



MINISTERO DELLO SVILUPPO ECONOMICO
DIREZIONE GENERALE PER LA TUTELA DELLA PROPRIETÀ INDUSTRIALE
UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI

UIBM

DOMANDA NUMERO	101995900480232
Data Deposito	23/11/1995
Data Pubblicazione	23/05/1997

Sezione	Classe	Sottoclasse	Gruppo	Sottogruppo
A	61	K		

Titolo

GERANILGERANIL-DERIVATI, PROCEDIMENTO PER LA LORO PREPARAZIONE E RELATIVE COMPOSIZIONI FARMACEUTICHE

DESCRIZIONE dell'invenzione industriale a nome LABORATORI
BALDACCI S.p.A.

La presente invenzione riguarda ~~nuovi~~ geranilgeranil-derivati e loro sali
farmaceuticamente accettabili aventi attività inibitrice degli enzimi
protein:geranilgeranil transferasi delle cellule eucariote.

E' noto nella tecnica che le proteine al cui terminale carbossilico è presente
la sequenza aminoacidica CysAAX, cioè una molecola di cisteina legata a
due aminoacidi alifatici AA, legati tra loro, e a loro volta legati ad un
qualsiasi aminoacido X, vengono sottoposte ad una serie di modificazioni
post-traslazionali nelle cellule eucariote.

Queste modificazioni consistono nella formazione di un legame covalente tra
il residuo cisteinico della proteina ed un lipide isoprenoide, seguito dalla
proteolisi dei tre aminoacidi terminali AAX e dalla α -carbossi-metil
esterificazione della isoprenil-cisteina (Giannakouros T., Magee Al., *Lipid
modifications of proteins* (Schlesinger MJ, ed.), CRC Press, Boca Raton,
1993; 136-162). Il lipide isoprenoide può essere indistintamente il farnesile
(15 atomi di carbonio) o il geranilgeranile (20 atomi di carbonio) e
l'isoprenilazione è necessaria per l'acquisizione delle proprietà biologiche
della proteina stessa (Grünler J., Ericsson J., Dallner G., *Biochim. Biophys.
Acta*, 1994; 1212, 259-277). Un tipico esempio di proteina farnesilata è la
p21ras, mentre le proteine a basso peso molecolare della superfamiglia ras,
tra cui p21rho, p21rap1, p21rac e p21cdc42 sono geranilgeranilate.

L'enzimologia dell'isoprenilazione delle proteine è stata oggetto di intensa
ricerca e sono così stati caratterizzati (Grünler J., Ericsson J., Dallner G.,

23 NOV. 1995

MI 95 A 2431

Ca

Biochim. Biophys. Acta, 1994; 1212, 259-277) i seguenti quattro enzimi che catalizzano le tappe più importanti della via biochimica che porta alla formazione dei composti isoprenoidi:

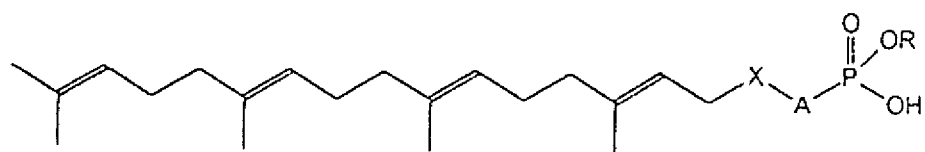
- la 3-idrossi-3-metilglutaril coenzima A reduttasi;
- la protein:farnesil transferasi;
- la protein:geranilgeranil transferasi tipo I;
- la protein:geranilgeranil transferasi tipo II.

La 3-idrossi-3-metilglutaril coenzima A reduttasi è l'enzima responsabile della sintesi dell'acido mevalonico dal quale derivano il farnesile-pirofosfato (farnesile-PP) ed il geranilgeranile-pirofosfato (geranilgeranile-PP), cioè i due isoprenoidi utilizzati per l'isoprenilazione delle proteine.

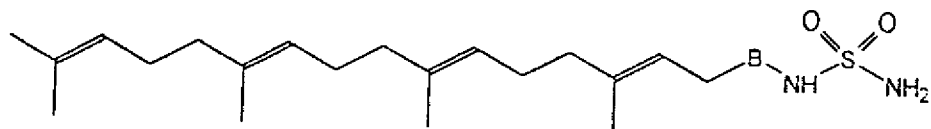
La protein:farnesil transferasi e le protein:geranilgeranil transferasi (tipo I e II) catalizzano invece, rispettivamente, il trasferimento del gruppo farnesile e geranilgeranile alle proteine.

Recentemente è stato dimostrato il ruolo essenziale delle proteine geranilgeranilate, tra le quali proprio *p21rho*, *rap1*, *rac* e *cdc42*, nella proliferazione cellulare delle cellule eucariote, dove controllano funzioni essenziali tra le quali l'organizzazione dell'actina del citoscheletro e delle placche di adesione intercellulari (Olson M.F., Ashworth A., Hall A., *Science* 1995; 269, 1270-1272). Tale scoperta è di enorme importanza per quello che riguarda le possibili implicazioni nella terapia di patologie caratterizzate da eccessiva proliferazione cellulare.

Oggetto della presente invenzione sono nuovi composti aventi formula generale:



I



II

dove:

X = ONH, ONHCO, OCH₂CO, OCH₂P(O)OH, CH₂P(O)OH, NHCO,
NCH₃CO, OSO₂, NHSO₂;

A = R'CR'', CHR'''CH₂, NH quando X=OSO₂, NHSO₂;

B = OCO, ONHCO, NHCO, NCH₃CO;

R = H, CH₃, CH₂CH₃;

R' = H, CH₃, CH₂CH₃;

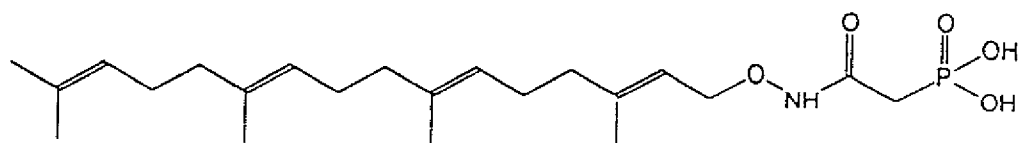
R'' = H, CH₃, CH₂CH₃;

R''' = H, COOH;

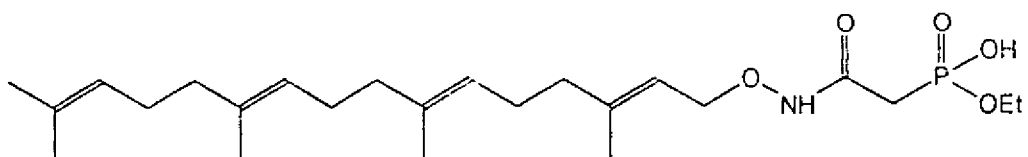
e loro sali farmaceuticamente accettabili, con acidi o basi, organici ed inorganici aventi azione inibitrice degli enzimi protein:geranilgeranil transferasi, sia di tipo I che di tipo II, delle cellule eucariote.

