



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 307 069**

51 Int. Cl.:  
**C07D 307/68** (2006.01)  
**A61K 31/341** (2006.01)  
**A61P 35/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **04810027 .5**  
86 Fecha de presentación : **16.11.2004**  
87 Número de publicación de la solicitud: **1692123**  
87 Fecha de publicación de la solicitud: **23.08.2006**

54 Título: **Compuestos de fenilfurano como moduladores del receptor de la vitamina D.**

30 Prioridad: **20.11.2003 US 524015 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**16.11.2008**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**16.11.2008**

73 Titular/es: **ELI LILLY AND COMPANY**  
**Lilly Corporate Center**  
**Indianapolis, Indiana 46285, US**

72 Inventor/es: **Gajewski, Robert, Peter;**  
**Jones, Charles, David;**  
**Lu, Jianliang;**  
**Ma, Tianwei;**  
**Nagpal, Sunil y**  
**Yee, Ying, Kwong**

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 307 069 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

Compuestos de fenilfurano como moduladores del receptor de la vitamina D.

5 **Antecedentes de la invención**

El receptor de la Vitamina D<sub>3</sub> (RVD) es un factor de transcripción dependiente de ligando que pertenece a la superfamilia de los receptores de hormonas nucleares. La proteína RVD tiene 427 aminoácidos con un peso molecular aproximado de 50 kDa. El ligando RVD 1 $\alpha$ ,25-dihidroxitamina D<sub>3</sub> (la forma hormonalmente activa de la Vitamina D) tiene su acción mediada por su interacción con el receptor nuclear denominado receptor de la Vitamina D ("RVD"). El ligando del RVD, 1 $\alpha$ ,25-dihidroxitamina D<sub>3</sub> (1 $\alpha$ ,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>), actúa sobre una amplia variedad de tejidos y células, ambos relacionados y no relacionados con la hemostasis de calcio y fosfato.

La actividad de la 1 $\alpha$ ,25-dihidroxitamina D<sub>3</sub> (1 $\alpha$ ,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>) en varios sistemas sugiere muchas aplicaciones clínicas. Sin embargo el uso de ligandos convencionales del RVD está impedido por su toxicidad asociada, más exactamente la hipercalcemia (calcio elevado en suero). En la actualidad, 1 $\alpha$ ,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> comercializado como el agente farmacéutico Rocaltrol<sup>®</sup> (producto de Hoffmann-La Roche), se administra a pacientes con insuficiencia renal sometidos a diálisis renal crónica para tratar la hipocalcemia y la enfermedad ósea metabólica resultante. Otros agentes terapéuticos, tal como Calcipotriol<sup>®</sup> (un análogo sintético del 1 $\alpha$ ,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>) muestra una separación aumentada en la afinidad de enlace del RVD en la actividad hipercalcémica.

Recientemente, las modificaciones químicas de 1 $\alpha$ ,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> han producido análogos con efectos atenuados de movilización del calcio (R. Bouillon y col., *Endocrine Rev.* 1995, 16, 200-257). Uno de estos análogos, el agente farmacéutico Dovonexl<sup>®</sup> (producto de Bristol-Meyers Squibb Co.), se usa actualmente en Europa y en los Estados Unidos como tratamiento tópico para psoriasis leve a moderada (K. Kragballe y col., *Br. J. Dermatol.* 1988, 119, 223-230).

Se han descrito otros miméticos de la vitamina D<sub>3</sub> en la publicación, *Vitamin D Analogs: Mechanism of Action of Therapeutic Applications*, de Nagpal, S.; Lu, J.; Boehm, M. F., *Curr. Med. Chem.* 2001, 8, 1661-1679.

Aunque se ha conseguido cierta separación entre la acción beneficiosa y el aumento de calcio (calcemia) con estos ligandos de RVD, hasta la fecha la separación ha sido insuficiente para permitir la administración oral para tratar dolencias tales como la osteoporosis, cánceres, leucemias, y psoriasis grave.

Un ejemplo de tipo principal de trastorno que podría beneficiarse de la eficacia biológica mediada por RVD en ausencia de hipercalcemia es la osteoporosis. La osteoporosis es una dolencia sistémica caracterizada por la disminución de masa ósea y el deterioro microarquitectónico del tejido óseo produciendo fragilidad del hueso y una mayor susceptibilidad a las fracturas de cadera, espina dorsal, y muñeca (Organización Mundial de la Salud, OMS, 1994). Se estima que la osteoporosis afecta a 75 millones de personas entre Estados Unidos, Europa, y Japón.

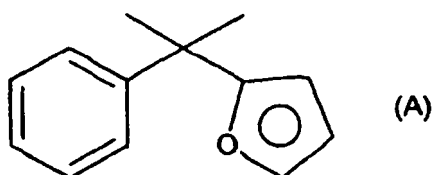
En los últimos años, se han introducido algunas terapias antirresortivas. Estas incluyen biofosfonatos, terapia de sustitución hormonal (HRT), un modulador selectivo del receptor de estrógenos (MSRE), y calcitoninas. Estos tratamientos reducen la resorción del hueso, la formación del hueso, e incrementan la densidad ósea. Sin embargo, ninguno de estos tratamientos incrementa el volumen óseo, ni pueden restaurar la arquitectura perdida del hueso.

Se han sintetizado ligandos del receptor sintético de la vitamina D (RVD) con potencial calcémico reducido. Por ejemplo, se describe una clase de compuestos de bisfenilo definidos como miméticos de 1 $\alpha$ ,25-dihidroxitamina D<sub>3</sub> en la Patente de los Estados Unidos N<sup>o</sup> 6.218.430 y en el artículo, "Novel nonsecosteroidal vitamin D mimics exert RVD-modulating activities with less calcium mobilization than 1 $\alpha$ ,25-Dihidroxitamin D<sub>3</sub>" de Marcus F. Boehm, y col., *Chemistry & Biology* 1999, Vol 6, N<sup>o</sup> 5, pp. 265-275.

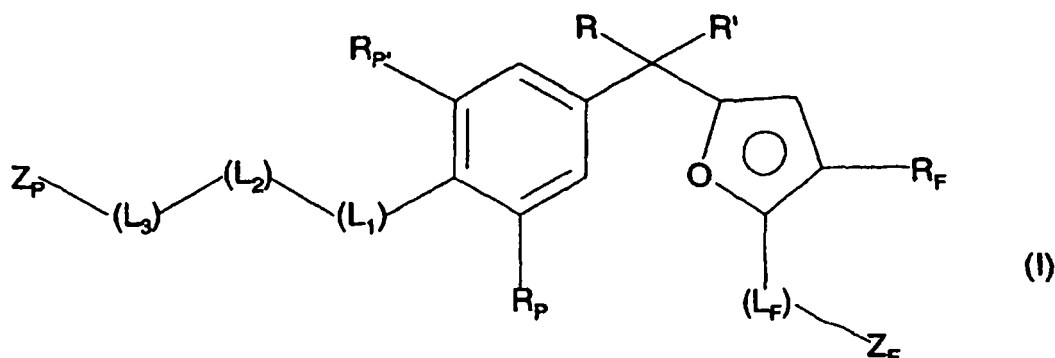
Sigue habiendo una necesidad de tratamientos mejorados usando agentes farmacéuticos alternativos o mejorados que imitan 1 $\alpha$ ,25-dihidroxitamina D<sub>3</sub> para estimular la formación del hueso, restaurar la calidad del hueso, y tratar otras enfermedades sin la presente desventaja de la hipercalcemia.

55 **Resumen de la invención**

Se han encontrado nuevos compuestos que tienen un núcleo de fórmula "(A)" efectivos como moduladores efectivos del receptor de la Vitamina D (RVD):



Los compuestos de la presente invención con actividades moduladoras del RVD se representan mediante la fórmula (I)



en la que las variables R, R', R<sub>P</sub>, R<sub>P'</sub>, L<sub>1</sub>, L<sub>2</sub>, L<sub>3</sub>, Z<sub>P</sub>, R<sub>F</sub>, L<sub>F</sub>, y Z<sub>F</sub>, y son tal como se describen más adelante en el presente documento. Los inventores han descubierto que los compuestos que se describen en el presente documento muestran la deseable diferenciación celular y los efectos anitiproliferativos de 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> con movilización reducida del calcio (calcemia) efectos.

En otro aspecto, la presente invención se dirige a composiciones farmacéuticas que contienen cantidades efectivas de compuesto de la fórmula I o una de sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables, ya sean solos o combinados, junto con vehículos farmacéuticamente aceptables y/o agentes auxiliares.

Otro aspecto de la invención son nuevos compuestos intermedios adecuados para preparar los compuestos de Fórmula I.

Otro aspecto de la invención es el uso de los compuestos de la invención para tratar o prevenir enfermedades que responden a ligandos del receptor de la Vitamina D.

Otro aspecto de la invención es la prevención y tratamiento del acné, queratosis actínica, Alopecia, enfermedad de Alzheimer, hiperplasia prostática benigna, cáncer de vejiga, mantenimiento del hueso en gravedad cero, curación de fractura ósea, cáncer de mama, quimioprevención del cáncer, enfermedad de Crohn, cáncer de colon, diabetes tipo I, rechazo injerto-huésped, hipercalcemia, diabetes tipo II Leucemia, esclerosis múltiple, síndrome mielodisplásico, insuficiente secreción sebácea, Osteomalacia, Osteoporosis, insuficiente firmeza dérmica, insuficiente hidratación dérmica, artritis psoriática, cáncer de próstata, Psoriasis, osteodistrofia renal, artritis reumatoide, Escleroderma, cáncer de piel, lupus eritematoso sistémico, daño en las células epiteliales por vesículas de Mustard, colitis ulcerosa, vitiligo, o arrugas; mediante la administración a un mamífero necesitado del mismo de una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I.

Otro aspecto de la invención es el uso de los compuestos de la invención para tratar o prevenir enfermedades mediadas por el receptor de la Vitamina D.

### Descripción detallada de la invención

#### I. Definiciones

La palabra "adhesión" se refiere a la unión anormal de superficies normalmente separadas por la formulación de nuevo tejido fibroso resultado de un proceso inflamatorio.

La palabra "absceso" es una complicación, asociada a menudo con cirugía, trauma, o enfermedades que predisponen el huésped a la formación de abscesos debido a linfocitos bacterianos encapsulados, macrófagos, y etc.

El término "alquenilo" se refiere a grupos alifáticos en los que el punto de enlace es un doble enlace carbono-carbono, por ejemplo vinilo, 1-propenilo, y 1-ciclohexenilo. Los grupos alquenilo pueden ser de cadena lineal, cadena ramificada, cíclicos, o combinaciones de los mismos, y pueden estar sustituidos de forma opcional. Los grupos alquenilo adecuados tienen de 2 a aproximadamente 20 átomos de carbono.

El término "alcoxi" se refiere a -OR en el que R es un grupo alifático o aromático que puede estar opcionalmente sustituido. Metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, y fenoxi son ejemplos de grupos alcoxi.

El término "alquilo" se refiere a grupos alifáticos saturados que incluyen cadena lineal, cíclicos y combinaciones de los mismos. Los grupos alquilo pueden subdividirse en "primarios", "secundarios" y "terciarios". En los grupos alquilo primarios, el átomo de carbono de unión está sustituido con cero (metilo) o un radical orgánico. En los grupos

## ES 2 307 069 T3

alquilo secundarios, el átomo de carbono de unión está sustituido con dos radicales orgánicos. En los grupos alquilo terciarios, el átomo de carbono de unión está sustituido con tres radicales orgánicos.

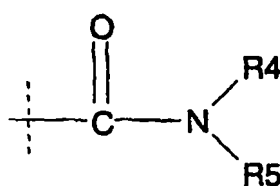
El término “cicloalquilo” incluye radicales orgánicos tales como ciclopropanilo, ciclobutanilo, y ciclopentilo.

El término, “cicloalquenilo” incluye radicales orgánicos tales como ciclopropenilo, ciclobutenilo, ciclopentenilo, y ciclohexenilo.

El término, “fluoroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>” se refiere a un grupo alquilo que contiene flúor e incluye radicales orgánicos tales como -CF<sub>3</sub>, -CHF<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>F, -CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>, y -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>F, siendo -CF<sub>3</sub> el preferido.

El término, “ingrediente activo” se refiere a un compuesto de la invención representado por cualquiera de las (i) las fórmulas I, II, III, IV, (ii) el producto de cualquier ejemplo establecido en el presente documento, o (iii) un compuesto identificado en cualquier fila de las Tablas 1, 2, 3, o 4; o derivado de sal o profármaco del compuesto anterior.

El término “carboxamida” se refiere a un grupo representado por las fórmulas,



en la que R4 y R5 son independientemente hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -O-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), o ciclopropilo, con la condición de que solamente uno de R4 o R5 puede ser hidrógeno.

La abreviatura, “Me” significa metilo.

La abreviatura, “Et” significa etilo.

La abreviatura, “iPr” significa 1-metiletilo.

La abreviatura, “tBu” significa 1,1-dimetiletilo.

El símbolo “-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-” es equivalente a -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-.

El símbolo univalente “-O” en cualquier fórmula estructural es un grupo hidroxilo (OH).

El término, “alquilo C<sub>1-3</sub>” se refiere a un grupo alquilo seleccionado de metilo, etilo, n-propilo, e isopropilo.

El término, “alquilo C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub> ramificado” es un grupo alquilo seleccionado de 1-metiletilo; 1-metilpropilo; 2-metilpropilo; 1,1-dimetiletilo; 1,1-dimetilpropilo; 1,2-dimetilpropilo; o 2,2-dimetilpropilo. Los grupos alquilo C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub> ramificado son 2-metilpropilo y 1,1-dimetiletilo, siendo el más preferido el grupo 1,1-dimetiletilo.

El término “alquenilo” se refiere a grupos alifáticos en los que el punto de enlace es un doble enlace carbono-carbono, por ejemplo vinilo, 1-propenilo, y 1-ciclohexenilo. Los grupos alquenilo pueden ser de cadena lineal, cadena ramificada, cíclicos, o combinaciones de los mismos, y pueden estar sustituidos de forma opcional. Los grupos alquenilo adecuados tienen de 2 a aproximadamente 20 átomos de carbono.

El término “alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>” se refiere a grupos alifáticos saturados que incluyen cadena lineal, cadena ramificada, y grupos cíclicos y combinaciones de los mismos. Los grupos alquilo pueden subdividirse en grupos alquilo “primarios”, “secundarios” y “terciarios”. En los grupos alquilo primarios, el átomo de carbono de unión está sustituido con cero (metilo) o un radical orgánico. En los grupos alquilo secundarios, el átomo de carbono de unión está sustituido con dos radicales orgánicos. En los grupos alquilo terciarios, el átomo de carbono de unión está sustituido con tres radicales orgánicos. Ejemplos de grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> son metilo, etilo, n-propilo, de 1-metiletilo; n-butilo, 1-metilpropilo; 2-metilpropilo; 1,1-dimetilpropilo; n-amilo, 1,1-dimetilpropilo; 1,2-dimetilpropilo; y 2,2-dimetilpropilo.

El término “cicloalquilo” incluye radicales orgánicos tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

El término, “cicloalquenilo” incluye radicales orgánicos tales como ciclopropenilo, ciclobutenilo, ciclopentenilo y ciclohexenilo.

## ES 2 307 069 T3

El término, “fluoroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>” es un grupo alquilo que contiene flúor e incluye radicales orgánicos tales como -CF<sub>3</sub>, -CHF<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>F, -CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -CHF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>, y -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>F, siendo -CF<sub>3</sub> el preferido.

La abreviatura, “Me” significa metilo.

La abreviatura, “Et” significa etilo.

La abreviatura, “iPr” significa 1-metiletilo.

La abreviatura, “tBu” significa 1,1-dimetiletilo.

El término, “hidroxialquilo terminal” se refiere a un grupo alquilo seleccionado de,

3-metil-3-hidroxi-3-pentilo,

3-metil-3-hidroxi-3-pentenilo,

3-metil-3-hidroxi-3-pentinilo,

3-etil-3-hidroxi-3-pentilo,

3-etil-3-hidroxi-3-pentenilo,

3-etil-3-hidroxi-3-pentinilo,

3-etil-3-hidroxi-4-metil-3-pentilo,

3-etil-3-hidroxi-4-metil-3-pentenilo,

3-etil-3-hidroxi-4-metil-3-pentinilo,

3-propil-3-hidroxi-3-pentilo,

3-propil-3-hidroxi-3-pentenilo,

3-propil-3-hidroxi-3-pentinilo,

1-hidroxi-2-metil-1-(metiletil)propilo,

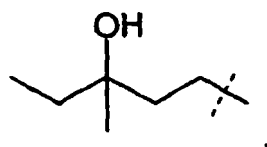
1-hidroxi-2,2-dimetilpropilo,

1-hidroxi-1,2,2-trimetilpropilo,

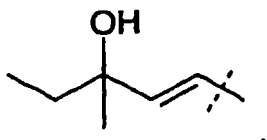
1-hidroxicicloalqueno; y

1-hidroxicicloalquilo.

El término, “3-metil-3-hidroxi-3-pentilo” se refiere al radical que tiene la fórmula estructural:



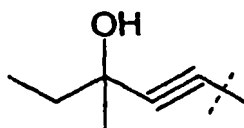
El término, “3-metil-3-hidroxi-3-pentenilo” se refiere al radical que tiene la fórmula estructural (ambos isómeros cis y trans):



## ES 2 307 069 T3

El término, “3-metil-3-hidroxipentino” se refiere al radical que tiene la fórmula estructural:

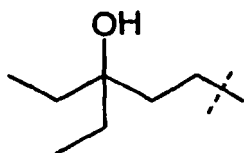
5



10

El término, “3-etil-3-hidroxipentilo” se refiere al radical que tiene la fórmula estructural:

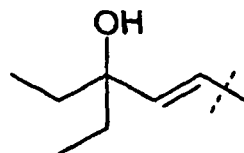
15



20

El término, “3-etil-3-hidroxipentenilo” se refiere al radical que tiene la fórmula estructural (ambos isómeros cis y trans):

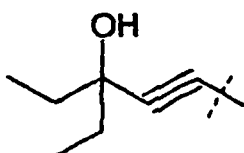
25



30

El término, “3-etil-3-hidroxipentino” se refiere al radical que tiene la fórmula estructural:

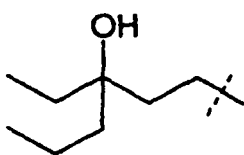
35



40

El término, “3-propil-3-hidroxipentilo” se refiere al radical que tiene la fórmula estructural:

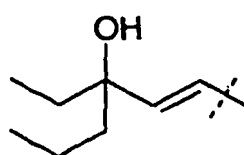
45



50

El término, “3-propil-3-hidroxipentenilo” se refiere al radical que tiene la fórmula estructural (ambos isómeros cis y trans):

55



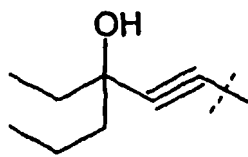
60

65

## ES 2 307 069 T3

El término, “3-propil-3-hidroxipentinilo” se refiere al radical que tiene la fórmula estructural:

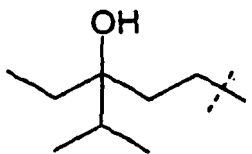
5



10

El término, “3-etil-3-hidroxi-4-metilpentilo” se refiere al radical que tiene la fórmula estructural:

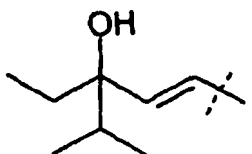
15



20

El término, “3-etil-3-hidroxi-4-metil-pentenilo” se refiere al radical que tiene la fórmula estructural (ambos isómeros cis y trans):

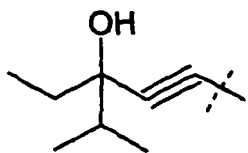
25



30

35 El término, “3-etil-3-hidroxi-4-metilpentinilo” se refiere al radical que tiene la fórmula estructural:

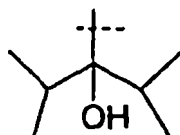
40



45

El término, “1-hidroxi-2-metil-1-(metiletil)propilo” se refiere al radical que tiene la fórmula estructural:

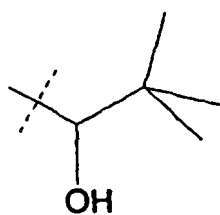
50



55

El término, “1-hidroxi-2,2-dimetilpropilo” se refiere al radical que tiene la fórmula estructural:

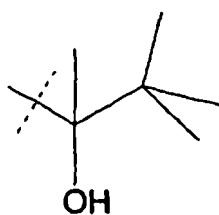
60



65

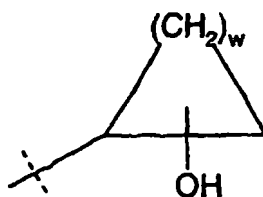
## ES 2 307 069 T3

El término, “1-hidroxi-1,2,2-trimetilpropilo” se refiere al radical que tiene la fórmula estructural:



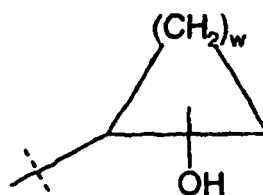
El término, “1-hidroxi-1,2,2-trimetilpropilo” se refiere a un grupo alquilo seleccionado de 1-hidroxiciclopentenilo, 1-hidroxiciclohexenilo, 1-hidroxicicloheptenilo, o 1-hidroxiciclooctenilo.

