

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 743 276**

51 Int. Cl.:

C07F 9/38 (2006.01)

A61K 31/662 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.03.2012** **PCT/EP2012/055569**

87 Fecha y número de publicación internacional: **04.10.2012** **WO12130911**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.03.2012** **E 12711632 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.05.2019** **EP 2691402**

54 Título: **Derivados de ácido hidroxibisfosfónico bifuncionales**

30 Prioridad:

28.03.2011 FR 1152546

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

18.02.2020

73 Titular/es:

ATLANTHERA (100.0%)
3, rue Aronnax
44800 Saint Herblain, FR

72 Inventor/es:

EGOROV, MAXIM;
GOUJON, JEAN-YVES y
LE BOT, RONAN

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

ES 2 743 276 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

Derivados de ácido hidroxibisfosfónico bifuncionales

- 5 La presente invención se refiere a derivados del ácido hidroxibisfosfónico, su proceso de síntesis, las composiciones farmacéuticas que los contienen, y su uso como medicamento, así como la vectorización de moléculas de interés terapéutico o de diagnóstico por un vector dirigido al tejido óseo.

- 10 El tejido óseo es un tejido conectivo compuesto por una fracción mineral que consiste en fosfato de calcio en forma de cristales de hidroxiapatita ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$) y una fracción orgánica que contiene una matriz extracelular y células especializadas.

- 15 El tejido óseo está en constante renovación gracias a un proceso llamado remodelación ósea. Se caracteriza por una fase de aposición debido a la actividad de los osteoblastos que sintetizan una nueva matriz orgánica e inducen su mineralización (Owen *et al.*, Curr. Opin. Nephrol. Hypertens. 1998, 7, 363) y una fase de degradación asegurada por osteoclastos que reabsorben la matriz orgánica y disuelven el mineral (Roodman *et al.*, Endocr. Rev. 1996, 17, 308). Este proceso fisiológico permite mantener la homeostasis fosfocálcica y la masa ósea (Manolagas *et al.*, Endocrin. Rev. 2000, 21, 115) y adaptarse al estrés mecánico. Cualquier alteración de este equilibrio está relacionada con la aparición de patologías osteocondensantes, tales como osteopetrosis, o, con mayor frecuencia, osteolíticas que pueden ser de origen tumoral (con tumores primarios, como osteosarcoma, o secundarios, como metástasis óseas) o no en el caso de patologías metabólicas tales como osteoporosis.

- 25 Los bisfosfonatos (la forma básica de los derivados del ácido bisfosfónico de los que forman parte los derivados de ácido hidroxibisfosfónico) son análogos sintéticos de los pirofosfatos endógenos para los que la cadena P-O-P ha sido sustituida por una cadena P-C-P, lo que conduce a compuestos metabólicamente estables que representan una herramienta terapéutica eficaz para la osteólisis (Heymann *et al.*, Trends Mol. Med., 2004, 10, 337).

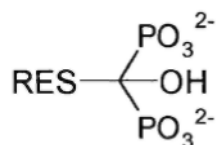
- 30 Estas moléculas se usaron por primera vez por su capacidad para dirigirse al tejido óseo. De la misma manera que los pirofosfatos, los bisfosfonatos tienen una fuerte afinidad por la parte mineral del hueso (afinidad entre los grupos fosfato y calcio en la parte mineral del hueso) y pueden modular el proceso de calcificación a una dosis elevada. El interés de las sustancias de ese tipo se ha demostrado para el tratamiento de diversas disfunciones del metabolismo óseo. Los bisfosfonatos se usan en particular para tratar patologías que implican una resorción ósea excesiva que, por un lado, conduce a hipercalcemia y, por otro lado, a lesiones óseas que causan dolor y fracturas.

- 35 Por lo tanto, su uso se ha impuesto durante unos diez años para el tratamiento de osteoporosis, hipercalcemia de origen tumoral o no, así como para patologías tumorales osteolíticas tales como mieloma múltiple o metástasis óseas secundarias de un carcinoma de próstata o de mama.

- 40 Los estudios de estructura-actividad, desarrollados hasta la fecha, han demostrado claramente que la capacidad de los bisfosfonatos para inhibir la resorción ósea dependía de dos factores estructurales:

- los grupos fosfonatos (e hidroxilo en el caso de hidroxibisfosfonatos), esenciales para una buena afinidad del compuesto con la parte mineral del hueso,
- la cadena lateral RES, específica de una diana molecular, que determina la actividad biológica asociada a la molécula.

Derivado de hidroxibisfosfonato:

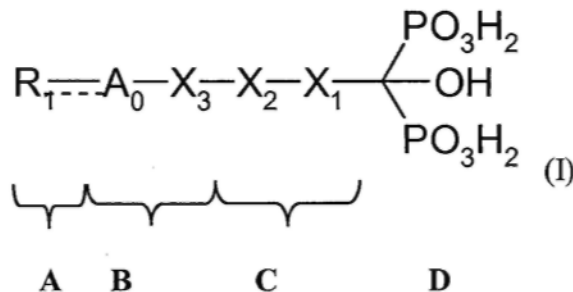


- 50 La solicitud de patente FR 2 926 081 describe en particular derivados de ácido hidroxibisfosfónico bifuncionales que comprenden un principio activo unido a un tipo funcional ácido hidroxibisfosfónico mediante un brazo espaciador, que permite de ese modo dirigirse al tejido óseo. Sin embargo, estos derivados se preparan a partir del propio principio activo mediante construcción progresiva del brazo espaciador. Este método por lo tanto no es económico e incluye la pérdida de grandes cantidades del principio activo, producto que siempre tiene un coste elevado.

- 60 Por lo tanto los inventores han desarrollado nuevos derivados de ácido hidroxibisfosfónico bifuncionales que se pueden sintetizar simplemente injertando el brazo espaciador que comprende el grupo funcional hidroxibisfosfónico en el principio activo, que se puede funcionalizar. En el contexto de la presente invención, el principio activo, opcionalmente funcionalizado, está unido al brazo espaciador a través de un grupo funcional imino, lo que permite preparar de ese modo los derivados de ácido hidroxibisfosfónico bifuncionales de manera más sencilla y económica

mientras se conserva la actividad terapéutica o de diagnóstico de estos derivados.

La presente descripción desvela derivados de ácido hidroxibisfosónico bifuncionales que responden a la fórmula general (I) siguiente:



para la que:

- 10 - ---A_0 representa un enlace sencillo, A_0 estando entonces ausente, o un grupo $=\text{N}$ o $=\text{CR}_0$, A_0 representando entonces N o CR_0 , con $\text{R}_0 = \text{H}$ o alquilo ($\text{C}_1\text{--C}_6$),
- R_1 representa un resto de una molécula de interés terapéutico o de diagnóstico,
- X_1 representa una cadena $-\text{X}_4\text{--A}_1\text{--}(\text{CH}_2)_n\text{--A}_2\text{--}(\text{CH}_2)_m\text{--}$ (X_4 estando unido a X_2),
- X_2 representa un grupo funcional imino ($-\text{C}=\text{N}-$ o $-\text{N}=\text{C}-$),
- 15 - X_3 representa un enlace sencillo o una cadena alquilo ($\text{C}_1\text{--C}_{20}$), en particular alquilo ($\text{C}_1\text{--C}_{15}$), en particular alquilo ($\text{C}_1\text{--C}_{10}$), y de preferencia alquilo ($\text{C}_1\text{--C}_4$), opcionalmente interrumpido y/o seguido y/o sustituido por uno o varios motivos elegidos entre el grupo constituido por los grupos arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocíclico, $-\text{C}=\text{C}-$, $-\text{C}(\text{R}_7)=\text{C}(\text{R}_8)-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{NR}_{27}-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{S})-$, $-\text{C}=\text{N}-$, $-\text{N}=\text{C}-$, $-\text{C}=\text{C}-$, $-\text{C}=\text{C}-$, $-\text{OC}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$, $-\text{SC}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{O})\text{S}-$, $-\text{N}(\text{R}_{10})\text{C}(\text{O})-$ y $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_{11})-$, los núcleos arilo, heteroarilo y heterocíclico estando opcionalmente sustituidos,
- 20 - X_4 representa un enlace sencillo o un grupo arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido,
- A_1 representa un enlace sencillo, O, S, NR_{27} , $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{S})-$, $-\text{C}=\text{N}-$, $-\text{N}=\text{C}-$, $-\text{C}=\text{C}-$, $-\text{C}=\text{C}-$, $-\text{OC}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$, $-\text{SC}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{O})\text{S}-$, $-\text{N}(\text{R}_{28})\text{C}(\text{O})-$ o $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_{29})-$,
- A_2 representa un enlace sencillo, O, S, NR_{30} , $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{S})-$, $-\text{C}=\text{N}-$, $-\text{N}=\text{C}-$, $-\text{C}=\text{C}-$, $-\text{C}=\text{C}-$, $-\text{OC}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$, $-\text{SC}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{O})\text{S}-$, $-\text{N}(\text{R}_{31})\text{C}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_{32})-$, $-\text{O}-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_k-$ o un grupo $-\text{A}_9\text{--}(\text{CH}_2)_a\text{--A}_{10}\text{--}(\text{CH}_2)_b\text{--A}_{11}-$,
- 25 - A_9 y A_{11} representan cada uno, independientemente el uno del otro, O, S, o NR_{38} ,
- A_{10} representa un grupo arilo, heteroarilo o heterocíclico,
- n representa un número entero comprendido entre 0 y 5, en particular comprendido entre 1 y 5, y en particular 3,
- m representa un número entero comprendido entre 0 y 5, en particular comprendido entre 1 y 5, y en particular 2,
- k representa un número entero comprendido entre 1 y 10, en particular comprendido entre 1 y 5,
- 30 - a y b representan, independientemente el uno del otro, un número entero comprendido entre 0 y 5,
- R_7 y R_8 representan, independientemente los unos de los otros, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo ($\text{C}_1\text{--C}_6$),
- R_9 a R_{11} representan independientemente los unos de los otros, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo ($\text{C}_1\text{--C}_6$), cicloalquilo, heterocíclico, arilo, heteroarilo o acilo, y de preferencia un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo ($\text{C}_1\text{--C}_6$) o arilo, e incluso de preferencia un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo ($\text{C}_1\text{--C}_6$),
- 35 - R_{27} a R_{29} representan, independientemente los unos de los otros, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo ($\text{C}_1\text{--C}_6$), y
- R_{30} a R_{32} y R_{38} representan, independientemente los unos de los otros, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo ($\text{C}_1\text{--C}_6$), cicloalquilo, heterocíclico, arilo, heteroarilo o acilo, y de preferencia un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo ($\text{C}_1\text{--C}_6$) o arilo, e incluso de preferencia un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo ($\text{C}_1\text{--C}_6$) tal como metilo,
- 40

o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Las moléculas de la presente descripción son, por lo tanto, compuestos de cuatro partes distintas:

- 45
- una parte D que corresponde al grupo funcional ácido hidroxibisfosónico que va a permitir que la molécula se dirija al tejido óseo debido a la fuerte afinidad de este grupo funcional por la parte mineral del hueso,
 - una parte C que es un brazo espaciador, sobre el que se podrá injertar el resto R_1 ,
 - una parte B que es un conector que permite injertar el resto R_1 sobre el brazo espaciador, y por último
- 50
- una parte A que corresponde al resto R_1 de una molécula de actividad terapéutica o de diagnóstico, que permite en particular un tratamiento dirigido de una patología del tejido óseo o incluso un diagnóstico, en particular mediante formación de imágenes de este tejido óseo.

55 Por « resto de una molécula de interés terapéutico o de diagnóstico », se hace referencia, en el sentido de la presente descripción, el resto obtenido cuando la molécula de interés terapéutico o de diagnóstico se une al resto de

la molécula, y en particular a B. Por lo tanto, la molécula de interés terapéutico o de diagnóstico debe comprender o se debe modificar con el fin de que comprenda un grupo funcional que permita un acoplamiento con el brazo espaciador, tal como un grupo -OH, -SH, -NH, -NH₂, C=O, -CHO, -COOH o -CONH₂. Se debe observar que, cuando ---A_0 representa un grupo = N, el resto comprenderá de forma ventajosa un grupo funcional C=O o -CHO que podrá reaccionar con un grupo funcional amino del conector para formar el grupo =N. Cuando ---A_0 representa un grupo =CR₀, el doble enlace estará unido de forma ventajosa a un átomo de nitrógeno presente sobre R₁ para proporcionar un grupo funcional imino. Por lo tanto, el resto comprenderá de forma ventajosa un grupo funcional amino que podrá reaccionar con un grupo funcional C=O o -CHO del conector para formar el grupo =CR₀.

- 10 Por grupo « alquilo », se hace referencia, en el sentido de la presente descripción, una cadena de hidrocarburos saturada, lineal o ramificada.

Por grupo « alquilo (C₁-C₆) », se hace referencia, en el sentido de la presente descripción, a un grupo alquilo tal como se ha definido anteriormente, que comprende de 1 a 6 átomos de carbono, como por ejemplo un grupo metilo, etilo, isopropilo, *terc*-butilo, pentilo, etc.

Por grupo « alquilo (C₁-C₂₀) », en particular alquilo (C₁-C₁₅), en particular alquilo (C₁-C₁₀), y de preferencia alquilo (C₁-C₄) », se hace referencia, en el sentido de la presente descripción, a un grupo alquilo tal como se ha definido anteriormente, que comprende respectivamente de 1 a 20, en particular de 1 a 15, en particular de 1 a 10, y de preferencia 1 a 4, átomos de carbono, como por ejemplo un grupo metilo, etilo, isopropilo, *terc*-butilo, pentilo, hexilo, decilo, etc.

Por « arilo », se hace referencia, en el sentido de la presente descripción, a un grupo aromático, que comprende en particular de 6 a 20, de preferencia de 6 a 10, átomos de carbono, y que comprende uno o varios ciclos unidos, como por ejemplo un grupo fenilo o naftilo. De forma ventajosa se trata de fenilo.

Por « heteroarilo », se hace referencia, en el sentido de la presente descripción, a un grupo aromático que comprende uno o varios ciclos unidos y que comprende del 5 a 10 átomos cíclicos de los cuales uno o varios son heteroátomos, de forma ventajosa 1 a 4 e incluso más ventajosamente 1 o 2, tal como por ejemplo átomos de azufre, nitrógeno, oxígeno, fósforo o selenio y de preferencia de azufre, nitrógeno oxígeno, los otros átomos cíclicos siendo átomos de carbono. Los ejemplos de grupos heteroarilo son los grupos furilo, tienilo, pirrolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo indilo o incluso selenofenilo.

Por grupo « cicloalquilo », se hace referencia, en el sentido de la presente descripción, a una cadena de hidrocarburo saturado mono- o poli-cíclico (y en particular bicíclico o tricíclico) que comprende del 3 a 10 átomos de carbono cíclicos. Cuando se trata de un grupo policíclico, los ciclos pueden estar unidos, dos a dos, unidos, unidos por puente o unidos mediante una unión de ciclo de tipo espiro. A modo de ejemplo, se pueden mencionar los grupos ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

Por grupo « heterocíclico », se hace referencia, en el sentido de la presente descripción, a un ciclo de 5 a 10 eslabones, saturado o no, pero no aromático, y que contiene uno o varios, de forma ventajosa de 1 a 4, incluso más ventajosamente 1 o 2, heteroátomos, tales como por ejemplo átomos de azufre, nitrógeno oxígeno. Se puede tratar en particular del grupo pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo o morfolinilo.

Los grupos arilo, heteroarilo y heterocíclico, cuando están sustituidos, pueden estar con uno o varios grupos elegidos entre el grupo constituido por un átomo de halógeno, NO₂, -CN, -OH, -SH, -NR₁₂R₁₃, -B(OH)₂, -SO₃R₁₄, -COOR₁₅, -C(O)ONR₁₆R₁₇, -OPH(O)OR₁₈, -PH(O)OR₁₉, -OP(O)(OR₂₀)(OR₂₁), -P(O)(OR₂₂)(OR₂₃), -C(O)R₂₄, -PR₂₅R₂₆, alquilo (C₁-C₆) y alcoxi (C₁-C₆), con R₁₂ a R₂₄ representando, independientemente los unos de los otros, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C₁-C₆) y R₂₅ y R₂₆ representando, independientemente el uno del otro, un grupo alquilo (C₁-C₆).

Por « átomo de halógeno », se hace referencia, en el sentido de la presente descripción, a los átomos de flúor, cloro, bromo y, yodo.

Por grupo « alcoxi (C₁-C₆) », se hace referencia, en el sentido de la presente descripción, a un grupo alquilo (C₁-C₆), tal como se ha definido anteriormente, unido al resto de la molécula mediante un átomo de oxígeno. A modo de ejemplo, se pueden mencionar los grupos metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi o incluso *terc*-butoxi, y en particular metoxi.

Por grupo « acilo », se hace referencia, en el sentido de la presente descripción, a un grupo alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo, heterocíclico, arilo o heteroarilo, y de preferencia un grupo alquilo (C₁-C₆) o arilo, e incluso de preferencia un grupo alquilo (C₁-C₆).

En la presente invención, por « farmacéuticamente aceptable » se hace referencia a lo que es útil en la preparación de una composición farmacéutica que generalmente es segura, no tóxica, biológicamente o de otra manera

indeseable, y que también es aceptable para uso veterinario así como que el farmacéutico humano.

Por « sales farmacéuticamente aceptables » de un compuesto, se hace referencia a sales que son farmacéuticamente aceptables, como se define en el presente documento, y que tienen la actividad farmacológica deseada del compuesto precursor. Las sales de ese tipo comprenden:

- (1) hidratos y solvatos,
- (2) sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables formadas con ácidos inorgánicos farmacéuticamente aceptables tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares; o formadas con ácidos orgánicos farmacéuticamente aceptables tales como ácido acético, ácido bencenosulfónico, ácido benzoico, ácido canforsulfónico, ácido cítrico, ácido etanosulfónico, ácido fumárico, ácido glucoheptónico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido glicólico, ácido hidroxinaftoico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido láctico, ácido maleico, ácido málico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido mucónico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido propiónico, ácido salicílico, ácido succínico, ácido dibenzoil-L-tartárico, ácido tartárico, ácido p-toluenosulfónico, ácido trimetilacético, ácido trifluoroacético y similares, o
- (3) las sales de adición de base farmacéuticamente aceptables formadas cuando un protón ácido presente en el compuesto original se reemplaza por un ion metálico, por ejemplo un ion de metal alcalino, un ion de metal alcalinotérreo o un ion de aluminio; o bien coordinado con una base orgánica o inorgánica farmacéuticamente aceptable. Las bases orgánicas aceptables incluyen dietanolamina, etanolamina, N-metilglutamina, trietanolamina, trometamina y similares. Las bases inorgánicas aceptables incluyen hidróxido de aluminio, hidróxido de calcio, hidróxido de potasio, carbonato de sodio e hidróxido de sodio.

De preferencia, los compuestos de acuerdo con la invención se encontrarán en forma de sales de adición de base farmacéuticamente aceptable tal como NaOH o KOH, y en particular NaOH.

La presente descripción también desvela compuestos de fórmula (I) mencionados anteriormente para la que:

- $\text{---} \text{A}_0$ representa un enlace sencillo o un grupo $=\text{N}$,
- R_1 representa un resto de una molécula de interés terapéutico o de diagnóstico,
- X_1 representa una cadena $-\text{X}_4-\text{A}_1-(\text{CH}_2)_n-\text{A}_2-(\text{CH}_2)_m-$,
- X_2 representa un grupo funcional imino ($-\text{C}=\text{N}-$ o $-\text{N}=\text{C}-$),
- X_3 representa un enlace sencillo o una cadena de alquilo (C_1-C_{20}), en particular alquilo (C_1-C_{15}), en particular alquilo (C_1-C_{10}), y de preferencia alquilo (C_1-C_4), opcionalmente interrumpido y/o seguido por uno o varios motivos elegidos entre el grupo constituido por los grupos arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocíclico, $-\text{C}=\text{C}-$, $-\text{C}(\text{R}_7)=\text{C}(\text{R}_8)-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{NR}_9-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{OC}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$, $-\text{SC}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{O})\text{S}-$, $-\text{N}(\text{R}_{10})\text{C}(\text{O})-$ y $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_{11})-$, los núcleos de arilo, heteroarilo y heterocíclico estando opcionalmente sustituidos,
- X_4 representa un grupo arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido,
- A_1 representa un enlace sencillo, O , S , NR_{27} , $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{OC}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$, $-\text{SC}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{O})\text{S}-$, $-\text{N}(\text{R}_{28})\text{C}(\text{O})-$ o $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_{29})-$,
- A_2 representa O , S , NR_{30} , $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{OC}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$, $-\text{SC}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{O})\text{S}-$, $-\text{N}(\text{R}_{31})\text{C}(\text{O})-$ o $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_{32})-$,
- n representa un número entero comprendido entre 1 y 5, y en particular 3,
- m representa un número entero comprendido entre 0 y 5, en particular comprendido entre 1 y 5, y en particular 2,
- R_7 y R_8 representan, independientemente los unos de los otros, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C_1-C_6),
- R_9 a R_{11} representan, independientemente los unos de los otros, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo, heterocíclico, arilo, heteroarilo o acilo, y de preferencia un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C_1-C_6) o arilo, e incluso de preferencia un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C_1-C_6),
- R_{27} a R_{29} representan, independientemente los unos de los otros, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C_1-C_6), y
- R_{30} a R_{32} representan, independientemente los unos de los otros, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo, heterocíclico, arilo, heteroarilo o acilo, y de preferencia un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C_1-C_6) o arilo, e incluso de preferencia un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C_1-C_6) tal como metilo,

o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

La presente descripción también desvela compuestos de fórmula (I) en la que, $\text{---} \text{A}_0$ representa un enlace sencillo, A_0 estando entonces ausente, o un grupo $=\text{N}$, A_0 representando entonces N .

La presente descripción también desvela compuestos de fórmula (I) en la que X_1 no representa un enlace sencillo.

La presente descripción también desvela compuestos de fórmula (I) en la que X_4 representa un grupo arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido, y en particular un grupo arilo, tal como fenilo, opcionalmente sustituido.

La presente descripción también desvela compuestos de fórmula (I) en la que X_4 representa un grupo fenilo, naftilo o indolilo opcionalmente sustituido, el grupo indolilo estando de preferencia unido a A_1 por medio de su átomo de

nitrógeno, y de preferencia representa un grupo fenilo opcionalmente sustituido. Los grupos arilo y heteroarilo, tales como fenilo, naftilo e indolilo, de X_4 se podrán sustituir como se ha definido anteriormente, es decir, con uno o varios grupos elegidos entre el grupo constituido por un átomo de halógeno, NO_2 , $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, $-\text{SH}$, $-\text{NR}_{12}\text{R}_{13}$, $-\text{B}(\text{OH})_2$, $-\text{SO}_3\text{R}_{14}$, $-\text{COOR}_{15}$, $-\text{C}(\text{O})\text{ONR}_{16}\text{R}_{17}$, $-\text{OPH}(\text{O})\text{OR}_{18}$, $-\text{PH}(\text{O})\text{OR}_{19}$, $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}_{20})(\text{OR}_{21})$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}_{22})(\text{OR}_{23})$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}_{24}$, $-\text{PR}_{25}\text{R}_{26}$, alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$) y alcoxi ($\text{C}_1\text{-C}_6$), con R_{12} a R_{24} representando como independientemente los unos de los otros, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$) y R_{25} y R_{26} representando como independientemente el uno del otro, un grupo alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$). De forma ventajosa, estarán sustituidos con uno o varios grupos elegidos entre el grupo constituido por un átomo de halógeno, NO_2 y alcoxi ($\text{C}_1\text{-C}_6$), y en particular por NO_2 .

- 10 La presente descripción también desvela compuestos de fórmula (I) en la que A_1 representa un enlace sencillo, O, S, NR_{27} , $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{OC}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$, $-\text{SC}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{O})\text{S}-$, $-\text{N}(\text{R}_{28})\text{C}(\text{O})-$ o $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_{29})-$.

La presente descripción también desvela compuestos de fórmula (I) en la que A_1 representa un enlace sencillo, O, S o NR_{27} , en particular un enlace sencillo u O, y de preferencia O.

- 15 La presente descripción también desvela compuestos de fórmula (I) en la que A_1 representa un enlace sencillo cuando X_4 representa un grupo heteroarilo que comprende un átomo de nitrógeno, tal como un grupo indolilo, y que está unido a A_1 por medio de este átomo de nitrógeno. A_1 será de preferencia diferente de un enlace sencillo, y en particular representará O, S o NR_{27} , y en particular un átomo de oxígeno, cuando X_4 represente un arilo, tal como un grupo fenilo o naftilo, o un heteroarilo unido a A_1 por medio de un átomo de carbono.

La presente descripción también desvela compuestos de fórmula (I) en la que A_2 representa O, S, NR_{30} , $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{OC}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$, $-\text{SC}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{O})\text{S}-$, $-\text{N}(\text{R}_{31})\text{C}(\text{O})-$ o $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_{32})-$; o incluso representa $-\text{O}-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_k-$.

- 25 La presente descripción también desvela compuestos de fórmula (I) en la que A_2 representa O, S o NR_{30} , y de preferencia NR_{30} , con R_{30} tal como se ha definido anteriormente y representando en particular un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$) o arilo, y de preferencia un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$) tal como metilo. A_2 también podrá representar un grupo $-\text{O}-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_k-$ con k tal como se ha definido anteriormente y en particular representando 2.

- 30 La presente descripción también desvela compuestos de fórmula (I) en la que A_2 representa un grupo NR_{30} con R_{30} representando, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$), y de preferencia un grupo alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$) tal como metilo.

- 35 La presente descripción también desvela compuestos de fórmula (I) en la que X_1 representa una cadena de fórmula $-\text{X}_4\text{-A}_1\text{-(CH}_2\text{)}_n\text{-A}_2\text{-(CH}_2\text{)}_m-$ con:

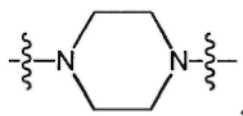
- X_4 representando un grupo fenilo, opcionalmente sustituido como se ha definido anteriormente y en particular por NO_2 ,
- 40 - A_1 representando un átomo de oxígeno,
- A_2 representando un grupo NR_{30} con R_{30} representando un grupo alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$) tal como metilo,
- n representando 3, y
- m representando 2.

- 45 La presente descripción también desvela compuestos de fórmula (I) en la que X_2 representa un grupo funcional $-\text{N}=\text{CH}-$.

La presente descripción también desvela compuestos de fórmula (I) en la que $\text{---} A_0$ representa un enlace sencillo.

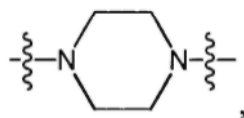
- 50 La presente descripción también desvela compuestos de fórmula (I) en la que X_3 representa un grupo $-\text{A}_3-$, $-\text{A}_3\text{-A}_4\text{-A}_5-$ o $-\text{A}_3\text{-A}_4\text{-A}_5\text{-A}_{12}\text{-A}_{13}-$ (A_3 estando unido a A_0), en particular $-\text{A}_3-$, $-\text{A}_3\text{-A}_4\text{-A}_5-$ con:

- A_3 representando un enlace sencillo, O, S, NR_{33} , $-\text{X}_5\text{-C}(=\text{X}_6)\text{-X}_7-$, $-\text{X}_5\text{-CH}_2\text{-X}_7-$ o

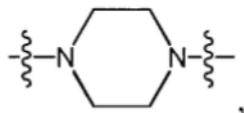


- 55
- A_4 y A_{12} representando, independientemente el uno del otro, un grupo alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$), arilo, alquilarilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$) o arilalquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$); y en particular alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$),

- 60
- A_5 representando un enlace sencillo, O, S, NR_{34} , $-\text{X}_8\text{-C}(=\text{X}_9)\text{-X}_{10}-$, $-\text{X}_8\text{-CH}_2\text{-X}_{10}-$ o

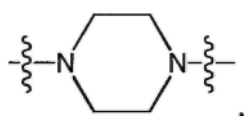


- A₁₃ representando un enlace sencillo, O, S, NR₃₉, -X₅-C(=X₆)-X₇-, -X₅-CH₂-X₇- o



5

- X₅ a X₁₀ representando con independencia los unos de los otros, un enlace sencillo u O, S, NR₃₅ o



10

y

- R₃₃ a R₃₅ y R₃₉ representando con independencia los unos de los otros, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C₁-C₆), y en particular un átomo de hidrógeno.

- 15 Cuando X₃ representa un grupo -A₃-, se podrá tratar en particular de un grupo NR₃₃ o -X₅-C(=X₆)-X₇-, y en particular de un grupo NH-, -C(=O)-NH- o -NH-C(=S)-NH-.

- 20 Cuando X₃ representa un grupo -A₃-A₄-A₅-, A₃ podrá representar un enlace sencillo, O, NR₃₃ o -X₅-C(=X₆)-X₇-, en particular un enlace sencillo, O, NR₃₃, C(=O), o -X₅-C(=O)-O-; A₄ podrá representar un grupo alquilo (C₁-C₆) o arilo, en particular un grupo fenilo o (CH₂)_a con a representando un número entero comprendido entre 1 y 5, en particular entre 1 y 3; y A₅ representando -X₅-C(=X₆)-X₇-, en particular -X₅-C(=O)-NR₃₅- tal como -C(=O)-NH- o -O-C(=O)-NH-.

- 25 Cuando X₃ representa un grupo -A₃-A₄-A₅-A₁₂-A₁₃-, se podrá tratar en particular de un grupo -NR₃₃-A₄-C(O)O-A₁₂-C(O)O- o -NR₃₃-A₄-C(O)O-A₁₂-C(O)NR₃₉- con en particular R₃₃ = Me y R₃₉ = H.