Fanno parte della presente invenzione anche ed in specie i composti aventi la seguente struttura:

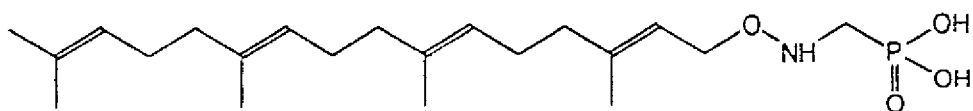
1)



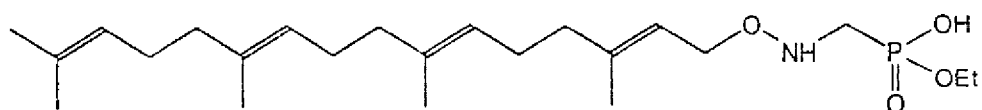
2)



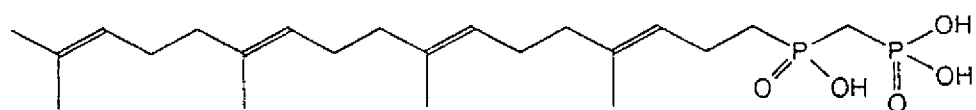
3)



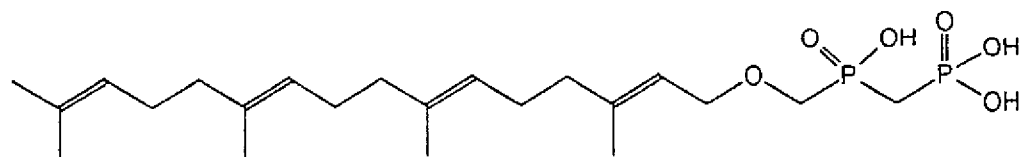
4)



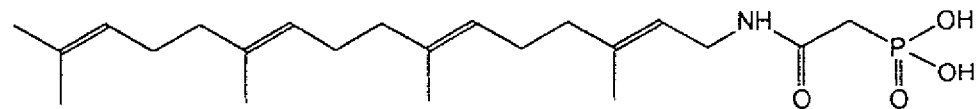
5)



6)

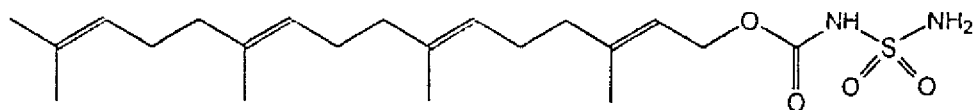


7)

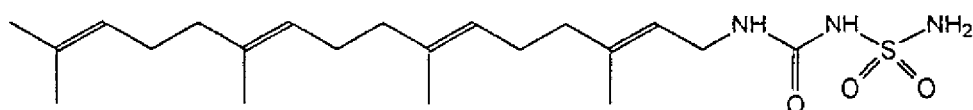


a

8)



9)



E' stato infatti sorprendentemente trovato che i composti oggetto della presente invenzione possono impedire la geranylgeranilazione post-traslazionale e di conseguenza la funzione biologica di proteine cellulari che svolgono funzioni chiave nel meccanismo di replicazione cellulare. Tali composti possono pertanto risultare utili nel trattamento di patologie caratterizzate da eccessiva proliferazione cellulare, tra cui neoplasie benigne e maligne, malattie vascolari e renali su base degenerativo-proliferativa, come per esempio aterosclerosi o glomerulonefriti.

La capacità delle sostanze descritte nella presente invenzione, di inibire l'attività enzimatica delle protein:geranylgeranil-transferasi e con essa la geranylgeranilazione delle proteine, è stata valutata per mezzo di un saggio *in vitro* su di una linea cellulare umana di neoplasia maligna, trattata con i seguenti geranylgeranil-derivati:

- sale dipotassico dell'acido {2-osso-2-[(3,7,11,15-tetrametil-2,6,10,14-esadecatetraenil) ossiammino] etil} fosfonico (indicato nelle figure 1 e 2 e in tabella 1 con la sigla N-4), la cui preparazione è descritta nell'esempio 1;

