, ácido algínico y similares; un lubricante, tal como estearato de magnesio; y un agente edulcorante, tal como sacarosa, fructosa, lactosa o aspartamo, o se puede añadir un saborífero, tal como menta, aceite de gaulteria o aroma de cereza. Cuando la forma farmacéutica es una cápsula, puede contener, además de los materiales del tipo anterior, un vehículo líquido, tal como un aceite vegetal o un polietilenglicol. Diversos materiales diferentes pueden estar presentes como recubrimientos o, de lo contrario, para modificar la forma física de la forma de dosificación unitaria sólida. Por ejemplo, los comprimidos, las píldoras o las cápsulas se pueden recubrir con gelatina, cera, laca o azúcar y similares. Un jarabe o elixir puede contener el compuesto activo, sacarosa o fructosa como agente edulcorante, metilo y propilparabenos como conservantes, un colorante y un saborífero, tal como aroma de cereza o naranja. Por supuesto, cualquier material empleado en la preparación de cualquier forma de dosificación unitaria debe ser farmacéuticamente aceptable y sustancialmente atóxico en la cantidad empleada. Además, el compuesto activo puede incorporarse en preparaciones y dispositivos de liberación sostenida.

El compuesto activo también se puede administrar por vía intravenosa o intraperitoneal mediante infusión o inyección. Las soluciones del compuesto activo o sus sales se pueden preparar en agua, opcionalmente mezclada con un tensioactivo no tóxico. También se pueden preparar dispersiones en glicerol, polietilenglicoles líquidos, triacetina, y mezclas de los mismos, y en aceites. En las condiciones habituales de almacenamiento y uso, estas preparaciones contienen un conservante para evitar la proliferación de microorganismos.

Las formas de dosificación farmacéuticas adecuadas para inyección o infusión pueden incluir soluciones o dispersiones acuosas estériles o polvos estériles que comprendan 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 de dosificación final debe ser estéril, líquida y estable en las condiciones de fabricación y almacenamiento. El portador o vehículo líquido puede ser un disolvente o un medio de dispersión líquido, que comprende, por ejemplo, agua, etanol, un poliol (por ejemplo, glicerol, propilenglicol, polietilenglicoles líquidos y similares), aceites vegetales, ésteres de glicerilo no tóxicos, y mezclas adecuadas de los mismos. Se puede mantener la fluidez adecuada, por ejemplo, mediante la formación de liposomas, manteniendo el tamaño de partícula requerido en el caso de las dispersiones, o mediante el uso de tensioactivos. La prevención de la acción de los microorganismos se puede lograr mediante diversos antibióticos y antifúngicos, por ejemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido sórbico, timerosal y similares. En muchos casos, será preferible incluir agentes 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 compuesto activo en la cantidad requerida en el disolvente adecuado con diversos de los otros ingredientes enumerados anteriormente, según sea necesario, seguido de esterilización por filtración. En el caso de polvos estériles para la preparación de soluciones inyectables estériles, los métodos de preparación preferidos son técnicas de secado al vacío y 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 presentes compuestos se pueden aplicar en forma pura, es decir, cuando son líquidos. Sin embargo, generalmente será deseable administrarlos a la piel como composiciones o formulaciones, en combinación con un vehículo dermatológicamente aceptable, que puede ser un sólido o un líquido.

Los vehículos sólidos útiles incluyen sólidos finamente divididos como talco, arcilla, celulosa microcristalina, sílice,

alúmina y similares. Los vehículos líquidos útiles incluyen agua, alcoholes o glicoles o mezclas de agua-alcohol-glicol, en los que se pueden disolver o dispersar los presentes compuestos a niveles eficaces, opcionalmente con la ayuda de tensioactivos no tóxicos. Los adyuvantes, tales como los perfumes y otros antimicrobianos, se pueden añadir para optimizar las propiedades para un uso determinado. Las composiciones líquidas resultantes se pueden aplicar desde almohadillas absorbentes, usarse para impregnar apósitos y otros vendajes, o rociarse sobre el área afectada usando pulverizadores tipo bomba o aerosol.

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 vehículos líquidos para formar pastas diseminables, geles, pomadas, jabones y similares, para su aplicación directamente a la piel del usuario.

Los ejemplos de composiciones dermatológicas útiles que pueden usarse para administrar los compuestos de la fórmula I y la fórmula II a la piel se conocen en la técnica; por ejemplo, véanse Jacquet et al. (Pat. de Estados Unidos N.º 4.608.392), Geria (Pat. de Estados Unidos N.º 4.992.478), Smith et al. (Pat. de Estados Unidos N.º 4.559.157) y Wortzman (Pat. de Estados Unidos N.º 4.820.508).

La cantidad del compuesto, o una sal activa o derivado del mismo, requerida para su uso en un tratamiento variará no sólo con la sal particular seleccionada, sino también con la vía de administración, la naturaleza de la afección a tratar, y la edad y condición del paciente, y en última instancia será a discreción del médico o especialista tratante.

La dosis deseada se puede presentar convenientemente en una dosis única o como dosis divididas administradas a los intervalos apropiados, por ejemplo, como dos, tres, cuatro o más subdosis por día. La propia subdosis puede dividirse, por ejemplo, en una cantidad discreta de administraciones holgadamente espaciadas; tales como inhalaciones múltiples desde un insuflador o por aplicación de una pluralidad de gotas en el ojo.

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 usar estos compuestos para afectar a ciertos procesos que se ven influenciados por la GGPP sintasa. Por ejemplo, ciertas realizaciones de la presente invención proporcionan métodos para tratar el cáncer, modular (por ejemplo, aumentar o disminuir) la función testicular, modular (por ejemplo, aumentar o disminuir) la fertilidad, tratar la resistencia a la insulina, tratar la obesidad, modular (por ejemplo, aumentar o disminuir) la ganancia de peso, modular (por ejemplo, aumentar o disminuir) la función osteoclástica, tratar una infección parasitaria, producir un efecto parasitario, y para 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 ejemplo, aumentar o disminuir) la función testicular, modular (por ejemplo, aumentar o disminuir) la fertilidad, tratar la resistencia a la insulina, tratar la obesidad, modular (por ejemplo, aumentar o disminuir) la ganancia de peso, modular (por ejemplo, aumentar o disminuir) la función osteoclástica, tratar una infección parasitaria, y para tratar una arritmia cardíaca en un animal. Los compuestos de la invención también pueden inducir diferentes ritmos cardíacos y, por lo tanto, los compuestos también pueden usarse para inducir los diferentes ritmos cardíacos, por ejemplo, por ejemplo, asistolia reversible, por ejemplo, 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 evaluarse por los expertos usando ensayo conocidos en la técnica.

La invención también proporciona un compuesto detectable que es un compuesto de la fórmula I o la fórmula II que incluye o que está unido a uno o más grupos detectables. Los grupos detectables incluyen, pero sin limitación, grupos fluorescentes y radionúclidos. Por ejemplo, un compuesto detectable que incluye un grupo fluorescente se ilustra en el ejemplo 7. Dichos compuestos son útiles, por ejemplo, como sondas, por ejemplo, para identificar tejidos que contienen geranilgeranil pirofosfato sintasa y para dilucidar la función de la geranilgeranil pirofosfato sintasa. La invención también proporciona tejido que incluye un compuesto de la invención unido a la geranilgeranil pirofosfato sintasa.

Los compuestos detectables de la invención, por ejemplo, compuestos radiomarcados de fórmula I y fórmula II, son útiles como agentes de obtención de imágenes para obtener imágenes de células y tejidos que incluyen geranilgeranil pirofosfato sintasa. Por consiguiente, la invención también proporciona compuestos de fórmula I y fórmula II que incluyen o que están unidos a uno o más radionúclidos detectables (por ejemplo, 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 o fórmula II con un radionúclido

(por ejemplo, un radionúclido no metálico). Como alternativa, un compuesto radiomarcado de la invención se puede preparar uniendo un compuesto de la fórmula I o la fórmula II a un grupo quelante que incluye un radionúclido detectable (por ejemplo, un radionúclido metálico). Los métodos para elaborar dichos compuestos detectables se conocen por el experto. Dichos compuestos pueden ser útiles para obtener imágenes de tejidos con actividad de 5 geranilgeranil pirofosfato sintasa *in vitro*.

Como se usa en el presente documento, un "grupo quelante" es un grupo que incluye un grupo detectable, por ejemplo, un radionúclido (por ejemplo, un radioisótopo metálico). Se puede emplear cualquier grupo quelante adecuado. Se desvelan grupos quelantes adecuados, por ejemplo, en Poster Sessions, Proceedings of the 46th Annual Meeting, J. Nuc.Med., pág. 316, N.º 1386; Scientific Papers, Proceedings of the 46th Annual Meeting, J. Nuc.Med., pág. 123, N.º 499; Scientific Papers, Proceedings of the 46th Annual Meeting, J. Nuc.Med., pág. 102, N.º 413; Scientific Papers, Proceedings of the 46th Annual Meeting, J. Nuc.Med., pág. 102, N.º 414; Scientific Papers, Proceedings of the 46th Annual Meeting, J. Nuc.Med., pág. 103, N.º 415; Poster Sessions, Proceedings of the 46th Annual Meeting, J. Nuc.Med., pág. 318, N.º 1396; Poster Sessions, Proceedings of the 46th Annual Meeting, J. Nuc.Med., pág. 319, N.º 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); Pat. de Estados Unidos N.º 5.739.313; y Pat. de Estados Unidos N.º 6.004.533.

20 Como se usa en el presente documento, un "radionúclido detectable" es cualquier radionúclido adecuado (es decir, un radioisótopo) útil en un procedimiento de obtención de imágenes, por ejemplo, un procedimiento de diagnóstico, *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, Cripton-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, Prometio-147, Prolactinio-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, Tántalo-182, Tecnecio-99m, Telurio-125, Telurio-132, Talio-204, Torio-228, Torio-232, Talio-170, Estaño-113, 35 Estaño-114, Estaño-117m, Titanio-44, Tungsteno-185, Vanadio-48, Vanadio-49, Iterbio-169, Itrio-86, Itrio-88, Itrio-90, Itrio-91, Cinc-65 y Circonio-95.

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 de 2 a aproximadamente 10, de 2 a 40 aproximadamente 8, de 2 a aproximadamente 6, o de 2 a aproximadamente 4 radioisótopos metálicos.

El radionúclido no metálico puede ser un átomo paramagnético no metálico (por ejemplo, Flúor-19); o un radionúclido emisor de positrones no metálico (por ejemplo, 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 de 2 a aproximadamente 10, de 2 a aproximadamente 8, de 2 a aproximadamente 6, o de 2 a aproximadamente 4 radioisótopos no metálicos.

50

Ensayo A: Actividad biológica

La actividad de un compuesto puede evaluarse en un ensayo de geranilgeranilación de Rap1A (por ejemplo, véase, Dudakovic, Wiemer et al. J. Pharm. Exp. Therap. 324, 2008, 1028-1036; y Wiemer, Yu et al. Bioorg. Med. Chem. 15, 55 2007, 1959-1966; y referencias en los mismos). En un protocolo, se trataron células de leucemia K562 durante 48 h con DGBP o el compuesto 5b, y se analizaron para determinar la inhibición de la geranilgeranilación de Rap1a mediante análisis de Western blot, con α -tubulina como control. Los datos de este ensayo para del compuesto **DGBP** y para el compuesto **5b** se muestran en la figura 1. En una variación, se trataron células de cáncer de próstata DU145 durante 24 h con DGBP o el compuesto 12, y se analizaron como anteriormente, pero con β -tubulina

como control. Los datos de este ensayo para el compuesto **DGBP** y el compuesto 12 se muestran en la figura 3. Se espera que otros compuestos desvelados en el presente documento también sean activos.

Ensayo B: Determinación de los niveles de FPP y GGPP

5

Los niveles de FPP y GGPP pueden determinarse usando el ensayo indicado por Tong H, Holstein SA, y Hohl R.J. Anal Biochem. 2005 Jan 1; 336(1): 51-9. Los datos para el compuesto 5b en este ensayo, realizado durante 48 horas en células K562, se presentan en la figura 2. Se espera que otros compuestos desvelados en el presente documento también sean activos.

10

Ensayo C: Inhibición de la GGPP sintasa de origen mamífero.

La actividad de FPP o GGPP sintasa puede medirse por el método de Reed y Rilling (Reed, B. C. & Rilling, H. C. (1976) Biochemistry 15, 3739-3745) con modificaciones. En un protocolo, los ensayos se configuran de tal forma que el volumen final sea 100 μ l. Las condiciones del ensayo pueden ser Tris 50 mM pH 7,7, $MgCl_2$ 2 mM, TCEP 0,5 mM, 20 μ g/ml de BSA. Para los ensayos de FPP sintasa, la concentración enzimática final es de 10 nM y para los ensayos de GGPP sintasa, la concentración enzimática final es de 20 nM. Todos los sustratos están a una concentración final de 10 μ M cada sustrato, todas las reacciones fueron con IPP (14C-IPP, 400 KBq/ μ Mol American Radiochem. Corp). Para la FPP sintasa, GPP es el segundo sustrato, y para la GGPP sintasa, FPP es el segundo sustrato. Se añade bisfosfonato como $1/10^9$ en volumen de una solución madre 10 x y se deja preincubar durante 10 minutos con la enzima en un volumen de 80 μ l, y la reacción se inicia mediante la adición de 20 μ l del sustrato combinado. La reacción se deja avanzar durante 4 minutos a 37 °C antes de terminarse mediante la adición de 0,2 ml de HCl conc./Metanol (1:4) y se incuba durante 10 min más a 37 °C. Después, las mezclas de reacción se extraen con 0,4 ml de fluido de centelleo inmiscible (Microscint E, Perkin Elmer) para separar los productos de reacción del sustrato no utilizado, y se cuentan directamente con un contador de centelleo microbeta (Perkin Elmer). Los datos pueden analizarse usando Graphpad Prism. Se espera que los bisfosfonatos desvelados en el presente documento inhiban la GGPP sintasa.

