



(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 274 785**

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

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Número de solicitud europea: **00921523 .7**

(86) Fecha de presentación : **31.03.2000**

(87) Número de publicación de la solicitud: **1180035**

(87) Fecha de publicación de la solicitud: **20.02.2002**

(54) Título: **Análogos de 1- α ,25-dihidroxi vitamina D₃ no calcémicos, antiproliferativos, transcripcionalmente activos que contienen azufre.**

(30) Prioridad: **01.04.1999 US 127328 P**
09.04.1999 US 128478 P

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.06.2007

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.06.2007

(73) Titular/es: **Johns Hopkins University
Licensing and Technology Development
100 North Charles Street, 5th Floor
Baltimore, Maryland 21201, US**

(72) Inventor/es: **Posner, Gary H.;
Lee, Jae, Kyoo;
Wang, Qiang;
Crawford, Kenneth, R. y
Han, Gyoonee**

(74) Agente: **Curell Suñol, Marcelino**

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).

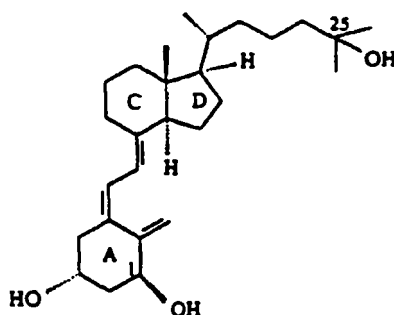
DESCRIPCIÓN

Análogos de 1- α ,25-dihidroxi vitamina D₃ no calcémicos, antiproliferativos, transcripcionalmente activos que contienen azufre.

La presente invención se refiere a nuevos análogos de la hormona 1 α ,25-dihidroxi vitamina D₃. Dichos materiales análogos presentan una combinación farmacológicamente deseable de gran actividad antiproliferante y gran actividad de transcripción *in vitro* junto con ninguna o poca actividad calcémica *in vivo*.

Antecedentes de la invención

Debido a su potencia sumamente elevada para regular los diversos episodios bioquímicos vitales para la buena salud en los seres humanos, 1 α ,25-dihidroxi-vitamina D₃, también conocida como calcitriol o 1,25D₃, ha estimulado el interés mundial de los investigadores médicos, de los biólogos moleculares, de los farmacéuticos, químicos de la medicina y orgánicos y de los investigadores en el área de los productos para los cuidados personales y la prevención y/o tratamiento del cáncer. Este Material corresponde a la estructura indicada en la Fórmula I.



Fórmula I
1 α ,25-dihidroxi vitamina D₃
(1,25D₃, calcitriol)

Pueden citarse numerosas referencias mostradas antes del trabajo con relación a los análogos de la vitamina D₃, calcitriol o similares. Véase, por ejemplo:

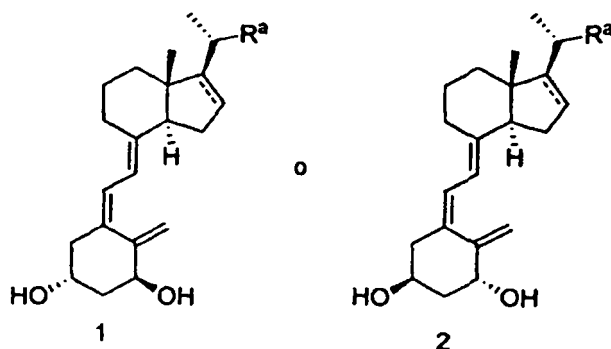
Vitamin D. Chemical, Biochemical and Clinical Update, Proceedings of the Sixth Workshop on Vitamin D, Merano, Italia, Marzo 1985; Norman, A. W., Schaefer, K., Grigoleit, H. G., Herrath, D. V. eds.; W. de Gruyter; Nueva York, 1985; Brommage, R., DeLuca, H. F., *Endocrine Rev.* (1985) 6:491; Dickson, I., *Nature* (1987) 325:18; Cancela, L., Theofon, G., Norman, A. W., en *Hormones and Their Actions*, parte I; Cooke, B. A., King, R. J. B., Van der Molen, H. J. eds.; Elsevier, Holanda, 1988; Tsoukas, D. C., Provvedini, D. M., Manolagas, S. C., *Science*, (Washington, D. C.) (1984) 224: 1438; Provvedini, D. M., Tsoukas, C. D., Deftoe, L. J., Manolagas, S. C., *Science* (Washington, D. C.) (1988) 221:1181; *Vitamin D. Chemical Biochemical and Clinical Endocrinology of Calcium Metabolism*, Proceedings of the Fifth Workshop on Vitamin D, Williamsburg, VA, feb. 1982, págs. 901-940; Calverley, M. J., *Tetrahedron* (1987) 43:4609. *Vitamin D, A Pluripotent Steroid Hormone: Structural Studies, Molecular Endocrinology and Clinical Applications*, ed. Norman, Boullion y Thomasset, 1994, Walter de Gruyter, Nueva York. Calverley y Binderup, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* (1993) 3:1845. Las patentes US n° 5.274.142; n° 5.389.622; n° 5.403.832 y n° 5.830.885 describen y reivindican asimismo los análogos de la vitamina D₃.

Un reto químico principal ha consistido en diseñar y sintetizar análogos de 1 α ,25-dihidroxi vitamina D₃ que conserven actividades antiproliferantes potentes y de pro-diferenciación pero que carezcan de actividad hipercalcémica. Se ha demostrado que algunos análogos sintéticos que presentan dichas actividades fisiológicas selectivas, como 1 α ,25-dihidroxi-16-eno-23-ino-26,27-hexafluorocolecalciferol desarrollados por Hoffman-La Roche, poseen propiedades farmacológicas muy deseables. Solamente se ha sintetizado unos pocos análogos de 24-fluoro y 24,24-difluoro de 1,25D₃, que tienen sustituyentes en el anillo A natural y estereoquímica. Sin embargo, se ha demostrado que son de manera decepcionante similares a 1,25D₃ desde el punto de vista de la actividad calcémica. Aunque su afinidad de unión al receptor de la vitamina D (VDR) es similar a la del calcitriol, dichos materiales prolongan las vidas medias en el plasma. La síntesis y evaluación biológica preliminar de los análogos de sulfona de 1 α ,25-dihidroxi vitamina D₃ se da a conocer en Posner *et al.*, *J. Med. Chem.* 1999, 42, 3425-3435.

Dado lo anterior, está claro que continúa existiendo una necesidad de identificar análogos sintéticos adicionales de la hormona 1 α ,25-dihidroxi vitamina D₃, cuyos análogos presentan selectivamente actividades farmacológicas deseables pero no presentan actividad hipercalcémica. Por consiguiente, un objetivo de la presente invención consiste en proporcionar nuevos análogos de 1,25D₃ que sean útiles para una amplia variedad de utilizaciones de producto

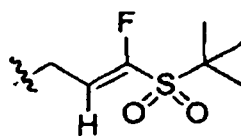
Sumario de la invención

La presente invención se refiere a nuevos análogos 1 α ,25-dihidroxi vitamina D₃ insaturados y opcionalmente fluorados que contienen azufre. Específicamente, la invención se refiere a un análogo de 1 α ,25-dihidroxi vitamina D₃ que contiene azufre representado por las Fórmulas:

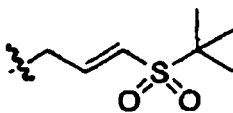


en las que:

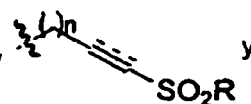
R^a se selecciona de entre el grupo constituido por:



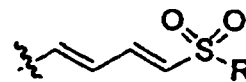
Fórmula VII



Fórmula IX



Fórmula XIII



Fórmula XVIII;

R es un alquilo C₁₋₆ de cadena lineal o ramificada, un grupo fenilo insustituido o un grupo fenilo sustituido con un alquilo C₁₋₆ o un grupo alcoxi C₁₋₆;

nes 1 ó 2:

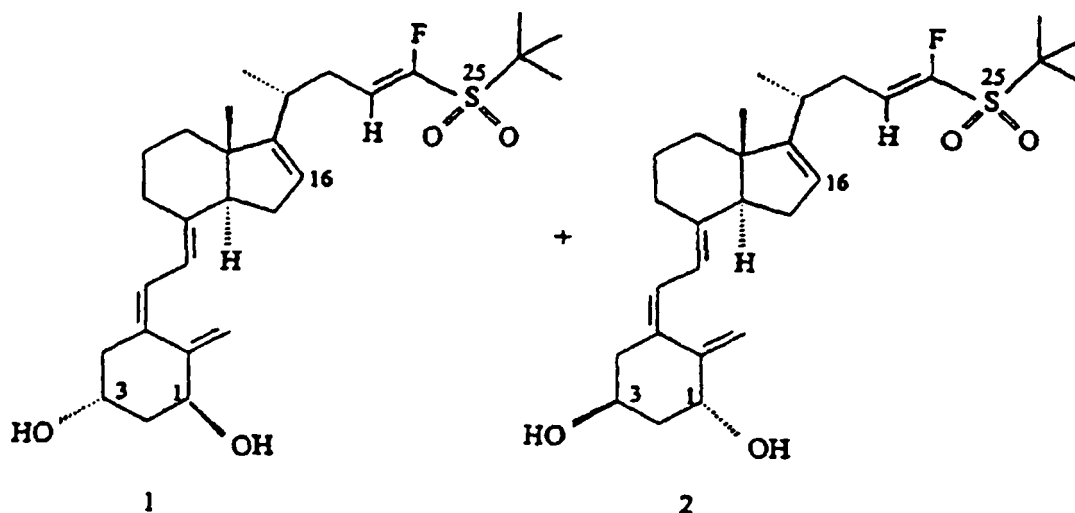
- - - representa un doble o un triple enlace;

---- representa un doble enlace cuando R^a se selecciona de entre el grupo constituido por la Fórmula VII, la Fórmula IX y la Fórmula XIII; y

--- representa un enlace sencillo cuando R^a es la Fórmula XVIII,

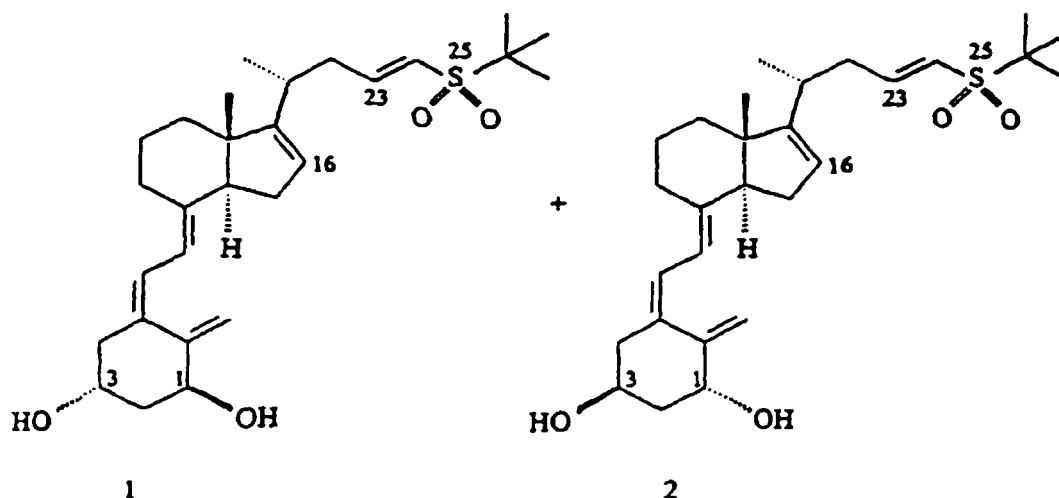
con la condición de que cuando R^a es la Fórmula XIII, entonces el análogo de la vitamina D₃ está representado por la Fórmula I.

Por lo tanto, una forma de realización de la invención se refiere a los compuestos de fórmula VII,



Fórmula VII

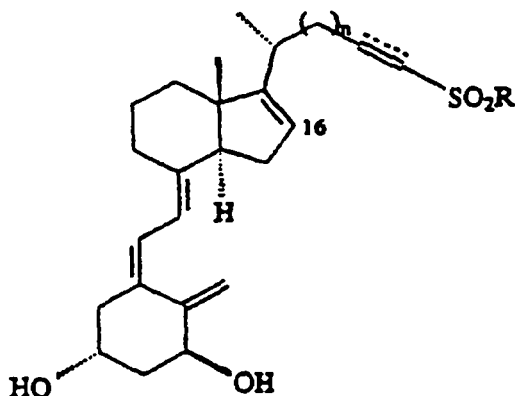
Otra forma de realización de la invención se refiere a los compuestos de fórmula IX.



Fórmula IX

En los compuestos de la invención, los sustituyentes hidroxilo en la posición 1 y en la posición 3 en el anillo A pueden ser tales que los análogos estén en la configuración diastereomérica (-), es decir (1α , 3β) o en la (+), es decir (1β , 3α). Los enlaces C-O en estas posiciones están indicados ocasionalmente por líneas onduladas en las fórmulas estructurales a continuación para indicar que las configuraciones alternativas están propuestas. Los compuestos con sustituyentes en la configuración diastereomérica (1α , 3β) se prefieren según la invención.

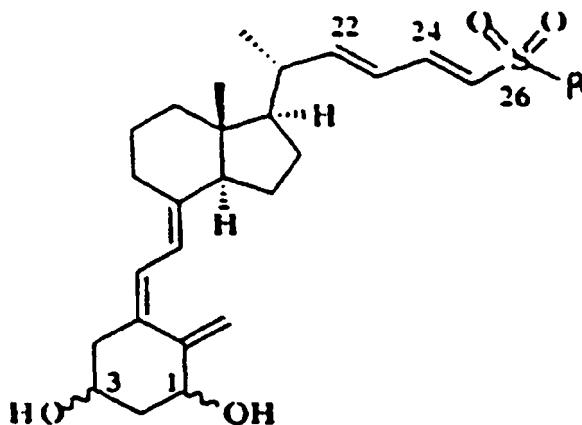
Una forma de realización de la invención se refiere a los compuestos de fórmula XIII,



Fórmula XIII

en la que n es 1 ó 2, y R es un alquilo inferior (1 a 6 átomos de carbono) de cadena ramificada o lineal, un grupo fenilo insustituido o un grupo fenilo sustituido con un alquilo inferior o un grupo alcoxi. Los compuestos en los que R es metilo, *t*-butilo, fenilo y metoxifenilo se prefieren especialmente.

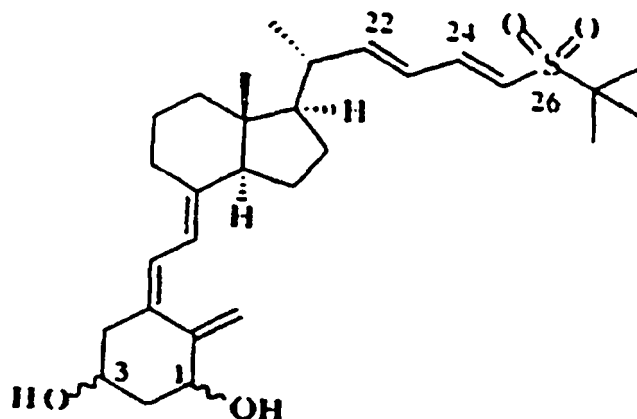
Otra forma de realización de la invención se refiere a los compuestos de fórmula XVIII,



Fórmula XVIII

en la que R es un alquilo inferior (1 a 6 átomos de carbono) de cadena ramificada o lineal, un grupo fenilo insustituido o un grupo fenilo sustituido con un alquilo inferior o un grupo alcoxi. Los compuestos en los que R es metilo, *t*-butilo, fenilo y metoxifenilo se prefieren especialmente.