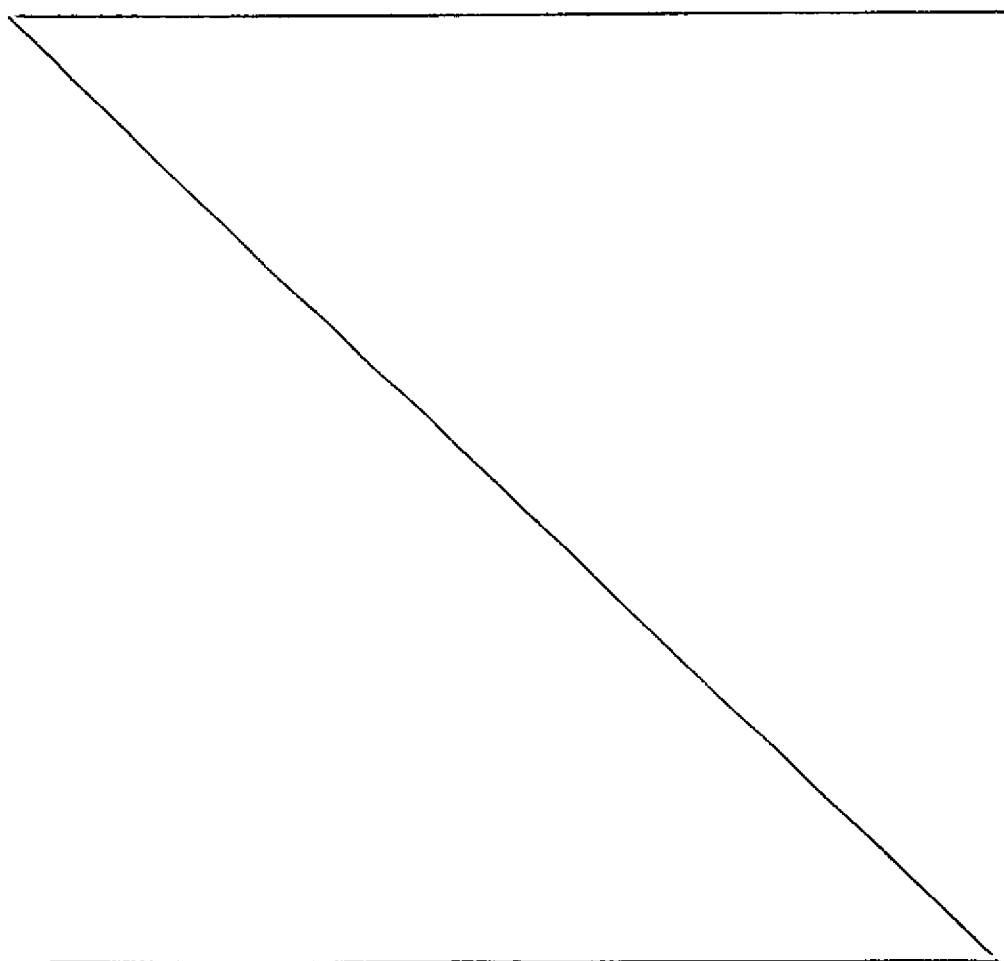
- sale monosodico del monoetil-estere dell'acido {2-osso-2-[(3, 7,11,15-tetrametil-2,6,10,14-esadecatetraenil)ossiammino]etil}fosfonico (indicato nelle figure 1 e 2 con la sigla N-5), la cui preparazione è descritta nell'esempio 2;
- O-[(3,7,11,15-tetrametil)-2,6,10,14-esadecatetraenil]-N-(amminosulfonil) uretano (indicato nelle figure 1 e 2 e in tabella 1 con la sigla M121), la cui preparazione è descritta nell'esempio 3.

Le cellule sono state trattate con dosi crescenti dei geranilgeranil-derivati N4, N5 e M121 (1-75 μ M) e dopo 24 ore sono state raccolte e solubilizzate in soluzione di lisi contenente detergenti non ionici. Le frazioni citoplasmatica e citomembranaria sono state separate e analizzate per mezzo di elettroforesi su gel di acrilammide e successivamente trasferite su membrana di nitrocellulosa.

E' stata successivamente evidenziata la presenza della proteina geranilgeranilata p21rap1 mediante un anticorpo specifico policlonale, seguito da rivelazione chemiluminescente mediante un anticorpo secondario legato a fosfatasi alcalina. La presenza della proteina in esame è dimostrata dalla comparsa di una banda nel film radiografico. L'inibizione della geranilgeranilazione della p21rap1 ottenuta mediante il trattamento con i composti oggetto della presente invenzione, è stata dimostrata dall'incremento progressivo di una banda con mobilità elettroforetica inferiore a quella della proteina isoprenilata, indicante la presenza della proteina immatura non isoprenilata. Alla concentrazione massima utilizzata (75 μ M), la quantità della proteina non isoprenilata era pari a quella isoprenilata.

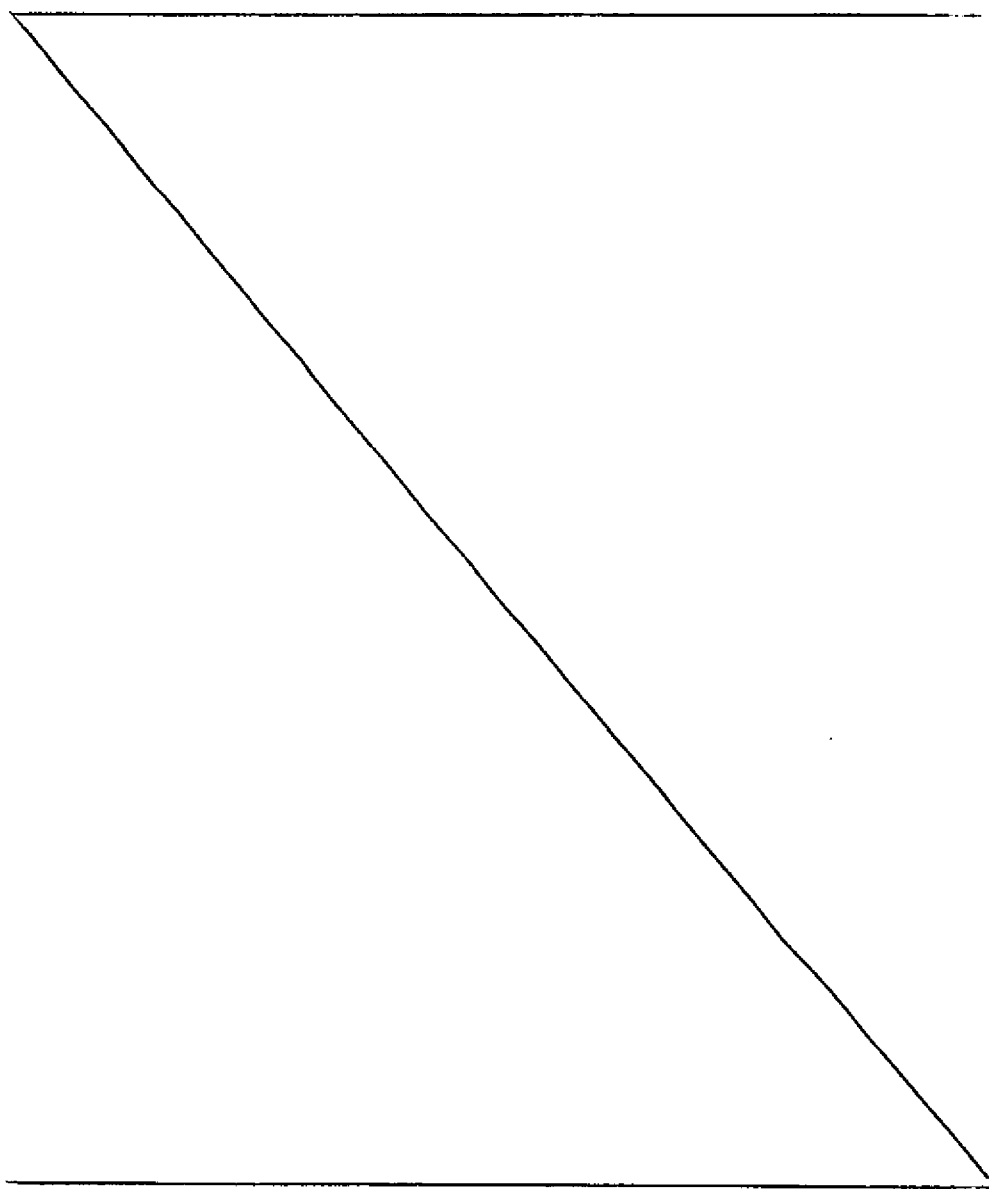
La rilevanza di tale effetto sulla proliferazione cellulare è stata poi valutata mediante lo studio della citotossicità dei composti sopracitati sulla linea di carcinoma prostatico umano PC-3.