- 25 X₃ representará más particularmente un grupo -A₃- o -A₃-A₄-A₅- con:

- A₃ representando un enlace sencillo, O, S, NR₃₃ o -X₅-C(=X₆)-X₇-, en particular un enlace sencillo o un grupo NR₃₃ o -X₅-C(=X₆)-X₇-, tal como -X₅-C(=X₆)-NR₃₅-, y en particular tal como -C(=O)-O-, -C(=O)-NR₃₅- o -C(=S)-NR₃₅-,
- A₄ siendo tal como se ha definido anteriormente, por ejemplo -CH₂-, -CH₂-CH₂-, y
- A₅ representando un grupo -X₈-C(=X₉)-X₁₀-, tal como -X₈-C(=O)-X₁₀-, en particular tal como -O-C(=O)-NR₃₅-,

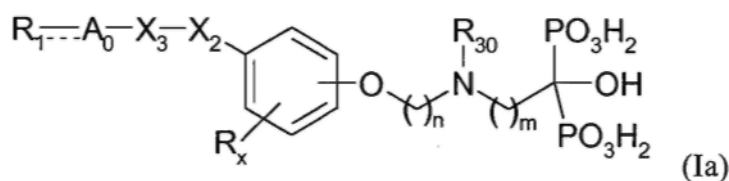
- 35 X₃ representará en particular un grupo:

- -A₃- representando un enlace sencillo o un grupo NR₃₃ o -X₅-C(=X₆)-NR₃₅-, tal como -C(=X₆)-NR₃₅-, con X₆ representando de preferencia O o S, o
- -A₃-A₄-A₅- con:
- A₃ representando un enlace sencillo o un grupo -X₅-C(=X₆)-X₇-, tal como -C(=O)-X₇- y en particular -C(=O)-O-,
- A₄ tal como se ha definido anteriormente, y
- A₅ representando un grupo NR₃₄ o -X₈-C(=X₉)-NR₃₅-, tal como -X₈-C(=O)-NR₃₅-. X₃ podrá representar en particular un grupo NH-, -C(=O)NH-, -C(=S)-NH- o -C(=O)O-(CH₂)₂-OC(=O)-, o incluso -NH-C(=S)-NH-.

- 45 El resto R₁ de los derivados de ácido hidroxibisfosfónico que se desvelan en la presente descripción puede ser un resto de un principio activo útil para el tratamiento o el diagnóstico de una patología de remodelación ósea osteolítica u osteocondensante, tal como tumores óseos primitivos (tales como un osteosarcoma, un condrosarcoma, un tumor de células gigantes, o un sarcoma de Ewing), metástasis óseas, mieloma múltiple, desregulaciones del metabolismo fosfo-cálcico tales como hipercalcemia, osteoporosis y patologías inflamatorias tales como poliartritis reumatoide o desprendimientos periprostéticos.

- En particular, el resto R_1 podrá ser un resto de una molécula de interés diagnóstico elegido entre los restos de moléculas fluorescentes tales como el grupo (5-dimetilamino)naftaleno-1-sulfonilo (grupo dansilo), el grupo 7-nitro-1,2,3-benzoxadiazol (grupo NBD), un resto de 1-pirenocarboxaldehído, los restos de fluoresceína y de sus derivados tales como isotiocianato de fluoresceína (FITC) y rodaminas tales como rodamina B, y los restos de los derivados de cianinas tales como fluorescianinas y galocianina; y los restos de moléculas luminescentes tales como los restos de los derivados de dioxetano y de los sulfuros alcalinos o alcalinotérreos. Los derivados de ácido hidroxibisfosónico correspondientes entonces se pueden usar para formación de imágenes del tejido óseo, en particular con fines de diagnóstico.
- En particular, el resto R_1 se podrá elegir entre restos de molécula de interés terapéutico elegida entre agentes anticancerígenos, antiinflamatorios, antibióticos, agentes antibacterianos, anestésicos, esteroides y péptidos con actividades de pro-formación o anti-resorción ósea.
- El resto R_1 se podrá obtener más particularmente a partir de una molécula de interés terapéutico elegida entre agentes anti cancerígenos como moléculas alquilantes tales como análogos, en particular nitrogenados, del gas mostaza, ifosfamida y sus derivados y clorambucilo y sus derivados, moléculas antineoplásicas tales como doxorubicina, cisplatino, adriamicina, actinomicina, fluorouracilo, metotrexato, etopósido, vincristina, podofilotoxina, busulfán, docetaxel, 5-fluorouracilo y sus derivados, o incluso inhibidores de la topoisomerasa 1 tales como irinotecán o sus análogos tales como SN38; antiinflamatorios tales como corticoides tales como dexametasona y sus derivados, o antiinflamatorios no esteroideos tales como ibuprofeno, indometacina, bindazac, ácido etodólico, diclofenaco, lonazolac, y sus derivados; antibióticos tales como espiramicina; agentes antibacterianos tales como salicilaldehído y sus derivados tales como dalida; anestésicos tales como benzocaína; y esteroides tales como los derivados de estradiol y de estrona (incluso denominada estrona).
- R_1 podrá ser en particular un resto de podofilotoxina, de análogo nitrogenado de gas mostaza, de clorambucilo, de metotrexato, de doxorubicina, de SN38, de ibuprofeno, de diclofenaco, de estrona, de espiramicina, de dalida o de benzocaína.
- R_1 podrá ser en particular un resto de podofilotoxina, de análogo nitrogenado del gas mostaza, de metotrexato, de ibuprofeno, de diclofenaco, de estrona, de espiramicina o de benzocaína; y en particular un resto de podofilotoxina o de análogo nitrogenado de gas mostaza.
- R_1 también podrá ser un grupo dansilo, un grupo 7-nitro-1,2,3-benzoxadiazol, un resto de 1-pireno-carboxaldehído, de fluoresceína o de sus derivados o de una rodamina, en particular rodamina B; y en particular un grupo dansilo, un resto de 1-pirenocarboxaldehído o de fluoresceína o de sus derivados.

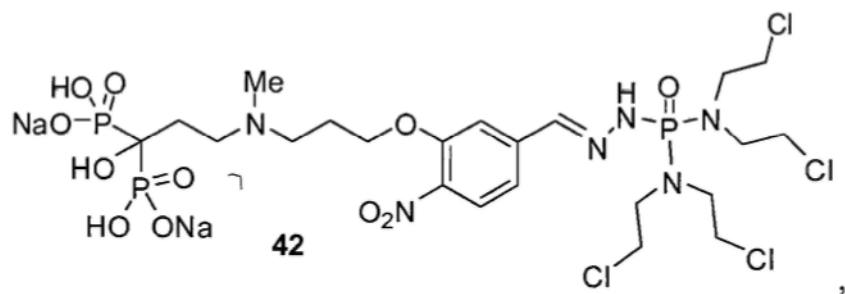
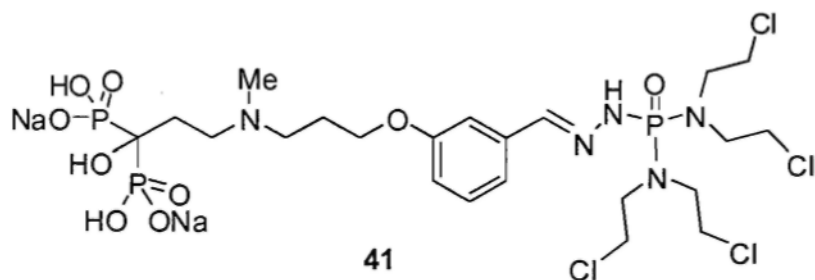
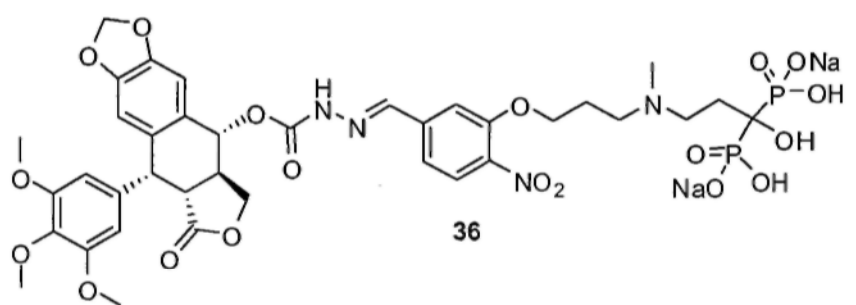
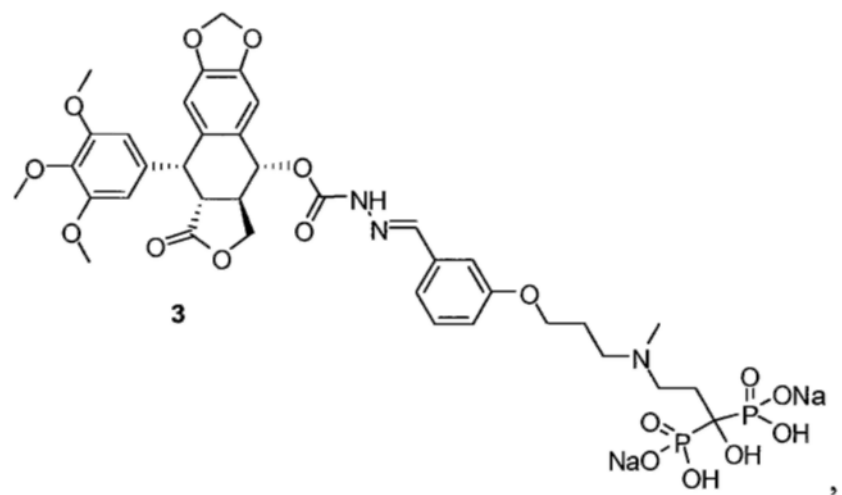
La presente descripción también desvela compuestos de fórmula (Ia) siguiente:

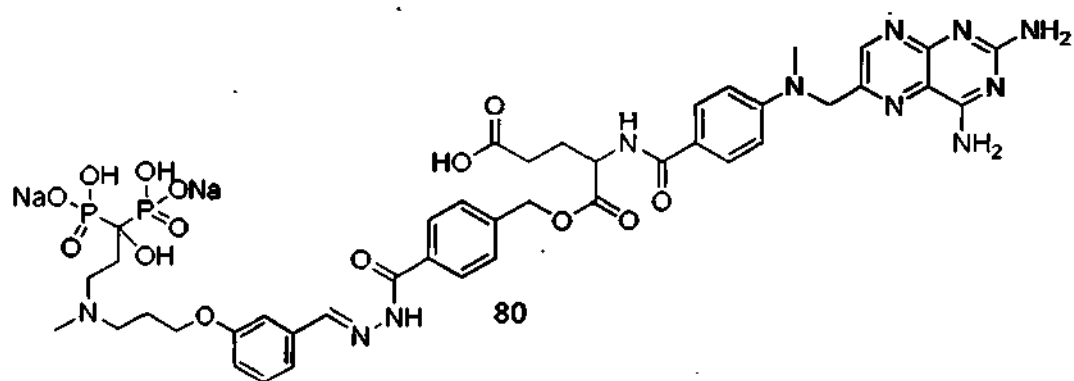
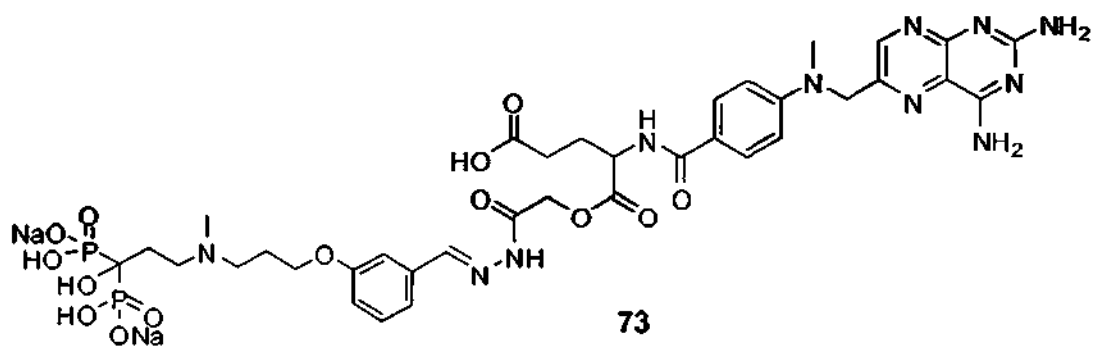
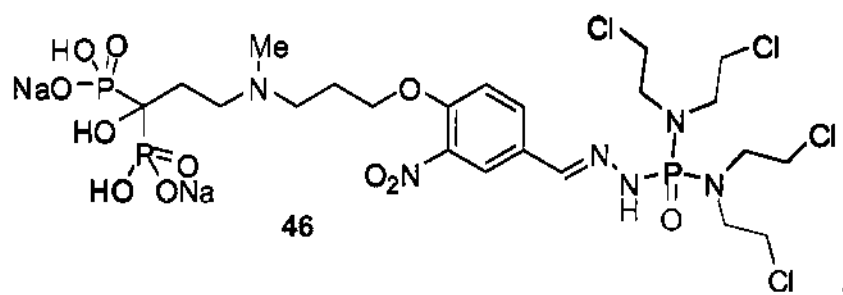


- para la que --- A_0 , R_1 , R_{30} , X_2 , X_3 , n y m son tal como se han definido anteriormente y R_x representa uno o varios sustituyentes del núcleo fenilo elegidos entre el grupo constituido por un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, NO_2 , $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, $-\text{SH}$, $-\text{NR}_{12}\text{R}_{13}$, $-\text{B}(\text{OH})_2$, $-\text{SO}_3\text{R}_{14}$, $-\text{COOR}_{15}$, $-\text{C}(\text{O})\text{ONR}_{16}\text{R}_{17}$, $-\text{OPH}(\text{O})\text{OR}_{18}$, $-\text{PH}(\text{O})\text{OR}_{19}$, $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}_{20})(\text{OR}_{21})$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}_{22})(\text{OR}_{23})$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}_{24}$, $-\text{PR}_{25}\text{R}_{26}$, alquilo ($\text{C}_1\text{--C}_6$) y alcoxi ($\text{C}_1\text{--C}_6$), con R_{12} a R_{24} representando, independientemente los unos de los otros, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo ($\text{C}_1\text{--C}_6$) y R_{25} y R_{26} representando con independientemente el uno del otro, un grupo alquilo ($\text{C}_1\text{--C}_6$).
- El oxígeno estará en particular en posición meta o para, y de preferencia meta, sobre el núcleo de fenilo con respecto al grupo X_2 .
- R_{30} representará más particularmente un grupo alquilo ($\text{C}_1\text{--C}_6$), tal como metilo. n podrá representar 3 y m podrá representar 2.
- R_x representará más particularmente uno o varios, y en particular un solo, sustituyentes del núcleo de fenilo elegidos entre el grupo constituido por un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, NO_2 y alcoxi ($\text{C}_1\text{--C}_6$), y en particular elegidos entre el grupo constituido por un átomo de hidrógeno y NO_2 .
- R_x representará en particular un átomo de hidrógeno o un grupo NO_2 . De forma ventajosa podrá estar en posición

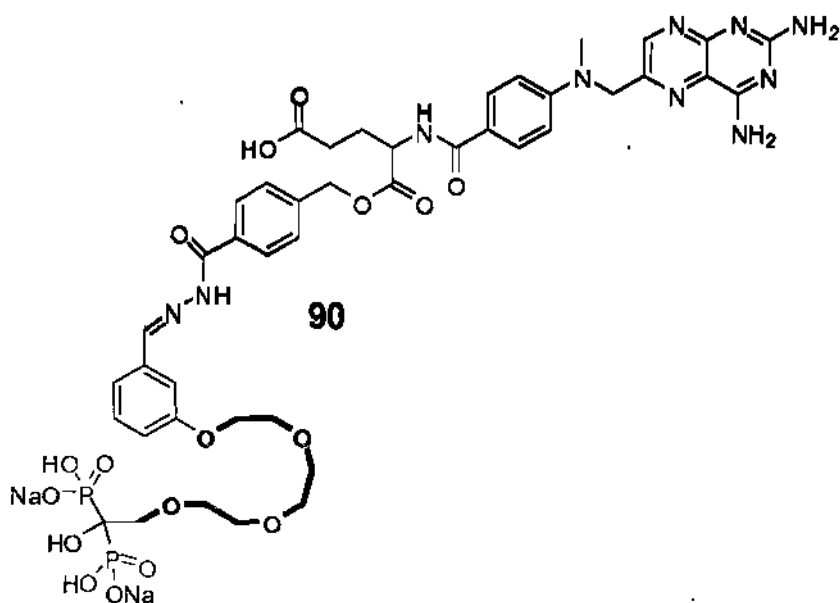
orto sobre el núcleo de fenilo con respecto al oxígeno.

La presente invención se refiere a derivados de ácido hidroxibisfosónico bifuncional elegidos entre:





y



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 5 La presente invención también se refiere a un derivado de ácido hidroxibisfosfónico tal como se ha descrito anteriormente o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso como medicamento, en particular para dirigirse al tejido óseo.

- 10 La presente invención también se refiere al uso de un derivado de ácido hidroxibisfosfónico de la invención o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la preparación de una composición farmacéutica, que se dirige más particularmente al tejido óseo.

- 15 En particular, los derivados de ácido hidroxibisfosfónico de la invención se podrán usar como medicamento destinado al tratamiento de una patología de remodelación ósea osteolítica u osteocondensante tal como tumores óseos primitivos tal como un osteosarcoma, un condrosarcoma, un tumor de células gigantes o un sarcoma de Ewing; metástasis óseas; mieloma múltiple.

- 20 De forma ventajosa, los derivados de ácido hidroxibisfosfónico se usan en un tratamiento antitumoral, en particular para tratar hipercalcemia maligna, los tumores óseos primitivos tales como osteosarcoma y metástasis óseas.

- 25 La presente descripción también describe un derivado de ácido hidroxibisfosfónico tal como se ha descrito anteriormente o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso como producto de diagnóstico, en particular para dirigirse al tejido óseo, o incluso el uso de un derivado de ácido hidroxibisfosfónico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la preparación de una composición de diagnóstico, que se dirige más particularmente el tejido óseo.

- 30 En este contexto, los derivados de ácido hidroxibisfosfónico que se desvelan en la presente descripción se pueden usar como producto de diagnóstico para formación de imágenes del tejido óseo destinado en particular a diagnosticar una patología de remodelación ósea osteolítica u osteocondensante tal como tumores óseos primitivos tal como un osteosarcoma, un condrosarcoma, un tumor de células gigantes o un sarcoma de Ewing; metástasis óseas; mieloma múltiple; desregulaciones del metabolismo fosfo-cálcico tal como hipercalcemia; osteoporosis; y patologías inflamatorias tal como poliartritis reumatoide o desprendimientos peri-prostéticos.

- 35 Los derivados de ácido hidroxibisfosfónico que se desvelan en la descripción también se describen por su uso en el tratamiento de osteoporosis o en un tratamiento antiinflamatorio, en particular para tratar la poliartritis reumatoide.

- 40 La presente descripción también desvela una composición de diagnóstico que comprende al menos un derivado de ácido hidroxibisfosfónico de la presente descripción, tal como se ha descrito anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.

La presente invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende al menos un derivado de ácido hidroxibisfosfónico de la invención, tal como se ha descrito anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Esta composición se podrá formular con el fin de permitir su administración, en particular, por vía subcutánea, intravenosa, intramuscular o transdérmica, es decir, de preferencia en forma de una solución inyectable o en forma de un parche, y destinada a los mamíferos, incluyendo al ser humano. La posología variará de acuerdo con el tratamiento y de acuerdo con la afección en cuestión.

Los compuestos de la invención como principios activos se pueden usar a dosis comprendidas entre 0,01 mg y 1000 mg al día, administrados en una sola dosis una vez al día o administrados en varias dosis a lo largo del día, por ejemplo dos veces al día en dosis iguales. La dosis administrada al día está comprendida de forma ventajosa entre 5 mg y 500 mg, incluso más ventajosamente entre 10 mg y 200 mg. Puede ser necesario usar dosis que parten de estos intervalos que el propio experto en la materia puede tener en cuenta.

La presente invención también tiene como objeto una composición farmacéutica tal como se ha definido anteriormente para su uso como medicamento. En particular, las composiciones de la invención se podrán usar para el tratamiento de una patología de remodelación ósea osteolítica u osteocondensante, tal como tumores óseos primitivos (tales como un osteosarcoma, un condrosarcoma, un tumor de células gigantes o un sarcoma de Ewing), metástasis óseas, mieloma múltiple. La presente descripción también desvela una composición de diagnóstico tal como se ha definido anteriormente para su uso como producto de diagnóstico.

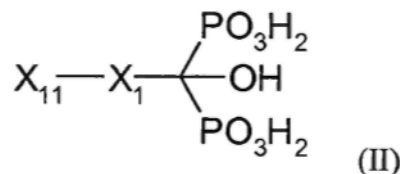
Las composiciones terapéuticas se pueden usar en un tratamiento antitumoral, en particular para tratar la hipercalcemia maligna, los tumores óseos primitivos y metástasis óseas.

En el contexto de la presente descripción, las composiciones de diagnóstico se usan para la formación de imágenes del tejido óseo.

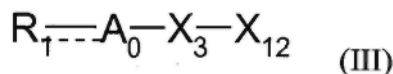
También se describen composiciones terapéuticas usadas en el tratamiento de osteoporosis o en un tratamiento antiinflamatorio, en particular para tratar la poliartritis reumatoide.

Los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar de acuerdo con las siguientes etapas sucesivas:

(a1) acoplamiento entre un compuesto de fórmula (II) siguiente:



para la que X_1 es tal como se ha definido anteriormente y X_{11} representa un grupo funcional-CHO, o $-\text{NH}_2$, con un compuesto de fórmula (III) siguiente:



para la que A_0 , R_1 y X_3 son tal como se han definido anteriormente y X_{12} representa un grupo funcional $-\text{NH}_2$ cuando $\text{X}_{11} = \text{CHO}$ y representa un grupo funcional $-\text{CHO}$ cuando $\text{X}_{11} = \text{NH}_2$,

para proporcionar un compuesto de fórmula (I),

(b1) opcionalmente salificación del compuesto de fórmula (I) obtenido en la etapa (a1) precedente para proporcionar una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y

(c1) separación del medio de reacción del compuesto de fórmula (I) o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables obtenido en la etapa (a1) o (b1) precedente.

Etapas (a1):

La reacción de acoplamiento entre el aldehído (CHO) y la amina (NH_2), para proporcionar un grupo funcional imino, se puede llevar a cabo en un disolvente polar tal como agua, MeOH, EtOH, iPrOH, PrOH, tBuOH, BuOH, DMF, DMSO, MeNO₂, MeCN, THF, dioxano, piridina, HMPT, diglime, etilenglicol, glicerol, y sus mezclas y en particular tal como agua, metanol y sus mezclas.

Una base se puede añadir opcionalmente al medio de reacción, tal como NaOH, KOH, LiOH, $\text{Ca}(\text{OH})_2$, NaHCO_3 , Na_2CO_3 , KHCO_3 , K_2CO_3 , Li_2CO_3 , NH_3 , una amina, piridina, picolina, quinoleína, DMAP, DBU, etc., y en particular tal como NaOH o KOH.

Por el contrario se puede añadir un ácido tal como HCl, H₂SO₄, AcOH, CF₃COOH, o incluso HCOOH.

La reacción se podrá llevar a cabo en particular a temperatura ambiente, es decir, a una temperatura comprendida entre 15 y 40 °C, en particular entre 20 y 30 °C, y en particular aproximadamente 25 °C.

5 Sin embargo, si los reactivos no son sensibles al calor, el medio de reacción se puede calentar hasta la próxima 100-150 °C.

10 En el contexto de este método se pueden usar etapas suplementarias de protección y desprotección, si fuera necesario, en particular en el caso desde el principio activo tenga otros grupos funcionales que puedan reaccionar en las condiciones de la reacción.

Etapas (b1):

15 La etapa de salificación se llevará a cabo en presencia de un ácido o de una base farmacéuticamente aceptable tal como se ha definido anteriormente. Se podrá tratar en particular de una base tal como NaOH, KOH, LiOH, Ca(OH)₂, NaHCO₃, Na₂CO₃, KHCO₃, K₂CO₃, Li₂CO₃, NH₃, una amina, piridina, picolina, quinoleína, DMAP, DBU, etc., en particular tal como NaOH o KOH, y en particular NaOH.

Etapas (c1):

El compuesto de fórmula (I) obtenido de ese modo se podrá separar del medio de reacción con métodos bien conocidos por el experto en la materia, como por ejemplo por extracción, evaporación del disolvente o incluso por precipitación y filtración.

25 Además, este compuesto se podrá purificar si fuera necesario con técnicas bien conocidas por el experto en la materia, tal como mediante recristalización si el compuesto es cristalino, mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice o en fase inversa o incluso mediante cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC).

30 Los compuestos de fórmula (II) se podrán preparar mediante técnicas bien conocidas por el experto en la materia.

Cuando A₂ = NR₃₀, el compuesto de fórmula (II) se puede preparar a partir de un compuesto de fórmula (IV) siguiente:



para la que X₄, X₁₁ y A₁ son tal como se han definido anteriormente de acuerdo con las siguientes etapas sucesivas:

40 (a2) opcionalmente protección del grupo funcional X₁₁ para proporcionar un compuesto de fórmula (IVbis) siguiente:

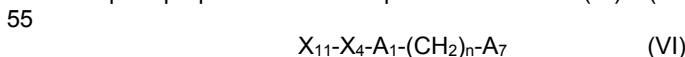


45 para la que X₄ y A₁ son tal como se han definido anteriormente y X_{bis11} representa un grupo funcional CHO o NH₂ protegido,

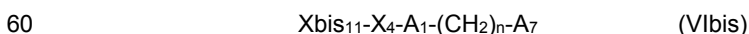
(b2) reacción del compuesto de fórmula (IV) o (IVbis) con un compuesto de fórmula (V) siguiente:



50 para la que n es tal como se ha definido anteriormente y A₆ y A₇ representan, independientemente el uno del otro, un grupo de partida tal como un átomo de halógeno, y en particular un átomo de bromo, un tosilo o incluso un mesilato, para proporcionar un compuesto de fórmula (VI) o (VIbis) siguiente:

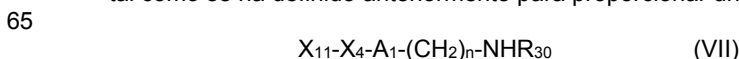


o



para el que X₄, X₁₁, X_{bis11}, A₁, A₇ y n son tal como se han definido anteriormente,

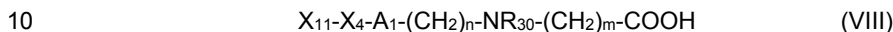
(c2) reacción del compuesto de fórmula (VI) o (VIbis) precedente con una amina de fórmula R₃₀NH₂, R₃₀ siendo tal como se ha definido anteriormente para proporcionar un compuesto de fórmula (VII) o (VIIbis) siguiente:



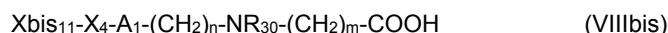
o



5 para el que X_4 , X_{11} , Xbis_{11} , A_1 , R_{30} y n son tal como se han definido anteriormente,
(d2) reacción del compuesto de fórmula (VII) o (VIIbis) precedente con un ácido de fórmula $\text{A}_8-(\text{CH}_2)_m\text{COOH}$ para
el que A_8 representa un grupo de partida tal como un átomo de halógeno, un tosilato o un mesilato, o con ácido
acrílico cuando $m = 2$ para proporcionar un compuesto de fórmula (VIII) o (VIIIbis) siguiente:

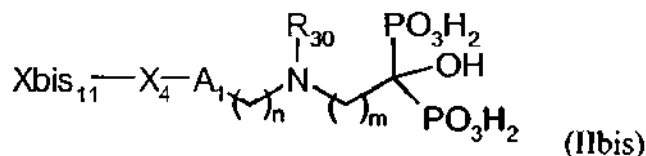


o



para el que X_4 , X_{11} , Xbis_{11} , A_1 , R_{30} , n y m son tal como se han definido anteriormente,
(e2) conversión del grupo funcional ácido del compuesto de fórmula (VIII) o (VIIIbis) precedente en grupo
funcional ácido hidroxibisfosónico para proporcionar un compuesto de fórmula (II) o un compuesto de fórmula
(IIbis) siguiente:

20



para el que X_4 , Xbis_{11} , A_1 , R_{30} , n y m son tal como se han definido anteriormente,

25 (f2) opcionalmente desprotección del grupo funcional Xbis_{11} para proporcionar un compuesto de fórmula (II), y
(g2) separación del medio de reacción del compuesto de fórmula (II) obtenido en la etapa (e2) o (f2) precedente.

Etapa (a2):

30 Los compuestos de fórmula (IV) son compuestos o bien disponibles en el mercado, o bien accesibles mediante
técnicas bien conocidas por el experto en la materia.

El grupo funcional aldehído (CHO) se podrá proteger con cualquier grupo protector bien conocido por el experto en
la materia y en particular en forma de acetal cíclico o no de fórmula $-\text{C}(\text{OR}_{36})(\text{OR}_{37})$ en la que R_{36} y R_{37} , son
idénticos o diferentes, de preferencia idénticos, y representan un grupo alquilo (C_1-C_6) o R_{36} y R_{37} forman en
35 conjunto una cadena de fórmula $-(\text{CH}_2)_p-$ con p representando 2 o 3, en particular 3.

El grupo funcional aldehído también se podrá proteger en forma de acetal mediante reacción con el alcohol
correspondiente, R_{36}OH y R_{37}OH , de preferencia idénticos, o, cuando R_{36} y R_{37} forman en conjunto una cadena con
40 $\text{HO}-(\text{CH}_2)_p-\text{OH}$.

El grupo funcional amino (NH_2) se podrá proteger con cualquier grupo protector bien conocido por el experto en la
materia y en particular con un grupo Boc (butiloxycarbonilo).