Una forma de realización preferida de la invención se refiere a los compuestos de fórmula XIX,



Fórmula XIX

Breve descripción de los dibujos

Figura 1: Efectos de la respuesta a la dosis de análogos de vitamina D₃ sobre la proliferación de queratinocitos. N₀ representa el número de células en la hora cero y N₁ representa el número de células a las 96 horas. KRC 22E, 24E dieno 26SO₂-1 = compuesto 23a; KRC 22E, 24E dieno 26SO₂-2 = compuesto 23b; KRC-20epi 22oxa 26 PMP-1 = compuesto 15a; KRC-20epi 22oxa 26 PMP-2 = compuesto 15b.

Figura 2: Efecto del análogo de 22E, 24E dieno sulfona vitamina D₃ sobre las concentraciones de calcio en la orina de rata. Los valores presentan para la referencia, los grupos análogos de calcitriol y de dieno sulfona, que contiene cada uno tres animales.

Figura 3: Efecto del análogo de 22E, 24E dieno sulfona vitamina D₃ sobre la ganancia de peso. Ganancia de peso de las ratas, los días 0 a 7 de tratamiento se presenta para la referencia, los grupos análogos de calcitriol y de dieno sulfona, que contiene cada uno tres animales.

Descripción detallada de la invención

En la preparación de los análogos de calcitriol de la invención, se tienen en cuenta varias consideraciones a fin de llegar a la combinación de sustituyentes deseada que disminuya la actividad calcémica proporcionando no obstante también cadenas laterales potentemente pro-diferenciadas. La posición 24 en la cadena lateral es típicamente el punto de oxigenación metabólica de la cadena lateral. Por consiguiente, se cree que sustituyendo los enlaces C-H por enlaces C-F más fuertes en esta posición debería aumentarse la vida de dicho análogo *in vivo*. Además, el tamaño atómico de un sustituyente de flúor es muy similar al de un átomo de hidrógeno, no produciendo de este modo ningún impedimento estérico con el enlace del receptor. Además, se supone que la presencia de dos átomos de flúor debería aumentar la lipofilia del análogo en comparación con su contrapartida no fluorada, aumentando de este modo las cantidades de absorción y transporte *in vivo*. Además, la presencia de un grupo *t*-butilsulfona en la posición 24 ó 25 es de esperar que simule el medio polar en esta zona característico del grupo 25-OH polar natural. Por último, un doble enlace carbono-carbono 16-eno con frecuencia potencia la actividad antiproliferante.

Teniendo en cuenta estas consideraciones, los análogos de la presente invención que contienen azufre, y opcionalmente flúor, insaturados y oxa pueden prepararse por los procedimientos de reacción de síntesis orgánica multi-etapa como se indica a continuación en la presente memoria en los Esquemas 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 y 9. Las etapas en el procedimiento de reacción descrito en los esquemas se describen en los ejemplos después de cada esquema.

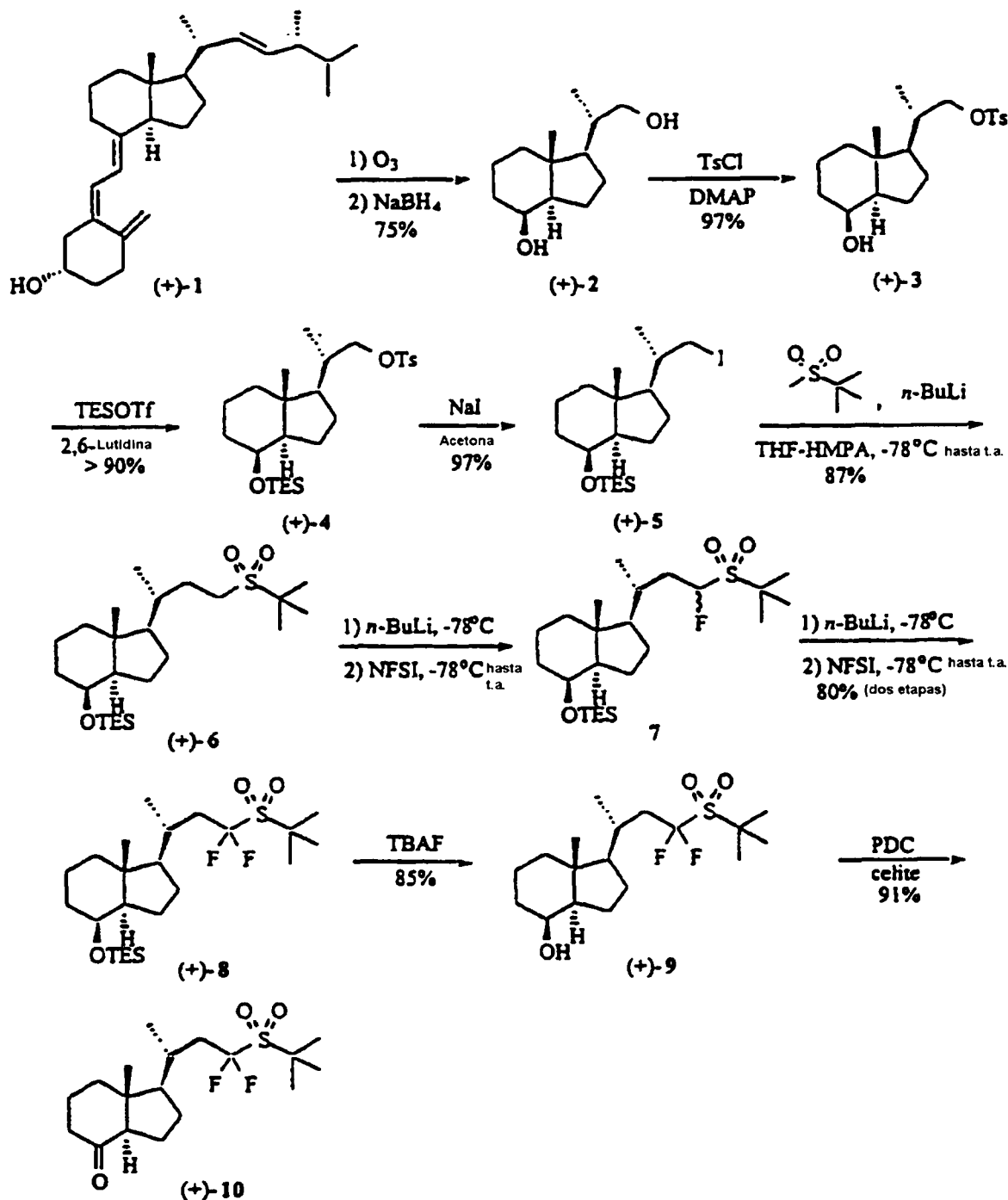
A menos que se indique de otro modo, en todos los ejemplos, las reacciones se desarrollan en matraces de fondo redondo secados a la llama en una atmósfera de argón de pureza ultraalta (UHP). Se destilan éter dietílico (éter) y tetrahidrofurano (THF) en cetilbenzofenona sódica antes de su utilización. Se destila cloruro de metileno (CH₂Cl₂) en hidruro de calcio antes de su utilización. Todos los demás compuestos se adquieren en Aldrich Chemical Company y se utilizan sin purificación ulterior. Se realiza cromatografía analítica en capa fina (TLC) con placas de gel de sílice 60 F₂₅₄ (espesor de 250 μm, Merck). Se realiza la cromatografía en columna utilizando gel de sílice de paso pequeño (tamaño de partícula <230 mesh), gel de sílice expandido (tamaño de partícula entre 400 y 230 mesh) o Florisil® (200 mesh). Los rendimientos no están optimizados. La pureza de los productos se interpreta que es >95% basándose en su homogeneidad cromatográfica. Se realiza la cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) con un sistema Rainin HPLX equipado con dos cabezales de bomba de preparación de 25 ml/min utilizando columnas (de semipreparación) Rainin Dynamax 10 mm × 250 mm rellenas con gel de sílice de 60 Å (8 μm de tamaño de poro), o como sílice sola o como sílice unida a C-18. Se miden los puntos de fusión utilizando un aparato de bloque metálico de punto de fusión