I risultati di questo studio sono riportati in figura 1, dove si può vedere come un aumento della concentrazione dei geranilgeranil-derivati determini una costante diminuzione della sopravvivenza cellulare, corrispondente ad un aumento della citotossicità degli stessi sulla linea cellulare PC-3.



A conferma di quanto sopra descritto, è possibile osservare in figura 2 che i

geranilgeranil-derivati N4, N5 e M121, inducono anche morte per apoptosi nella linea cellulare PC-3, in confronto alle cellule di controllo C, non trattate.



I dati si riferiscono all'apoptosi valutata mediante kit "ELISA" con lettura fotometrica del prodotto di reazione.

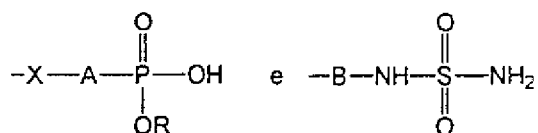
E' stata inoltre valutata la citotossicità dei geranilgeranil-derivati N4 e M121 su cellule umane non tumorali MRC-5 di origine fibroblastica; in tabella 1 sono riportati i relativi valori di inibizione del 50% della crescita (IC_{50}), delle linee cellulari MRC-5 e PC-3 ed i relativi indici di sensibilità.

Dai dati riportati in tabella si può evidenziare una buona selettività di azione dei prodotti, in quanto le cellule tumorali sono più sensibili di quelle normali all'effetto citotossico dei geranilgeranil derivati. Questo comportamento non è spiegabile sulla base della differente rapidità di replicazione cellulare tra le cellule MRC-5 e PC-3, in quanto i fibroblasti MRC-5 sono cellule in attiva mitosi.

Tabella 1

Prodotto	Linea cellulare	IC_{50}	Indice di sensibilità
N4	MRC-5	54.6 μ M	4.2
	PC-3	12.9 μ M	
M121	MRC-5	256.3 μ M	6
	PC-3	42.2 μ M	

I composti oggetto della presente invenzione possono essere preparati a partire dal geranilgeraniolo mediante la sostituzione del gruppo ossidrilico con i gruppi più genericamente indicati, nelle formule I e II, come:

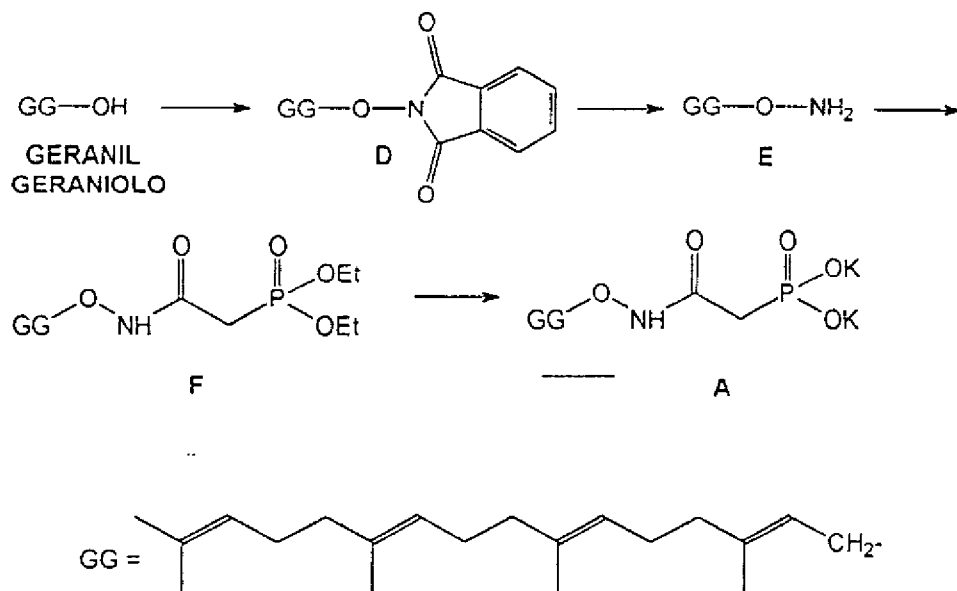


Esempio 1

CC(=C)CC/C=C\CC/C=C\CC/C=C\CCOP(=O)(O)C(=O)N

A

SCHEMA 1



Una soluzione di geranilgeraniolo (2.0 g, 6.88 mmoli) in THF anidro

(60 ml) è stata addizionata di N-idrossiftalimmide (1.12 g, 6.88 mmoli), trifenilfosfina (1.81 g, 6.88 mmoli) e dietilazadicarbossilato (1.19 ml, 7.57 mmoli). La miscela risultante è stata tenuta sotto agitazione a temperatura ambiente per 18 ore ed è stata quindi ulteriormente addizionata di trifenilfosfina (0.905 g, 3.44 mmoli) e di dietilazadicarbossilato (0.595 ml, 3.78 mmoli). Dopo 24 ore di agitazione a temperatura ambiente e successiva rimozione del solvente a pressione ridotta, il residuo grezzo risultante è stato cromatografato su colonna di gel di silice (Macherey-Nagel Silica Gel 60, Art. n. 81538), eluendo con una miscela di cloruro di metilene/esano in rapporto di 6:4, ed ha fornito l'intermedio D, praticamente puro, sotto forma di un solido bianco (2.63 g, resa dell'87.7%).

