



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 276 062**

51 Int. Cl.:  
**C07C 401/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **03726113 .8**

86 Fecha de presentación : **26.03.2003**

87 Número de publicación de la solicitud: **1490332**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **29.12.2004**

54 Título: **Método para sintetizar 1- $\alpha$ -hidroxi-2-metilen-19-nor-homopregnacalciferol.**

30 Prioridad: **29.03.2002 US 369159 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**16.06.2007**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**16.06.2007**

73 Titular/es:  
**WISCONSIN ALUMNI RESEARCH FOUNDATION  
614 North Walnut Street  
Madison, Wisconsin 53705, US**

72 Inventor/es: **Deluca, Hector, F.;**  
**Gowlugari, Sumithra y**  
**Sicinski, Rafal, R.**

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 276 062 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

Método para sintetizar 1- $\alpha$ -hidroxi-2-metilen-19-nor-homopregnacalciferol.

## 5 Antecedentes de la invención

Se sabe que la hormona natural 1 $\alpha$ ,25-dihidroxitamina D<sub>3</sub> y su análogo en la serie de los ergosteroles, es decir 1 $\alpha$ ,25-dihidroxitamina D<sub>2</sub>, son reguladores altamente potentes de la homeostasis del calcio en animales y seres humanos, y más recientemente se ha establecido su actividad en la diferenciación celular, Ostrem y otros, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 84, 2610 (1987). Se han preparado y probado muchos análogos estructurales de estos metabolitos, incluyendo 1 $\alpha$ -dihidroxitamina D<sub>3</sub>, 1 $\alpha$ -dihidroxitamina D<sub>2</sub>, diversas vitaminas homologadas en la cadena lateral y análogos fluorados. Algunos de estos compuestos exhiben una separación de actividades interesante en la diferenciación celular y la regulación del calcio. Esta diferencia en la actividad puede ser útil en el tratamiento de una variedad de enfermedades tales como osteodistrofia renal, raquitismo resistente a vitamina D, osteoporosis, psoriasis y ciertas enfermedades malignas.

Recientemente, se ha descubierto una nueva clase de análogos de vitamina D, es decir los llamados compuestos de 19-nor-vitamina D, que se caracterizan por la sustitución del grupo metileno exocíclico en el anillo A (carbono 19), típico del sistema de la vitamina D, por dos átomos de hidrógeno. La prueba biológica de tales 19-nor-análogos (por ejemplo, 1 $\alpha$ ,25-dihidroxi-19-nor-vitamina D<sub>3</sub>) revelaba un perfil de actividad selectivo con alta potencia para inducir la diferenciación celular y una actividad movilizadora del calcio muy baja. Así, estos compuestos son potencialmente útiles como agentes terapéuticos para el tratamiento de enfermedades malignas o el tratamiento de diversos trastornos cutáneos. Se han descrito dos métodos diferentes de síntesis de tales análogos de 19-nor-vitamina D [Perlman y otros, Tetrahedron Lett. 31, 1823 (1990), Perlman y otros, Tetrahedron Lett. 32, 7663 (1991) y DeLuca y otros, Patente de EE.UU. N° 5.086.191].

En la Patente de EE.UU. N° 4.666.634, se han descrito y examinado por el grupo de Chugai análogos sustituidos con hidroxilo y alcoxi en 2 $\beta$  (por ejemplo, ED-71) de 1 $\alpha$ ,25-dihidroxitamina D<sub>3</sub> como fármacos potenciales para la osteoporosis y como agentes antitumorales. Véase además Okano y otros, Biochem. Biophys. Res. Comm. 163, 1444 (1989). Otros análogos del anillo A sustituidos en 2 (con grupos hidroxialquilo, por ejemplo ED-120, y fluoroalquilo) de 1 $\alpha$ ,25-dihidroxitamina D<sub>3</sub> también se han preparado y probado (Miyamoto y otros, Chem. Pharm. Bull. 41, 1111 (1993); Nishii y otros, Osteoporosis Int. Suppl. 1, 190 (1993); Posner y otros, J. Org. Chem. 59, 7855 (1994) y J. Org. Chem. 60, 4617 (1995)]. Recientemente, también se han sintetizado análogos similares de 1 $\alpha$ ,25-dihidroxi-19-norvitamina D<sub>3</sub>, es decir compuestos sustituidos en la posición 2 con grupos hidroxilo o alcoxi (DeLuca y otros, Patente de EE.UU. N° 5.536.713), que exhiben perfiles de actividad interesantes y selectivos. Todos estos estudios indican que los sitios de unión en los receptores de vitamina D pueden alojar diferentes sustituyentes en C-2 en los análogos de vitamina D sintetizados.

Se sintetizaron y probaron recientemente análogos que se caracterizan por la transposición del grupo metileno exocíclico del anillo A, presente en el esqueleto de vitamina D normal, desde el carbono 10 (C-10) hasta el carbono 2 (C-2), es decir compuestos de 2-metilen-19-nor-vitamina D. Los estudios de mecánica molecular indican que tal modificación molecular no cambia sustancialmente la conformación del anillo A de ciclohexanodiol. Sin embargo, la introducción del grupo metileno en 2 en el esqueleto carbonado de la 19-nor-vitamina D cambia el carácter de sus hidroxilos del anillo A (1 $\alpha$  y 3 $\beta$ ). Ambos están ahora en las posiciones alílicas, de forma similar al grupo hidroxilo en 1 $\alpha$  (crucial para la actividad biológica) en la molécula de la hormona natural, 1 $\alpha$ ,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>. Estos análogos han exhibido un grado similar de unión al receptor que la 1 $\alpha$ ,25-dihidroxitamina D<sub>3</sub> y también se caracterizaban por alta actividad de diferenciación celular. Estos compuestos se caracterizaban por poca, si había alguna, actividad de transporte de calcio intestinal, en comparación con la de 1 $\alpha$ ,25-dihidroxitamina D<sub>3</sub>, mientras que exhibían actividad relativamente alta, en comparación con la de la 1 $\alpha$ ,25-dihidroxitamina D<sub>3</sub>, en su capacidad para movilizar calcio desde el hueso.

