



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 309 069**

51 Int. Cl.:
C07C 401/00 (2006.01)
A61K 31/59 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **01939792 .6**
96 Fecha de presentación : **31.05.2001**
97 Número de publicación de la solicitud: **1286962**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **05.03.2003**

54 Título: **Compuestos de 2-etil y 2-etiliden-19-nor-vitamina D.**

30 Prioridad: **31.05.2000 US 208199 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.12.2008

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.12.2008

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

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

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 309 069 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 2-etil y 2-etiliden-19-nor-vitamina D.

5 Fundamento de la invención

Esta invención se refiere a compuestos de vitamina D, y más particularmente a derivados de vitamina D sustituidos en el carbono en posición 2.

10 Se sabe que la hormona natural, $1\alpha,25$ -dihidroxitamina D_3 y su análogo en la serie del ergosterol, es decir, la $1\alpha,25$ -dihidroxitamina D_2 , son reguladores muy potentes de la homeostasia del calcio en animales y en el hombre, y más recientemente ha sido establecida su actividad en la diferenciación celular por Ostrem *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 84, 2610 (1987). Muchos análogos estructurales de estos metabolitos han sido preparados y ensayados, incluyendo la 1α -hidroxivitamina D_3 , la 1α -hidroxivitamina D_2 , diversas vitaminas homologas de las cadenas laterales y diversos análogos fluorados. Algunos de estos compuestos ponen de manifiesto una interesante separación de actividades en la diferenciación celular y en la regulación del calcio. Esta diferencia de actividad puede ser útil en el tratamiento de diversas enfermedades.

Recientemente, ha sido descubierta una nueva clase de análogos de la vitamina D, es decir, los denominados 20 compuestos 19-nor-vitamina D, que están caracterizados por el reemplazo del grupo metileno exocíclico del anillo A (carbono 19), típico del sistema de la vitamina D, por dos átomos de hidrógeno. El ensayo biológico de tales análogos 19-nor (por ejemplo, la $1\alpha,25$ -dihidroxi-19-nor-vitamina D_3 , ha revelado un perfil selectivo de actividad con alta potencia de inducción de la diferenciación celular, y muy baja actividad de movilización del calcio. Por tanto, estos compuestos son potencialmente útiles como agentes terapéuticos para el tratamiento de formas de cáncer, o el 25 tratamiento de diversas afecciones de la piel. Dos métodos de síntesis diferentes de tales análogos de 19-nor-vitamina D han sido descritos (Perlman *et al.*, Tetrahedron Lett. 31, 1823 (1990); Perlman *et al.*, Tetrahedron Lett. 32, 7663 (1991), y DeLuca *et al.*, patente de EE.UU. No. 5.086.191).

En la patente de EE.UU. No. 4.666.634, análogos 2β -hidroxi y alcoxi (por ejemplo, ED-71) de la $1\alpha,25$ -dihidroxitamina D_3 han sido descritos y examinados por el grupo Chugai como fármacos potenciales para el tratamiento de la osteoporosis y como agentes antitumorales. Véase también la publicación de Okano *et al.*, Biochem. Biophys. Res. Commun. 163, 1444 (1989). Otros análogos del anillo A sustituidos en la posición 2 (con hidroxialquilo, por ejemplo, ED.120, y grupos fluoroalquilo) de la $1\alpha,25$ -dihidroxitamina D_3 , también han sido preparados y ensayados (Miyamoto *et al.*, Chem. Phar., Bull, 41, 1111 (1993); Nishii *et al.*, Osteoporosis Int. Suppl. 1, 190 (1993); Posner *et al.*, J. Org. Chem. 59, 7855 (1994), y J. Org. Chem. 60, 4617 (1995)).

Recientemente, análogos de la $1\alpha,25$ -dihidroxi-19-nor-vitamina D_3 sustituidos en la posición 2, también han sido sintetizados, es decir, compuestos sustituidos en la posición 2 con grupos hidroxi o alcoxi (DeLuca *et al.*, patente de EE.UU. No. 5.536.713), que manifiestan perfiles de actividad interesantes y selectivos. Todos estos estudios indican 40 que los sitios de unión en receptores de la vitamina D pueden acomodar diferentes sustituyentes en C-2, en los análogos de vitamina D sintetizados.

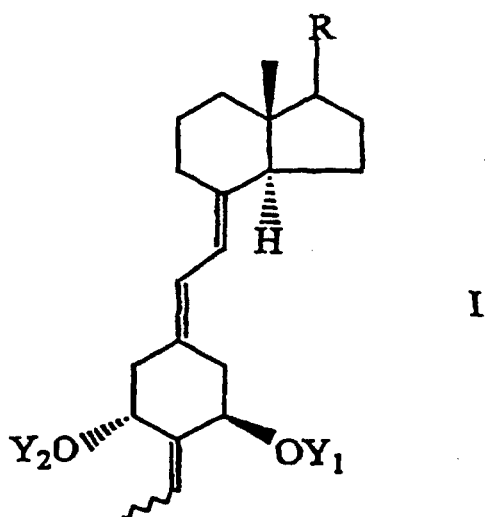
Sumario de la invención

45 El descubrimiento de la forma de vitamina D_3 hormonalmente activa, $1\alpha,25$ -dihidroxitamina D_3 ($1\alpha,25$ (OH) $_2D_3$, calcitrol, 1; Figura 1) ha estimulado en gran medida la investigación de su fisiología y de sus características químicas. Como se ha indicado anteriormente, se ha establecido que 1 no solamente regula el metabolismo mineral en animales y en los seres humanos, sino que también ejerce efectos potentes sobre la proliferación celular y la diferenciación celular. Por consiguiente, la química de la vitamina D se ha enfocado recientemente sobre el diseño y síntesis de 50 análogos que puedan ejercer acciones biológicas selectivas.

En una investigación previa de la relación de estructura-actividad de la molécula de vitamina D, se preparó un análogo de la hormona natural 1, la $1\alpha,25$ -dihidroxi-2-metileno-19-norvitamina D_3 (2), en el que el grupo metileno exocíclico está cambiado, en comparación con 1, desde C-10 a C-2. También se obtuvo el análogo 2α -metilo, 3, mediante la hidrogenación selectiva de 2. Ambos análogos estaban caracterizados por una potencia biológica importante, especialmente intensificada en sus isómeros de la serie 20S.

En una búsqueda continuada de compuestos de vitamina D biológicamente activos, han sido sintetizados y ensayados ahora nuevos análogos de 1,19-nor, sustituidos en C-2 con grupos etilideno (4a,b y 5a,b) y etilo (6a,b y 7a,b). Estructuralmente, los nuevos análogos con etilideno en posición 2 pertenecen a una clase de compuestos 19-nor-vitamina D, caracterizados por la fórmula general I que se muestra a continuación. Los análogos de etilideno en posición 2 no caen dentro del alcance de la presente invención.

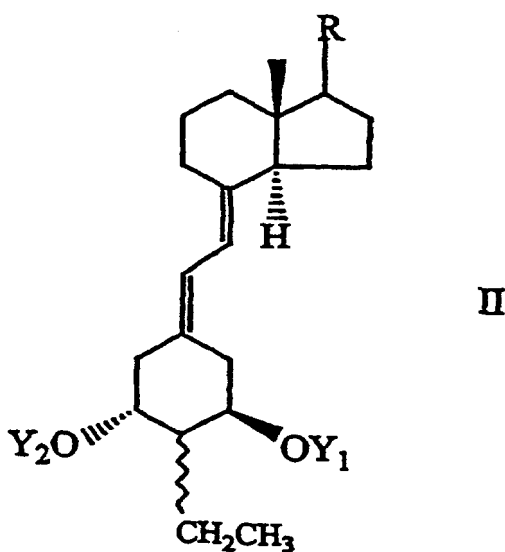
65



Estructura comparativa

En esta fórmula Y₁ e Y₂, que pueden ser iguales o diferentes, están seleccionados cada uno entre el grupo que consiste en hidrógeno y un grupo de protección del grupo hidroxilo, y en la que el grupo R representa cualquiera de las cadenas laterales típicas conocidas de los compuestos del tipo de la vitamina D.

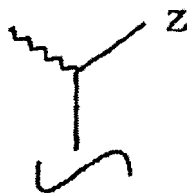
Estructuralmente los nuevos análogos con el grupo etilo en posición 2, pertenecen a una clase de compuestos 19-nor-vitamina D caracterizada por la fórmula general II que se indica seguidamente:



Estructura de la invención

en la que Y_1 e Y_2 , que pueden ser iguales o diferentes, están seleccionados cada uno entre el grupo que consiste en hidrógeno y un grupo de protección del grupo hidroxilo, y en la que el grupo R representa cualquiera de las cadenas laterales típicas conocidas de compuestos del tipo de la vitamina D.

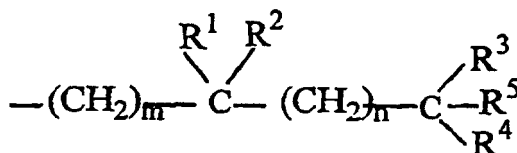
Más específicamente, R puede representar un radical hidrocarbonado, saturado o insaturado, de 1 a 35 átomos de carbono, que puede ser de cadena lineal, ramificada o cíclico, y que puede contener uno o más sustituyentes adicionales, tales como grupos hidroxí o grupos hidroxí protegidos, fluoro, carbonilo, éster, epoxi, amino u otros grupos heteroatómicos. Las cadenas laterales preferidas de este tipo están representadas por la estructura que sigue:



5

10 en la que el centro estereoquímico (que corresponde a C-20 de la numeración de los esteroides) puede tener la configuración *R* o *S* (es decir, o bien la configuración natural en torno al carbono 20 o la configuración epi del 20), y en la que Z está seleccionado entre Y, -OY, -CH₂OY, -C≡CY, -CH=CHY y -CH₂CH₂CH=CR³R⁴, donde el doble enlace puede tener la configuración *cis* o *trans*, y donde Y está seleccionado entre hidrógeno, metilo-COR⁵ y un radical de la estructura:

15



20

25 en la que m y n, independientemente, representan los números enteros desde 0 a 5, en la que R¹ está seleccionado entre hidrógeno, deuterio, hidroxilo, hidroxilo protegido, fluoro, trifluorometilo, y alquilo de C₁₋₅, que puede ser de cadena lineal o ramificada y, opcionalmente, lleva un sustituyente hidroxilo o hidroxilo protegido, y en la que cada uno de R², R³ y R⁴, independientemente, está seleccionado entre deuterio, deuterioalquilo, hidrógeno, fluoro, trifluorometilo y alquilo de C₁₋₅, que puede ser de cadena lineal o ramificada, y, opcionalmente, llevan un sustituyente hidroxilo o hidroxilo protegido, y en la que R¹ y R², tomados juntos, representan un grupo oxo o un grupo alquilideno, =CR²R³, o el grupo -(CH₂)_p-, en el que p es un número entero desde 2 a 5, y en la que R³ y R⁴, tomados juntos, representan un grupo oxo, o el grupo -(CH₂)_q-, en cuya fórmula q es un número entero desde 2 a 5, y en la que R⁵ representa hidrógeno, hidroxilo, hidroxilo protegido, alquilo de C₁₋₅ o -OR⁷, donde R⁷ representa alquilo de C₁₋₅, y en la que cualquiera de los grupos CH en las posiciones 20, 22 ó 23 de la cadena lateral, pueden estar reemplazados por un átomo de nitrógeno, o donde cualquiera de los grupos -CH(CH₃)-, -CH(R³)-, ó -CH(R²)- en las posiciones 20, 22 y 23, respectivamente, puede estar reemplazado por un átomo de oxígeno o de azufre.

30

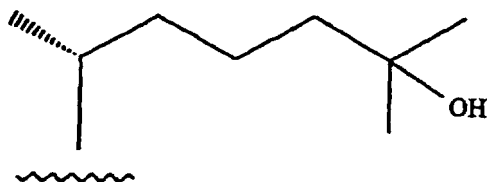
35

Las líneas onduladas, por ejemplo, para los sustituyentes en C-2 y en C-20, indican que aquellos sustituyentes pueden tener o bien la configuración *R* o bien la configuración *S*.

40

Son ejemplos específicos importantes de cadenas laterales con la configuración natural 20*R* las estructuras representadas por las fórmulas (a), (b), (c), (d) y (e) que figuran seguidamente, es decir, la cadena lateral tal como se presenta en la 25-hidroxivitamina D₃ (a); vitamina D₃ (b); 25-hidroxivitamina D₂ (c); vitamina D₂ (d), y el epímero en C-24 de la 25-hidroxivitamina D₂ (e):

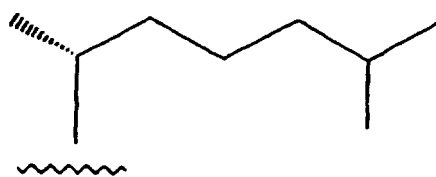
45



50

(a)

55

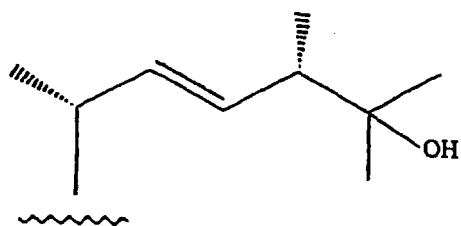


60

(b)

65

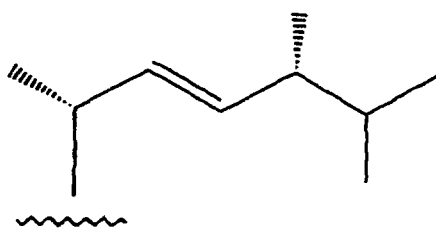
5



(c)

10

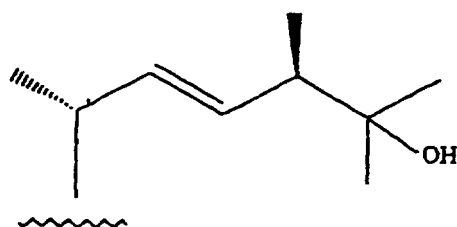
15



(d)

20

25



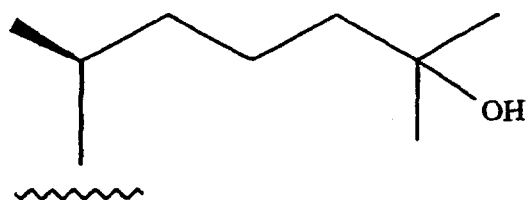
(e)

30

35

Son ejemplos específicos importantes de cadenas laterales con la configuración innatural 20*S* (a la que se alude también como 20-*epi*), las estructuras representadas mediante las fórmulas (f), (g), (h), (i) y (j) que figuran seguidamente:

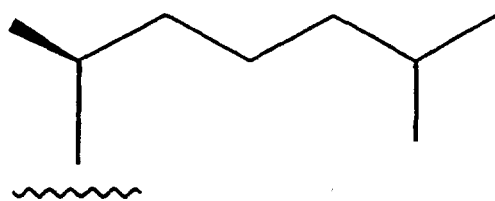
40



(f)

45

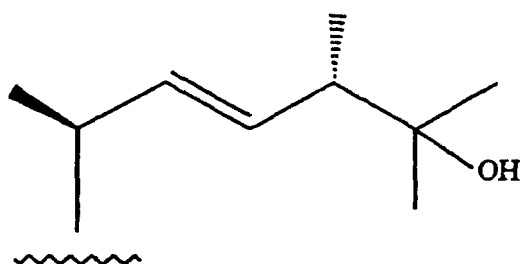
50



(g)