$^1\text{H-NMR}$ (80 MHz, CDCl_3): δ 1.58 (s, 9H, $3\times\text{CH}_3$), 1.67 (s, 3H, CH_3), 1.71 (s, 3H, CH_3), 2.03 (m, 12H, $6\times\text{CH}_2$), 4.71 (d, 2H, $J=7.2$, CH_2), 5.07 (banda slargata, 3H, $3\times\text{CH}$), 5.52 (t, 1H, $J=7.2$, CH), 7.73 (m, 4H, C_6H_4).

b) Sintesi dell'intermedio E.

Una soluzione di D (2.63 g, 6.04 mmoli) in etanolo assoluto (130 ml) è stata addizionata di idrazina monoidrata (0.44 ml, 9.06 mmoli) e la miscela risultante è stata lasciata sotto agitazione a temperatura ambiente per 18 ore. Dopo filtrazione di un precipitato bianco formatosi, la soluzione alcolica risultante è stata evaporata a pressione ridotta per fornire un residuo oleoso grezzo che, dopo purificazione mediante cromatografia su colonna di gel di silice in fase inversa (Macherey-Nagel Polygosil[®] 60-4063 C_{18}), eluendo con una miscela di acetonitrile/acqua in rapporto di 7:1, ha fornito l'intermedio E puro, sotto forma di olio (10.7 g, resa del 57%).

$^1\text{H-NMR}$ (80 MHz, CDCl_3): δ 1.60 (s, 9H, $3\times\text{CH}_3$), 1.69 (s, 6H, $2\times\text{CH}_3$),

2.04 (m, 12H, 6xCH₂), 4.17 (d, 2H, J=7.2, CH₂), 5.08 (banda slargata, 3H, 3xCH), 5.29 (t, 1H, J=7.2, CH).

c) Sintesi dell'intermedio F.

Una soluzione del composto E (0.199 g, 0.65 mmoli) in tetraidrofurano anidro (10 ml) è stata addizionata di acido dietilfosfonacetico (0.139 g, 0.71 mmoli, ottenuto secondo la metodologia riportata in letteratura (M.P. Cooke, K.B. Bicunas, *Synthesis*, 283, 1981), di 1-idrossibenzotriazolo (0.131 g, 0.98 mmoli) ed infine di 1-(3-dimetilamminopropil)-3-etilcarbodiimmide cloridrato (0.150 g, 0.78 mmoli). La miscela risultante è stata lasciata sotto agitazione a temperatura ambiente per 8 ore. Dopo rimozione del solvente a pressione ridotta, il residuo grezzo così ottenuto è stato purificato mediante cromatografia su colonna di gel di silice (Macherey-Nagel Silica Gel 60, Art. n. 81538), eluendo con una miscela di acetato di etile/esano in rapporto di 1:1 per fornire l'intermedio F, puro, sotto forma di olio (0.208 g, 66%).

¹H-NMR (80 MHz, CDCl₃): δ 1.33 (t, 6H, J=7.2, 2xCH₃CH₂), 1.60 (s, 9H, 3xCH₃), 1.67 (s, 3H, CH₃), 1.71 (s, 3H, CH₃), 2.04 (m, 12H, 6xCH₂), 2.81 (d, 2H, J=20, CH₂P), 4.13 (q, 4H, J=7.2, 2xCH₃CH₂), 4.41 (d, 2H, J=7.2, CH₂), 5.07 (banda slargata, 3H, 3xCH), 5.38 (t, 1H, J=7.2, CH).

d) Sintesi di A.

Una soluzione dell'intermedio F (0.290 g, 0.6 mmoli) in cloruro di metilene anidro (6 ml) è stata addizionata di bromotrimetilsilano (0.322 ml, 3 mmoli) e di 2,4,6-collidina (0.158 ml, 1.2 mmoli). La miscela risultante, dopo essere stata lasciata sotto agitazione per 18 ore a temperatura ambiente, è stata poi evaporata a pressione ridotta; il residuo grezzo è stato quindi

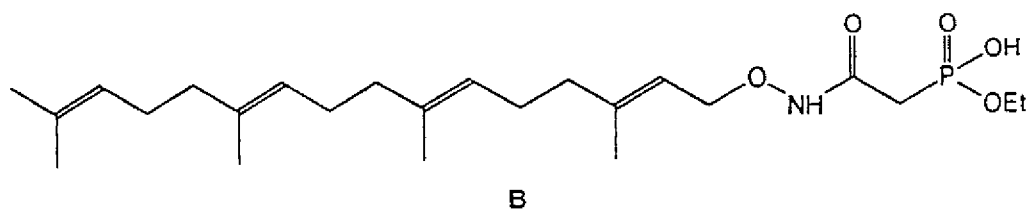
u

addizionato di una soluzione acquosa di idrossido di potassio (KOH: 0.085 g, 1.52 mmoli; H₂O: 1.7 ml) e la miscela risultante è stata tenuta sotto agitazione a temperatura ambiente per 3 ore. Dopo rimozione dell'acqua a pressione ridotta, il residuo grezzo così ottenuto è stato cromatografato su colonna di gel di silice in fase inversa (Macherey-Nagel Polygosil® 60-4063 C₁₈), eluendo con una miscela di metanolo/acqua in rapporto di 2.5:3. Le opportune frazioni sono state quindi riunite, concentrate a pressione ridotta e liofilizzate per fornire A, puro, sotto forma di sale dipotassico (0.125 g, 41%; solido bianco, molto igroscopico).

¹H-NMR (80 MHz, D₂O): δ 1.56 (s, 9H, 3xCH₃), 1.62 (s, 3H, CH₃), 1.72 (s, 3H, CH₃), 2.02 (m, 12H, 6xCH₂), 2.48 (d, 2H, J=20, CH₂P), 4.40 (d, 2H, J=7.2, CH₂), 5.07 (banda slargata, 3H, 3xCH), 5.40 (t, 1H, J=7.2, CH).