Los métodos anteriores también pueden realizarse como se desvela en A.J. Wiemer et al., "Digeranyl bisphosphonate inhibits geranylgeranyl pyrophosphate synthase", Biochem Biophys Res Comm, 353 (2007) 921-925.

La invención se ilustrará ahora por los siguientes Ejemplos no limitantes.

35 Ejemplos

General

Los compuestos se identificaron usando 1H RMN, ^{13}C RMN, ^{31}P RMN o comparación con una muestra auténtica cuando sea aplicable. La cristalería se secó a la llama antes de su uso. Las reacciones se realizaron con agitación en una atmósfera de argón positiva, a menos que se indique otra cosa. Todos los datos de RMN se recogieron a 300 MHz en $CDCl_3$ a menos que se indique otra cosa.

Experimental

45

Monofosfonato éter 2b ($n = 2$) (compuesto conocido). Se añadió gota a gota hidroximetilfosfonato de dietilo (1 ml, 6,8 mmol) a una solución de NaH (300 mg, 7,5 mmol) en THF (7 ml) en un baño de hielo seguida de la adición de 15-corona-5 en forma de una solución en THF (1 M, 0,1 ml). Después de 30 minutos, a la mezcla de reacción se le añadió bromuro de geranilo (1,62 g, 7,5 mmol) y se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante una noche. Una vez se completó la reacción en base al análisis del espectro de ^{31}P RMN, se añadió NH_4Cl saturado. El residuo resultante se extrajo con Et_2O , los extractos orgánicos se combinaron, se secaron (Na_2SO_4), se concentraron al vacío y se purificaron por cromatografía en columna (EtOH al 5 % en hexano) para proporcionar el producto deseado **2** en forma de un aceite incoloro (1,27 g, 62 %): 1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 5,31 (t, $J = 6,5$ Hz, 1H), 5,08 (t, $J = 4,9$ Hz, 1H), 4,25-4,09 (m, 6H), 3,74 (d, $J_{HP} = 8,6$ Hz, 2H), 2,17-1,98 (m, 4H), 1,68 (s, 6H) 1,60 (s, 3H), 1,35 (t, $J = 7,3$ Hz, 6H); ^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ 141,7, 131,5, 123,6, 119,6, 69,0 (d, $J_{CP} = 12,7$ Hz), 62,9 (d, $J_{CP} = 166,0$ Hz), 62,1 (d, $J_{CP} = 6,1$ Hz, 2C), 39,4, 26,0, 25,5, 17,4, 16,3, 16,2 (2C); ^{31}P RMN (121 MHz, $CDCl_3$) δ 22,0.

Bisfosfonato 3a. Se añadió una solución de *n*-butil litio en hexanos (8,8 ml, 21,2 mmol) a una solución de diisopropilamina (2,75 ml, 19,5 mmol) en THF (16 ml) a -78 °C y la reacción se dejó en agitación durante 30 minutos.

Después, se añadió éter 2 (2 g, 8,5 mmol) a la mezcla de reacción gota a gota (durante 90 minutos) y se dejó reaccionar durante una hora más seguido después de la adición cuidadosa de clorofosfato de dietilo (2,9 ml, 19,5 mmol). Después de que se dejase calentar a temperatura ambiente lentamente y en agitación durante una noche, la reacción se interrumpió mediante la adición de agua. La capa acuosa se extrajo con EtOAc, y las capas orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (EtOH al 5 % en hexano) para proporcionar el producto deseado **3** (**n** = 1) en forma de un aceite incoloro (1,39 g, 44 %): ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 5,34 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 4,36-4,08 (m, 8H), 4,32 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 4,03 (t, J_{HP} = 17,5 Hz, 1H), 1,77 (s, 3H), 1,72 (s, 3H), 1,37 (t, J = 7,3 Hz, 12H); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 139,1, 119,3, 70,1 (t, J_{CP} = 156,9 Hz), 69,4 (t, J_{CP} = 5,2 Hz), 62,9 (t, J_{CP} = 2,6 Hz, 2C), 62,7 (t, J_{CP} = 3,2 Hz, 2C), 25,4, 17,6, 16,1 (t, J_{CP} = 2,9 Hz, 2C), 16,0 (t, J_{CP} = 3,6 Hz, 2C); ³¹P RMN (121 MHz, CDCl₃) δ 16,2, HRMS (ES⁺, m/z) calc. para (M+Na)⁺ C₁₄H₃₀O₇NaP₂: 395,1365; observado: 395,1395.

Bisfosfonato 4b. Se añadió el compuesto **3** (325 mg, 0,74 mmol) a una solución de NaH (50 mg, 1,25 mmol) en THF anhidro (3 ml) y la mezcla de reacción se dejó en agitación durante 30 minutos. Después se añadió bromuro de geranilo (300 mg, 1,38 mmol) para permitir la agitación a temperatura ambiente durante una noche. El avance de la reacción se controló por el análisis del espectro de ³¹P RMN. Una vez completa, se añadió agua para interrumpir la reacción. Después, el residuo resultante se extrajo con EtOAc y se lavó con salmuera. La capa orgánica restante se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío, y el residuo se purificó por cromatografía en columna (EtOH al 5 % en Hexano) para proporcionar el compuesto **4b** en forma de un aceite incoloro (220 mg, 51 %): ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 5,50 (t, J = 6,7 Hz, 1H), 5,34 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 5,16-5,05 (m, 2H), 4,37 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 4,30-4,17 (m, 8H), 2,98-2,82 (m, 2H), 2,16-1,98 (m, 8H), 1,68 (s, 12H), 1,61 (s, 6H), 1,35 (t, J = 6,9 Hz, 6H), 1,35 (t, J = 6,9 Hz, 6H); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 139,6, 136,7, 131,4, 131,2, 124,3, 123,9, 120,8, 117,8 (t, J_{CP} = 7,9 Hz), 80,7 (t, J_{CP} = 151,0 Hz), 63,2 (t, J_{CP} = 3,6 Hz, 3C), 62,9 (t, J_{CP} = 3,7 Hz, 2C), 40,0, 39,5, 30,0, 26,6, 26,3, 25,6 (2C), 17,6 (2C), 16,5 (t, J_{CP} = 3,0 Hz, 2C), 16,4 (t, J_{CP} = 2,5 Hz, 2C), 16,4, 16,3; ³¹P RMN (121 MHz, CDCl₃) δ 19,0, HRMS (ES⁺, m/z) calc. para (M+Na)⁺ C₂₉H₅₄O₇NaP₂: 599,3243; observado: 599,3244.

Ácido fosfónico 5a. La base, 2, 4, 6-colidina (0,22 ml, 1,67 mmol), se añadió en la solución enfriada con hielo de bisfosfonato **4a** (85 mg, 0,17 mmol) en CH₂Cl₂ (5 ml) seguido de la adición de exceso de TMSBr (0,27 ml, 2,00 mmol). La reacción se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente y se dejó agitar durante una noche. Una vez completada la reacción en base al análisis del espectro de ³¹P RMN, la solución se retiró al vacío. El residuo resultante se lavó adicionalmente con tolueno y se concentró repetidamente para retirar cualquier TMSBr restante. Después, se trató con una solución de NaOH (0,27 ml de NaOH 5 M, 2 ml de H₂O) durante 10 minutos y después el agua se eliminó en un liofilizador para obtener la sal en bruto. Este material se precipitó con la acetona seca para obtener el producto deseado, la sal pura en forma de un sólido de color blanco (77,1 mg, 94 %): ¹H RMN (500 MHz, D₂O) δ 5,84 (s, 1H), 5,39 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 5,22-5,17 (m, 1H), 4,17 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 2,89-2,79 (m, 2H), 2,16-2,03 (m, 4H), 1,72 (s, 3H), 1,69 (s, 3H), 1,68 (s, 3H), 1,65 (s, 3H), 1,62 (s, 3H); ¹³C RMN (125 MHz, D₂O) δ 140,6, 133,7, 131,4, 124,2, 123,1 (t, J_{CP} = 6,4 Hz), 122,4, 82,4 (t, J_{CP} = 134,7 Hz), 61,1 (t, J_{CP} = 6,2 Hz), 39,1, 29,7, 25,9, 25,4, 25,0, 17,4, 17,1, 15,6; ³¹P RMN (201 MHz, D₂O) δ 17,8, HRMS 3(ES⁺, m/z) calc. para (M-H)⁻ C₁₆H₂₉O₇P₂: 395,1389; observado: 395,1388.

Monofosfonato éter 2a (**n** = 1) (compuesto conocido). Rendimiento, 77 %; aceite incoloro; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 5,36-5,28 (m, 1H), 4,23-4,11 (m, 4H), 4,10 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 3,74 (d, J_{HP} = 8,4 Hz, 2H), 1,76 (s, 3H), 1,70 (s, 3H), 1,35 (t, J = 7,0 Hz, 6H); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 137,8, 119,6, 68,6 (d, J_{CP} = 12,0 Hz), 62,7 (d, J_{CP} = 166,8 Hz), 61,7 (d, J_{CP} = 6,1 Hz), 25,2, 17,4, 15,9 (d, J_{CP} = 5,1 Hz); ³¹P RMN (121 MHz, CDCl₃) δ 21,7.

Bisfosfonato 3b (**n** = 2). Rendimiento, 44 %; aceite incoloro; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 5,26 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 5,01 (t, J = 6,7 Hz, 1H), 4,27 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 4,23-4,10 (m, 8H), 3,95 (t, J_{HP} = 17,6 Hz, 1H), 2,09-1,93 (m, 4H), 1,63 (s, 3H), 1,63 (s, 3H), 1,60 (s, 3H), 1,28 (t, J = 7,3 Hz, 12H); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 142,1, 131,0, 123,2, 119,0, 70,1 (t, J_{CP} = 157,9 Hz), 69,2 (t, J_{CP} = 5,1 Hz), 62,7 (t, J_{CP} = 4,1 Hz, 2C), 62,5 (t, J_{CP} = 3,2 Hz, 2C), 39,1, 25,7, 25,0, 17,0, 15,9 (t, J_{CP} = 2,4 Hz, 2C), 15,8 (t, J_{CP} = 2,7 Hz, 2C), 15,8; ³¹P RMN (121 MHz, CDCl₃) δ 16,1; HRMS (ES⁺, m/z) calc. para (M+Na)⁺ C₁₉H₃₈O₇P₂Na: 463,1991; observado: 463,1972.

Bisfosfonato 4a. Rendimiento, 30 %; aceite incoloro; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 5,45 (t, J = 6,9 Hz, 1H), 5,33 (t, J = 6,5 Hz, 1H), 5,13-5,04 (m, 1H), 4,37 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 4,30-4,16 (m, 8H), 2,88 (td, J_{HP} = 14,2 Hz, J = 6,5 Hz, 2H), 2,15-1,97 (m, 4H), 1,73 (s, 3H), 1,68 (s, 3H), 1,66 (s, 6H), 1,61 (s, 3H), 1,35 (t, J = 6,9 Hz, 6H), 1,34 (t, J = 7,3 Hz, 6H); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 139,7, 133,2, 131,6, 124,0, 120,8, 118,0 (t, J_{CP} = 7,5 Hz), 80,7 (t, J_{CP} = 150,9 Hz), 63,3 (t, J_{CP} = 5,9 Hz), 63,3 (t, J_{CP} = 3,2 Hz, 2C), 63,0 (t, J_{CP} = 3,0 Hz, 2C), 39,5, 30,2, 26,4, 26,0, 25,7, 18,1, 17,7, 16,5 (t, J_{CP} = 3,2 Hz, 4C), 16,5; ³¹P RMN (121 MHz, CDCl₃) δ 19,0.

Bisfosfonato 4c. Rendimiento, 37 %; aceite incoloro; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 5,48 (t, $J = 6,2$ Hz, 1H), 5,31 (t, $J = 6,7$ Hz, 1H), 5,16-5,04 (m, 1H), 4,33 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H), 4,30-4,10 (m, 8H), 2,89 (td, $J_{\text{HP}} = 14,5$ Hz, $J = 6,4$ Hz, 2H), 2,15-1,96 (m, 4H), 1,72 (s, 3H), 1,68 (s, 3H), 1,67 (s, 3H), 1,65 (s, 3H), 1,60 (s, 3H), 1,34 (t, $J = 7,0$ Hz, 6H), 1,34 (t, $J = 6,8$ Hz, 6H); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 136,8, 136,5, 131,4, 124,4, 121,2, 117,9 (t, $J_{\text{CP}} = 8,1$ Hz), 80,8 (t, $J_{\text{CP}} = 150,6$ Hz), 63,4 (t, $J_{\text{CP}} = 3,2$ Hz), 63,4 (t, $J_{\text{CP}} = 4,5$ Hz, 2C), 63,0 (t, $J_{\text{CP}} = 3,6$ Hz, 2C), 40,1, 30,2, 26,7, 25,8, 25,8, 18,2, 17,7, 16,6 (t, $J_{\text{CP}} = 2,4$ Hz, 2C), 16,6 (t, $J_{\text{CP}} = 3,0$ Hz, 2C), 16,5; ^{31}P RMN (121 MHz, CDCl_3) δ 19,1.