El término “hidroxicicloalquilo” se refiere a un radical que tiene la siguiente fórmula estructural,



en la que  $w$  es un número entero entre 1 y 6 y el radical hidroxilo está sustituido en cualquier átomo de carbono del anillo.

El término “1-hidroxicicloalquilo” se refiere a un radical que tiene la siguiente fórmula estructural,



Los ejemplos de radicales 1-hidroxicicloalquilo son 1-hidroxiciclopropilo, 1-hidroxiciclobutilo, 1-hidroxiciclopentilo, 1-hidroxiciclohexilo, 1-hidroxicicloheptilo, y 1-hidroxiciclooctilo.

La abreviatura, “Me” significa metilo.

La abreviatura, “Et” significa etilo.

La abreviatura, “iPr” significa 1-metiletilo.

La abreviatura, “nPr” significa n-propilo.

La abreviatura, “3Me3OH-Pentilo” significa 3-metil-3-hidroxipentilo.

La abreviatura, “3Me3OH-Pentenilo” significa 3-metil-3-hidroxipentenilo.

La abreviatura, “3Me3OH-Pentinilo” significa 3-metil-3-hidroxipentinilo.

La abreviatura, “3Et3OH-Pentilo” significa 3-etil-3-hidroxipentilo.

La abreviatura, “3Et3OH-Pentenilo” significa 3-etil-3-hidroxipentenilo.

La abreviatura, “3Et3OH-Pentinilo” significa 3-etil-3-hidroxipentinilo.

La abreviatura, “3Pr3OH-Pentilo” significa 3-propil-3-hidroxipentilo.

La abreviatura, “3Pr3OH-Pentenilo” significa 3-propil-3-hidroxipentenilo.

La abreviatura, “3Pr3OH-Pentinilo” significa 3-propil-3-hidroxipentinilo.

## ES 2 307 069 T3

La abreviatura, "3Et3OH4Me-Pentilo" significa 3-etil-3-hidroxi-4-metilpentilo.

La abreviatura, "3Et3OH4Me-Pentenilo" significa 3-etil-3-hidroxi-4-metilpentenilo,

5 La abreviatura, "3Et3OH4Me-Pentinilo" significa 3-etil-3-hidroxi-4-metilpentinilo.

La abreviatura, "1OH2Me1MeEt-Propilo" significa 1-hidroxi-2-metil-1-(metiletil)propilo.

10 El término "alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>" es un sustituyente alquilo seleccionado del grupo constituido por: metilo; etilo; propilo; 1-metiletilo; 1-metilpropilo; 2-metilpropilo; 1,1-dimetiletilo; 1,1-dimetilpropilo; 1,2-dimetilpropilo; y 2,2-dimetilpropilo. Los grupos preferidos son 2-metilpropilo y 1,1-dimetiletilo, siendo el más preferido el grupo 1,1-dimetiletilo.

El símbolo de la línea punteada que cruza una línea sólida que representa un enlace

15



20 significa que el enlace marcado así es un punto de unión.

El término, "mamífero" incluye seres humanos.

El término "halo" se refiere a flúor, cloro, bromo, y yodo.

25

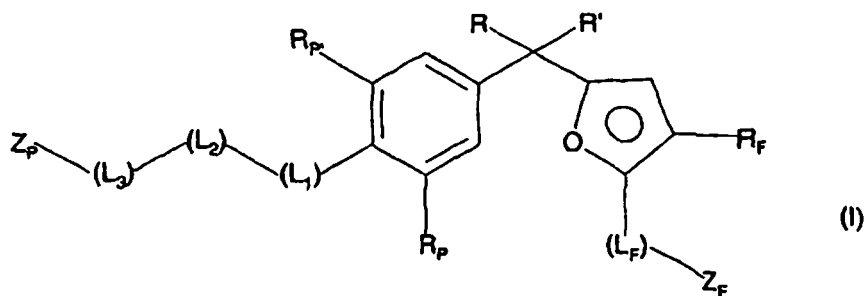
El término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a sales no tóxicas catiónicas o aniónicas usadas convencionalmente en compuestos terapéuticos, por ejemplo, sodio y potasio.

### Compuesto de la invención

30

Los compuestos de la invención son moduladores del receptor de la Vitamina D representados por la fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable o profármaco derivado de los mismos,

35



40

45

en la que;

R y R' son independientemente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, fluoroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, o conjuntamente R y R' forman un anillo carbocíclico sustituido o no sustituido, saturado o insaturado que tiene de 3 a 8 átomos de carbono;

50

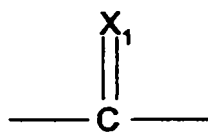
R<sub>P</sub>, R<sub>P'</sub>, y R<sub>F</sub> se seleccionan independientemente del grupo constituido de hidrógeno, halo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, fluoroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -O-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -S-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -O-fluoroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -CN, -NO<sub>2</sub>, acetilo, -S-fluoroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>, y cicloalqueno C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>;

55

(L<sub>1</sub>), (L<sub>2</sub>), (L<sub>3</sub>), y (L<sub>F</sub>), son grupos divalentes enlazantes que se seleccionan independientemente del grupo constituido de enlace,

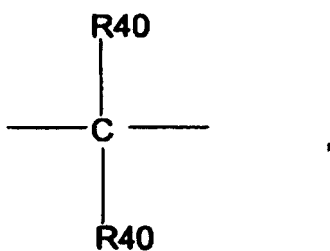
oxígeno

60



65

5



10



15

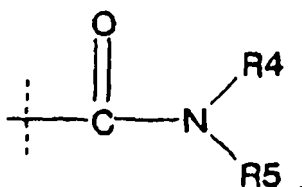


en la que cada R40 es independientemente hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> o fluoroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>;

20

en la que X1 es O, CH<sub>2</sub> o [H, OH]. Z<sub>F</sub> es

25



30

en la que R4 y R5 son independientemente hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -O-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), o ciclopropilo, con la condición de que solamente uno de R4 o R5 puede ser hidrógeno.

35

Z<sub>p</sub> es

metilo,

etilo,

40

n-propilo,

1-metiletilo,

45

1-metilpropilo,

2-metilpropilo,

1,1-dimetiletilo,

50

1,1-dimetilpropilo,

1,2-dimetilpropilo,

2,2-dimetilpropilo,

55

1-hidroxi-2,2-dimetilpropilo,

1-hidroxi-1,2,2-trimetilpropilo,

60

2-hidroxi-2-metil-butoxi

2-hidroxi-2-etilbutoxi

2-hidroxi-2-etil-3-metilbutoxi

65

2-hidroxi-2-metil-3-metilbutoxi

## ES 2 307 069 T3

- 2-hidroxi-1,3,3-trimetilbutoxi  
2-hidroxi-1-etil-3,3-dietilbutoxi  
5 2-hidroxi-1,2-dietilbutoxi  
2-hidroxi-2-etil-1-metilbutoxi  
10 3-metil-3-hidroxipentilo,  
3-metil-3-hidroxipentenilo,  
3-metil-3-hidroxipentinilo,  
15 3-etil-3-hidroxipentilo,  
3-etil-3-hidroxipentenilo,  
3-etil-3-hidroxipentinilo,  
20 3-etil-3-hidroxi-4-metilpentilo,  
3-etil-3-hidroxi-4-metilpentenilo,  
25 3-etil-3-hidroxi-4-metilpentinilo,  
3-propil-3-hidroxipentilo,  
3-propil-3-hidroxipentenilo,  
30 3-propil-3-hidroxipentinilo,  
1-hidroxi-2-metil-1-(metiletilo)propilo,  
35 1-hidroxicyclopentenilo,  
1-hidroxiciclohexenilo,  
1-hidroxicicloheptenilo,  
40 1-hidroxiciclooctenilo,  
1-hidroxiciclopropilo,  
45 1-hidroxiciclobutilo,  
1-hidroxiciclopentilo,  
1-hidroxiciclohexilo,  
50 1-hidroxicicloheptilo, o  
1-hidroxiciclooctilo.
- 55 Los compuestos preferidos de la invención son cuando  $Z_p$  es 1,1-di-metiletilo, 1,2-dimetilpropilo, 2,2-dimetilpropilo, 1-hidroxi-2,2-dimetilpropilo, y 1-hidroxi-1,2,2-trimetilpropilo, con la condición de que  $(L_1)$ ,  $(L_2)$ ,  $(L_3)$  son todos enlaces (esto es.,  $Z_p$  está unido directamente al anillo de fenilo del núcleo).
- Los compuestos preferidos tienen  $Z_F$  seleccionado de
- 60 -C(O)NHMe,  
-C(O)NHEt,  
65 -C(O)NH(iPr),  
-C(O)NH(tBu),

## ES 2 307 069 T3

-C(O)NH(CF<sub>3</sub>),

-C(O)N(Me)<sub>2</sub>,

5 -C(O)NMeEt,

-C(O)NMe(iPr),

-C(O)NMe(tBu),

10 -C(O)NMe(CF<sub>3</sub>),

-C(O)N(Me)F,

15 -C(O)N(Et)F

-C(O)N(iPr)F,

-C(O)N(tBu)F,

20 -C(O)N(Et)<sub>2</sub>,

-C(O)NEt(iPr), o

25 -C(O)NEt(tBu).

Otros compuestos preferidos tienen Z<sub>F</sub> seleccionado de:

30 -C(O)NHMe,

-C(O)NHEt,

-C(O)NH(iPr),

35 -C(O)NH(tBu),

-C(O)N(Me)<sub>2</sub>,

40 -C(O)NMeEt,

-C(O)NMe(iPr),

-C(O)NMe(tBu),

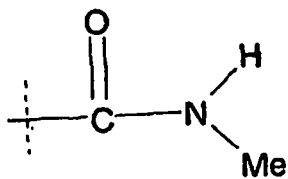
45 -C(O)N(Et)<sub>2</sub>,

-C(O)NEt(iPr), o

50 -C(O)NEt(tBu).

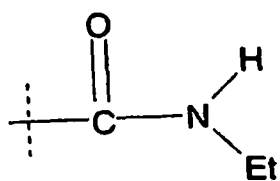
Un grupo carboxamida Z<sub>F</sub> preferido es

55

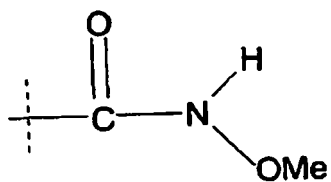


65

5

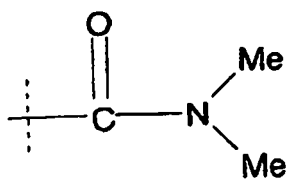


10



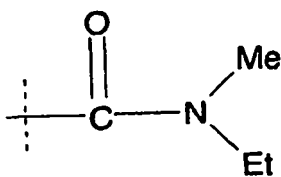
15

20



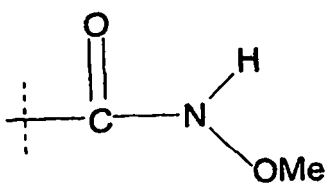
25

30



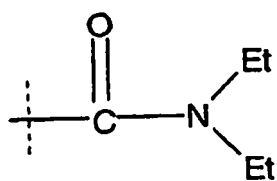
35

40



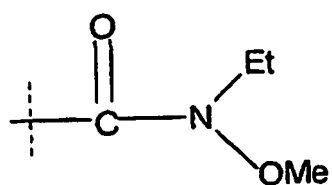
45

50



55

60



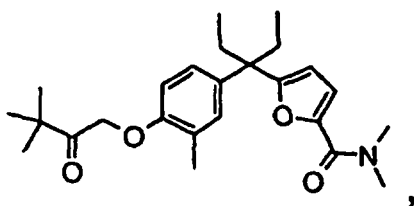
65

# ES 2 307 069 T3

Los compuestos de la invención preferidos están representados por las fórmulas de A a K como sigue:

A)

5

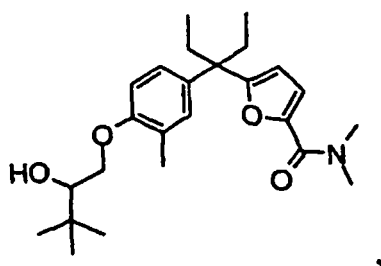


10

15

B)

20

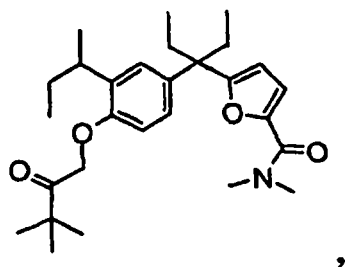


25

30

C)

35

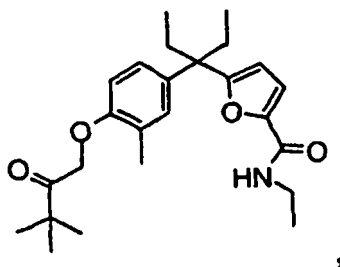


40

45

D)

50



55

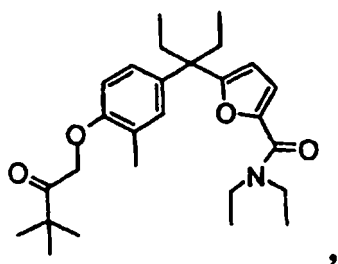
60

65

E)

5

10

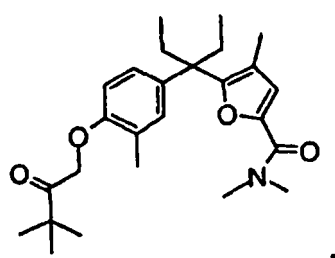


15

F)

20

25

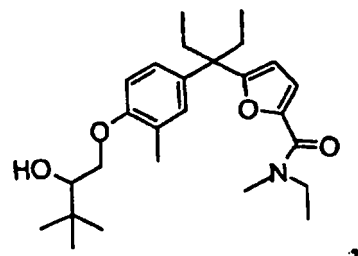


30

G)

35

40

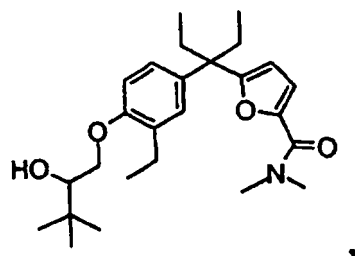


45

H)

50

55



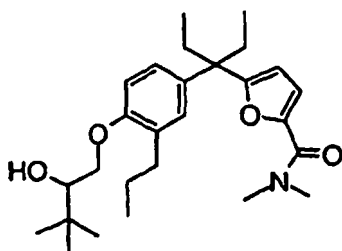
60

65

I)

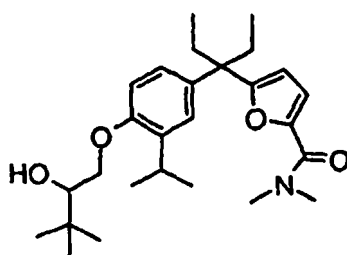
5

10

15  
J)

20

25



30

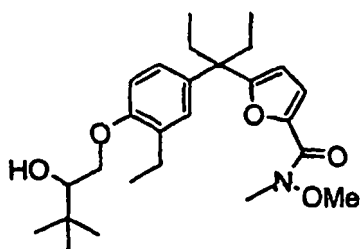
y

K)

35

40

45



### Ejemplos

#### 50 *Condiciones generales de experimentación*

El material de partida/intermedio es el compuesto del procedimiento inmediatamente anterior, a no ser que se indique otra cosa.

55 Todas las reacciones se realizaron bajo atmósfera de nitrógeno/argón, en un reactor tanque agitado, y a temperatura ambiente, a no ser que se indique otra cosa.

60 La concentración se realiza desde TA hasta aproximadamente 70°C bajo vacío (0,05 a 1 mm Hg, 6,67 a 133,3 N/m<sup>2</sup>)

A no ser que se indique otra cosa, la capa orgánica se seca con MgSO<sub>4</sub>/Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> definido mientras se agita la disolución con un desecante durante 5-15 m y eliminando el desecante por filtración para dar un filtrado anhidro.

65 Para procedimientos multietapa análogos, el rendimiento se da tanto para la etapa definitiva o multietapa global según se indica. Las soluciones se "concentran" en un intervalo de 25-75°C, con presión reducida a vacío. - 25-75°C; 6,67 a 133,3 N/m<sup>2</sup>.

## ES 2 307 069 T3

A no ser que se indique otra cosa, “el residuo se somete a cromatografía” se define como cromatografía en gel de sílice del residuo con una moderada presión de nitrógeno (cromatografía instantánea) o sistemas de cromatografía de presión media que usan una relación de gel de sílice a producto bruto de aproximadamente 10-100.

5 La cromatografía en capa fina se realiza sobre placas de gel de sílice con revelado mediante UN o solución de tñido apropiada.

Los espectros de RMN se obtuvieron en un espectrómetro de 300 ó 400 mHz.