Etapa (b2):

45 Por « grupo de partida », se hace referencia, en el sentido de la presente invención, un grupo químico que puede ser
desplazado fácilmente por un nucleófilo durante una reacción de sustitución nucleófila, siendo el nucleófilo más
particularmente una amina, y en particular una amina secundaria. Un grupo de partida de ese tipo puede ser más
particularmente un átomo de halógeno tal como un átomo de cloro, un mesilato ($\text{MsO}-$) o incluso un tosilato ($p\text{-Me-}$
50 $\text{Ph-O}-$).

Esta etapa se podrá llevar a cabo en presencia de una base tal como K_2CO_3 . A_6 y A_7 podrán representar cada uno
un átomo de halógeno tal como un átomo de bromo.

55 Etapa (c2):

Esta etapa se podrá llevar a cabo en un disolvente tal como THF, en particular a temperatura ambiente.

Etapa (d2):

60

Esta etapa se podrá llevar a cabo en presencia de una base tal como DIPEA, en particular en un disolvente tal como un alcohol, por ejemplo metanol, y en particular a temperatura ambiente.

Etapa (e2):

5 En el transcurso de esta etapa, el grupo funcional ácido carboxílico se podrá activar, en particular en forma de cloruro de ácido (-COCl) o incluso de derivados de borano por reacción con un borano tal como catecolborano.

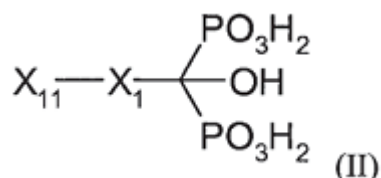
10 El grupo funcional ácido carboxílico activado entonces se hace reaccionar con tris(trimetilsilil)fosfito y a continuación con un alcohol alifático tal como metanol para proporcionar el grupo funcional ácido hidroxibisfosfónico.

Etapa (f2):

15 Los grupos funcionales (aldehído o amino) en forma protegida se les protegen con técnicas bien conocidas por el experto en la materia, en particular por tratamiento ácido básico. Los derivados acetales se podrán desproteger en particular para liberar el grupo funcional aldehído en medio ácido, en particular en presencia de HCl.

Etapa (g2): días en la etapa (c1) precedente.

20 La presente descripción también desvela un compuesto de fórmula (II) siguiente:



para la que

- 25
- X_1 representa una cadena $-\text{X}_4-\text{A}_1-(\text{CH}_2)_n-\text{A}_2-(\text{CH}_2)_m-$,
 - X_{11} representa un grupo -CHO o $-\text{NH}_2$, y en particular -CHO,
 - X_4 representa un enlace sencillo o un grupo arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido,
 - A_1 representa un enlace sencillo, O, S, NR_{27} , -C(O)-, -C(S)-, -C=N-, -N=C-, -C=C-, -C=C-, -OC(O)-, -C(O)O-, -SC(O)-, -C(O)S-, -N(R₂₈)C(O)- o -C(O)N(R₂₉)-,
 - A_2 representa un enlace sencillo, O, S, NR_{30} , -C(O)-, -C(S)-, -C=N-, -N=C-, -C=C-, -C=C-, -OC(O)-, -C(O)O-, -SC(O)-, -C(O)S-, -N(R₃₁)C(O)-, -C(O)N(R₃₂)-, -O-(CH₂CH₂O)_k- o un grupo -A₉-(CH₂)_a-A₁₀-CH₂)_b-A₁₁-,
 - A₉ y A₁₁ representan cada uno, independientemente el uno del otro, O, S, o NR_{38} ,
 - A₁₀ representa un grupo arilo, heteroarilo o heterocíclico,
 - n representa un número entero comprendido entre 0 y 5, en particular comprendido entre 1 y 5, y en particular 3,
 - m representa un número entero comprendido entre 0 y 5, en particular comprendido entre 1 y 5, y en particular 2,
 - k representa un número entero comprendido entre 1 y 10, en particular comprendido entre 1 y 5,
 - a y b representan, independientemente el uno del otro, un número entero comprendido entre 0 y 5,
 - R₂₇ a R₂₉ representan, independientemente los unos de los otros, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C₁-C₆), y
 - R₃₀ a R₃₂ y R₃₈ representan, independientemente los unos de los otros, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo, heterocíclico, arilo, heteroarilo o acilo, y de preferencia un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C₁-C₆) o arilo, e incluso de preferencia un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C₁-C₆) tal como metilo,

45 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

La presente descripción desvela compuestos de fórmula (II) en la que:

- 50
- X_1 representa una cadena $-\text{X}_4-\text{A}_1-(\text{CH}_2)_n-\text{A}_2-(\text{CH}_2)_m-$,
 - X_{11} representa un grupo -CHO o $-\text{NH}_2$, y en particular -CHO,
 - X_4 representa un grupo arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido,
 - A_1 representa un enlace sencillo, O, S, NR_{27} , -C(O)-, -OC(O)-, -C(O)O-, -SC(O)-, -C(O)S-, -N(R₂₈)C(O)- o -C(O)N(R₂₉)-,
 - A_2 representa O, S, NR_{30} , -C(O)-, -OC(O)-, -C(O)O-, -SC(O)-, -C(O)S-, -N(R₃₁)C(O)- o -C(O)N(R₃₂)-,
 - n representa un número entero comprendido entre 1 y 5, y en particular 3,
 - m representa un número entero comprendido entre 0 y 5, en particular comprendido entre 1 y 5, y en particular 2,
 - R₂₇ a R₂₉ representan, independientemente los unos de los otros, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C₁-C₆), y
 - R₃₀ a R₃₂ representan, independientemente los unos de los otros, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo, heterocíclico, arilo, heteroarilo o acilo, y de preferencia un átomo de hidrógeno o un grupo
- 60

alquilo (C₁-C₆) o arilo, e incluso de preferencia un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C₁-C₆) tal como metilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 La presente descripción desvela compuestos de fórmula (II) en la que X₁ no representa un enlace sencillo.

La presente descripción desvela compuestos de fórmula (II) en la que X₄ representa un grupo arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido, y en particular un grupo arilo, tal como fenilo, opcionalmente sustituido.

10 La presente descripción desvela compuestos de fórmula (II) en la que X₄ representa un grupo fenilo, naftilo o indolilo opcionalmente sustituido, el grupo indolilo estando de preferencia unido a A₁ por medio de su átomo de nitrógeno, y de preferencia un grupo fenilo opcionalmente sustituido.

15 Los grupos arilo y heteroarilo, tales como fenilo, naftilo e indolilo, de X₄ se podrán sustituir como se ha definido anteriormente, y en particular con uno o varios grupos elegidos en el grupo constituido por un átomo de halógeno, NO₂ y alcoxi (C₁-C₆), y en particular NO₂.

20 La presente descripción desvela compuestos de fórmula (II) en la que A₁ representa un enlace sencillo, O, S, NR₂₇, -C(O)-, -OC(O)-, -C(O)O-, -SC(O)-, -C(O)S-, -N(R₂₈)C(O)- o -C(O)N(R₂₉)-.

La presente descripción desvela compuestos de fórmula (II) en la que A₁ representa un enlace sencillo, O, S o NR₂₇, en particular un enlace sencillo u O, y de preferencia O.

25 La presente descripción desvela compuestos de fórmula (II) en la que A₁ representa un enlace sencillo cuando X₄ representa un grupo heteroarilo, tal como un grupo indolilo, que comprende un átomo de nitrógeno y que se une a A₁ mediante este átomo de nitrógeno. A₁ será diferente de un enlace sencillo, y en particular representará un átomo de oxígeno, cuando X₄ represente un arilo, al común grupo fenilo o naftilo, o un heteroarilo unido a A₁ por medio de un átomo de carbono.

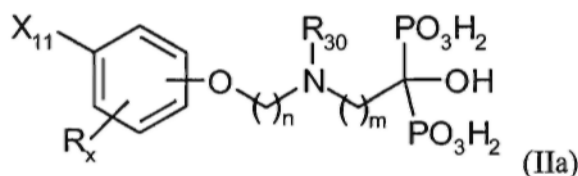
30 La presente descripción desvela compuestos de fórmula (II) en la que A₂ representa O, S, NR₃₀, -C(O)-, -OC(O)-, -C(O)O-, -SC(O)-, -C(O)S-, -N(R₃₁)C(O)- o -C(O)N(R₃₂)-.

35 La presente descripción desvela compuestos de fórmula (II) en la que A₂ representa O, S o NR₃₀, y de preferencia NR₃₀, con R₃₀ tal como se ha definido anteriormente y que representa en particular un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C₁-C₆) o arilo, y de preferencia un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C₁-C₆) tal como metilo.

La presente descripción desvela compuestos de fórmula (II) en la que A₂ representa un grupo NR₃₀ con R₃₀ representando un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C₁-C₆), y de preferencia un grupo alquilo (C₁-C₆) tal como metilo.

40 La presente descripción desvela compuestos de fórmula (II) en la que X₁ representa una cadena de fórmula -X₄-A₁-(CH₂)_n-A₂-(CH₂)_m- con:

- X₄ representando un grupo fenilo, opcionalmente sustituido como se ha definido anteriormente y en particular por NO₂,
- A₁ representando un átomo de oxígeno,
- A₂ representando un grupo NR₃₀ con R₃₀ representando un grupo alquilo (C₁-C₆) tal como metilo,
- n representando 3, y



50

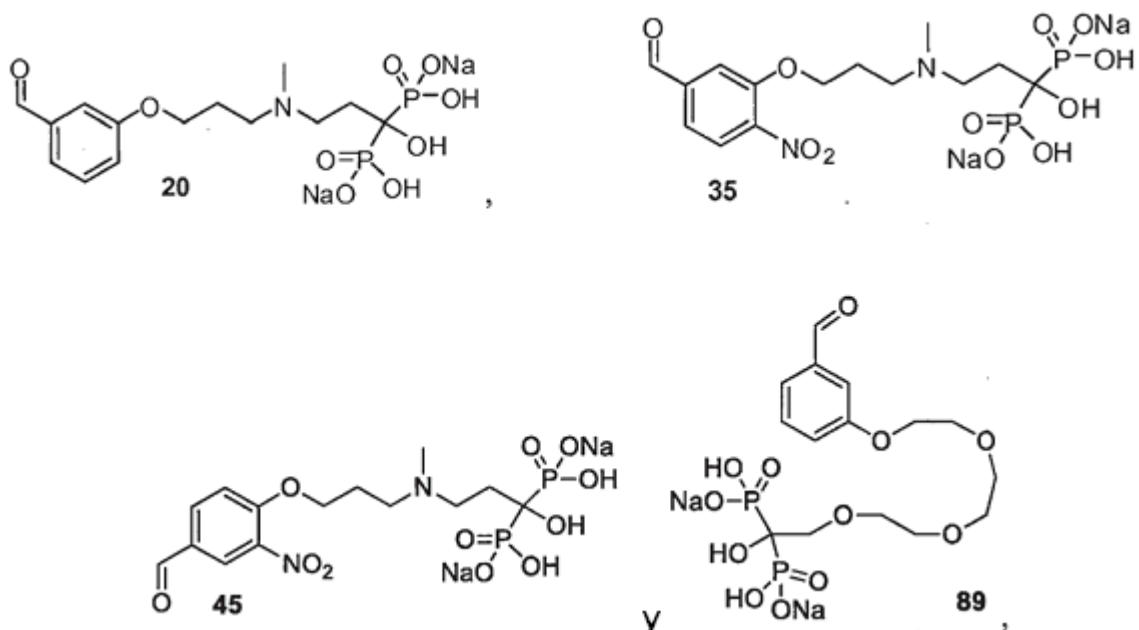
para la que R₃₀, X₁₁, R_x, n y m son tal como se han definido anteriormente.

Los compuestos de fórmula (II) se pueden preparar mediante técnicas bien conocidas por el experto en la materia.

55

Cuando A₂ = NR₃₀, el compuesto de fórmula (II) se prevé preparar con el método que se ha indicado anteriormente, opcionalmente con una etapa de salificación si fuera el caso, antes o después de la última etapa de separación del medio de reacción del compuesto preparado.

La presente invención se refiere más particularmente a un compuesto de fórmula (II) elegido entre:



5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

La presente descripción también desvela el uso de un compuesto de fórmula (II) tal como se ha definido anteriormente para preparar una molécula de interés terapéutico o de diagnóstico vectorizada, en particular destinada a dirigirse al tejido óseo .

10 La molécula de interés terapéutico o de diagnóstico, opcionalmente funcionalizado para tener un grupo funcional $X_{12} = \text{CHO}$ o NH_2 , entonces se une al compuesto de fórmula (II) por acoplamiento entre su grupo funcional X_{12} y el grupo funcional X_{11} del compuesto de fórmula (II) (por acoplamiento entre CHO y NH_2).

15 La molécula de interés terapéutico o de diagnóstico, opcionalmente funcionalizado para tener un grupo funcional $X_{12} = \text{CHO}$ o NH_2 , entonces se une al compuesto de fórmula (II) por acoplamiento entre su grupo funcional X_{12} y el grupo funcional X_{11} del compuesto de fórmula (II) (por acoplamiento entre CHO y NH_2).

20 La molécula de interés terapéutico o de diagnóstico podrá ser una molécula útil para el tratamiento o el diagnóstico de una patología de remodelación ósea osteolítica u osteocondensante, tal como tumores óseos primitivos (tales como un osteosarcoma, un condrosarcoma, un tumor de células gigantes, o un sarcoma de Ewing), metástasis óseas, mieloma múltiple, desregulaciones del metabolismo fosfo-cálcico tales como hipercalcemia, osteoporosis y patologías inflamatorias tales como poliartritis reumatoide o desprendimientos periprotésicos.

25 La molécula de interés diagnóstico podrá ser más particularmente una molécula útil para la formación de imágenes médicas, en particular del tejido óseo, tal como una molécula fluorescente como el resto (5-dimetilamino)naftaleno-1-sulfonilo (grupo dansilo), el resto 7-nitro-1,2,3-benzoxadiazol (grupo NBD), 1-pirenocarboxaldehído, fluoresceína y sus derivados tales como isotiocianato de fluoresceína (FITC) y rodaminas tales como rodamina B, y los derivados de cianina tales como fluorescianinas y galocianina; o una molécula luminiscente tal como derivados de dioxetano y sulfuros alcalinos o alcalinotérreos.

La molécula de interés terapéutico podrá ser más particularmente un principio activo elegido entre agentes anti cancerígenos, antiinflamatorios, antibióticos, anestésicos, esteroides y péptidos con actividades de pro-formación o anti-resorción ósea.

35 La molécula de interés terapéutico se podrá elegir en particular entre agentes anticancerígenos tales como moléculas alquilantes tales como los análogos, en particular nitrogenados, del gas mostaza y de la ifosfamida y sus derivados, o moléculas antineoplásicas tales como doxorubicina, cisplatino, adriamicina, actinomicina, fluorouracilo, metotrexato, etopósido, vincristina, podofilotoxina, busulfán, docetaxel, 5-fluorouracilo y sus derivados; antiinflamatorios como corticoides tales como dexametasona y sus derivados, o antiinflamatorios no esteroideos tales como ibuprofeno, indometacina, bindazac, ácido etodólico, diclofenaco, lonazolac, y sus derivados; antibióticos tales como espiramicina; anestésicos tales como benzocaína; esteroides como los derivados de estradiol y de estrona.

La molécula de interés terapéutico podrá ser en particular podofilotoxina o un análogo nitrogenado del gas mostaza.

La molécula de interés diagnóstico podrá ser un derivado de dansilo o de pireno.

- 5 La molécula de interés terapéutico o de diagnóstico vectorizada podrá ser más particularmente una molécula de fórmula (I) tal como se ha definido anteriormente.

Descripción de las figuras adjuntas

- 10 La figura 1 representa el porcentaje de células vivas de las líneas celulares POS1 y L929 en función de la concentración del compuesto 3 sometido a ensayo.
Las figuras 2a y 2b representan imágenes obtenidas mediante formación de imágenes médicas mediante fluorescencia del lomo o del vientre respectivamente de ratones después de inyección del vehículo solo (control negativo), del compuesto 49 de referencia o del compuesto 50 de referencia.
- 15 La figura 3 representa la evolución a lo largo del tiempo de la liberación de la molécula 114 a partir del compuesto 115 de referencia en un caldo de cultivo de tumor.
La figura 4 representa la evolución a lo largo del tiempo de la liberación del metotrexato (MTX) a partir del compuesto 80 de acuerdo con la invención en un caldo de cultivo de tumor.
La figura 5 representa los resultados de actividad anticancerígeno en las líneas POS1 y L929 en función de la concentración del compuesto 3 de acuerdo con la invención.
- 20 La figura 6 representa los resultados de actividad anticancerígeno en las líneas POS1 y L929 en función de la concentración del compuesto 21 de referencia.
La figura 7 representa los resultados de actividad anticancerígeno en la línea POS1 en función de la concentración del compuesto 80 de acuerdo con la invención (MTX vectorizado) o del metotrexato (MTX).
- 25 La figura 8 representa los resultados de actividad anticancerígeno en la línea SaOS2 en función de la concentración del compuesto 80 de acuerdo con la invención (MTX vectorizado) o del metotrexato (MTX).
La figura 9 representa los resultados de actividad anticancerígeno en las líneas POS1 y L929 en función de la concentración del compuesto (III) del documento WO 2009/083614.

30 Abreviaturas usadas

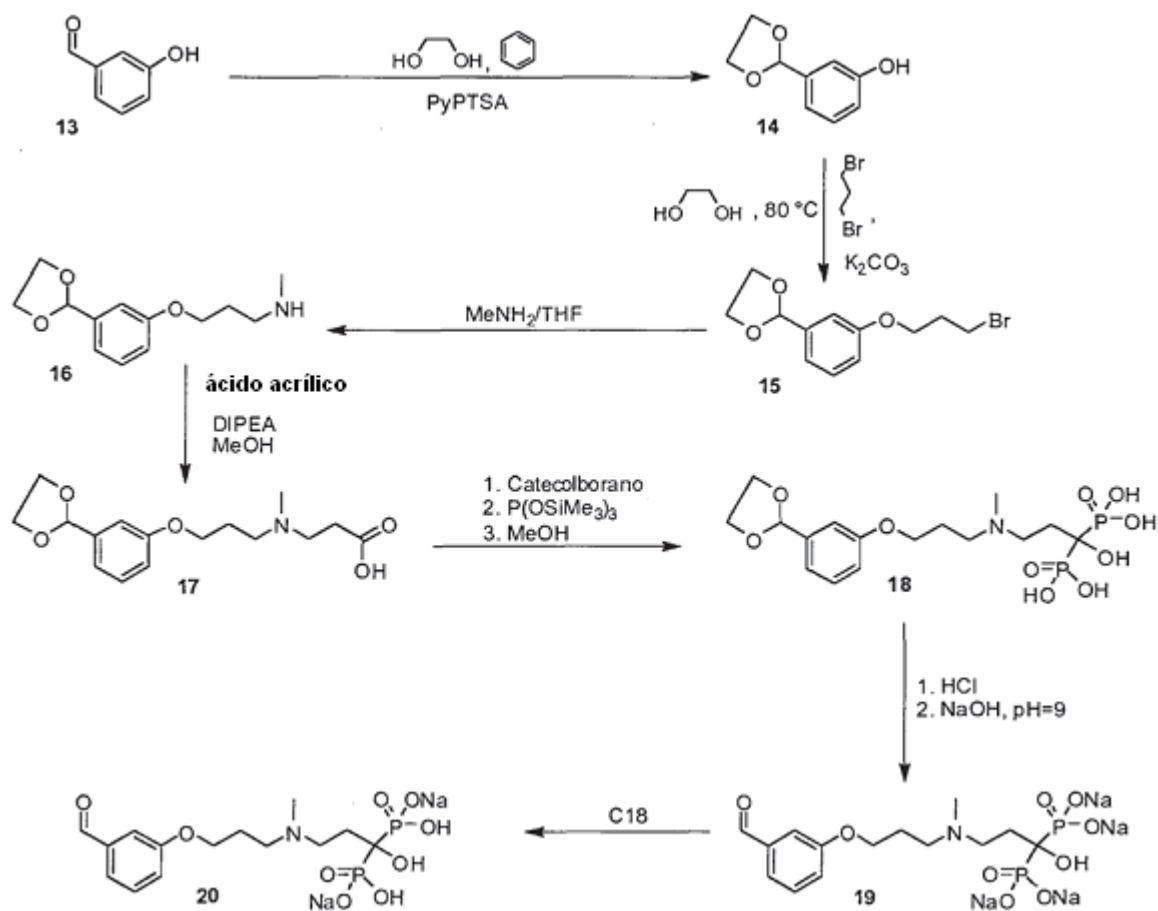
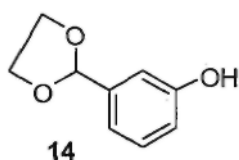
CCM	Cromatografía en capa fina
CDI	Carbonil diimidazol
DBU	Diaza(1,3)biciclo[5.4.0]undecano
35 DCM	Diclorometano
DIPEA	Diisopropiletilamina
DMAP	Dimetilaminopiridina
DMF	Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
40 EDCI	1-Etil-3-(3-dimetildaminopropil)carbodiimida
eq.	Equivalente
ES	Electronebulización
HMDS	Hexametildisilazano
HMPT	Hexametilfosforamida
45 HOBt	1-Hidroxibenzotriazol
PTSA	Ácido <i>para</i> -toluenosulfónico
Py	Piridina
RMN	Resonancia magnética nuclear
TA	Temperatura Ambiente
50 TEA	Trietilamina
Tf	Triflato
THF	Tetrahidrofurano

Ejemplos

- 55 1. Síntesis de los compuestos

1.1 Síntesis de las moléculas de fórmula (II)

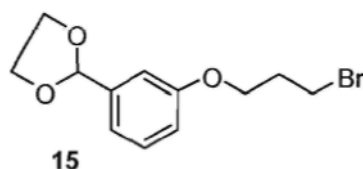
- 60 El compuesto 20 se preparó de acuerdo con el siguiente esquema de reacción:

Compuesto 14:

5

Una solución de **13** (5 g, 41 mmol, 1 eq.), de piridina (176 mg, 2,2 mmol, 0,05 eq.) y de PTSA·H₂O (429 mg, 2,2 mmol, 0,05 eq.) en etilenglicol (100 ml) se agitó a 80 °C durante 1 h. La reacción se siguió por CCM. La mezcla de reacción que contenía **14** se usó en la siguiente etapa sin ningún tratamiento. La molécula se caracterizó por su espectro de RMN ¹H.

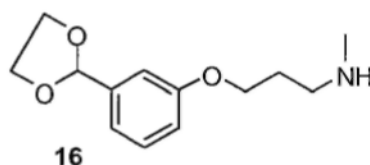
10

Compuesto 15:

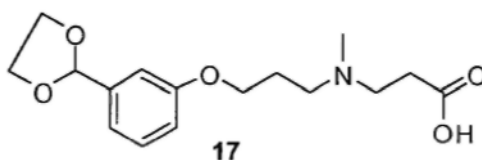
15

El K_2CO_3 (6,5 g, 47 mmol, 1,15 eq.) y a continuación 1,3-dibromopropano (16,6 ml, 1,64 mmol, 4 eq.) se añadieron a la mezcla de reacción de la etapa precedente siempre a 80 °C. Después de 2 h de agitación a la misma temperatura, la mezcla de reacción se enfrió. Se añadieron 100 ml de agua. La solución obtenida se extrajo con de éter y la fase orgánica se secó con Na_2SO_4 anhidro. Después de concentración a presión reducida (2,5 kPa (25 mbar), 90 °C), el compuesto **15** en bruto (12 g) se obtuvo en forma de un aceite de color naranja que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. La molécula se caracterizó por su espectro de RMN ¹H.

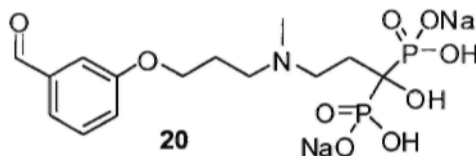
20

Compuesto 16:

- 5 La solución de **15** en bruto (~41 mmol, 1 eq.) de la etapa precedente en MeNH₂ (2M/THF) se dejó a TA durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se somete a cromatografía sobre sílice (gradiente de DCM a DCM: MeOH = 5:1). Por lo tanto, se obtuvieron 6,9 g de **16** con un rendimiento de un 71 % en tres etapas a partir de **13**. La molécula se caracterizó por su espectro de RMN 1H.

10 Compuesto 17:

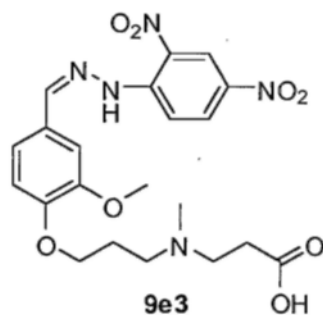
- 15 Una solución de **16** (6,9 g, 29 mmol, 1 eq.) en una mezcla de de MeOH (120 ml), de DIPEA (23,9 ml, 145 mmol, 5 eq.) y ácido acrílico (7,7 ml, 116 mmol, 4 eq.) se dejó a TA durante 3 días. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida a 40 °C y se sometió a cromatografía sobre sílice (gradiente de DCM a MeOH). Por lo tanto, se obtuvieron 4,4 g de **17** con un rendimiento de un 49 %. La molécula se caracterizó por su espectro de RMN 1H.

20 Compuesto 20:

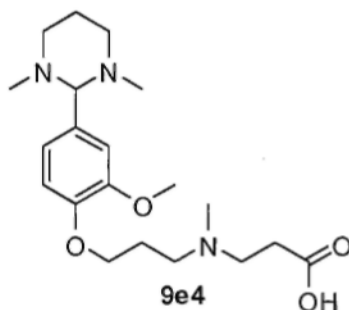
- 25 A una solución de **17** (730 mg, 2,36 mmol, 1 eq.) en THF (5,5 ml), se añadió catecolborano (5 ml, 1 M /THF, 5 mmol, 2,1 eq.) se añadió con agitación a TA en atmósfera de argón (desprendimiento de hidrógeno). 3 min después, se añadió tris(trimetil-silil)fosfito (2,5 ml, 8,26 mmol, 3,5 eq.) de una sola vez y la agitación continuó durante 16 h a TA. Se añadió MeOH (3 ml) y la meta que contenía un precipitado de color blanco se agitó durante 30 min. A continuación, se añadió un exceso de éter y después de agitación, el precipitado de color blanco se separó, se lavó con éter, se secó a vacío y se disolvió en una solución acuosa de HCl (2 M, 4 ml) a TA. Después de 10 min, la solución se basificó hasta pH = 8-9 con NaOH concentrado y la solución obtenida se sometió a cromatografía (C18, gradiente de MeOH al 3 %/H₂O a MeOH al 50 %/H₂O). Por lo tanto, se obtuvieron 435 mg de **20** con un rendimiento de un 40 %. La molécula se caracterizó por su espectro de RMN 1H y su espectro de masas (ES).

Mediante síntesis similares, se sintetizó una serie de análogo de la molécula **17**. Esta serie comprende ejemplos de núcleos de arilo/heteroarilo diferentes, grupos protectores alternativos así como aldehídos libres.

- 35 Los compuestos mencionados anteriormente se prepararon de acuerdo con un protocolo de síntesis análogo al del compuesto **17**. Para los compuestos 9e3 y 9e4, los grupos funcionales aldehídos se protegieron de acuerdo con los protocolos que siguen a continuación:



Compuesto 9e3: 2,4-dinitrofenilhidrazina (447 mg, 1,356 mmol, 2 eq.) se añadió a la solución de 9e1 (200 mg, 0,678 mg, 1 eq.) en MeOH (5 ml) y la suspensión obtenida se agitó a TA durante 3 h. El precipitado de color rojo se filtró y se introdujo en una columna de gel de sílice en una solución de DMSO. Después de elución (gradiente de MeOH a agua), se obtuvieron 140 mg (43 %) de producto final 9e3 en forma de un polvo de color rojo oscuro.