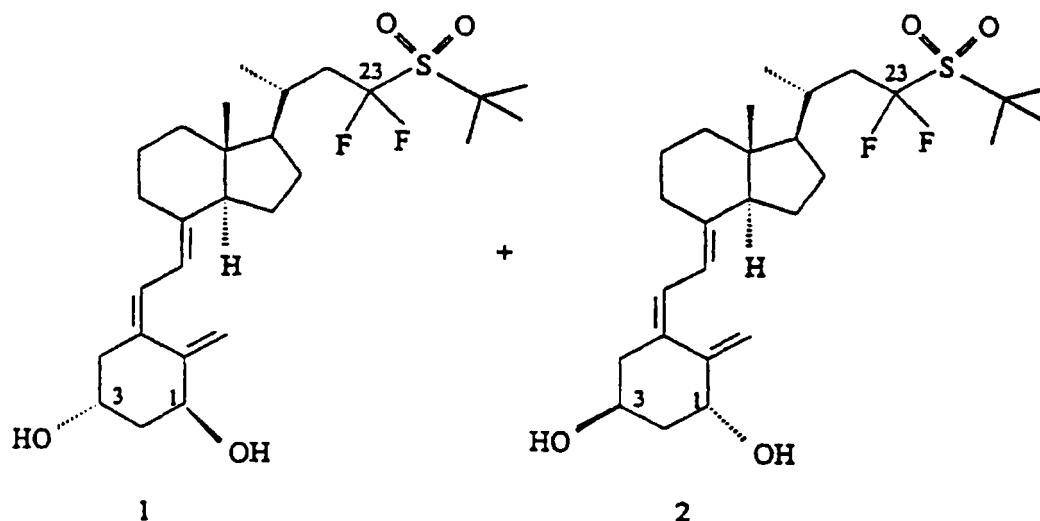
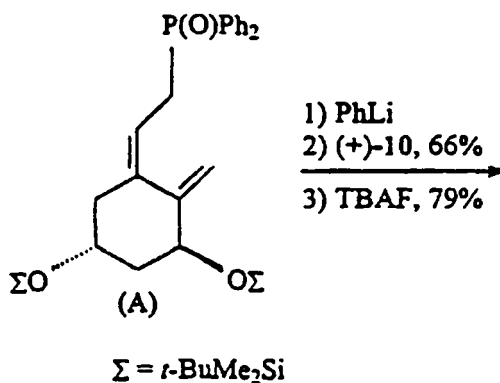
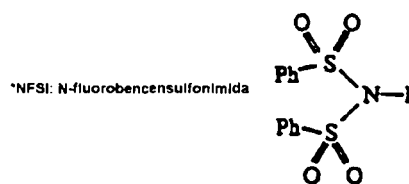
y no se corrigen. Se obtienen espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) bien en un espectrómetro Varian XL-400, que opera a 400 MHz para ^1H y 100 MHz para ^{13}C o en un espectrómetro Varian XL-500, que opera a 500 MHz para ^1H y 125 MHz para ^{13}C . Los desplazamientos químicos se dan en partes por millón (ppm, δ) campo abajo del tetrametilsilano. Se obtienen espectro infrarrojos (IR) utilizando un espectrómetro Perkin-Elmer 1600-FT-IR. Las resonancias se expresan en números de onda (cm^{-1}). Se obtienen espectros de masa de baja y alta resolución (LRMS y HRMS) con ionización electrónica o química (EI o CI) bien (1) en un espectrómetro 70-S de VG Instruments de la Universidad Johns Hopkins realizado a 70 eV para EI y realizado con amoníaco (NH_3) como gas portador para CI, o (2) en un Finnigan-MAT CH5, un Finnigan-MAT 731 de Champaign-Urbana, o un espectrómetro 70-VSE de VG Instruments realizado a 70 eV para EI y realizado con metano (CH_4) para CI.

La preparación de los materiales de la Fórmula II se indica en el Esquema 1 a continuación.

Esquema 1

Síntesis de análogos de calcitriol de Fórmula II





Fórmula II

La síntesis del derivado 5 del yoduro del anillo C,D se realiza a partir del material de partida 1 del calcitriol a través de los productos intermedios 2, 3 y 4 de manera convencional. Estas etapas en la síntesis se describen con mayor detalle en la publicación de los investigadores, *Journal of Organic Chemistry*, 1997, vol. 62, págs. 3299-3314.

La preparación de varios productos intermedios 6, 7, 8, 9 y 10 y de los compuestos de Fórmula II se describe en los Ejemplos 1 a 5 a continuación.

Ejemplo 1

Sulfona (+)-6 con anillo C,D protegido por TES

Se enfrió a -78°C una solución de metil *tert*-butil sulfona (594 mg, 4,40 mmoles) y 20 ml de THF y a continuación se añadió gota a gota a la solución 3,1 ml (4,40 mmoles, solución 1,4 M en hexano) de *n*-BuLi. Después de 15 minutos, se añadieron 1,3 ml de HMPA y la solución se agitó durante otros 15 minutos. Se añadió lentamente por cánula una solución preenfriada (-78°C) de yoduro 5 (381 mg, 0,87 mmoles) en 20 ml de THF. Se calentó a temperatura ambiente la mezcla de reacción. Se enfrió con agua la reacción, se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro, se concentró al vacío y a continuación se purificó por cromatografía en columna (EtOAc al 25%/hexanos)

ES 2 274 785 T3

para dar 336 mg (87%) de la sulfona (+)-6 deseada en forma de un aceite incoloro: $[\alpha]_D^{25} +45,9^\circ$ (c 3,3, CHCl_3); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 4,02 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 3,01-2,90 (m, 1H), 2,85-2,73 (m, 1H), 2,07-1,75 (m, 4H), 1,71-1,50 (m, 4H), 1,41 (s, 9H), 1,40-1,18 (m, 5H), 1,16-1,00 (m, 2H), 0,96-0,89 (m, 15H), 0,54 (q, $J = 8,0$ Hz, 6H); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 69,46, 59,15, 56,56, 53,20, 43,30, 42,44, 40,92, 34,99, 34,76, 27,41, 26,33, 23,76, 23,12, 18,56, 17,85, 13,74, 7,14, 5,12; IR (puro, cm^{-1}) 2943, 2872, 1461, 1302, 1284, 1114, 1014; HRMS m/z (M^+) calculado 444,3093 para $\text{C}_{24}\text{H}_{48}\text{O}_3\text{Si}$, obtenido 480,3098.

Ejemplo 2

10 Sulfona (+)-8 con anillo C,D difluorado

A una solución de sulfona (+)-6 con anillo C,D protegido por TES (265 mg, 0,60 mmoles) en THF (6,0 ml) se añadieron 0,85 ml de $n\text{-BuLi}$ (solución 1,4 M en hexano, 1,19 mmoles) a -78°C . Después de agitar durante 30 minutos, una solución preenfriada de NFSI (*N*-fluoro-bencensulfonimida, adquirida directamente en Aldrich, 226 mg, 0,72 mmoles) en 5,0 ml de THF se añadió lentamente a la mezcla de reacción y a continuación se calentó hasta temperatura ambiente. Se enfrió con agua la reacción y se extrajo con EtOAc. Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron, se concentraron al vacío y se purificaron por cromatografía en columna (EtOAc al 25%/hexanos) para dar una mezcla de sulfonas mono y di-fluoradas.