10 RMN denota espectro RMN consistente con la estructura asignada.

HRMS - espectro de masas de alta resolución

ES-MS - espectro de masas por electrospray

15

### *Abreviaturas*

Ac - acuoso

20

d - día,

eq - equivalentes,

25

h - hora,

m - minuto,

sat - saturado

30

disp - dispersión,

cuant. - cuantitativo,

35

rt para el tiempo de retención, (ambas en minúsculas para minimizar la confusión con TA)

TA para temperatura ambiente,

### 40 *Definiciones químicas*

BnBr - bromuro de bencilo

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> - diclorometano

45

CH<sub>3</sub>CN - acetonitrilo

DIBA1H - Hidruro de diisobutil aluminio

DMAP -4-(dimetilamino)piridina

50

DMF - N,N-dimetilformamida

DMSO - dimetilsulfóxido

55

DPPB - 1,4-bis(difenilfosfino)butano

DPPF-dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno

60

EDCI - 3-Etil-1-[3-(clorhidrato de dimetilamino)propil]carbodiimida

Et<sub>3</sub>N - trietilamina

EtMgBr - bromuro de etil magnesio

65

EtOAc - acetato de etilo

EtOH - etanol

## ES 2 307 069 T3

	H <sub>2</sub> NCH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Me -glicinato de metilo
	Hept - heptano
5	Hex - hexanos
	HN(OMe)Me - N-metil-O-metil-hidroxiilamina
	HNMe <sub>2</sub> - dimetilamina
10	HATU - hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio
	HOAT - 7-aza-1-hidroxi-benzotriazol
15	HOBT - 1-hidroxi-benzotriazol
	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> - carbonato de potasio
	KOH - hidróxido de potasio
20	LAH - hidruro de aluminio y litio
	LiHMDS - hexametildisilazida de litio
25	mCPBA - ácido metacloroperbenzoico
	MeI - yoduro de metilo
	MeOH - metanol
30	NaBH <sub>4</sub> - borohidruro de sodio
	MgSO <sub>4</sub> - sulfato de magnesio
35	NaH - hidruro de sodio
	NaHCO <sub>3</sub> - bicarbonato de sodio
	NaI - yoduro de sodio
40	Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> - sulfato de sodio
	NH <sub>4</sub> Cl - cloruro de amonio
45	NMO - N-óxido de 4-metil-morfolina
	NMP - N-metil-pirrolidin-2-ona
	Na-S-R <sub>3</sub> - alquilmercaptido de sodio
50	PBr <sub>3</sub> - tribromuro de fósforo
	Pd(DPPF) - paladio dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno
55	Pd(OAc) <sub>2</sub> - paladio (II) acetato de
	Pd(TPP) <sub>4</sub> - paladio tetrakis(trifenilfosfina)
	Pd-C-paladio sobre carbón
60	(PhO) <sub>2</sub> P(O)N <sub>3</sub> - azida de difenilfósforo
	pTSA - ácido paratoluenosulfónico
65	Pyr - piridina
	Rojo-Al - hidruro de bis(2-metoxietoxi)aluminio de sodio

## ES 2 307 069 T3

R2MgBr - bromuro de alquil magnesio

R3MgBr - bromuro de alquil magnesio

5 R5MgBr - bromuro de alquil magnesio

R2S(O)2NH2 - alquilsulfonamida

TBAF - fluoruro de tetrabutilamonio

10

TBSCl - cloruro de tertc-butildimetilsililo

tBuC(O)CH2Br - 1-bromopinacolona

15

Tf2O - anhídrido triflico

TFA - ácido trifluoroacético

THF - tetrahidrofurano

20

TPAP - perrutenato de tetrapropilamonio

Zn(OTf)2 - trifluorometanosulfonato de cinc.

25

### *Compuestos de la invención - sales, esteroisómeros y profármacos*

Las sales de los compuestos representados por la fórmula I son un aspecto adicional de la invención. La persona experta en la técnica también apreciará que la familia de compuestos de fórmula I incluye miembros ácidos y básicos, y la presente invención incluye sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En los casos en los que los compuestos de la invención tengan grupos funcionales ácidos o básicos, se pueden formar varias sales que sean más solubles en agua y fisiológicamente más adecuadas que el compuesto del que derivan. Las sales farmacéuticamente aceptables representativas incluyen pero no se limitan a, sales de alcalinos y alcalinotérreos tales como litio, sodio, potasio, amonio, calcio, magnesio, aluminio, zinc, y similares. Las sales de sodio y potasio son particularmente preferidas. Las sales se preparan convenientemente a partir del ácido libre tratando el ácido en solución con una base, o exponiendo el ácido a una resina de intercambio iónico. Por ejemplo, se puede seleccionar un sustituyente de ácido carboxílico del compuesto de Fórmula I como -CO<sub>2</sub>H y se pueden formar sales por reacción con las bases adecuadas (por ejemplo, NaOH, KOH) para dar la correspondiente sal de sodio y potasio.

Quedan incluidos dentro de la definición de sales farmacéuticamente aceptables las sales de adición de base orgánicas e inorgánicas no tóxicas de los compuestos de la presente invención, por ejemplo amonio, amonio cuaternario, y cationes amina, derivados de bases nitrogenadas de basicidad suficiente para formar sales con los compuestos de esta invención (ver, por ejemplo, S. M. Berge, *et al.*, "Pharmaceutical Salts", J. Phar. Sci., 66: 1-19 (1977)). Más aún, el(los) grupo(s) básico(s) de los compuestos de esta invención se pueden hacer reaccionar con ácidos orgánicas e inorgánicas para formar sales tales como acetato, bencenosulfonato, benzoato, bicarbonato, bisulfato, bitartrato, borato, bromuro, camsilato, carbonato, cloruro, colina, clavulanato, citrato, cloruro, cloroprocaina, colina, dietanolamina, diclorhidrato, difosfato, edetato, edisilato, estolato, esilato, etilenodiamina, fluoruro, fumarato, gluceptato, gluconato, glutamato, glicolilarsanilato, hexilresorcinato, hidrabamina, bromuro, cloruro, bromhidrato, clorhidrato, hidroxinaftoato, yoduro, isotionato, lactato, lactobionato, laurato, malato, maleato, malseato, mandelato, meglumina, mesilato, mesviato, bromuro de metilo, nitrato de metilo, sulfato de metilo, mucato, napsilato, nitrato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, pantotenato, fosfato, poligalacturonato, procano, salicilato, estearato, subacetato, succinato, sulfato, tannato, tartrato, teoclato, tosilato, trifluoroacetato, trifluorometano sulfonato, y valerato.

Algunos compuestos de la invención pueden tener uno o más centros quirales, y por tanto pueden existir en formas ópticamente activas. Igualmente, cuando los compuestos contienen un grupo alquilenilo o alquenileno existe la posibilidad de formas isoméricas cis y trans de los compuestos. Los isómeros R- y S- y las mezclas de los mismos; incluyendo las mezclas racémicas así como las mezclas de isómeros cis y trans, quedan abarcados por esta invención. Pueden estar presentes átomos de carbono asimétricos adicionales en un grupo sustituyente como un grupo alquilo. Se pretende que todos estos isómeros, así como las mezclas de los mismos, queden abarcados por la presente invención. Si se desea un esteroisómero concreto, se pueden preparar mediante procedimientos bien conocidos en la técnica usando reacciones estereoespecíficas con materiales de partida que comprendan los centros asimétricos ya resueltos, o alternativamente mediante procedimientos que lleven a mezclas de estereoisómeros y resolución posterior mediante procedimientos conocidos. Por ejemplo, se puede usar una columna quiral como la que comercializa Daicel Chemical Industries identificada con los nombres comerciales:

CHIRALPAK AD, CHIRALPAK AS, CHIRALPAK OD, CHIRALPAK OJ, CHIRALPAK OA, CHIRALPAK OB, CHIRALPAK OC, CHIRALPAK OF, CHIRALPAK OG, C ALPAK OK, y CHIRALPAK CA-1.

## ES 2 307 069 T3

Mediante otro procedimiento convencional se puede hacer reaccionar una mezcla racémica con un único enantiómero de algún otro compuesto. Esto transforma la forma racémica en una mezcla de diastereómeros. Estos diastereómeros, puesto que tienen puntos de fusión diferentes, puntos de ebullición diferentes, y solubilidades diferentes se pueden separar mediante procedimientos convencionales, tal como cristalización.

La presente invención también abarca mezclas de compuestos de fórmula I.

Los profármacos son derivados de los compuestos de la invención que tienen grupos que se pueden romper de forma química o metabólica y convertirse por solvolisis o condiciones fisiológicas en los compuestos de la invención que son farmacéuticamente activos *in vivo*. Los derivados de los compuestos de esta invención tienen actividad en sus formas derivadas de ácido y base, pero el derivado en forma ácida siempre ofrece la ventaja de la solubilidad, compatibilidad tisular, o liberación retardada en el organismo de un mamífero (ver, Bundgard, H., Design of Prodrugs, pgs. 7-9. 21-24, Elsevier, Amsterdam 1985). Los profármacos incluyen derivados de ácido bien conocidos de los expertos en la técnica, tales como, por ejemplo, ésteres preparados por reacción del compuesto ácido primitivo con un alcohol adecuado, o amidas preparadas por reacción del compuesto ácido primitivo con una amina adecuada,

### *Formulaciones farmacéuticas que contienen los nuevos compuestos de la invención*

Las formulaciones farmacéuticas de la invención se preparan combinando (por ejemplo, mezclando) una cantidad terapéutica eficaz del compuesto de la invención (compuestos de fórmula I) junto con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable. Las formulaciones farmacéuticas presentes se preparan mediante procedimientos conocidos usando ingredientes bien conocidos y fácilmente disponibles.

En la fabricación de las composiciones de la presente invención, los compuestos de Fórmula I se mezclarán normalmente con un vehículo, o se diluirán mediante un vehículo, o se encerrarán dentro de un vehículo que puede estar en forma de una cápsula, sobrecito, papel u otro contenedor. Cuando el vehículo sirve como diluyente, se puede tratar de un material sólido, semisólido o líquido que actúe como vehículo, o puede estar en forma de comprimidos, píldoras, polvos, comprimidos gruesos, elixires, suspensiones, emulsiones, soluciones, jarabes, aerosoles (como sólido o en un medio líquido), o pomada; conteniendo, por ejemplo, hasta un 10% en peso del compuesto. Los compuestos de la presente invención se formulan preferiblemente antes de su administración.

Los compuestos de la invención pueden administrarse mediante formulaciones adecuadas contenidas en un parche transdérmico. Alternativamente, los compuestos de la invención pueden administrarse al paciente mediante administración sublingual.

En las formulaciones farmacéuticas se puede usar cualquier vehículo conocido en la técnica. En dicha formulación, el vehículo puede ser un sólido, un líquido, o mezclas de sólido y líquido. Las formas de formulación sólidas incluyen polvos, comprimidos y cápsulas. Un vehículo sólido puede ser una o más sustancias que también pueden actuar como agentes aromatizantes, lubricantes, solubilizantes, agentes suspensores, ligantes, agentes desintegrantes de comprimidos y material encapsulante.

Los comprimidos para administración oral pueden contener excipientes adecuados tales como carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa, fosfato de calcio, junto con agentes desintegrantes, tales como maíz, almidón, o ácido algínico, y/o agentes ligantes, por ejemplo, gelatina o acacia, y agentes lubricantes tales como estearato de magnesio, ácido esteárico, o talco.

En los polvos, el vehículo es un sólido finamente dividido que se mezcla con el ingrediente activo finamente dividido. En comprimidos, el compuesto de fórmula I se mezcla con un vehículo que tenga las propiedades ligantes necesarias en las propiedades adecuadas, y se compacta a la forma y tamaño deseados. Los polvos y comprimidos preferiblemente contienen entre aproximadamente 1 y aproximadamente 99 por ciento en peso del compuesto que es el nuevo compuesto de esta invención. Vehículos sólidos adecuados son carbonato de magnesio, estearato de magnesio, talco, azúcar de lactosa, pectina, dextrina, almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, ceras de bajo punto de fusión, y manteca de cacao.

Las formas de formulación líquidas incluyen suspensiones, emulsiones, jarabes y elixires.

El ingrediente activo se puede disolver o suspender en un vehículo farmacéuticamente aceptable, tal como agua estéril, solvente orgánico estéril o una mezcla de ambos. Los compuestos se pueden disolver a menudo en un solvente orgánico adecuado, por ejemplo, propilenglicol acuoso. Otras composiciones se pueden fabricar dispersando los compuestos de la invención finamente divididos en almidón acuoso o solución de carboximetilcelulosa sódica, o en un aceite adecuado.

### *Procedimientos para usar los compuestos de la invención*

Muchos estados de enfermedad se benefician del tratamiento con los compuestos de Fórmula I, entre los que se incluyen, pero no se limitan a,

estados de enfermedad caracterizados por una regulación anormal del calcio

## ES 2 307 069 T3

estados de enfermedad caracterizados por una proliferación anormal de células  
estados de enfermedad caracterizados por una diferenciación anormal de células  
5 estados de enfermedad caracterizados por una respuesta inmune anormal  
estados de enfermedad caracterizados por un estado dermatológico anormal  
estados de enfermedad caracterizados por una enfermedad neurodegenerativa  
10 estados de enfermedad caracterizados por inflamación  
estados de enfermedad caracterizados por sensibilidad a la vitamina D  
15 estados de enfermedad caracterizados por trastornos hiperproliferativos.

Los estados de enfermedad específicos beneficiados por el tratamiento con los compuestos de Fórmula I y II incluyen, pero no se limitan a,

20 Acné  
Queratosis actínica,  
Alopecia,  
25 Enfermedad de Alzheimer  
Hiperplasia prostática benigna  
30 Cáncer de vejiga  
Mantenimiento del hueso en gravedad cero  
Curación de fractura ósea  
35 Cáncer de mama  
Quimioprevención del cáncer  
40 Enfermedad de Crohn  
Diabetes tipo I  
Rechazo injerto-huésped  
45 Hipercalcemia  
Diabetes tipo II  
50 Leucemia  
Esclerosis múltiple  
Síndrome mielodisplásico  
55 Insuficiente secreción sebácea  
Osteomalacia  
60 Osteoporosis  
Insuficiente firmeza dérmica  
Insuficiente hidratación dérmica  
65 Artritis psoriática  
Cáncer de próstata

Psoriasis

Osteodistrofia renal

5 Artritis reumatoide

Escleroderma

10 Cáncer de piel

Lupus eritematoso sistémico

Daño en las células epiteliales por vesículas de Mustard

15 Colitis ulcerosa

Vitiligo

20 Arrugas.

Se prefiere particularmente el tratamiento de la psoriasis y la osteoporosis mediante la administración a un mamífero (incluyendo un ser humano) de una cantidad terapéutica eficaz de los compuestos de Fórmula I. Por "cantidad farmacéutica eficaz" se entiende la cantidad de agente farmacéutico correspondiente a la fórmula I que evita, elimina o reduce los efectos perjudiciales de un estado de enfermedad en mamíferos, incluyendo seres humanos.

25 La dosis específica de un compuesto administrado según esta invención para obtener efectos terapéuticos o profilácticos, por supuesto, estará determinada por las circunstancias específicas del caso, incluyendo, por ejemplo, el compuesto administrado, la ruta de administración y la enfermedad que está siendo tratada. La dosis diaria típica contendrá una cantidad farmacéuticamente efectiva típicamente en el intervalo de aproximadamente 0,0001 mg/kg/día hasta aproximadamente 50 mg/kg/día de peso corporal de un compuesto activo de esta invención. Preferiblemente, la dosis de compuestos de la invención estará entre 0,0001 y 5 mg/kg/día de peso corporal.

35 Preferiblemente, los compuestos de la invención (por ejemplo, según la fórmula I) o las composiciones farmacéuticas que contienen estos compuestos están en forma de dosificación unitaria para administración a un mamífero. La forma de dosificación unitaria puede ser la propia cápsula o comprimido, o el número apropiado de estos. La cantidad de ingrediente activo en una dosis unitaria de composición puede variarse o ajustarse desde aproximadamente 0,0001 hasta aproximadamente 1,000 miligramos o más según el tratamiento concreto implicado. Se puede apreciar que es necesario realizar variaciones de rutina en la dosificación dependiendo de la edad y estado del paciente. La dosificación también dependerá de la ruta de administración. Los compuestos de la invención se pueden administrar por diferentes rutas, incluyendo la oral, aerosol, rectal, transdérmica, sublingual, subcutánea, intravenosa, intramuscular, e intranasal. Se prefiere particularmente el tratamiento de la psoriasis con una formulación tipo pomada que contiene los compuestos de la invención. La formulación en pomada se aplica según necesidad, típicamente de una a 6 veces al día.

45 El tratamiento de la psoriasis se realiza preferiblemente con aplicación tópica con una formulación en forma de crema, aceite, emulsión, pasta o pomada que contiene una cantidad terapéutica eficaz de un compuesto de la invención. La formulación para tratamiento tópico contiene de 0,5 a 0,00005 por ciento en peso, preferiblemente de 0,05 a 0,0005 por ciento en peso, y más preferiblemente de 0,025 a 0,001 de ingrediente activo.

50 Por ejemplo, dos preparaciones semisólidas tópicas útiles como vehículos para moduladores del RVD en el tratamiento y prevención de la psoriasis son como sigue:

*Pomada de polietilenglicol USP (2495)*

55 Preparar una pomada de polietilenglicol como sigue:

	<b>Polietilenglicol 3350</b>	<b>400 g</b>
60	<b>Polietilenglicol 400</b>	<b><u>600 g.</u></b>
	<b>Para llegar a</b>	<b>1.000 g</b>

65 Calentar ambos ingredientes en un baño de agua hasta 65°C. Dejar enfriar, y agitar hasta congelación. Si se desea una preparación más firme, sustituir hasta 100 g del polietilenglicol 400 con una cantidad igual de polietilenglicol 3350.

## ES 2 307 069 T3

### *Pomada hidrófila USP (1216)*

Preparar como sigue la pomada hidrófila:

5	<b>Metilparabeno</b>	<b>0,25 g.</b>
	<b>Propilparabeno</b>	<b>0,15 g</b>
	<b>Laurilsulfato de sodio</b>	<b>10 g</b>
10	<b>Propilenglicol 120</b>	<b>120 g</b>
	<b>alcohol de estearilo</b>	<b>250 g</b>
	<b>vaselina blanca</b>	<b>250 g</b>
15	<b>agua purificada</b>	<b><u>370 g</u></b>
	<b>Para llegar a aproximadamente</b>	<b>1.000 g</b>

20 El alcohol de estearilo y la vaselina blanca se funden en un baño de vapor, y se calientan hasta aproximadamente 75°C. El resto de ingredientes, previamente disueltos en agua, se añaden, se calientan hasta 75°C, y la mezcla se agita hasta congelación.

25 En cada una de las formulaciones anteriores, el ingrediente activo se añade durante la etapa de calentamiento en una cantidad comprendida entre 0,5 y 0,00005 en porcentaje en peso, preferiblemente de 0,05 a 0,0005 por ciento en peso, y más preferiblemente de 0,025 a 0,001 por ciento en peso de la pomada total (Fuente: United States Pharmacopoeia 24, United States Pharmacopoeial Convention, 1999)

30 La terapia convencional para la osteoporosis incluye, (i) estrógenos, (ii) andrógenos, (iii) suplementos de calcio, (iv) metabolitos de la Vitamina D: (v) diuréticos de tiazida, (vi) calcitonina, (vii) bifosfonatos, (viii) MSRES, y (ix) fluoruros (ver, Harrison's Principles of Internal Medicine, 13ª edición, 1994, publicada por McGraw Hill Publ., ISBN 0-07-032370-4, pags. 2172-77; la descripción del cual se incorpora por referencia en el presente documento.) Cualquiera o una combinación de estas terapias convenciones se puede usar en combinación con el procedimiento de tratamiento usando los compuestos de fórmula I como se enseña en el presente documento. Por ejemplo, en un procedi-  
35 miento para tratar la osteoporosis, el modulador del receptor de la vitamina D que es un compuesto de la invención (por ejemplo, según la fórmula I) puede administrarse separada o simultáneamente con la terapia convencional. Alternativamente, los compuestos de la invención moduladores del receptor de la vitamina D pueden combinarse con agentes terapéuticos convencionales en una formulación para el tratamiento de la osteoporosis como se define más adelante.