Esempio 2

Sintesi del sale monosodico del monoetil-estere dell'acido {2-osso-2-[(3,7,11,15-tetrametil-2,6,10,14-esadecatetraenil)ossiammino]etil} fosfonico



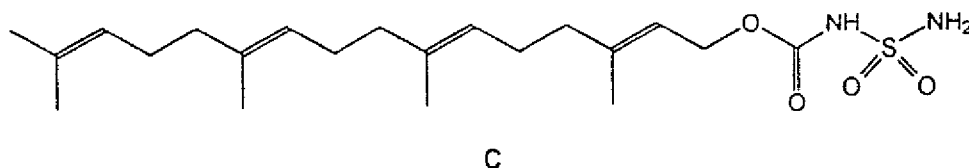
Una soluzione dell'intermedio F (vedi preparazione di A) (0.193 g, 0.4 mmoli) in diossano (4 ml) è stata addizionata di una soluzione di idrossido di sodio 1N (1.6 ml) e la miscela risultante è stata lasciata sotto agitazione a 40° C per 4 ore. La miscela è stata quindi ulteriormente addizionata di una soluzione acquosa di idrossido di sodio 1N (2 ml) e quindi lasciata sotto

agitazione a 40° C per altre 12 ore. Dopo rimozione del solvente a pressione ridotta, il residuo grezzo è stato cromatografato su colonna di gel di silice in fase inversa (Macherey-Nagel Polygosil[®] 60-4063 C₁₈), eluendo con una miscela di metanolo/acqua in rapporto di 3:2. Le opportune frazioni sono state riunite, concentrate a pressione ridotta e liofilizzate per fornire **B**, puro, sotto forma di sale monosodico (solido bianco altamente igroscopico) (0.137 g, 72%).

¹H-NMR (80 MHz, CD₃OD): δ 1.24 (t, 3H, J=7.2, CH₃CH₂); 1.59 (s, 9H, 3xCH₃); 1.66 (s, 3H, CH₃); 1.69 (s, 3H, CH₃); 2.03 (m, 12H, 6xCH₂); 2.19 (d, 2H, J=20, CH₂P); 3.93 (q, 4H, J=7.2, CH₃CH₂); 4.34 (d, 2H, J=7.2, CH₂); 5.08 (banda slargata, 3H, 3xCH); 5.42 (t, 1H, J=7.2, CH).

Esempio 3

Sintesi dell'O-[(3,7,11,15-tetrametil)-2,6,10,14-esadecatetraenil]-N-(amminosulfonil)uretano.



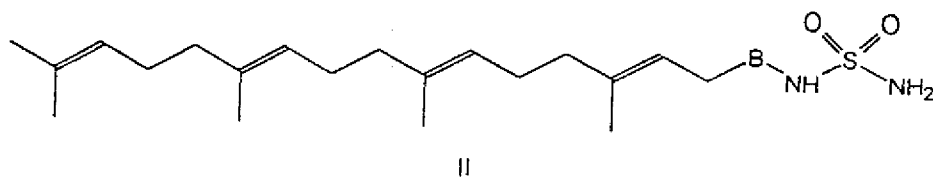
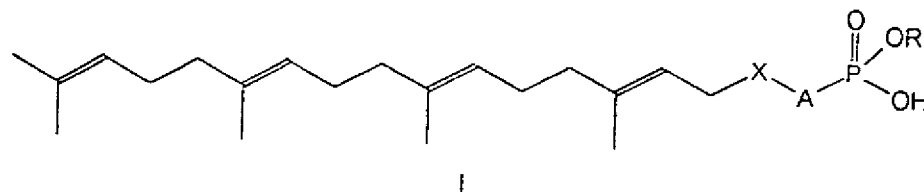
Una soluzione di geranil-geraniolo (0.5 g, 1.72 mmoli) in acetonitrile anidro (15 ml), posta a -20° C sotto atmosfera di azoto, è stata addizionata di clorosulfonilisocianato (0.15 ml, 1.72 mmoli) e la miscela risultante è stata lasciata sotto agitazione a -20° C per 4 ore. La miscela è stata quindi addizionata goccia a goccia, sotto agitazione a -20° C, di una soluzione satura di ammoniaca in acetonitrile (7 ml) e lasciata quindi sotto agitazione

a -20°C per 3 ore. Dopo rimozione del solvente a pressione ridotta, il residuo grezzo ottenuto è stato quindi cromatografato su colonna di gel di silice in fase inversa (Macherey-Nagel Polygosil[®] 60-4063 C_{18}), eluendo con una miscela di acetonitrile/acqua in rapporto di 6:4. Le opportune frazioni sono state poi riunite, concentrate a pressione ridotta, e liofilizzate per fornire il composto **C** puro, sotto forma di un solido bianco altamente igroscopico (0.4 g, 56%).

$^1\text{H-NMR}$ (80 MHz, CDCl_3): δ 1.60 (s, 9H, $3\times\text{CH}_3$); 1.68 (s, 3H, CH_3); 1.71 (s, 3H, CH_3); 2.03 (m, 12H, $6\times\text{CH}_2$); 4.30 (banda slargata, 3H, D_2O scambiabile, $\text{NH}+\text{NH}_2$); 4.68 (d, 2H, $J=7.2$, CH_2); 5.10 (banda slargata, 3H, $3\times\text{CH}$); 5.38 (t, 1H, $J=7.2$, CH).

Rivendicazioni

1) Composti di formula:



dove:

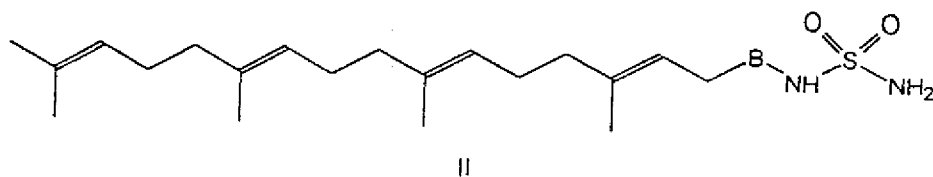
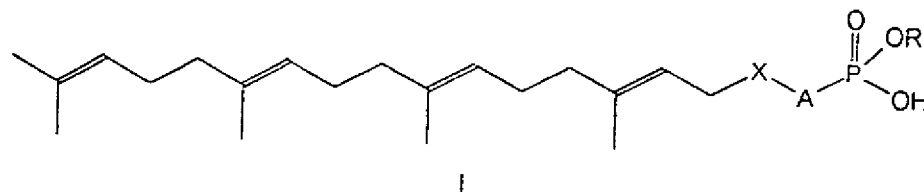
X = ONH , ONHCO , OCH_2CO , $\text{OCH}_2\text{P}(\text{O})\text{OH}$, $\text{CH}_2\text{P}(\text{O})\text{OH}$, NHCO ,
 NCH_3CO , OSO_2 , NHSO_2 ;

a -20°C per 3 ore. Dopo rimozione del solvente a pressione ridotta, il residuo grezzo ottenuto è stato quindi cromatografato su colonna di gel di silice in fase inversa (Macherey-Nagel Polygosil[®] 60-4063 C_{18}), eluendo con una miscela di acetonitrile/acqua in rapporto di 6:4. Le opportune frazioni sono state poi riunite, concentrate a pressione ridotta, e liofilizzate per fornire il composto **C** puro, sotto forma di un solido bianco altamente igroscopico (0.4 g, 56%).