Hace más de diez años se sintetizó un análogo de 1 $\alpha$ -hidroxivitamina D interesante, a saber el 1 $\alpha$ -hidroxi-20-metil-pregnacalciferol (también denominado a veces 1 $\alpha$ -hidroxi-homopregnacalciferol) que carecía esencialmente de actividad calcémica, mostraba alguna capacidad de diferenciación de células HL-60 pero exhibía inesperadamente una unión al receptor comparable a 1 $\alpha$ ,25-dihidroxitamina D<sub>3</sub> [Lau, W.F. (1986) Ph. D. Thesis, University of Wisconsin-Madison]. En un esfuerzo que continúa para explorar la clase 19-nor de compuestos de vitamina D farmacológicamente importantes, se ha sintetizado y probado ahora un análogo de 1 $\alpha$ -hidroxi-19-nor-vitamina D, que se caracteriza por la presencia de un sustituyente metileno en el carbono 2 (C-2) y una cadena lateral de isopropilo en 17 $\beta$ .

**Sumario de la invención**

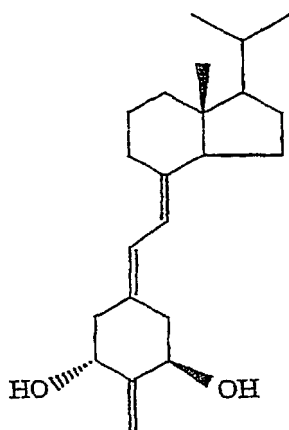
La presente invención se dirige a un método para elaborar 1 $\alpha$ -hidroxi-2-metilen-19-nor-homopregnacalciferol que tiene la estructura

5

10

15

20



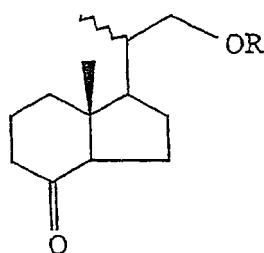
que comprende las etapas de:

25

condensar una cetona bicíclica que tiene la estructura

30

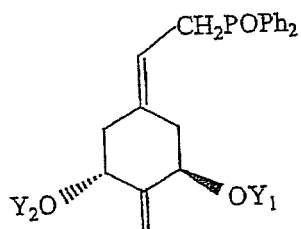
35



con un óxido de fosfina alílico que tiene la estructura

40

45



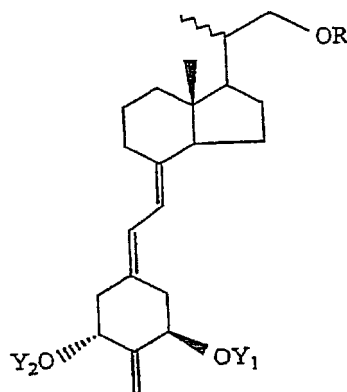
donde Y<sub>1</sub>, Y<sub>2</sub> y R, que pueden ser iguales o diferentes, son cada uno un grupo protector de hidroxilo, para producir un análogo de 19-nor-vitamina D protegido que tiene la estructura

50

55

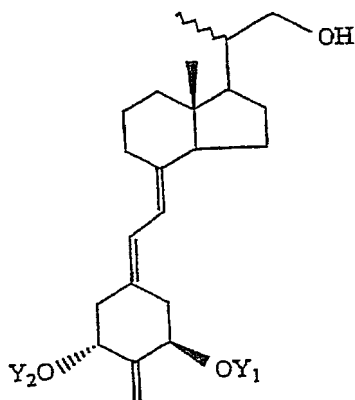
60

65



separar posteriormente el grupo protector R para formar un alcohol que tiene la estructura

5



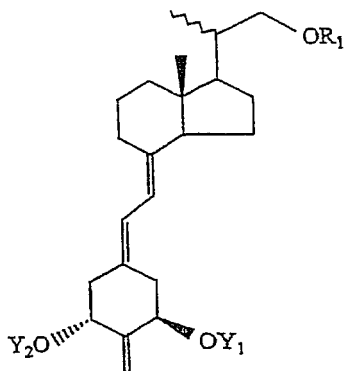
10

15

20

convertir dicho alcohol en un éster que tiene la estructura

25



30

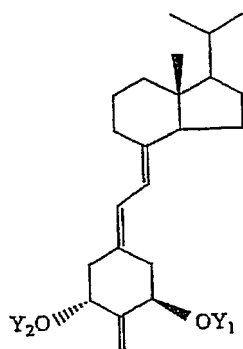
35

40

donde R<sub>1</sub> es un grupo tosilo o un grupo mesilo;

reducir dicho éster para obtener un derivado de 17β-isopropil-vitamina D que tiene la estructura

45



50

55

60

y desproteger dicho derivado de 17β-isopropil-vitamina D para formar 1α-hidroxi-2-metilen-19-nor-homopregnacalciferol.