40 Una formulación para tratar la osteoporosis comprende:

Ingrediente (A1): un modulador del receptor de la vitamina D representado por la fórmula (I), o una sal farmacéu-  
ticamente aceptable o profármaco derivado del mismo;

45 Ingrediente (B 1):

uno o más agentes complementarios convencionales para el tratamiento de la osteoporosis seleccionados del grupo  
constituido por:

- 50 a. estrógenos,
- b. andrógenos,
- c. suplementos de calcio,
- 55 d. metabolitos de la Vitamina D:
- e. diuréticos de tiazida,
- f. calcitonina,
- 60 g. bifosfonatos,
- h. MSRES, y
- 65 i. fluoruros, y

Ingrediente (C1), opcionalmente, un vehículo o diluyente.

Las formulaciones típicamente usadas son aquellas en las que la relación ponderal de (A1) a (B1) esté comprendida entre 10:1 y 1:1000 y preferiblemente entre 1:1 y 1:100.

*Terapia de combinación para la psoriasis*

5 La terapia convencional para la psoriasis incluye glucocorticoides tópicos, ácido salicílico, alquitrán de carbón bruto, luz ultravioleta, y metotrexato (ver, Harrison's Principles of Internal Medicine, 13ª edición, 1994, publicada por McGraw Hill Publ., ISBN 0-07-032370-4, pags. 2172-77). Cualquiera o una combinación de las terapias convencionales se puede usar en combinación con el procedimiento de tratamiento que usa los compuestos de Fórmula I como se enseña en el presente documento. Por ejemplo, en un procedimiento para tratar la osteoporosis, los compuestos de la invención moduladores del receptor de la Vitamina D (por ejemplo, según se define mediante la fórmula I) se pueden administrar típicamente de forma separada o simultánea con una terapia convencional. Alternativamente, los compuestos de la invención moduladores del receptor de la Vitamina D pueden combinarse con los agentes terapéuticos convencionales en una formulación tópica aplicada para el tratamiento de la osteoporosis como se define más adelante:

Una formulación para tratar la osteoporosis comprende:

20 Ingrediente (A2): un modulador del receptor de la vitamina D representado por la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable o profármaco derivado del mismo;

Ingrediente (B2),

25 uno o más agentes complementarios convencionales para el tratamiento de la osteoporosis seleccionados del grupo constituido por:

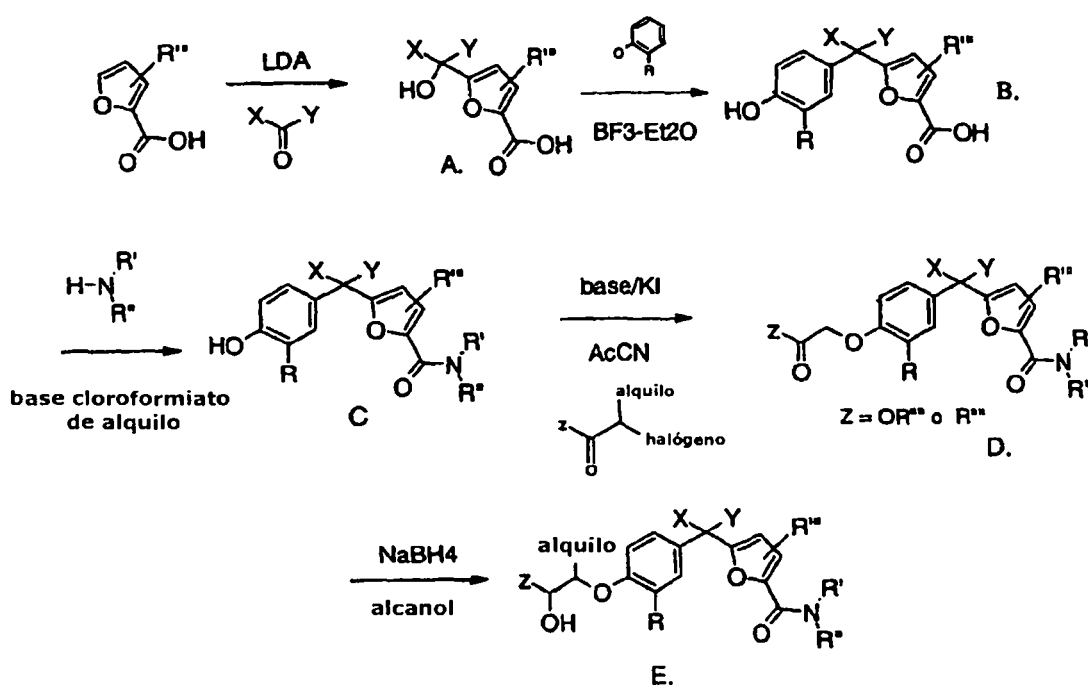
- a. glucocorticosteroides tópicos,
- b. ácido salicílico, o
- 30 c. alquitrán de carbón bruto,

Ingrediente (C2), opcionalmente, un vehículo o diluyente.

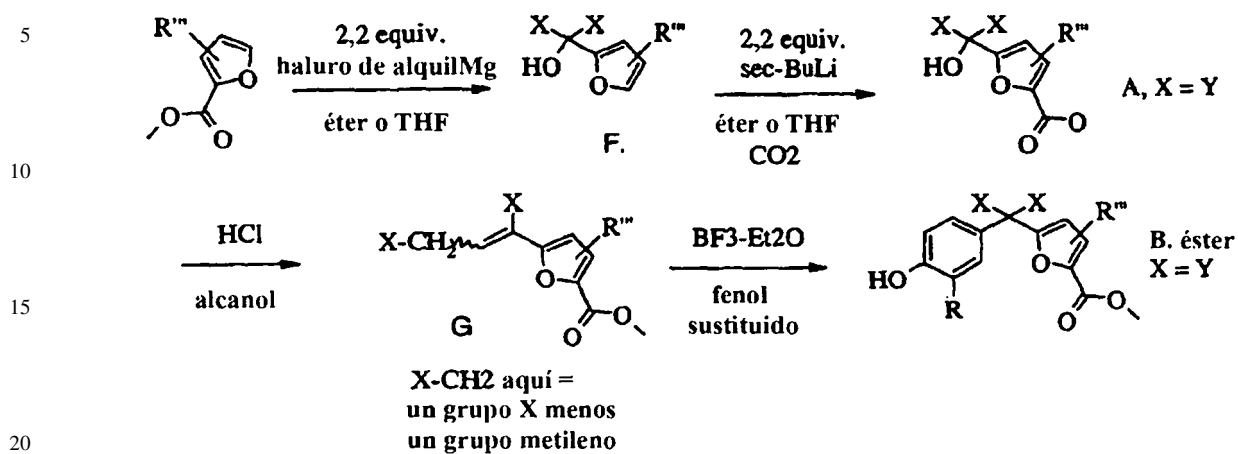
35 Las formulaciones típicamente usadas son aquellas en las que la relación ponderal de (A2) a (B2) están comprendidas entre 100000:1 y 1:1000 y preferiblemente entre 1:100 y 10000:100.

**Procedimientos generales**

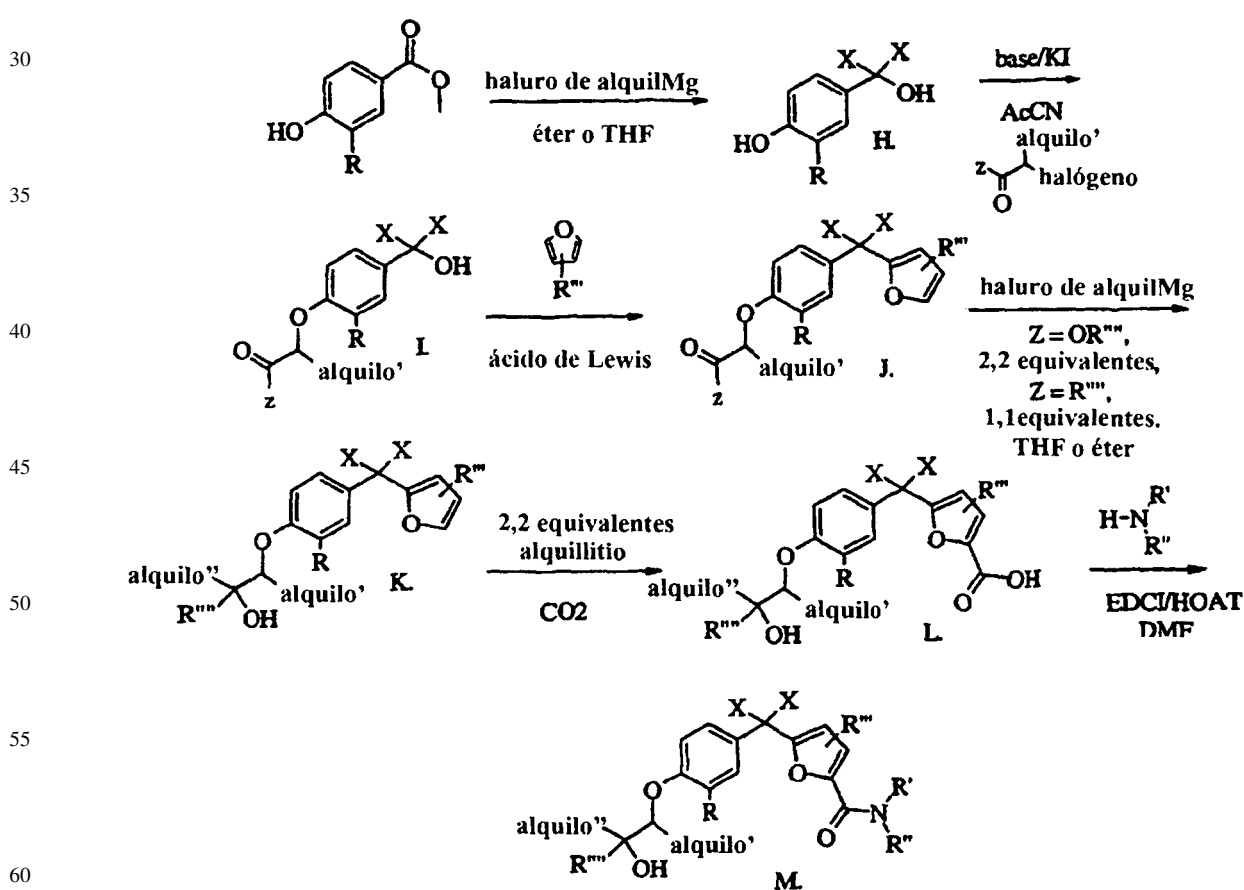
Esquema I



Esquema II



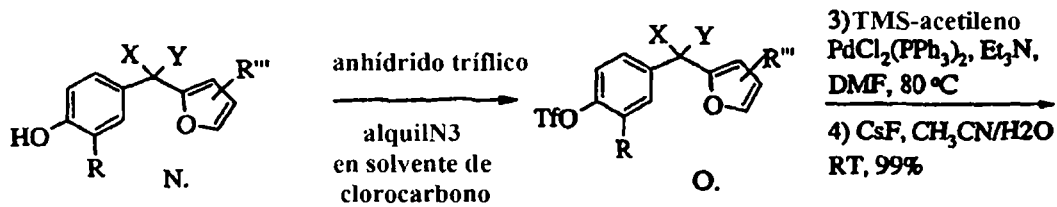
Esquema III



Esquema IV

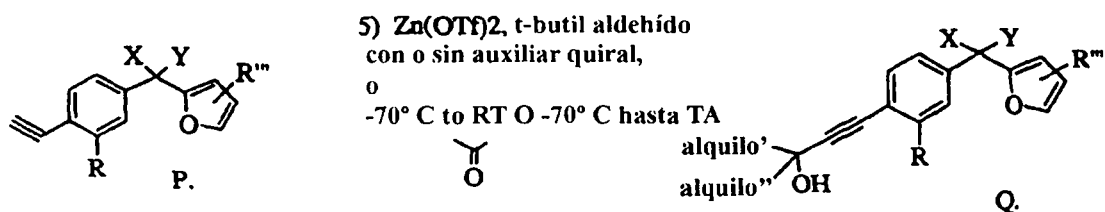
5

10



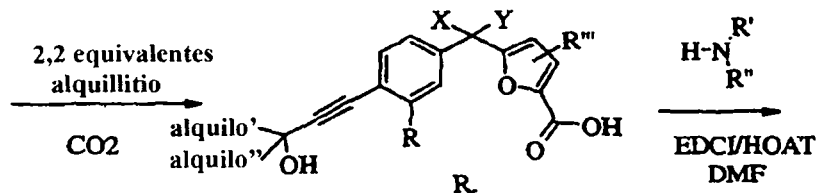
15

20



25

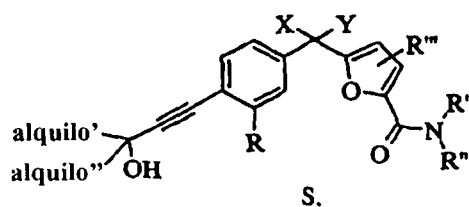
30



35

40

45



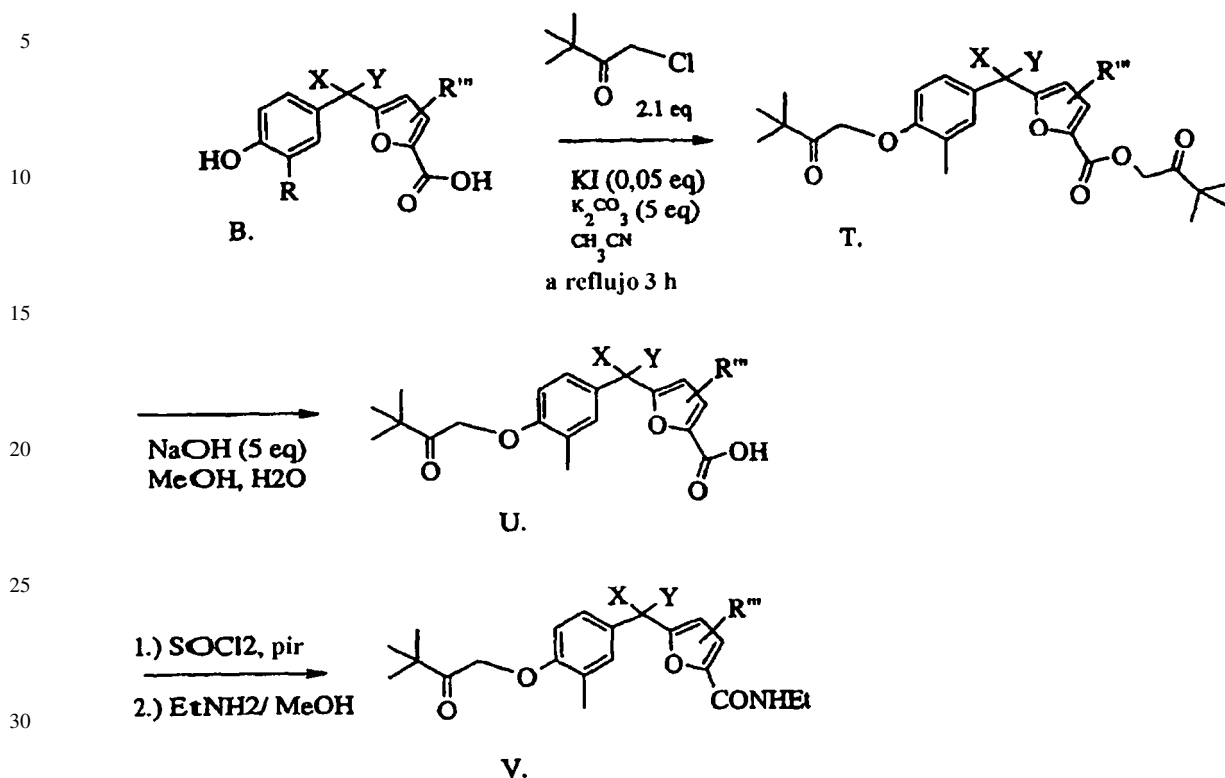
50

55

60

65

## Esquema V



## Procedimiento General

Esquema I. A un ácido furan-2-carboxílico se le añadió diisopropilamida de litio (2-2,5 equivalentes) desde -80 a 0°C. en dietil éter o THF bajo nitrógeno. Se añadió una cetona sustituida y la mezcla se llevó a temperatura ambiente de 1 a 48 h. La mezcla se trabajó en éter y agua para dar el carbinol A. El carbinol A se hizo reaccionar con un fenol o-sustituído (0,9 a 5 equivalentes) con un ácido de Lewis, por ejemplo, eterato de trifluoruro de boro (0,01 a 10 equivalentes) desde 0°C hasta temperatura ambiente durante 30 min a 48 h. La mezcla se trabajó en éter y agua, eliminando el exceso de fenol bajo vacío para dar el diarilmetano B. El diarilmetano B se puede activar con un cloroformiato de alquilo y base tal como trialkilamina seguido por tratamiento con una amina primaria o secundaria sustituida para dar la amida C. La amida C se alquila con una  $\alpha$ -halocetona en presencia de una base tal como hidróxido de sodio o carbonato de potasio en un solvente polar aprótico para dar la amida D. La reducción de la amida D con borohidruro de sodio o litio o cianoborohidruro en alcoholes de bajo peso molecular dio el carbinol secundario E en forma de racemato. Los racematos, por supuesto, se pueden separar en enantiómeros mediante cromatografía quiral en, por ejemplo, una columna ChiralPak AD.

Esquema II Alternativamente, se puede preparar como sigue el éster del diarilmetano B. Se hace reaccionar un carboxilato de furanilo con un bromuro de alquil magnesio o alquil litio (2,0 a 2,5 equivalentes) desde 0°C hasta temperatura ambiente durante 30 min a 48 h para dar el terc-carbinol F. El terc-carbinol F se desprotona con un reactivo de alquil litio (1,9 a 2,5 equivalentes) desde -80°C hasta 0°C durante un periodo entre 10 min y 2 h. a continuación, se burbujea dióxido de carbono gaseoso en exceso al interior de la mezcla, y la mezcla se deja llegar a temperatura ambiente durante de 30 min a 48 h. La mezcla se trabajó en éter y agua para dar el ácido carboxílico A. El ácido carboxílico A puede deshidratarse y esterificarse simultáneamente calentando con un alcohol saturado con haluros de ácido tal como cloruro de hidrógeno o bromuro de hidrógeno para dar la olefina G Z/E. La olefina G similar al carbinol A puede alquilar un fenol o-sustituído en presencia de un ácido de Lewis, por ejemplo, eterato de trifluoruro de boro (0,01 a 5 equivalentes) para dar el éster de B, que se puede saponificar a temperatura de ambiente a reflujo en un alcohol con hidróxido de sodio, potasio, o litio a B.