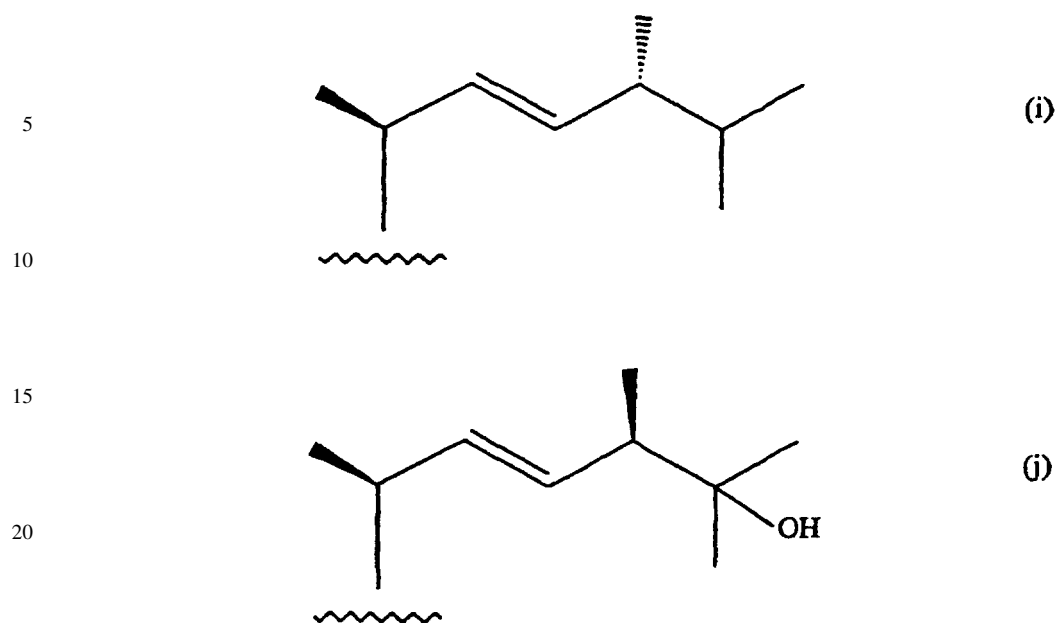
55

60



(h)

65



Los nuevos compuestos anteriores manifiestan un tipo de actividad biológica deseado y altamente ventajoso. Las vitaminas sintetizadas fueron ensayadas para determinar su aptitud para unirse al receptor de la vitamina D intestinal porcina. Los resultados presentados (Figura 5) indican que las 2-etilideno-19-nor-vitaminas, que poseen grupo metilo procedentes del resto de etilideno dirigido hacia C-3, es decir, trans con respecto a la unión C(6)-C(7) (isómeros E) son más activos que la $1\alpha,25-(OH)_2D_3$ en la unión a VDR, mientras que sus contrapartes con relación *cis* entre el sustituyente metilo del etilideno y el grupo C(7)-H (Isómeros Z) ponen de manifiesto una afinidad para el receptor significativamente reducida. El análisis de la unión competitiva mostró también que las 2α -etil-19-norvitaminas se unen al receptor mejor que sus isómeros con sustituyentes etilo en posición 2β (Figura 6). En el siguiente ensayo, se estableció la actividad celular de los compuestos sintetizados estudiando su capacidad para inducir diferenciación de las células HL-60 promielocíticas humanas en monocitos. El isómero E de la (20S)-2-etilideno-19-norvitamina D_3 (Figura 7) y ambas 2α -etil-19-norvitaminas (Figura 8) son más potentes que la $1\alpha,25-(OH)_2D_3$ en este ensayo, mientras que los restantes compuestos ensayados son casi equivalentes a la hormona 1. Ambos isómeros E de las 2-etilideno-19-norvitaminas, cuando se ensayaron *in vivo* en ratas (Tabla 1) pusieron de manifiesto alta actividad calcémica, siendo especialmente potente el compuesto (20S). Por el contrario los compuestos con isomería Z son significativamente menos activos. Las 2-etil-19norvitaminas tienen alguna capacidad de movilización de calcio desde el hueso, pero no en la extensión de la hormona 1, al tiempo que son inactivas en el intestino. La única excepción es el isómero 2α -etilo procedente de la serie 20S que manifiesta fuerte respuesta de movilización del calcio y marcada actividad intestinal.

Estos compuestos son, por tanto, altamente específicos en su actividad calcémica. Su actividad preferencial sobre la movilización de calcio procedente del hueso y o bien su alta o normal actividad de transporte de calcio intestinal, permite la administración *in vivo* de estos compuestos para el tratamiento de enfermedades óseas metabólicas en las que la pérdida de hueso es un asunto importante. Debido a su actividad calcémica preferencial sobre el hueso, estos compuestos podrían ser agentes terapéuticos preferidos para el tratamiento de enfermedades en las que se desea la formación ósea, tal como la osteoporosis, en especial la osteoporosis de baja velocidad de recambio óseo, la osteoporosis inducida por esteroides, la osteoporosis senil o posmenopáusica, así como la osteomalacia y la osteodistrofia renal. El tratamiento puede ser transdérmico, oral o parenteral. Los compuestos pueden estar presentes en una composición en una cantidad desde $0,1 \mu\text{g/g}$ de la composición, hasta $50 \mu\text{g/g}$, y pueden administrarse desde $0,01 \mu\text{g/día}$ hasta $50 \mu\text{g/día}$.

Los compuestos de la invención son especialmente adecuados también, para el tratamiento y la profilaxis de enfermedades humanas que se caracterizan por un desequilibrio del sistema inmunitario, por ejemplo, en enfermedades autoinmunitarias, que incluyen esclerosis múltiple, diabetes mellitus, reacción del injerto frente al hospedante, lupus, aterosclerosis y rechazo de trasplantes; y adicionalmente para el tratamiento de enfermedades inflamatorias, tales como la enfermedad intestinal inflamatoria, la artritis reumatoide y el asma, así como también la mejora de la curación de fracturas de huesos y la mejoría de injertos óseos. El acné, estados de la piel tales como dermatitis, eczema, queratosis, piel seca (carencia de hidratación de la piel), laxitud indebida de la piel (insuficiente firmeza de la piel), secreción sebácea insuficiente y formación de arrugas, así como hipocalcemia e hipoparatiroidismo, son otros estados que pueden tratarse con los compuestos de la invención.

Los compuestos anteriores se caracterizan también por alta actividad de diferenciación celular. Por consiguiente, estos compuestos proporcionan también agentes terapéuticos para el tratamiento de la psoriasis, o como agentes anticancerosos, en especial contra la leucemia, el cáncer de colon, el cáncer de mama y el cáncer de próstata. Los

compuestos pueden estar presentes en una composición para el tratamiento de psoriasis, cáncer y/o la lista anterior de enfermedades, en una cantidad desde 0,01 $\mu\text{g/g}$ de la composición, hasta 100 $\mu\text{g/g}$, y pueden administrarse por vía tópica, transdérmica, oral o parenteral, en dosis desde 0,01 $\mu\text{g/día}$ hasta 100 $\mu\text{g/día}$.

Esta invención proporciona también nuevos compuestos intermedios formados durante la síntesis de los productos finales. Dos rutas de síntesis diferentes han sido ideadas para la obtención de los productos finales de las estructuras I y II, ambas de ellas basadas en el acoplamiento de Wittig-Horner del tipo Lythgoe, de los fragmentos del anillo A, los óxidos de fosfina correspondientes preparados a partir de ácido quínico, con la cetona de Grundmann hidroxilada en la posición 25, protegida. En el primer método, los óxidos de fosfina alílicos fueron sustituidos en la posición C-4' con el grupo etilideno, mientras que en el enfoque alternativo, la introducción del resto de etilideno se llevó a cabo en la etapa final de la síntesis, mediante reacción de Wittig del análogo intermedio 2-oxo-vitamina D. La hidrogenación catalítica selectiva de análogos de etilideno en posición 2 de la 1 α ,25-dihidroxi-19-norvitamina D₃, proporcionó los correspondientes compuestos con etilo en posición 2 α y en 2 β .

Descripción breve de los dibujos

La Figura 1 ilustra las fórmulas estructurales generales de 1 α ,25-dihidroxivitamina D₃, la 1 α ,25-dihidroxi-2-metilen-19-norvitamina D₃ y 1 α ,25-dihidroxi-2 α -metil-19-norvitamina D₃, e ilustra, además, las fórmulas estructurales de las cuatro 2-etilideno-19-nor-vitaminas comparativas y de las cuatro 2-etil-19-nor-vitaminas de la invención, sintetizadas y ensayadas aquí.

La Figura 2 ilustra las configuraciones y conformaciones preferidas de los intermedios 16 y 17 con etilideno en la posición 4', utilizados en la síntesis descrita en esta memoria.

La Figura 3a ilustra las formas α y β de los conformeros de forma silla del anillo A de compuestos de vitamina D en soluciones.

La Figura 3b ilustra que la presencia de sustituyentes alquilo voluminosos en la posición 2, que se caracteriza por valores conformacionales grandes de la energía libre de A, desplaza el equilibrio conformacional del anillo A de las 2-etil-19-nor-vitaminas sintetizadas hacia los conformeros con los sustituyentes ecuatoriales en C(2).

La Figura 3c ilustra que existe una interacción fuerte (designada como tensión de A^(1,3)) entre el grupo metilo procedente del resto etilideno y los hidroxilos ecuatoriales en C-1 ó C-3, y da como resultado un sesgo fuerte hacia los conformeros con una orientación axial de este grupo hidroxilo hacia el que está dirigido el fragmento de metilo que procede del etilideno.

La Figura 4 ilustra el equilibrio conformacional en el anillo A de 2-metilen-19-norvitamina, 2(a), y las conformaciones del anillo A de energía minimizada (PC MODEL 6.0, *Serena Software*) de los análogos sintetizados; 4a,b (b), 5a,b (c), 6a,b (d) y 7 a,b(e).

La Figura 5a es una gráfica que ilustra la actividad relativa de unas 2-etilideno-19-nor-vitaminas (isómeros E y Z) y la 1 α ,25-dihidroxivitamina D₃ para competir por la unión de [³H]-1,25-(OH)₂-D₃ al receptor de vitamina D nuclear intestinal del cerdo.

La Figura 5b es una gráfica similar a la de la Fig. 5a, con la excepción de que ilustra la actividad relativa de compuestos individuales 2 α - y 2 β -etil-19-nor-vitaminas y la 1 α ,25-dihidroxivitamina D₃ para competir por la unión de [³H]-1,25-(OH)₂-D₃ al receptor de vitamina D nuclear intestinal del cerdo.

La Figura 6a es una gráfica que ilustra el tanto por ciento de diferenciación de células HL-60 en función de la concentración de las 2-etilideno-19-nor-vitaminas en comparación con la 1 α ,25-dihidroxivitamina D₃; y

La Figura 6b es una gráfica que ilustra el tanto por ciento de diferenciación de células HL-60 en función de la concentración de las 2 α - y 2 β -etil-19-nor-vitaminas en comparación con la 1 α ,25-dihidroxivitamina D₃.

Descripción detallada de la invención

Tal como se usa en la descripción y en las reivindicaciones, la expresión “grupo de protección de los grupos hidroxilo” significa cualquier grupo comúnmente usado para la protección temporal de funciones hidroxilo, tal como, por ejemplo, grupos alcóxicarbonilo, acilo, alquilsililo o alquilarilsilo (a los que se alude en lo sucesivo simplemente como grupos “sililo”) y grupos alcóxialquilo. Los grupos de protección alcóxicarbonilo son grupos alquil-O-CO- tales como metóxicarbonilo, etóxicarbonilo, propóxicarbonilo, isopropóxicarbonilo, butóxicarbonilo, isobutóxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo, bencilóxicarbonilo o alilóxicarbonilo. El término “acilo” significa un grupo alcanoilo de 1 a 6 átomos de carbonos, en todas sus formas isómeras, o un grupo carboxialcanoilo de 1 a 6 átomos de carbono, tal como un grupo oxalilo, malonilo, succinilo, glutarilo, o un grupo acilo aromático tal como benzoilo, o un grupo benzoilo sustituido con un grupo halo, nitro o alquilo. La palabra “alquilo” tal como se usa en la descripción o en las reivindicaciones, denota un radical alquilo de cadena lineal o ramificada, de 1 a 10 átomos de carbono, en todas sus formas

isómeras. Los grupos de protección alcoxialquilo son grupos tales como metoximetilo, etoximetilo, metoxietoximetilo, o tetrahidrofuranilo y tetrahidropiranilo. Los grupos de protección sililo preferidos son trimetilsililo, trietilsililo, t-butildimetilsililo, dibutildimetilsililo, difenildimetilsililo, fenildimetilsililo, difenil-t-butilsililo y radicales sililo análogos alquilados. El término “arilo” significa un grupo fenilo o un grupo fenilo sustituido con un grupo alquilo, nitro, o halo.

Un grupo “hidroxi protegido” es un grupo hidroxi derivatizado o protegido por cualquiera de los grupos anteriores, comúnmente utilizados para la protección temporal o permanente de funciones hidroxi, por ejemplo, los grupos sililo, alcoxialquilo, acilo o alcocarbonilo, según se ha definido anteriormente. Los términos “hidroxialquilo”, “deuteroalquilo” y “fluoroalquilo” se refieren a un radical alquilo sustituido, respectivamente, con uno o más grupos hidroxi, deuterio o fluoro.

Hay que hacer notar en esta descripción que la expresión “24-homo” se refiere a la adición de un grupo metileno y la expresión “24-dihomo” se refiere a la adición de dos grupos metileno en la posición del carbono 24 de la cadena lateral. Asimismo, el término “trihomo” se refiere a la adición de tres grupos metileno. También, la expresión “26,27-dimetilo” se refiere a la adición de un grupo metilo en las posiciones de los carbonos 26 y 27, de modo, por ejemplo, R^3 y R^4 son grupos etilo. Asimismo, la expresión “26,27-dietilo” se refiere a la adición de un grupo etilo en las posiciones 26 y 27, de modo que R^3 y R^4 son grupos propilo.

En las listas de compuestos que siguen la forma isométrica particular del sustituyente etilideno unido al carbono de la posición 2, debe ser añadida a la nomenclatura. Por ejemplo, si el grupo metilo del sustituyente etilideno está en su configuración (E), entonces el término “2(E)” debe ser incluido en cada uno de los compuestos denominados. Si el grupo metilo del sustituyente etilideno está en su configuración (Z), entonces el término “2(Z)” debe ser incluido en cada uno de los compuestos denominados. Además, si el grupo metilo unido al carbono de la posición 20 está en su configuración epi o innatural, el término “20(S)” ó “20-epi” debe ser incluido en cada uno de los compuestos denominados que siguen. Asimismo, si la cadena lateral contiene un átomo de oxígeno sustituido en cualquiera de las posiciones 20, 22 ó 23, la expresión “20-oxa”, “22-oxa” ó “23-oxa”, respectivamente, debe ser añadida al compuesto nombrado. Los compuestos nombrados podrían también ser del tipo de vitamina D₂ ó D₄, si se desea.

Son ejemplos específicos de los compuestos comparativos con etilideno en la posición 2:

19-nor-2(E)-etilideno-1 α ,25-dihidroxitamina D₃;

19-nor-2(Z)-etilideno-1 α ,25-dihidroxitamina D₃;

19-nor-2(E)-etilideno-20(S)-1 α ,25-dihidroxitamina D₃; y

19-nor-2(Z)-etilideno-20(S)-1 α ,25-dihidroxitamina D₃.

La invención proporciona los compuestos siguientes con etilo en la posición 2, de estructura II:

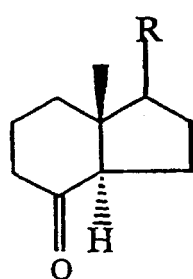
19-nor-2 α -etil-1 α ,25-dihidroxitamina D₃;

19-nor-2 β -etil-1 α ,25-dihidroxitamina D₃;

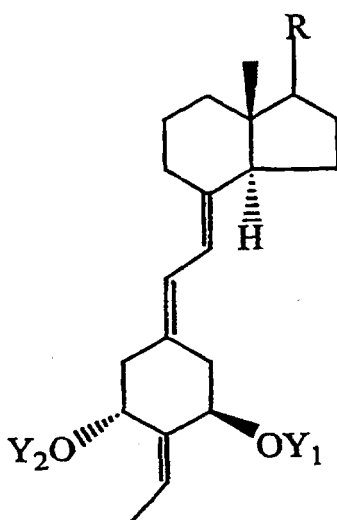
19-nor-20(S)-2 α -etil-1 α ,25-dihidroxitamina D₃; y

19-nor-20(S)-2 β -etil-1 α ,25-dihidroxitamina D₃.