20 Se disolvió la mezcla (280 mg) en 6,0 ml de THF y se enfrió la solución a -78°C . A la solución se añadieron 1,1 ml de $n\text{-BuLi}$ (solución 1,4 M en hexano, 1,54 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos. Se añadió lentamente por cánula una solución preenfriada de NFSI (386 mg, 1,22 mmoles) en 5,0 ml de THF. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente, se enfrió con agua, se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera y se concentró. La purificación por cromatografía en columna (EtOAc al 25%/hexanos) dio 230 mg (80%) de la sulfona (+)-8 con anillo C,D difluorado deseada en forma de aceite incoloro: $[\alpha]_D^{25} +40,7^\circ$ (c 2,1, CHCl_3); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 4,02 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 2,45 (ddd, $J = 35,6, 13,6, 8,8$ Hz, 1H), 2,05-1,75 (m, 5H), 1,70-1,54 (m, 3H), 1,52 (s, 9H), 1,44-1,13 (m, 6H), 1,08 (d, $J = 6,0$ Hz, 3H), 0,95 (s, 3H), 0,94 (t, $J = 8,0$ Hz, 9H), 0,55 (q, $J = 8,0$ Hz, 6H); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 130,37 (t, $J = 289,3$ Hz), 69,49, 63,29, 56,97, 53,32, 42,58, 40,89, 35,21 (t, $J = 18,3$ Hz), 34,72, 30,76, 27,75, 24,48, 23,09, 20,55, 17,83, 13,56, 7,17, 5,14; RMN ^{19}F (376 MHz, CDCl_3 , CFCl_3 como interno) δ -94,82 (dd, $J = 218,1, 35,0$ Hz), -97,41 (dd, $J = 218,3, 30,6$ Hz); IR (puro, cm^{-1}) 2950, 2876, 1459, 1322, 1165, 1134, 1083, 1018; HRMS m/z (M^+) calculado 480,2905 para $\text{C}_{24}\text{H}_{46}\text{F}_2\text{O}_3\text{Si}$, obtenido 480,2900.

Ejemplo 3

35 Alcohol (+)-9 con anillo C,D difluorado desprotegido

Se agitó durante la noche a temperatura ambiente una solución de éter silílico (+)-8 (226 mg, 0,47 mmoles) en THF (5,0 ml) y 1,2 ml de solución 1,0 M de fluoruro de tetra-*n*-butilaranonio (TBAF) en THF. Se enfrió con agua la mezcla y se extrajo con EtOAc. Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron, se concentraron al vacío y a continuación se purificaron por cromatografía en columna (EtOAc al 25%/hexanos) para dar 147 mg (85%) del alcohol deseado en forma de sólido blanco: p.f. 105-106°C; $[\alpha]_D^{25} +34,7^\circ$ (c 1,7, CHCl_3); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 4,07 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 2,45 (ddd, $J = 35,4, 13,6, 9,2$ Hz, 1H), 2,05-1,74 (m, 6H), 1,64-1,12 (m, 18H), 1,09 (d, $J = 6,0$ Hz, 3H), 0,97 (s, 3H); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 130,27 (t, $J = 289,3$ Hz), 69,42, 63,32, 56,77, 52,82, 42,29, 40,51, 35,16 (t, $J = 18,5$ Hz), 33,68, 30,76, 27,63, 24,47, 22,61, 20,44 (d, $J = 2,8$ Hz), 17,57, 13,53; RMN ^{19}F (376 MHz, CDCl_3 , CFCl_3 como interno) δ -94,82 (dd, $J = 218,1, 35,0$ Hz), -97,43 (dd, $J = 218,1, 32,0$ Hz); IR (puro, cm^{-1}) 3564, 2939, 2869, 1317, 1133; HRMS m/z (M^+) calculado 366,2040 para $\text{C}_{18}\text{H}_{32}\text{F}_2\text{O}_3\text{S}$, obtenido 366,2047; anal. calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{32}\text{F}_2\text{O}_3\text{S}$: C, 58,98; H, 8,74. Obtenido: C, 58,45; H, 8,76.

Ejemplo 4

50 Cetona (+)-10 con anillo C,D

A una solución del alcohol (+)-9 con anillo C,D (74 mg, 0,20 mmoles) en CH_2Cl_2 (5,0 ml) se añadieron 150 mg de celite secado a la estufa y dicromato de piridinio (PDC, 152 mg, 0,40 mmoles) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla de reacción durante la noche y a continuación se pasó a través de un filtro de 2 cm de gel de sílice expandido y se lavó con EtOAc. Se concentró el filtrado y se purificó por cromatografía en columna (25% de EtOAc/hexanos) para dar 67 mg (91%) de la cetona (+)-10 con anillo C,D deseado en forma de sólido incoloro: p.f. 106-107°C; $[\alpha]_D^{25} +15,7^\circ$ (c 3,5, CHCl_3); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 2,51-2,33 (m, 2H), 2,30-2,14 (m, 2H), 2,12-2,04 (m, 1H), 2,04-1,80 (m, 5H), 1,72 (m, 1H), 1,64-1,42 (m, 12H), 1,33 (m, 1H), 1,12 (d, $J = 6,0$ Hz, 3H), 0,65 (s, 3H); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 211,56, 129,93 (t, $J = 289,4$ Hz), 63,31, 61,99, 56,63, 49,90, 40,98, 38,95, 35,20 (t, $J = 18,5$ Hz), 30,79, 27,75, 24,35, 24,02, 20,54 (d, $J = 2,6$ Hz), 19,14, 12,49; RMN ^{19}F (376 MHz, CDCl_3 , CFCl_3 como interno) δ -94,87 (ddd, $J = 219,0, 33,6, 5,6$ Hz), -97,46 (ddd, $J = 219,0, 30,5, 8,5$ Hz); IR (puro, cm^{-1}) 3013, 1708, 1314, 1208; HRMS m/z (M^+) calculado 364,1884 para $\text{C}_{18}\text{H}_{30}\text{F}_2\text{O}_3\text{S}$, obtenido 364,1884; anal. calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{30}\text{F}_2\text{O}_3\text{S}$: C, 59,31; H, 8,24. Obtenido: C, 59,42; H, 8,27.

Ejemplo 5

Análogos de Fórmula II

5 Se enfrió a -78°C una solución de 102 mg (0,18 mmoles) de óxido de fosfina racémico (anillo A) en 2,0 ml de THF anhidro y se trató con 94 μ l (0,5 mmoles, solución 1,6 M en THF) de fenil-litio bajo atmósfera de argón. La mezcla se volvió naranja rojiza y se agitó durante 30 min a -78°C. Se añadió gota a gota a la solución una solución de 45 mg (0,12 mmoles) de la cetona (+)-10 con anillo C,D (secada azeotrópicamente tres veces con benceno y antenado al vacío durante por lo menos 24 h antes de su uso) en 1,0 ml de THF anhidro. Se mantuvo la reacción continuando a -78°C hasta que el color naranja rojizo palideció a amarillo (aproximadamente 4 horas). Se enfrió la reacción añadiendo 3,0 ml de una mezcla 1:1 de tartrato de sodio y potasio 2 N y una solución 2 N de K₂CO₃. Se extrajo la mezcla de reacción con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro, se concentró al vacío y a continuación se purificó por cromatografía en columna (97% de hexanos/éter) para dar 59 mg (66%) del producto acoplado en forma de aceite incoloro.