Esquema III. A un éster benzoato de 4-hidroxi-3-alquilo se añadió haluro de alquilmagnesio en una reacción análoga a la del Esquema II, producto F, para dar el terc-carbinol H. El intermedio fenólico H se alquila con una  $\alpha$ -halocetona o  $\alpha$ -haloéster en una reacción análoga a la del Esquema I, producto D, para dar el intermedio I. Haciendo reaccionar I con un furano sustituido o no sustituido en presencia de un ácido de Lewis, tal como, eterato de trifluoruro de boro a temperatura ambiente durante de 30 min a 60 h da el diarilmetano J. El diarilmetano J se hizo reaccionar con un exceso de reactivo de Grignard, análogo a la reacción en el Esquema II, producto F, para dar el terc-carbinol

## ES 2 307 069 T3

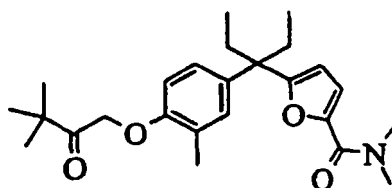
K intermedio. El tratamiento del carbinol K con un alquilaluminio en una reacción análoga al Esquema II, producto A, da el ácido L. El ácido L se acopla con una amina primaria o secundaria en presencia de un reactivo de acoplamiento, tal como, EDCI/HOAT en un solvente polar aprótico, tal como, DMF para dar la amida M.

5 Esquema IV: La síntesis de los carbinoles S con enlace de carbono se describe también en el Esquema IV. El material de partida N se produce a partir del Esquema III, intermedio H y un furano sustituido o no sustituido en presencia de un ácido de Lewis, análogo a la síntesis del Esquema III, producto J. El furano N se hace reaccionar con anhídrido tríflico en un solvente de clorocarbono y base de trialkilamina durante de 30 min a 48 h para dar el triflato O. El triflato O se acopla a TMS-acetileno con paladio en presencia de una base, tal como CsF o trialkilamina en  
10 DMF o solvente acetonitrilo/agua durante 30 min a 48 h desde temperatura ambiente hasta 110°C para dar el acetileno P. El acetileno P se desprotona y se hace reaccionar con una dialquilcetona o dialquilaldehído para dar el carbinol Q secundario o terciario. El carbinol Q se usa en reacciones análoga a las del Esquema III, ácido L y amina M, para producir el intermedio ácido R y la amida S.

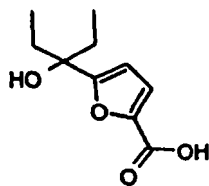
15 Esquema V. La bis-pinacolona T se puede formar haciendo reaccionar un diarilo B con cloruro de t-butil carbonilo (2,0 a 2,5 equivalentes) en presencia de yoduro potásico (0,01 a 0,10 equivalentes),  $K_2CO_3$  (4 a 5 equivalentes) y cianometano a reflujo entre aproximadamente 2 y aproximadamente 6 horas. La bis-pinacolona T se desalquila con una base adecuada tal como hidróxido de sodio (4 a 6 equivalentes) en presencia de un solvente adecuado tal como una mezcla metanol/ $H_2O$  para dar la pinacolona ácida U. La N-alkilamida V se puede preparar activando la pinacolona  
20 ácida U con cloruro de tonilo en presencia de una amina adecuada, tal como piridina, y posteriormente se hace reaccionar con una alquilamina adecuada en un solvente orgánico adecuado.

### Ejemplo 1

25 *Preparación de 3'-[4-(2-oxo-3,3-dimetilbutoxi)-3-metilfenil]-3'-[5-dimetilaminocarbonil-2-furanil]pentano*



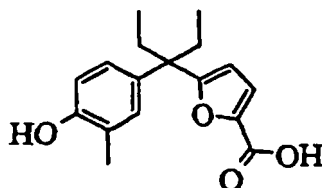
#### A. 3'-[5-Carboxi-2-furanil]-3'-hidroxipentano



50 A una solución de i-propilamina (44,8 ml, 0,32 moles) en THF (980 ml) se añadió n-butillitio 1,6 M (200 ml, 0,32 moles) en hexanos a de -15 a -8°C con agitación. La mezcla se diluyó con THF (640 ml) y se enfrió hasta -74°C. El ácido 2-furoico (17,92 g, 0,16 moles) en THF (320 ml) se añadió de forma que se mantuviera la temperatura entre -70 y -77°C. Tras 30 min en frío, se añadió 3-pentanona (15,15 g, 0,176 moles) en THF (20 ml) gota a gota  
55 manteniendo la temperatura por debajo de -70°C, y la mezcla se deja llegar a temperatura ambiente. La mezcla se detuvo bruscamente con agua, y la mayor parte del THF se eliminó por evaporación a vacío. El residuo acuoso se extrajo con dietil éter (2 X 200 ml) y se acidificó con HCl 5N. El producto se se extrajo con dietil éter (3 X 600 ml) se secó con  $MgSO_4$ , se concentró, para dar el compuesto del título en forma de un aceite (31,3 g, 99% bruto) que se usó tal cual.

## ES 2 307 069 T3

### B. 3'-[4-hidroxi-3-metilfenil]-3'-[5-carboxi-2-furanil]pentano

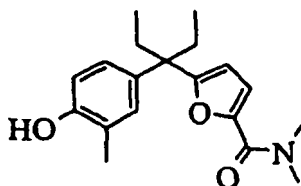


A 3'-[5-carboxi-2-furanil]-3'-hidroxipentano (5,94 g, 30 mmol) y o-cresol (19,44 g, 180 mmol) en cloruro de metileno (30 ml) se añadió eterato de fluoruro de boro (1,5 ml, 12 mmol) a temperatura ambiente bajo nitrógeno. La mezcla se agitó durante 5 h, y la mezcla se repartió entre dietil éter (100 ml) y solución saturada de carbonato de sodio (100 ml). La fase acuosa se lavó una vez más con dietil éter (100 ml). Las capas etéreas combinadas se extrajeron dos veces con solución saturada de carbonato de sodio (2 X 30 ml) y las fases acuosas combinadas se lavaron con dietil éter (2 X 50 ml) antes de acidificar con HCl 5 N hasta pH de aproximadamente 2. El producto se se extrajo con dietil éter (2 X 100 ml), se secó con MgSO<sub>4</sub>, y se evaporó bajo vacío para dar un aceite. El residuo se recristalizó en acetato de etilo e isooctano para dar el compuesto del título en forma de cristales blancos (5,33 g, 62%).

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 9,12 (s, 1H), 7,13 (d, 1H, J = 3,6 Hz), 6,80 (s, 1H), 6,75 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 6,68 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 6,36 (d, 1H, J = 3,6 Hz), 2,06 (s, 3H), 1,97 (q, 4H, J = 7,0), 0,60 (t, 6H, J = 7,0 Hz).

ES/MS: 289,0 (m+1).

### C. 3'-[4-Hidroxi-3-metilfenil]-3'-[5-dimetilaminacarbonil-2-furanil]pentano



A 3'-[4-hidroxi-3-metilfenil]-3'-[5-carboxi-2-furanil]pentano (0,75 g, 2,6 mmol) en THF (50 ml) se añadió tri-n-butilamina (0,67 ml, 2,86 mmol) y la mezcla se enfrió en un baño de hielo. A la solución enfriada se añadió clorofor- miato de isobutilo (0,372 ml, 2,86 mmol) gota a gota, y la mezcla se dejó agitando durante de 5 min. A esta mezcla se añadió dimetilamina 2,0 M en metanol (7,8 ml, 15,6 mmol) y la reacción se dejó llegar a temperatura ambiente y se agitó durante 30 min. La mezcla se evaporó a vacío, y el residuo se repartió entre agua (100 ml) y dietil éter (100 ml). La fase orgánica se lavó con solución saturada de bicarbonato de sodio (2 X 30 ml); solución saturada de salmuera (30 ml); con HCl 0,3 N (3 X 30 ml) y con solución saturada de salmuera (10 ml). La fase orgánica se secó con MgSO<sub>4</sub>, y se evaporó a vacío para dar el producto del título en forma de un aceite (538 mg, 66%).

ES/MS: 316,3, (m+1), 314,2, (m-1).

### D. 3'-[4-(2-oxo-3,3-dimetilbutoxi)-3-metilfenil]-3'-[5-dimetilaminocarbonil-2-furanil]pentano

A 3'-[4-hidroxi-3-metilfenil]-3'-[5-carboxi-2-furanil]pentano (0,53 g, 1,7 mmol) en acetonitrilo (15 ml) se añadió 1-cloropinacolona (0,23 ml, 1,76 mmol) carbonato de potasio (1,16 g, 8,4 mmol) y yoduro de potasio catalítico (14 mg, 0,08 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 45 min; se enfrió a temperatura ambiente; y se evaporó bajo vacío. El residuo se repartió entre cloruro de metileno y agua, y la capa acuosa se extrajo una vez más con cloruro de metileno. Las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato de magnesio anhidro, se filtraron, y se evaporaron bajo vacío para dar un aceite. El residuo se recristalizó en hexano para dar el compuesto del título (0,41 g, 59%).

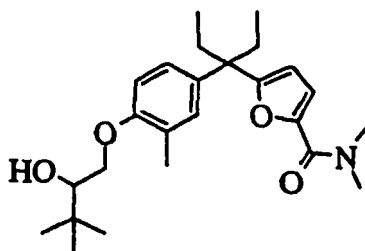
<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 6,92 (m 2H), 6,84 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 6,62 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 6,41 (d, 1H, J = 3,0 Hz), 5,07 (s, 2H), 2,92 (s, 6H), 2,15 (s, 3H), 2,00 (q, 4H, J = 7,6 Hz), 1,16 (s, 9H), 0,61 (t, 6H, J = 7,6 Hz).

ES/MS: 414,2 (m+1).

## ES 2 307 069 T3

### Ejemplo 2

Preparación de 3'-[4-(2-hidroxi-3,3-dimetilbutoxi)-3-metilfenil]-3'-[5-dimetilaminocarbonil-2-furanil]pentano



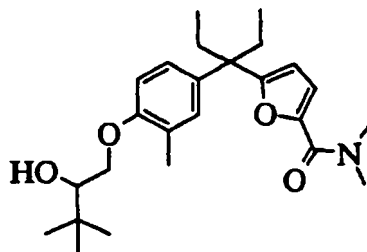
3'-[4-(2-oxo-3,3-dimetilbutoxi)-3-metilfenil]-3'-[5-dimetilaminocarbonil-2-furanil]pentano (0,32 g, 0,79 mmol) y borohidruro de sodio (30 mg, 0,79 mmol) se combinaron en metanol (30 ml) a temperatura ambiente y se dejó agitar a temperatura ambiente durante toda la noche. Se añadió acetona (1 ml), y la mezcla se evaporó a vacío. El residuo se repartió entre cloruro de metileno y agua, y la capa acuosa se extrajo dos veces más con cloruro de metileno. Las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron, y se evaporaron a vacío para dar el producto del título en forma de un aceite incoloro (0,325 g, 99%).

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,01 (d, 1H, J = 3,3 Hz), 6,92 (m, 2H), 6,73 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 6,26 (d, 1H, J = 3,6 Hz), 5,30 (s, 1H), 4,08 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 3,86 (t, 1H, J = 7,2 Hz), 3,84 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 3,04 (s, 6H), 2,20 (s, 3H), 2,04 (m, 4H), 1,03 (s, 9H), 0,72 (t, 6H, J = 7,0 Hz).

ES/MS: 416,2 (m+1).

### Ejemplo 3 y Ejemplo 4

Preparación de los enantiómeros 3'-[4-(2-hidroxi-3,3-dimetilbutoxi)-3-metilfenil]-3'-[5-dimetilaminocarbonil-2-furanil]pentano



Una mezcla racémica de 3'-[4-(2-hidroxi-3,3-dimetilbutoxi)-3-metilfenil]-3'-[5-dimetilaminocarbonil-2-furanil]pentano, Ejemplo 2 (300 mg), se sometió a cromatografía en una columna ChiralPak AD con IPA/hexano 40:60 para dar el enantiómero 1, Ejemplo 3 (110 mg, 37%), y enantiómero 2, Ejemplo 4 (110 mg, 37%).

#### Enantiómero 1, Ejemplo 3

HPLC: ChiralPak AD (4,6 X 250 mm); TFA al 0,1%/IPA al 40%/heptano al 60%; 1 ml/m

(caudal); Tr = 5,6 m

RMN equivalente al Ejemplo 2.

#### Enantiómero 2, Ejemplo 4

HPLC: ChiralPak AD (4,6 x 250 mm); TFA al 0,1%/IPA al 40%/heptano al 60%; 1 ml/m

(caudal); Tr = 8,6 m.

## ES 2 307 069 T3

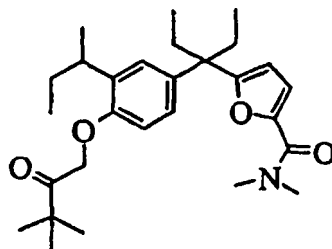
### Ejemplo 5

Preparación de 3'-[4-(2-oxo-3,3-dimetilbutoxi)-3-(2-butil)fenil]-3'-[5-dimetilaminocarbonil-furan-2-il]pentano

5

10

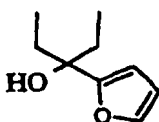
15



A. 3-(2-Furanil)pentan-3-ol

20

25



Se disolvió furato de 2-metilo (10,0 g, 79 mmol) en THF (100 ml) bajo atmósfera de nitrógeno. Se añadió bromuro de etil magnesio (3,0 M en Et<sub>2</sub>O, 55 ml, 166 mmol) inicialmente a temperatura ambiente. La reacción se enfrió hasta -30°C, y se añadió el resto de reactivo de Grignard. La mezcla se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. Se añadió solución saturada de bicarbonato de sodio (10 ml) a la solución en agitación, seguido por diétil éter (100 ml) y agua (50 ml). La fase orgánica se separó y se lavó con agua. La capa etérea se secó con sulfato de magnesio, se filtró, y se evaporó bajo vacío para dar 10,7 g de un aceite, que se usó sin más purificación.

30

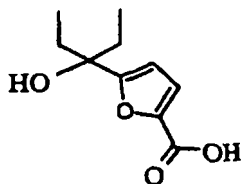
35

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,37 (s, 1H), 6,31 (d, 1H), 6,18 (d, 1H), 1,83 (m, 4H), 0,88 (t, 6H).

B. 3-(5-Carboxi-2-furanil)pentan-3-ol

40

45



Se añadió 3-(2-Furanil)pentan-3-ol (3,0 g, 19 mmol) a THF (20 ml) bajo atmósfera de nitrógeno. La reacción se agitó y enfrió hasta -78°C. Se añadió Sec-BuLi (1,3 M en ciclohexano, 31 ml, 41 mmol) gota a gota manteniendo la temperatura por debajo de -55°C. Tras finalizar la adición, se retiró el baño de hielo y la solución se calentó lentamente hasta temperatura ambiente, y se agitó durante 18 horas. La mezcla se enfrió hasta -48°C, y se burbujeó CO<sub>2</sub> a través de la solución. Se formó una pasta, y la temperatura se aumentó hasta -10°C. Se añadió agua (50 ml) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió acetato de etilo, seguido de agua, y el pH se ajustó a 1 con HCl 1N. La fase orgánica se separó y se desechó la capa acuosa. La fase orgánica se añadió a solución de NaOH 1N y se extrajo. El pH de la capa acuosa se ajustó a 1 con HCl 1N seguido por adición de EtOAc. La fase orgánica se separó, se secó con sulfato de sodio, se filtró, y se evaporó bajo vacío para dar 2,7 gramos de un aceite.

50

55

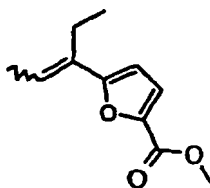
60

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,5-10,0 (br,1H), 7,22 (d, 1H), 6,40 (d, 1H), 1,88 (m, 5H), 1,80 (t, 6H).

65

C. *Z/E-3-(5-Metoxicarbonil-2-furanil)pent-2-eno*

5



10

15

Se disolvió 3-(5-Carboxi-2-furanil)pentan-3-ol (200 mg, 1,1 mmol) en metanol (20 ml). Se burbujeó HCl (g) a través de la solución durante 30 segundos. La mezcla se agitó durante 20 minutos a temperatura ambiente sin reacción. La reacción se calentó hasta 60°C durante 2 horas. La solución se concentró, y se añadió agua seguida por NaHCO<sub>3</sub> sólido hasta que el pH se volvió básico. Se añadió acetato de etilo, y la solución se extrajo. La fase orgánica se lavó con agua, se secó con MgSO<sub>4</sub>, y se filtró. El filtrato se concentró para dar 213 mg de un aceite naranja que se usó tal cual.

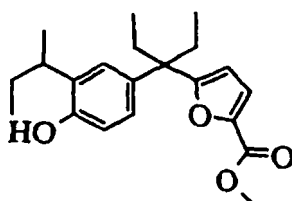
20

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 6,35 (q, 0,95H, J = 6,8 Hz, isómero E), 5,72, (q, 0,05H, J = 6,8 Hz, isómero Z). La irradiación del doblete metilo del isómero principal (1,83 ppm) produjo un efecto Overhauser nuclear significativo sobre el cuartete del metileno del isómero principal (2,40 ppm) así como el H vinílico del isómero principal (6,35 ppm) confirmando que el E es el isómero principal.

25

D. *3'-[4-Hidroxi-3-(2-butil)fenil]-3'-[5-metoxicarbonil-furan-2-il]pentano*

30



35

40

Al 3-(5-metoxicarbonil-2-furanil)pent-2-eno Z/E (0,97 g, 5 mmol) en 2-(2-butil)fenol (3,75 g, 25 mmol) se añadió eterato de fluoruro de boro (213 mg, 1,5 mmol) en cloruro de metileno (0,5 ml) y la mezcla se agitó durante 9 d a temperatura ambiente. La mezcla se repartió entre dietil éter y agua, y la fase orgánica se lavó con agua dos veces más, una vez con solución saturada de salmuera, y se secó con sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó a vacío, y el residuo se sometió a cromatografía sobre 12 g de gel de sílice con un gradiente en pendiente desde acetato de etilo al 4 % hasta acetato de etilo al 6% en hexanos para dar el compuesto del título (1,12 g, 65%).

45

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,10 (d, 1H, J = 3,6 Hz), 6,93 (s, 1H), 6,82 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 6,22 (d, 1H, J = 3,6 Hz), 4,56 (s, 1H), 3,82 (s, 3H), 2,91 (m, 1H), 1,97-2,19 (m, 4H), 1,59 (m, 2H), 1,19 (d, 3H, J = 6,8 Hz), 0,82 (t, 3H, J = 7,2 Hz), 0,69 (t, 6H, J = 7,4 Hz).

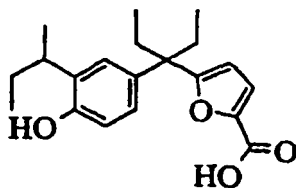
50

ES/MS: 345,3 (m+1), 343,3 (m-1).

55

E. *3'-[4-Hidroxi-3-(2-butil)fenil]-3'-[5-metoxicarbonil-furan-2-il]pentano*

60



65

A 3'-[4-Hidroxi-3-(2-butil)fenil]-3'-[5-metoxicarbonil-furan-2-il]pentano (0,2 g, 0,6 mmol) en metanol (5 ml) se añadió NaOH 5N (232 ul, 11,2 mmol) y la mezcla se calentó hasta 70°C durante 1,5 horas en un matraz abierto. Se añadió agua de forma intermitente para sustituir el metanol evaporado. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, y se acidificó según papel indicador de pH mediante HCl 5N. El producto se extrajo con cloruro de metileno, se secó con sulfato de sodio anhidro, y se evaporó para dar el compuesto del título (0,165 g, 87%).