Bisfosfonato 4d. Rendimiento, 29 %; aceite incoloro; ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 5,45 (t, $J = 6,5$ Hz, 1H), 5,31 (tt, $J = 6,9$ Hz, $J_{\text{HP}} = 1,4$ Hz, 1H), 4,33 (d, $J = 6,7$ Hz, 2H), 4,28-4,18 (m, 8H), 2,87 (td, $J_{\text{HP}} = 14,7$ Hz, $J = 6,8$ Hz, 2H), 1,73 (s, 6H), 1,67 (s, 3H), 1,65 (s, 3H), 1,34 (t, $J = 7,6$ Hz, 6H), 1,34 (t, $J = 7,2$ Hz, 6H); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ 136,6, 133,3, 121,2, 118,1 (t, $J_{\text{CP}} = 7,8$ Hz), 80,8 (t, $J_{\text{CP}} = 150,5$ Hz), 63,5 (t, $J_{\text{CP}} = 5,2$ Hz), 63,3 (t, $J_{\text{CP}} = 3,2$ Hz, 2C), 63,1 (t, $J_{\text{CP}} = 3,7$ Hz, 2C), 30,4, 26,1, 25,8, 18,2, 18,1, 16,6 (t, $J_{\text{CP}} = 2,6$ Hz, 4C); ^{31}P RMN (201 MHz, CDCl_3) δ 19,0; HRMS (ES^+ , m/z) calc. para $(\text{M}+\text{Na})^+$ $\text{C}_{19}\text{H}_{38}\text{O}_7\text{NaP}_2$: 463,1991; observado: 463,1989.

Ácido fosfónico 5b. Rendimiento, 12 %; sólido de color blanco; ^1H RMN (500 MHz, D_2O) δ 5,65 (t, $J = 6,5$ Hz, 1H), 5,39 (t, $J = 6,2$ Hz, 1H), 5,27-5,18 (m, 2H), 4,32 (d, $J = 6,9$ Hz, 2H), 2,88 (td, $J_{\text{HP}} = 14,1$ Hz, $J = 6,5$ Hz, 2H), 2,19-2,12 (m, 4H), 2,11-2,05 (m, 4H), 1,70 (s, 6H), 1,69 (s, 6H), 1,65 (s, 3H), 1,64 (s, 3H); ^{13}C RMN (125 MHz, D_2O) δ 141,2, 137,1, 133,7, 133,5, 125,2, 124,7, 121,3, 119,7 (t, $J_{\text{CP}} = 7,8$ Hz), 79,5 (t, $J_{\text{CP}} = 131,8$ Hz), 62,7 (t, $J_{\text{CP}} = 6,5$ Hz), 39,4, 38,9, 28,7, 26,1, 25,7, 25,0, 18,5, 17,1, 17,1, 15,9, 15,6; ^{31}P RMN (201 MHz, D_2O) 17,5, HRMS (ES^- , m/z) calc. para $(\text{M}-\text{H})^-$ $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{O}_7\text{P}_2$: 463,2015; observado: 463,2021.

Ácido fosfónico 5c. Rendimiento, 17 %; sólido de color blanco; ^1H RMN (500 MHz, D_2O) δ 5,65 (t, $J = 6,3$ Hz, 1H), 5,39 (t, $J = 6,6$ Hz, 1H), 5,25 (t, $J = 6,0$ Hz, 1H), 4,31 (d, $J = 7,0$ Hz, 2H), 2,87 (td, $J_{\text{HP}} = 13,3$ Hz, $J = 6,4$ Hz, 2H), 2,20-2,12 (m, 2H), 2,11-2,05 (m, 2H), 1,75 (s, 3H), 1,70 (s, 6H), 1,69 (s, 3H), 1,65 (s, 3H); ^{13}C RMN (125 MHz, D_2O) δ 138,7, 137,1, 133,6, 124,7, 121,1, 119,7 (t, $J_{\text{CP}} = 7,8$ Hz), 79,5 (t, $J_{\text{CP}} = 131,7$ Hz), 62,7 (t, $J_{\text{CP}} = 6,0$ Hz), 39,3, 28,9, 26,0, 25,0, 24,9, 17,5, 17,1, 15,5; ^{31}P RMN (201 MHz, D_2O) δ 17,5, HRMS (ES^- , m/z) calc. para $(\text{M}-\text{H})^-$ $\text{C}_{16}\text{H}_{29}\text{O}_7\text{P}_2$: 395,1389; observado: 395,1400.

Sal bisfosfonato 5d. Rendimiento, 87 %; sólido de color blanco; ^1H RMN (500 MHz, D_2O) δ 5,70 (s, 1H), 5,39 (t, $J = 5,9$ Hz, 1H), 4,30 (d, $J = 6,7$ Hz, 2H), 2,82 (td, $J_{\text{HP}} = 12,4$ Hz, $J = 5,7$ Hz, 2H), 1,75 (s, 3H), 1,74 (s, 3H), 1,69 (s, 3H), 1,68 (s, 3H); ^{13}C RMN (125 MHz, D_2O) δ 137,9, 132,7, 121,7, 121,5 (t, $J_{\text{CP}} = 7,7$ Hz), 80,4 (t, $J_{\text{CP}} = 127,1$ Hz), 62,4 (t, $J_{\text{CP}} = 5,5$ Hz), 30,3, 25,3, 25,1, 17,5, 17,4; ^{31}P RMN (201 MHz, D_2O) δ 17,7;

Ácido fosfónico 6a. Rendimiento, 73 %; sólido de color blanco; ^1H RMN (300 MHz, D_2O) δ 5,38 (t, $J = 6,7$ Hz, 1H), 4,25 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,67 (t, $J_{\text{HP}} = 16,2$ Hz, 1H), 1,74 (s, 3H), 1,68 (s, 3H); ^{13}C RMN (100 MHz, D_2O) δ 140,2, 119,9, 74,1 (t, $J_{\text{CP}} = 140,6$ Hz), 69,8, 25,1, 17,5; ^{31}P RMN (121 MHz, D_2O) δ 13,9, HRMS (ES^- , m/z) calc. para $(\text{M}-\text{H})^-$ $\text{C}_6\text{H}_{213}\text{O}_7\text{P}_2$: 259,0137; observado: 259,0145.

Ácido fosfónico 6b. Rendimiento, 17 %; sólido de color blanco; ^1H RMN (300 MHz, D_2O) δ 5,49 (t, $J = 6,6$ Hz, 1H), 5,29-5,21 (m, 1H), 4,32 (d, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,67 (t, $J_{\text{HP}} = 15,2$ Hz, 1H), 2,25-2,08 (m, 4H), 1,74 (s, 3H), 1,72 (s, 3H), 1,66 (s, 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, D_2O) δ 142,1, 133,8, 124,3, 120,8, 75,7 (t, $J_{\text{CP}} = 130,3$ Hz), 69,8, 39,0, 25,8, 24,9, 17,0, 15,8; ^{31}P RMN (121 MHz, D_2O) δ 14,1;

Éter 7. Rendimiento, 23 %; aceite incoloro; ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 5,10-5,05 (m, 1H), 4,20-4,12 (m, 4H), 3,75 (dd, $J_{\text{HP}} = 8,7$ Hz, $J = 1,9$ Hz, 2H), 3,63-3,57 (m, 2H), 2,05-1,89 (m, 2H), 1,70-1,53 (m, 2H), 1,66 (s, 3H), 1,59 (s, 3H), 1,43-1,28 (m, 2H), 1,34 (t, $J = 7,4$ Hz, 6H), 1,23-1,12 (m, 1H), 0,90 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ 130,1, 124,0, 71,2 (d, $J_{\text{CP}} = 11,5$ Hz), 64,3 (d, $J_{\text{CP}} = 165,6$ Hz), 61,4 (d, $J_{\text{CP}} = 5,7$ Hz, 2C), 36,4, 35,7, 28,6, 24,9, 24,7, 18,7, 16,8, 15,7 (d, $J_{\text{CP}} = 5,4$ Hz, 2C); ^{31}P RMN (201 MHz, CDCl_3) δ 21,0; HRMS (ES^+ , m/z) calc. para $(\text{M}+\text{H})^+$ $\text{C}_{15}\text{H}_{32}\text{O}_4\text{P}_2$: 307,2038; observado: 307,2044.

Bisfosfonato monoalquilado 8. Rendimiento, 53 %; aceite incoloro; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 5,12-5,05 (m, 1H), 4,30-4,20 (m, 8H), 3,91 (t, $J = 17,6$ Hz, 1H), 3,85-3,75 (m, 2H), 2,06-1,88 (m, 2H), 1,73-1,49 (m, 2H), 1,67 (s, 3H), 1,60 (s, 3H), 1,47-1,25 (m, 2H), 1,36 (t, $J = 7,0$ Hz, 12H), 1,23-1,12 (m, 1H), 0,91 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 130,5, 124,3, 73,2 (t, $J_{\text{CP}} = 157,0$ Hz), 73,0 (t, $J_{\text{CP}} = 4,6$ Hz), 62,9 (t, $J_{\text{CP}} = 3,1$ Hz), 62,8 (t, $J_{\text{CP}} = 3,3$ Hz), 62,7 (t, $J_{\text{CP}} = 3,5$ Hz), 62,7 (t, $J_{\text{CP}} = 3,2$ Hz), 36,7, 36,4, 28,8, 25,2, 25,0, 19,0, 17,2, 16,1 (t, $J_{\text{CP}} = 3,6$ Hz, 2C), 16,0 (t, $J_{\text{CP}} = 3,1$ Hz, 2C); ^{31}P RMN (121 MHz, CDCl_3) δ 15,8; HRMS (ES^+ , m/z) calc. para $(\text{M}+\text{H})^+$ $\text{C}_{19}\text{H}_{41}\text{O}_7\text{P}_2$: 443,2328; observado: 443,2325.

Éter dialquilado 9. Rendimiento, 45 %; aceite incoloro; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 5,46 (t, $J = 6,3$ Hz, 1H), 5,15-

5,05 (m, 2H), 4,29-4,16 (m, 8H), 3,87-3,78 (m, 2H), 2,79 (td, $J_{HP} = 14,8$ Hz, $J = 6,6$ Hz, 2H), 2,14-1,90 (m, 6H), 1,76-1,52 (m, 4H), 1,68 (s, 3H), 1,65 (s, 3H), 1,60 (s, 3H), 1,60 (s, 3H), 1,40-1,30 (m, 15H), 1,22-1,12 (m, 1H), 0,89 (d, $J = 6,5$ Hz, 3H); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 136,8, 131,3, 131,1, 124,9, 124,4, 117,8 (t, $J_{CP} = 7,9$ Hz), 81,0 (t, $J_{CP} = 150,4$ Hz), 84,7 (t, $J_{CP} = 5,5$ Hz), 63,3 (t, $J_{CP} = 2,9$ Hz), 63,3 (t, $J_{CP} = 3,6$ Hz), 62,9 (t, $J_{CP} = 3,2$ Hz), 62,9 (t, $J_{CP} = 4,3$ Hz), 40,0, 37,4 (2C), 29,9, 29,4, 26,7, 25,7 (2C), 25,5, 19,6, 17,7, 17,6, 16,6 (t, $J_{CP} = 3,3$ Hz, 2C), 16,5 (t, $J_{CP} = 3,3$ Hz, 2C), 16,4; ^{31}P RMN (121 MHz, CDCl_3) δ 19,2; HRMS (ES^+ , m/z) calc. para $(\text{M}+\text{H})^+$ $\text{C}_{29}\text{H}_{57}\text{O}_7\text{P}_2$: 579,3580; observado: 579,3573.

Sal bisfosfonato 10. Rendimiento, 17 %; sólido de color blanco; ^1H RMN (500 MHz, D_2O) δ 5,73 (t, $J = 5,5$ Hz, 1H), 5,28-5,22 (m, 2H), 3,85-3,73 (m, 2H), 2,87-2,75 (m, 2H), 2,20-1,95 (m, 6H), 1,71 (s, 3H), 1,70 (s, 3H), 1,67 (s, 3H), 1,65 (s, 3H), 1,64 (s, 3H), 1,61-1,45 (m, 2H), 1,44-1,31 (m, 2H), 1,22-1,12 (m, 1H), 0,89 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H); ^{13}C RMN (125 MHz, D_2O) δ 136,0, 133,5, 133,1, 125,5, 124,9, 121,6, 80,0 (t, $J_{CP} = 126,5$ Hz), 64,9, 39,5, 37,3, 36,9, 29,4, 26,2, 25,0 (3C), 24,9, 19,2, 17,1, 17,0, 15,5; ^{31}P RMN (201 MHz, D_2O) δ 17,7;

Bisfosfonato 11. El compuesto **3** (521 mg, 1,18 mmol) se añadió a una solución de NaH (66 mg, 1,65 mmol) en DMF anhidra (20 ml) y la mezcla de reacción se dejó en agitación durante 30 minutos. Después se añadió bromuro de 4-fluorobencilo (0,30 ml, 2,00 mmol) y la reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió cloruro de amonio saturado (NH_4Cl) para interrumpir la reacción al día siguiente. Después, el residuo resultante se extrajo con EtOAc y se lavó con salmuera. La capa orgánica restante se secó (MgSO_4) y se concentró al vacío, y el residuo se purificó por cromatografía en columna automatizada (EtOH al 0-5 % en Hexano) para proporcionar el compuesto **11** en forma de un aceite incoloro (329 mg, 51 %): ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,38-7,33 (m, 2H), 6,63 (t, $J = 8,4$ Hz, 2H), 5,38 (t, $J = 6,6$ Hz, 1H), 5,13 (t, $J = 6,0$ Hz, 1H), 4,55 (d, $J = 6,6$ Hz, 2H), 3,34 (t, $J = 12,5$ Hz, 2H), 2,14-2,04 (m, 4H), 1,71 (s, 3H), 1,69 (s, 3H), 1,64 (s, 3H), 1,29 (t, $J = 7,2$ Hz, 6H), 1,23 (t, $J = 7,2$ Hz, 6H); ^{31}P RMN (121 MHz, CDCl_3) δ 18,4; ^{19}F RMN (282 MHz, CDCl_3) δ -117 (m)

Ácido bisfosfónico 12. La base, 2, 4, 6-colidina (0,80 ml, 5,74 mmol) se añadió a la solución enfriada con hielo de bisfosfonato **11** (315 mg, 0,57 mmol) en CH_2Cl_2 (10 ml) seguido de la adición de exceso de TMSBr (0,80 ml, 5,74 mmol). La reacción se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente y se dejó agitar durante una noche. Una vez completa la reacción al día siguiente, el disolvente se retiró al vacío. El residuo resultante se lavó adicionalmente con tolueno y se concentró repetidamente para retirar cualquier TMSBr restante. Después, se trató con una solución de NaOH (2,30 ml de NaOH 1 M y 3 ml de H_2O) durante 30 minutos, y después el agua se retiró al vacío para obtener la sal en bruto. Este material se precipitó con acetona seca para obtener el producto deseado **12**, en forma de un sólido de color blanco (193 mg, 64 %): ^1H RMN (300 MHz, D_2O) δ 7,40-7,35 (m, 2H), 6,94 (t, $J = 8,9$ Hz, 2H), 5,31 (t, $J = 6,6$ Hz, 1H), 5,15 (t, $J = 6,6$ Hz, 1H), 4,38 (d, $J = 6,6$ Hz, 2H), 3,27 (t, $J = 12,7$ Hz, 2H), 2,11-2,00 (m, 4H), 1,64 (s, 3H), 1,61 (s, 3H), 1,58 (s, 3H); ^{31}P RMN (121 MHz, D_2O) δ 16,4; ^{19}F RMN (282 MHz, D_2O) δ -118.