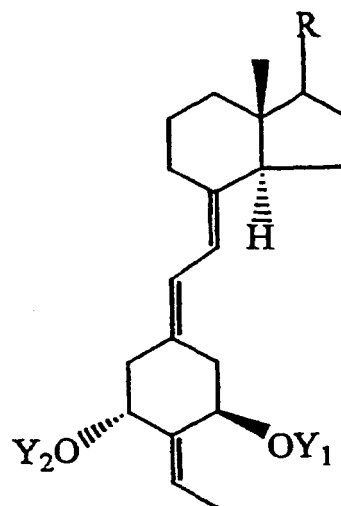
La preparación de compuestos comparativos 2-etilideno-19-nor-vitamina D y los compuestos de la invención 2-etil-19-nor-vitamina D, puede llevarse a cabo mediante un método común general, es decir, la condensación de la cetona de tipo bicíclico, de Windaus-Grundmann, III, con el óxido de fosfina alílico IVa ó IVb, a los correspondientes análogos 2-etilideno-19-nor-vitamina D, Va ó Vb, respectivamente, seguida de una reducción selectiva del grupo etilideno en C-2 a los correspondientes compuestos 2-etilo.



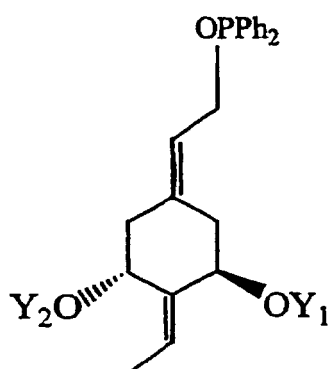
III



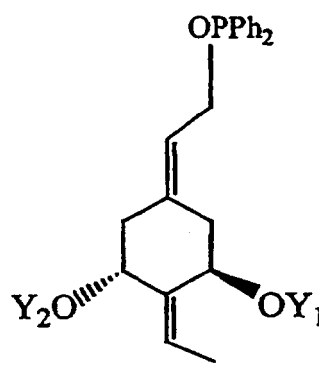
Va



Vb



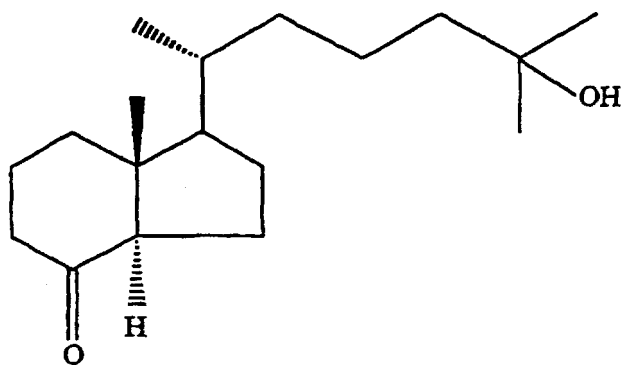
IVa



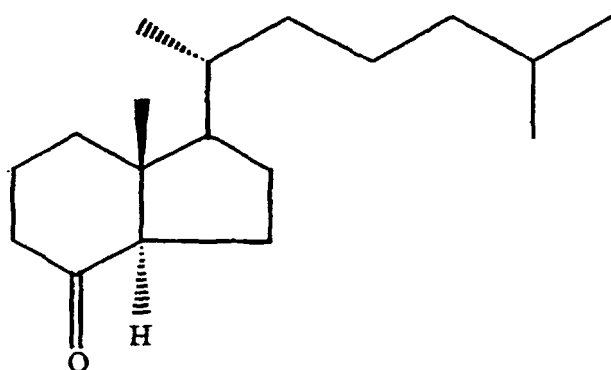
IVb

En las estructuras III, IV y V, los grupos Y_1 e Y_2 y R representan grupos definidos anteriormente; Y_1 e Y_2 son, preferiblemente, grupos de protección de los grupos hidroxilo, entendiéndose también que cualesquiera funcionalidades en R que pudieran ser sensibles o que pudieran interferir con la reacción de condensación, ha de estar adecuadamente protegida como es bien sabido en la técnica. El procedimiento indicado representa una aplicación del concepto de síntesis convergente, que ha sido aplicado eficazmente para la preparación de compuestos de vitamina D [por ejemplo, véanse Lythgoe *et al.*, J. Chem. Soc. Perkin Trans. I, 590 (1978); Lythgoe, Chem. Soc. Rev. 9, 449 (1983); Toh *et al.*, J. Org. Chem. 48, 1414 (1983); Baggiolini *et al.*, J. Org. Chem. 51, 3098 (1986); Sardina *et al.*, J. Org. Chem. 51, 1264 (1986); J. Org. Chem. 51, 1269 (1986); DeLuca *et al.*, patente de EE.UU. No. 5.086.191; DeLuca *et al.*, patente de EE.UU. No. 5.536.713].

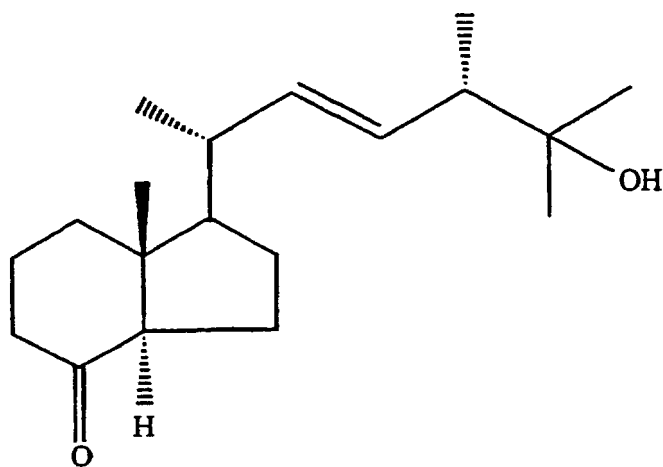
Las hidrindanonas de la estructura general III son conocidas, o pueden prepararse mediante métodos conocidos. Ejemplos específicos importantes de tales cetonas bicíclicas conocidas son las estructuras con las cadenas laterales (a), (b), (c) y (d) antes descritas, es decir, la cetona de Grundmann con grupo hidroxilo en la posición 25 (f) [Baggiolini *et al.*, J. Org. Chem., 51, 3098 (1986)]; la cetona de Grundmann (g) [Inhoffen *et al.*, Chem. Ber. 90, 664 (1957)]; la cetona de Windaus con grupo hidroxilo en la posición 25 (h) [Baggiolini *et al.*, J. Org. Chem., 51, 3098 (1986)] y la cetona de Windaus (i) [Windaus *et al.*, Ann., 524, 297 (1936)]:



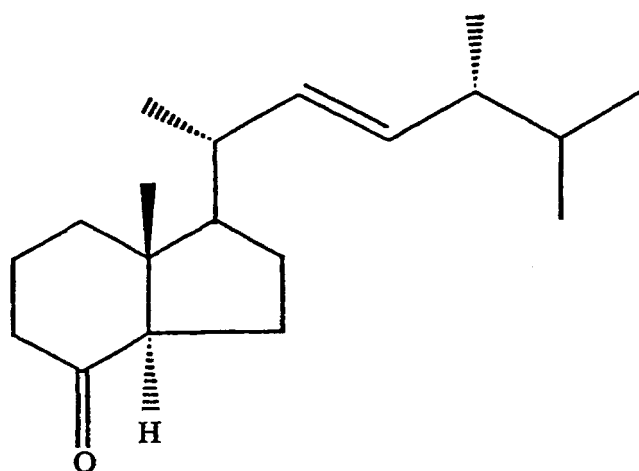
(f)



(g)



(h)



(i)

Para la preparación de los óxidos de fosfina requeridos, de estructura general IV, ha sido desarrollada una nueva vía de síntesis que parte del derivado 9, quinicato de metilo, obtenido fácilmente a partir del ácido (1R,3R,4S,5R)-(-) quínico, 8, según ha sido descrito por Perlman *et al.*, Tetrahedron Lett. 32, 7663 (1991) y DeLuca *et al.*, patente de EE.UU. No. 5.086.191. El proceso global de transformación de éster metílico de partida, 9, en las sintonas del anillo A deseadas, está resumido en el Esquema I. La reducción del éster 9 con hidruro de diisobutilaluminio (DIBALH) u otro agente reductor adecuado (por ejemplo, hidruro de litio y aluminio) proporcionó el diol 10, que seguidamente fue oxidado con peryodato sódico al derivado de cetona ciclohexanona 11. Luego, el grupo secundario hidroxilo en la posición 4 del compuesto 11, fue oxidado con RuO₄ (un método catalítico con RuCl₃ y NaIO₄ como oxidante complementario). El uso de un oxidante tan fuerte fue necesario para un proceso eficaz de oxidación de este hidroxilo con gran impedimento estérico. Sin embargo, también pueden emplearse otros oxidantes más comúnmente utilizados (por ejemplo, dicromato de piridinio), aun cuando las reacciones requieren habitualmente un tiempo mucho más largo para completarse. La siguiente etapa del proceso comprende la reacción de Peterson de la cetona 12 con acetato de metil(trimetilsililo) para formar el éster 13.

Con referencia ahora al Esquema 2, la siguiente etapa de la síntesis comprende la reacción de Wittig del compuesto 4-ceto con impedimento estérico, 13, con la ilida preparada partiendo de bromuro de etiltrifenilfosfonio y n-butil-litio que conduce a los compuestos con etilideno 14 y 15. Los compuestos con etilideno 14 y 15, a su vez, fueron tratados con hidruro de diisobutilaluminio y los alcoholes 16 y 17 que se formaron fueron transformados a su vez en los óxidos de fosfina del anillo A, 18 y 19, deseados. La conversión de 16 y 17 en 18 y 19, respectivamente, llevó consigo 3 etapas, a saber, tosilación *in situ* con n-butil-litio y cloruro de p-toluenosulfonilo, seguido de reacción con la sal de litio de difenilfosfina y oxidación con peróxido de hidrógeno.

Varios compuestos 2-etilideno-19-nor-vitamina D de la estructura general V pueden ser sintetizados usando las sintonas del anillo A 18 y 19 y la apropiada cetona de Windaus-Grundmann, III, que posee la estructura deseada de la cadena lateral. Así, por ejemplo, el Esquema III ilustra que la copulación (acoplamiento) de Wittig-Horner del óxido de fosfinai 18 con la cetona de Grundmannn (20) con el grupo hidroxilo en la posición 25 protegido, preparada según un procedimiento operatorio publicado [Sicinski *et al.*, J. Med. Chem. 37, 3730 (1994)], dio el compuesto de vitamina protegido, 21, esperado. Este compuesto, después de desprotección proporcionó la 1 α ,25-dihidroxi-2(E)-etilideno-19-nor-Vitamina D₃ (4a). De modo semejante, el esquema 3 ilustra la síntesis de la 1 α ,25-dihidroxi-2(Z)-etilideno-19-nor-vitamina D₃ (5a) a partir del óxido de fosfina 19 y la cetona de Grundmann 20.

Con referencia ahora al Esquema 6, la etapa final del proceso fue la hidrogenación catalítica homogénea selectiva de la unidad con etilideno en el carbono 2 de las vitaminas 4a y 5a, llevada a cabo eficazmente en presencia de cloruro de tris(trifenilfosfina)rodio (I) [catalizador de Wilkinson, (Ph₃P)₃RhCl]. Tales condiciones de reducción permitieron reducir solamente la unidad C(2)=CH₂ quedando sin afectar el resto de butadieno de C(5)-C(8). El material que se aisló es una mezcla epímera (aprox. 1:1) de las 2-etil-19-nor-vitaminas 6a y 7a que difieren en la configuración existente en C-2. La mezcla puede ser utilizada sin separación o, si se desea, pueden separarse los isómeros individuales 2 α y 2 β mediante un sistema de HPLC eficaz.

La epimerización de C-20 puede llevarse a cabo mediante el acoplamiento de análogos de los óxidos de fosfina 18 y 19 con la cetona de Grundmann 20(S)-25-hidroxi, 26, (Esquema 5) que después de hidrólisis de los grupos de protección de los grupos hidroxilo dio los compuestos 4b y 5b, 20(s)-1 α ,25-dihidroxi-2-etilideno-19-nor-vitamina D₃. La hidrogenación de 4b y 5b proporcionó la mezcla esperada de los análogos 6b y 7b de la 2-etil-19-nor-vitamina D.

Otros análogos de 2-etilideno- y 2-etil-19-nor-vitamina D pueden ser sintetizados mediante el método que se describe en esta memoria. Por ejemplo, puede obtenerse la 1 α -hidroxi-2-etilideno-19-nor-vitamina D₃₂ proporcionando la cetona de Grundmann (g). La reducción subsiguiente del grupo etilideno del anillo A en el compuesto formado, puede dar también la mezcla epimérica correspondiente de los compuestos 1 α -hidroxi-2-etil-19-nor-vitamina D₃.

Varios análogos oxa de la vitamina D₃ y sus síntesis son conocidos también. Por ejemplo, análogos de 20-oxa han sido descritos por N. Kubodera *et al.*, en Chem. Pharm. Bull., 34, 2286 (1986), y Abe *et al.*, en FEBS Lett. 222, 58, 1987. Varios análogos de 22-oxa han sido descritos por E. Murayama *et al.*, en Chem. Phar. Bull., 34, 4410 (1986), Abe *et al.*, en FEBS Lett., 226, 58 (1987), la solicitud de patente internacional PCT No. WO 90/09991 y en la Solicitud de Patente Europea, número de publicación 184 112, y un análogo de 23-oxa está descrito en la Solicitud de Patente Europea, número de publicación 78704, así como en la patente de EE.UU. 4.772.433.

Esta invención se describe mediante los ejemplos ilustrativos que siguen. En estos ejemplos los productos específicos identificados mediante números arábigos (por ejemplo, 1, 2, 3, etc.) se refieren a las estructuras específicas así identificadas en la descripción precedente y en los Esquemas.

Ejemplo 1

Química

La estrategia de la síntesis de 19-nor-vitaminas sustituidas en la posición 2, se basó en el acoplamiento de Wittig-Horner del tipo Lythgoe. Dado que las correspondientes cetonas con los anillos C,D estaban disponibles, se enfocó la atención sobre la síntesis de las sintonas del anillo A de óxidos de fosfina (Esquema 1 y 2). Las configuraciones

de la unidad de etilideno en C'-4 de los compuestos isómeros 16,17 (Figura 2) y 17,18, así como sus conformaciones preferidas, fueron determinadas mediante espectros de NMR del protón, medidas de NOE y experimentos de desacoplamiento del espín.

5 La reacción de Wittig-Horner de la base conjugada de 20 con la cetona de Grundmann 20 con el grupo hidroxilo en posición 25, produjo el compuesto de 19-nor-vitamina D, 21, con un rendimiento muy alto, es decir, 91% (Esquema 3), pero el rendimiento de un acoplamiento análogo del óxido de fosfina isómero, 19, fue muy bajo, es decir, 13%. Los productos de condensación obtenidos, 21 y 22, después de desprotección, dieron las 2-etilideno-19-nor-vitaminas 4a y 5a. Tomando en consideración el bajo rendimiento de la reacción de Wittig de la ciclohexanona 13, que conduce a
10 las compuestos de etilideno 14 y 15 (Esquema 2), se buscó un enfoque sintético alternativo.