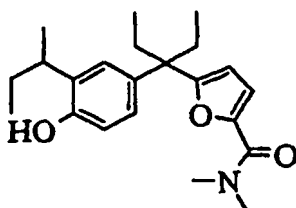
## ES 2 307 069 T3

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 6,93 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 6,82 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 6,64 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 6,26 (d, 1H, J = 3,6 Hz), 4,56 (s, 1H), 2,91 (m, 1H), 1,97-2,19 (m, 4H), 1,59 (m, 2H), 1,18 (d, 3H, J = 6,8 Hz), 0,82 (t, 3H, J = 7,2 Hz), 0,69 (t, 6H, J = 7,2 Hz).

5 Masa exacta: 331,192, calcd. 331,1909 para C<sub>20</sub>H<sub>27</sub>O<sub>4</sub>.

### F. 3'-[4-Hidroxi-3-(2-butil)fenil]-3'-[5-dimetilaminocarbonil-furan-2-il]pentano

10



15

20

25

A 3'-[4-Hidroxi-3-(2-butil)fenil]-3'-[5-carboxil-furan-2-il]pentano (0,164 g, 0,5 mmol) en DMF (0,5 ml) se añadió EDCI (120 mg, 0,6 mmol) 0,5 M HOAt en DMF (1,24 ml, 0,6 mmol) trietilamina (250 mg, 2,5 mmol) y clorhidrato de dimetilamina (50 mg, 0,6 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 64 h y se repartió entre cloruro de metileno y solución saturada de bicarbonato de sodio. La fase orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro, y se evaporó. El residuo se sometió a cromatografía sobre 4 g de gel de sílice con un gradiente en pendiente desde acetato de etilo al 20% hasta acetato de etilo al 25% en hexanos para dar el compuesto del título (80 mg, 45%).

30

<sup>1</sup>H RMN (400 m Hz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,01 (d, 1H, J = 3,6 Hz), 6,92 (s, 1H), 6,79 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 6,63 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 6,24 (d, 1H, J = 3,6 Hz), 4,91 (s, 1H), 3,03 (s, 6H), 2,92 (m, 1H), 1,97-2,05 (m, 4H), 1,52-1,63 (m, 2H), 1,18 (d, 3H, J = 7,2 Hz), 0,82 (t, 3H, J = 7,2 Hz), 0,70 (t, 6H, J = 7,2 Hz).

LC/MS: 358,3 (m+1), 356,3 (m-1).

35

### G. 3'-[4-(2-Oxo-3,3-dimetilbutoxi)-3-(2-butil)fenil]-3'-[5-dimetilamino-carbonil-furan-2-il]pentano

40

Usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 1D, 3'-[4-Hidroxi-3-(2-butil)fenil]-3'-[5-dimetilaminocarbonil-furan-2-il]pentano 80 mg, 0,22 mmol se hizo reaccionar con 1-cloropinacolona para dar el compuesto del título en forma de un aceite (90 mg, para dar el compuesto del título (80 mg, 45%).

45

ES/MS: 456,3 (m+1).

Se prepararon los siguientes ejemplos mediante procedimientos análogos a los anteriores.

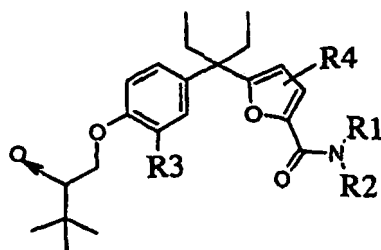
50

(Tabla pasa a página siguiente)

55

60

65



Ejemplo nº	Oxo/carbinol Rac/isómero	R1	R2	R3	R4
6	Oxo	Etilo	H	Metilo	H
7	Oxo	Etilo	Etilo	Metilo	H
8	Oxo	Metilo 1	Metilo	Metilo	4-metilo
9	Racemato	Metilo 1	Etilo	Metilo	H
10	Isómero 1	Metilo 1	Metilo	Etilo	H
11	Isómero 2	Metilo 1	Metilo	Etilo	H
12	Isómero 1	Metilo 1	Metilo	n-propilo	H
13	Isómero 1	Metilo 1	Metoxi	etilo	H

Ejemplo	Nombre	Datos físicos
6	3'-[4-(2-oxo-3,3-dimetil-butoxi)-3-metilfenil]-3'-[5-etilaminocarbonil-2-furanil]-pentano	<sup>1</sup> H RMN (300 m Hz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8,09 (m, 1H), 6,98 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,86 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,62 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,40 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 5,09 (s, 2H), 3,19 (m, 2H), 2,18 (s, 3H), 1,95-2,10 (m, 4H), 1,18 (s, 9H), 1,03 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 0,60 (t, J = 7,0 Hz, 6H). ES/MS: 414,3 (m+1).
7	3'-[4-(2-oxo-3,3-dimetil-butoxi)-3-metilfenil]-3'-[5-etilaminocarbonil-2- furanil]-pentano	<sup>1</sup> H RMN (CDCl <sub>3</sub> ) δ 7,00 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,88 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,49 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,26 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 4,83 (s, 2H), 3,37 (m, 4H), 2,24 (s, 3H), 1,95-2,10 (m, 4H), 1,24 (s, 9H), 1,15 (m, 3H), 1,95 (m, 3H), 0,68 (t, J = 7,2 Hz, 6H). Masa Exacta: calc. para C <sub>27</sub> H <sub>40</sub> NO <sub>4</sub>

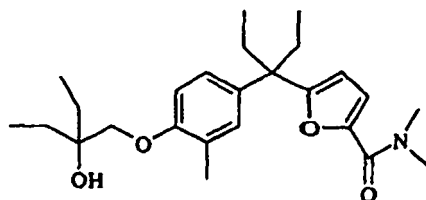
## ES 2 307 069 T3

		(m+1) 442,2957, encontrado 442,2950.
5	8	3'-[4-(2-oxo-3,3-dimetil-butoxi)-3-metilfenil]-3'-[5-dimetilaminocarbonil-3-metil-2-furanil]-pentano
10		<sup>1</sup> H RMN (300m Hz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 6,95 (s, 1H), 6,90 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,52 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,13 (s, 1H), 4,85 (s, 2H), 2,98 (s, 6H), 2,50 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 1,95-2,12 (m, 4H), 1,27 (s, 9H), 0,70 (t, J = 7,2 Hz, 6H). ES/MS: 428,4 (m+1).
15	9	3'-[4-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butoxi)-3-metilfenil]-3'-[5-N-etil-N-metilaminocarbonil-2-furanil]pentano
20		<sup>1</sup> H RMN (CDCl <sub>3</sub> ) δ 7,00 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,70 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,25 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 4,06 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 3,84 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 3,70 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 3,40 (m, 2H), 2,98 (m, 3H), 2,44 (s, 1H), 2,18 (s, 3H), 1,98-2,10 (m, 4H), 1,10 (m, 3H), 1,02 (s, 9H), 0,68 (t, J = 7,2 Hz, 6H). ES/MS: 430,2 (m+1).
25	10	3'-[4-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butoxi)-3-etilfenil]-3'-[5-dimetilaminocarbonil-2-furanil]pentano enantiómero 1
30		<sup>1</sup> H RMN (CDCl <sub>3</sub> ) δ 7,00 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 6,92 (m, 2H), 6,71 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,25 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 4,08 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 3,85 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 3,70 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 3,04 (s, 6H), 2,59 (q, J = 8,0 Hz, 2H), 2,41 (m, 1H), 1,98-2,13 (m, 4H), 1,14 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 1,01 (s, 9H), 0,70 (t, J = 7,4 Hz, 6H). ES/MS: 430,2 (m+1), 447,2 (m+NHa).
35	11	3'-[4-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butoxi)-3-etilfenil]-3'-[5-dimetilaminocarbonil-2-furanil]pentano enantiómero 2
40		<sup>1</sup> H RMN (CDCl <sub>3</sub> ) δ 7,00 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 6,92 (m, 2H), 6,71 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,25 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 4,08 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 3,85 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 3,70 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 3,04 (s, 6H), 2,59 (q, J = 8,0 Hz, 2H), 2,41 (m, 1H), 1,98-2,13 (m, 4H), 1,14 (t, J = 7,4 Hz,
45		
50		
55		
60		

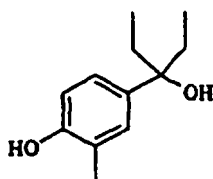
		3H), 1,01 (s, 9H), 0,70 (t, J = 7,4 Hz, 6H).
5	12	3'-[4-(2-hidroxi-3,3-dimetilbutoxi)-3-n-propil-fenil]-3'-[5-dimetilaminocarbonil-2-furanil]pentano enantiómero 1
10		<sup>1</sup> H RMN CDCl <sub>3</sub> δ 7,00 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 6,92 (m, 2H), 6,72 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,25 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 4,08 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 3,85 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 3,70 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 3,02 (s, 6H), 2,54 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,39 (m, 1H), 1,98-2,13 (m, 4H), 1,55 (m, 2H), 1,12 (m, 1H), 1,01 (s, 9H), 0,88 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 0,70 (t, J = 7,2 Hz, 6H). ES/MS: 443,3 (m+1), 461,3 (m+NH <sub>4</sub> ).
15	13	3'-[4-(2-hidroxi-3,3-dimetilbutoxi)-3-etilfenil]-3'-[5-N-metoxi-N-metilamino-carbonil-2-furanil]pentano enantiómero 1
20		<sup>1</sup> H RMN (CDCl <sub>3</sub> ) δ 7,09 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,95 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,25 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 4,08 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 3,85 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 3,70 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,26 (s, 3H), 2,59 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 2,40 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 2,0-2,19 (m, 4H), 1,14 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,01 (s, 9H), 0,71 (t, J = 7,4 Hz, 6H). ES/MS: 446,2 (m + 1).
25		
30		
35		
40		

## Ejemplo 14

Preparación de 3'-[4-(2-hidroxi-2-etilbutoxi)-3-metilfenil]-3'-[5-dimetilaminocarbonil-2-furanil]pentano



A. 3'-(4-Hidroxi-3-metil-fenil)-3'-pentanol



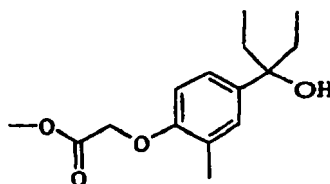
## ES 2 307 069 T3

A 4-hidroxi-3-metilbenzoato de metilo (21,8 g, 0,13 moles) en 200 ml de THF se añadió bromuro de etilmagnesio 0,1 M (433 ml, 0,43 moles) gota a gota bajo nitrógeno a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 64 h, y se detuvo súbitamente con solución diluida de bicarbonato de sodio. La mezcla se trituro con dietil éter cinco veces (5X), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de bicarbonato de sodio, se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron, y se evaporaron a vacío para dar el compuesto del título (27 g, 99%).

$^1\text{H}$  RMN (400 m Hz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,29 (s, 1H), 7,04 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,72 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,74 (s, 1H), 3,75 (s, 1H), 2,26 (s, 3H), 1,82 (m, 4H), 0,76 (t, J = 7,6 Hz, 6H).

ES/MS: 193,2 (m-1).

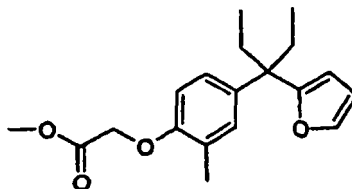
### B. 3'-(4-Metoxicarbonilmetoxi-3-metil-fenil)-3'-pentanol



A 3'-(4-hidroxi-3-metil-fenil)-3'-pentanol (1,5 g, 7,7 mmol) en 20 ml de acetonitrilo se añadió bromoacetato de metilo (0,73 ml, 7,7 mmol) carbonato de potasio (4,26 g, 31 mmol) y yoduro de potasio catalítico (aproximadamente, 0,1 g). La mezcla se calentó hasta 80°C durante 6 horas. La mezcla se enfrió y el solvente se evaporó a vacío. El residuo se repartió entre dietil éter y agua. La fase orgánica se lavó con agua cuatro veces (4X), se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se evaporó a vacío para dar el compuesto del título (2,06 g, 99%).

$^1\text{H}$  RMN (400 m Hz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7,14, (s, 1H), 7,11 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,64 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,64 (s, 2H), 3,80 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 1,80 (m, 4H), 0,76 (t, J = 7,4 Hz, 6H).

### C. 3'-(4-Metoxicarbonilmetoxi-3-metil-fenil)-3'-(2-furanyl)pentano



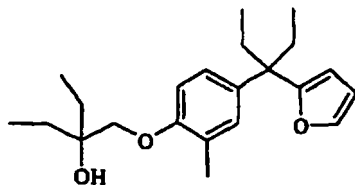
A 3'-(4-metoxicarbonilmetoxi-3-metil-fenil)-3'-pentanol (2,0 g, 7,7 mmol) en furano (25 ml) se añadió eterato de trifluoruro de boro (0,39 ml, 0,3 mmol) a temperatura ambiente bajo nitrógeno. La mezcla se agitó durante 4 h, y se detuvo súbitamente con solución saturada de carbonato de sodio. El producto se extrajo con dietil éter, se lavó con agua, solución saturada de salmuera, se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se evaporó a vacío. El residuo se sometió a cromatografía sobre 40 g de gel de sílice con un gradiente en pendiente desde acetato de etilo al 0-10% en hexanos para dar el compuesto del título (1,3 g, 53%).

$^1\text{H}$  RMN (400 m Hz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7,28, (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,90 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,59 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,61 (s, 2H), 3,79 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,96-2,12 (m, 4H), 0,67 (t, J = 7,4 Hz).

ES/MS: 317,1 (m+1).

## ES 2 307 069 T3

### D. 3'-[4-(2-Hidroxi-2-etilbutoxi)-3-metilfenil]-3'-[2-furanil]pentano

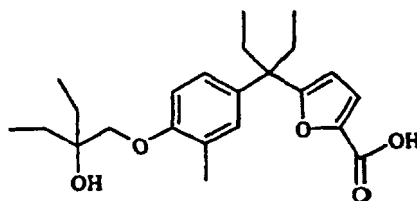


A 3'-[4-(2-hidroxi-2-etilbutoxi)-3-metil-fenil]-3'-[2-furanil]pentano (1,3 g, 4,1 mmol) en 10 ml de dietil éter se añadió bromuro de etilmagnesio 1 M (10,2 ml, 10,2 mmol) gota a gota, y la mezcla se agitó durante toda la noche. La mezcla se detuvo súbitamente con solución saturada de bicarbonato de sodio y se trituró con dietil éter cinco veces (5X). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron, y se evaporaron a vacío para dar el compuesto del título (1,33 g, 94%).

<sup>1</sup>H RMN (400 m Hz, CDCl<sub>3</sub>) 7,29 (s, 1H), 6,93 (m, 2H), 6,72 (d, J = 8,0 Hz), 6,29 (s, 1H), 6,18 (s, 1H), 3,79 (s, 2H), 2,20 (s, 3H), 1,16-2,12 (m, 4H), 1,66 (m, 4H), 0,93 (t, J = 7,4 Hz, 6H), 0,67 (t, J = 7,6 Hz, 6H).

ES/MS: 345,3 (m+1), 362,3 (m+NH<sub>4</sub>).

### E. 3'-[4-(2-Hidroxi-2-etilbutoxi)-3-metilfenil]-3'-[5-carboxi-2-furanil]pentano



A 3'-[4-(2-hidroxi-2-etilbutoxi)-3-metilfenil]-3'-[2-furanil]pentano (1,3 g, 3,8 mmol) en 10 ml de ciclohexano y 2 ml de dietil éter a 0-5°C bajo nitrógeno se añadió sec-butilitio 1,3 M (6,5 ml, 8,5 mmol). Tras 5 min, se burbujeó dióxido de carbono gaseoso en exceso al interior, y la mezcla se agitó durante 2 h. La mezcla se repartió entre dietil éter y agua, La fase acuosa se acidificó con HCl 6N, y el producto se extrajo con dietil éter. La fase etérea se lavó con agua, se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se evaporó a vacío para dar el compuesto del título (0,66 g, 44%). que se usó tal cual.

ES/MS: 387,3, (M-1). 406,3, (M+NH<sub>4</sub>).

### F. 3'-[4-(2-Hidroxi-2-etilbutoxi)-3-metilfenil]-3'-[5-dimetilaminocarbonil-2-furanil]pentano

A 3'-[4-(2-hidroxi-2-etilbutoxi)-3-metilfenil]-3'-[5-carboxi-2-furanil]pentano (0,66 g, 1,7 mmol) se añadió EDCI (0,38 g 2,0 mmoles), 0,5 M HOAt en DMF (3,4 ml, 1,7 mmol) y dimetilamina 2 M en THF (1,7 ml, 3,4 mmol) en DMF (2 ml). La mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente, y se repartió entre dietil éter y solución saturada de carbonato de sodio. La fase orgánica se lavó con agua, solución saturada de salmuera, se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se evaporó a vacío. El residuo se sometió a cromatografía sobre 10 g de gel de sílice con un gradiente en pendiente desde acetato de etilo al 5-30% en hexano para dar el compuesto del título (0,16 g, 23%).

<sup>1</sup>H RMN (400 m Hz, CDCl<sub>3</sub>) 7,00, (d, J = 3,6 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,70 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,25 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 3,79 (s, 2H), 3,04 (s, 6H), 2,19 (s, 3H), 2,06 (m, 4H), 1,67 (m, 4H), 0,93 (t, J = 7,4 Hz, 6H), 0,70 (t, J = 7,4 Hz, 6H). ES/MS: 416,3 (m+1), 433,3 (m+NH<sub>4</sub>).