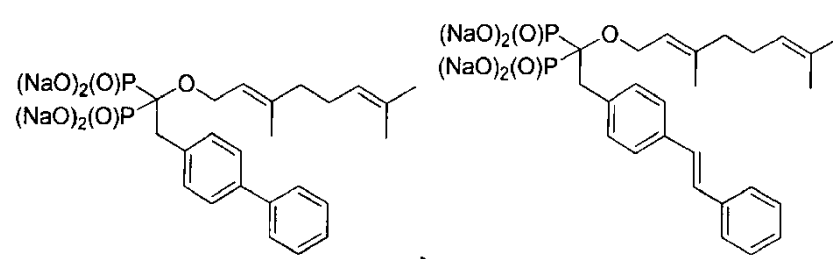
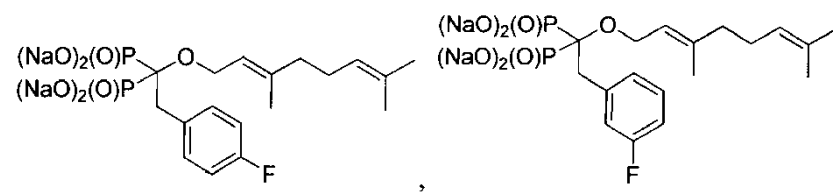
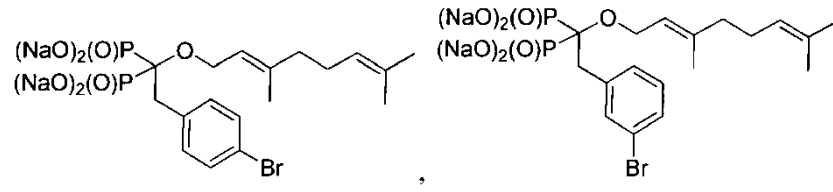
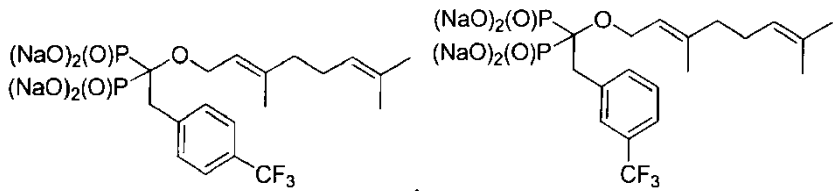
Bisfosfonato 13. El compuesto **3** (1008 mg, 2,29 mmol) se añadió a una solución de NaH (130 mg, 3,20 mmol) en DMF anhidra (30 ml) y la mezcla de reacción se dejó en agitación durante 30 minutos. Después, se añadió bromuro de 3-bromobencilo (975 mg, 3,89 mmol) y la reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió cloruro de amonio saturado (NH_4Cl) para interrumpir la reacción al día siguiente. Después, el residuo resultante se extrajo con EtOAc y se lavó con salmuera. La capa orgánica restante se secó (MgSO_4) y se concentró al vacío, y el residuo se purificó por cromatografía en columna automatizada (EtOH al 0-5 % en Hexano) para proporcionar el compuesto **13** en forma de un aceite incoloro (453 mg, 33 %).

Ácido bisfosfónico 14. La base, 2, 4, 6-colidina (1,00 ml, 7,38 mmol), se añadió en la solución enfriada con hielo de bisfosfonato **13** (450 mg, 0,74 mmol) en CH_2Cl_2 (15 ml) seguida de la adición de exceso de TMSBr (1,00 ml, 7,38 mmol). La reacción se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente y se dejó agitar durante una noche. Una vez completa la reacción al día siguiente, la solución se retiró al vacío. El residuo resultante se lavó adicionalmente con tolueno y se concentró repetidamente para retirar cualquier TMSBr restante. Después, se trató con una solución de NaOH (2,95 ml de NaOH 1 M y 3 ml de H_2O) durante 30 minutos, y después el agua se retiró al vacío para obtener la sal en bruto. Este material se precipitó con acetona seca para obtener el producto deseado **14**, en forma de un sólido de color blanco (306 mg, 71 %): ^1H RMN (300 MHz, D_2O) δ 7,64 (s, 1H), 7,25 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,34 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,14 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 5,30 (t, $J = 6,6$ Hz, 1H), 5,17 (t, $J = 6,5$ Hz, 1H), 4,38 (d, $J = 6,6$ Hz, 2H), 3,25 (t, $J = 12,2$ Hz, 2H), 2,15-2,00 (m, 4H), 1,65 (s, 3H), 1,62 (s, 3H), 1,59 (s, 3H); ^{31}P RMN (121 MHz, D_2O) δ 16,1.

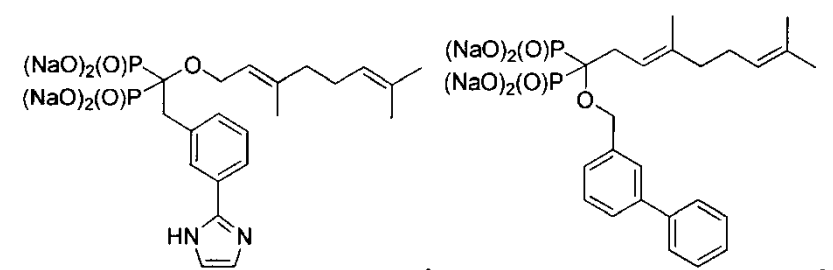
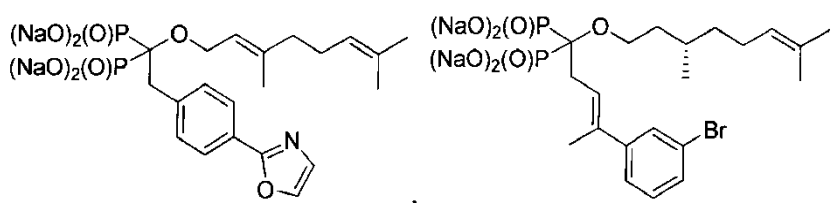
Los siguientes compuestos pueden sintetizarse usando métodos análogos a los descritos en el presente documento y conocidos en la técnica, usando los materiales de partida y reactivos apropiados. Los compuestos se muestran como sales sódicas; la base libre [PO_3H_2] y el éster etílico [$\text{PO}_3(\text{Et})_2$] de cada compuesto también pueden

elaborarse mediante métodos conocidos en la técnica y se desvelan por la presente y se incluyen como compuestos de la invención.

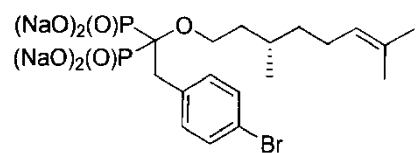
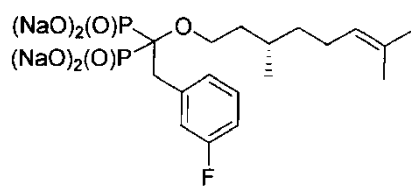
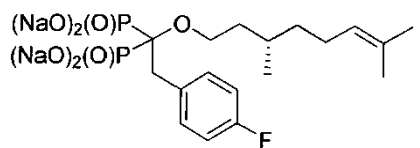
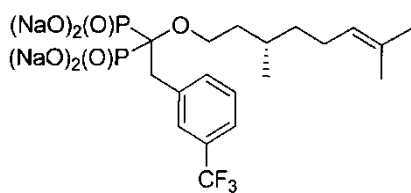
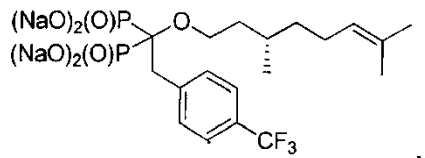
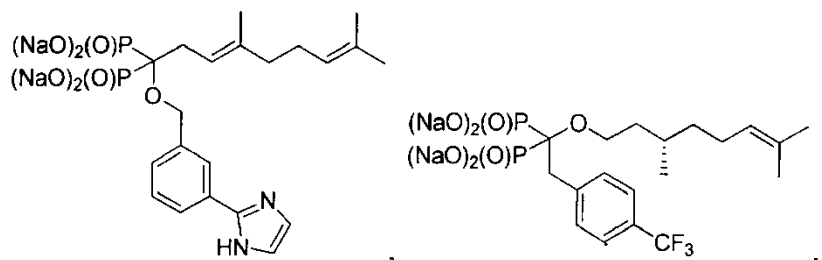
5



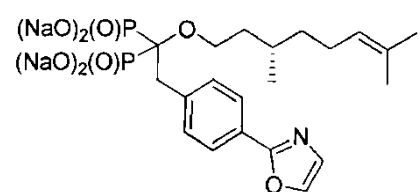
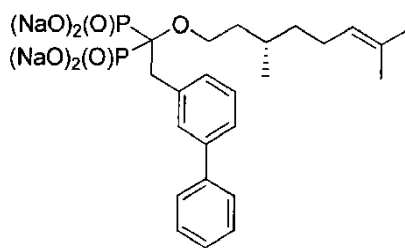
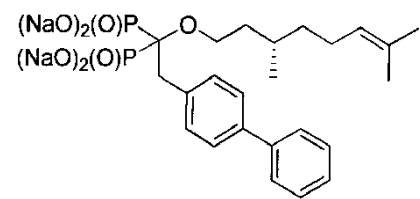
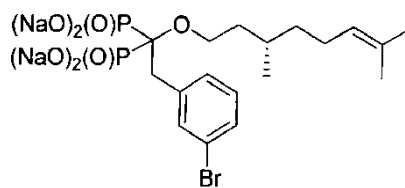
10



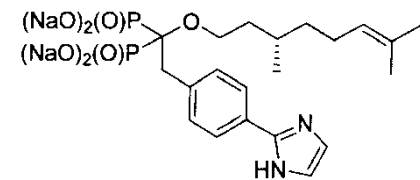
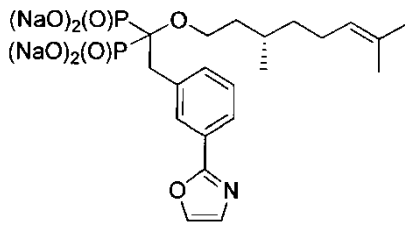
15

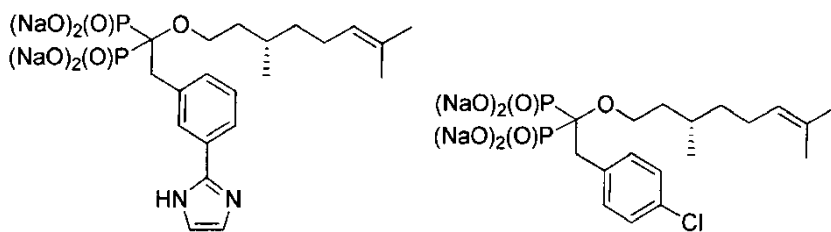


5

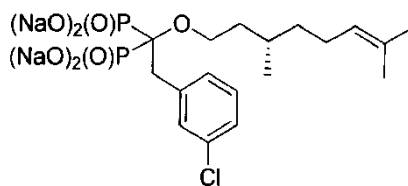


10





5 y



Ejemplo 2.

10 Las siguientes ilustran formas de dosificación farmacéutica representativas, que contienen un compuesto de la fórmula I o la fórmula II ("Compuesto X"), para el uso terapéutico y/o profiláctico en seres humanos.