$^1\text{H-NMR}$ (80 MHz, CDCl_3): δ 1.60 (s, 9H, $3\times\text{CH}_3$); 1.68 (s, 3H, CH_3); 1.71 (s, 3H, CH_3); 2.03 (m, 12H, $6\times\text{CH}_2$); 4.30 (banda slargata, 3H, D_2O scambiabile, $\text{NH}+\text{NH}_2$); 4.68 (d, 2H, $J=7.2$, CH_2); 5.10 (banda slargata, 3H, $3\times\text{CH}$); 5.38 (t, 1H, $J=7.2$, CH).

Rivendicazioni

1) Composti di formula:



dove:

X = ONH , ONHCO , OCH_2CO , $\text{OCH}_2\text{P}(\text{O})\text{OH}$, $\text{CH}_2\text{P}(\text{O})\text{OH}$, NHCO ,
 NCH_3CO , OSO_2 , NHSO_2 ;

A = $R'CR''$, $CHR'''CH_2$, NH quando $X=OSO_2$, $NHSO_2$;

B = OCO, ONHCO, NHCO, NCH_3CO ;

R = H, CH_3 , CH_2CH_3 ;

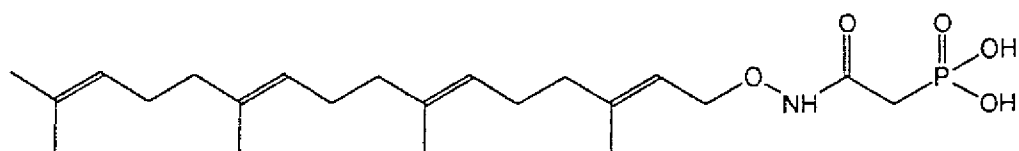
R' = H, CH_3 , CH_2CH_3 ;

R'' = H, CH_3 , CH_2CH_3 ;

R''' = H, COOH;

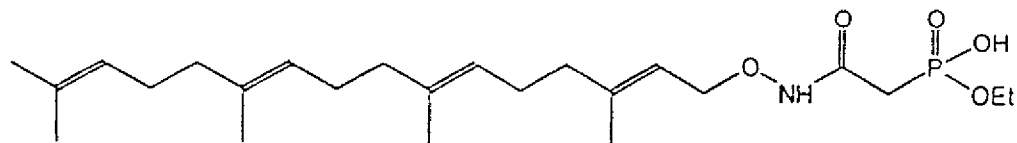
e loro sali farmaceuticamente accettabili, con acidi o basi, organici ed inorganici.

2) Composto di formula:



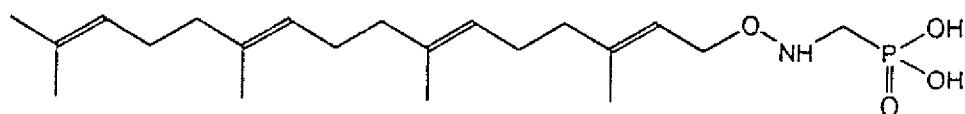
e suoi sali farmaceuticamente accettabili, con acidi o basi, organici ed inorganici.

3) Composto di formula:



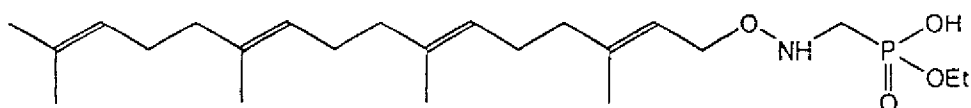
e suoi sali farmaceuticamente accettabili, con acidi o basi, organici ed inorganici.

4) Composto di formula:



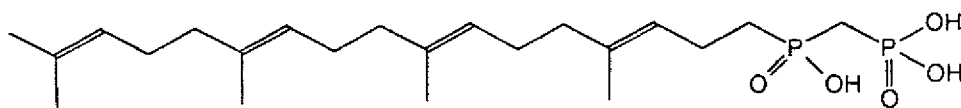
e suoi sali farmaceuticamente accettabili, con acidi o basi, organici ed inorganici.

5) Composto di formula:



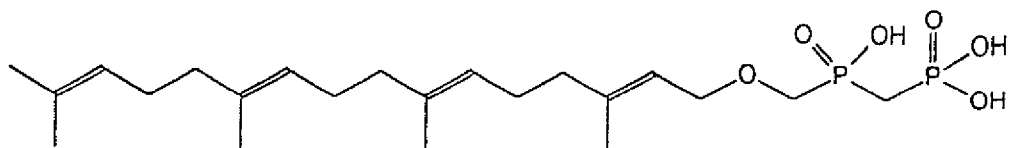
e suoi sali farmaceuticamente accettabili, con acidi o basi, organici ed inorganici.

6) Composto di formula:



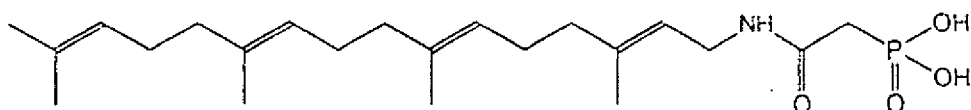
e suoi sali farmaceuticamente accettabili, con acidi o basi, organici ed inorganici.

7) Composto di formula:



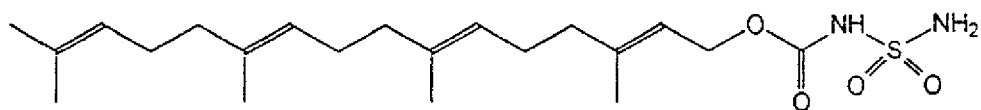
e suoi sali farmaceuticamente accettabili, con acidi o basi, organici ed inorganici.