ES 2 307 069 T3

TABLA 1

Resumen de resultados experimentales (compuestos de la invención)				
Comp. de ensayo <sup>1</sup>	RXR-RVD heterodímero <sup>2</sup> CE <sub>50</sub> (nM)	RVD CE <sub>50</sub> (nM) (células Caco-2) <sup>3</sup>	Promotor <sup>4</sup> OC N CE <sub>50</sub> (nM)	Ratón Hiperca <sup>5</sup> mg/kg/d
Ej. 1	3,3/0,6	191	5/3	>1500
Ej. 2		25	3	
Ej. 3	42/0,6	391	4,6/2,5	>2000
Ej. 4	10/0,5	333	2/1	>2000
Ej. 5	135/40	129	33/44	
Ej. 6	320	315	>1000	
Ej. 7			95	>9000
Ej. 8	156	758	125	
Ej. 9	16	616	30	
Ej. 10	13/0,1	191	1,6/0,5	>1000
Ej. 11	17,6	572	20	>3000
Ej. 12	188	187	0,5/0,1	
Ej. 13	18	572	20	>3000
Ej. 14	104	635	101	

TABLA 2

Resumen de resultados experimentales (compuestos de la invención)		
Comp. de ensayo <sup>1</sup>	Kera. Prolif CI <sub>50</sub> (nM)	IL-10. CI <sub>50</sub> (nM)
Ej. 1	15	
Ej. 2		
Ej. 3	1	
Ej. 4	4	
Ej. 5	1000	
Ej. 6	112	
Ej. 7	23	
Ej. 8	>1000	
Ej. 9	28	

Ej. 10	7	
Ej. 11	18	
Ej. 12	17	
Ej. 13	18	
Ej. 14	487/1000	4,6

TABLA 3

Resumen de resultados experimentales (compuestos de comparación)				
Comp. de ensayo <sup>1</sup>	RXR-RVD heterodímero <sup>2</sup> CE <sub>50</sub> (nM)	RVD CE <sub>50</sub> (nM) (células Caco-2) <sup>3</sup>	Promotor <sup>4</sup> OCN CE <sub>50</sub> (nM)	Ratón Hipercal <sup>5</sup> mg/kg/d
AA	5,02	16	5	0,06
BB	10,32	169,81	8,24	>=20
CC	2427,7		>1000	
DD	109,44		31,1	1000
EE	429,99	891,16	341,25	1000
FF	3	57		

TABLA 4

Resumen de resultados experimentales (compuestos de comparación)		
Comp. de ensayo <sup>1</sup>	Kera. Prolif Cl <sub>50</sub> (nM)	IL-10. Cl <sub>50</sub> (nM)
AA	120	1,2
BB	10	28
CC	-	-
DD	1060	
EE		
FF	103	0,5

Explicación de las Tablas 1, 2, 3, y 4: Los números de compuesto de ensayo hacen referencia a los productos de los correspondientes números de ejemplo. Una marca tipo barra "/" entre números en una celda de una tabla separa diferentes resultados experimentales obtenidos. Los experimentos de control se realizan con compuestos codificados mediante la doble letra, identificados como sigue:

"AA"=1 $\alpha$ ,25-dihidroxitamina D<sub>3</sub>

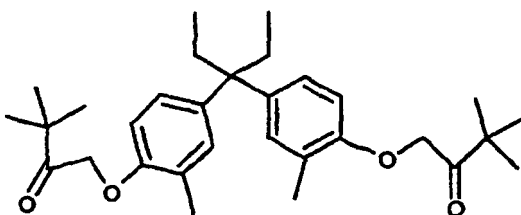
"BB"=3-(4-{1-Etil-1-[4-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butoxi)-3-metil-fenil]-propil}-2-metil-fenoxi)-propano-1,2-diol

## ES 2 307 069 T3

“CC”=1-(4-{1-[4-(3,3-Dimetil-2-oxo-butoxi)-3-metil-fenil]-ciclohexil}-2-metil-fenoxi)-3,3-dimetil-butan-2-ona

“DD”=compuesto representado mediante la fórmula:

5

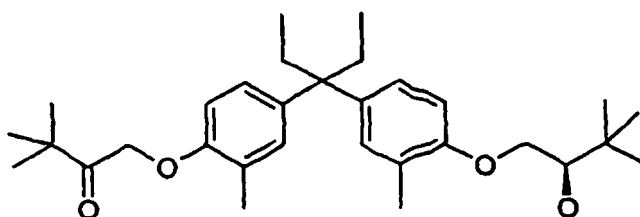


10

15

“EE”=compuesto representado mediante la fórmula:

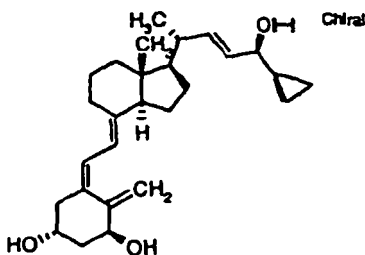
20



25

calcipotriol (fórmula estructural a continuación):

30



35

40

2. Los ensayos de heterodimerización RXR-RVD (células saOS-2) se describen en el apartado “Ensayo” de la Memoria, más adelante.
3. Los ensayos RVD CTF (células Caco-2) se describen en el apartado “Ensayo” de la Memoria, más adelante.
4. Los ensayos del promotor ONC se describen en el apartado “Ensayo” de la Memoria, más adelante.
5. El ensayo de hipercalcemia en ratón se describen en el apartado “Ensayo” de la Memoria, más adelante.
6. El ensayo de proliferación de queratinocitos se describe en el apartado “Ensayo” de la Memoria, más adelante.
7. El ensayo de inducción IL-10 se describe en el apartado “Ensayo” de la Memoria, más adelante.

55

### Procedimientos de ensayo

#### Uso de los procedimientos de ensayo

60

La evaluación de los nuevos compuestos de la invención para la osteoporosis y otras enfermedades relacionadas se realiza mediante una pluralidad de resultados de ensayo. El uso de múltiples ensayos es necesario puesto que las propiedades combinadas de (i) la elevada actividad del receptor de la vitamina D, y (ii) la prevención de la hipercalcemia debe considerarse como de utilidad para los procedimientos de tratamiento de enfermedades, que son también aspectos de esta invención. Algunos de los ensayos descritos más arriba se cree que están relacionados con otros ensayos y miden propiedades relacionadas de los compuestos. En consecuencia, se puede considerar que un compuesto tiene utilidad en la práctica de la invención si cumple la mayor parte, si no todos, los criterios de aceptación de los ensayos anteriormente descritos.

65

## ES 2 307 069 T3

La evaluación de los nuevos compuestos de la invención para la psoriasis se realiza usando un ensayo de proliferación de queratinocitos en combinación con otros resultados que miden la inhibición de la producción de la IL-2 y la estimulación de la producción de la IL-10 en las células mononucleares de la sangre periférica (PBMC).

### 5 Breve descripción, utilidad y criterio de aceptación de los procedimientos de ensayo

#### 1. El ensayo de heterodímeros RXR-RVD

Este ensayo proporciona la actividad RVD de un compuesto de ensayo. Es deseable que un compuesto tenga bajos valores de CE50 en este ensayo. Cuanto menor sea el valor de CE50, más activo será el compuesto como agonista de RVD. Los resultados deseados del ensayo son valores de CE50 inferiores o iguales a 600 nM. Los resultados preferidos son inferiores a 250 nM, y los más preferidos son inferiores a 150 nM,

#### 2. El ensayo de cotransfección de células Caco-2

El ensayo de células Caco-2 es un indicador del indeseable estado de hipercalcemia. Este ensayo de co-transfección es un ensayo derivado de la actividad calcémica *in vivo* de los ligandos de RVD. Es deseable que un compuesto de ensayo tenga altos valores de CE50 en este ensayo. Cuanto mayores sean los valores de EC50 para un compuesto, menos calcémico será *in vivo*. Los resultados deseados del ensayo son valores de CE50 mayores o iguales a 300 nM. Los resultados preferidos son superiores a 1000 nM,

#### 3. El ensayo del promotor OCN (osteocalcina)

El ensayo del promotor OCN es un indicador y marcador de la osteoporosis. Los resultados deseados del ensayo son valores de CE50 inferiores o iguales a 325 nM. Los resultados preferidos son inferiores a 50 nM.

#### 4. El ensayo de hipercalcemia en ratón

El ensayo de hipercalcemia en el ratón es una prueba de hipercalcemia de 6 días de duración para evaluar la toxicidad y la selectividad. Los resultados aceptables del ensayo son niveles superiores a 300  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ . Los resultados preferibles del ensayo son niveles superiores a 1000  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ ,

#### 5. El ensayo de proliferación de queratinocitos

Este ensayo es un indicador para el tratamiento de la psoriasis. Un resultado aceptable del ensayo es un valor de CE50 inferior o igual a 300 nM. Los resultados preferidos del ensayo son valores inferiores a 100 nM.

#### 6. El ensayo de inducción de IL-10

Este ensayo *in vitro* de eficacia para la psoriasis, abscesos y adhesión. La psoriasis implica tanto queratinocitos como células inmunes. IL-10 es una citoquina única puesto que es antiinflamatoria e inmunosupresora. Este ensayo nos dice si un VDRM es capaz de funcionar como agonista en las PBMC (células monocleares de la sangre primaria) o no. En este ensayo es deseable un valor bajo de EC50, puesto que un compuesto con un valor inferior de EC50 será un mejor agonista en las PBMC. Un resultado aceptable del ensayo es un valor de CE50 inferior o igual a 200 nM. Los resultados preferidos del ensayo son valores de CE50 inferiores a 100 nM.

#### 7. Otras normas sobre ensayo de compuestos

Una medida alternativa de la eficacia de los compuestos de la invención para el tratamiento de la osteoporosis es una relación numérica calculada como sigue: Una medida alternativa de la eficacia de los compuestos de la invención para el tratamiento de la osteoporosis es una relación numérica calculada como sigue:

Dosis umbral necesaria para inducir hipercalcemia

55 dividida por

Dosis umbral necesaria para la eficacia ósea

Una medida alternativa de la eficacia de los compuestos de la invención para el tratamiento de la psoriasis es una relación numérica calculada como sigue:

Dosis umbral necesaria para inducir hipercalcemia

65 Dividida por

Dosis umbral necesaria para inducir la proliferación de queratinocitos.

## ES 2 307 069 T3

### 8. El ensayo CaT1 (transportador del calcio 1)

El ensayo CaT1 es un indicador del indeseable estado de hipercalcemia. Cuanto mayores sean los valores de EC50 para un compuesto, menos calcémico será *in vivo*. Los resultados deseados del ensayo son valores de CE50 mayores o iguales a 500 nM. Los resultados preferidos son superiores a 1000 nM,

#### Detalles de los procedimientos de ensayo

#### 10 (1) Materiales y procedimiento para el ensayo de heterodimerización RXR-RVD

##### Procedimiento de transfección

- 15 • Reactivo de transfección FuGENE 6 (Roche n° de catálogo 1.814.443)

##### Medio de crecimiento

- 20 • D-MEM alto en glucosa (Gibco BRL n° de catálogo 11054-020), FBS al10%, antibiótico antimicótico al 1% (Ab-Am)

FBS inactivado térmicamente (Gibco BRL n° de catálogo 10092-147),

- 25 Ab-Am (Gibco BRL n° de catálogo 15240-062),

##### Células

- 30 • Hacer crecer células SaOs-2 en frascos de cultivo tipo T de 152 cm<sup>2</sup> en medio de cultivo.

- Mantener la densidad a 5-6x10<sup>5</sup> células/ml

- Pasar las células 1: dos veces a la semana

- 35 • Añadir Tripsina EDTAGibco BRL n° de catálogo 25300-020), e incubar

- Resuspender células en medio de plaqueado y transferir a medio de crecimiento.

##### 40 Medio de lavado

- HBSS bajo en glucosa sin tojo de fenol (Gibco BRL n° de catálogo 14175-095), Ab-Am al 1%

##### 45 Medio de plaqueado

- D-MEM bajo en glucosa sin tojo de fenol (Gibco BRL n° de catálogo 11054-020),

- Ab-Am al 1%

50

- D-MEM

- FBS purificado (Hyclone n° de catálogo SH30068,03 Lote n° AHM9371)

55

- Ab-Am

##### Medio de Transfección/Tratamiento

- 60 • D-MEM bajo en glucosa sin tojo de fenol únicamente

##### Frascos de cultivo tipo T de 152 cm<sup>2</sup>

- 65 • Usar frascos de cultivo tipo T de 152 cm<sup>2</sup> Coming Coostar n° de Catálogo 430825) para hacer crecer las células

## ES 2 307 069 T3

### *Placas de pocillos de fondo plano*

- Usar placas de pocillos para plaquear las células
- Usar placas de pocillos profundos estériles para preparar el medio de tratamiento.

### *Reactivo de ensayo de la luciferasa*

- Usar reactivo de luciferasa Steady-Glo comercializado por Promega (nº de catálogo E2550) Consiste de:
  - a. E2533 sustrato de ensayo, producto liofilizado, y
  - b. E2543 tampón de ensayo.

Descongelar a temperatura ambiente

Almacenar

Día 1: Plaqueado de las células:

### *Cosechado de las células*

Aspirar medio del frasco de cultivo, lavar las células con HBSS y aspirar.

Añadir tripsina e incubar.

Cuando las células aparezcan despegadas, resuspender las células en *medio de crecimiento*.

Transferir a un frasco nuevo con *medio de crecimiento* reciente para pasar las células

Plaquear las placas de pocillos y dos placas adicionales

A. Recuento de células

Mezclar la suspensión celular usando una pipeta

Usar un Hematocitómetro para contar las células

Cargar la suspensión celular en la cámara del Hematocitómetro

Contar las células:

B. Siembra de las placas

Usar como medio de plaqueado FBS al 10% purificado en D-MEM bajo en glucosa, sin rojo de fenol,

Ab-Am al 1%

Plaquear 14 placas @ 165 m/pocillo.

Añadir la suspensión celular en frasco estéril al medio de plaqueado.

Mezclar

Añadir células/pocillo.

Poner las células en la incubadora.

Las células deben ser confluentes en un 75% antes de la transfección.

## ES 2 307 069 T3

### Día 2: Transfección

#### Etapa 1: ADN y medio

- 5           Añadir medio DMEM puro a los tubos para mezclar el ADN  
            Añadir el gen marcador pFR-LUC  
            Añadir el Gal-4-RXR-DEF y el VP16-RVD-LBD

10

#### Etapa 2: FuGENE y medio

- Preparar medio DMEM puro en los tubos para mezclar el FuGENE  
15           Añadir el reactivo de transfección FuGENE 6  
            Incubar

#### 20   Etapa 3: FuGENE, ADN y medio complejo

- Añadir el medio complejo de FuGENE de la etapa 2 al medio complejo de ADN de la etapa 1  
            Incubar

25

#### Etapa 4: FuGENE, ADN y medio complejo a placa de pocillos

- Añadir el medio complejo de FuGENE-ADN de la etapa 3 a cada pocillo  
30           Incubar.

### Día 3: Dosificación

#### 35   *Preparación del tratamiento*

- Dejar que transcurra el tiempo de transfección  
40           Preparar una solución de los compuestos en DMSO  
            Someter a vórtice hasta disolución de todos los compuestos.  
            Diluir adicionalmente en D-MEM (bajo en glucosa sin rojo de fenol)  
45           Añadir los compuestos por cuadruplicado para dar el volumen final  
            Incubar.

#### 50   Día 4: Ensayo de la luciferasa:

- Leer las placas tras el tratamiento con el fármaco*  
55           Eliminar parte del medio de todos los pocillos y dejar reposar  
            Añadir la mezcla de reactivo de luciferasa Steady-Glo/pocillos  
            Incubar  
60           Contar cada pocillo usando un contador de luminiscencia, Top Count NXT de Packard. Establecer un retardo entre  
            las placas para reducir el fondo.

#### 65   (2) *Materiales y procedimiento para el ensayo de células Caco-2*

Células Caco-2, crecidas en ausencia de rojo de fenol, DMEM (Invitrogen, Carlsbad, California) conteniendo FCS purificado en carbón activo al 10% (Hyclone, Logan, Utah), se transfectaron con el reactivo FuGENE 6 (Roche

## ES 2 307 069 T3

Diagnosics, Indianapolis, Indiana). Las células (5000/pocillo) se plaquearon 18 h antes de la transfección en una placa de 96 pocillos. Las células se transfectaron con el marcador pFRLuc que responde a Gal-4150 ng, Stratagene, La Jolla, California) y el vector de expresión del receptor pGal-4-RVD-LBD (10 ng), junto con el reactivo FuGENE 6 (0,2  $\mu$ l/pocillo) El complejo de ADN-FuGene se formó incubando la mezcla durante 30 min a temperatura ambiente.

5 Las células se transfectaron por triplicado durante 5 h, y se trataron con varias concentraciones de ligandos de RVD (con un intervalo de concentraciones entre 0,01 nM y 10.000 nM) 18 h después de la transfección. Se cuantificó la actividad de la luciferasa usando el kit reactivo Steady-Glo (Promega, Madison, Wisconsin). según las instrucciones del fabricante.

### 10 (3) *Materiales y procedimiento para el ensayo del promotor OCN*

La activación de la osteocalcina por los ligandos de RVD se evaluó en una línea celular del tipo osteoblasto de rata RG-15 (ROS 17/2,8) expresando de forma estable el promotor de la osteocalcina fusionado con el gen marcador de la luciferasa. Las líneas celulares estables se establecieron como se ha informado con anterioridad (Activation of Osteocalcin Transcription involves interaction of protein kinase A- and Protein kinase C-dependent pathways. Boguslawski, G., Hale, L. V., Yu, X.-P., Miles, R. R., Onyia, J. E., Santerre R. F., Chandrasekhar, S. J. Biol. Chem. 275, 999-1006, 2000). Células confluentes RG-15 mantenidas en medio DMEM/F-12 (3:1) conteniendo FBS al 5%, 300  $\mu$ g/ml de G418 y a 37°C bajo aire atmosférico con CO<sub>2</sub> al 5% se tripsinizaron (tripsina al 0,25%) y se plaquearon en placas de cultivo de 96 pocillos de color blanco opaco (25.000 células/pocillo). Tras 24 h, las células (en medio DMEM/F-12 + FBS al 2%) se trataron con varias concentraciones de compuestos, disueltos en DMSO. La concentración final de DMSO permaneció a 0,01% (p/v) Tras 48 h de tratamiento, se retiró el medio, las células se lisaron con 50 ml de tampón de lisado (procedente del sistema de ensayo del marcador luciferasa, Roche Diagnostics, Indianapolis, Indiana). y se ensayó respecto de la actividad de la luciferasa usando el Kit de Ensayo Genético del marcador luciferasa comercializado por Boehringer Mannheim según las instrucciones del fabricante.

### 25 (4) *Materiales y procedimiento del ensayo de hipercalcemia en ratón*

Ratones hembra DBF Weanling, sin anticuerpos víricos, de cinco a seis semanas de edad (Harlan, Indianapolis, Indiana). se usaron para todos los estudios. Se dejó que los animales se aclimataran a las condiciones del animalario local durante 2 días. Los ratones se mantuvieron en un ciclo de luz/oscuridad de 12 h a 22°C con libre acceso al alimento (tD 5001 con Ca al 1,2% y P al 0,9%, Teklad, Madison, Wisconsin). y agua. A continuación, los animales se dividieron en grupos, con 4-5 ratones por grupo. Se administraron diferentes lotes de compuestos de ensayo preparados en etanol al 10% y aceite de sésamo al 90% por vía oral a los ratones durante 6 días. También se proporcionó 1 $\alpha$ -25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> 0,5  $\mu$ g/kg/d a un grupo de ratones como control positivo. Se evaluó el calcio ionizado en suero a las 6 horas después de la última dosificación bajo anestesia con isoflurano mediante un analizador Ciba-Corning Ca<sup>++</sup>/PH Analyzer, (modelo 634, Chiron Diagnostics Corp., East Walpole, Massachussets) Los datos brutos de las diferencias entre los grupos se evaluaron mediante análisis de la varianza (ANOVA) usando la diferencia protegida menos significativa de Fisher (PLSD) cuyo nivel de significancia fue P<0,05.

### 40 (5) *El ensayo de proliferación de queratinocitos*

Células KERtr (queratinocito de piel humana transformado por un vector de retrovirus, obtenido de la ATCC) Se plaquearon en placas de 96 pocillos de fondo plano (3000 células/pocillo) en 100 ml de medio libre de suero de queratinocito suplementado con extracto de pituitaria bovina en ausencia de EGF (Life Technologies, Rockville, Maryland) y se incubaron a 37°C durante dos días. Las células se trataron con varias concentraciones de ligandos de RVD (con una dilución en series de diez desde 10.000 nM hasta 0,1 nM, por triplicado), en 100  $\mu$ l de medio libre de suero de queratinocito suplementado con extracto de pituitaria bovina en ausencia de EGF e incubado a 37°C durante 72 h. Se analizó la incorporación de BrdU (5-bromo-2'-deoxiuridina) como medida de la replicación de ADN (kit ELISA de proliferación celular, Roche Diagnostics, Indianapolis, Indiana) y se midió la absorbancia a 405 nm.

50 Se determinaron los valores de potencia (IC<sub>50</sub>) en forma de concentración (nM) del compuesto que estimulaba una respuesta semi-máxima.