<u>(i) Tabla 1</u>		<u>mg/comprimido</u>
Compuesto X =		100,0
Lactosa		77,5
Povidona		15,0
Crocarmelosa sódica		12,0
Celulosa microcristalina		92,5
Estearato de magnesio		<u>3,0</u>
		300,0
<u>(ii) Tabla 2</u>		<u>mg/comprimido</u>
Compuesto X =		20,0
Celulosa microcristalina		410,0
Almidón		50,0
Glicolato sódico de almidón		15,0
Estearato de magnesio		<u>5,0</u>
		500,0
<u>(iii) Cápsula</u>		<u>mg/cápsula</u>
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
<u>(iv) Inyección 1 (1 mg/ml)</u>		<u>mg/ml</u>
Compuesto X = (forma de ácido libre)		1,0
Fosfato sódico dibásico		12,0
Fosfato sódico monobásico		0,7
Solución de hidróxido sódico en cloruro sódico 1,0 N		4,5
(ajuste de pH a 7,0-7,5)		c.s.
Agua para inyección		c.s. para 1 ml
<u>(v) Inyección 2 (10 mg/ml)</u>		<u>mg/ml</u>
Compuesto X = (forma de ácido libre)		10,0
Fosfato sódico monobásico		0,3
Fosfato sódico dibásico		1,1
Polietilenglicol 400		200,0

ES 2 617 448 T3

Solución de hidróxido sódico 1 N (ajuste de pH a 7,0-7,5) c.s.
Agua para inyección c.s. para 1 ml

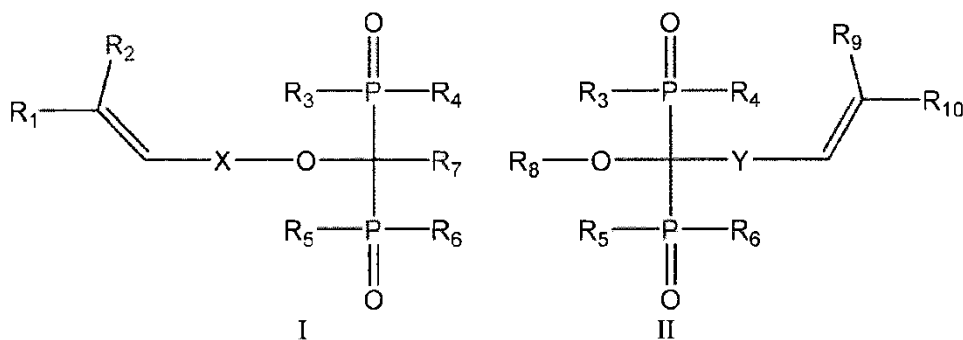
<u>(vi) Aerosol</u>	<u>mg/bote</u>
Compuesto X =	20,0
Ácido oleico	10,0
Tricloromonofluorometano	5.000,0
Diclorodifluorometano	10.000,0
Diclorotetrafluoroetano	5.000,0

Las formulaciones anteriores pueden obtenerse mediante procedimientos convencionales ya conocidos en la técnica farmacéutica.

5

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula I o la fórmula II:



5

donde:

X es alquilo (C₁-C₆);

10

Y es alquilo (C₁-C₆);

R₁ es una cadena alquilo (C₁-C₂₀) saturada o insaturada que comprende opcionalmente uno o más anillos de arilo o heteroarilo en la cadena donde alquilo (C₁-C₂₀) está opcionalmente sustituido con uno o más halo, ciano, nitro, carboxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, arilo, heteroarilo, NR_mR_n, o S(O)₂NR_pR_q, y donde cualquier arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), alcanóilo (C₁-C₆), alcanoiloxi (C₁-C₆), alcoxicarbonilo (C₁-C₆), halo, ciano, nitro, carboxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, NR_aR_b o S(O)₂NR_cR_d;

15

R₂ es H o una cadena alquilo (C₁-C₂₀) saturada o insaturada que comprende opcionalmente uno o más anillos de arilo o heteroarilo en la cadena donde alquilo (C₁-C₂₀) está opcionalmente sustituido con uno o más halo, ciano, nitro, carboxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, arilo, heteroarilo, NR_mR_n, o S(O)₂NR_pR_q, y donde cualquier arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), alcanóilo (C₁-C₆), alcanoiloxi (C₁-C₆), alcoxicarbonilo (C₁-C₆), halo, ciano, nitro, carboxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, NR_aR_b o S(O)₂NR_cR_d;

20

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

25

R₇ es una cadena alquilo (C₁-C₂₀) saturada o insaturada que comprende opcionalmente uno o más halo, ciano, nitro, carboxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, arilo, heteroarilo, NR_mR_n o S(O)₂NR_pR_q, y donde cualquier arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), alcanóilo (C₁-C₆), alcanoiloxi (C₁-C₆), alcoxicarbonilo (C₁-C₆), halo, ciano, nitro, carboxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, NR_aR_b, arilo, heteroarilo o S(O)₂NR_cR_d;

30

R₈ es una cadena alquilo (C₁-C₂₀) saturada o insaturada que comprende opcionalmente uno o más anillos de arilo o heteroarilo en la cadena donde alquilo (C₁-C₂₀) está opcionalmente sustituido con uno o más halo, ciano, nitro, carboxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, arilo, heteroarilo, NR_mR_n o S(O)₂NR_pR_q, y donde cualquier arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), alcanóilo (C₁-C₆), alcanoiloxi (C₁-C₆), alcoxicarbonilo (C₁-C₆), halo, ciano, nitro, carboxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, NR_aR_b, arilo, heteroarilo, o S(O)₂NR_cR_d;

35

R₉ es una cadena alquilo (C₁-C₂₀) saturada o insaturada que comprende opcionalmente uno o más anillos de arilo o heteroarilo en la cadena donde alquilo (C₁-C₂₀) está opcionalmente sustituido con uno o más halo, ciano, nitro, carboxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, arilo, heteroarilo, NR_mR_n, o S(O)₂NR_pR_q, y donde cualquier arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), alcanóilo (C₁-C₆), alcanoiloxi (C₁-C₆), alcoxicarbonilo (C₁-C₆), halo, ciano, nitro, carboxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, NR_aR_b, o S(O)₂NR_cR_d;

40

R₁₀ es H o una cadena alquilo (C₁-C₂₀) saturada o insaturada que comprende opcionalmente uno o más anillos de arilo o heteroarilo en la cadena donde alquilo (C₁-C₂₀) está opcionalmente sustituido con uno o más halo, ciano, nitro, carboxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, arilo, heteroarilo, NR_mR_n, o S(O)₂NR_pR_q, y donde cualquier arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), alcanóilo (C₁-C₆), alcanoiloxi (C₁-C₆), alcoxicarbonilo (C₁-C₆), halo, ciano, nitro, carboxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, NR_aR_b, o

45

$S(O)_2NR_cR_d$;

cada R_a y R_b es independientemente H, alquilo (C_1-C_6), o arilo; o R_a y R_b junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de pirrolidino, piperidino, morfolino o tiomorfolino;

5 cada R_c y R_d es independientemente H, alquilo (C_1-C_6), o arilo; o R_c y R_d junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de pirrolidino, piperidino, morfolino o tiomorfolino;

cada R_m y R_n es independientemente H, alquilo (C_1-C_6), o arilo; o R_m y R_n junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de pirrolidino, piperidino, morfolino o tiomorfolino;

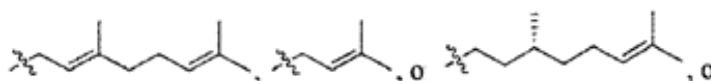
10

cada R_p y R_q es independientemente H, alquilo (C_1-C_6), o arilo; o R_p y R_q junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de pirrolidino, piperidino, morfolino o tiomorfolino; y

15 donde cualquier arilo de R_a , R_b , R_c , R_d , R_m , R_n , R_p o R_q está opcionalmente sustituido con uno o más alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), alcanoilo (C_1-C_6), alcanoiloxi (C_1-C_6), alcocarbonilo (C_1-C_6), halo, ciano, nitro, carboxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, NR_sR_t , o $S(O)_2NR_sR_t$ donde cada R_s y R_t es independientemente H o alquilo (C_1-C_6); o una sal del mismo.

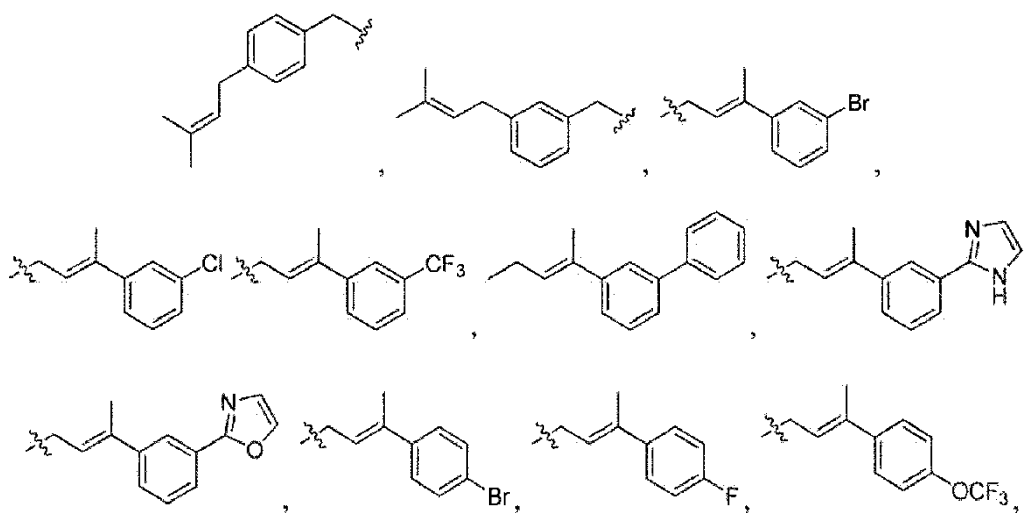
20 2. El compuesto de la reivindicación 1 que es un compuesto de la fórmula I, o una sal del mismo, donde X es $-(CH_2)_m-$ o $-(CH_2)_mCH(CH_3)-$ y m es un número entero de 1 a 2, y/o R_2 es H o metilo, y/o cada uno de R_3 , R_4 , R_5 y R_6 es OH, $(NaO)_2O$, alcoxi o etoxi.

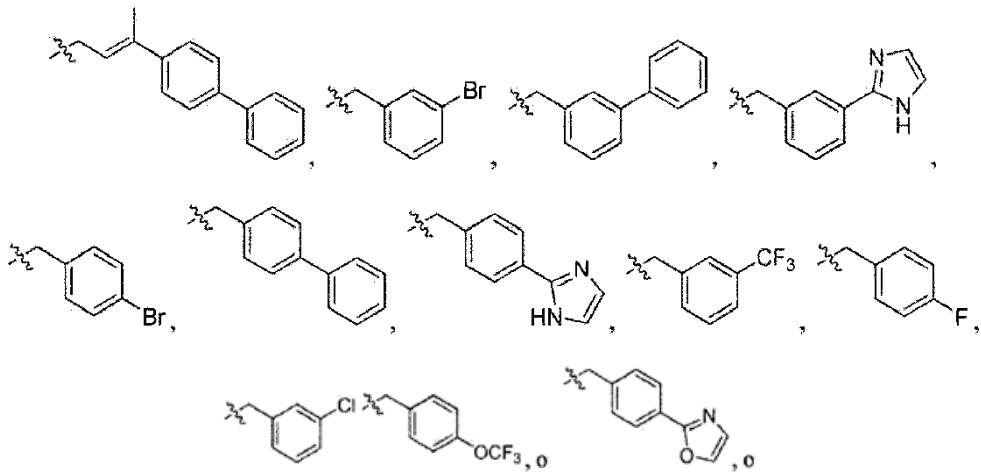
3. El compuesto de la reivindicación 1 que es un compuesto de la fórmula I o una sal del mismo, donde
25 R_1 es una cadena alquilo (C_5-C_{20}) insaturada, preferiblemente donde R_1 es una cadena alquilo (C_5-C_{15}) insaturada, más preferiblemente R_1 es



30 R_1 es una cadena alquilo (C_1-C_{20}) saturada o insaturada que comprende uno o más anillos de arilo en la cadena, preferiblemente R_1 es

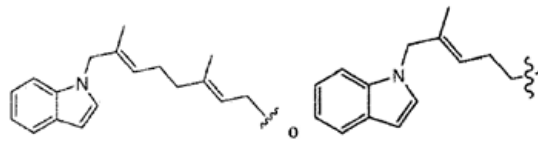
35





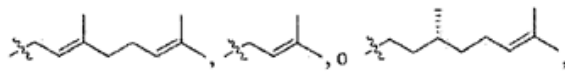
5

R₁ es una cadena alquilo (C₅-C₂₀) insaturada que comprende un anillo de heteroarilo en la cadena, preferiblemente un indolilo, más preferiblemente R₁ es



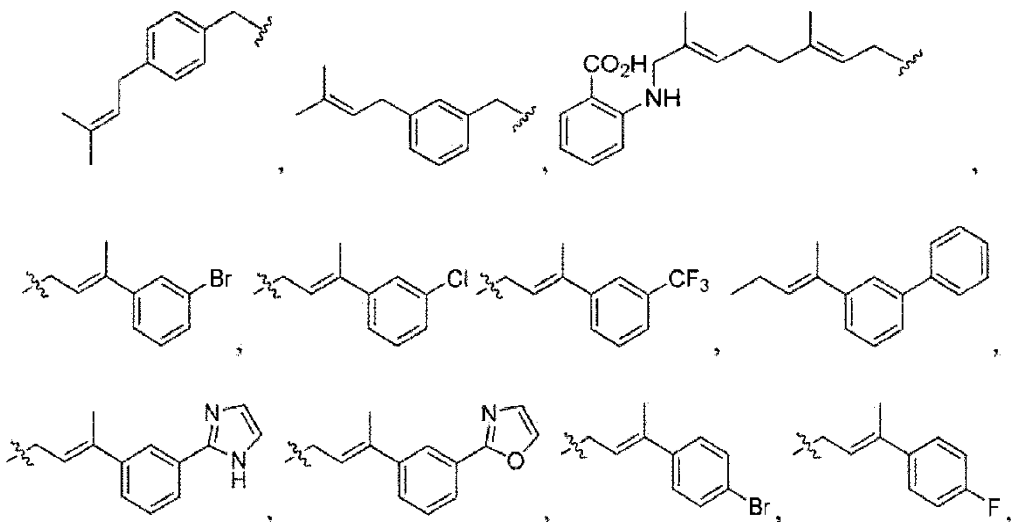
10

4. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 2-3, donde R₇ es una cadena alquilo (C₁-C₂₀) saturada o insaturada, preferiblemente R₇ es