Así, el grupo carbonilo en la posición 13 fue protegido en forma de O-trimetilsilil-hemometiltiocetal, y los óxidos de fosfina 25 correspondientes fueron sintetizados eficazmente (Esquema 4). El acoplamiento de sus aniones con la hidrindanona 26 (Esquema 5) proporcionó el compuesto de 19-norvitamina D protegido, 27, con un alto rendimiento.
15 Éste, después de desprotección del grupo 2-oxo, reacción de Wittig e hidrólisis subsiguiente, fue convertido en las (20S)-2-etilidén-19-norvitaminas 4b y 5b. La hidrogenación catalítica selectiva de los análogos con etilideno en posición 2, 4a, b y 5a, b (Esquema 6), proporcionó las 2-etil-19-norvitaminas correspondientes, 6a, b y 7a, b, que fueron separadas fácilmente mediante HPLC.

20 La estereoquímica en C-2 de los compuestos de vitamina D sintetizados, fue asignada provisionalmente sobre la base del análisis conformacional, estudios de modelos moleculares y espectroscopía de ¹H NMR de 500 MHz.

Ejemplo 2

25 Análisis conformacional

Se ha establecido que los compuestos de vitamina D en solución existen en forma de una mezcla de dos conformeros de forma silla del anillo A, de modo abreviado formas α y β (Figura 3 a), que se equilibran rápidamente. La presencia de sustituyentes alquilo voluminosos en posición 2, que se caracteriza por valores de A de energía libre conformacional grandes (Figura 3b) desplaza el equilibrio conformacional del anillo A de las 2-etil-19-norvitaminas sintetizadas hacia los conformeros con los sustituyentes ecuatoriales de C(2). En los compuestos 2-etilideno-19-nor-vitamina D obtenidos, está involucrada una fuerte interacción adicional (designada como tensión de A^(1,3), Figura 3c), que existe entre el grupo metilo procedente del resto etilideno y los hidroxilos ecuatoriales situados en C-1 ó C-3.
35 Esto da como resultado una fuerte tendencia hacia conformeros con orientación axial de este grupo hidroxilo al que esta dirigido el metilo procedente del fragmento de etilideno.

El equilibrio conformacional en el anillo A de 2-metileno-19-norvitamina 2(a) y las conformaciones del anillo A de energía minimizada, preferidas, (PC MODEL 6.0, Serena Software), de los análogos sintetizados: 4a, b(b), 5a, b (c), 6a, b (d) y 7a, b(c) se muestran en la Figura 4. Se dan las diferencias estéricas de energía entre los conformeros preferidos y sus compañeros con las formas silla invertidas (calculadas para compuestos modélicos que carecen de la cadena lateral). La poblaciones correspondientes en tanto por ciento (entre paréntesis) de los conformeros se proporcionan para temperatura ambiente (25°C).
40

45 Ejemplo 3

Evaluación biológica

50 Las vitaminas sintetizadas fueron ensayadas para determinar su aptitud para unirse al receptor de vitamina D intestinal porcino. Los resultados presentados (Figura 5a) indican que las 2-etilideno-19-norvitaminas, que poseen grupo metilo procedente del resto etilideno dirigido hacia C-3, es decir, *trans* con respecto al enlace C(6)-C(7) (isómeros *E*), son más activas que la 1 α ,25-(OH)₂D₃ en la unión a VDR, mientras que sus equivalentes con relación *cis* entre el sustituyente metilo del etilideno y el grupo C(7)-H (isómeros *Z*) exhiben una afinidad significativamente reducida para el receptor. El análisis de unión competitiva mostró también que las 2 α -etil-19-norvitaminas se unen al receptor mejor que sus isómeros con sustituyentes etilo en la posición 2 β (Figura 5b). En el ensayo siguiente, se estableció la actividad celular de los compuestos sintetizados estudiando su capacidad de inducir diferenciación de células HL-60 de promielocitos, humanas, en monocitos. El isómero *E* de la (20S)-2-etilideno-19-norvitamina D₃/Figura 6a) y ambas 2 α -etil-19-norvitaminas (Figura 6b) son más potentes en este ensayo que la 1 α ,25-(OH)₂D₃, mientras que el resto de
60 los compuestos ensayados son casi equivalentes a la hormona.

Ambos isómeros *E* de las 2-etilideno-19-norvitaminas, cuando se ensayaron *in vivo* en ratas (Tabla 1) pusieron de manifiesto muy alta actividad calcémica, siendo especialmente potente el compuesto (20S). Por el contrario, los compuestos isómeros *Z* son significativamente menos activos teniendo las 2-etil-19-norvitaminas alguna capacidad de movilización del calcio procedente de los huesos, pero no en la extensión de la de la hormona 1, al tiempo que son inactivos en el intestino. La única excepción es la del isómero 2 α -etilo procedente de la serie 20S que muestra una fuerte respuesta de movilización del calcio y marcada actividad intestinal.
65

TABLA 1

(Información técnica)

5 Apoyo del transporte de calcio intestinal y movilización del calcio del hueso por análogos de la 1 α ,25-Dihidroxi-19-norvitamina D₃ sustituidos en posición 2 en ratas con deficiencia de vitamina D en una dieta baja en calcio^a

10	Compuesto	Compuesto nº	Cantidad (pmol)	Transporte de Ca (media $\pm$ SEM)	Ca sérico (media $\pm$ SEM)
	Ninguno (testigo)		0	3.0 $\pm$ 0.7	4.3 $\pm$ 0.1
15	1 α ,25-(OH) ₂ D ₃	1	130	5.5 $\pm$ 0.5	5.1 $\pm$ 0.3
			260	5.9 $\pm$ 0.4	5.8 $\pm$ 0.3
	2-etilideno-19-nor 1 α ,25-(OH) ₂ D ₃ (isómero E)	4a	65	5.0 $\pm$ 0.4	4.5 $\pm$ 0.1
			130	6.8 $\pm$ 0.4	5.2 $\pm$ 0.2
20	2-etilideno-19-nor 1 α ,25-(OH) ₂ D ₃ (isómero Z)	5a	65	4.4 $\pm$ 0.4	4.4 $\pm$ 0.2
			130	5.7 $\pm$ 0.9	4.2 $\pm$ 0.0
25	Ninguno (testigo)		0	4.4 $\pm$ 0.2	4.1 $\pm$ 0.2
	1 α ,25-(OH) ₂ D ₃	1	130	4.9 $\pm$ 0.7	5.2 $\pm$ 0.2
			260	6.0 $\pm$ 0.9	6.4 $\pm$ 0.4
30	2-etilideno-19-nor-(20S)- 1 α ,25-(OH) ₂ D ₃ (isómero E)	4b	65	9.0 $\pm$ 0.3	8.2 $\pm$ 0.3
			130	5.8 $\pm$ 0.8	12.1 $\pm$ 0.6
35	2-etilideno-19-nor-(20S)- 1 α ,25-(OH) ₂ D ₃ (isómero Z)	5b	65	4.3 $\pm$ 0.7	4.0 $\pm$ 0.3
			130	3.8 $\pm$ 0.3	4.0 $\pm$ 0.1
40	Ninguno (testigo)		0	3.8 $\pm$ 0.4	3.9 $\pm$ 0.1
	1 α ,25-(OH) ₂ D ₃	1	260	6.5 $\pm$ 0.9	5.8 $\pm$ 0.1
45	2 α -etil-19-nor- 1 α ,25-(OH) ₂ D ₃	6a	260	4.0 $\pm$ 0.4	5.1 $\pm$ 0.1
	2 β -etil-19-nor- 1 α ,25-(OH) ₂ D ₃	7a	260	3.7 $\pm$ 0.3	5.0 $\pm$ 0.1
50	2 α -etil-19-nor- (20S)-1 α ,25-(OH) ₂ D ₃	6b	260	5.0 $\pm$ 0.4	7.0 $\pm$ 0.1
55	2 β -etil-19-nor- (20S)-1 α ,25-(OH) ₂ D ₃	7b	260	4.1 $\pm$ 0.3	5.6 $\pm$ 0.1

^a Ratas macho Weanling fueron mantenidas con una dieta de Ca de 0,47% durante una semana y luego se cambiaron a una dieta pobre en calcio que contenía 0,02% de Ca durante tres semanas más. Durante la última semana, se las administró diariamente el compuesto de vitamina D apropiado durante los siete días consecutivos. Todas las dosis fueron administradas por vía intraperitoneal en el seno de 0,1 ml de una mezcla de propilenglicol/etanol (95:5). Los testigos recibieron el vehículo. Las determinaciones se llevaron a cabo 24 horas después de la última dosis. Había seis ratas, por lo menos, por grupo.

Con fines de tratamiento, los nuevos compuestos de esta invención pueden ser formulados para aplicaciones farmacéuticas como una solución en disolventes inocuos, o como una emulsión, una suspensión o una dispersión en disolventes o vehículos adecuados, o como píldoras, comprimidos o cápsulas, junto con excipientes sólidos, según métodos convencionales que se conocen en la técnica. Cualquiera de tales formulaciones puede contener también
 5 otros excipientes farmacéuticamente aceptables y no tóxicos tales como agentes estabilizantes, antioxidantes, aglutinantes, colorantes o agentes emulsionantes o modificadores del sabor.

Los compuestos pueden ser administrados por vía oral, tópica, parenteral, sublingual, intranasal o transdérmica. Los compuestos se administran, ventajosamente, mediante inyección o mediante infusión intravenosa o soluciones
 10 estériles adecuadas, o en forma de dosis líquidas o sólidas a través del canal alimentario, o en forma de cremas, pomadas, parches o vehículos similares, adecuados para aplicaciones transdérmicas. Dosis de los compuestos desde 0,1 μg a 100 μg por día, de preferencia desde 0,1 μg a 50 μg por día, son apropiadas con fines de tratamiento, ajustándose tales dosis según la enfermedad que haya de tratarse, su gravedad y la respuesta del paciente, como es bien sabido en la técnica. Dado que los nuevos compuestos manifiestan especificidad de acción, cada uno de ellos
 15 puede ser administrado adecuadamente de forma aislada, o junto con dosis graduadas de otro compuesto de vitamina D activo - por ejemplo, 1 α -hidroxivitamina D₂ ó D₃, ó 1 α ,25-dihidroxivitamina D₃ - en los casos en que se descubra que son ventajosos diferentes grados de movilización de mineral óseo y de estimulación de transporte de calcio.

Las composiciones para usar en tratamiento antes citado de la psoriasis y otras enfermedades, comprenden una
 20 cantidad eficaz de uno o más de los compuestos 19-nor-vitamina D sustituidos en la posición 2, de la invención, como el ingrediente activo, y un excipiente adecuado. Una cantidad eficaz de tales compuestos para usar según esta invención, es desde 0,01 μg a 100 μg por gramo de composición, y la composición puede administrarse por vía tópica, transdérmica, oral, sublingual, intranasal o parenteral, en dosis desde 0,1 $\mu\text{g}/\text{día}$ a 100 $\mu\text{g}/\text{día}$.

Los compuestos pueden ser formulados como cremas, lociones, pomadas, parches tópicos, píldoras, cápsulas o comprimidos, o en forma líquida como soluciones, emulsiones, dispersiones o suspensiones en el seno de un disolvente o de aceites farmacéuticamente aceptables e inocuos, y tales preparaciones pueden contener, además, otros componentes farmacéuticamente inocuos o beneficiosos, tales como agentes estabilizantes, antioxidantes, emulsionantes, agentes colorantes, aglutinantes o agentes modificadores del sabor.
 30

Los compuestos se administran ventajosamente en cantidades suficientes para llevar a efecto la diferenciación de promielocitos a macrófagos normales. Las dosis descritas son adecuadas, entendiéndose que las cantidades administradas han de ser ajustadas según la gravedad de la enfermedad y el estado y respuesta del paciente, como es bien sabido en la técnica.
 35

Las formulaciones de la presente invención comprenden un ingrediente activo en asociación con un excipiente farmacéuticamente aceptable y, opcionalmente, otros ingredientes terapéuticos. El excipiente debe ser "aceptable" en el sentido de ser compatible con los otros ingredientes de las formulaciones y no perjudicial para el receptor de las mismas.
 40

Las formulaciones de la presente invención, adecuadas para administración oral, pueden estar en forma de unidades discretas, tales como cápsulas, bolsitas, comprimidos o pastillas, cada una de las cuales contiene una cantidad previamente determinada del ingrediente activo en forma de polvo o de gránulos; en forma de una solución o una suspensión en el seno de un líquido acuoso o de un líquido no acuoso; o en forma de una emulsión de aceite-en-agua
 45 o de una emulsión de agua-en-aceite.

Las formulaciones para administración rectal pueden estar en la forma de un supositorio que incorpora el ingrediente activo y un excipiente tal como manteca de cacao, o en la forma de un enema.

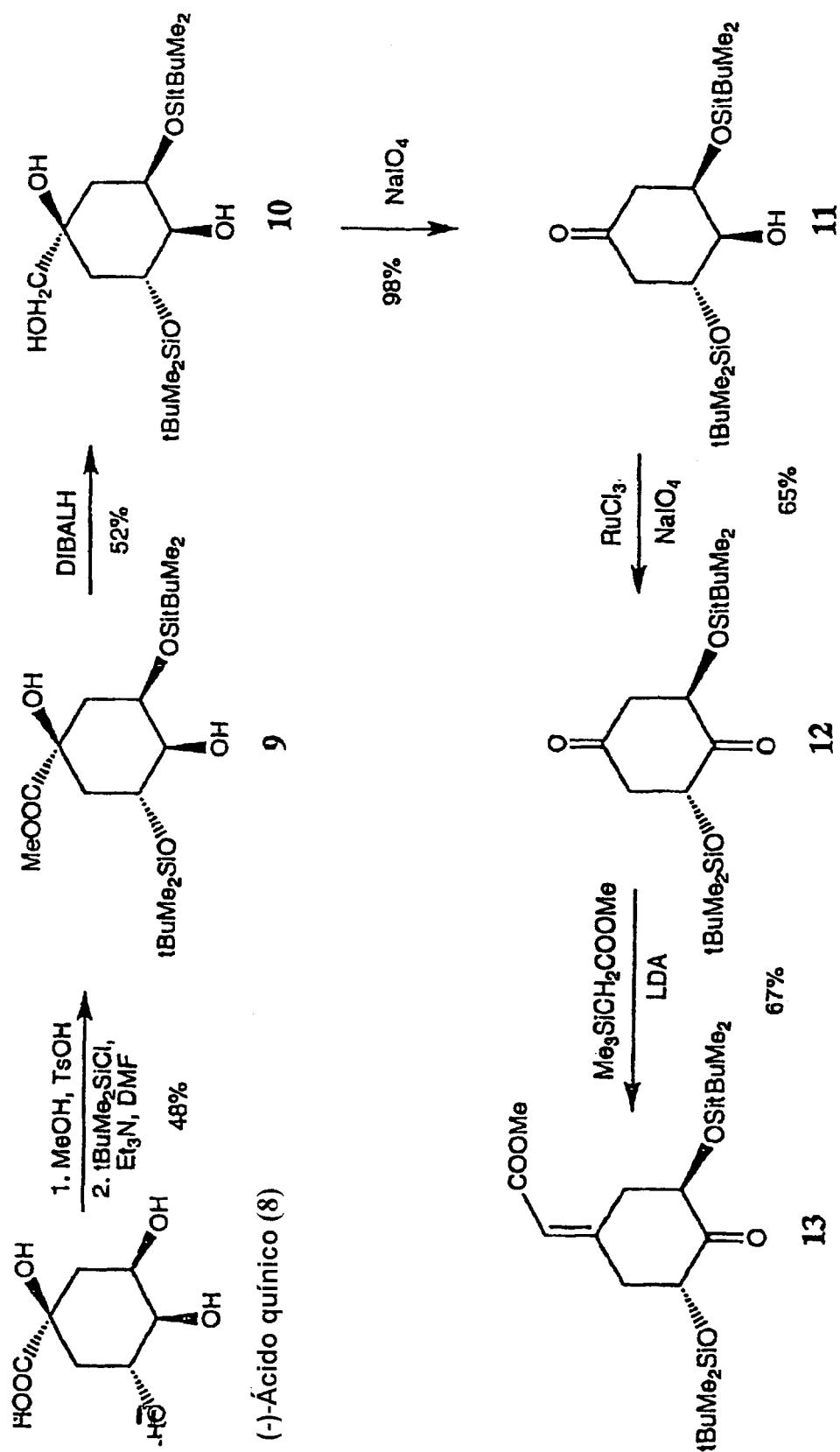
Las formulaciones adecuadas para administración parenteral comprenden, convenientemente, una preparación estéril, oleosa o acuosa, del ingrediente activo, que es de preferencia isotónica con la sangre del receptor.
 50

Las formulaciones adecuadas para administración tópica incluyen preparaciones líquidas o semilíquidas tales como linimentos, lociones, emulsiones aceite-en-agua o agua-en-aceite, tales como cremas, pomadas o pastas; o soluciones
 55 o suspensiones tales como gotas; o como pulverizaciones.