15 Se disolvió el producto acoplado (59 mg, 0,081 mmoles) en 3,0 ml de THF anhidro y a esta solución se añadieron TBAF (0,32 ml, 0,32 mmoles, solución 1,0 M en THF) y 46 μ l (0,32 mmoles, 4 equiv.) de Et₃N. La reacción se realizó en la oscuridad durante la noche, a continuación se enfrió con agua y se extrajo con EtOAc. Se lavaron las fracciones orgánicas con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ anhidro, se concentraron al vacío y a continuación se purificaron por cromatografía en gel de sílice (90% de EtOAc/hexanos) para dar 32 mg (79%) de una mezcla de dos diastereómeros en forma de sólido blanco. Una fracción (16 mg) de los diastereómeros se separó por HPLC en fase inversa (columna de semipreparación C-18, 52% de MeCN/H₂O, 3,0 ml/min) para dar 5,7 mg (19%) de Fórmula II-1 (1 α , 3 β , t_R 100,8 min) en forma de espuma sólida y 4,1 mg (14%) de Fórmula II-2 (1 β , 3 α , t_R 95,8 min) en forma de aceite incoloro. Fórmula II-1: [α]_D²⁵ +17,4° (c 0,6, CHCl₃); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 6,37 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 6,01 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 5,33 (s, 1H), 4,99 (s, 1H), 4,44 (m, 1H), 4,23 (m, 1H), 2,83 (dd, J = 12,4, 3,6 Hz, 1H), 2,66-2,38 (m, 2H), 2,31 (dd, J = 13,4, 6,6 Hz, 1H), 2,10-1,20 (m, 24H), 1,12 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 0,59 (s, 3H); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 147,78, 142,73, 133,42, 130,24 (t, J = 288,0 Hz), 125,04, 117,56, 112,10, 71,03, 67,06, 63,36, 56,70, 56,55, 46,17, 45,46, 43,02, 40,57, 35,13, 31,43, 29,17, 27,96, 24,48, 23,67, 22,40, 20,76, 12,09; RMN ¹⁹F (376 MHz, CDCl₃, CFCl₃ como interno) δ -94,87 (dd, J = 217,7, 37,2 Hz), -97,39 (dd, J = 219,0, 28,0 Hz); UV (EtOH) $\lambda_{\text{máx}}$ 263 nm (ϵ 12,225); IR (puro, cm⁻¹) 3695, 3601, 2931, 2872, 1596, 1467, 1308, 1132, 1043; HRMS m/z (M⁺) calculado 500,2772 para C₂₇H₄₂F₂O₄S, obtenido 500,2774. Fórmula II-2: [α]_D²⁵ +8,5° (c 0,4, CHCl₃); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 6,38 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 6,01 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 5,32 (s, 1H), 5,00 (s, 1H), 4,45 (m, 1H), 4,22 (m, 1H), 2,83 (dd, J = 12,8, 4,4 Hz, 1H), 2,62 (dd, J = 12,8, 4,7 Hz, 1H), 2,46 (m, 1H), 2,29 (dd, J = 13,4, 7,4 Hz, 1H), 2,20-1,20 (m, 24H), 1,12 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 0,59 (s, 3H); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 147,41, 142,76, 133,29, 130,24 (t, J = 289,3 Hz), 125,05, 117,55, 112,91, 71,58, 67,00, 63,36, 56,70, 56,52, 46,17, 45,69, 42,97, 40,55, 35,32 (t, J = 17,8 Hz), 31,43, 29,14, 27,94, 24,47, 23,65, 22,42, 20,74, 12,09; RMN ¹⁹F (376 MHz, CDCl₃, CFCl₃ como interno) δ -94,81 (dd, J = 220,7, 29,7 Hz), -97,38 (dd, J = 215,8, 26,7 Hz); UV (EtOH) $\lambda_{\text{máx}}$ 263 nm (ϵ 12,200); IR (puro, cm⁻¹) 3695, 3613, 2919, 1596, 1308, 1126, 1043. HRMS m/z (M⁺) calculado 500,2772 para C₂₇H₄₂F₂O₄S, obtenido 500,2784.

40 La preparación de los materiales de la Fórmula III se representa en el Esquema 2 siguiente:

45 (Esquema pasa a página siguiente)