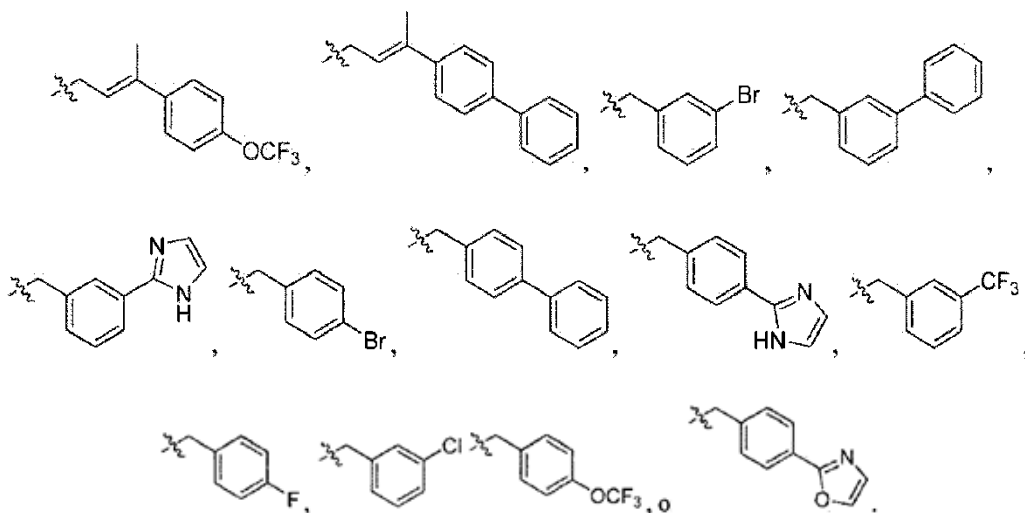
15

o R₇ es una cadena alquilo (C₁-C₂₀) saturada o insaturada que comprende uno o más anillos de arilo o heteroarilo en la cadena, preferiblemente R₇ es



20

25



5

5. El compuesto de la reivindicación 1 que es un compuesto de la fórmula II o una sal del mismo, donde Y es $-(CH_2)_n-$ o $-(CH_2)_nCH(CH_3)-$ y n es un número entero de 1 a 2, y/o R₁₀ es H o metilo, y/o cada uno de R₃, R₄, R₅ y R₆ es OH, (NaO)₂O, alcoxi o etoxi.

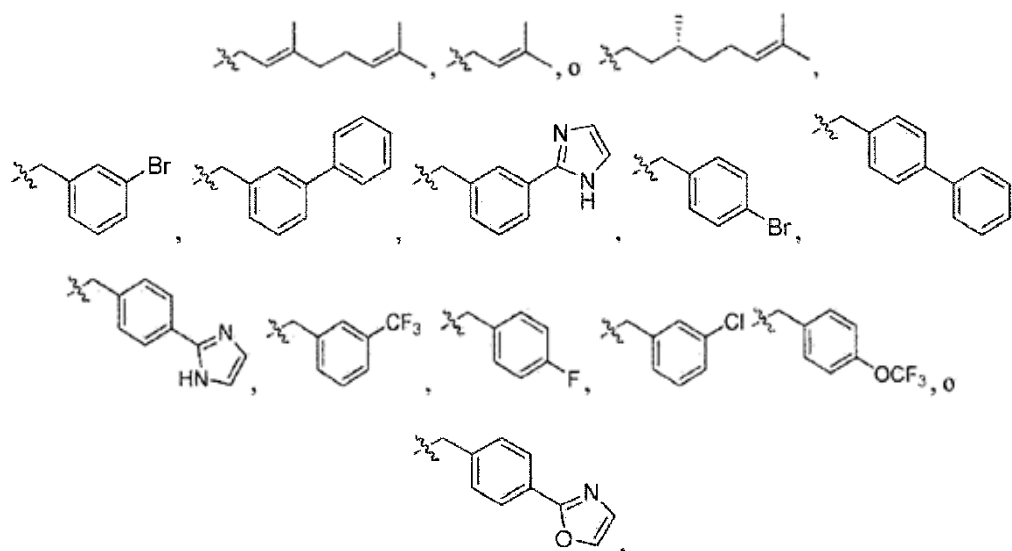
10

6. El compuesto de la reivindicación 1 que es un compuesto de la fórmula II o una sal del mismo, donde R₈ es una cadena alquilo (C₁-C₂₀) saturada o insaturada que comprende opcionalmente uno o más anillos de arilo o heteroarilo en la cadena donde alquilo (C₁-C₂₀) está opcionalmente sustituido con uno o más halo, ciano, nitro, carboxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, arilo, heteroarilo, NR_mR_n, o S(O)₂NR_pR_q, y donde cualquier arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), alcanoílo (C₁-C₆), alcanoiloxi (C₁-C₆), alcoxicarbonilo (C₁-C₆), halo, ciano, nitro, carboxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, NR_aR_b, o S(O)₂NR_cR_d, o donde R₈ es una cadena alquilo (C₂-C₂₀) insaturada que está opcionalmente sustituida con uno o más halo, ciano, nitro, carboxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, arilo, heteroarilo, NR_mR_n, o S(O)₂NR_pR_q, y donde cualquier arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), alcanoílo (C₁-C₆), alcanoiloxi (C₁-C₆), alcoxicarbonilo (C₁-C₆), halo, ciano, nitro, carboxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, NR_aR_b, o S(O)₂NR_cR_d.

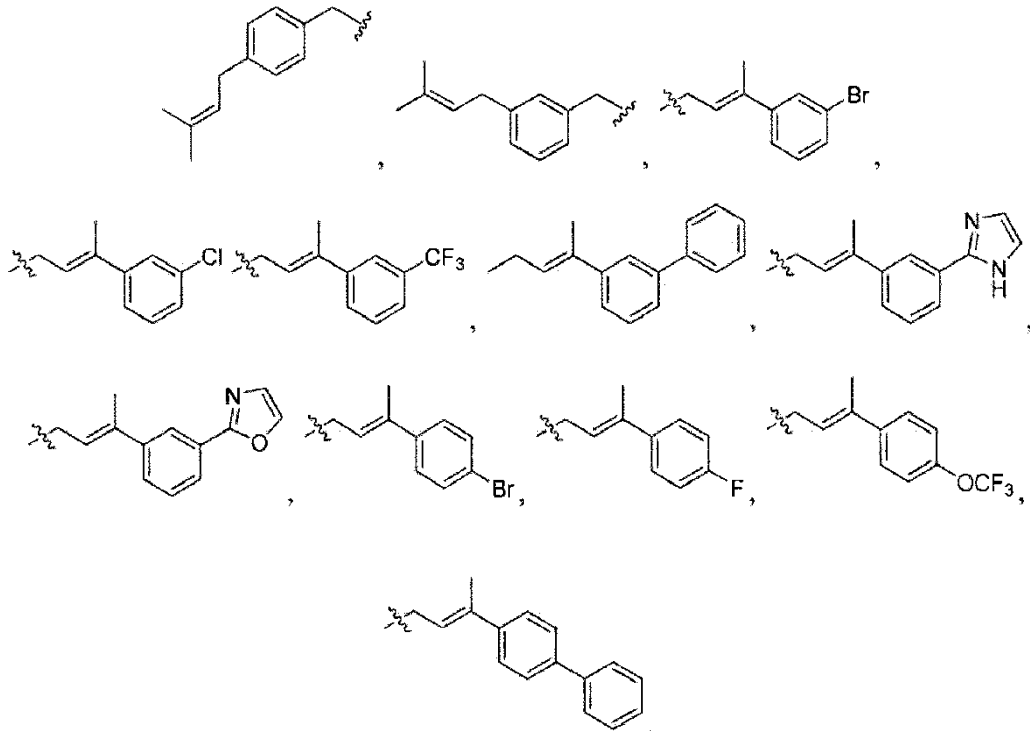
15

7. El compuesto de la reivindicación 1 que es un compuesto de la fórmula II o una sal del mismo, donde R₈ es

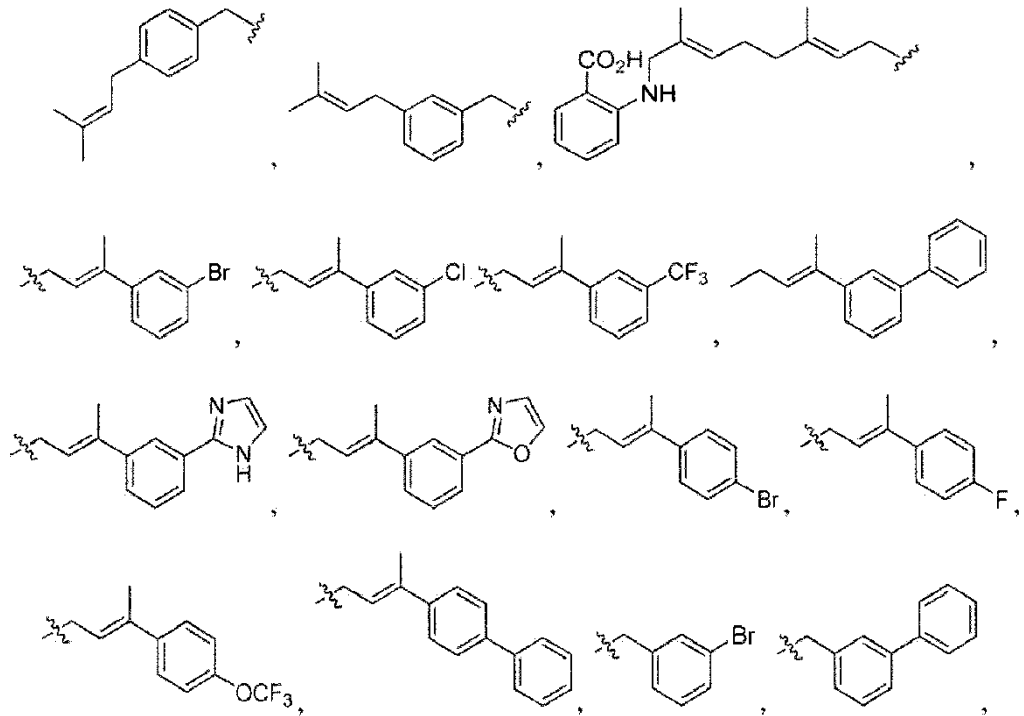
25

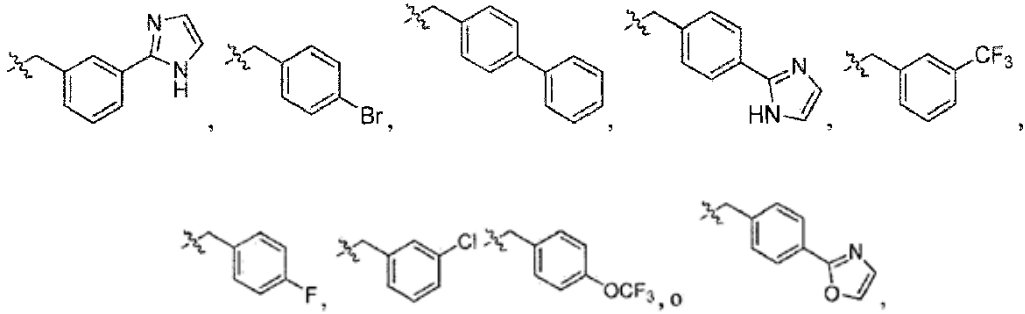


30

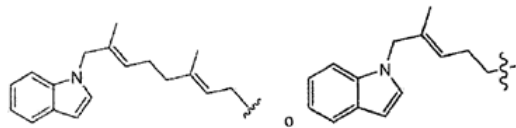


10 8. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1, que es un compuesto de la fórmula II o una sal del mismo, y 5-7, donde R_9 es una cadena alquilo (C_5-C_{20}) saturada o insaturada que comprende uno o más anillos de arilo en la cadena, preferiblemente R_9 es

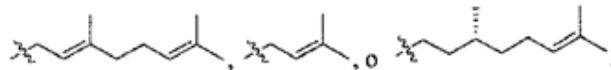




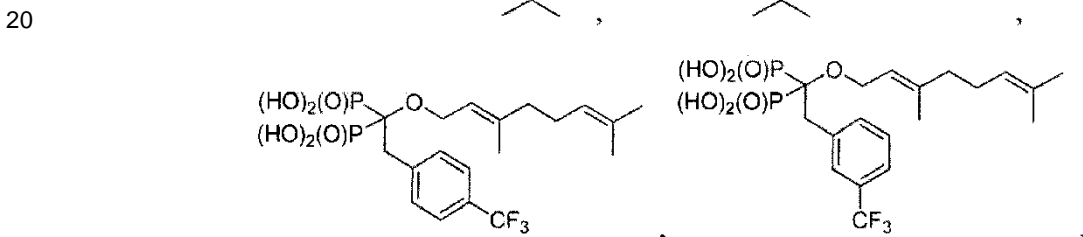
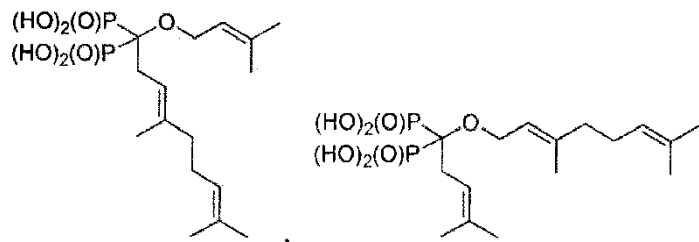
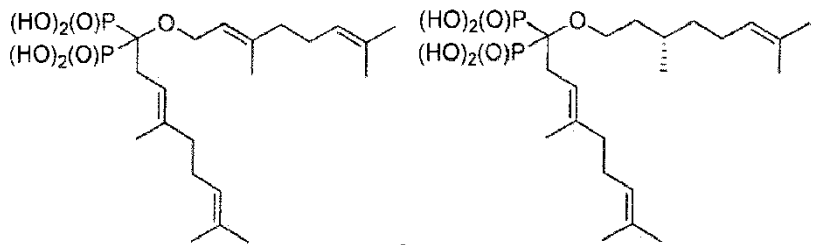
5
o R₉ es una cadena alquilo (C₅-C₂₀) insaturada que comprende un anillo de heteroarilo en la cadena, preferiblemente un indolilo, más preferiblemente R₉ es