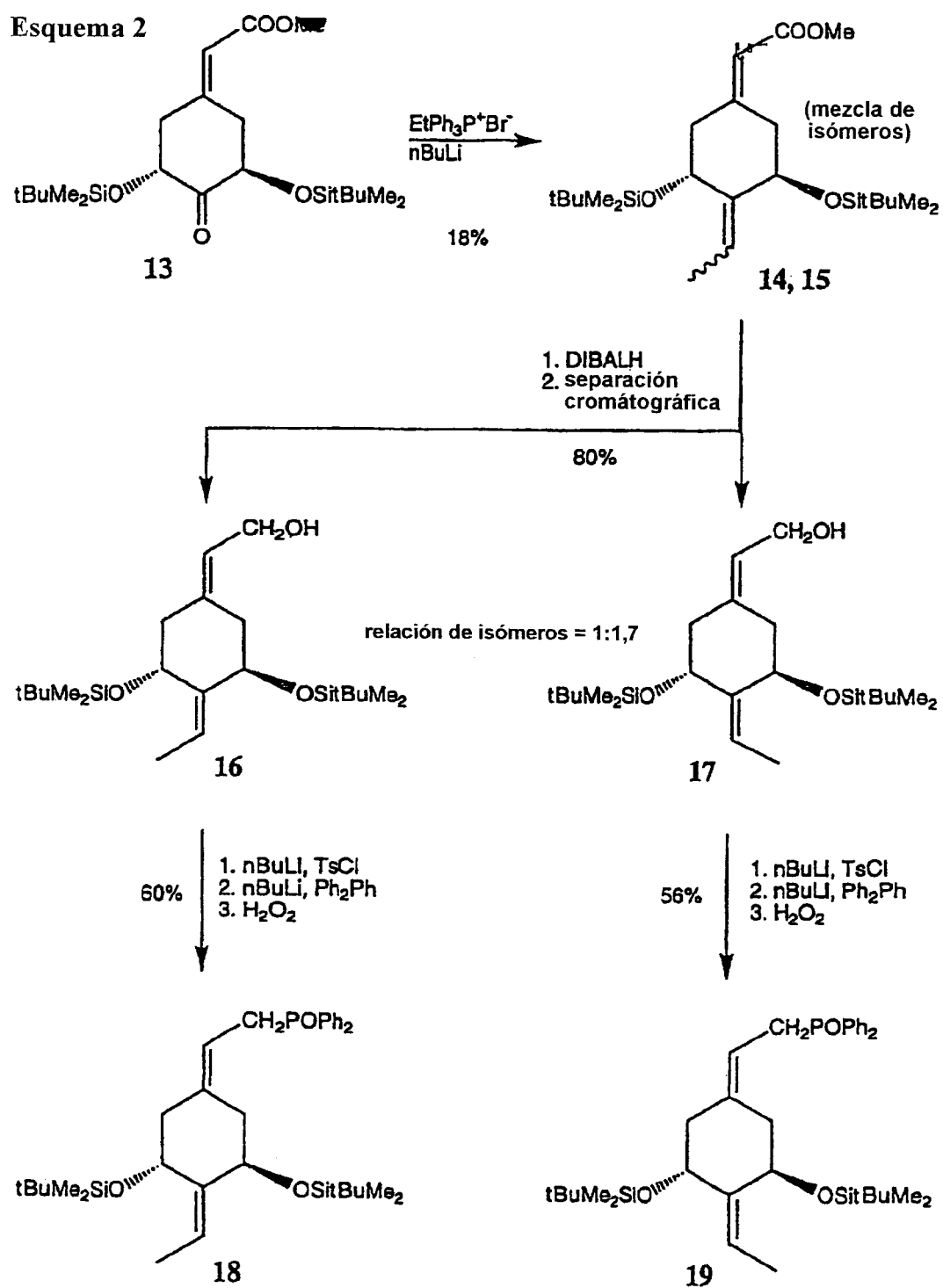
Para el tratamiento del asma, pueden usarse formulaciones para inhalación de polvo, auto-propulsadas o en pulverización, dispensadas con un recipiente de pulverización, un nebulizador o un atomizador. Las formulaciones, cuando se dispensan, tienen, preferiblemente, un tamaño de partícula en el intervalo de 10 a 100 μm .
 60

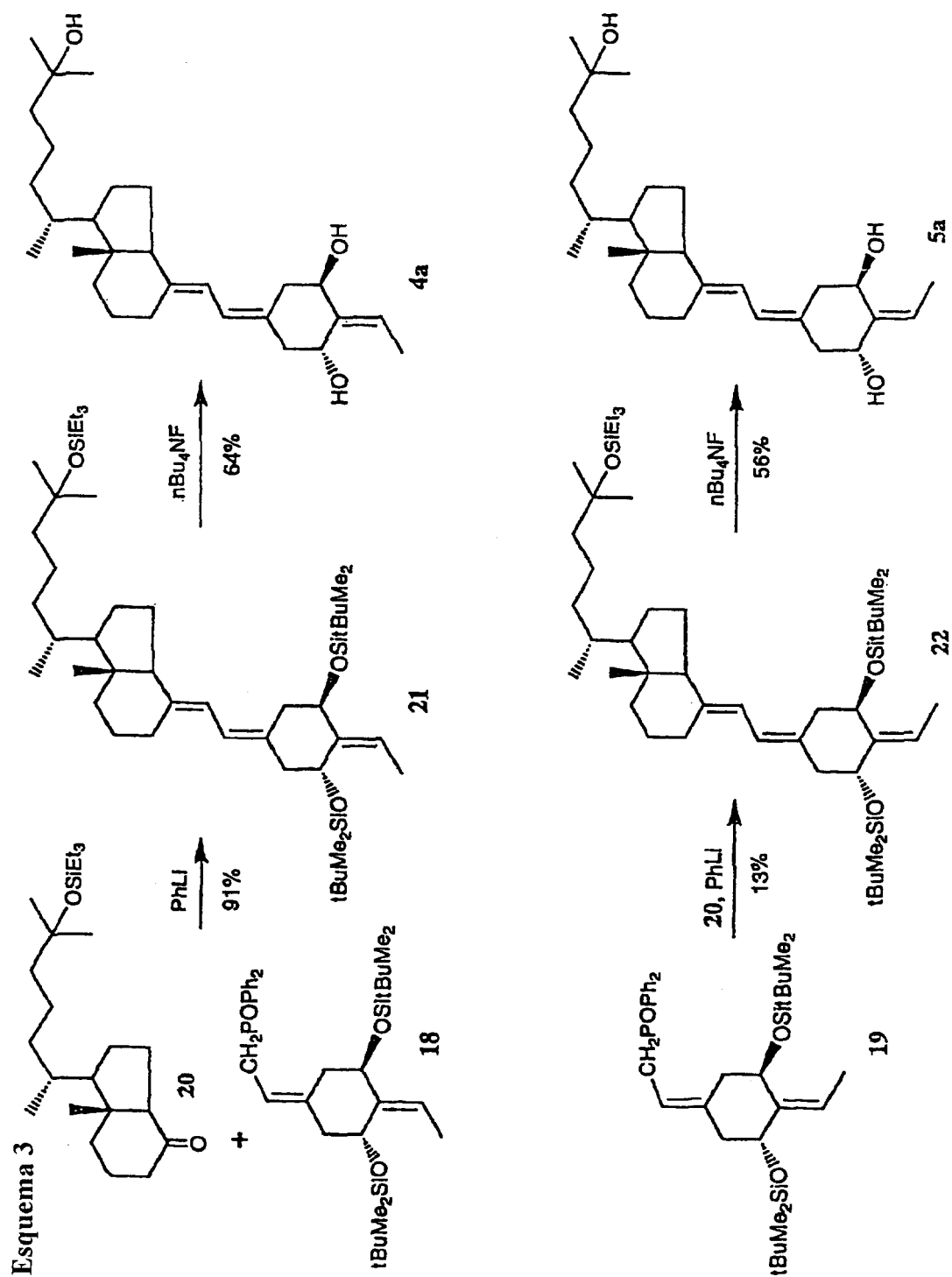
Las formulaciones pueden presentarse, convenientemente, en la forma de unidad de administración y pueden prepararse mediante cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica de farmacia. Mediante la expresión "unidad de administración" se entiende una dosis unitaria, es decir, una dosis única que es capaz de ser administrada a un paciente como una dosis unitaria física y químicamente estable, que comprende o bien el ingrediente activo como tal
 65 o bien una mezcla de éste con diluyentes o excipientes farmacéuticos sólidos o líquidos.