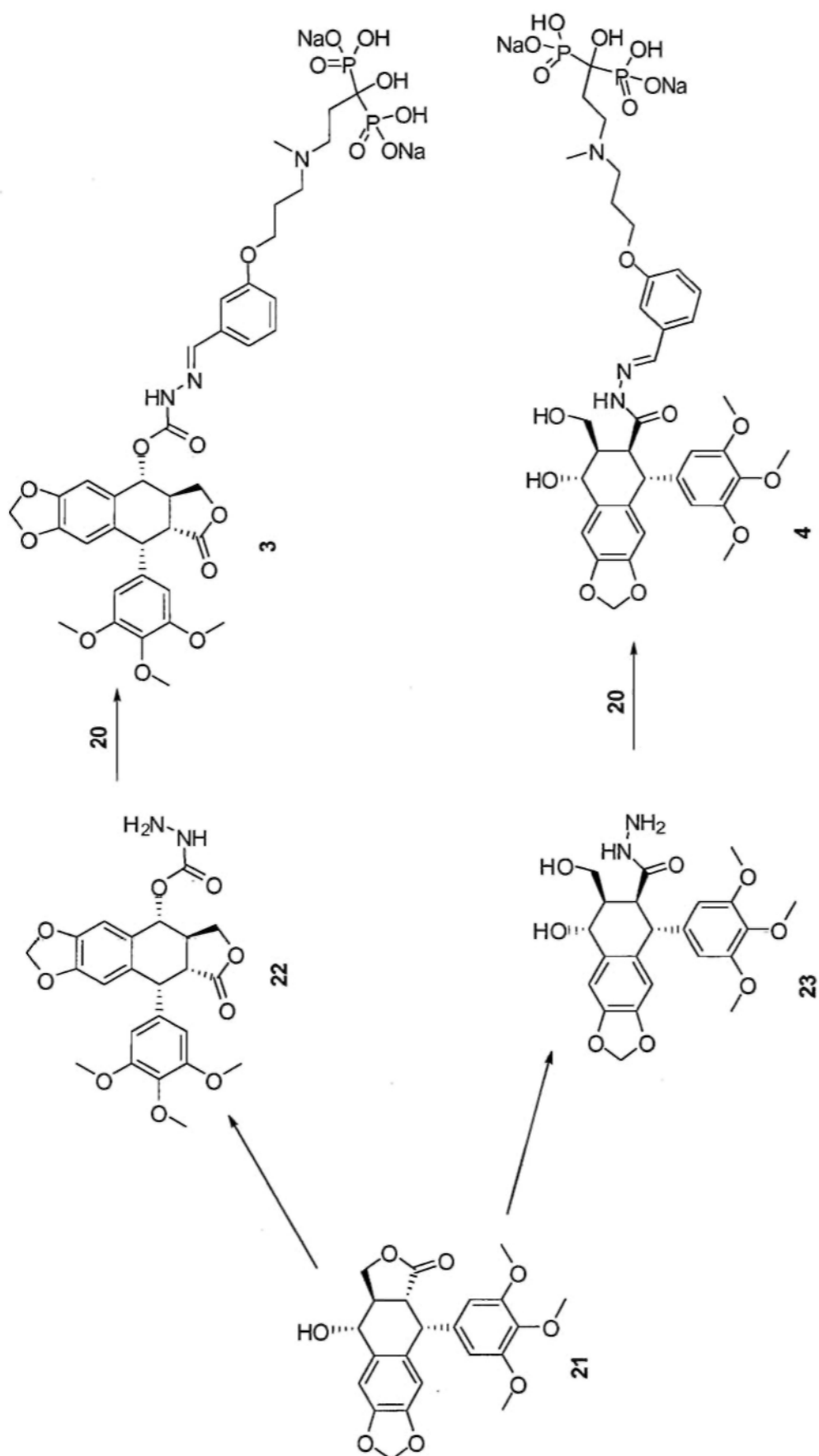


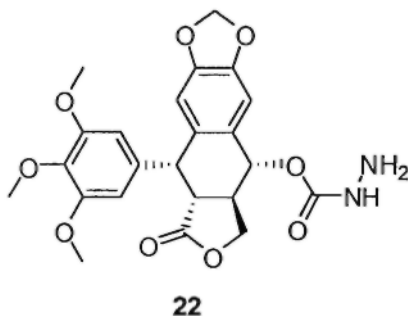
Compuesto 9e4: Una solución de 9e1 (100 mg, 0,339 mg, 1 eq.) y de N,N'-dimetil-(1,3-diaminopropano) (35 mg, 0,34 mmol, 1 eq.) en MeOH (1 ml) se evaporó en seco durante 15 min a 50 °C para obtener el producto final puro 9e4 (126 mg, 98 %).

Todos estos productos se caracterizaron por sus espectros de RMN ¹H.

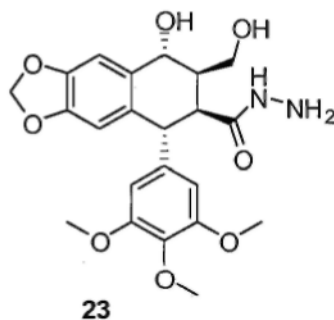
1.2. Síntesis de las moléculas de fórmula (I)

- El compuesto **3** de acuerdo con la invención y el compuesto **4** de referencia, derivados de podofilotoxina, se prepararon a partir del compuesto **20** precedente de acuerdo con el siguiente esquema general:

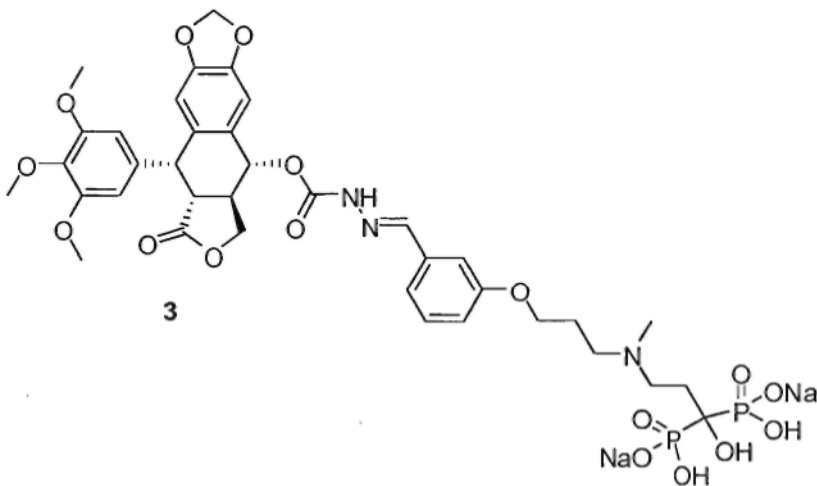


Compuesto 22:

- 5 El DCM (6 ml) se añadió a una mezcla seca de podofilotoxina **21** (90 mg, 0,217 mmol, 1 eq.) y de CDI (176 mg, 1,085 mmol, 5 eq.) a TA en atmósfera de argón. Después de 1 h, se añadió $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (1 M/MeCN, 2,17 ml, 2,17 mmol, 10 eq.) a la solución transparente obtenida. Después de 10 min, la mezcla de reacción se introdujo sobre una columna de gel de sílice (60 cm^3) y se sometió a cromatografía (gradiente de DCM a DCM:MeOH = 10:1) para proporcionar el compuesto **22** en forma de un polvo de color blanco (99 mg, rendimiento = 97 %). La molécula se
- 10 caracterizó por su espectro de RMN ^1H .

Compuesto 23:

- 15 $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (2 ml) se añadió a una solución de podofilotoxina (400 mg, 0,966 mmol) en MeOH (8 ml). Esta solución se concentró a vacío a 50 °C y el resto obtenido se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de DCM a MeOH). Por lo tanto, el compuesto **23** se obtuvo en forma de una espuma de color blanco sólido (410 mg, rendimiento = 89 %). La molécula se caracterizó por su espectro de RMN ^1H .
- 20

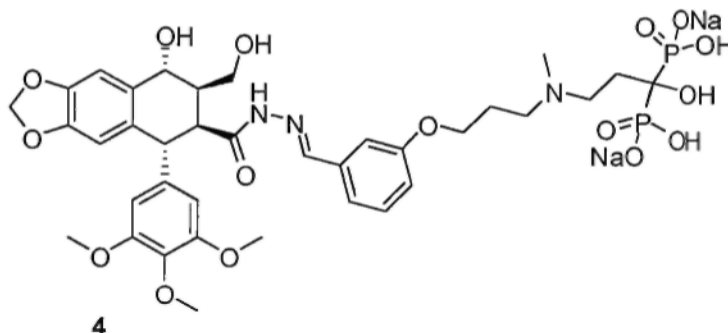
Compuesto 3:

- 25 Una solución de **20** (96 mg, 0,21 mmol, 1 eq.) en agua (1,5 ml) se añadió a una solución de **22** (119 mg, 0,252 mmol, 1,2 eq.) en MeOH (1,5 ml). La mezcla obtenida se dejó a TA durante 16 h. Después de dilución con iPrOH, el

precipitado formado se filtró, se lavó con iPrOH y se secó. Se obtuvieron 150 mg del compuesto **3** en bruto con un rendimiento de un 80 %. Después de purificación por cromatografía (C18, gradiente de MeOH al 3 %/H₂O a MeOH), evaporación y cristalización (H₂O-iPrOH-Et₂O), se obtuvieron 75 mg del compuesto **3** en forma de un polvo de color blanco (rendimiento = 40 %). La molécula se caracterizó por su espectro de RMN 1H y su espectro de masas (ES).

5

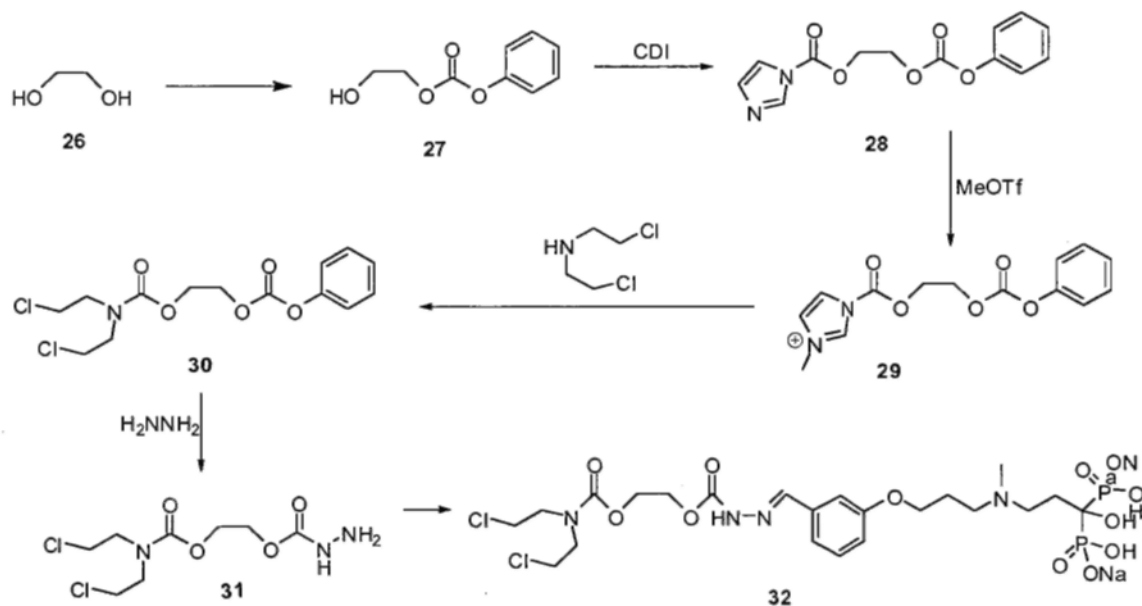
Compuesto 4:



10 A una suspensión de **23** (94 mg, 0,21 mmol, 1 eq.) en agua (1 ml), se añadió NaOH (2 M, 5 gotas). A la solución obtenida ligeramente turbia, se añadió una solución de **20** (136 mg, 0,3 mmol, 1,4 eq.) en agua (1 ml) y la mezcla obtenida se agitó bien. Después de 1 h, el pH de la solución obtenida ligeramente turbia se ajustó a 7 con varias gotas de tampón fosfato concentrado. Después de 16 h a TA, la solución casi transparente se introdujo en una columna C18. Después de la elución (gradiente de MeOH al 3 %/H₂O a MeOH al 50 %/H₂O), se obtuvo el
15 compuesto **4** (150 mg, rendimiento = 81 %). La molécula se caracterizó por su espectro de RMN 1H y su espectro de masas (ES).

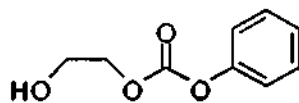
- El compuesto 32 de referencia, análogo nitrogenado del gas mostaza (agente antitumoral alquilante), se preparó de acuerdo con el siguiente esquema de reacción:

20



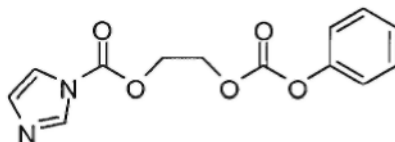
1

Compuesto 27:

**27**

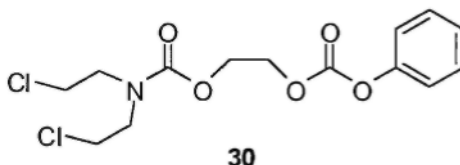
El THF (20 ml) y DCM (10 ml) se añadieron a NaHCO_3 (3 g) en atmósfera de argón, a continuación etilenglicol (8 ml, 144 mmol, 5,8 eq.) seguido por cloroformiato de fenilo (3,2 ml, 25 mmol, 1 eq.) a TA. La mezcla de reacción se agitó bien durante 5 h a TA (desprendimiento de CO_2 observado). A continuación se añadió DCM (150 ml) y la mezcla obtenida se agitó bien. La solución se filtró a través de Na_2SO_4 anhidro y el resto obtenido se lavó varias veces con DCM filtrado a través de Na_2SO_4 anhidro. La solución obtenida se concentró a vacío y se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de DCM a Et_2O) lo que proporcionó el compuesto **27** en forma de un aceite incoloro (2,5 g, rendimiento = 56 %). La molécula se caracterizó por su espectro de RMN ^1H .

Compuesto 28:

**28**

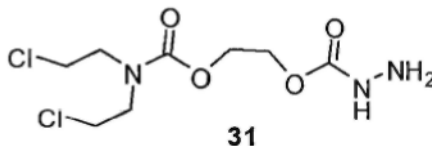
El CDI (1,39 g, 8,58 mmol, 3 eq.) se añadió a una solución de **27** (520 mg, 2,86 mmol, 1 eq.) en THF (4 ml) a TA en atmósfera de argón. Después de 10 min, el precipitado formado se separó y la solución restante se introdujo en una columna de gel de sílice y se sometió a cromatografía (Et_2O) para proporcionar el compuesto **28** (270 mg, rendimiento = 34 %). La molécula se caracterizó por su espectro de RMN ^1H .

Compuesto 30:

**30**

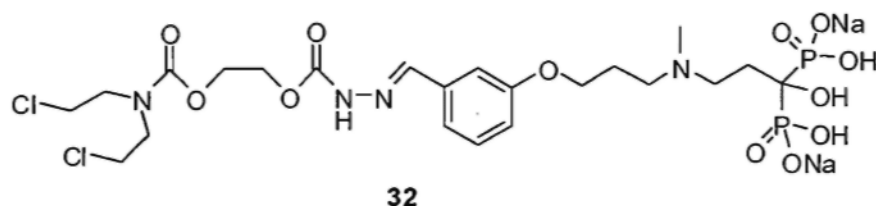
El MeOTf (97 mg, 67 μl , 0,59 mmol, 1,2 eq.) se añadió a una solución de **28** (135 mg, 0,49 mmol, 1 eq.) en DCM (3 ml) a 0 °C en atmósfera de argón. Después de 1 h de agitación, se añadió di(2-cloroetil)amina (139 mg, 124 μl , 0,98 mmol, 2 eq.), recién preparada a partir de su clorhidrato (extracción en DCM/ NaHCO_3 2 M, la fase orgánica habiendo sido secada sobre Na_2SO_4 anhidro y concentrada a vacío a TA), y la mezcla de reacción se dejó recalentar de forma progresiva a TA durante 3 h. La mezcla de reacción resultante a continuación se introdujo en una columna de gel de sílice y se sometió a cromatografía (gradiente de ciclohexano a Et_2O) para proporcionar el compuesto **30** (130 mg, rendimiento = 76 %). La molécula se caracterizó por su espectro de RMN ^1H .

Compuesto 31:

**31**

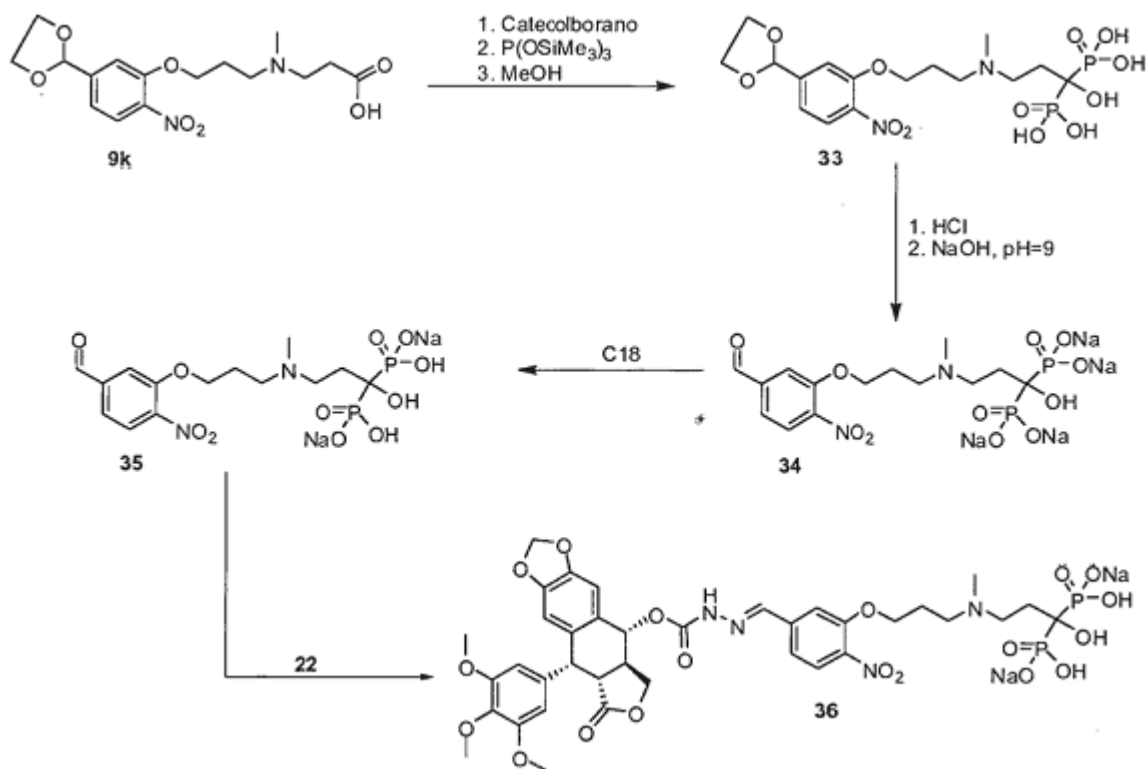
El $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (1 M/ MeCN , 342 μl , 342 mmol, 2 eq.) se añadió a una solución de **30** (60 mg, 0,171 mmol, 1 eq.) en DCM (1 ml). Después de 40 min, la mezcla de reacción se introdujo sobre una columna de gel de sílice (20 cm^3) y se sometió a cromatografía (gradiente de DCM a DCM: MeOH = 10:1) para proporcionar el compuesto **31** en forma de un aceite de color amarillo claro (32 mg, 65 %). La molécula se caracterizó por su espectro de RMN ^1H .

Compuesto 32:



Una solución de **20** (46 mg, 0,101 mmol, 1 eq.) en agua (300 μ l) se añadió a una solución de **31** (29 mg, 0,101 mmol, 1 eq.) en MeOH (300 ml) a TA. Un aceite se separa a continuación de la mezcla turbia obtenida. Después de agitación con el aceite se transforma progresivamente en cristales. La mezcla se dejó a TA durante 16 h, a continuación los cristales se filtraron, se lavaron (MeOH al 50 % en la cual, a continuación con MeOH) y se secaron a vacío. Por lo tanto, el compuesto **32** se obtuvo (30 mg, rendimiento = 41 %). La molécula se caracterizó por su espectro de RMN ^1H y su espectro de masas (ES).

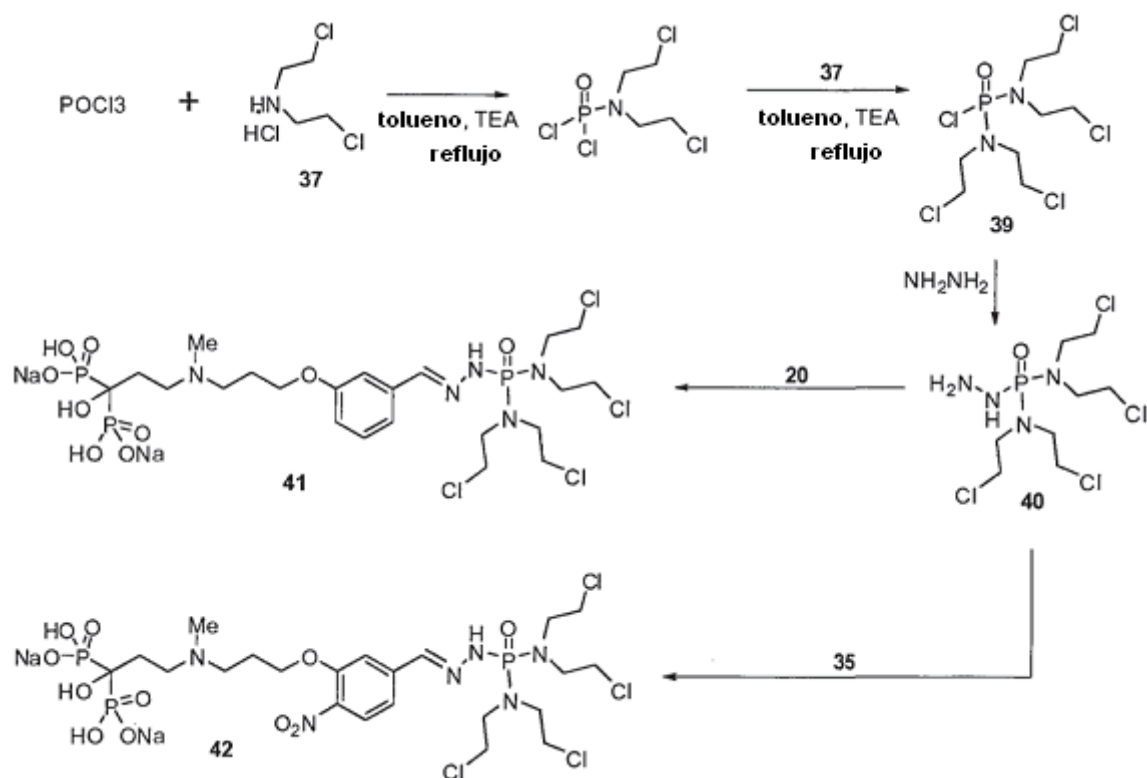
- 10 • El compuesto **36** de acuerdo con la invención, análogo del compuesto **3**, se preparó de acuerdo con el siguiente esquema de reacción, de acuerdo con protocolos que se han descrito anteriormente:



- 15 La molécula **36** se caracterizó por sus espectros de RMN ^1H y ^{31}P .

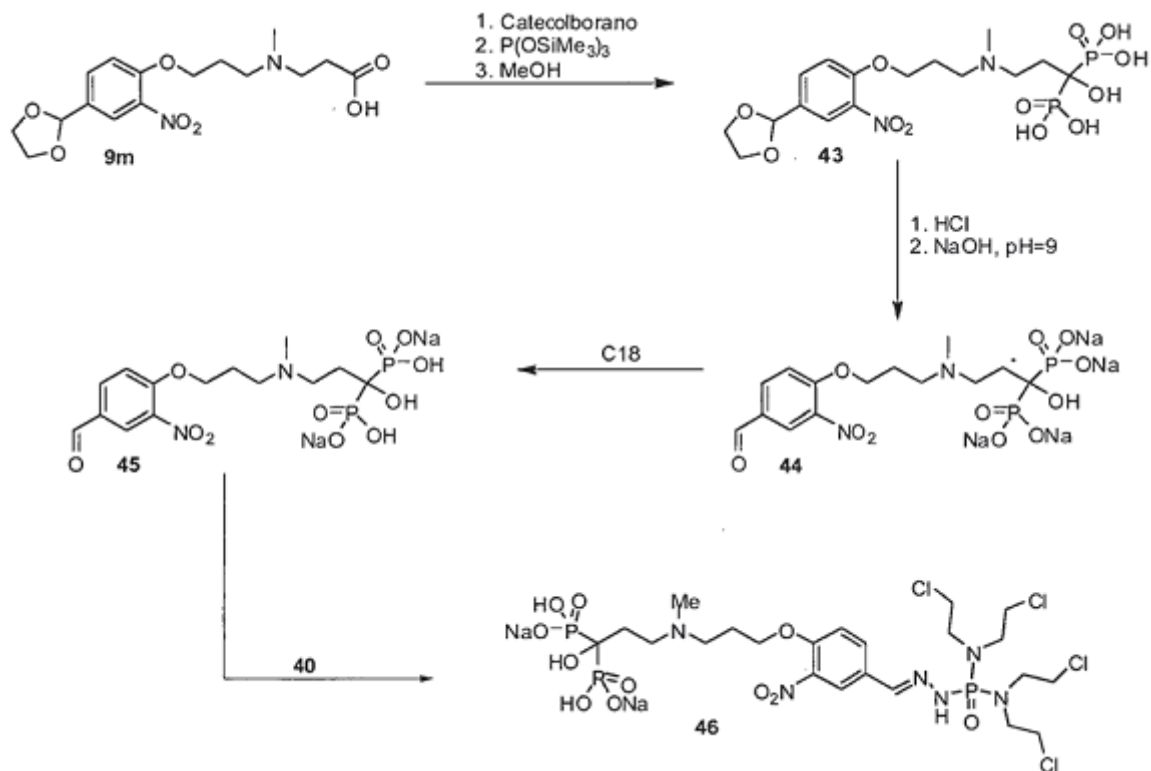
- Las moléculas **41** y **42**, compuestos de acuerdo con la invención, que portan un resto de pass mostaza, se sintetizaron de acuerdo con el siguiente esquema de reacción, de acuerdo con protocolos que se han descrito anteriormente:

20



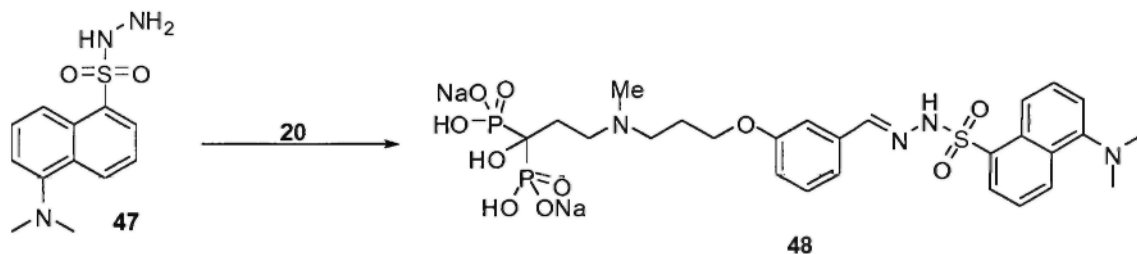
Las moléculas **41** y **42** se caracterizaron por sus espectros de RMN ¹H y ³¹P.

- 5 • El compuesto **46** de acuerdo con la invención, que porta un resto del gas mostaza, se sintetizó de acuerdo con el siguiente esquema de reacción, de acuerdo con protocolos que se han descrito anteriormente:



- 10 La molécula **46** se caracterizó por su espectro de RMN ¹H y ³¹P.

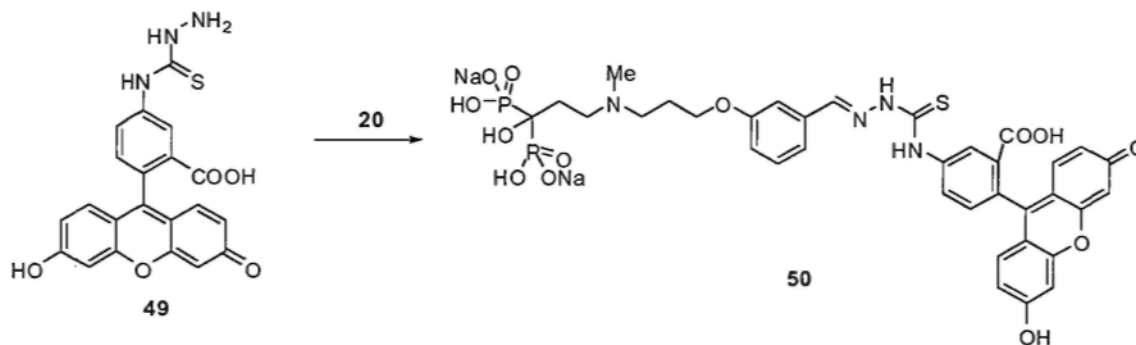
- La molécula **48** de referencia, que porta un resto de dansilo útil para la formación de imágenes médicas por fluorescencia, se sintetizó de acuerdo con el siguiente esquema de reacción a partir del compuesto **47** disponible en el mercado, de acuerdo con protocolos que se han descrito anteriormente:



5

La molécula **48** se caracterizó por su espectro de RMN ¹H y ³¹P.

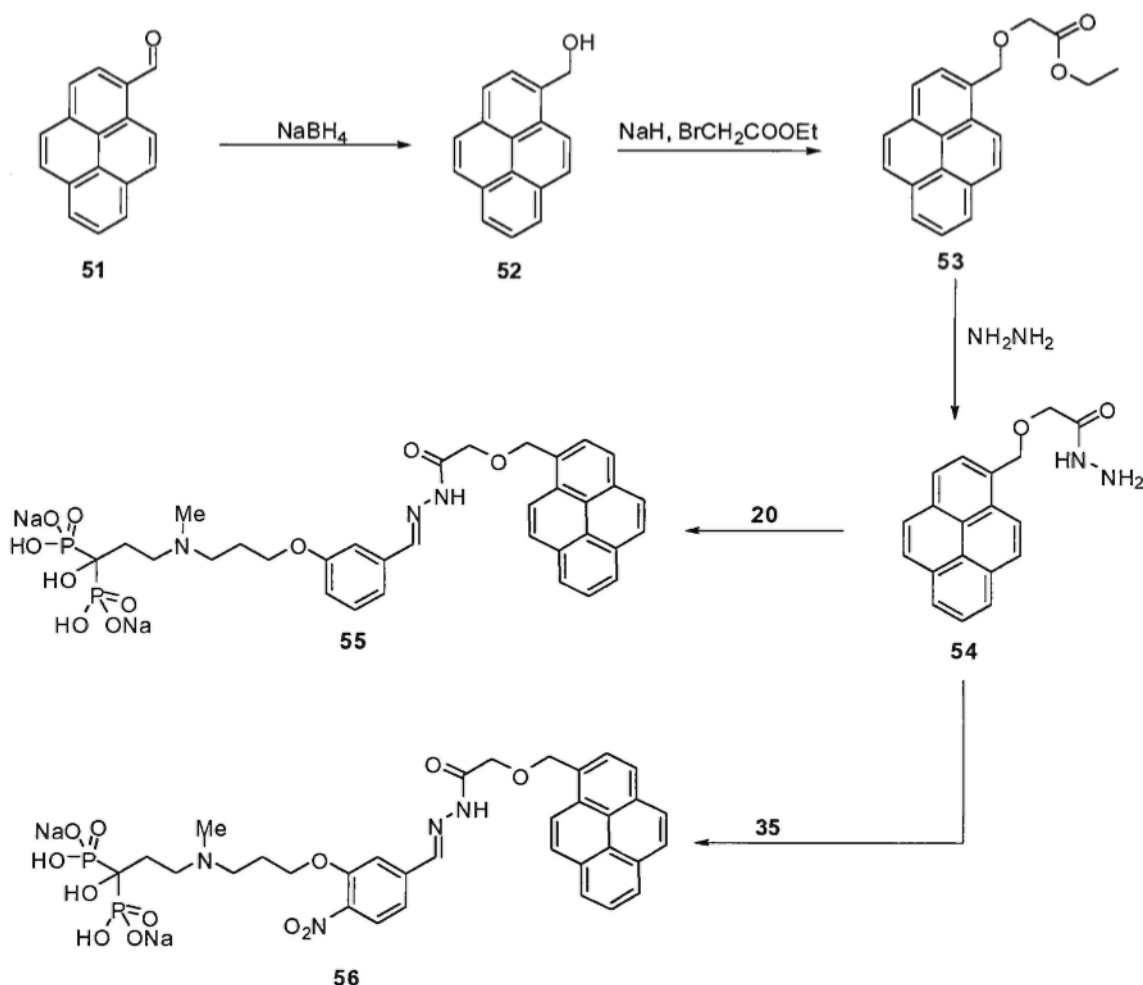
- La molécula **50** de referencia, que porta un resto de fluoresceína modificada útil para la formación de imágenes médicas por fluorescencia, se sintetizó de acuerdo con el siguiente esquema de reacción a partir del compuesto **49** disponible en el mercado, de acuerdo con protocolos que se han descrito anteriormente:



15

La molécula **50** se caracterizó por su espectro de RMN ¹H y ³¹P.