8) Composto di formula:



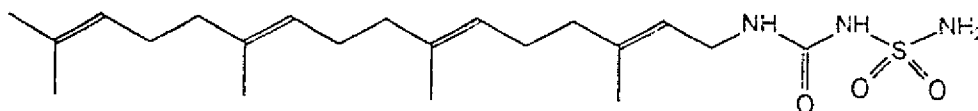
e suoi sali farmaceuticamente accettabili, con acidi o basi, organici ed inorganici.

9) Composto di formula:



e suoi sali farmaceuticamente accettabili, con acidi o basi, organici ed inorganici.

10) Composto di formula:



e suoi sali farmaceuticamente accettabili, con acidi o basi, organici ed inorganici.

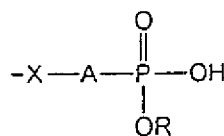
11) Composizione farmaceutica caratterizzata dal contenere quale ingrediente attivo un composto secondo la rivendicazione 1.

12) Composizione farmaceutica, in particolare per il trattamento di neoplasie benigne e maligne e di altre forme patologiche caratterizzate da eccessiva proliferazione cellulare, caratterizzata dal contenere quale ingrediente attivo un composto secondo la rivendicazione 1.

13) Composizione farmaceutica caratterizzata dal contenere quale ingrediente attivo un composto secondo ciascuna delle rivendicazioni 2-10.

14) Composizione farmaceutica, in particolare per il trattamento di neoplasie benigne e maligne e di altre forme patologiche caratterizzate da eccessiva proliferazione cellulare caratterizzata dal contenere quale ingrediente attivo un composto secondo ciascuna delle rivendicazioni 2-10.

15) Procedimento per la produzione di composti secondo la rivendicazione 1, caratterizzato dal fatto che il gruppo ossidrilico del geranylgeraniolo viene sostituito con :



dove:

X = ONH, ONHCO, OCH₂CO, OCH₂P(O)OH, CH₂P(O)OH, NHCO,
NCH₃CO, OSO₂, NHSO₂;

A = R'CR'', CHR'''CH₂, NH quando X=OSO₂, NHSO₂;

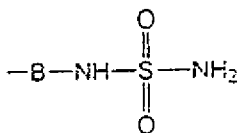
R = H, CH₃, CH₂CH₃;

R' = H, CH₃, CH₂CH₃;

R'' = H, CH₃, CH₂CH₃;

R''' = H, COOH.

16) Procedimento per la produzione di composti secondo la rivendicazione 1, caratterizzato dal fatto che il gruppo ossidrilico del geranilgeraniolo viene sostituito con :



dove

B = OCO, ONHCO, NHCO, NCH₃CO.

p. Il Mandatario

Ing. Gianfranco Dragotti
della SAIC BREVETTI SRL
(Iscrit. albo No. 300)

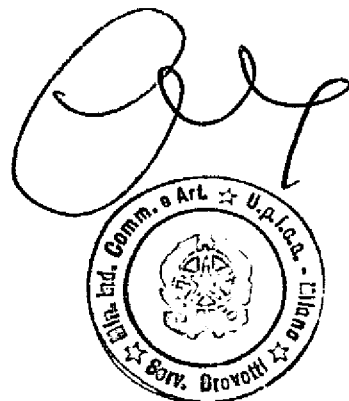
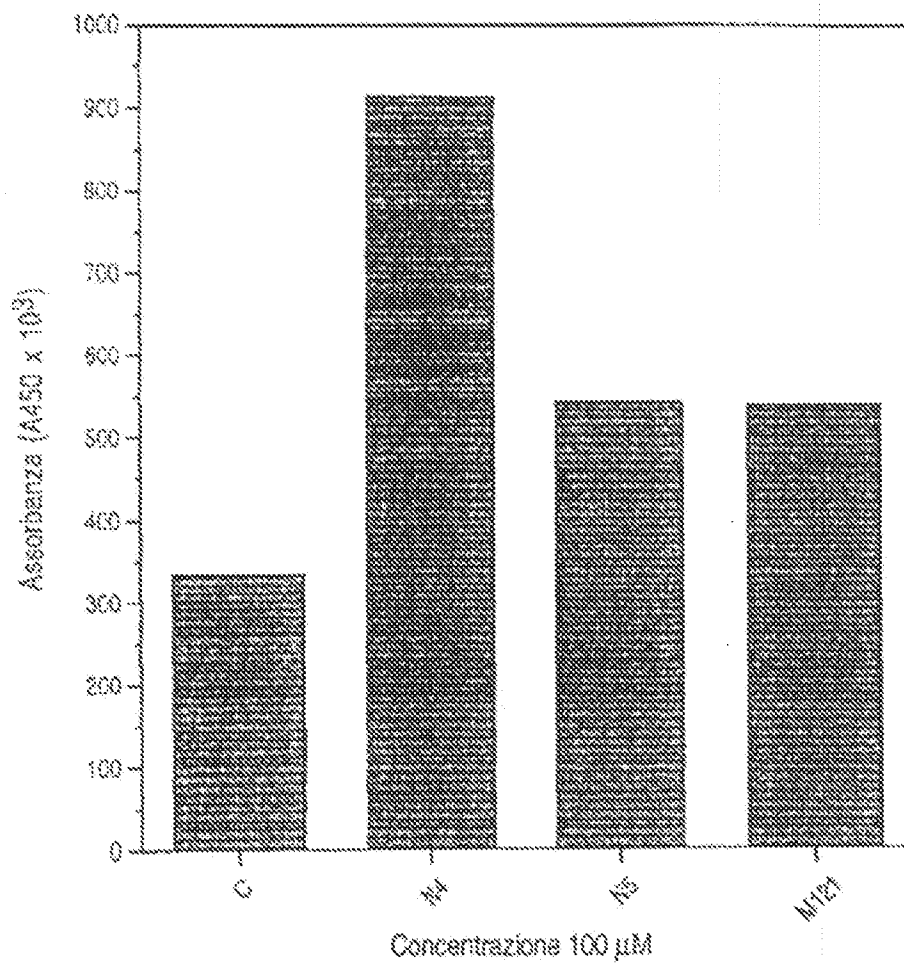


Figura 2 - Apoptosi nella linea cellulare PC-3



Dr. Antonio Cazzaniga
Prof. Giovanni Cazzaniga