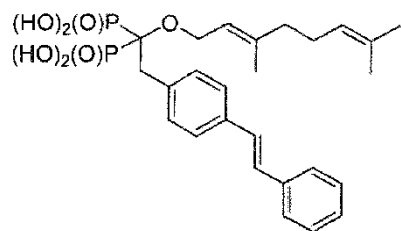
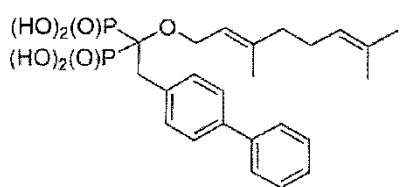
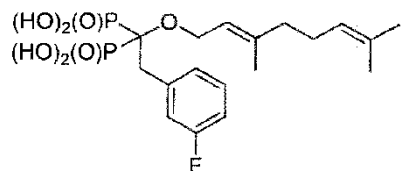
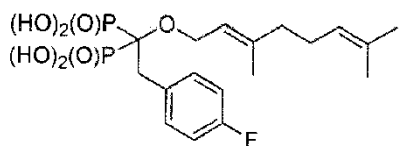
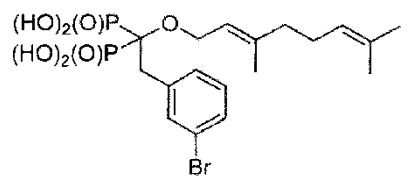
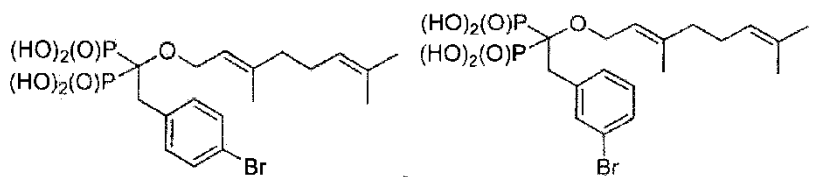


10
o R₉ es una cadena alquilo (C₅-C₂₀) insaturada, preferiblemente R₉ es:

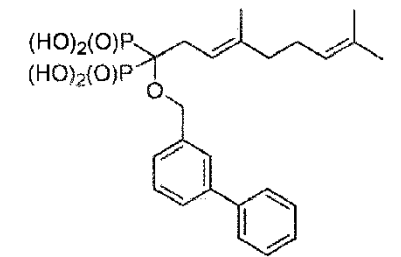
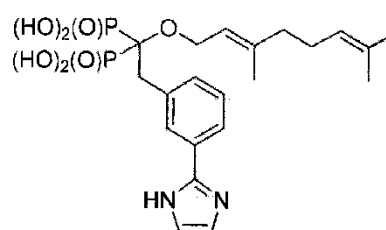
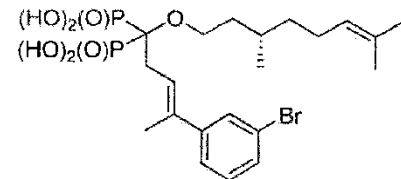
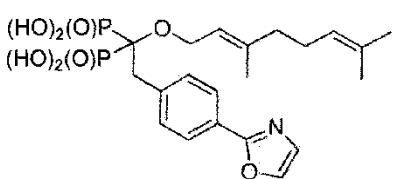


15 9. El compuesto de la reivindicación 1, donde el compuesto se selecciona del grupo que consiste en

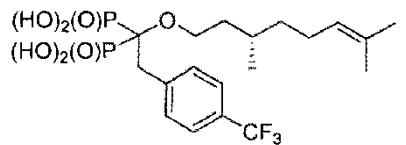
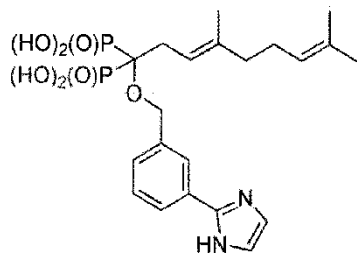


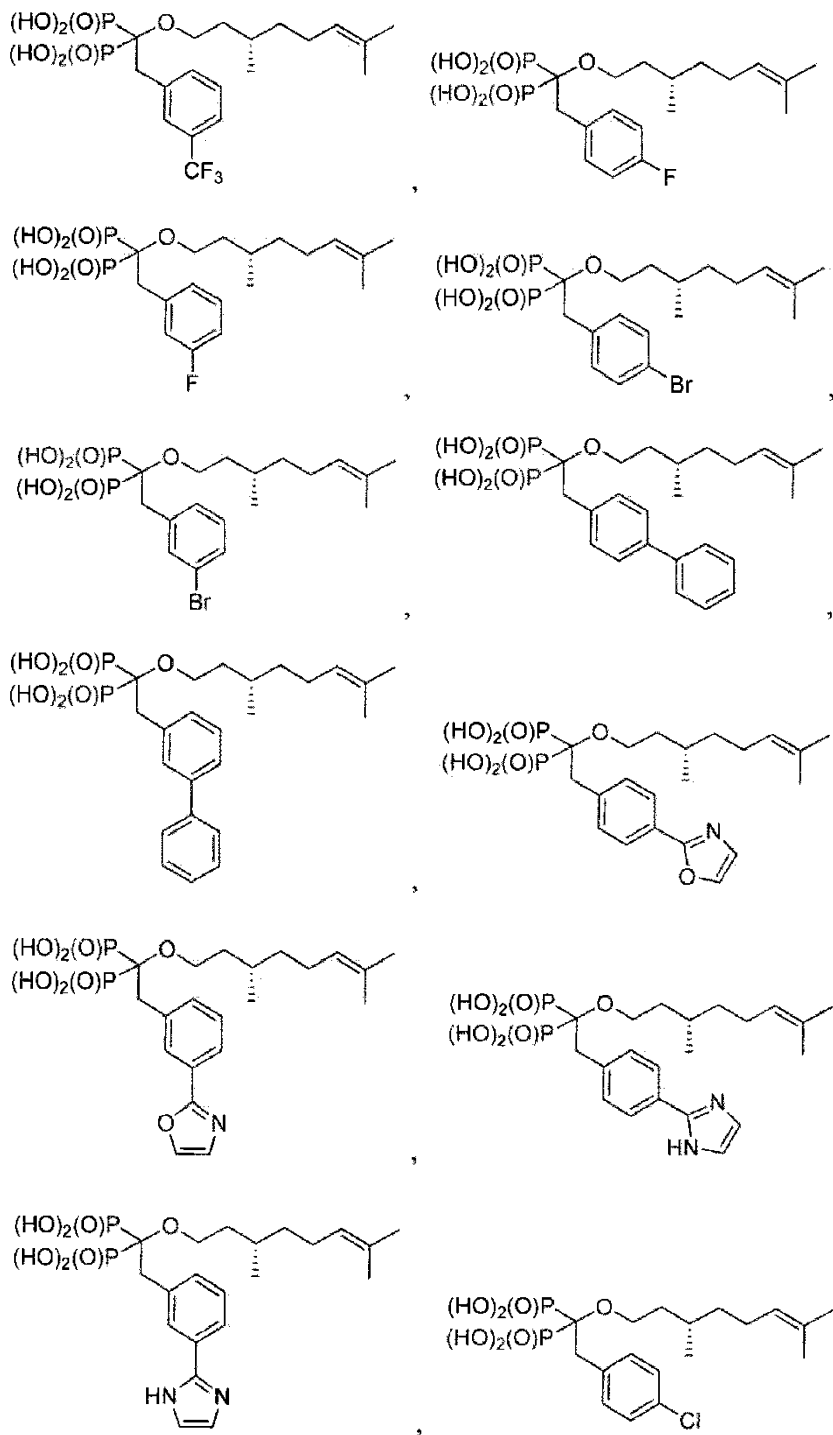


5



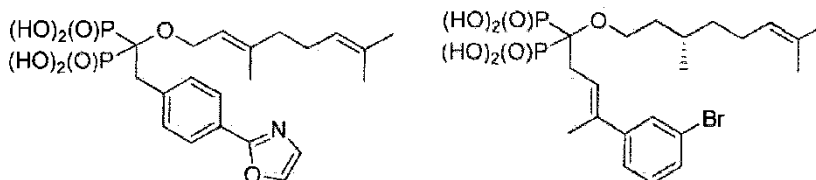
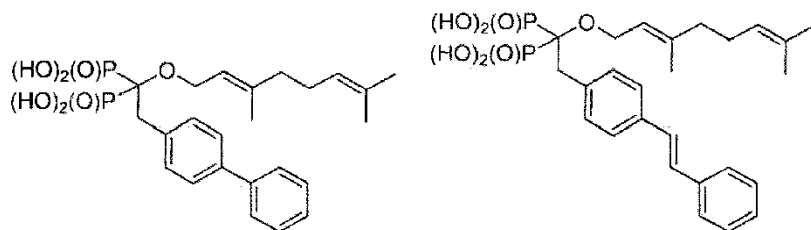
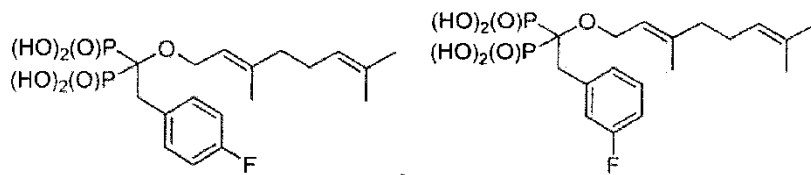
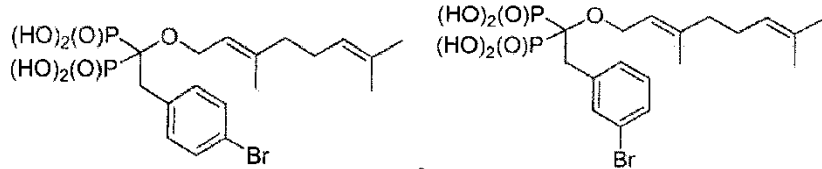
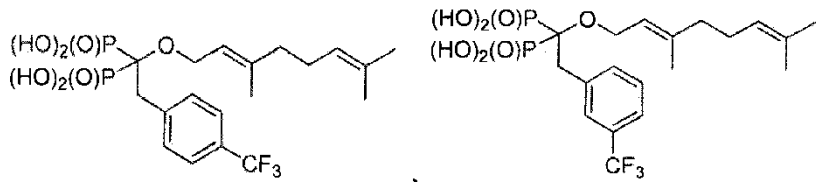
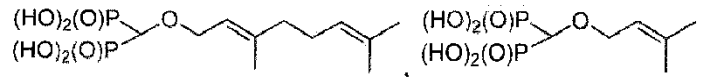
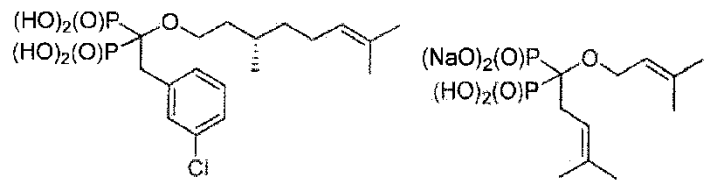
10