- Las moléculas **55** y **56** de referencia, que portan un resto de pireno útil para la formación de imágenes médicas por fluorescencia, se sintetizó de acuerdo con el siguiente esquema de reacción:

Compuesto 52:

- 5 NaBH_4 (124 mg, 3,27 mmol) se añadió a una solución del compuesto **51** disponible en el mercado (250 mg, 1,09 mmol) en MeOH (2 ml). 5 min después, el pH se ajustó a 1 con una solución de HCl 1 M y la mezcla obtenida se diluyó con agua. El precipitado se filtró, se lavó con agua, y se secó. De ese modo se obtuvieron 250 mg del compuesto **52** con un rendimiento de un 99 %.

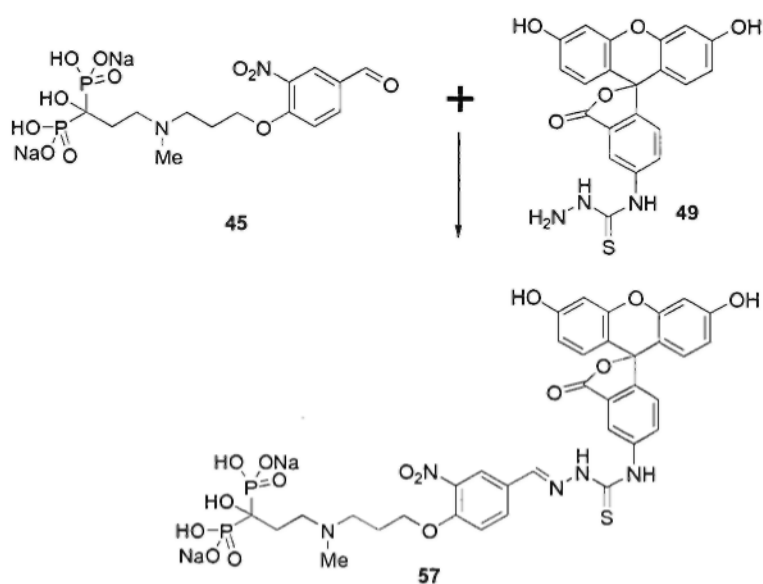
10 Compuesto 54:

- Se añadió NaH (41 mg, 1,03 mmol) a una solución del compuesto **52** (200 mg, 0,862 mmol) en dimetilformamida (3 ml) y la mezcla se agitó 2 min a temperatura ambiente. Se añadió bromoacetato de etilo (144 μl , 1,03 mmol) a la misma temperatura y la agitación continuó durante 1 h. Se añadió $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (1 ml) se añadió y la agitación continuó durante 2 h a temperatura ambiente. Se añadió agua (40 ml) seguido de ciclohexano (40 ml). El precipitado obtenido se filtró, se lavó con MeOH, y se secó. De ese modo se obtuvieron 102 mg del compuesto **54** con un rendimiento de un 39 % (en dos etapas).

20 Compuestos 55 y 56:

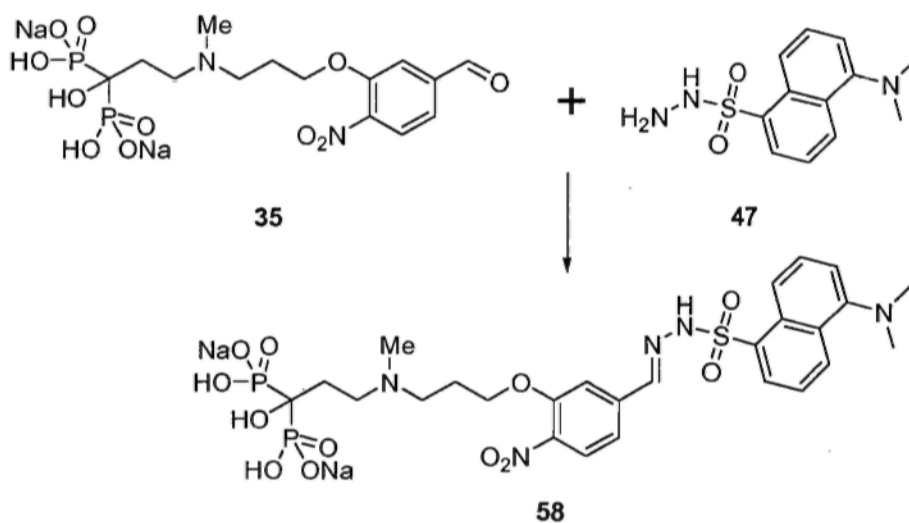
- Estos compuestos se obtuvieron a partir del compuesto **54** pendiente protocolos que se han descrito anteriormente. Las moléculas **55** y **56** se caracterizaron por los espectros de RMN ^1H y ^{31}P .

- 25 • La molécula **57** de referencia, que porta un resto de fluoresceína modificada útil para la formación de imágenes médicas por fluorescencia, se sintetizó de acuerdo con el siguiente esquema de reacción a partir del compuesto **49** disponible en el mercado, de acuerdo con protocolos que se han descrito anteriormente:



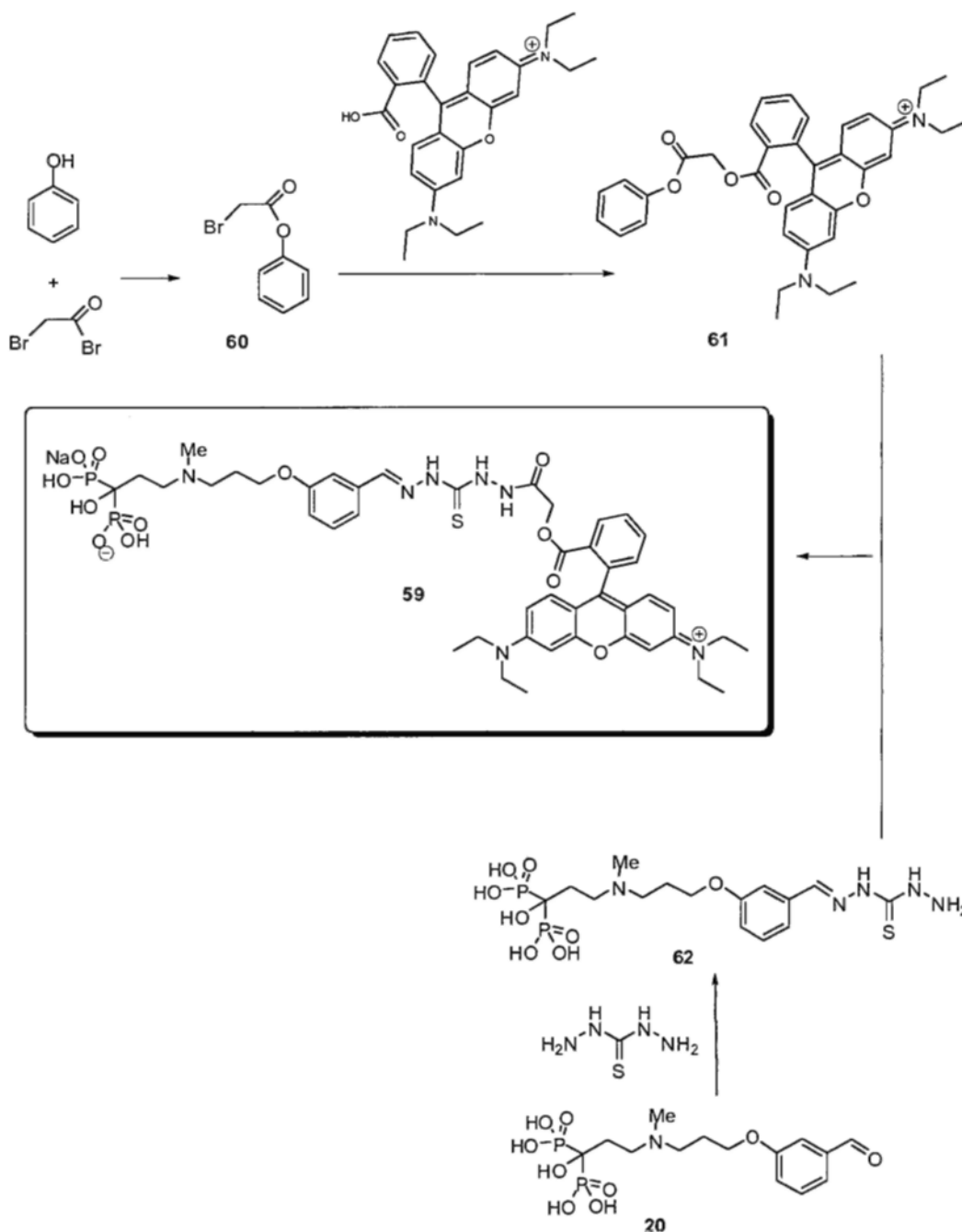
La molécula **57** se caracterizó por su espectro de RMN ^1H y ^{31}P .

- 5 • La molécula **58** de referencia, que porta un resto de dansilo útil para la formación de imágenes médicas por fluorescencia, se sintetizó de acuerdo con el siguiente esquema de reacción a partir del compuesto **47** disponible en el mercado, de acuerdo con protocolos que se han descrito anteriormente:



La molécula **58** se caracterizó por su espectro de RMN ^1H y ^{31}P .

- La molécula **59** de referencia, que porta un resto de rodamina B útil para la formación de imágenes médicas por fluorescencia, se sintetizó de acuerdo con el siguiente esquema de reacción:

Compuesto 60:

- 5 La mezcla de fenol (10 g, 106 mmol) y de bromoanhídrido del ácido bromoacético (9,16 ml, 106 mmol) se calentó a 90 °C durante 10 min, a continuación todos los componentes volátiles se evaporaron en seco a 90 °C a vacío. De ese modo se obtuvieron 23 g del compuesto **60** con un rendimiento casi cuantitativo.

Compuesto 61:

- 10 Una solución del compuesto **60** (0,243 ml, 2,2 mmol) y de rodamina B disponible en el mercado (884 mg, 2 mmol) en MeNO₂ (5 ml) se agitó a 80 °C durante 5 min, a continuación se evaporó en seco a vacío a la misma temperatura. De ese modo se obtuvo compuesto **61** en forma de sólido de color negro amorfo (1,22 g, rendimiento ≈ 100 %).

Compuesto 62:

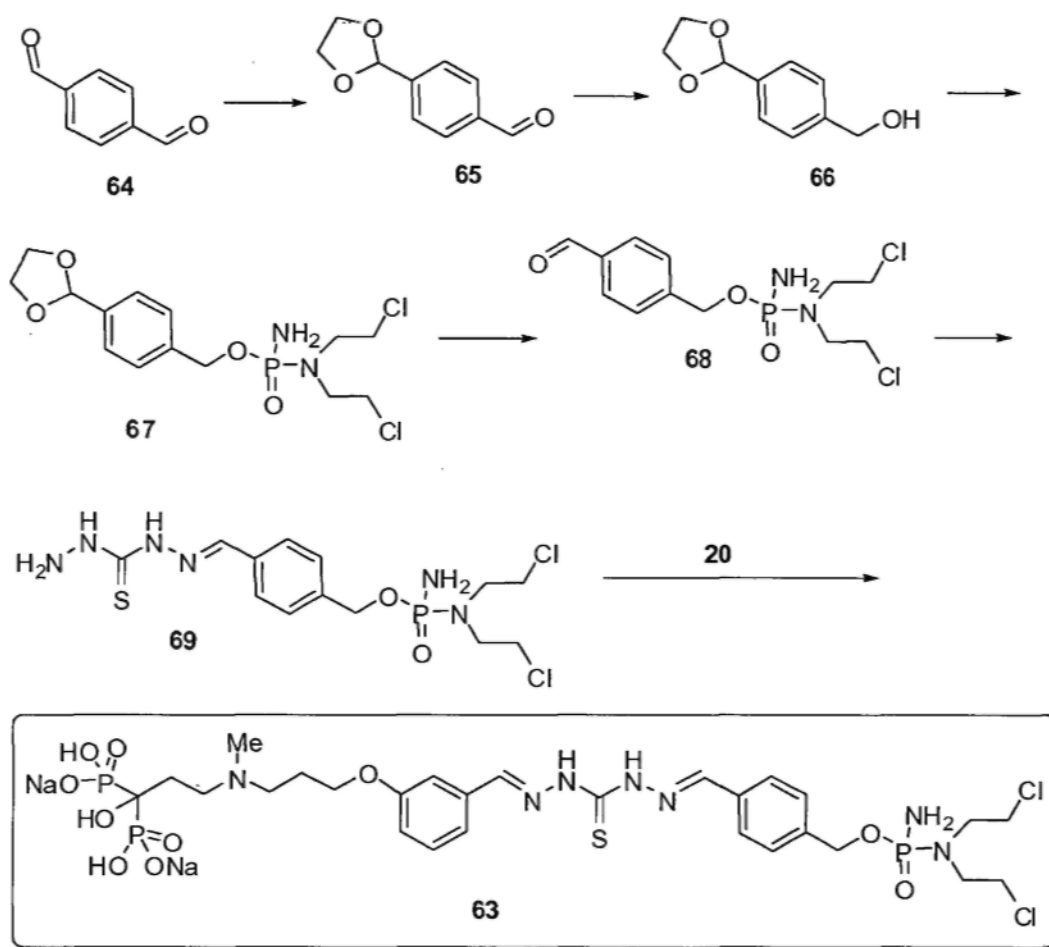
- 15 Una solución de tiocarbhidrazida (233 mg, 2,2 mmol) en NaOH 2 M (2 ml) se añadió a una solución de **20** (100 mg, 0,22 mmol) en agua (2 ml). La solución transparente se evaporó a 60 °C en seco. Se añadió agua (2 ml) y la

solución se volvió evaporar a 60 °C en seco. El residuo se sometió a cromatografía en columna C18 para proporcionar el compuesto **62**, 71 mg, sólido amorfo, rendimiento = 60 %.

Compuesto 59:

Una solución de **62** (10 mg, 0,0184 mmol) y de **61** (48 mg, 0,073 mmol) en una mezcla de de agua (1 ml) y de THF (1 ml) se agitó 2 h a 40 °C. A continuación se añadió MeOH seguido de Et₂O. El precipitado formado se filtró (14 mg) y se sometió a cromatografía sobre columna C18. De ese modo se obtuvieron 2 mg del compuesto **59**, rendimiento = 10 %. La molécula **59** se caracterizó por su espectro de RMN ¹H y ³¹P.

- La molécula **63** de referencia, que porta un resto del gas mostaza, se sintetizó de acuerdo con el siguiente esquema de reacción:



Compuesto 65:

Una mezcla de **64** (10 g, 74,6 mmol), de glicerol (4,6 g, 74,6 mmol) y de ácido *para*-toluenosulfónico (710 mg, 3,7 mmol) en benceno se calentó a reflujo (Dean-Stark) durante 5 h, a continuación se enfrió a la TA. Un exceso de K₂CO₃ anhidro se añadió, la mezcla se agitó bien, a continuación se filtró a través de K₂CO₃ anhidro, se evaporó a vacío, se sometió a cromatografía sobre gel de sílice. De ese modo se obtuvo el compuesto **65** (6,3 g, rendimiento = 47 %) en forma de un aceite de color ligeramente amarillo.

Compuesto 66:

El NaBH₄ (427 mg, 11,2 mmol) se añadió progresivamente a una solución enfriada con agua fría de **65** (1 g, 5,6 mmol) en MeOH (5 ml) y la mezcla obtenida se agitó durante 5 min a la TA. El pH de la mezcla se ajustó a 7 con un tampón fosfato. Una mezcla MeOH: DCM = 1:1 se añadió seguido de Na₂SO₄ anhidro y la mezcla final se agitó bien, a continuación se filtró a través de Na₂SO₄ anhidro y se concentró a vacío. El compuesto **66** se obtuvo (980 mg, rendimiento = 96 %).

Compuesto 67:

El HMDS-Na (2 M en el THF, 1,67 ml, 3,34 mmol) se añadió a -120 °C en atmósfera de argón a una solución de **66** (500 mg, 2,78 mmol) en THF (23 ml). Después de 10 min a -120 °C, se añadió dicloruro bis(2-cloroetil)fosforámico (720 mg, 2,78 mmol) en THF (4 ml) de una sola vez. La mezcla de reacción se volvió a calentar de forma progresiva a la TA durante 1,5 h, a continuación se enfrió a -90 °C. A esta temperatura, se añadió una solución de amoníaco en DCM (1,5 M, 5,7 ml, 8,62 mmol). El baño frío se retiró, la mezcla de reacción se agitó a la TA durante 1 h, se añadió sílice con MeOH y el disolvente se evaporó a presión reducida a 40 °C. Después de cromatografía sobre sílice (gradiente a partir de DCM hasta DCM: MeOH = 5: 1) y evaporación del disolvente, el compuesto **67** se obtuvo (1,03 mg, 96 %).

Compuesto 68:

El compuesto **67** (1 g, 2,6 mmol) se solubilizó en 15 ml de DCM en el que se añadieron 50 ml de Et₂O. La solución obtenida se agitó bien con HCl 2 M, se lavó con agua, a continuación con una solución saturada de NaHCO₃. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro y se concentró a vacío a 40 °C. El compuesto **68** se obtuvo (610 mg, 69 %).

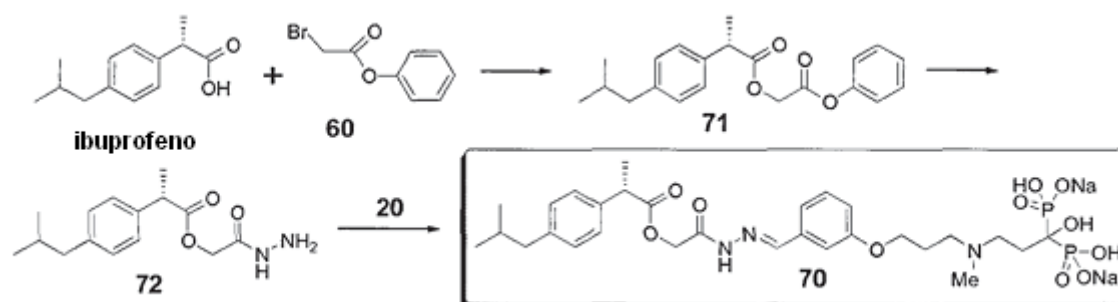
Compuesto 69:

Una solución de tiocarbohidrazida (400 mg, 3,78 mmol) en NaOH 1 M (6 ml) se añadió a una solución de **68** (128 mg, 0,378 mmol) en MeOH (11 ml) a la TA. Después de 40 min la mezcla se diluyó con una solución saturada de NaCl y se extrajo con DCM (5 veces). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro y se concentró a vacío a 40 °C. El compuesto **69** se obtuvo (50 mg, 31 %).

Compuesto 63:

Una solución de **20** (50 mg, 0,11 mmol) en agua (1 ml) se añadió a una solución de **69** (50 mg, 0,117 mmol) en THF (3 ml) a la TA. La solución obtenida se evaporó a vacío a 60 °C. Se añadió THF (3 ml) seguido de agua (0,5 ml) al resto tenido y la mezcla se calentó 5 min a 60 °C. Se añadieron 3 gotas de NaOH 2 M a la solución obtenida y la mezcla de reacción (pH = 9-10) se dejó durante 16 h a la TA. Después de una purificación mediante cromatografía en columna C18, se obtuvo el compuesto **63** (20 mg, rendimiento = 21 %). La molécula **63** se caracterizó por su espectro de RMN 1H y 31P.

- La molécula **70** de referencia, que porta un resto de ibuprofeno, se sintetizó de acuerdo con el siguiente esquema de reacción:

Compuesto 72:

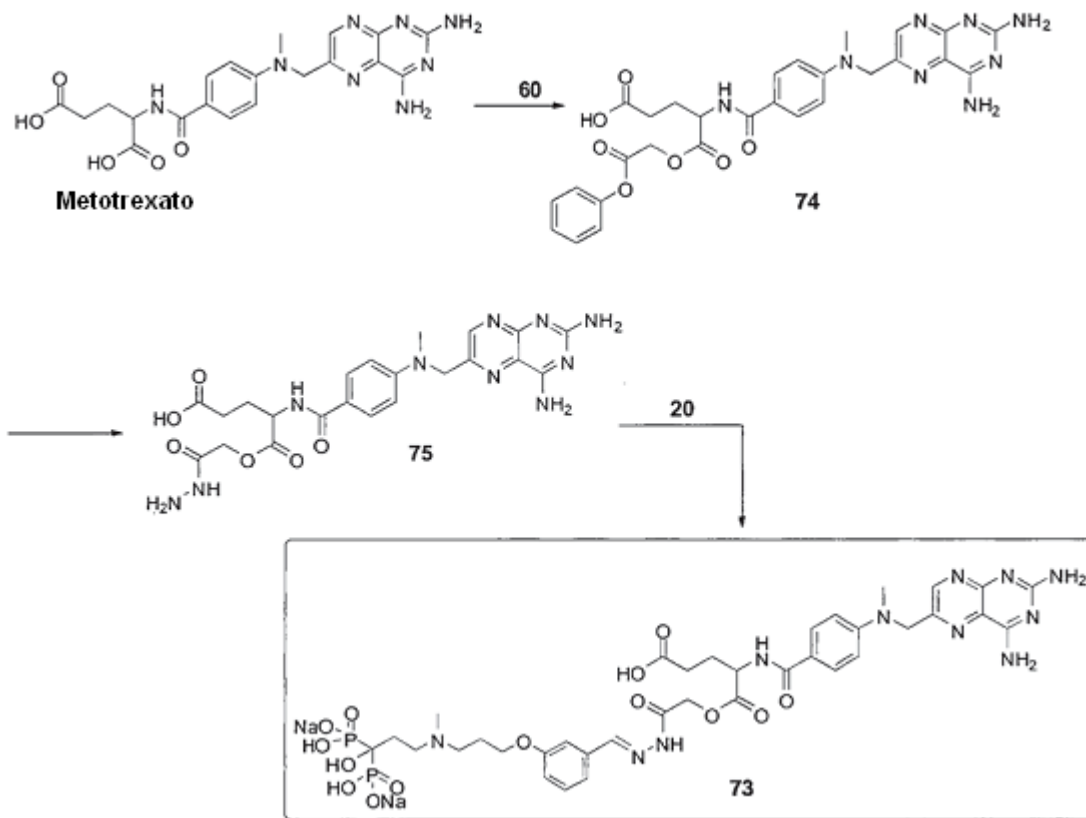
A la TA, el compuesto **60** (312 mg, 1,45 mmol) se añadió a una mezcla de ibuprofeno (250 mg, 1,21 mmol) y de Na₂CO₃ (128 mg, 1,21 mmol) en DMF (3 ml) y la mezcla obtenida se agitó durante 30 min a la TA. A esta mezcla, que contenía el compuesto **71** en bruto, se añadió DCM (20 ml) a la TA, seguido de hidrato de hidracina (1 M en MeCN, 3,7 ml, 3,7 mmol), la mezcla obtenida se agitó durante 30 min, a continuación se diluyó con éter (60 ml), se extrajo 5 veces con NaOH 0,1 M, se secó con Na₂SO₄ anhidro y se concentró a vacío a 40 °C. El compuesto **72** (170 mg, rendimiento = 51 % en dos etapas) se obtuvo.

Compuesto 70:

Una solución de **20** (25 mg, 0,0568 mmol) y de **72** (19 mg, 0,0681 mmol) en una mezcla de H₂O:THF = 1:1 (3 ml) se evaporó a vacío a 60 °C. El mismo ciclo de solubilización/evaporación se repitió 2 veces. Después de una purificación mediante cromatografía en columna C18, el compuesto **70** (24 mg, rendimiento = 49 %) se obtuvo.

La molécula **70** se caracterizó por su espectro de RMN 1H y 31P.

- La molécula **73** de acuerdo con la invención, que lleva un resto de producto anticancerígeno metotrexato, se sintetizó de acuerdo con el siguiente esquema de reacción:



5

Compuesto 74:

A la TA, el compuesto **60** (57 mg, 0,264 mmol) se añadió una mezcla de metotrexato (100 mg, 0,22 mmol) y de Na_2CO_3 (23 mg, 0,22 mmol) en DMF (1 ml) y la mezcla obtenida se agitó durante 24 h a la TA. Esta mezcla se trató mediante cromatografía sobre sílice (DCM $\rightarrow$ MeOH). El compuesto **74** (45 mg, rendimiento = 35 %) se obtuvo.

10

Compuesto 75:

Una mezcla de **74** (40 mg, 0,0679 mmol), MeOH (16 ml), DCM (10 ml), THF (2 ml) e hidrato de hidracina (1 M en MeCN, 0,1 ml, 0,1 mmol) se evaporó a 40 °C a vacío. El residuo se solubilizó en 1 ml de agua, se diluyó con MeOH, a continuación con un exceso de Et_2O . El precipitado obtenido se filtró, se lavó con Et_2O y se secó. El compuesto **75** (30 mg, rendimiento = 84 %) se obtuvo.

15

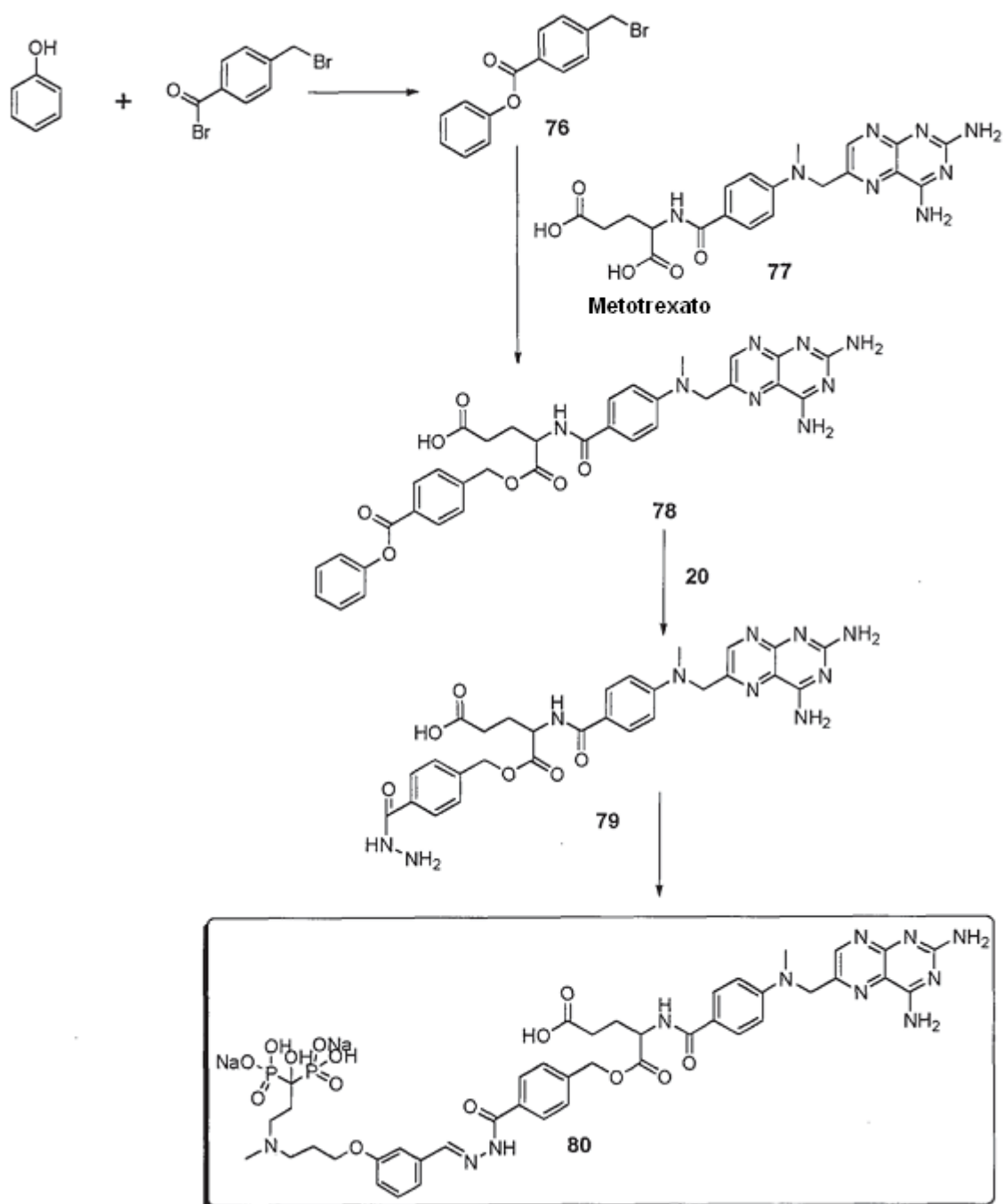
Compuesto 73:

Una solución de **20** (32 mg, 0,0712 mmol) y de **75** (25 mg, 0,0474 mmol) en una mezcla de $\text{H}_2\text{O}:\text{THF} = 1:1$ (3 ml) se evaporó a vacío a 60 °C. El mismo ciclo de solubilización/evaporación se repitió 2 veces. Después de una purificación mediante cromatografía en columna C18, el compuesto **73** (23 mg, rendimiento = 50 %) se obtuvo. La molécula **73** se caracterizó por su espectro de RMN ^1H y ^{31}P .