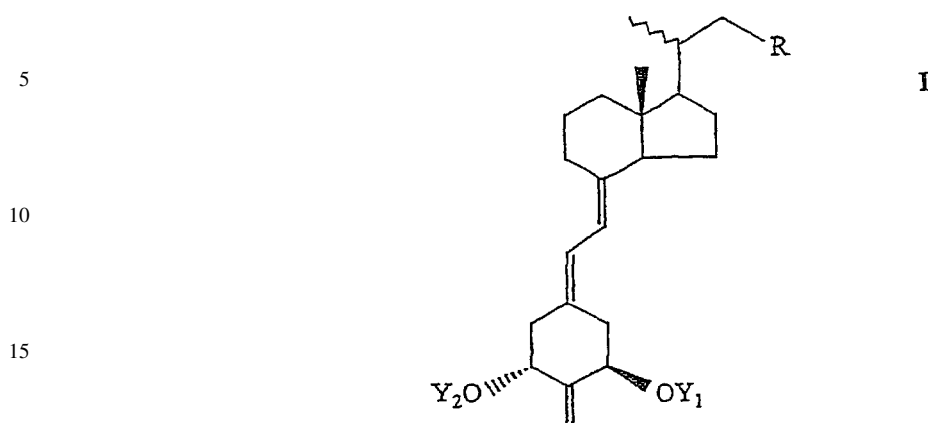
**Descripción de la invención**

65

Una clase de compuestos de vitamina D hidroxilados en 1α no conocidos hasta ahora son los isómeros de vitamina D en los que el grupo metileno hexocíclico del anillo A, típico de todo sistema de vitamina D, se ha transpuesto hasta el carbono 2, es decir análogos de 19-nor-vitamina D que tienen un grupo metileno en la posición 2.

## ES 2 276 062 T3

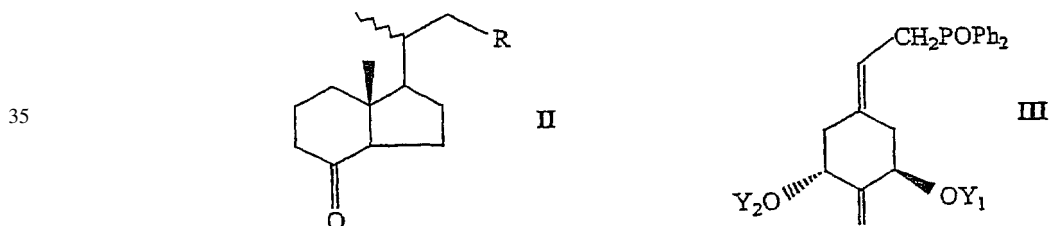
Estructuralmente, los nuevos análogos se caracterizan por la fórmula general I mostrada posteriormente:



20 donde  $Y_1$  e  $Y_2$ , que pueden ser iguales o diferentes, se seleccionan cada uno del grupo que consiste en hidrógeno y un grupo protector de hidroxilo, R puede seleccionarse del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo e hidroxilo protegido.

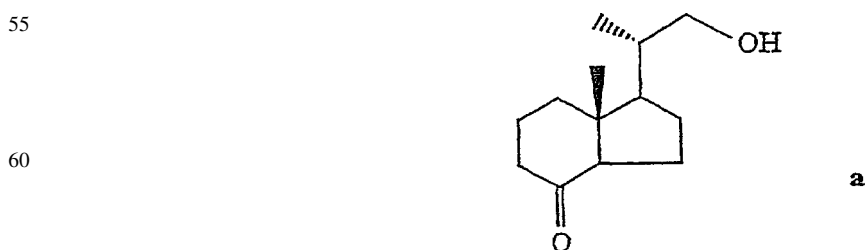
25 La línea ondulada con el sustituyente metilo en C-20 indica que el carbono 20 puede tener bien la configuración R o bien la S.

30 La preparación de compuestos de  $1\alpha$ -hidroxi-20-metil-2-metilen-19-nor-pregnacalciferol (también denominados aquí compuestos de  $1\alpha$ -hidroxi-2-metilen-19-nor-homopregnacalciferol) que tienen la estructura básica I puede efectuarse mediante un método general común, es decir la condensación de una cetona de tipo Windaus-Grundmann bicíclica II con el óxido de fosfina alílico III:

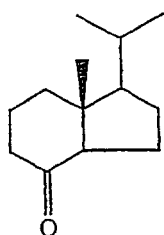


45 En las estructuras II y III, los grupos  $Y_1$  e  $Y_2$  y R representan grupos definidos anteriormente;  $Y_1$  e  $Y_2$  son preferiblemente grupos protectores de hidroxilo, R es bien hidrógeno, bien hidroxilo o bien hidroxilo protegido, entendiéndose también que cualesquiera funcionalidades en R que puedan ser sensibles, o que interfieran con la reacción de condensación, estarán adecuadamente protegidas como se conoce bien en la técnica. El procedimiento mostrado anteriormente representa una aplicación del concepto de síntesis convergente, que se ha aplicado eficazmente para la preparación de compuestos de vitamina D [por ejemplo, Lythgoe y otros, *J. Chem. Soc. Perkin Tram. I*, 590 (1978); Lythgoe, *Chem. Soc. Rev.* 9, 449 (1983); Toh y otros, *J. Org. Chem.* 48, 1414 (1983); Baggiolini y otros, *J. Org. Chem.* 51 3098 (1986); Sardina y otros, *J. Org. Chem.* 51, 1264 (1986); *J. Org. Chem.* 51 1269 (1986); DeLuca y otros, Patente de EE.UU. N° 5.056.191; DeLuca y otros, patente de EE.UU. N° 5.536.713].

50 Las hidrindanonas de la estructura general II son conocidas o pueden prepararse mediante métodos conocidos. Ejemplos importantes específicos de tales cetonas bicíclicas conocidas son análogos de la cetona de Grundmann (a y b) [Mincione y otros, *Synth. Commun.* 19, 723, 1989; Peterson y otros, *J. Org. Chem.* 51, 1948 (1986)].



65



b

El óxido de fosfina sustituido con metileno en 2 III puede prepararse de acuerdo con el procedimiento descrito por Sicinski y otros, J. Med. Chem, 41, 4662 (1998), DeLuca y otros, patente de EE.UU. N° 5.843.928.