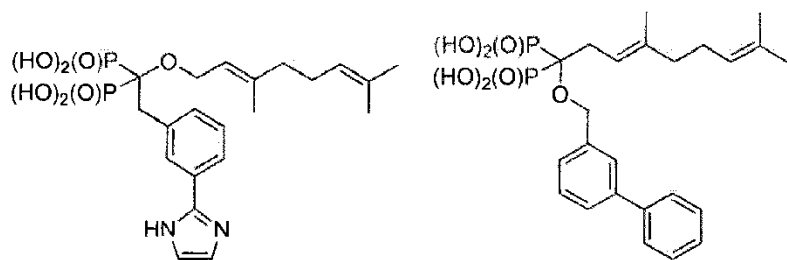
5

10

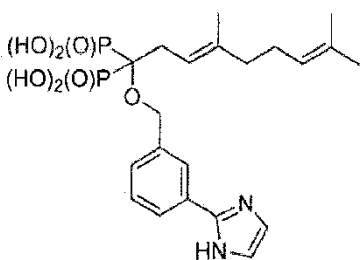


5

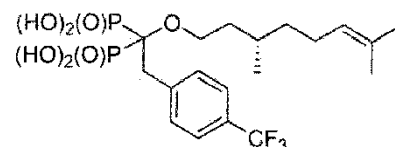
10



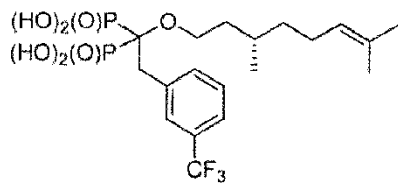
,



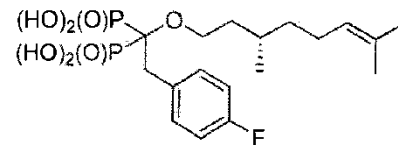
,



,

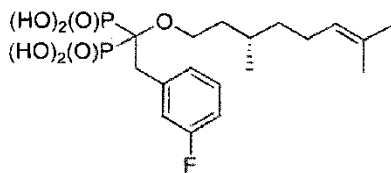


,

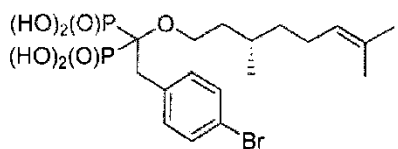


,

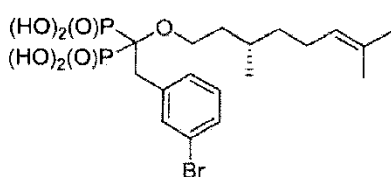
5



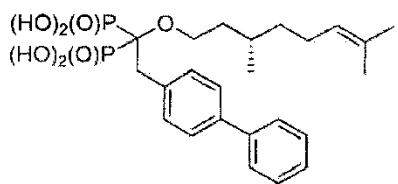
,



,

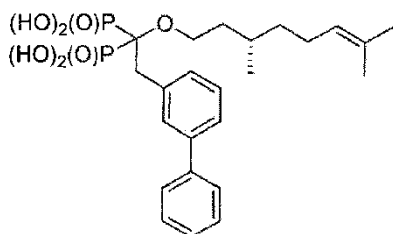


,

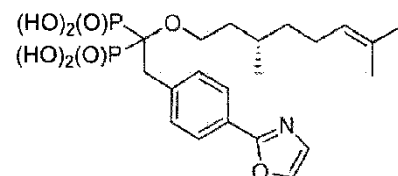


,

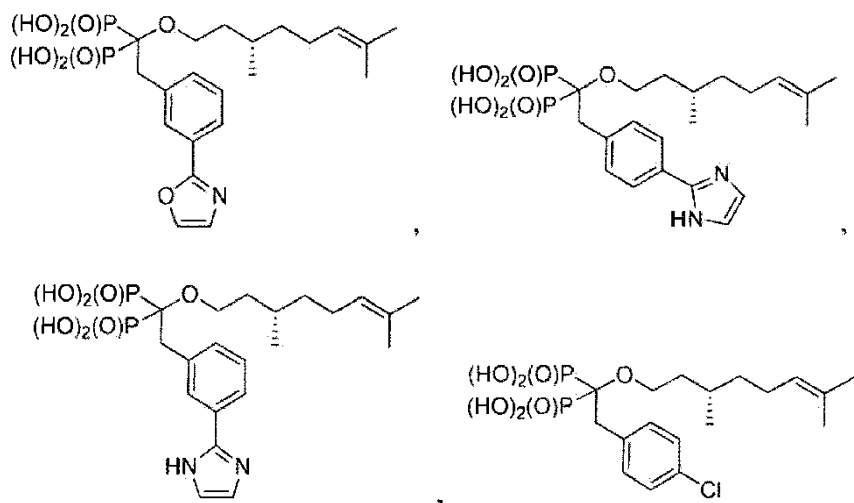
10



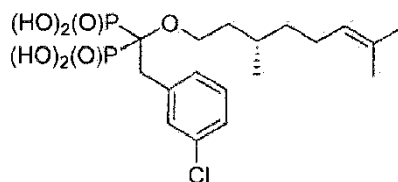
,



,



5 y



o una sal del mismo.

10

10. El compuesto de la reivindicación 1 que es un compuesto de la fórmula I o una sal del mismo, donde:

X es $-(CH_2)_m-$ o $-(CH_2)_mCH(CH_3)-$;

15 m es un número entero de 1 a 2;

R₁ es una cadena alquilo (C₁-C₂₀) saturada o insaturada que comprende opcionalmente uno o más anillos de arilo o heteroarilo en la cadena donde alquilo (C₁-C₂₀) está opcionalmente sustituido con de uno a tres halo, ciano, nitro, carboxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, NH₂, o S(O)₂NH₂, y donde cualquier arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), alcanoílo (C₁-C₆), alcanoiloxi (C₁-C₆), alcoxicarbonilo (C₁-C₆), halo, ciano, nitro, carboxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, NH₂, o S(O)₂NH₂;

R₂ es H o metilo;

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

R₇ es una cadena alquilo (C₁-C₂₀) saturada o insaturada que comprende opcionalmente uno o más anillos de arilo o heteroarilo en la cadena donde alquilo (C₅-C₂₀) está opcionalmente sustituido con uno o más halo, ciano, nitro, carboxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, NH₂, o S(O)₂NH₂, y donde cualquier arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), alcanoílo (C₁-C₆), alcanoiloxi (C₁-C₆), alcoxicarbonilo (C₁-C₆), halo, ciano, nitro, carboxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, NH₂, o S(O)₂NH₂;

o una sal del mismo.

35 11.

El compuesto de la reivindicación 10, donde R₁ es una cadena alquilo (C₅-C₂₀) saturada o insaturada, preferiblemente una cadena alquilo (C₅-C₁₅) saturada o insaturada, más preferiblemente una cadena alquilo (C₅-C₁₀) saturada o insaturada.

12. El compuesto de la reivindicación 1 que es un compuesto de la fórmula II o una sal del mismo, donde:

Y es $-(CH_2)_n-$ o $-(CH_2)_nCH(CH_3)-$;

5 n es un número entero de 1 a 2;

cada R_3 , R_4 , R_5 , y R_6 es independientemente OH, o alcoxi (C_1-C_6);

10 R_8 es una cadena alquilo (C_1-C_{20}) saturada o insaturada que comprende opcionalmente uno o más anillos de arilo o heteroarilo en la cadena donde alquilo (C_5-C_{20}) está opcionalmente sustituido con uno o más halo, ciano, nitro, carboxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, NH_2 , o $S(O)_2NH_2$, y donde cualquier arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), alcanoílo (C_1-C_6), alcanoiloxi (C_1-C_6), alcocixarbonilo (C_1-C_6), halo, ciano, nitro, carboxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, NH_2 , o $S(O)_2NH_2$;

15 R_9 es H o una cadena alquilo (C_1-C_{20}) saturada o insaturada que comprende opcionalmente uno o más anillos de arilo o heteroarilo en la cadena donde alquilo (C_1-C_{20}) está opcionalmente sustituido con uno o más halo, ciano, nitro, carboxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, NH_2 , o $S(O)_2NH_2$, y donde cualquier arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), alcanoílo (C_1-C_6), alcanoiloxi (C_1-C_6), alcocixarbonilo (C_1-C_6), halo, ciano, nitro, carboxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, NH_2 , o $S(O)_2NH_2$;

20

R_{10} es H o metilo;

o una sal del mismo.

25 13. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 10-12, donde cualquier arilo es fenilo y cualquier heteroarilo comprende 5-6 átomos en el anillo de los cuales, entre 1 y 4 son heteroátomos elegidos entre N, O y S, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), halo, trifluorometilo o trifluorometoxi.

30 14. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto como se describe en una cualquiera de las reivindicaciones 1-13 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

15. Un método *in vitro* para la inhibición de la geranilgeranil pirofosfato sintasa que comprende poner en contacto la geranilgeranil pirofosfato sintasa *in vitro* con una cantidad inhibitoria eficaz de un compuesto como se describe en una cualquiera de las reivindicaciones 1-13.

35

16. Un compuesto como se describe en una cualquiera de las reivindicaciones 1-13, para su uso en el tratamiento médico preferiblemente de cáncer o para diagnóstico.

40 17. Un compuesto como se describe en una cualquiera de las reivindicaciones 1-13, para su uso en la modulación de la función testicular, y/o la fertilidad, y/o función osteoclástica.

18. Un compuesto como se describe en una cualquiera de las reivindicaciones 1-13, para su uso en el tratamiento profiláctico o terapéutico de resistencia a la insulina, obesidad, ganancia de peso, de una infección parasitaria, y/o de arritmia cardiaca.

45

Figura 1

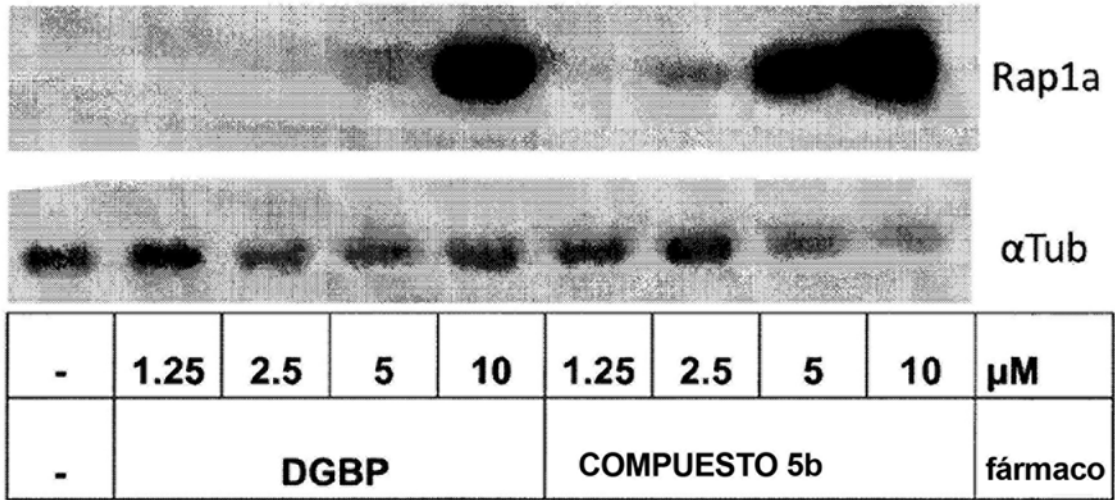


Figura 2

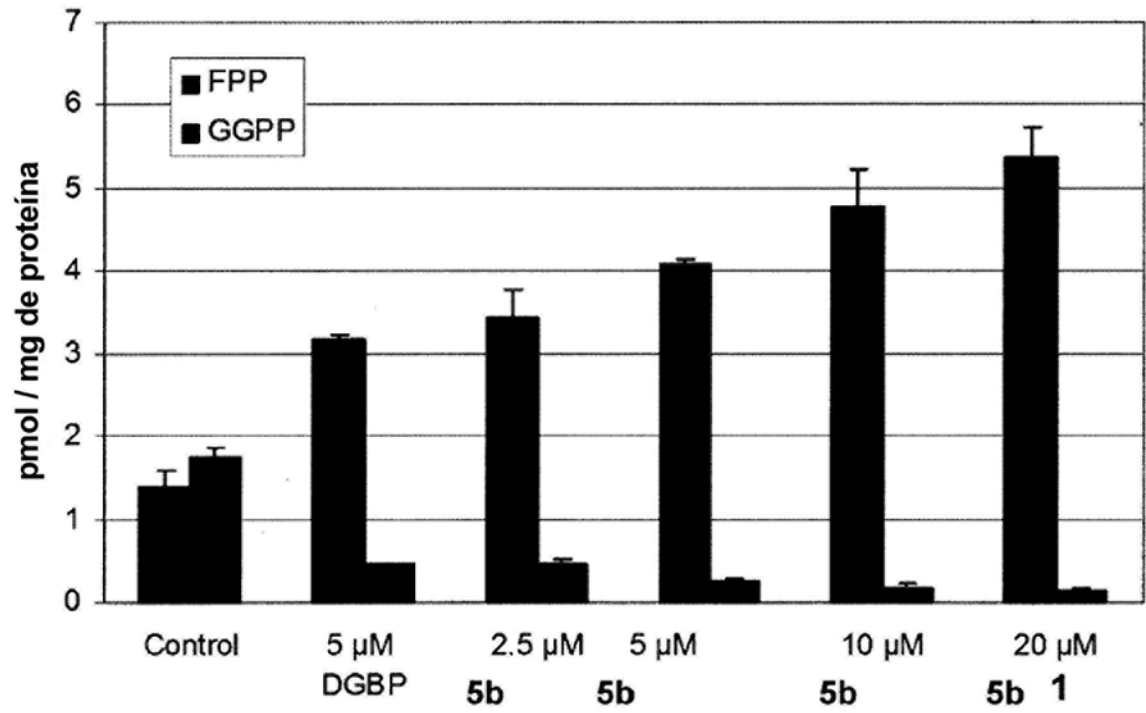


Figura 3

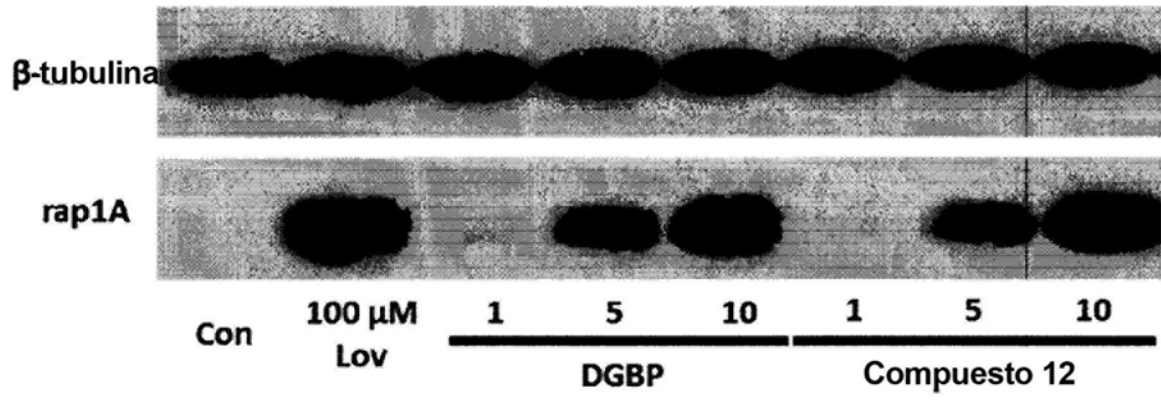


Figura 4