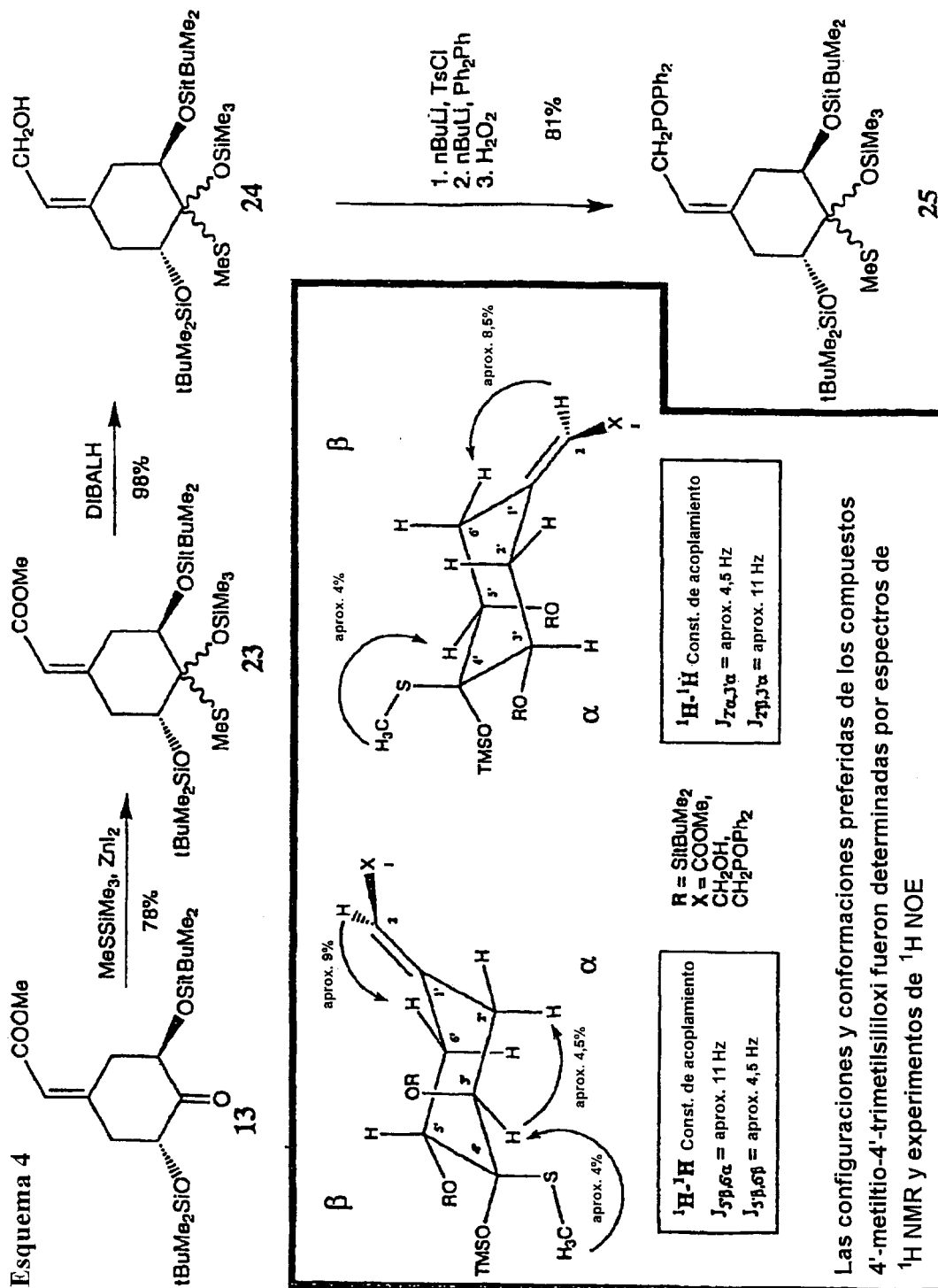
Esquema I

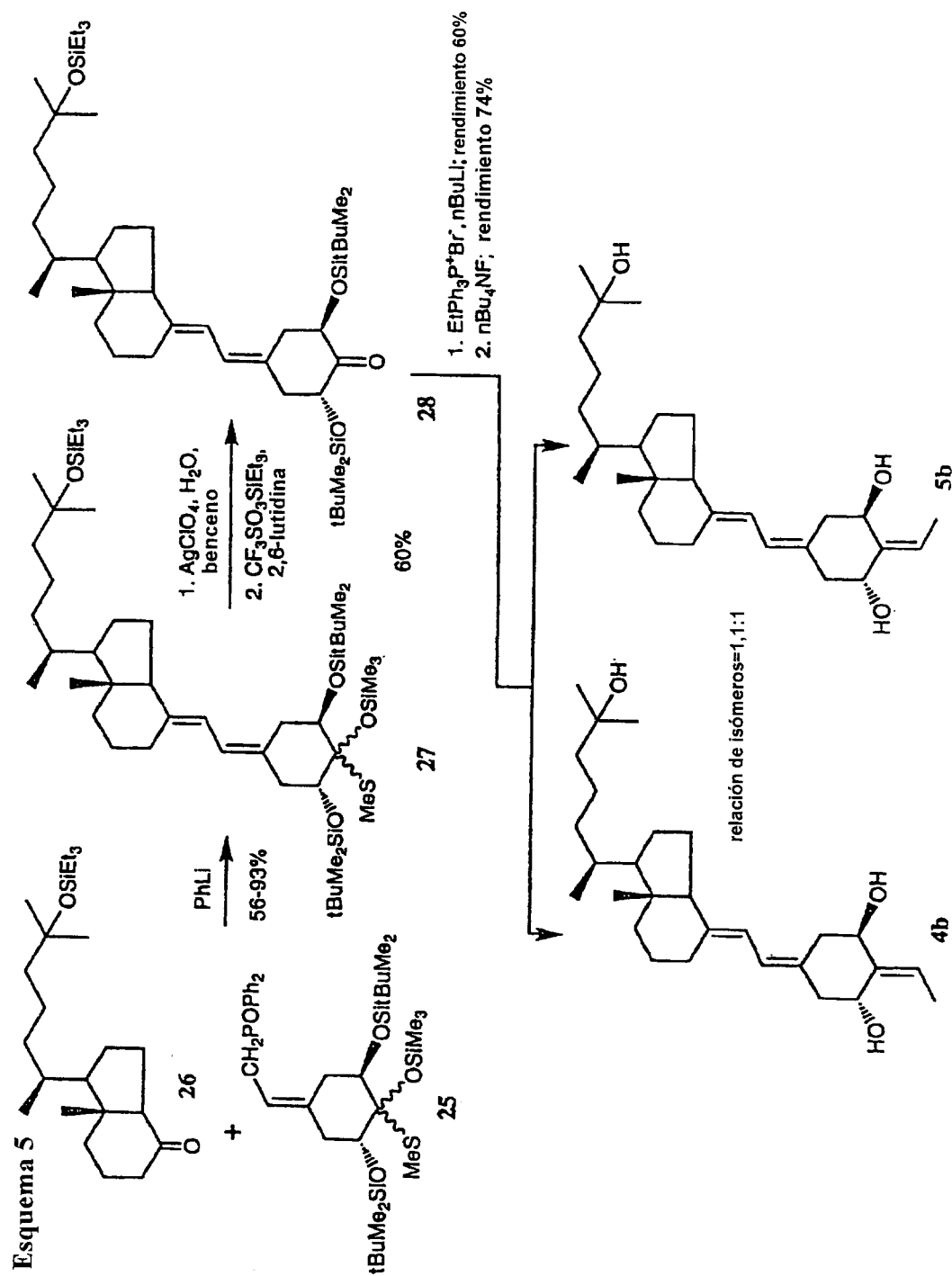


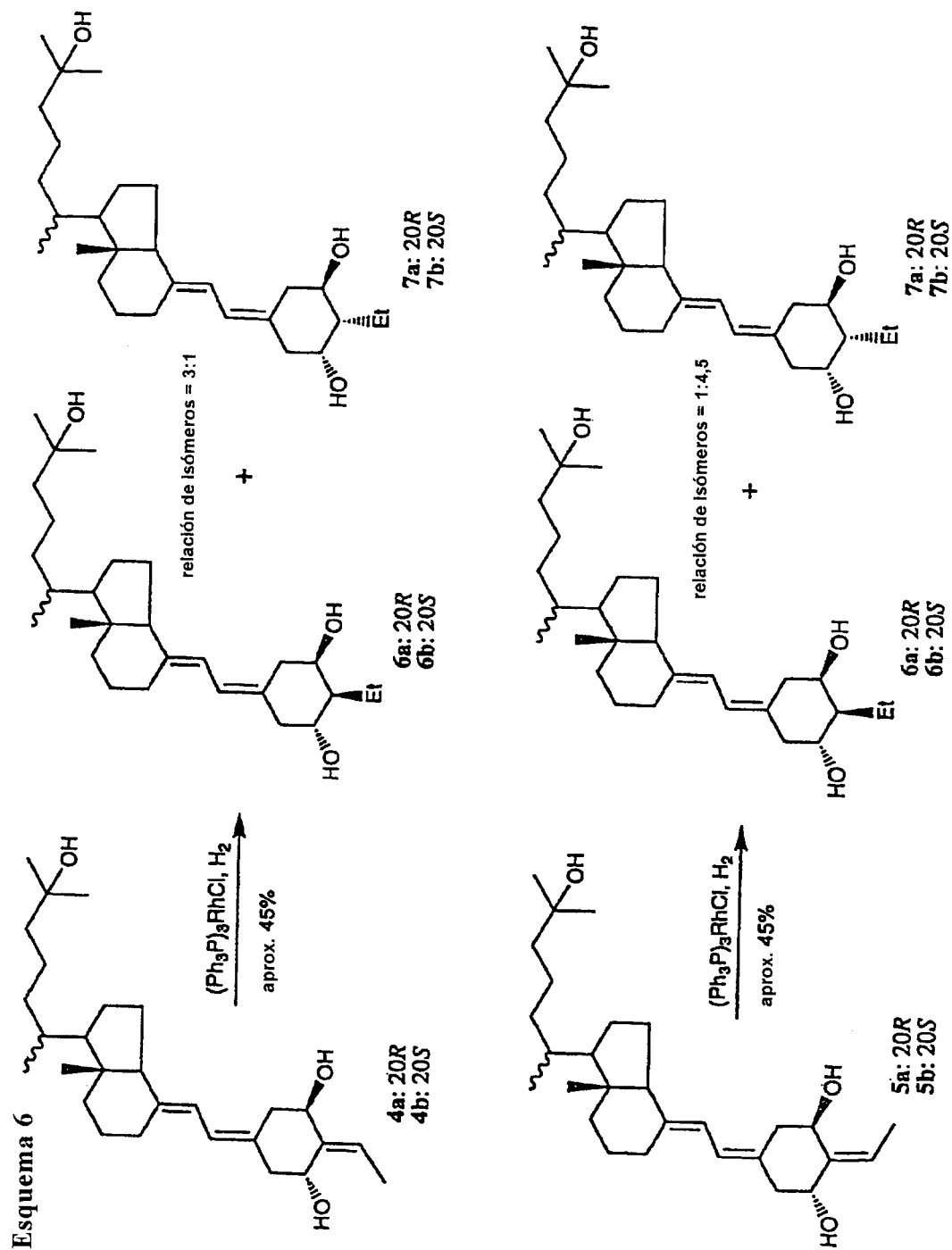
Esquema 2











REIVINDICACIONES

1. 19-nor-2 α -etil-1 α ,2,5-dihidroxitamina D₃.

2. 19-nor-2 β -etil-1 α ,2,5-dihidroxitamina D₃.

3. 19-nor-20(S)-2 α -etil-1 α ,2,5-dihidroxitamina D₃.

4. 19-nor-20(S)-2 β -etil-1 α ,2,5-dihidroxitamina D₃.

5. Una composición farmacéutica que comprende como agente activo un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, junto con un excipiente farmacéuticamente aceptable.

6. La composición farmacéutica según la reivindicación 5, en la que el agente activo está presente en una cantidad desde 0,01 μ g a 100 μ g por gramo de la composición.

7. La composición farmacéutica según la reivindicación 6, en la que el agente activo está presente en una cantidad desde 0,1 μ g a 50 μ g por gramo de la composición.

8. La composición farmacéutica según la reivindicación 5, adecuada para administración oral, administración tópica o administración parenteral.

9. El uso de un compuesto escogido entre

19-nor-2 α -etil-1 α ,25-dihidroxitamina D₃,

19-nor-2 β -etil-1 α ,25-dihidroxitamina D₂,

19-nor-20(S)-2 α -etil-1 α ,25-dihidroxitamina D₃, y

19-nor-20(S)-2 β -etil-1 α ,25-dihidroxitamina D₃,

para preparar un medicamento para tratar un enfermedad metabólica ósea en la que se desea mantener o aumentar la masa ósea.

10. El uso según la reivindicación 9, en el que la enfermedad se escoge entre osteoporosis senil, osteoporosis posmenopáusica, osteoporosis inducida por esteroides, osteoporosis de recambio óseo bajo, osteomalacia y osteodistrofia renal.

11. El uso según la reivindicación 9, en el que el compuesto se administra por vía oral, parenteral o transdérmica.

12. El uso según la reivindicación 9, en el que el medicamento proporciona una dosis desde 0,01 μ g a 50 μ g del compuesto, por día.

13. El uso de un compuesto escogido entre

19-nor-2 α -etil-1 α ,25-dihidroxitamina D₃,

19-nor-2 β -etil-1 α ,25-dihidroxitamina D₂,

19-nor-20(S)-2 α -etil-1 α ,25-dihidroxitamina D₃, y

19-nor-20(S)-2 β -etil-1 α ,25-dihidroxitamina D₃,

para preparar un medicamento para tratar la psoriasis.

14. El uso según la reivindicación 13, en el que el medicamento proporciona una dosis desde 0,1 μ g a 100 μ g del compuesto, por día.

15. El uso de un compuesto escogido entre

19-nor-2 α -etil-1 α ,25-dihidroxitamina D₃,

19-nor-2 β -etil-1 α ,25-dihidroxitamina D₂,

19-nor-20(S)-2 α -etil-1 α ,25-dihidroxitamina D₃, y

19-nor-20(S)-2 β -etil-1 α ,25-dihidroxitamina D₃,

para preparar un medicamento para tratar una enfermedad cancerosa.

16. El uso según la reivindicación 15, en el que la enfermedad es escogida entre leucemia, cáncer de colon, cáncer de mama y cáncer de próstata.

17. El uso según la reivindicación 15, en el que el compuesto se administra por vía oral, parenteral o transdérmica.

18. El uso según la reivindicación 15, en el que el medicamento proporciona una dosis desde 0.1 μ g a 100 μ g del compuesto, por día.

19. El uso de un compuestos escogido entre

19-nor-2 α -etil-1 α ,25-dihidroxitamina D₃,

19-nor-2 β -etil-1 α ,25-dihidroxitamina D₂,

19-nor-20(S)-2 α -etil-1 α ,25-dihidroxitamina D₃, y

19-nor-20(S)-2 β -etil-1 α ,25-dihidroxitamina D₃,

para preparar un medicamento para tratar una enfermedad **caracterizada** por un desequilibrio del sistema inmunitario.

20. El uso según la reivindicación 19, en el que la enfermedad es escogida entre esclerosis múltiple, diabetes mellitus, rechazo de transplantes, lupus y aterosclerosis.

21. El uso de un compuesto escogido entre

19-nor-2 α -etil-1 α ,25-dihidroxitamina D₃,

19-nor-2 β -etil-1 α ,25-dihidroxitamina D₂,

19-nor-20(S)-2 α -etil-1 α ,25-dihidroxitamina D₃, y

19-nor-20(S)-2 β -etil-1 α ,25-dihidroxitamina D₃,

para preparar un medicamento para tratar la artritis reumatoide.

22. El uso de un compuesto escogido entre

19-nor-2 α -etil-1 α ,25-dihidroxitamina D₃,

19-nor-2 β -etil-1 α ,25-dihidroxitamina D₂,

19-nor-20(S)-2 α -etil-1 α ,25-dihidroxitamina D₃, y

19-nor-20(S)-2 β -etil-1 α ,25-dihidroxitamina D₃,

para preparar un medicamento tópico, oral o parenteral para tratar un estado de la piel escogido entre dermatitis, eczema, queratosis, carencia de firmeza de la piel, arrugas, falta de hidratación dérmica e insuficiente secreción sebácea.

23. El uso de un compuesto escogido entre

19-nor-2 α -etil-1 α ,25-dihidroxitamina D₃,

19-nor-2 β -etil-1 α ,25-dihidroxitamina D₂,

19-nor-20(S)-2 α -etil-1 α ,25-dihidroxitamina D₃, y

19-nor-20(S)-2 β -etil-1 α ,25-dihidroxitamina D₃,

para preparar un medicamento para tratar la hipocalcemia.

24. El uso de un compuesto escogido entre

19-nor-2 α -etil-1 α ,25-dihidroxitamina D₃,

19-nor-2 β -etil-1 α ,25-dihidroxitamina D₂,

19-nor-20(S)-2 α -etil-1 α ,25-dihidroxitamina D₃, y

19-nor-20(S)-2 β -etil-1 α ,25-dihidroxitamina D₃,

para preparar un medicamento para tratar el hipoparatiroidismo.

25. El uso de un compuesto escogido entre

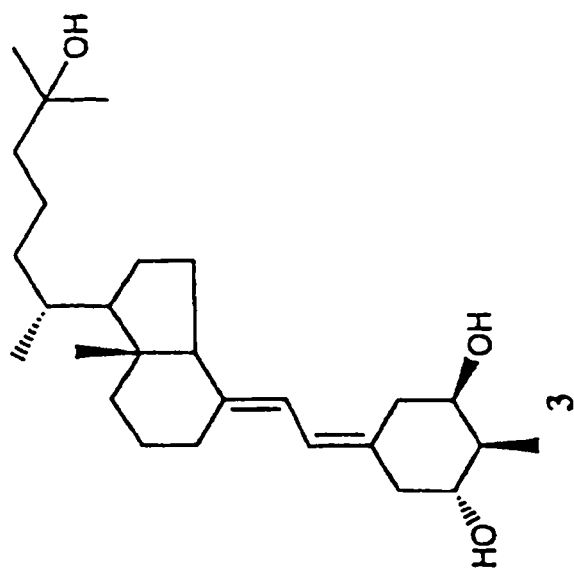
19-nor-2 α -etil-1 α ,25-dihidroxitamina D₃,

19-nor-2 β -etil-1 α ,25-dihidroxitamina D₂,

19-nor-20(S)-2 α -etil-1 α ,25-dihidroxitamina D₃, y

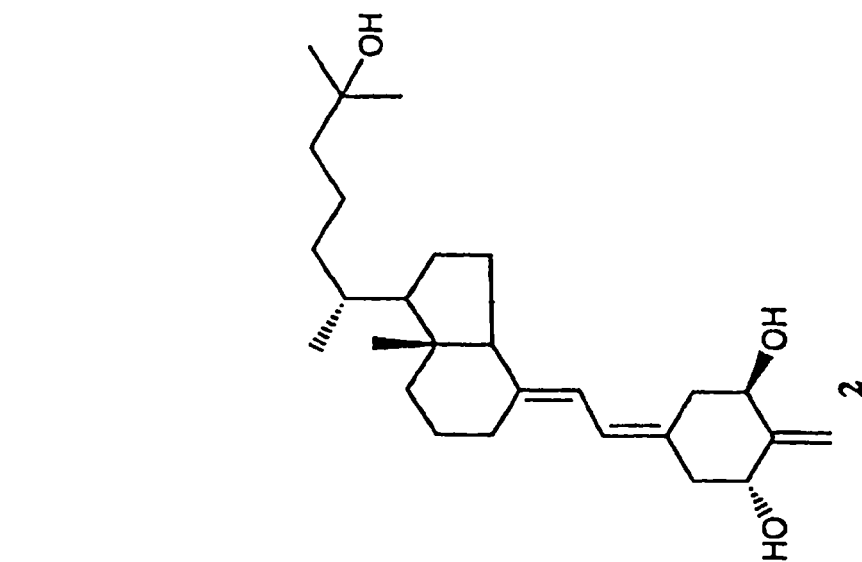
19-nor-20(S)-2 β -etil-1 α ,25-dihidroxitamina D₃,

para preparar un medicamento para tratar la enfermedad intestinal inflamatoria.