Para la preparación del análogo de cetona de Grundmann requerido de la estructura general II, se ha desarrollado una nueva ruta sintética partiendo del diol 2, obtenido fácilmente a partir de la vitamina D<sub>2</sub> comercial según se describe por Sardina y otros, J. Org. Chem. 51, 1264 (1986). El procedimiento global para la síntesis del análogo de vitamina D 10 es resumido por el Esquema 1. Así, el diol 2, obtenido mediante la ozonolisis de vitamina D<sub>2</sub>, se protegió como el mono-trietil-silil-éter 3 y el hidroxilo secundario en C-8 se oxidó con PDC para dar la cetona de Grundmann 4. El acoplamiento de Wittig-Horner de la base conjugada del óxido de fosfina 5, producida al desprotonar con fenil-litio, con la cetona de Grundmann sustituida con hidroxilo en 22 protegida proporcionaba el análogo de 19-nor-vitamina D protegido 6 con un alto rendimiento. El grupo protector trietilsililo del compuesto 6 se separó usando una mezcla 8:8:1 de AcOH:THF:H<sub>2</sub>O para dar el 22-alcohol 7. Este se convirtió a continuación en su derivado tosilico 8 al reaccionar con cloruro de *p*-toluenosulfonilo en piridina que, al reducir con LiAlH<sub>4</sub>, daba el análogo sustituido con metilo en 20, 9. La etapa final implicaba el desenmascaramiento de los éteres silílicos con fluoruro de tetrabutilamonio para dar 1 $\alpha$ -hidroxi-20-metil-2-metilen-19-nor-pregnacalciferol, es decir, 1 $\alpha$ -hidroxi-2-metilen-19-nor-homopregnacalciferol, 10. Un procedimiento alternativo para la síntesis del análogo de vitamina 10 implica el acoplamiento de Wittig-Horner del análogo b de la cetona de Grundmann con el óxido de fosfina sustituido con metileno en 2, 5, seguido por la desprotección de éteres silílicos.

#### Ejemplo 1

*Preparación de 1 $\alpha$ -hidroxi-2-metilen-19-nor-homopregnacalciferol (a veces también denominado 1 $\alpha$ -hidroxi-20-metil-2-metilen-19-nor-pregnacalciferol) 10*

##### a) Ozonolisis de vitamina D<sub>2</sub>

Una solución de vitamina D<sub>2</sub> (2,00 g, 5,05 mmol) en metanol absoluto (175 ml) y piridina (1,75 ml) se puso en un recipiente de ozonización provisto de una barra de agitación magnética. La solución se enfrió hasta -78°C mientras se purgaba con oxígeno. A continuación, una corriente de ozono se hizo pasar hasta que aparecía un color azul intenso (1 h). El flujo de ozono se interrumpió y la mezcla de reacción se purgó con oxígeno (-78°C) hasta que no quedaba ozono en solución. A continuación, se añadió NaBH<sub>4</sub> (500 mg) en una porción y la solución resultante se agitó a -78°C durante 20 min mientras se mantenía un flujo suave de N<sub>2</sub>. La reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante la noche. Una cantidad adicional de NaBH<sub>4</sub> (500 mg) se añadió a temperatura ambiente y la solución resultante se agitó durante 30 min. La solución resultante se evaporó en evaporador giratorio hasta un volumen pequeño y el residuo se extrajo con éter. Las capas de éter se lavaron con HCl al 5% y H<sub>2</sub>O y a continuación se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. La filtración y la concentración a vacío proporcionaba un residuo que se sometió a cromatografía de desarrollo rápido (mezcla 75:25 de hexano/acetato de etilo) para dar el diol 2 (1,2 g, 82%): <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  0,958 (3H, s, 18-CH<sub>3</sub>), 1,03 (2H, d, J = 6,6 Hz, 21-CH<sub>3</sub>), 3,38 (1H, dd, J = 10,5, 6,7 Hz, 22-H), 3,64 (1H, dd, J = 10,5, 3,5 Hz, 22-H), 4,09 (1H, m, 8 $\alpha$ -H).

##### b) Preparación del éter silílico 3

Des-A,B-23,24-dinor-22-[(trietilsilil)oxi]-colan-8 $\beta$ -ol (3). A una solución del diol 2 (100 mg, 0,472 mmol) en acetonitrilo anhidro (250  $\mu$ l) y 2,6-lutidina (138  $\mu$ l, 1,17 mmol) se añadió trifluorometanosulfonato de trietilsililo (118  $\mu$ l, 0,518 mmol). La reacción se agitó a continuación a temperatura ambiente bajo argón durante 2 h, a continuación se extinguió con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución de salmuera y se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). Los extractos orgánicos se evaporaron para dar el producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para dar el éter silílico 3 (120 mg, 80%): <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  0,575 (6H, q, 3 X SiCH<sub>2</sub>), 0,947 (9H, t, 3 x SiCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 0,958 (3H, s, 18-CH<sub>3</sub>), 1,03 (2H, d, J = 6,6 Hz, 21-CH<sub>3</sub>), 3,24 (1H, dd, J = 9,6, 7,7 Hz, 22-H), 3,59 (1H, dd, J = 3,5, 9,6 Hz, 22-H), 4,08 (1H, m, 8 $\alpha$ -H).

##### c) Oxidación del grupo hidroxilo en 8 $\beta$ en el compuesto 3

Des-A,B-23,24-dinor-22-[(trietilsilil)oxi]-8-oxocolano (4). Se añadió dicromato de piridinio (87,6 mg, 0,232 mmol) a una solución del alcohol 3 (50 mg, 0,155 mmol) y *p*-toluenosulfonato de piridinio (10 mg) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 ml). La suspensión naranja resultante se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. Se añadió éter y la suspensión

## ES 2 276 062 T3

resultante se filtró a través de una columna corta de Celite. El filtrado se lavó con una solución acuosa saturada de  $\text{CuSO}_4$  y  $\text{H}_2\text{O}$ , se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se filtró. La retirada del disolvente bajo presión reducida proporcionaba la cetona, que se purificó a continuación mediante cromatografía en columna. El compuesto se purificó adicionalmente mediante HPLC (columna Zorbax-Sil de 250 x 10 mm, 4 ml/min) usando una mezcla 90:10 de hexano/acetato de etilo como eluyente. La cetona protegida pura 4 (38 mg, 79%) se eluyó a un  $R_v$  de 17 ml:  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,582 (6H, q, 3 x  $\text{SiCH}_2$ ), 0,643 (3H, s, 18- $\text{CH}_3$ ), 0,952 (9H, t, 3 x  $\text{SiCH}_2\text{CH}_3$ ), 1,036 (3H, d,  $J = 6,1$  Hz, 21- $\text{CH}_3$ ), 3,29 (1H, dd,  $J = 6,9, 9,6$  Hz, uno de 22-H), 3,58 (1H, dd,  $J = 2,8, 9,6$  Hz, uno de 22-H).