50

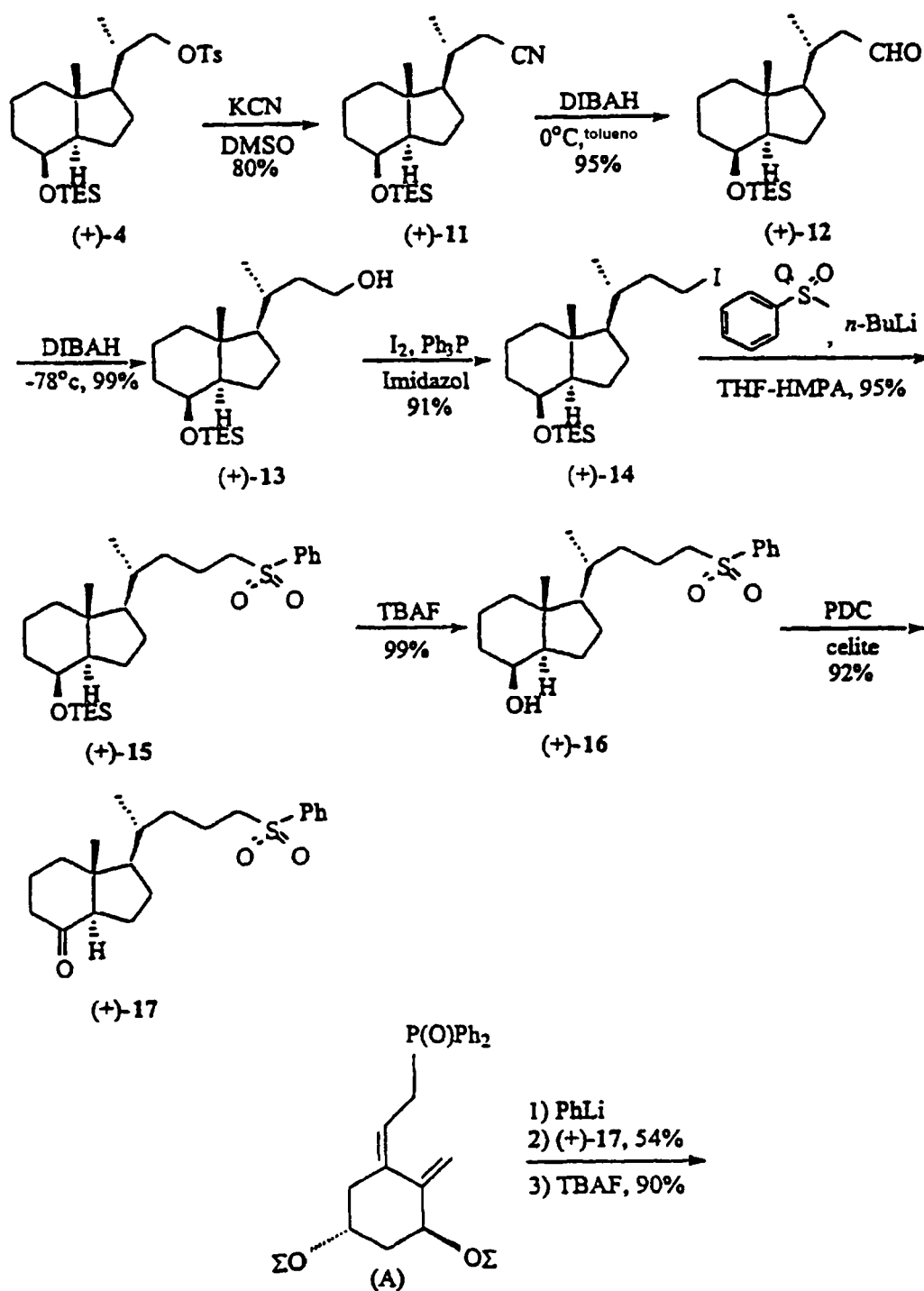
55

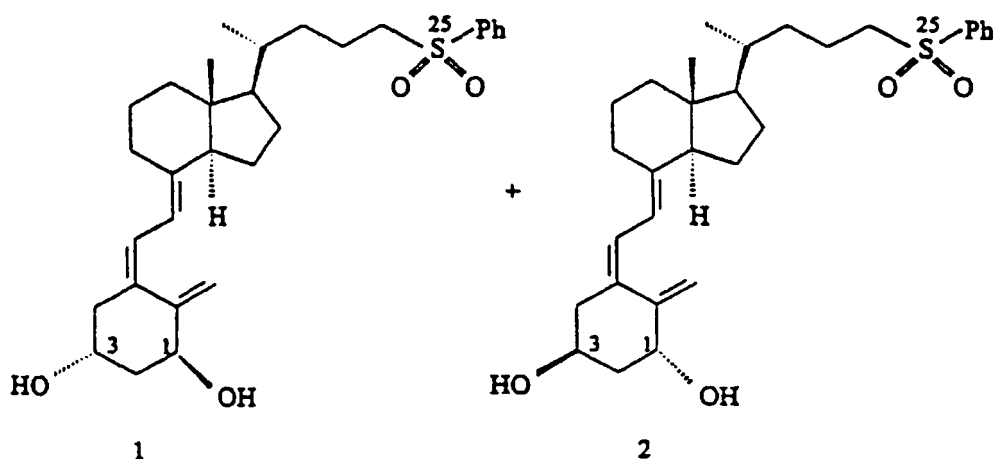
60

65

Esquema 2

Síntesis de los análogos de calcitriol de Fórmula III



**Fórmula III**

La síntesis del derivado 14 del yoduro del anillo C,D se realiza a partir del material de partida 4 del sulfonato y procede a través de los productos intermedios 11, 12 y 13 representados en el Esquema 2. Estas etapas en la síntesis están descritas con mayor detalle en los siguientes apartados experimentales.

La preparación de varios compuestos intermedios 15, 16 y 17 y de la Fórmula III se describe en los Ejemplos 6 a 9 a continuación.

Ejemplo 6

Sulfona (+)-15 con anillo C,D 25-fenil protegido por TES

A una solución de metil fenil sulfona (181 mg, 1,16 mmoles) y THF (10 ml) se añadieron 0,83 ml (1,16 mmoles) de una solución 1,4 M de n-BuLi en hexano a -78°C . Después de 15 minutos, se añadieron 0,3 ml de HMPA y la solución se agitó durante otros 15 minutos a -78°C . Se añadió lentamente por cánula una solución preenfriada (-78°C) de yoduro 14 (105 mg, 0,23 mmoles) en 3,0 ml de THF. La mezcla de reacción se calentó a continuación a temperatura ambiente. Se enfrió con agua la reacción, se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 anhidro y se concentró para dar un producto en bruto que se purificó por cromatografía en columna (EtOAc al 25%/hexanos) para dar 105 mg (95%) de la sulfona (+)-15 deseada en forma de un aceite incoloro: $[\alpha]_D^{25} +44,1^{\circ}$ (c 1,3, CHCl_3); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,94-7,86 (m, 2H), 7,70-7,52 (m, 3H), 4,00 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 3,03 (m, 2H), 1,93-1,46 (m, 7H), 1,44-1,22 (m, 5H), 1,22-0,96 (m, 5H), 0,92 (t, $J = 8,0$ Hz, 9H), 0,85 (s, 3H), 0,83 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H), 0,53 (q, $J = 7,9$ Hz, 6H); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 139,43, 133,74, 129,39, 128,15, 69,45, 56,88, 56,51, 53,14, 42,27, 40,85, 35,10, 34,72, 34,54, 27,43, 23,07, 19,45, 18,47, 17,79, 13,64, 7,10, 5,07; IR (puro, cm^{-1}) 2949, 2875, 1447, 1307, 1149, 1087, 1025; HRMS m/z (M^+) calculado 478,2937 para $\text{C}_{27}\text{H}_{45}\text{O}_3\text{SiS}$, obtenido 478,2932.

Ejemplo 7

Sulfona (+)-16 con anillo C,D 25-fenilo desprotegido

Se cargó un matraz de 5 ml secado a la llama con 105 mg (0,22 mmoles) de éter silílico (+)-15, 2,0 ml de THF anhidro y 0,55 ml (0,55 mmoles) de una solución 1,0 M de TBAF en THF. La mezcla de reacción resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente, y a continuación se enfrió con agua y se extrajo con EtOAc. Se lavaron las fracciones orgánicas combinadas con salmuera, se secaron, se concentraron al vacío y a continuación se purificaron por cromatografía (20% de EtOAc /hexanos) para dar 79 mg (99%) del alcohol (+)-16 deseado en forma de aceite incoloro: $[\alpha]_D^{25} +31,8^{\circ}$ (c 3,0, CHCl_3); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,92-7,84 (m, 2H), 7,63 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,58-7,50 (m, 2H), 4,02 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 3,02 (m, 2H), 1,92 (d, $J = 13,2$ Hz, 1H), 1,85-1,67 (m, 4H), 1,62-0,94 (m, 12 H), 0,86 (s, 3H), 0,82 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 139,32, 133,75, 129,38, 128,10, 69,27, 56,78, 56,31, 52,62, 41,95, 40,42, 35,05, 34,42, 33,65, 27,25, 22,55, 19,39, 18,35, 17,51, 13,61; IR (puro, cm^{-1}) 3539, 2937, 2872, 1446, 1305, 1147, 1086; HRMS m/z (M^+) calculado 364,2072 para $\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{O}_3\text{S}$, obtenido 364,2069.

Ejemplo 8

Cetona (+)-17 con anillo C,D

A una solución del alcohol (+)-16 con anillo C,D (68 mg, 0,19 mmoles) en CH_2Cl_2 (5,0 ml) se añadieron 140 mg de celite secado a la estufa y dicromato de piridinio (PDC, 140 mg, 0,38 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante la noche y a continuación se pasó a través de una almohadilla de 2 cm de gel de sílice expandido y se lavó con EtOAc. Se concentró y se purificó el filtrado por cromatografía en gel de sílice (50% de

ES 2 274 785 T3

EtOAc/hexanos) para dar 62 mg (92%) de la cetona (+)-17 con anillo C,D deseada en forma de aceite incoloro: $[\alpha]^{25}_D +10,8^\circ$ (c 3,4, CHCl₃); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,94-7,82 (m, 2H), 7,63 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,58-7,48 (m, 2H), 3,02 (m, 2H), 2,39 (dd, $J = 11,6$ Hz, 7,2 Hz, 1H), 2,30-2,10 (m, 2H), 2,10-1,26 (m, 12H), 1,26-1,02 (m, 2H), 0,89 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H), 0,57 (s, 3H); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 221,97, 139,34, 133,80, 129,41, 128,07, 61,91, 56,67, 56,28, 49,93, 41,01, 38,96, 35,30, 34,41, 27,56, 24,10, 19,33, 19,11, 18,53, 12,56; IR (puro, cm⁻¹) 2943, 2872, 1708, 1443, 1378, 1302, 1143, 1079; HRMS m/z (M⁺) calculado 362,1916 para C₂₁H₃₀O₃S, obtenido 362,1910.

Ejemplo 9

10 Análogos de Fórmula III

Se disolvió óxido de fosfina racémico (anillo A, 102 mg, 0,18 mmoles) en 2,0 ml de THF anhidro y se enfrió a -78°C bajo atmósfera de argón. A esta solución se añadieron gota a gota 94 μ l (0,15 mmoles) de fenil-litio. La mezcla se volvió naranja rojiza oscura. Después de agitar a -78°C durante 30 minutos, se añadió gota a gota por una cánula una solución preenfriada de la cetona (+)-17 con anillo C,D (44 mg, 0,12 mmoles) disuelta en 1,0 ml de THF anhidro. Se mantuvo la reacción continuando hasta que el color naranja rojizo palideció a amarillo (aproximadamente 4 horas). Se enfrió la reacción añadiendo 3,0 ml de una mezcla 1:1 de tartrato de sodio y potasio 2 N y una solución 2 N de K₂CO₃. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente, se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro, se concentró al vacío y a continuación se purificó por cromatografía en columna (20% de EtOAc/hexanos) para dar 47 mg (54%) del producto acoplado en forma de aceite incoloro.