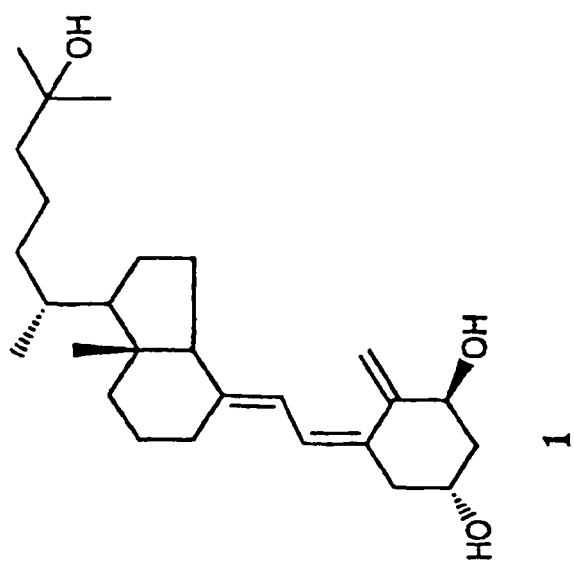
1α,25-dihidroxi-2α-metil-
19-norvitamina D₃

FIG. 1C



1α,25-dihidroxi-2-metilen-
19-norvitamina D₃

FIG. 1B



1α,25-dihidroxi-19-norvitamina D₃

FIG. 1A

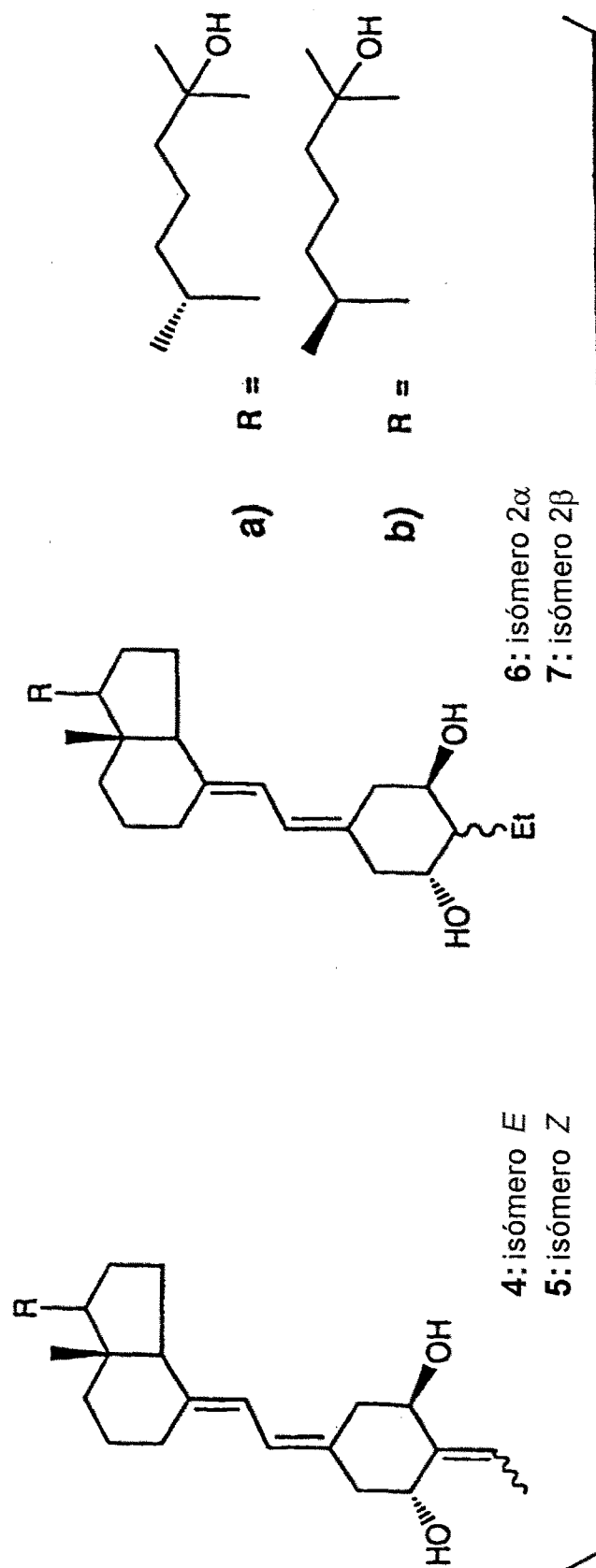


FIG. 1D

FIG. 2A

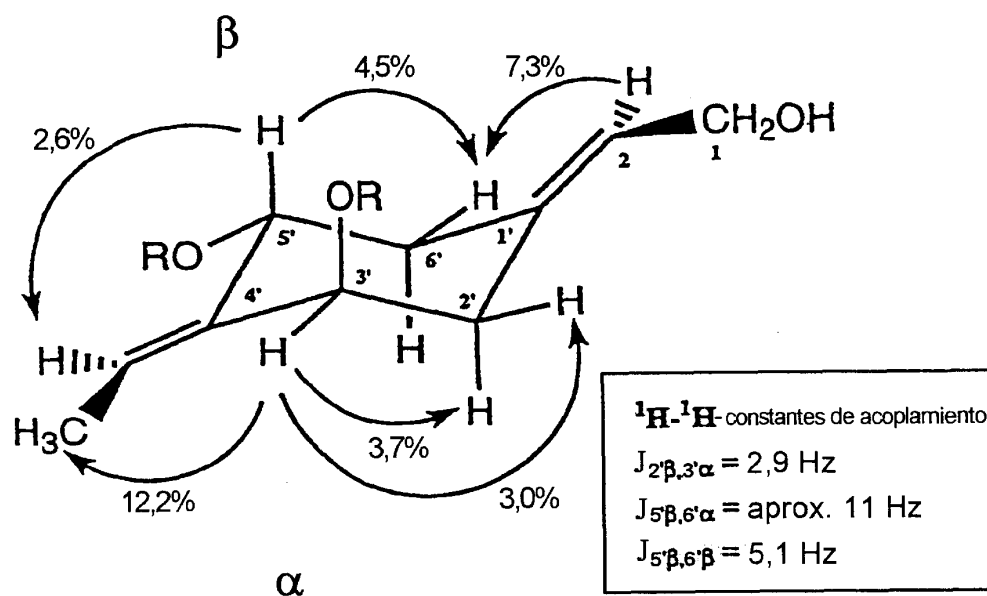


FIG. 2B

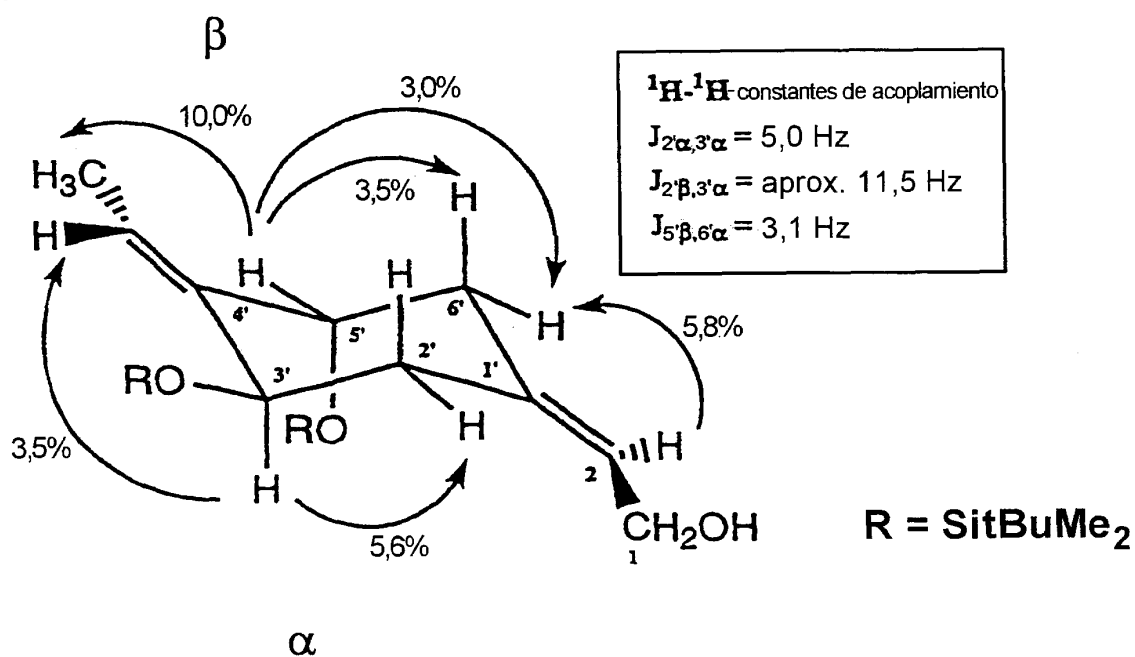


FIG. 3A

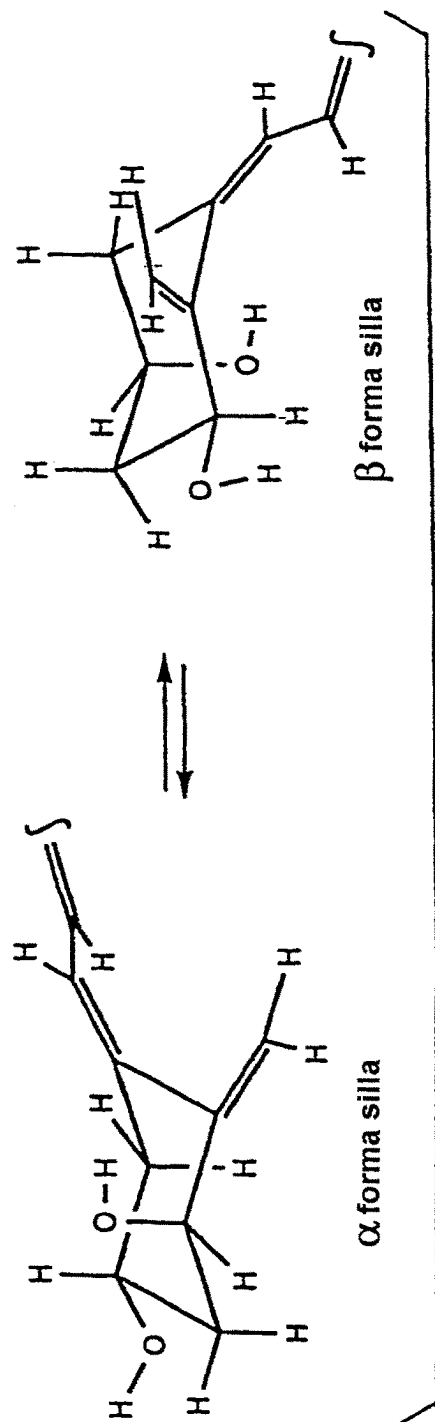


FIG. 3B

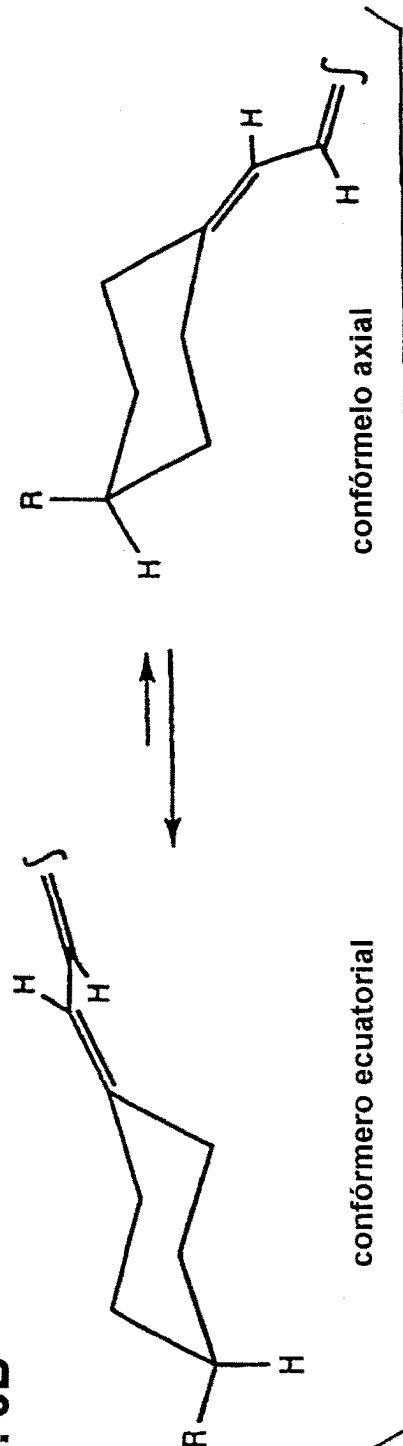


FIG. 3C

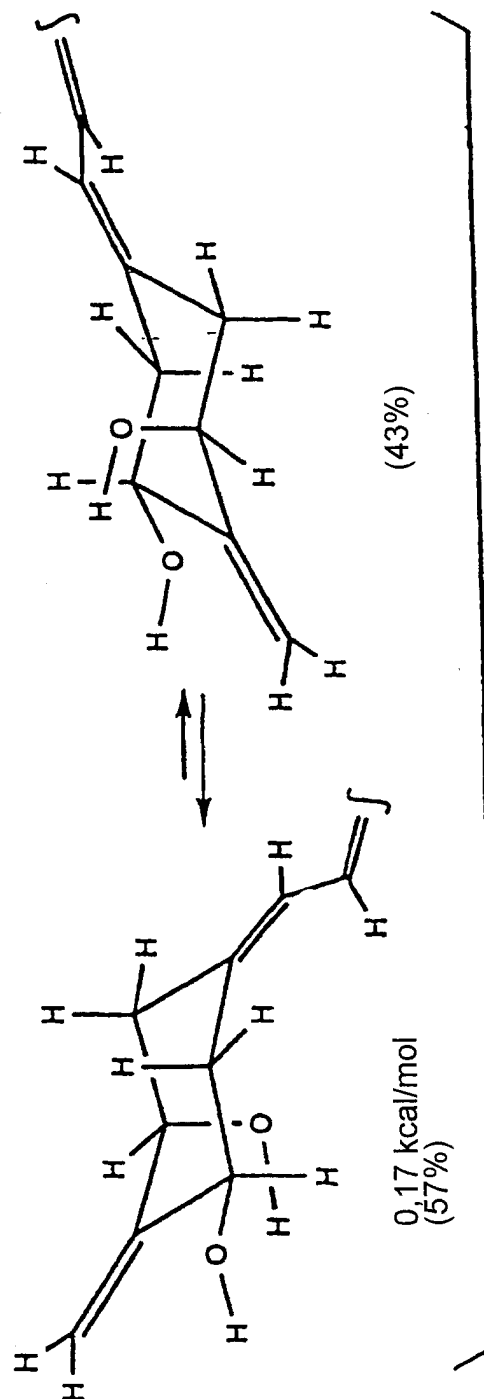
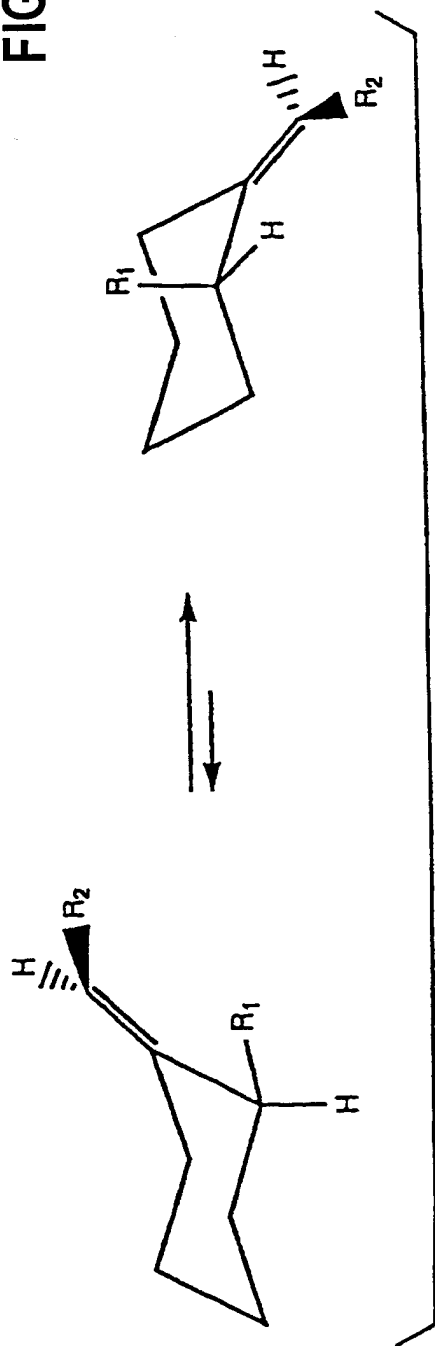