20

25

- La molécula **80** de acuerdo con la invención, que lleva un resto de producto anticancerígeno metotrexato, se sintetizó de acuerdo con el siguiente esquema de reacción:

Compuesto 76:

- 5 Se preparó de la misma manera que el compuesto 60. El producto final cristalino se obtuvo con un rendimiento casi cuantitativo.

Compuesto 78:

- 10 Se preparó de la misma manera que el compuesto 74 partiendo de los compuestos 76 y 77, con un rendimiento de un 38 %. La molécula 78 se caracterizó por su espectro de RMN ^1H .

Compuesto 79:

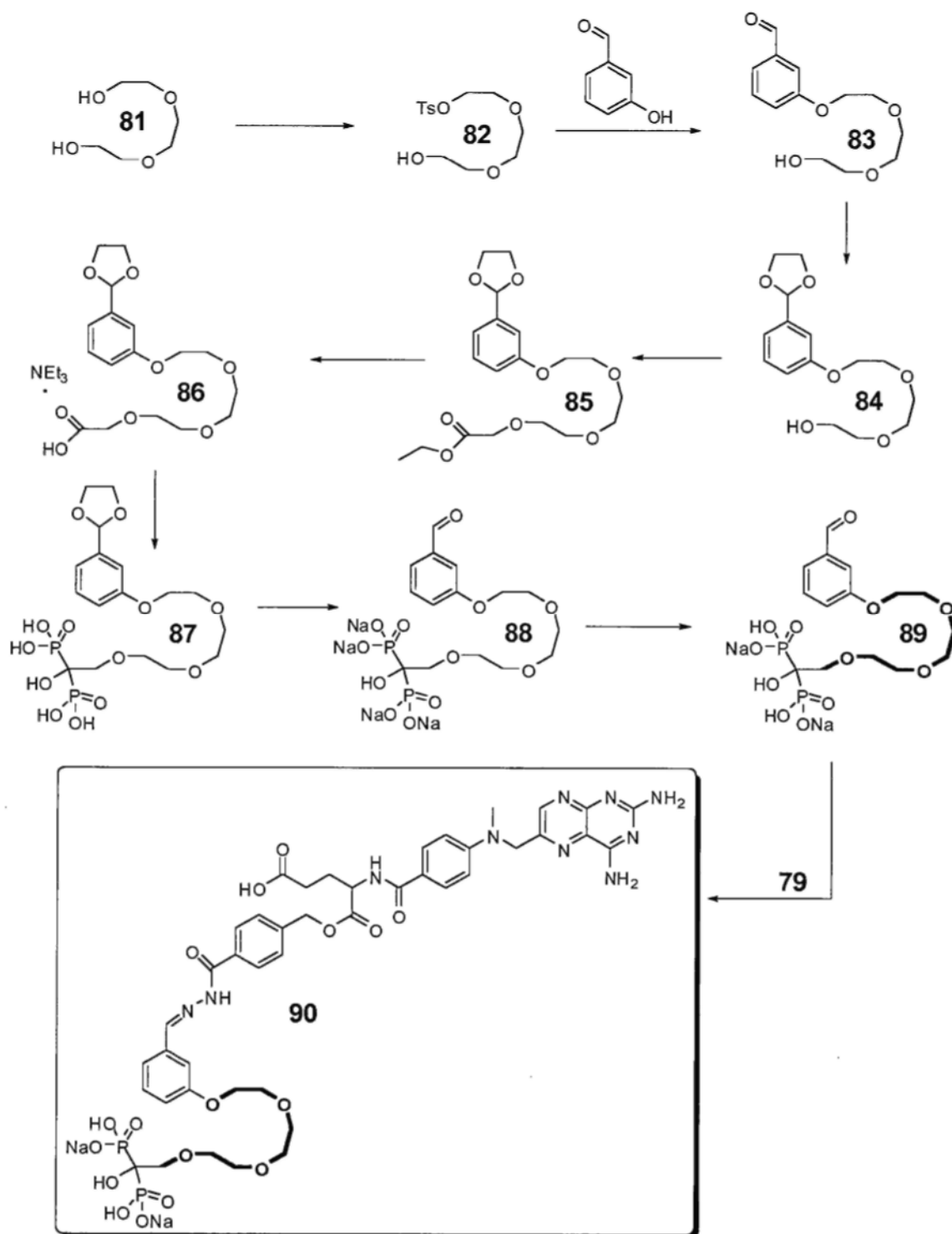
- 15 Se preparó de la misma manera que el compuesto 75 partiendo del compuesto 78, con un rendimiento de un 77 %. La molécula 79 se caracterizó por su espectro de RMN ^1H .

Compuesto 80 de acuerdo con la invención:

Se preparó de la misma manera que el compuesto **73** partiendo de los compuestos **79** y **20**, con un rendimiento de un 65 %. La molécula **80** se caracterizó por su espectro de masas, RMN ¹H y ³¹P.

5

- La molécula **90** de acuerdo con la invención, que lleva un resto de producto anticancerígeno metotrexato, se sintetizó de acuerdo con el siguiente esquema de reacción:



10

Compuesto 83:

El cloruro de tosilo TsCl (1,01 g, 5,3 mmol) se añadió a la mezcla del compuesto **81** (4,7 ml, 6 eq.) y de K₂CO₃ (814 mg, 5,9 mmol) agité 3 min a 80 °C y la mezcla obtenida se agitó durante 5 min adicionales. A continuación la mezcla seca de K₂CO₃ (814 mg, 5,9 mmol), de 3-hidroxibenzaldehído (500 mg, 4,1 mmol) y de NaI (73 mg) se añadió y la mezcla obtenida se agitó durante 16 h a 80 °C. Una solución 2 M de NaOH (1 ml) se añadió y la mezcla se agitó 10 min a temperatura ambiente. Después de una extracción con DCM-H₂O-NaCl-NaOH, la solución orgánica se secó con Na₂SO₄ y se concentró a vacío. El compuesto **83** puro se obtuvo (800 mg) con un rendimiento de un 77 %. La molécula **83** se caracterizó por su espectro de RMN 1H.

Compuesto 84:

El Na₂SO₄ anhidro (2,5 g) se añadió a una solución del compuesto **83** (800 mg, 3,15 mmol) en benceno (10 ml). A esta solución se añadieron piridina (12 µl, 0,158 mmol), PTSA·H₂O (30 mg, 0,158 mmol) y etilenglicol (578 µl, 10,4 mmol) y la mezcla obtenida se agitó durante a 77 °C durante 3 h. El K₂CO₃ (1 g) se añadió y después de 15 min de agitación y enfriamiento, la mezcla se filtró a través de K₂CO₃ que se lavó con Et₂O. Después de concentración a vacío, el compuesto **84** puro se obtuvo (750 mg) con un rendimiento de un 80 %. La molécula **84** se caracterizó por su espectro de RMN 1H.

Compuesto 85:

El NaH (60 % en aceite mineral, 403 mg, 10,08 mmol) se añadió a una solución del compuesto **84** en DMF (10 ml) y la mezcla se agitó 5 min a temperatura ambiente. Se añadió bromoacetato de etilo (1,12 ml, 10,08 mmol) se añadió y la mezcla se agitó 4 h a temperatura ambiente. Se añadió metanol (2 ml). La solución obtenida se introdujo en una columna de gel de sílice (160 g) y se eluyó con un gradiente de ciclohexano-DCM. La solución orgánica se secó a vacío (80 °C, 4 kPa (40 mbar), 30 min). El compuesto **85** se obtuvo (1,1 g) con un rendimiento de un 71 %. La molécula **85** se caracterizó por su espectro de RMN 1H.

Compuesto 86:

Una solución del compuesto **85** (540 mg, 1,41 mmol) y de NaOH (2M, 0,6 ml) en MeOH (2 ml) se agitó durante 40 min a temperatura ambiente, a continuación se somete a cromatografía sobre gel de sílice (40 g, eluyente: gradiente de DCM a DCM: MeOH:TEA = 2:1:0,2). La solución orgánica se concentró a vacío a 40 °C a continuación se evaporó de forma conjunta 3 veces con THF a la misma temperatura. El compuesto **86** se obtuvo (348 mg) con un rendimiento de un 66 %. La molécula **86** se caracterizó por su espectro de RMN 1H.

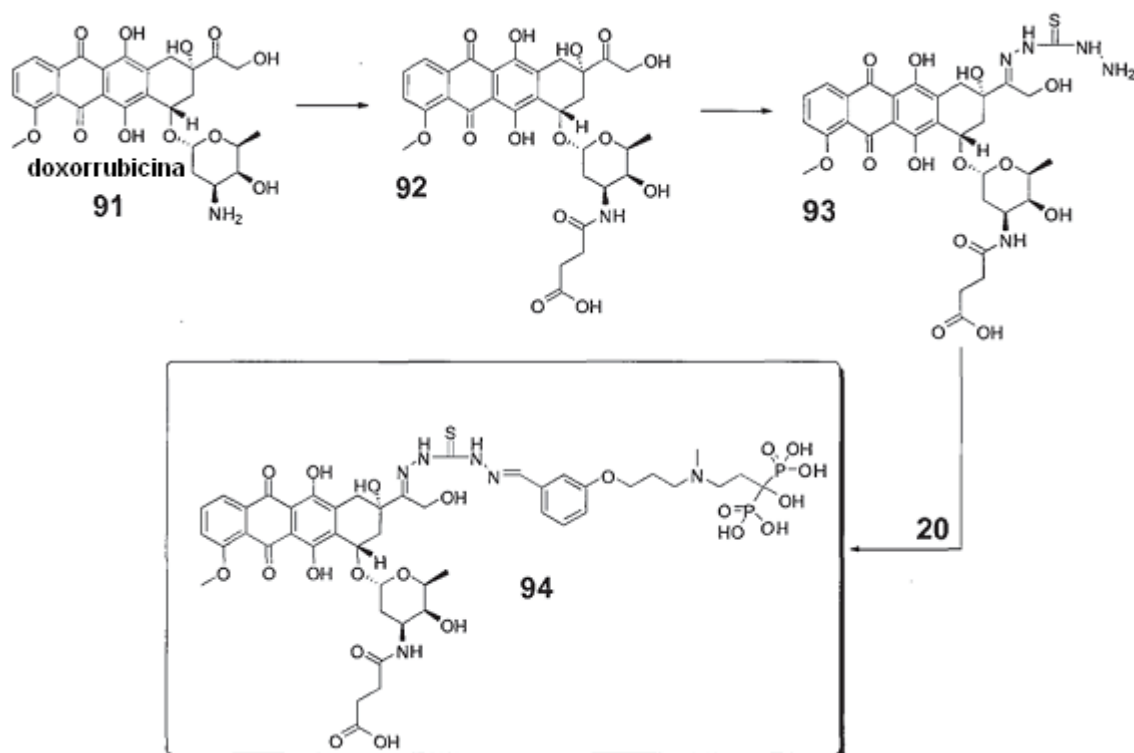
Compuesto 89:

A una solución del compuesto **86** (60 mg, 0,14 mmol) y de TEA (5,8 µl, 0,086 mmol) en le THF (360 µl), catecolborano (0,3 ml, 1 M /THF, 0,3 mmol) se añadió con agitación, a temperatura ambiente, en atmósfera de argón (desprendimiento de hidrógeno). 3 min después, se añadió tris(trimetilsilil)fosfito (150 mg, 0,5 mmol) de una sola vez y la agitación continua durante 3 h a temperatura ambiente. Se añadió MeOH (0,4 ml) y la mezcla se agitó durante 15 min. A continuación, se añadió un exceso de éter y después de agitación, del aceite incoloro se separó, se lavó con éter, se secó a vacío, se disolvió en 1 ml de agua y HCl_{conc.} (0,25 ml) a temperatura ambiente. Después de 30 min, la solución se basificó hasta pH = 14 con NaOH concentrado, a continuación el pH se ajustó a 7 con un tampón fosfato y la solución obtenida se somete a cromatografía (C18, MeOH al 3 %/H₂O). Se obtuvieron 15 mg de compuesto **86** puro con un rendimiento de un 21 %. La molécula se caracterizó por su espectro de masas, RMN 1H y 31P.

Compuesto 90 de acuerdo con la invención:

Se preparó de la misma manera que el compuesto **73** partiendo de los compuestos **79** y **89** y se caracterizó.

- La molécula **94** de referencia, que porta un resto de producto anticancerígeno doxorubicina, se sintetizó de acuerdo con el siguiente esquema de reacción:

**Compuesto 92:**

- 5 Se añadió anhídrido succínico (8,6 mg, 0,086 mmol) a una mezcla de de doxorubicina (50 mg, 0,086 mmol) y de TEA (0,1 ml) en DMF (2 ml) y la mezcla obtenida se agitó durante 10 min a temperatura ambiente a continuación se somete a cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: gradiente de DCM a MeOH). El compuesto **92** puro se obtuvo (53 mg) con un rendimiento de un 96 %. La molécula **92** se caracterizó por su espectro de masas y RMN ¹H.

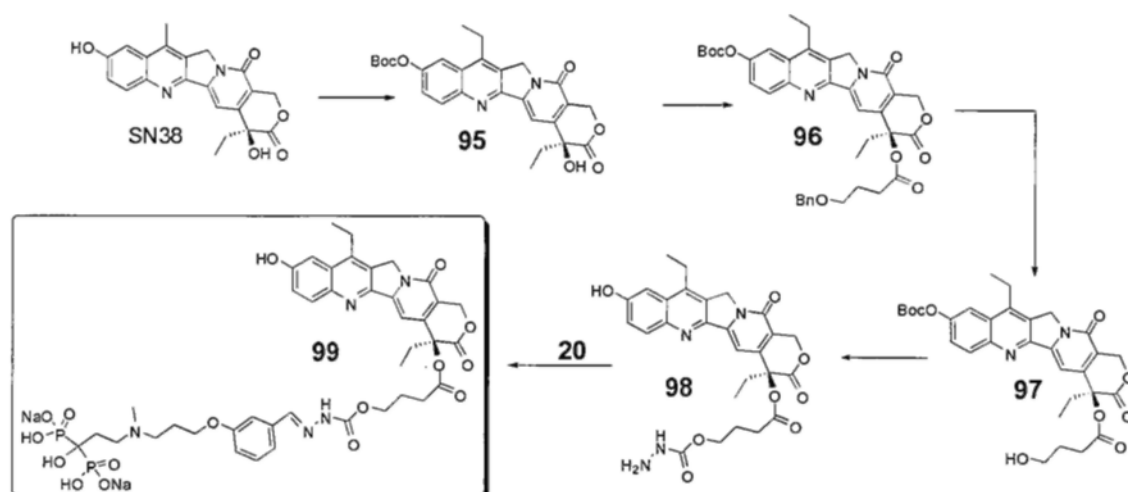
10 **Compuesto 93:**

- Una solución de compuesto **92** (50 mg, 0,078 mmol) y tiocarbhidrazida (55 mg, 0,52 mmol) en una mezcla de MeOH: TFA a 1000 : 1 se agitó durante 16 h a temperatura ambiente, a continuación se somete a cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: gradiente de DCM a DCM:MeOH = 1:1). El compuesto **93** se obtuvo (53 mg) con un rendimiento de un 95 %.

Compuesto 94:

- 20 Una solución de compuesto **93** (10 mg, 0,0137 mmol), de compuesto **20** (8 mg, 0,0176 mmol) y de 4 gotas de AcOH en una mezcla de agua:THF = 1:1 (4 ml) se agitó durante 16 h a temperatura ambiente, a continuación el THF se extrajo a vacío a temperatura ambiente y el precipitado formado se filtró, se lavó con agua, MeOH y Et₂O y se secó. El compuesto **94** se obtuvo (8 mg) con un rendimiento de un 52 %. La molécula **94** se caracterizó por su espectro de masas, RMN ¹H y RMN ³¹P.

- 25 • La molécula **99** de referencia, que porta un resto del producto anticancerígeno SN38, se sintetizó de acuerdo con el siguiente esquema de reacción:



Compuesto 95:

- 5 El compuesto **95** se sintetiza de acuerdo con el modo de operación que se describe en Bioconjugate Chem. 19, 4, 2008, 849-859.

Compuesto 96:

- 10 A una solución de compuesto **95** (400 mg, 0,81 mmol) en DCM (20 ml) se añade ácido 4-benciloxibutírico (460 mg, 2,43 mmol), DMAP (100 mg, 0,81 mmol) y EDCI (460 mg, 2,43 mmol). La mezcla obtenida se agita 2 h a temperatura ambiente. Se añade agua, la fase orgánica se seca (Na_2SO_4) y se evapora a vacío. El residuo se somete a cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: DCM $\rightarrow$ MeOH). El compuesto **96** (375 mg, rendimiento = 70 %) se obtuvo. La molécula **96** se caracterizó por su espectro de RMN ^1H .

Compuesto 97:

- 15 A una solución de compuesto **96** (375 mg, 0,56 mmol) en una mezcla de dioxano/EtOH (20 ml) se añaden ciclohexeno (4 ml) y paladio sobre carbono al 10 % (100 mg). La mezcla obtenida se agita 24 h a 80 °C, a continuación se filtra sobre celite y se evapora a vacío. El residuo se somete a cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: DCM $\rightarrow$ MeOH). El compuesto **97** (100 mg, rendimiento = 30 %) se obtuvo. La molécula **97** se caracterizó por su espectro de RMN ^1H .

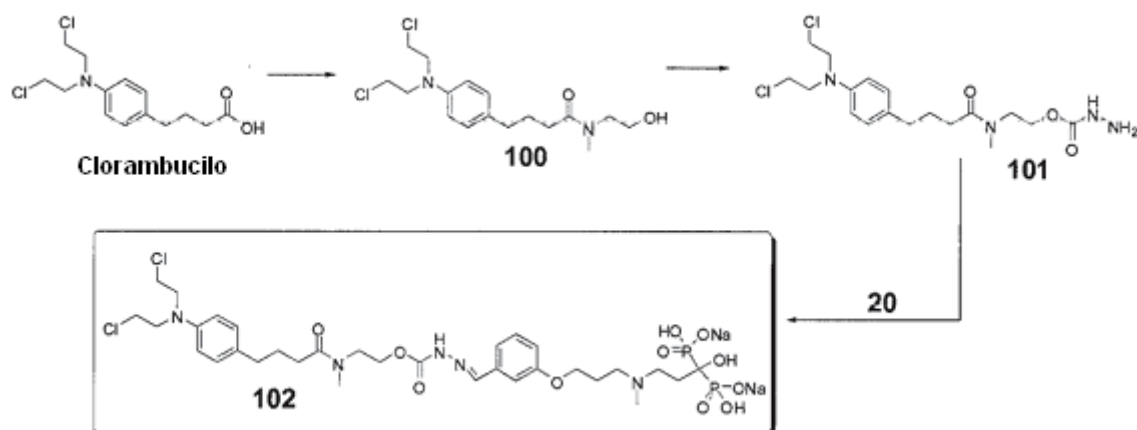
Compuesto 98:

- 25 A una solución de compuesto **97** (150 mg, 0,26 mmol) en THF (10 ml) se añade CDI (210 mg, 1,29 mmol). La solución se agita durante 20 minutos a temperatura ambiente, a continuación se añade hidrato de hidracina (1 M en MeCN, 2,6 ml, 2,6 mmol) y el medio se agita durante 2 h a temperatura ambiente. Esta mezcla se somete a cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: DCM $\rightarrow$ MeOH). El compuesto **98** (80 mg, rendimiento = 57 %) se obtuvo. La molécula **98** se caracterizó por su espectro de RMN ^1H .

Compuesto 99:

- 35 Una solución de compuesto **20** (18 mg, 0,040 mmol) y de compuesto **98** (24 mg, 0,044 mmol) en una mezcla de H_2O :THF = 1:1 (2 ml) se evaporó a vacío a 60 °C. El mismo ciclo de solubilización/evaporación se repitió 2 veces. Después de una purificación mediante cromatografía en columna C18, el compuesto **99** (10 mg, rendimiento = 25 %) se obtuvo. La molécula **99** se caracterizó por su espectro de masas, RMN ^1H y ^{31}P .

- 40 • La molécula **102** de referencia, que porta un resto del producto anticancerígeno clorambucilo, se sintetizó de acuerdo con el siguiente esquema de reacción:



Compuesto 100:

- 5 A una solución de Clorambucilo (400 mg, 1,3 mmol) en DCM (20 ml) se añade 2-metilaminoetanol (195 mg, 2,6 mmol), Et₃N (0,54 ml, 3,9 mmol), HOBt (350 mg, 2,6 mmol) y EDCI (500 mg, 2,6 mmol). La mezcla obtenida se agita 24 h a temperatura ambiente. Se añade agua, la fase orgánica se seca (Na₂SO₄) y se evapora a vacío. residuo se somete a cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: DCM → MeOH). El compuesto **100** (375 mg, rendimiento = 80 %) se obtuvo. La molécula **100** se caracterizó por su espectro de RMN 1H.

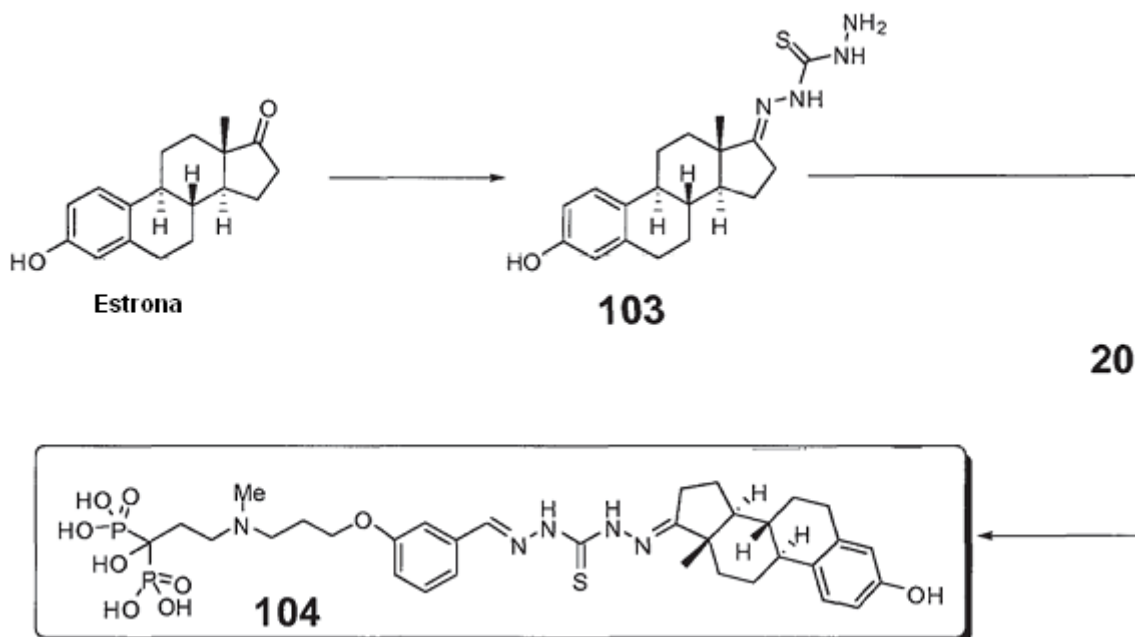
Compuesto 101:

- 15 A una solución de compuesto **100** (200 mg, 0,55 mmol) en THF (10 ml) se añade CDI (448 mg, 2,77 mmol). La solución se agita durante 20 minutos a temperatura ambiente, a continuación se añade hidrato de hidracina (1 M en MeCN, 3,8 ml, 3,8 mmol) y el medio se agita 2 h a temperatura ambiente. Esta mezcla se somete a cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: DCM → MeOH). El compuesto **101** (100 mg, rendimiento = 43 %) se obtuvo. La molécula **101** se caracterizó por su espectro de RMN 1H.

Compuesto 102:

- 20 Una solución de compuesto **20** (27 mg, 0,059 mmol) y de compuesto **101** (30 mg, 0,071 mmol) en una mezcla de H₂O:THF = 1:1 (2 ml) se evaporó a vacío a 60 °C. El mismo ciclo de solubilización/evaporación se repitió 2 veces. Después de una purificación mediante cromatografía en columna C18, el compuesto **102** (13 mg, rendimiento = 25 %) se obtuvo. La molécula **102** se caracterizó por su espectro de masas, RMN 1H y 31 P.

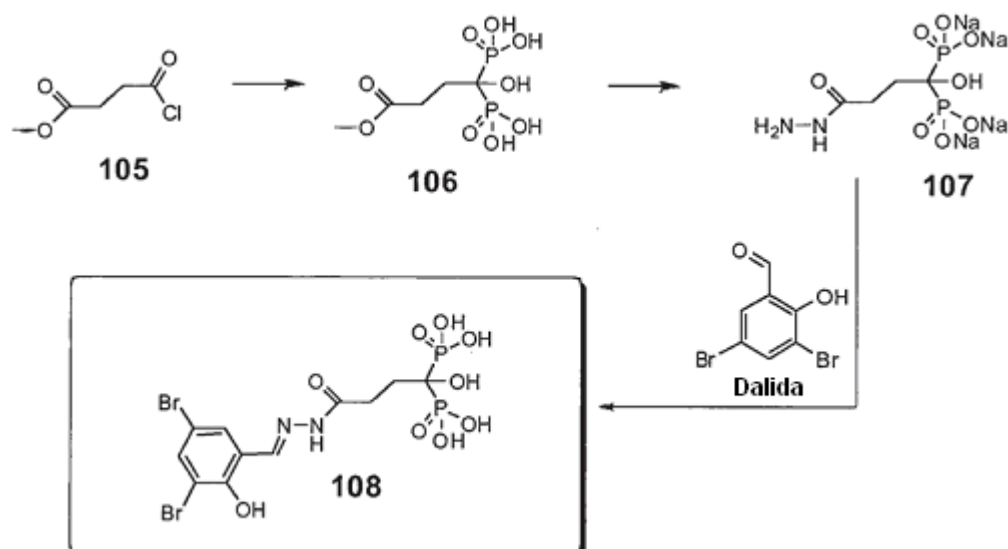
- 25 • La molécula **104** de referencia, que porta un resto de producto hormonal estrona, se sintetizó de acuerdo con el siguiente esquema de reacción:

**Compuesto 103:**

- 5 Una mezcla de estrona (50 mg, 0,183 mmol) y de tiocarbohidrazida (97 mg, 0,916 mmol) se solubilizó en una mezcla de de NaOH 2 M (1 ml) y de MeOH (1 ml) a 90 °C y se agitó durante 5 min a esta temperatura, continuación se enfrió y se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: gradiente de DCM a MeOH). El compuesto **103** puro se obtuvo (60 mg, rendimiento = 92 %). La molécula **103** se caracterizó por su espectro de masas y RMN ¹H.

Compuesto 104:

- Una mezcla de compuesto **103** (55 mg, 0,153 mmol) y de compuesto **20** (80 mg, 0,153 mmol) se solubilizó en una mezcla de de agua (1 ml) y de THF (2 ml) a temperatura ambiente y se agitó durante 16 h a esa temperatura, a continuación se evaporó de forma conjunta 4 veces en seco a 80 °C con una mezcla de THF-agua y se sometió a cromatografía en columna C18. El compuesto **104** puro se obtuvo (28 mg, rendimiento = 23 %). La molécula **104** se caracterizó por su espectro de masas y RMN ¹H y ³¹P.

**Compuesto 107:**

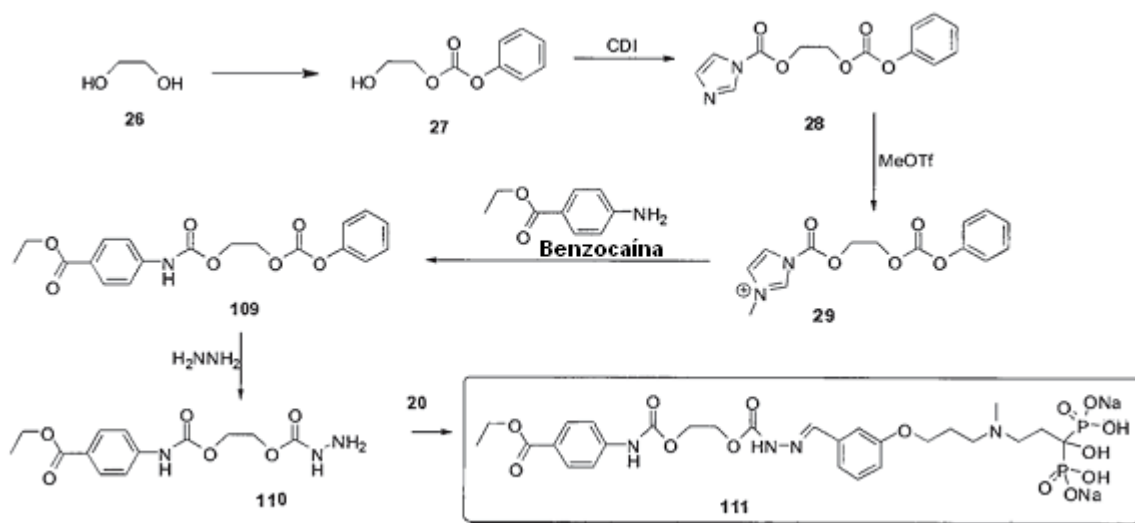
La mezcla de **105** (166 µl, 1,34 mmol) y tris(trimetilsilil)fosfito (800 mg, 2,68 mmol) se agitó durante 30 min en atmósfera de Ar, a continuación se añadió MeOH (2 ml) se añadió y la mezcla se agitó 15 min a continuación se

concentró en seco a 60 °C. El producto en bruto obtenido se disolvió en $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ y se agitó durante 3 h a TA. Se añadieron 2 equivalentes de NaOH seguido por MeOH y el precipitado formado se filtró, se volvió a disolver en 2 ml de agua y se cristalizó en MeOH y a continuación se filtró. El producto obtenido se solubilizó en agua (3 ml), 3 equivalentes de NaOH y se añadieron al mismo y a continuación se liofilizó. Por lo tanto el compuesto **107** puro se obtuvo, 230 mg, rendimiento = 93 %. La molécula **107** se caracterizó por su espectro de masas y RMN ^1H y ^{31}P .