### d) Condensación de Wittig-Horner de óxido de fosfina 5 con cetona de Grundmann protegida 4

$\{1\alpha\text{-}[(\text{terc-butildimetilsilil})\text{oxi}]\text{-}(20\text{S})\text{-}20\text{-}[(\text{trietilsilil})\text{oxi}]\text{metil-2-metilen-10-nor-pregnacalciferol}\}\text{-}\{\text{terc-butildimetilsilil}\}\text{-éter}$  (6). A una solución de óxido de fosfina 5 (13 mg, 0,0218 mmol) en THF anhidro (130  $\mu\text{l}$ ) a  $0^\circ\text{C}$  se añadió lentamente PhLi (18  $\mu\text{l}$ , 0,0327 mmol) bajo argón con agitación. La solución se volvía naranja oscura. La mezcla se enfrió hasta  $-78^\circ\text{C}$  y se añadió lentamente una solución preenfriada ( $-78^\circ\text{C}$ ) de hidroxiketona protegida 4 (8,5 mg, 0,0262 mmol) en THF anhidro (170  $\mu\text{l}$ ). La mezcla se agitó a  $-78^\circ\text{C}$  durante 2 h 30 min y a continuación a  $0^\circ\text{C}$  durante 18 h. Se añadió acetato de etilo y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó ( $\text{MgSO}_4$ ) y se evaporó. El residuo se disolvió en hexano, se aplicó sobre un cartucho Sep-Pak de sílice y se lavó con hexano/acetato de etilo (99,7:0,3, 20 ml) para dar el derivado de 19-nor-vitamina D 6. El derivado de vitamina se purificó adicionalmente mediante HPLC (columna Zorbax-Sil de 250 x 10 mm, 4 ml/min) usando un sistema disolvente de hexano/acetato de etilo (99,9:0,1). El compuesto 6 puro se eluyó a un  $R_v$  de 22 ml como un aceite incoloro: UV (en etanol)  $\lambda_{\text{max}}$  244, 252, 263 nm;  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,026, 0,047, 0,065 y 0,079 (cada 3H, cada s, 4 x  $\text{SiCH}_3$ ), 0,559 (3H, s, 18- $\text{CH}_3$ ), 0,593 (6H, q, 3 x  $\text{SiCH}_2$ ), 0,864 y 0,894 (cada 9H, cada s, 2 x Si-t-Bu), 0,966 (9H, t, 3 x  $\text{SiCH}_2\text{CH}_3$ ), 1,019 (3H, d,  $J = 6,5$  Hz, 21- $\text{CH}_3$ ), 3,25 (1H, dd,  $J = 9,5, 7,9$  Hz, 22-H), 3,62 (1H, dd,  $J = 3,4, 9,6$  Hz, 22-H), 4,42 (2H, m,  $1\alpha\text{-H}$ ,  $3\beta\text{-H}$ ), 4,92 y 4,96 (cada 1H, cada s,  $=\text{CH}_2$ ), 5,54 (1H, d,  $J = 11,2$  Hz, 7-H) y 6,21 (1H, d,  $J = 11,2$  Hz, 6-H); MS  $m/z$  (intensidad relativa): 688 ( $\text{M}^+$ , 34), 659 ( $\text{M}^+\text{-CH}_3$ ), 557 ( $\text{M}^+\text{-OSi}(\text{CH}_3)_2\text{t-Bu}$ , 50).

### e) Separación de éter trietilsilílico en el análogo de vitamina 6

$\{1\alpha\text{-}[(\text{terc-butildimetilsilil})\text{oxi}]\text{-}(20\text{S})\text{-}20\text{-hidroximetil-2-metilen-19-nor-pregnacalciferol}\}\text{-}\{\text{terc-butildimetilsilil}\}\text{-éter}$  (7). A una solución del derivado de 19-nor-vitamina D 6 (1,15 mg, 0,002 mmol) en 50  $\mu\text{l}$  de benceno se añadieron 200  $\mu\text{l}$  de una mezcla 8:8:1 de AcOH:THF: $\text{H}_2\text{O}$  y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se extinguió a continuación con solución acuosa de  $\text{NaHCO}_3$  y se extrajo con éter. Las capas de éter combinadas se lavaron con salmuera, se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y el disolvente se evaporó para dar el alcohol que se purificó adicionalmente mediante cromatografía en columna de sílice con una mezcla 95:5 de hexano/acetato de etilo para dar 7 puro (1 mg, 80%):  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,026, 0,047, 0,064 y 0,078 (cada 3H, cada s, 4 x  $\text{SiCH}_3$ ), 0,571 (3H, s, 18- $\text{CH}_3$ ), 0,864 y 0,895 (cada 9H, cada s, 2 x Si-t-Bu), 1,065 (3H, d,  $J = 6,6$  Hz, 21- $\text{CH}_3$ ), 3,40 (1H, dd,  $J = 10,4, 7,0$  Hz, 22-H), 3,65 (1H, dd,  $J = 3,3, 15,4$  Hz, 22-H), 4,42 (2H, m,  $1\alpha\text{-H}$ ,  $3\beta\text{-H}$ ), 4,92 y 4,97 (cada 1H, cada s,  $=\text{CH}_2$ ), 5,84 (1H, d,  $J = 11,3$  Hz) y 6,21 (1H, d,  $J = 11,3$  Hz, 6-H); MS  $m/z$  (intensidad relativa): 574 ( $\text{M}^+$ , 17), 559 ( $\text{M}^+\text{-CH}_3$ , <1), 442 ( $\text{M}^+\text{-OSi}(\text{CH}_3)_2\text{t-Bu}$ , 64).