### (6) *Materiales y procedimiento para el ensayo de inducción de IL-10*

55 Aislamiento de células monocucleares de la sangre primaria (PBMC):

- A. recoger 50 ml de sangre humana, y diluirla con medio, RPMI-1640.
- B. Preparar tubos estériles con ficol.
- 60 C. Añadir la sangre diluida a los tubos.
- D. Centrífuga
- 65 E. Eliminar la capa superior y recoger las células de la capa intermedia.
- F. Dividir todas las células entre cuatro tubos, y añadir medio.

## ES 2 307 069 T3

- G. Centrifugar
- H. Eliminar el medio por aspiración, y resuspender.
- 5 I. Recoger todas las células
- J. Centrifugar a 1.200 rpm durante 10 minutos.
- K. resuspender en RPMI-1640 con FBS al 2% y contar las células

10

### Estimulación de PBMC:

- 15 L. preparar TPA en DMSO.
- M. Disolver PHA en agua.
- N. Plaquear las PBMC tratadas con TPA/PHA en placas de pocillos
- 20 O. Incubar.

### Tratamiento

- 25 P. Preparar todas las diluciones de compuestos en medio RPMI-1640 puro
- Q. Añadir el compuesto diluido.
- R. Incubar.

30

### Recogida y ensayo de la muestra:

- 35 S. Eliminar todas las células por centrifugación y ensayar el sobrenadante para IL-10 mediante inmunoensayo.
- T. Realizar el ensayo IL-10 usando perlas recubiertas de anticuerpo IL-10 anti-humano, según describe el fabricante (Linco Research Inc., St. Charles, Mo.)

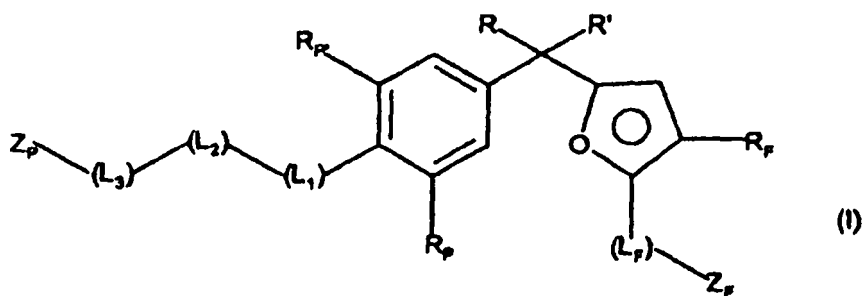
### 40 (8) *Ensayo CaT1*

Células de carcinoma de colon humano, Células Caco-2, mantenidas en DMEM (alto en glucosa, con tampón HEPES, Invitrogen, Carlsbad, California) suplementado con suero fetal bovino al 10% (Invitrogen, Carlsbad, California) se plaquearon a 5500 células por pocillo en una placa de 96 pocillos en un volumen total de 100 ml/pocillo. Las células se mantuvieron en las placas de 96 pocillos durante 6 días para diferenciarlas en células del intestino delgado que expresaban el transportador del calcio, CaT1. El día 3 tras el plaqueado, el medio antiguo se eliminó y se substituyó por medio fresco (150  $\mu$ l/pocillo). En el día 6, el medio viejo se retiró y las células se mantuvieron en medio de tratamiento (180  $\mu$ l/pocillo) que contenía suero fetal bovino al 10% purificado con carbón activo (Hyclone, Logan, Utah) en DMEM (bajo en glucosa, sin rojo de fenol, Invitrogen, Carlsbad, California). Las células se trataron con varias concentraciones de ligandos de RVD (con un intervalo de concentraciones entre 0,01 nM y 10.000 nM) preparadas en medio de tratamiento (20  $\mu$ l/pocillo). Veinte horas después de del tratamiento, se preparó el ARN total mediante el procedimiento RNeasy 96 según describe el fabricante (Qiagen, Valencia, California). El ARN se transcribió a la inversa, y se amplificó para obtener CaT1 y GAPDH humanos (control) mensajes mediante RT-PCR cuantitativa usando un sistema de detector de secuencias ABI PRISM 7900HT según instrucciones del fabricante (Applied Biosystems, Foster City, California). Los pares de cebadores optimizados y las sondas para los genes humanos CaT1 y GAPDH se obtuvieron comercialmente (Applied Biosystems, Foster City, California). Cada 20  $\mu$ l de reacción RT-PCR cuantitativa en una placa de PCR Taqman de 384 pocillos está constituida por cebadores directo e inverso (900 nM), sonda Taqman (200 nM), ARN total (4  $\mu$ l de cada pocillo de la placa de cultivo de 96 pocillos) y 10  $\mu$ l de Taqman Universal PCR Master Mix (Roche Diagnostics, Indianapolis, Indiana). Las reacciones se incubaron a 48°C durante 30 minutos, seguido por 60 minutos a 95°C y someterse a 40 ciclos de PCR (95°C durante 15 segundos seguido por 60°C durante 1 minuto). GAPDH se usa como control interno, y su cebador y sonda se obtienen comercialmente (Applied Biosystems, Foster City, California).

65

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable derivada del mismo,



en la que;

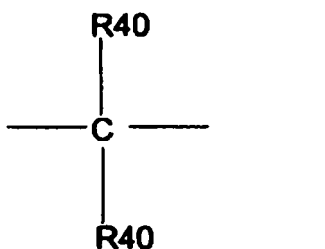
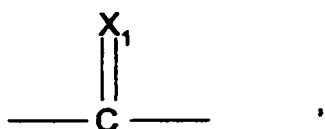
20 R y R' son independientemente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, fluoroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, o conjuntamente R y R' forman un anillo carbocíclico sustituido o no sustituido, saturado o insaturado que tiene de 3 a 8 átomos de carbono;

25 R<sub>P</sub>, R<sub>P'</sub>, y R<sub>F</sub> se seleccionan independientemente del grupo constituido de hidrógeno, halo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, fluoroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -O-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -S-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -O-fluoroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -CN, -NO<sub>2</sub>, acetilo, -S-fluoroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>, y cicloalqueno C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>;

(L<sub>1</sub>), (L<sub>2</sub>), (L<sub>3</sub>), y (L<sub>F</sub>), son grupos divalentes enlazantes que se seleccionan independientemente del grupo constituido de

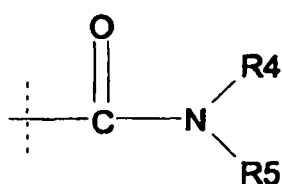
30 un enlace,

oxígeno



55 en la que cada R<sub>40</sub> es independientemente hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> o fluoroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>;

en la que X<sub>1</sub> es O, CH<sub>2</sub> o [H, OH]. Z<sub>F</sub> es



## ES 2 307 069 T3

en la que R4 y R5 son independientemente hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -O-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), o ciclopropilo, con la condición de que solamente uno de R4 o R5 puede ser hidrógeno.

- 5      Z<sub>p</sub> es
- metilo,
- etilo,
- 10      n-propilo,
- 1-metiletilo,
- 15      1-metilpropilo,
- 2-metilpropilo,
- 1,1-dimetiletilo,
- 20      1,1-dimetilpropilo,
- 1,2-dimetilpropilo,
- 25      2,2-dimetilpropilo,
- 1-hidroxi-2,2-dimetilpropilo,
- 1-hidroxi-1,2,2-trimetilpropilo,
- 30      2-hidroxi-2-metil-butoxi
- 2-hidroxi-2-etilbutoxi
- 35      2-hidroxi-2-etil-3-metilbutoxi
- 2-hidroxi-2-metil-3-metilbutoxi
- 2-hidroxi-1,3,3-trimetilbutoxi
- 40      2-hidroxi-1-etil-3,3-dietilbutoxi
- 2-hidroxi-1,2-dietilbutoxi
- 45      2-hidroxi-2-etil-1-metilbutoxi
- 3-metil-3-hidroxipentilo,
- 3-metil-3-hidroxipentenilo,
- 50      3-metil-3-hidroxipentinilo,
- 3-etil-3-hidroxipentilo,
- 55      3-etil-3-hidroxipentenilo,
- 3-etil-3-hidroxipentinilo,
- 3-etil-3-hidroxi-4-metilpentilo,
- 60      3-etil-3-hidroxi-4-metilpentenilo,
- 3-etil-3-hidroxi-4-metilpentinilo,
- 65      3-propil-3-hidroxipentilo,
- 3-propil-3-hidroxipentenilo,

3-propil-3-hidroxipentnilo,

1-hidroxi-2-metil-1-(metiletilo)propilo,

5 1-hidroxicyclopentenilo,

1-hidroxiciclohexenilo,

10 1-hidroxicicloheptenilo,

1-hidroxiciclooctenilo,

1-hidroxiciclopropilo,

15 1-hidroxiciclobutilo,

1-hidroxiciclopentilo,

1-hidroxiciclohexilo,

20 1-hidroxicicloheptilo, o

1-hidroxiciclooctilo.

25 2. El compuesto de la reivindicación 1 en el que

$Z_p$  es 1,1-dimetiletilo, 1,2-dimetilpropilo, 2,2-dimetilpropilo, 1-hidroxi-2,2-dimetilpropilo, o 1-hidroxi-1,2,2-tri-  
metilpropilo, con la condición de que ( $L_1$ ), ( $L_2$ ), ( $L_3$ ) son todos enlaces;

30  $Z_F$  se selecciona de:

-C(O)NHMe,

35 -C(O)NHEt,

-C(O)NH(iPr),

40 -C(O)NH (tBu),

-C(O)NH(CF<sub>3</sub>),

-C(O)N(Me)<sub>2</sub>,

45 -C(O)NMeEt,

-C(O)NMe(iPr),

-C(O)NMe (tBu),

50 -C(O)NMe(CF<sub>3</sub>),

-C(O)N(Me)F,

55 -C(O)N(Et)F

-C(O)N(iPr)F,

-C(O)N (tBu)F,

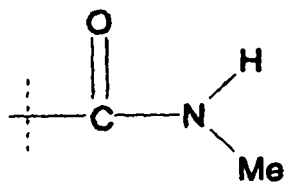
60 -C(O)N(Et)<sub>2</sub>, o

-C(O)NEt(iPr); y

65

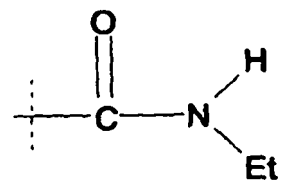
Z<sub>F</sub> es

5



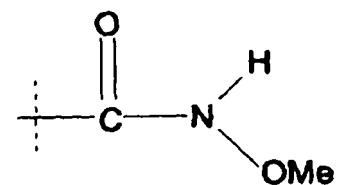
10

15



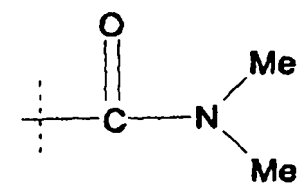
20

25



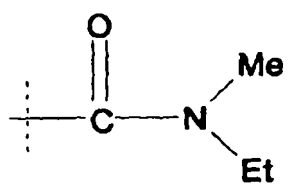
30

35



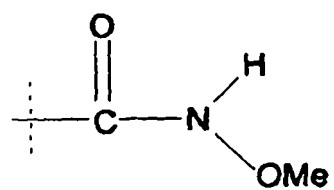
40

45



50

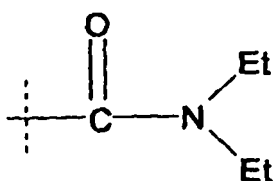
55



60

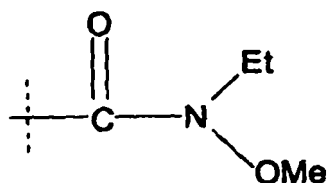
65

5



10

15



20

o

una sal o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo.

25

3. El compuesto de la reivindicación 2

en el que Z<sub>F</sub> se selecciona de:

30

-C(O)NHMe,

-C(O)NH<sub>2</sub>Et,

-C(O)NH(iPr),

35

-C(O)NH (tBu),

-C(O)N(Me)<sub>2</sub>,

40

-C(O)NMeEt,

-C(O)NMe(iPr),

-C(O)NMe (tBu),

45

-C(O)N(Et)<sub>2</sub>, o

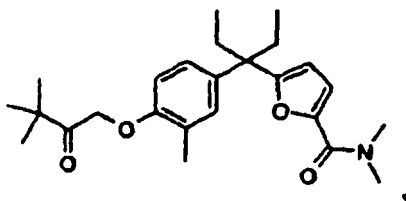
-C(O)NEt(iPr);

50

o una sal o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal o derivado éster profármaco del mismo farmacéuticamente aceptable representado por las fórmulas A a K, como sigue:

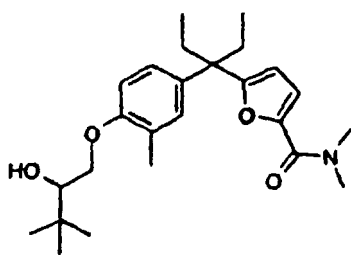
55



60

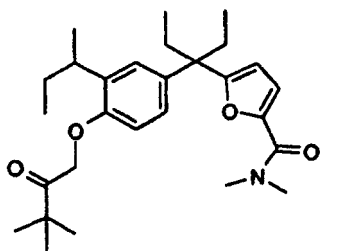
65

5



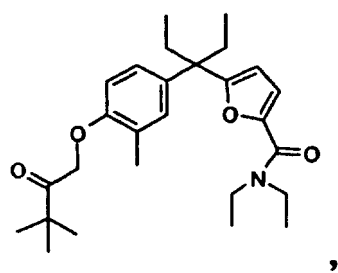
10

15



20

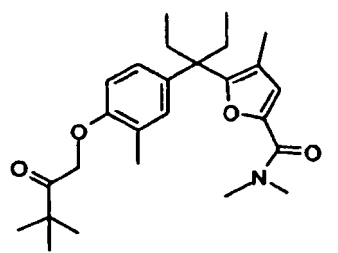
25



30

35

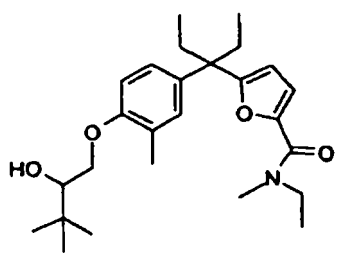
40



45

50

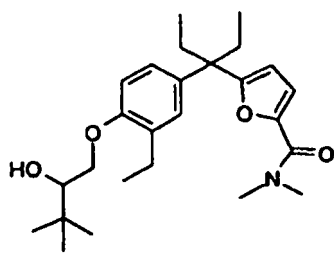
55



60

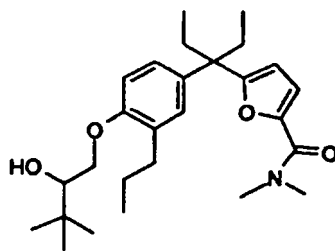
65

5



10

15



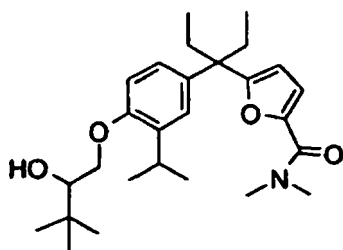
20

25

y

J)

30



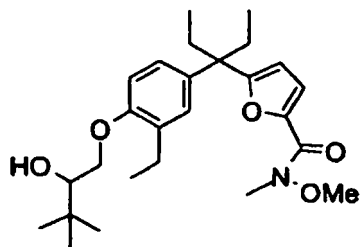
35

40

y

K)

45



55

60

5. El derivado salino del compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 en el que la sal es sodio o potasio.

65

6. Una formulación farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 junto con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

## ES 2 307 069 T3

7. Una formulación para tratar la osteoporosis, que comprende:

Ingrediente (A1): un modulador del receptor de la vitamina D de la reivindicación 1 a 4;

5 Ingrediente (B 1):

uno o más co-agentes seleccionados del grupo constituido por:

- 10 a. estrógenos,
- b. hidrógenos,
- c. suplementos de calcio,
- 15 d. metabolitos de la Vitamina D:
- e. diuréticos de tiazida,
- f. calcitonina,
- 20 g. bifosfonatos,
- h. MSRES, y
- 25 i. fluoruros, y

Ingrediente (C1): opcionalmente, un vehículo o diluyente.

8. La formulación de la reivindicación 7, en la que la relación ponderal de (A1) a (B1) es de 10:1 a 1:1000.

30 9. Una formulación para tratar la psoriasis, que comprende:

Ingrediente (A2), un modulador del receptor de la Vitamina D de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4;

35 Ingrediente (B2),

uno o más co-agentes convencionales para el tratamiento de la psoriasis seleccionados del grupo constituido por:

- 40 a. glucocorticoides tópicos,
- b. ácido salicílico,
- c. alquitrán de carbón bruto, e

45 Ingrediente (C2): opcionalmente, un vehículo o diluyente.

10. La formulación de la reivindicación 9 en la que la relación ponderal de (A2) a (B2) es de 1:10 y 1:100000.

50 11. Un compuesto como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 para uso en el tratamiento de un mamífero para evitar o aliviar los efectos patológicos de Acné, Queratosis actínica, Alopecia, Enfermedad de Alzheimer, Mantenimiento del hueso en gravedad cero, Curación de fractura ósea, Cáncer de mama, Quimioprevención del cáncer, Enfermedad de Crohn, Cáncer de colon, Diabetes tipo I, Rechazo injerto-huésped, Hipercalcemia, Diabetes tipo II, Leucemia, Esclerosis múltiple, Síndrome mielodisplásico, Insuficiente secreción sebácea, Osteomalacia, Osteoporosis, Insuficiente firmeza dérmica, Insuficiente hidratación dérmica, Artritis psoriática, Cáncer de próstata, Psoriasis, Osteodistrofia renal, Artritis reumatoide, Escleroderma, Cáncer de piel, Lupus eritematoso sistémico, Daño en las células epiteliales por vesículas de Mustard, Colitis ulcerosa, Vitiligo, o Arrugas.

60 12. Un compuesto como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 para uso en el tratamiento de un mamífero para evitar o aliviar los efectos patológicos de la hiperplasia benigna de próstata o cáncer de vejiga.

13. Un compuesto como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 para uso en el tratamiento de un mamífero para evitar o aliviar los estados de enfermedad mediados por el receptor de la Vitamina D.

65 14. El uso de un compuesto como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 para la fabricación de un medicamento para tratar los efectos patológicos de Acné, Queratosis actínica, Alopecia, Enfermedad de Alzheimer, Mantenimiento del hueso en gravedad cero, Curación de fractura ósea, Cáncer de mama, Quimioprevención del cáncer, Enfermedad de Crohn, Diabetes tipo I, Rechazo injerto-huésped, Hipercalcemia, Diabetes tipo II, Leu-

## ES 2 307 069 T3

cemia, Esclerosis múltiple, Síndrome mielodisplásico, Insuficiente secreción sebácea, Osteomalacia, Osteoporosis, Insuficiente firmeza dérmica, Insuficiente hidratación dérmica, Artritis psoriática, Cáncer de próstata, Psoriasis, Osteodistrofia renal, Artritis reumatoide, Escleroderma, Cáncer de piel, Lupus eritematoso sistémico, Daño en las células epiteliales por vesículas de Mustard, Colitis ulcerosa, Vitiligo, o Arrugas.

5 15. El uso de un compuesto como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 para la fabricación de un medicamento para tratar los efectos patológicos de de la hiperplasia benigna de próstata o cáncer de vejiga.

10 16. El uso de un compuesto como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 para la fabricación de un medicamento para tratar los estados de enfermedad mediados por el receptor de la Vitamina D.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65