Compuesto **108**:

Se preparó de la misma manera que el compuesto **73** partiendo de **107** y de Dalida y se caracterizó.

- La molécula **111** de referencia, que porta un resto de anestésico local benzocaína, se sintetizó de acuerdo con el siguiente esquema de reacción:



Compuesto **109**:

Se preparó de la misma manera que el compuesto **30** partiendo del compuesto **28** y de benzocaína y se caracterizó.

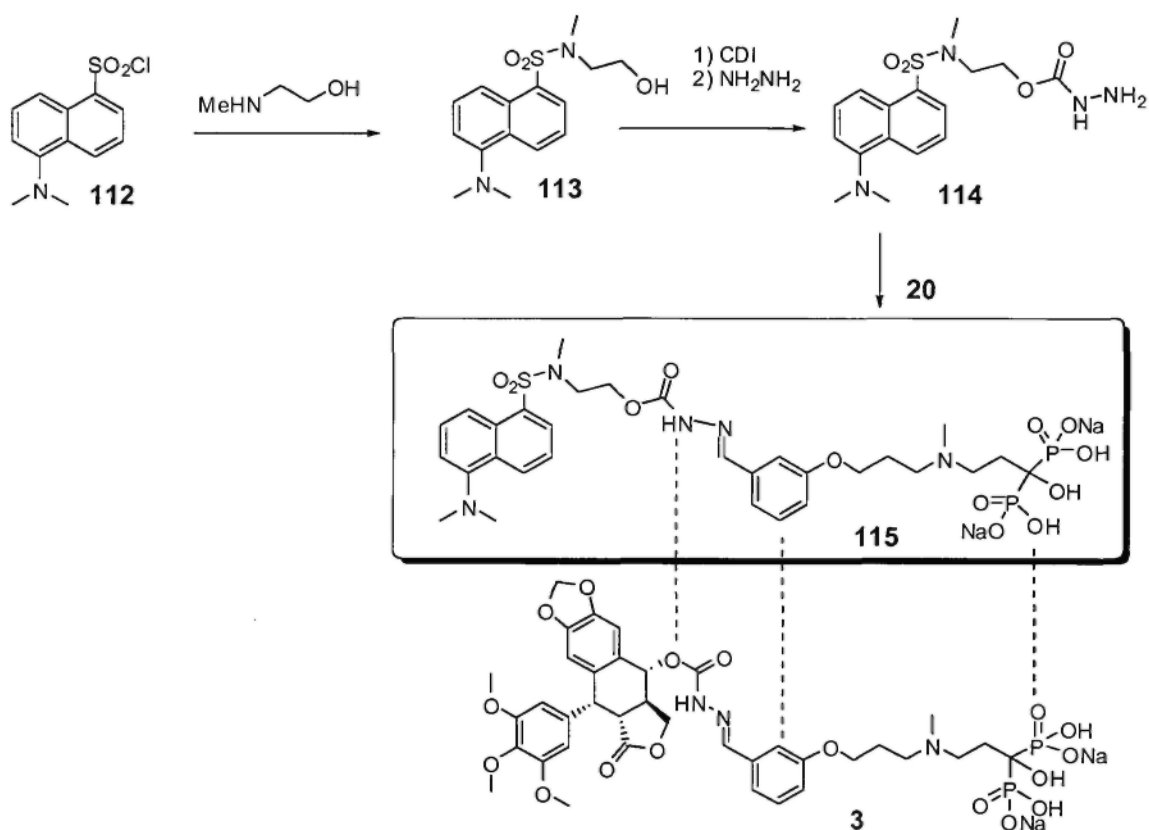
Compuesto **110**:

Se preparó de la misma manera que el compuesto **31** partiendo del compuesto **109** y se caracterizó.

Compuesto **111**:

se preparó de la misma manera que el compuesto **32** partiendo de los compuestos **110** y **20** y se caracterizó mediante su espectro de masas y RMN ^1H y ^{31}P .

- El análogo fluorescente de **3** - la molécula **115** de referencia - que porta un resto de dansilo se sintetizó de acuerdo con el siguiente esquema de reacción:



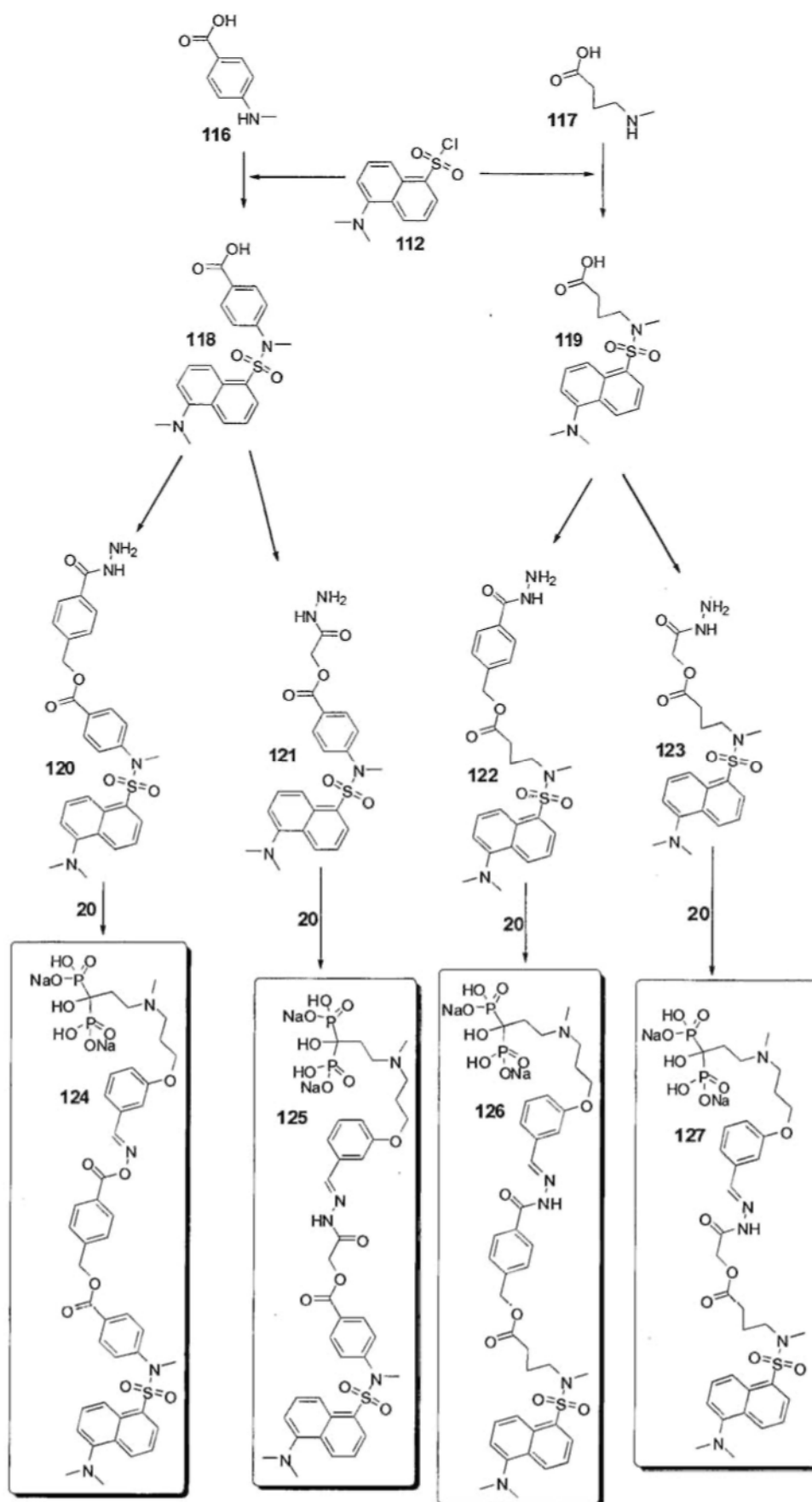
Compuesto **114**:

- 5 Se preparó de la misma manera que el compuesto **22** partiendo del compuesto **113** y se caracterizó.

Compuesto **115**:

- 10 Se preparó de la misma manera que el compuesto **3** partiendo de los compuestos **114** y **20** y se caracterizó mediante su espectro de masas y RMN ¹H y ³¹P.

- Los derivados fluorescentes - las moléculas **124**, **125**, **126** y **127** de referencia - que portan un resto de dansilo se sintetizaron de acuerdo con el siguiente esquema de reacción:



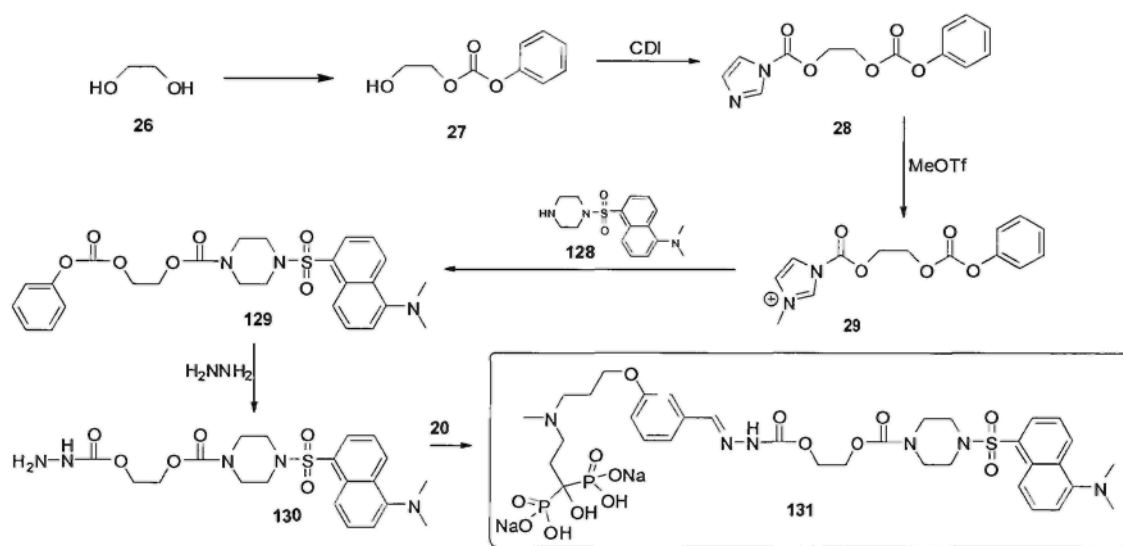
Compuestos 120, 121, 122 y 123:

Se prepararon de la misma manera que el compuesto **75** partiendo respectivamente de los compuestos **118**, **119**, **60** y **76** y se caracterizaron.

Compuestos 124, 125, 126 y 127:

Se prepararon de la misma manera que los compuestos **73**, **80** y **90** partiendo respectivamente de los compuestos **120**, **121**, **122**, **123** y **20** y se caracterizaron por sus espectros de masas y RMN ¹H y ³¹P.

- Un derivado fluorescente - la molécula **131** de referencia - que porta un resto de dansilo se sintetizó de acuerdo con el siguiente esquema de reacción:



Compuesto 129:

Se preparó de la misma manera que el compuesto **30** partiendo de los compuestos **28** y **128** disponibles en el mercado y se caracterizó.

Compuesto 130:

Se preparó de la misma manera que el compuesto **31** partiendo del compuesto **129** y se caracterizó.

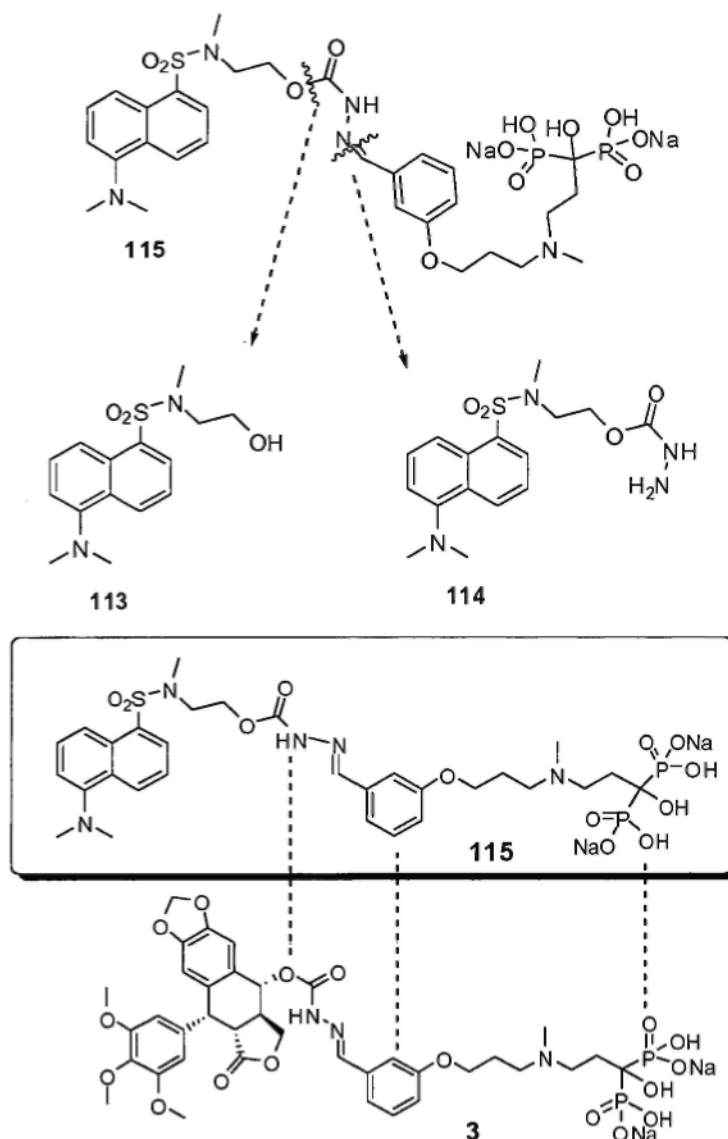
Compuesto 131:

Se preparó de la misma manera que el compuesto **32** partiendo de los compuestos **130** y **20** y se caracterizó mediante su espectro de masas y RMN ¹H y ³¹P.

2. Ensayo de disociación de los compuestos en medios biológicos

La disociación del enlace imino X₂ y la liberación de los compuestos de interés biológicos se demostraron. Con este objeto, los derivados fluorescentes se usaron para una mejor detección de los productos de disociación en medios biológicos tales como caldo de cultivo de tumor, suero fisiológico, etc.

Este ensayo de disociación se realizó en particular con la molécula **115** de referencia que porta un resto de dansilo que representa en particular un análogo de la molécula **3** de acuerdo con la invención, siendo el motivo de podofilotoxina sustituido por un grupo dansilo. Para esto, el compuesto **115** se coloca en medio de caldo de cultivo de tumor a 37 °C y se llevan a cabo mediciones por HPLC con el fin de observar la cinética de liberación del compuesto **114** y del compuesto **113** (véase el esquema que sigue a continuación).



Los resultados obtenidos se presentan en la figura 3.

- 5 Este ensayo de disociación también se llevó a cabo con la molécula 80 de acuerdo con la invención. Para esto, el compuesto 80 de acuerdo con la invención se coloca en medio de caldo de cultivo de tumor a 37 °C y se llevan a cabo mediciones por HPLC con el fin de observar la cinética de liberación del metotrexato (MTX).

Los resultados obtenidos se presentan en la figura 4.

10

3. Ensayos biológicos

15

Los resultados de los ensayos de disociación de los compuestos de acuerdo con la invención en medios biológicos, en los que la disociación del enlace imino y la liberación de los compuestos de interés biológicos se demostraron, están de acuerdo con la actividad biológica de estos compuestos de acuerdo con la invención.

• Estudio *in vitro*

20

Se llevaron a cabo estudios para evaluar el potencial citotóxico o antiproliferativo *in vitro* de los compuestos de acuerdo con la invención en tres líneas celulares: dos líneas tumorales (POS1, células de osteosarcoma de ratón; SaOS2, células de osteosarcoma humano) y una línea no tumoral fibroblástica (L929, fibroblastos de origen bovino).

Las células de osteosarcoma de ratón (POS1) se cultivaron en un medio RPMI (Roswell Park Memorial Institute), SVF (Suero Bovino Fetal) (5 %), en una atmósfera húmeda a 37 °C que contiene un 5 % de CO₂.

Las células de osteosarcoma humano (SaOS2) se cultivaron en un medio DMEM (Medio de Eagle Modificado con Dulbecco), SVF (Suero Bovino Fetal) (10 %), en una atmósfera húmeda a 37 °C que contiene un 5 % de CO₂.

Los fibroblastos de origen murino (L929) se cultivaron en un medio RPMI, SVF (5 %), en una atmósfera húmeda a 37 °C que contiene un 5 % de CO₂.

Para llevar a cabo los ensayos de citotoxicidad, las diferentes líneas celulares se siembran (1000 células por pocillo) a To en placas de 96 pocillos.

Los pocillos periféricos se completan con 100 µl de medio de cultivo solo. Las concentraciones del compuesto que se va a someter ensayo se ponen en contacto a T₂₄ (24 horas después de la siembra).

Un ensayo XTT (kit XTT, proveedor ROCHE) se lleva a cabo después de 72 h de puesta en contacto de las células con los diferentes extractos a las diferentes condiciones. Una lectura a las 4 horas se lleva a cabo en un lector de placas VICTOR 2, aparato de recuento 1420 multilabel, PERKIN ELMER.

Este ensayo permite medir la actividad de la deshidrogenasa mitocondrial, enzima presente únicamente en las células vivas. Esta enzima escinde el XTT liberando cristales de formazán de color naranja solubles en el medio de cultivo. La intensidad de la coloración se mide mediante espectrofotometría.

Se llevaron a cabo ensayos de citotoxicidad para los compuestos **3**, **41**, **42**, **46** y **80** de acuerdo con la invención solubilizados en un 0,5 % de tween 20, después de 72 horas de cultivo en presencia del compuesto que se va a someter a ensayo (varias concentraciones de 0,005 µM a 100 µM).

Cada concentración se evaluó por triplicado para el ensayo de viabilidad celular. Cada intervalo de concentraciones sometidas a ensayo se preparó de forma extemporánea a partir del compuesto.

Los resultados obtenidos se presentan en la figura 1 para el compuesto **3** de acuerdo con la invención. El ensayo de viabilidad celular llevado a cabo después de 72 horas de contacto entre las diferentes líneas celulares y el compuesto **3** pone en evidencia un efecto antiproliferativo o citotóxico en las dos líneas celulares a las concentraciones de 0,5 µM a 100 µM para la línea tumoral POS1 y la línea no tumoral L929.

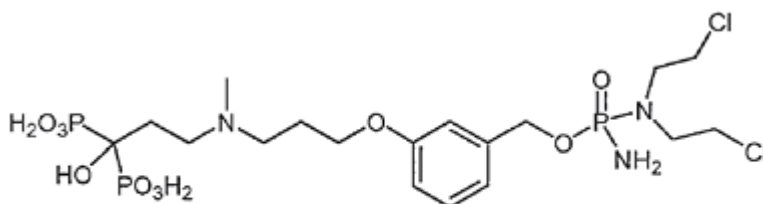
Los resultados obtenidos en POS1 y L929 se presentan en la figura 5 para el compuesto **3** de acuerdo con la invención (podofilotoxina vectorizada) y en la 6 para el compuesto **21** (podofilotoxina). Los resultados obtenidos con el compuesto **80** de acuerdo con la invención (metotrexato vectorizado) y metotrexato (MTX) se presentan en la figura 7 para POS1 y en la figura 8 para SaOS2.

Para la línea **POS1**, las disminuciones de la viabilidad celular comprendidas entre un 75 % y un 90 % en comparación con el control se registran a las concentraciones de 0,5 µM a 100 µM.

Para la línea **L929**, las disminuciones de la viabilidad celular comprendidas entre un 87 % y un 99 % en comparación con el control se registran a las concentraciones de 0,5 µM a 100 µM. Se observó además que los compuestos **41**, **42** y **46** de acuerdo con la invención inducían una disminución de la viabilidad celular asociada a un efecto *in vivo* en dosis a las concentraciones 5 µM, 10 µM, 50 µM y 100 µM para la línea tumoral POS1, la única línea sometida a ensayo.

Las CI₅₀ están comprendidas entre 1 µM y 5 µM para todos los compuestos sometidos a ensayo.

Por lo tanto se demostró que los compuestos de acuerdo con la invención que tienen un enlace imino y un grupo R1 que representa un resto de compuesto anticancerígeno tienen una actividad biológica anticancerígena, lo que no es el caso de la molécula (III) de la solicitud de patentes WO 2009/083614 en la que se usa otro tipo de unión distinta al enlace imino, como se muestra en la figura 9.



molécula (III) de WO 2009/083614

• Estudio *in vivo*

- Efecto antitumoral del compuesto 3 de acuerdo con la invención

La molécula **3** se sometió a ensayo *in vivo* en un modelo de osteosarcoma en el que se llevó a cabo un trasplante de células tumorales murinas (POS-1) en las proximidades de las ti días del ratón de acuerdo con un protocolo descrito en Ory B. *et al.*, Cancer 2005, 104 (11), 2522-2529. El tumor se desarrolla aproximadamente 14 días después del trasplante y progresa rápidamente. Se puede encontrar en el origen de las metástasis pulmonares que aumentan la mortalidad de los animales. La molécula **3** a la concentración de 0,5 $\mu\text{mol/kg}$ reduce la progresión tumoral cuando el compuesto se administra después del establecimiento de los tumores *in vivo*.

10 - Uso del compuesto **50** de referencia para la formación de imágenes médicas mediante fluorescencia

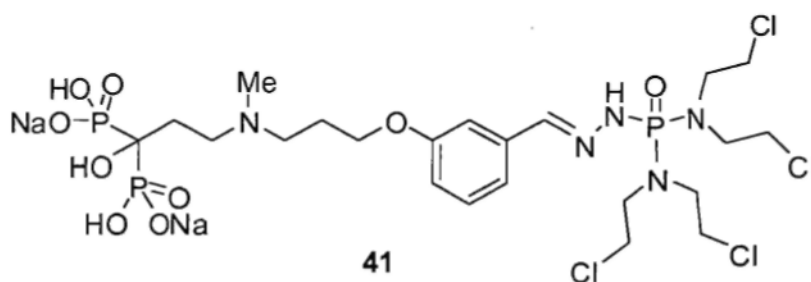
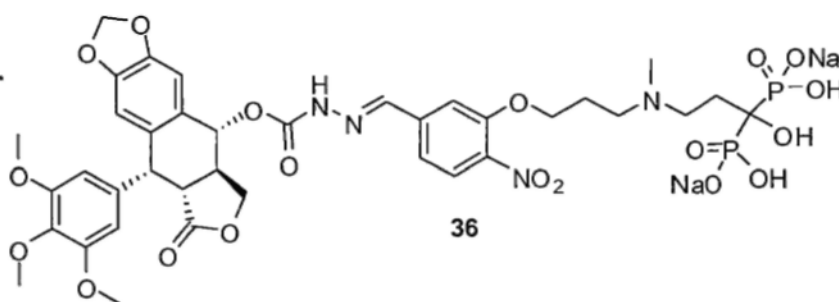
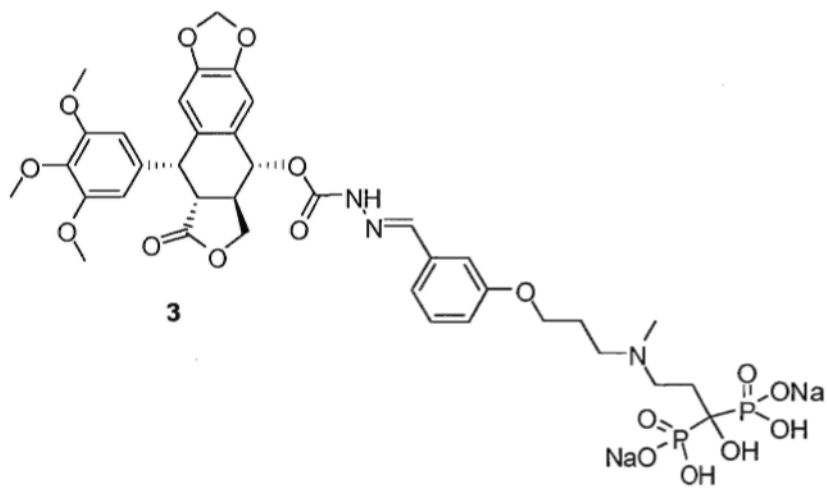
La molécula fluorescente **50** se sometió a ensayo para la formación de imágenes médicas mediante fluorescencia *in vivo* en ratones Swiss machos, con edades de 6 semanas. El principio fluorescente no vectorizado **49** se sometió a ensayo en las mismas condiciones, es decir 50 $\mu\text{mol/kg}$ inyectados (en forma de una solución en una solución acuosa de NaCl al 0,9 %) por vía intraperitoneal, con un tiempo de difusión de 120 min después de la inyección de las moléculas.

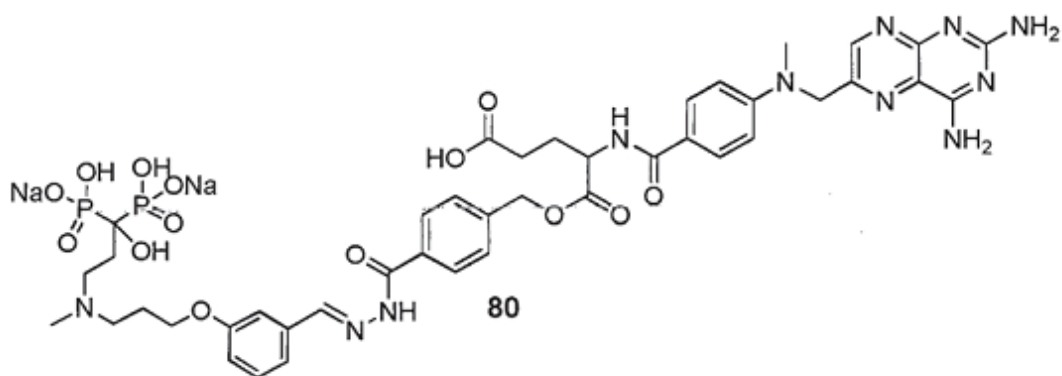
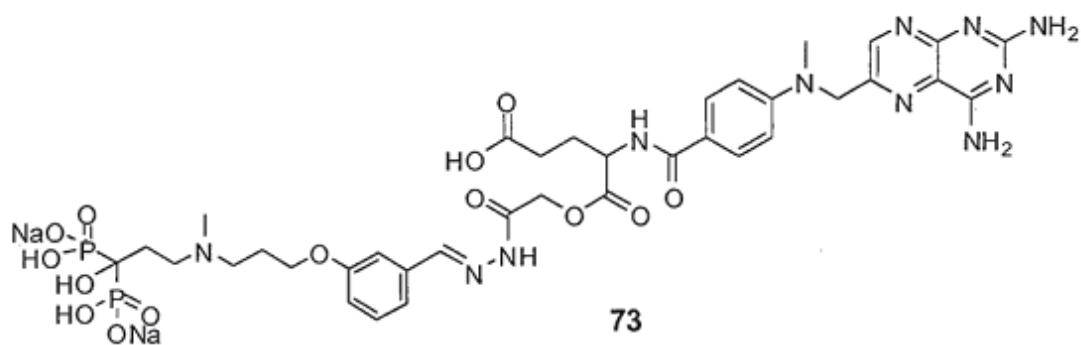
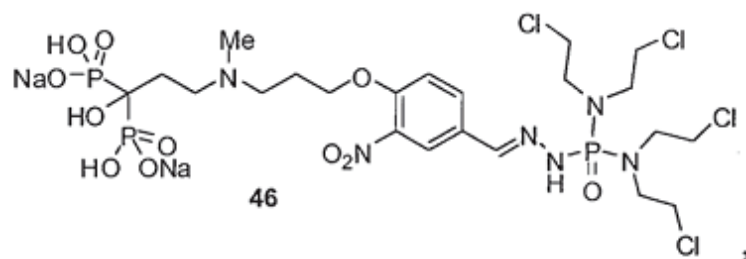
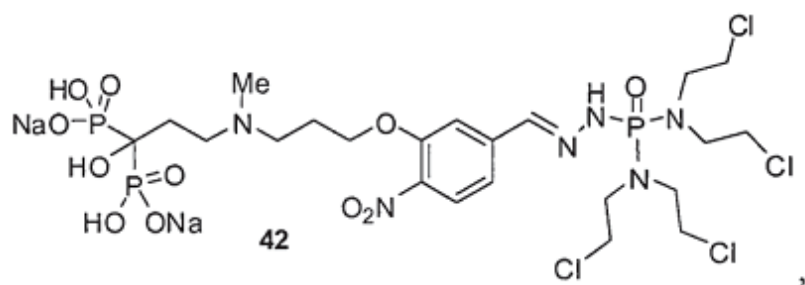
Los ratones también recibieron una inyección de vehículos solo (solución acuosa de NaCl al 0,9 %) para servir de control negativo.