### f) Conversión del compuesto sustituido con hidroxilo 7 en el derivado tosílico 8

$\{1\alpha\text{-}[(\text{terc-butildimetilsilil})\text{oxi}]\text{-}(20\text{S})\text{-}20\text{-}[(p\text{-toluenosulfonil})\text{oxi}]\text{metil-2-metilen-19-nor-pregnacalciferol}\}\text{-}\{\text{terc-butildimetilsilil}\}\text{-éter}$  (8). Una solución del alcohol 7 (1 mg, 0,0017 mmol) y cloruro de  $p$ -toluenosulfonilo (498  $\mu\text{g}$ , 0,0026 mmol) en piridina (34  $\mu\text{l}$ , 0,0043 mmol) se mantuvo a  $0^\circ\text{C}$  durante 3 h. La adición de hielo daba como resultado una suspensión que se extrajo con acetato de etilo/hexano. Los extractos orgánicos se lavaron con HCl acuoso al 5%,  $\text{H}_2\text{O}$  y  $\text{NaHCO}_3$  acuoso saturado y se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . La retirada de los disolventes a vacío proporcionaba un residuo que se cristalizó en hexano para dar el producto tosilado 8 (1 mg, 79%).

### g) Reducción del éster tosílico 8

Éter  $\text{terc-butildimetilsilílico}$  de  $1\alpha\text{-}[(\text{terc-butildimetilsilil})\text{oxi}]\text{-}20\text{-metil-2-metilen-19-nor-pregnacalciferol}$  (9). Al compuesto 8 (1 mg, 0,0013 mmol) en éter anhidro (2 ml) se añadió hidruro de litio y aluminio (15  $\mu\text{g}$ , 0,0038 mmol). La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 2 h, se enfrió y el reactante en exceso se descompuso mediante cloruro sódico acuoso saturado. La mezcla se filtró y las capas se separaron. La fracción acuosa se extrajo con éter. Las fracciones etéreas se lavaron con agua, cloruro sódico acuoso saturado, se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se evaporaron hasta sequedad y se secaron bajo vacío para dar el derivado de  $17\beta$ -isopropil-vitamina D 9. El compuesto se purificó sobre un cartucho Sep-Pak de sílice usando una mezcla 97:3 de hexano/acetato de etilo.

9:  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,025, 0,047, 0,065 y 0,078 (cada 3H, cada s, 4 x  $\text{SiCH}_3$ ), 0,540 (3H, s, 18- $\text{CH}_3$ ), 0,864 y 0,895 (cada 9H, cada s, 2 x Si-t-Bu), 0,865 (3H, d,  $J = 6,6$  Hz, 22- $\text{CH}_3$ ), 0,946 (3H, d,  $J = 6,5$  Hz, 21- $\text{CH}_3$ ), 4,42 (2H, m,  $1\alpha\text{-H}$ ,  $3\beta\text{-H}$ ), 4,92 y 4,97 (cada 1H, cada s,  $=\text{CH}_2$ ), 5,84 (1H, d,  $J = 11,0$  Hz, 7-H) y 6,22 (1 H, d,  $J = 11,0$  Hz, 6-H).

### h) Desprotección de TBDMS-éteres del análogo de vitamina 9

$1\alpha$ -Hidroxil-20-metil-2-metilen-19-nor-pregnacalciferol (10). La vitamina protegida 9 (750  $\mu\text{g}$ , 0,0013 mmol) se disolvió en THF anhidro (150  $\mu\text{l}$ ), a continuación se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (solución 1 M en THF, 4  $\mu\text{l}$ , 0,004 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h bajo argón. La reacción se extinguió