FIG. 4A

FIG. 4C

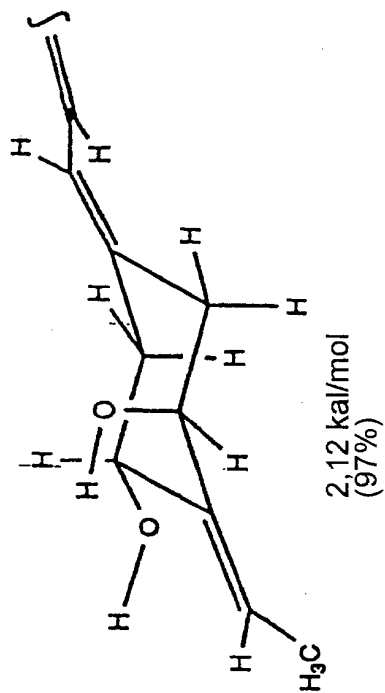


FIG. 4E

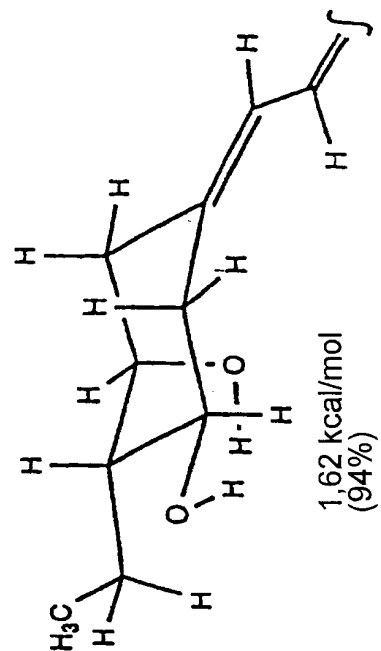


FIG. 4B

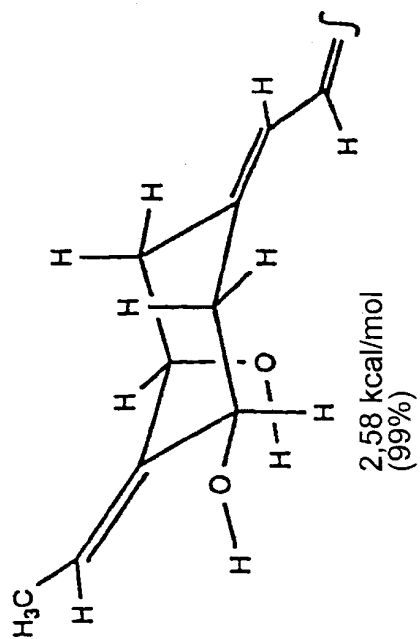
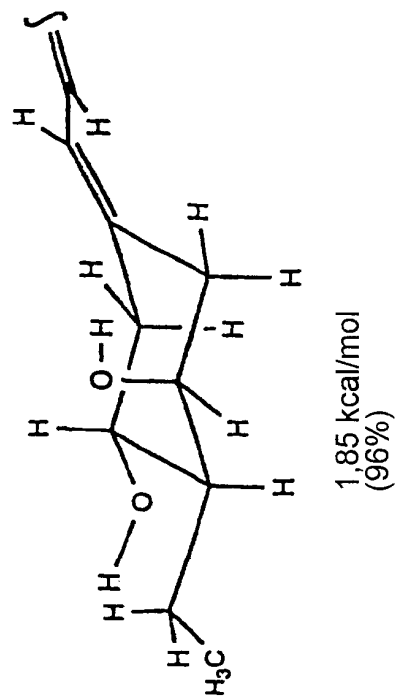


FIG. 4D



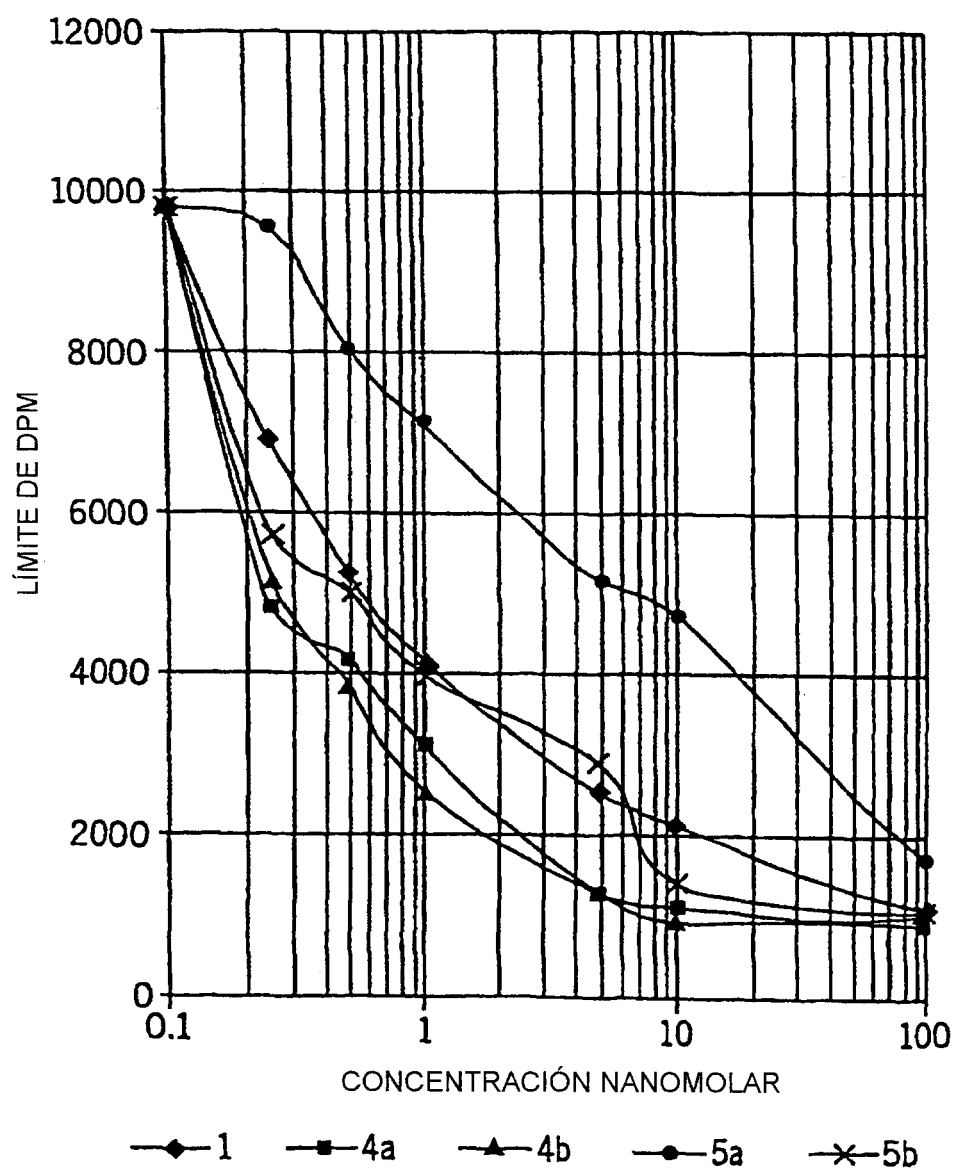


FIG.5A

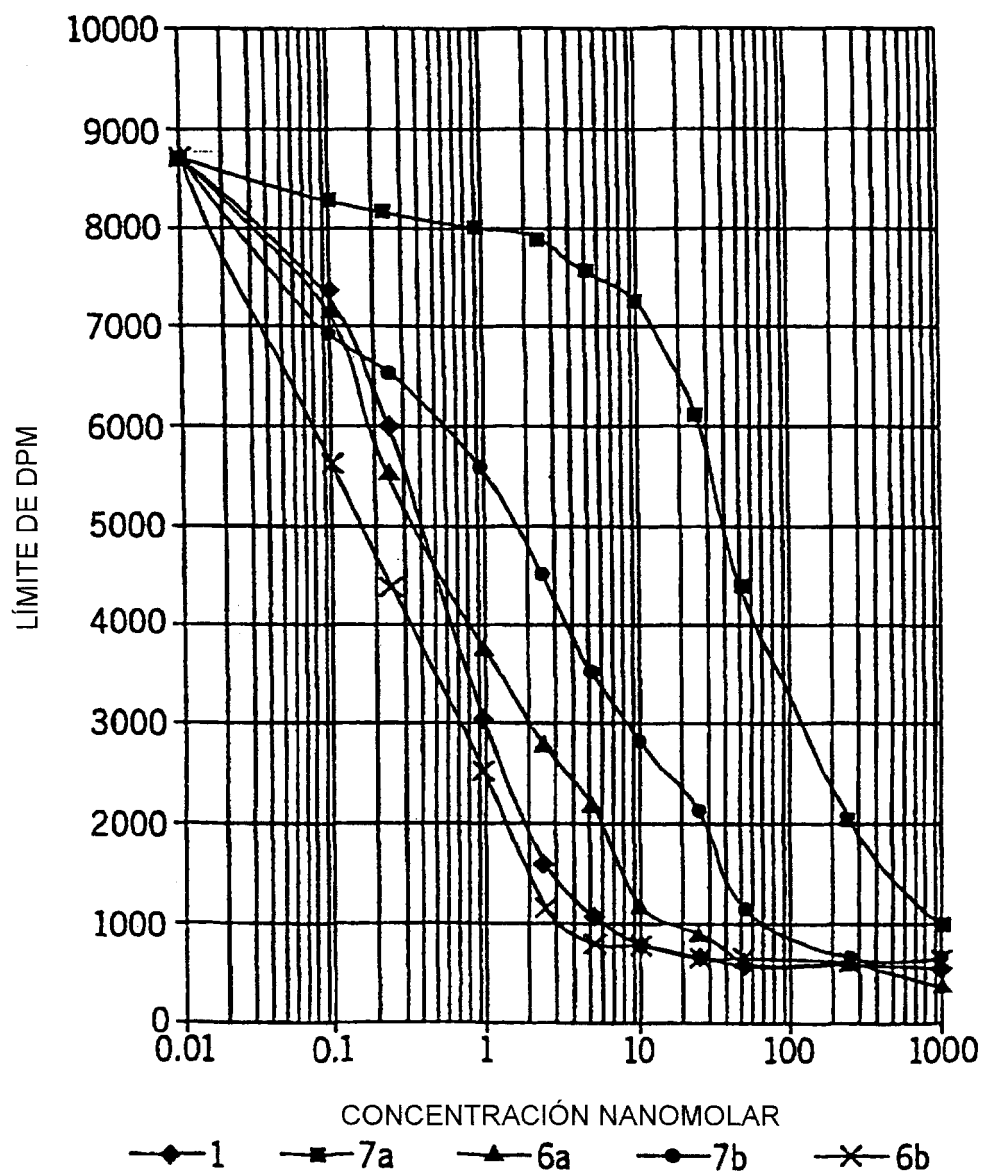


FIG. 5B

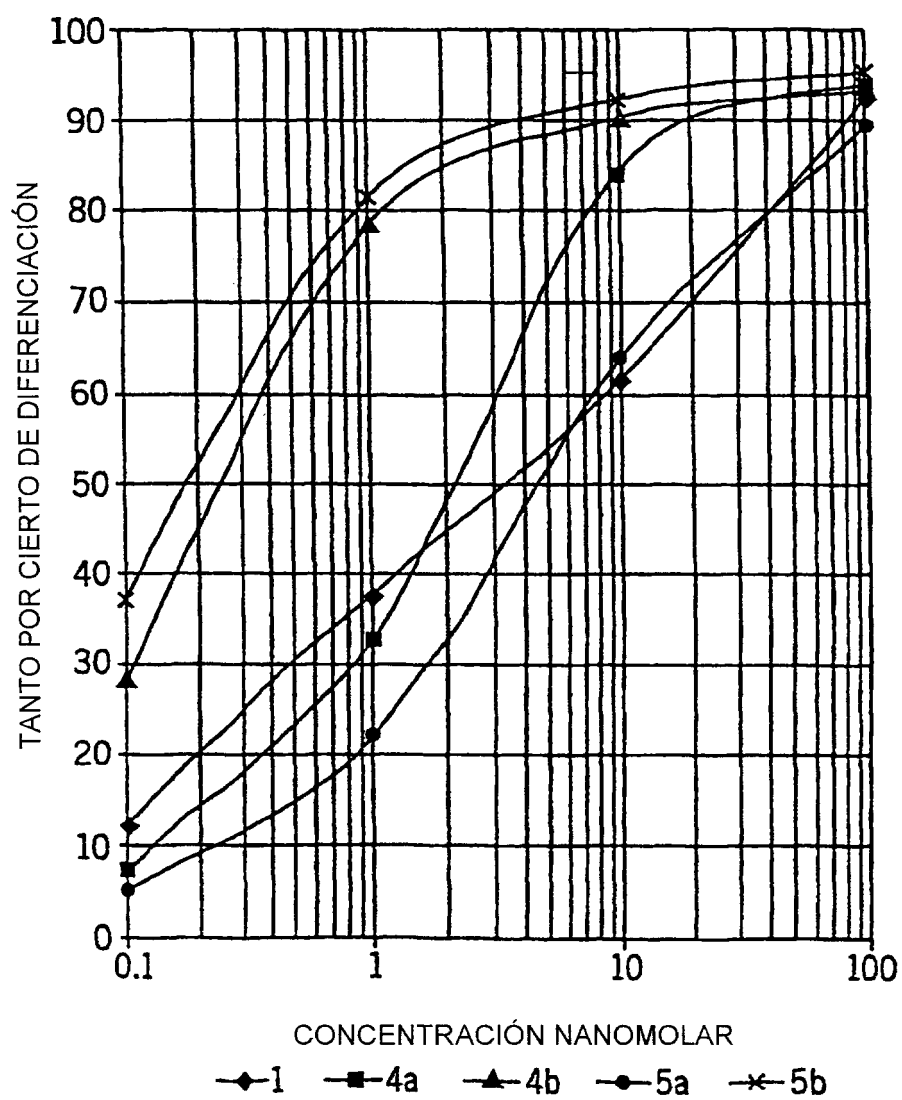


FIG. 6A

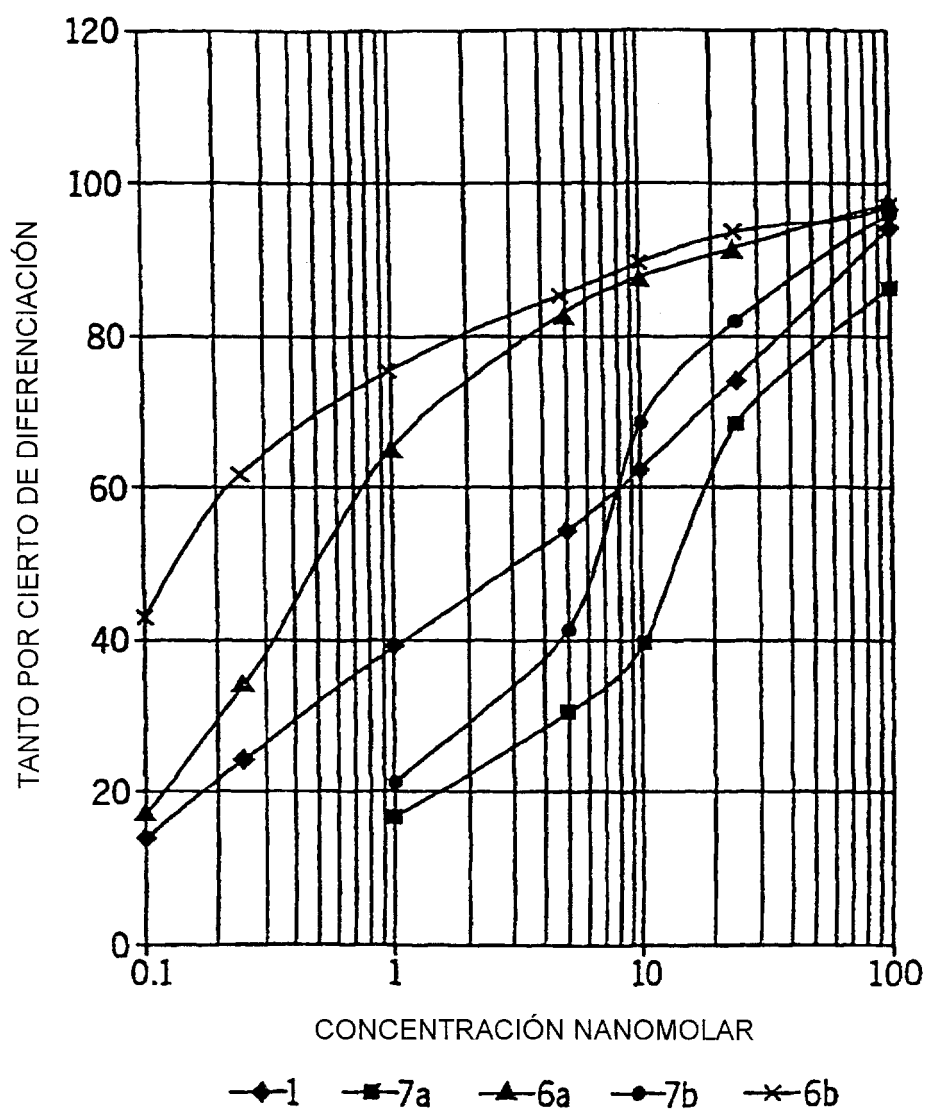


FIG. 6B