Los resultados del ensayo se presentan en las figuras 2a y 2b. Parece claramente que el reparto de la fluorescencia para las moléculas **49** y **50** es diferente, la molécula vectorizada **50** proporcionando una localización de la fluorescencia menos difusa, situada más bien al nivel de los huesos.

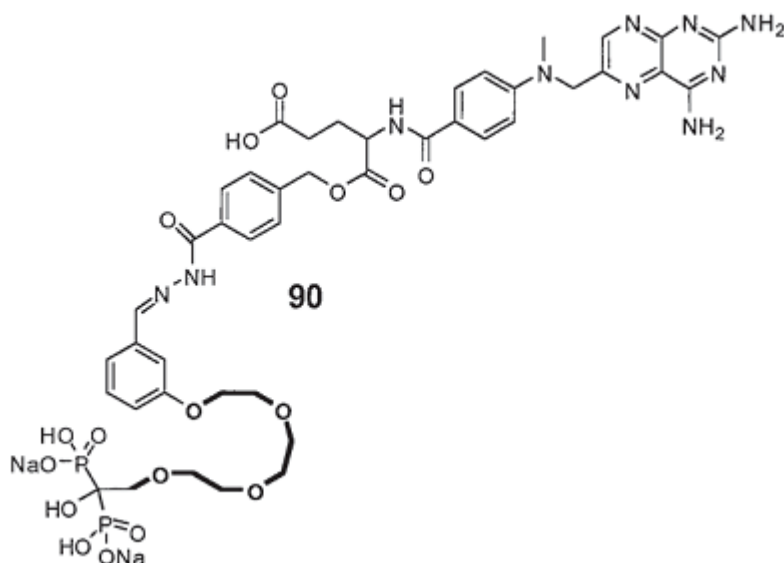
REIVINDICACIONES

1. Derivado de ácido hidroxibisfosónico bifuncional elegido entre:



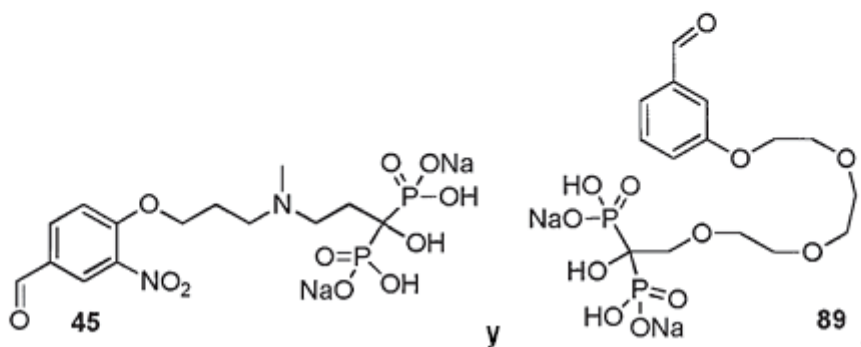
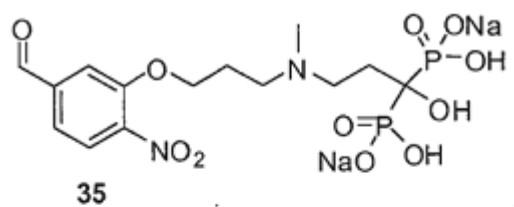
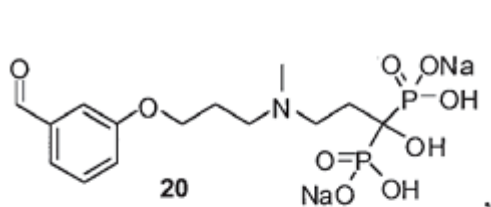


y



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 5 2. Derivado de ácido hidroxibisfosfónico bifuncional de acuerdo con la reivindicación 1 para su uso como medicamento, en particular para dirigirse al tejido óseo.
3. Derivado de ácido hidroxibisfosfónico bifuncional de acuerdo con la reivindicación 2, **caracterizado por que** el medicamento está destinado al tratamiento de una patología de remodelación ósea osteolítica u osteocondensante
- 10 elegida entre tumores óseos primitivos como un osteosarcoma, un condrosarcoma, un tumor de células gigantes o un sarcoma de Ewing; metástasis óseas y mieloma múltiple.
4. Composición farmacéutica que comprende al menos un derivado de ácido hidroxibisfosfónico bifuncional de acuerdo con la reivindicación 1 y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 15 5. Compuesto elegido entre:



20 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

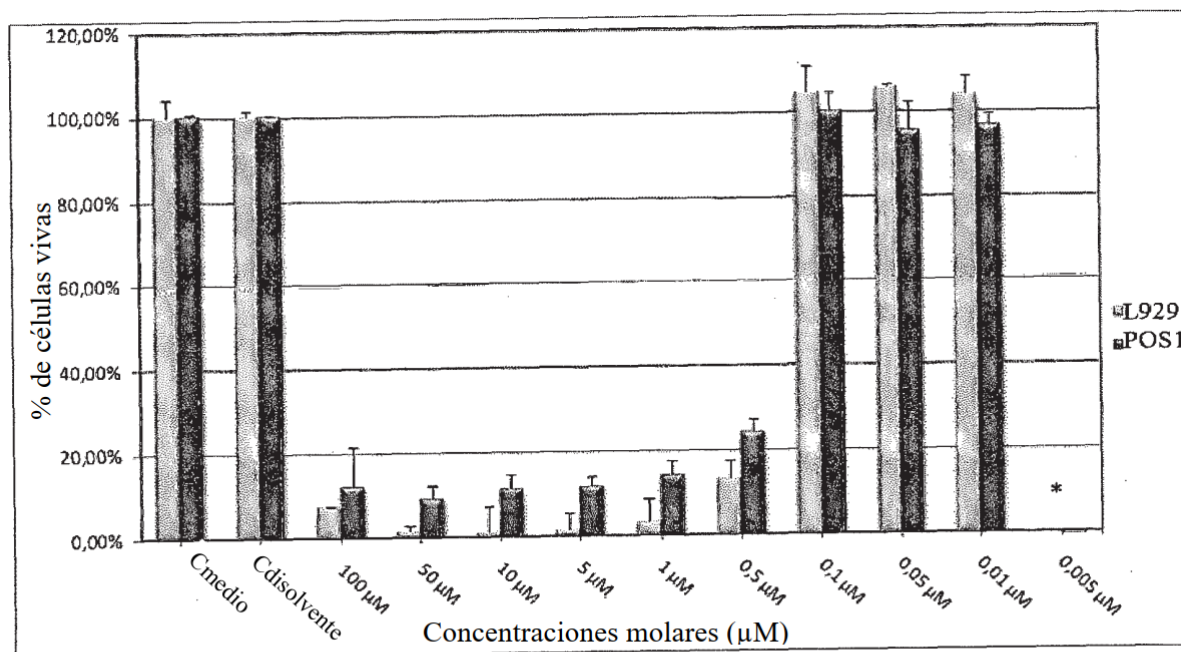


Figura 1

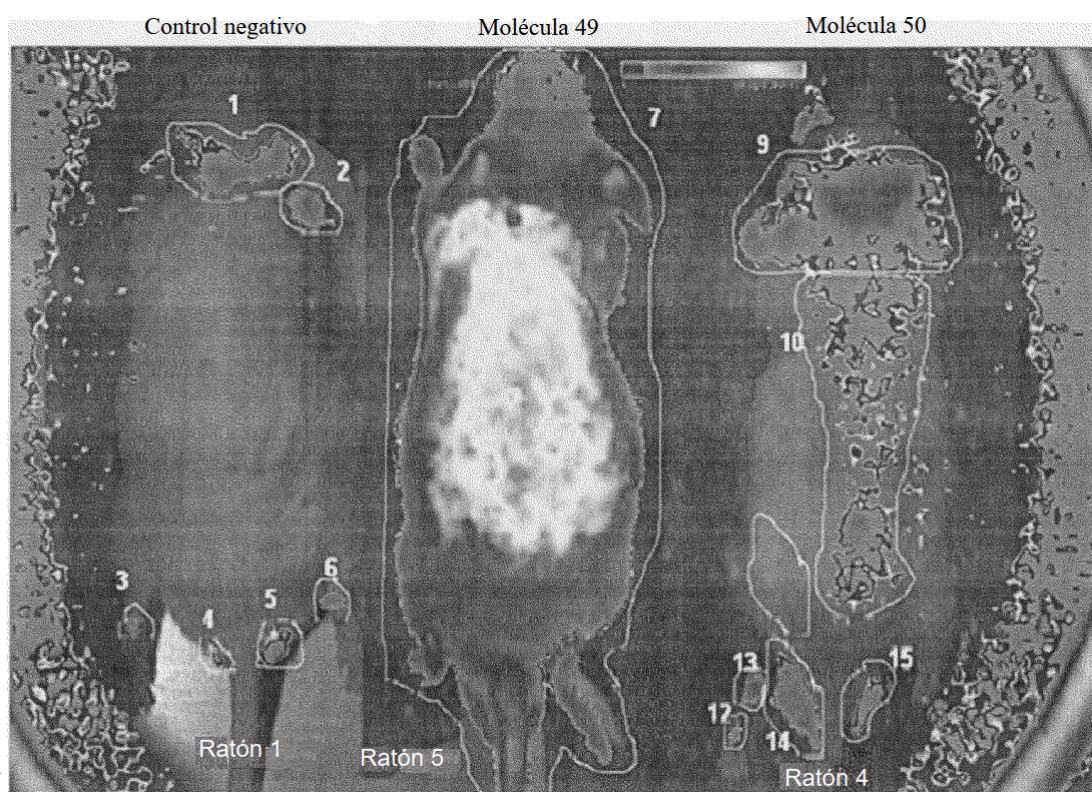


Figura 2a

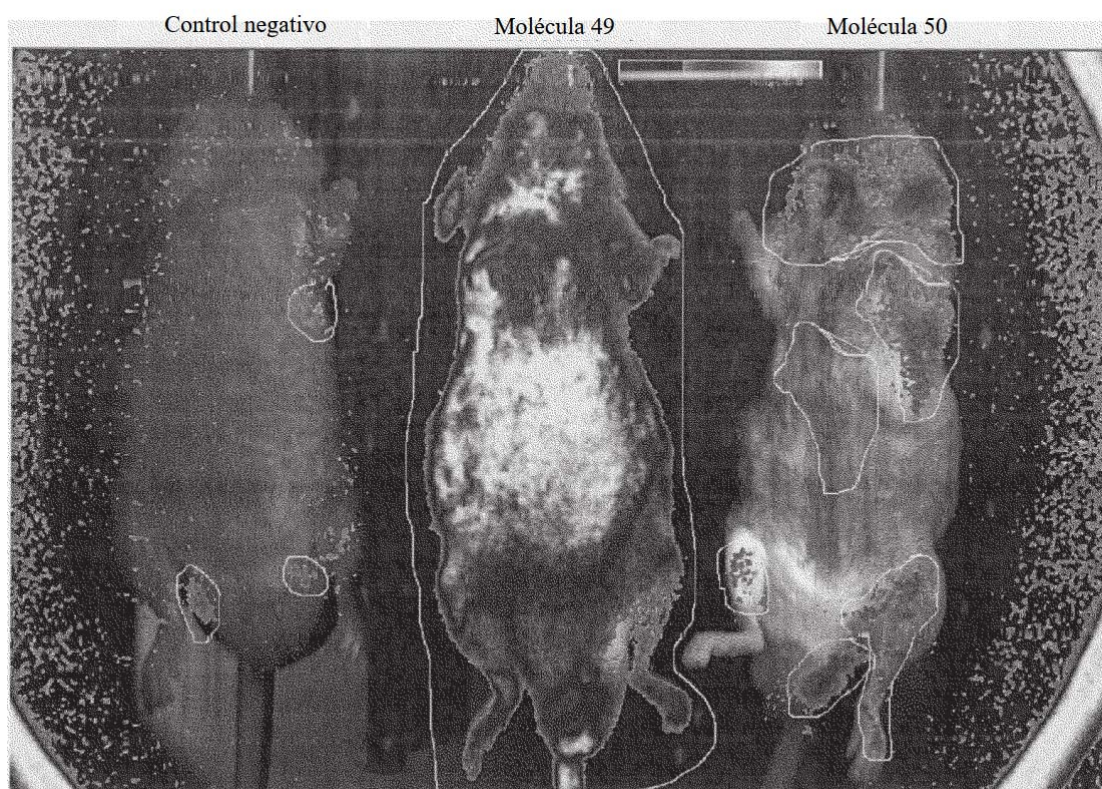


Figura 2b

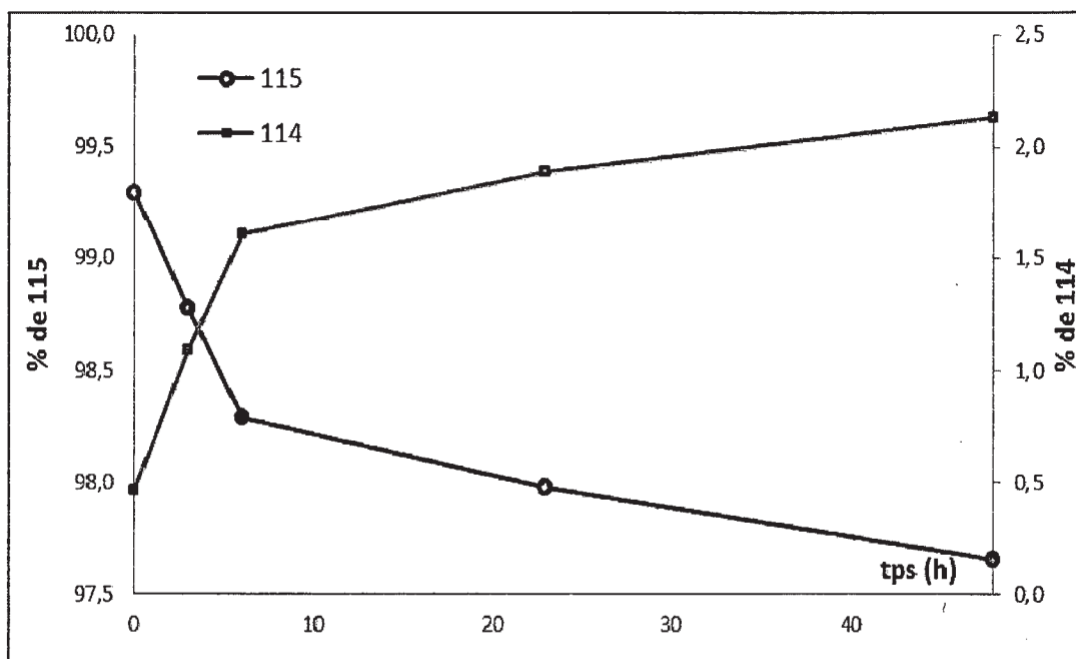


Figura 3

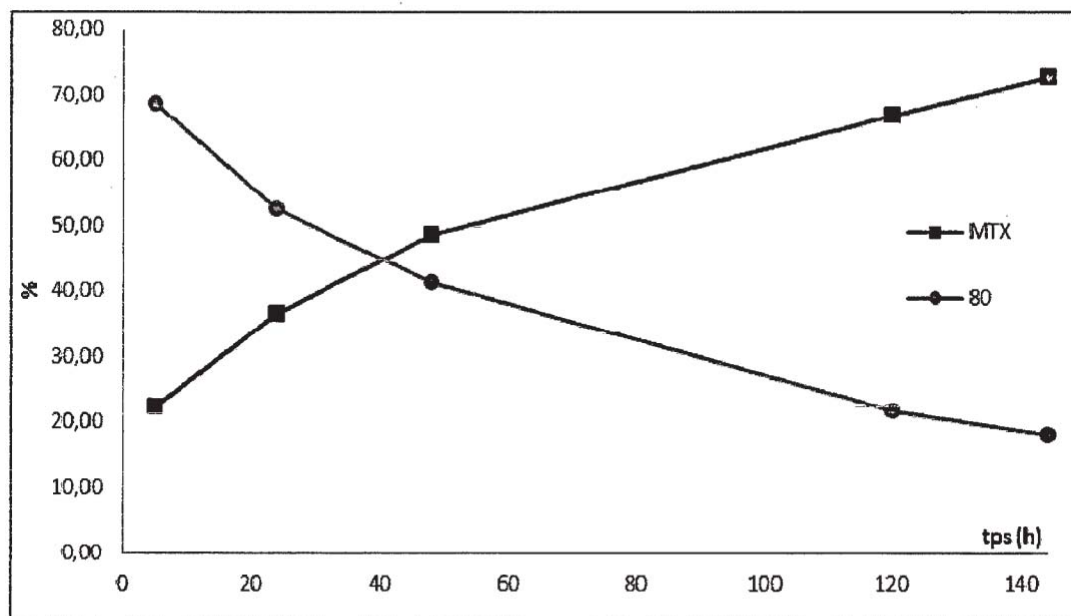


Figura 4

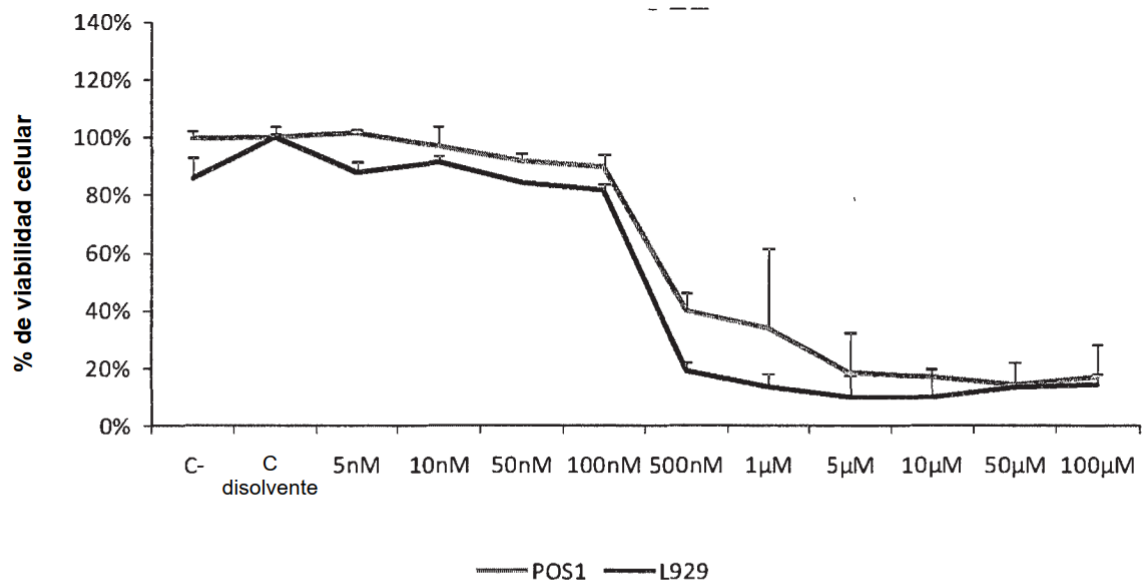


Figura 5

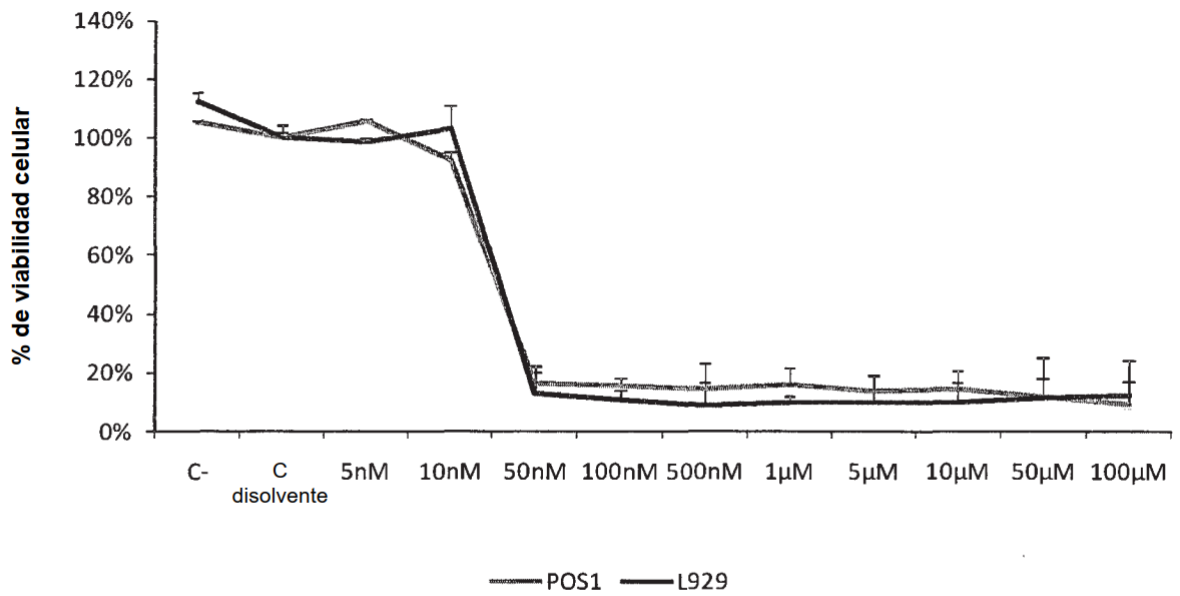


Figura 6

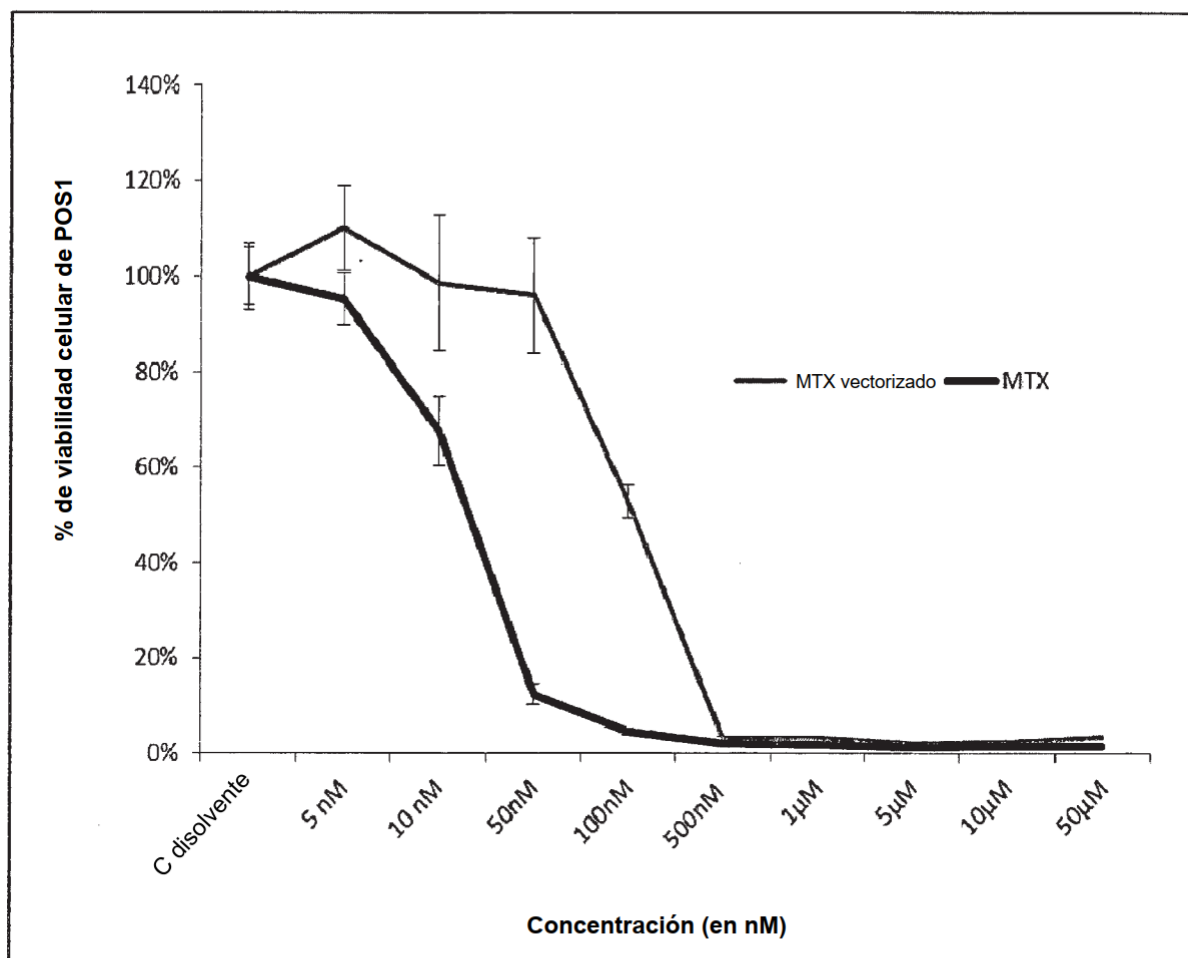


Figura 7

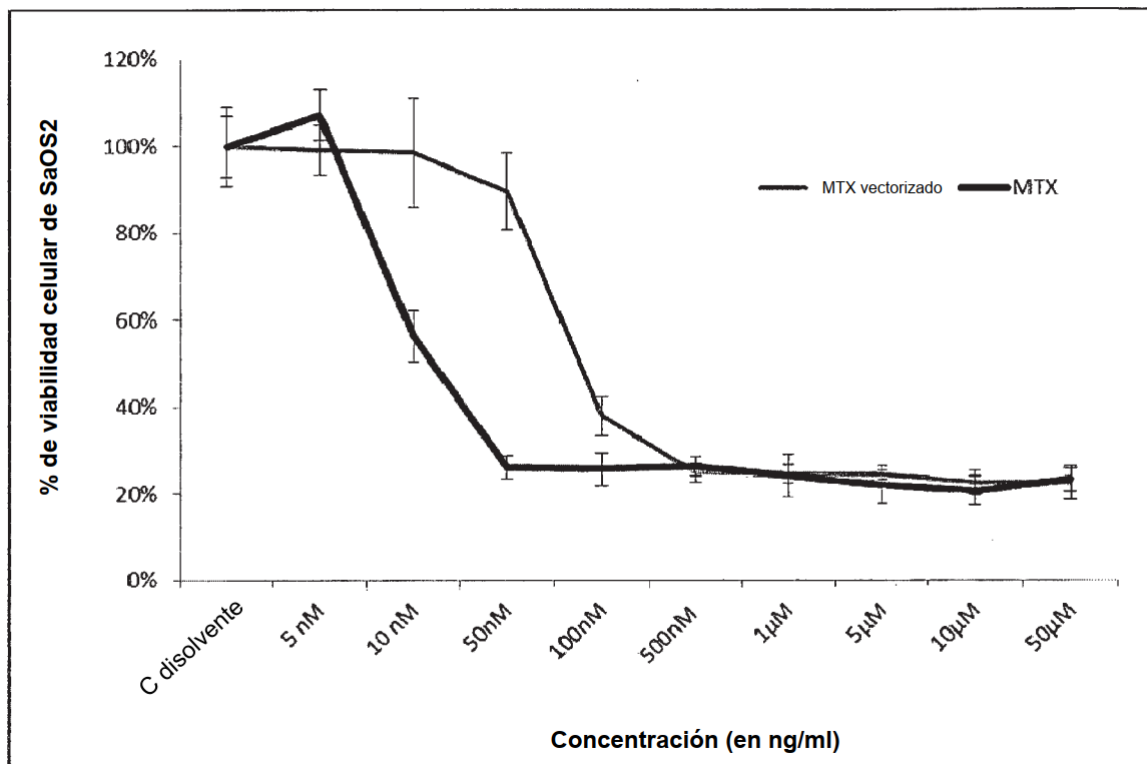


Figura 8

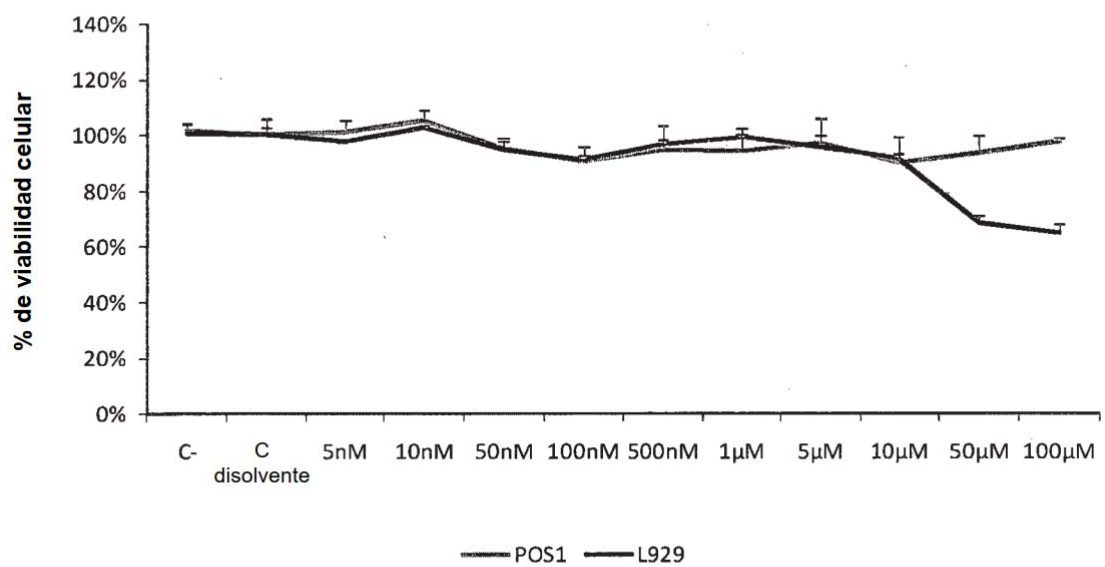


Figura 9