## ES 2 276 062 T3

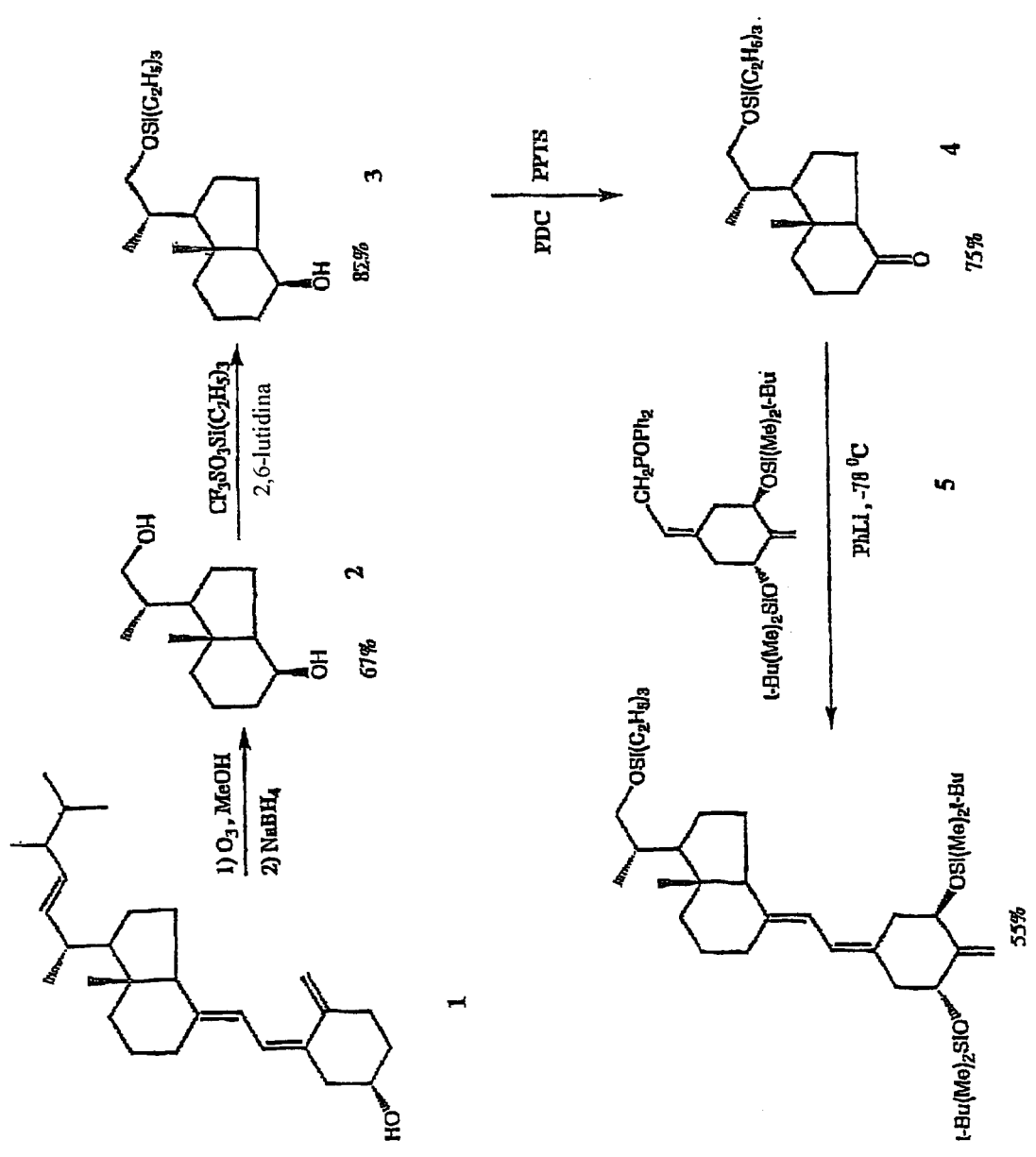
a continuación con agua y se extrajo con éter, se lavó con salmuera, se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se evaporó. El residuo se purificó mediante HPLC (columna en fase inversa Zorbax-ODS de 250 x 6,2 mm, 2 ml/min) usando el sistema disolvente metanol/agua (95:5). El derivado de vitamina puro 10 se eluyó con un  $R_v$  de 9,4 ml (375  $\mu\text{g}$ , 85%): UV (en etanol)  $\lambda_{\text{max}}$  243,5, 251,5, 262,0 nm;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,547 (3H, s, 18- $\text{CH}_3$ ), 0,865 (3H, d,  $J = 6,6$  Hz, 22- $\text{CH}_3$ ), 0,944 (3H, d,  $J = 6,5$  Hz, 21- $\text{CH}_3$ ), 4,48 (2H, m, 1 $\alpha$ -H, 3 $\beta$ -H), 5,09 y 5,10 (cada 1H, cada s, = $\text{CH}_2$ ), 5,88 (1H, d,  $J = 11,4$  Hz, 7-H) y 6,36 (1H, d,  $J = 11,4$  Hz, 6-H); MS m/z (intensidad relativa) 330 ( $\text{M}^+$ , 100), 312 ( $\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$ ), 287 ( $\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_7$ , 22).

Según se usa en la descripción y en las reivindicaciones, el término “grupo protector de hidroxilo” significa cualquier grupo usado comúnmente para la protección temporal de funciones hidroxilo, tal como, por ejemplo, grupos alcoxicarbonilo, acilo, alquilsililo o alquilarilsililo (denominados posteriormente aquí simplemente grupos “sililo”) y grupos alcoxialquilo. Los grupos protectores alcoxicarbonilo son agrupamientos alquil-O-CO- tales como metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, butoxicarbonilo, isobutoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo, benciloxicarbonilo o aliloxicarbonilo. El término “acilo” significa un grupo alcanóilo de 1 a 6 carbonos, en la totalidad de sus formas isómeras, o un grupo carboxialcanóilo de 1 a 6 carbonos, tal como un grupo oxalilo, malonilo, succinilo o glutarilo, o un grupo acilo aromático tal como benzoílo, o un grupo halo, nitro o benzoílo sustituido con alquilo. La palabra “alquilo”, según se usa en la descripción o las reivindicaciones, indica un radical alquilo de cadena lineal o ramificado de 1 a 10 carbonos, en todas sus formas isómeras. Los grupos protectores alcoxialquilo son agrupamientos tales como metoximetilo, etoximetilo, metoxietoximetilo o tetrahidrofuranilo y tetrahidropiranilo. Grupos protectores sililo preferidos son timetilsililo, trietilsililo, t-butildimetilsililo, dibutilmetilsililo, difenilmetilsililo, fenildimetilsililo, difenil-t-butilsililo y radicales sililo alquilados análogos. El término “arilo” especifica un grupo fenilo o un grupo fenilo sustituido con alquilo, nitro o halo.

Un grupo “hidroxilo protegido” es un grupo hidroxilo derivado o protegido mediante cualquiera de los grupos anteriores usados comúnmente para la protección temporal o permanente de funciones hidroxilo, por ejemplo los grupos sililo, alcoxialquilo, acilo o alcoxicarbonilo, según se definen previamente. Los términos “hidroxialquilo”, “deuteroalquilo” y “fluoroalquilo” se refieren a un radical alquilo sustituido por uno o más grupos hidroxilo, deuterio o fluro, respectivamente.

(Esquema pasa a página siguiente)

5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65





REIVINDICACIONES

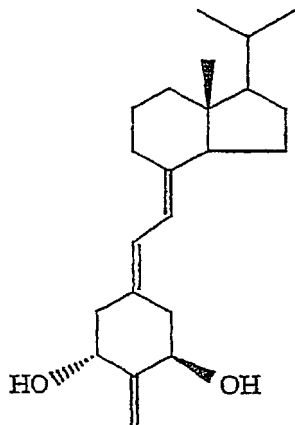
1. Un método para elaborar 1 $\alpha$ -hidroxi-2-metilen-19-nor-homopregnacalciferol que tiene la estructura

5

10

15

20



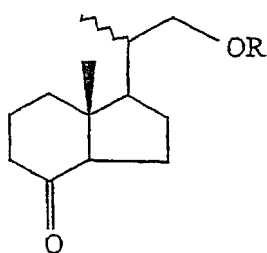
25

que comprende las etapas de:

condensar una cetona bicíclica que tiene la estructura

30

35

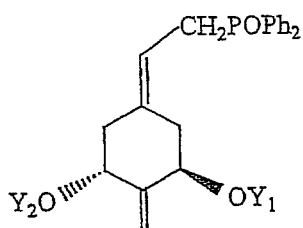


40

con un óxido de fosfina alílico que tiene la estructura

45

50



55

donde Y<sub>1</sub>, Y<sub>2</sub> y R, que pueden ser iguales o diferentes, son cada uno un grupo protector de hidroxilo, para producir un análogo de 19-nor-pregnacalciferol protegido que tiene la estructura

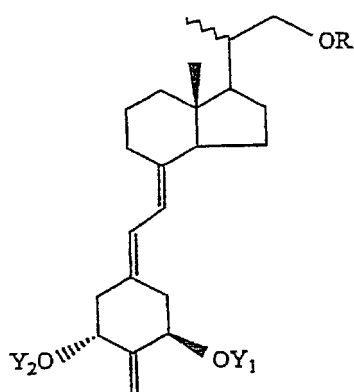
60

65

5

10

15



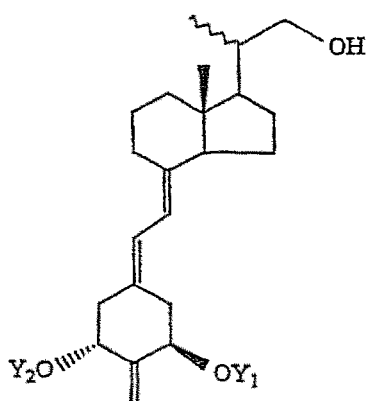
separar posteriormente el grupo protector R para formar un 22-alcohol que tiene la estructura

20

25

30

35



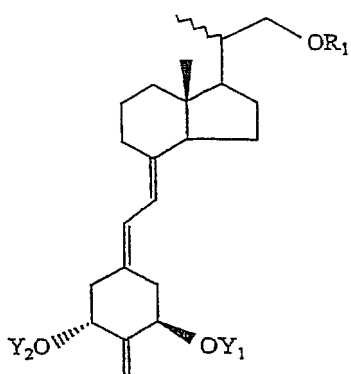
convertir dicho 22-alcohol en un éster que tiene la estructura

40

45

50

55



donde R<sub>1</sub> es un grupo tosilo o un grupo mesilo;

60

65

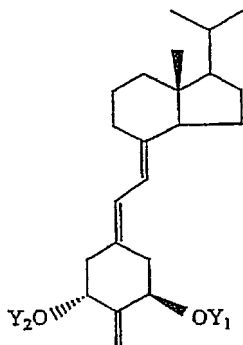
## ES 2 276 062 T3

reducir dicho éster para obtener un análogo de 17 $\beta$ -isopropil-19-nor-vitamina D que tiene la estructura

5

10

15



20

y desproteger dicho derivado de 17 $\beta$ -isopropil-vitamina D para formar 1 $\alpha$ -hidroxi-2-metilen-19-nor-homopregnacalciferol.

25

2. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la etapa de condensación tiene lugar en presencia de fenil-litio.

30

3. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la etapa de separación comprende hidrólisis.

4. El método de acuerdo con la reivindicación 3, en el que dicha hidrólisis es hidrólisis ácida.

5. El método de acuerdo con la reivindicación 3, en el que dicha hidrólisis es hidrólisis alcalina.

35

8. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la etapa de reducción tiene lugar en presencia de hidruro de litio y aluminio.

40

9. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la etapa de desprotección tiene lugar en presencia de fluoruro de tetrabutilamonio.

10. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R es un grupo trietilsililo.

11. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en el que Y<sub>1</sub> e Y<sub>2</sub> son ambos un grupo *t*-butildimetilsililo.

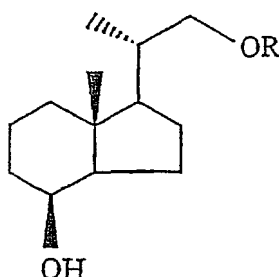
45

12. El método de acuerdo con la reivindicación 1, que incluye además la etapa de oxidar un grupo hidroxilo en 8 $\beta$  en un alcohol que tiene la estructura

50

55

60



para formar dicha cetona bicíclica.

65

13. El método de acuerdo con la reivindicación 12, en el que la etapa de oxidación tiene lugar en presencia de dicromato de piridinio y *p*-toluenosulfonato de piridinio.

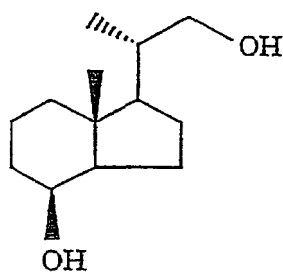
## ES 2 276 062 T3

14. El método de acuerdo con la reivindicación 12, que incluye además la etapa de proteger selectivamente solo el grupo hidroxilo de la cadena lateral de un diol que tiene la estructura

5

10

15



para formar dicho alcohol que tiene dicho grupo hidroxilo en  $8\beta$ .

20

15. El método de acuerdo con la reivindicación 14, que incluye además la etapa de ozonizar vitamina  $D_2$  para obtener dicho diol.

25

30

35

40

45

50

55

60

65