Se disolvió el producto acoplado (47 mg, 0,065 mmoles) en 3,0 ml de THF anhidro con 38 μ l de Et₃N, y a esta solución se añadieron 0,26 ml (0,26 mmoles) de TBAF (solución 1,0 M en THF) a temperatura ambiente. La reacción se realizó en la oscuridad durante la noche, a continuación se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro, se concentró al vacío y a continuación se purificó por cromatografía en columna (90% de EtOAc/hexanos) para dar 29 mg (90%) de una mezcla de dos diastereómeros en forma de aceite incoloro. Una fracción (20 mg) de los diastereómeros se separó por HPLC en fase inversa (columna de semipreparación C-18, 51% de MeCN/H₂O, 3,0 ml/min) para dar 9,1 mg (22%) de Fórmula III-1 (1 α , 3 β , t_R 66,4 min) y 2,6 mg (6%) de Fórmula III-2 (1 β , 3 α , t_R 63,7 min) en forma de aceites incoloros. Fórmula III-1: $[\alpha]^{25}_D +23,0^\circ$ (c 1,0, CHCl₃); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,96-7,88 (m, 2H), 7,66 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,62-7,54 (m, 2H), 6,36 (d, $J = 11,2$ Hz, 1H), 6,00 (d, $J = 11,2$ Hz, 1H), 5,32 (s, 1H), 4,99 (s, 1H), 4,42 (m, 1H), 4,22 (m, 1H), 3,04 (m, 2H), 2,81 (dd, $J = 12,0$, 3,6 Hz, 1H), 2,59 (dd, $J = 13,2$, 3,2 Hz, 1H), 2,31 (dd, $J = 13,4$, 6,6 Hz, 1H), 2,08-1,04 (m, 18H), 0,88 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H), 0,51 (s, 3H); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 147,80, 143,11, 133,48, 133,84, 133,20, 129,48, 128,23, 125,13, 117,32, 112,02, 71,03, 67,05, 56,92, 56,44, 56,33, 46,07, 45,45, 43,04, 40,60, 36,02, 34,70, 29,22, 27,81, 23,73, 22,41, 19,55, 18,74, 12,19; UV (EtOH) λ_{max} 264 nm (ϵ 15.100); IR (puro, cm⁻¹) 3683, 3601, 2931, 2861, 1443, 1378, 1302, 1149, 1079, 1043; HRMS m/z (M⁺) calculado 498,2804 para C₃₀H₄₂F₂O₄S, obtenido 498,2818. Fórmula III-2: $[\alpha]^{25}_D -2,7^\circ$ (c 0,3, CHCl₃); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,98-7,88 (m, 2H), 7,66 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,62-7,54 (m, 2H), 6,38 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 5,99 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 5,31 (s, 1H), 4,99 (s, 1H), 4,44 (m, 1H), 4,21 (m, 1H), 3,05 (m, 2H), 2,82 (d, $J = 13,2$, 1H), 2,61 (dd, $J = 13,2$, 3,6 Hz, 1H), 2,29 (dd, $J = 13,0$, 7,4 Hz, 1H), 2,20-1,06 (m, 18H), 0,89 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 0,51 (s, 3H); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 147,48, 143,16, 139,49, 133,85, 133,09, 129,49, 128,24, 125,14, 117,33, 112,76, 71,55, 67,02, 56,92, 56,44, 56,33, 46,08, 45,67, 43,02, 40,59, 36,02, 34,71, 29,20, 27,81, 23,71, 22,44, 19,56, 18,75, 12,19; UV (EtOH) λ_{max} 263 nm (ϵ 13.600); IR (puro, cm⁻¹) 3695, 3613, 2966, 1596, 1449, 1384, 1249, 1043. HRMS m/z (M⁺) calculado 498,2804 para C₃₀H₄₂O₄S, obtenido 498,2814.

45 La preparación de los materiales de la Fórmula IV se representa en el Esquema 3 a continuación:

50 (Esquema pasa a página siguiente)

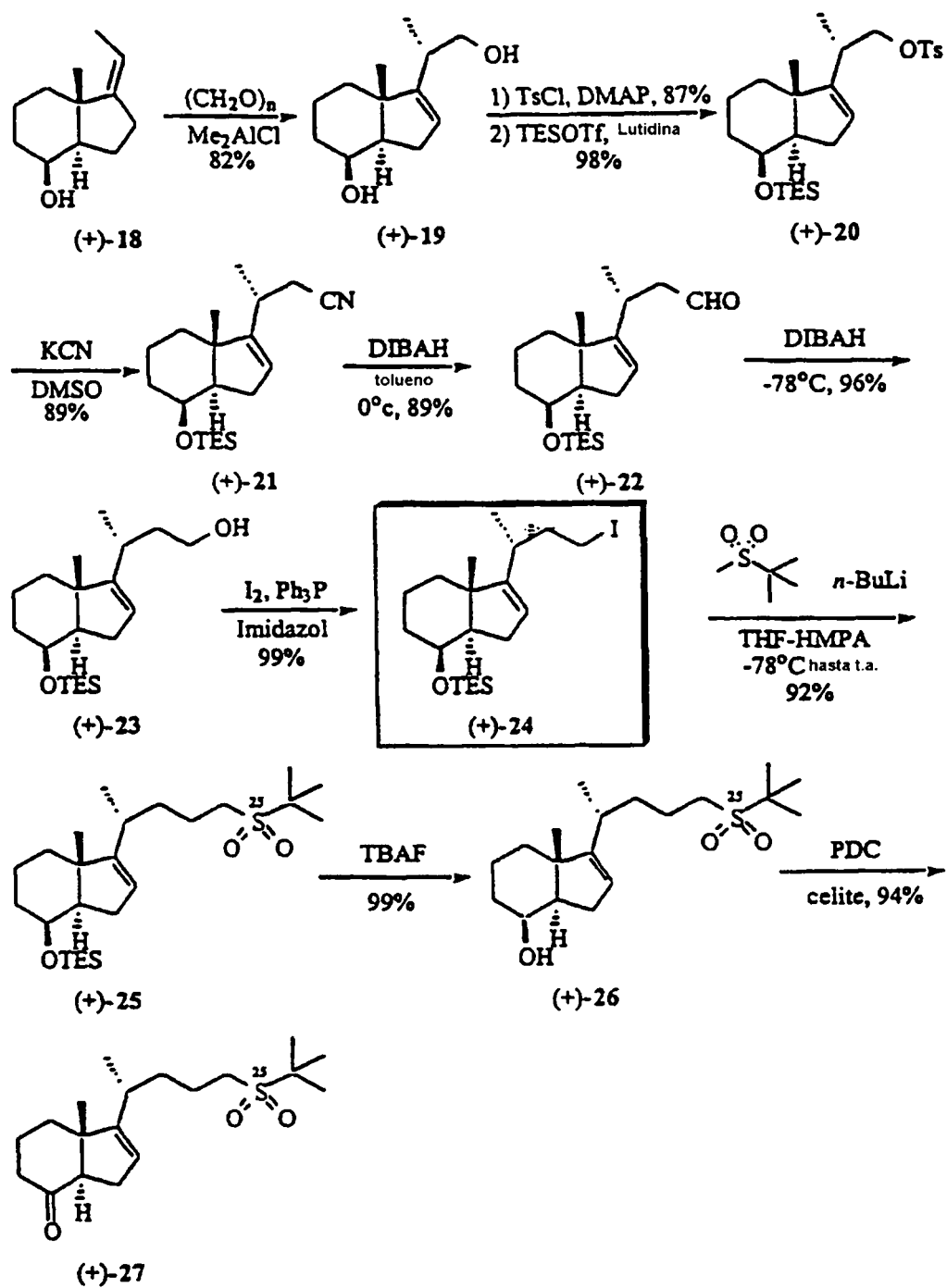
55

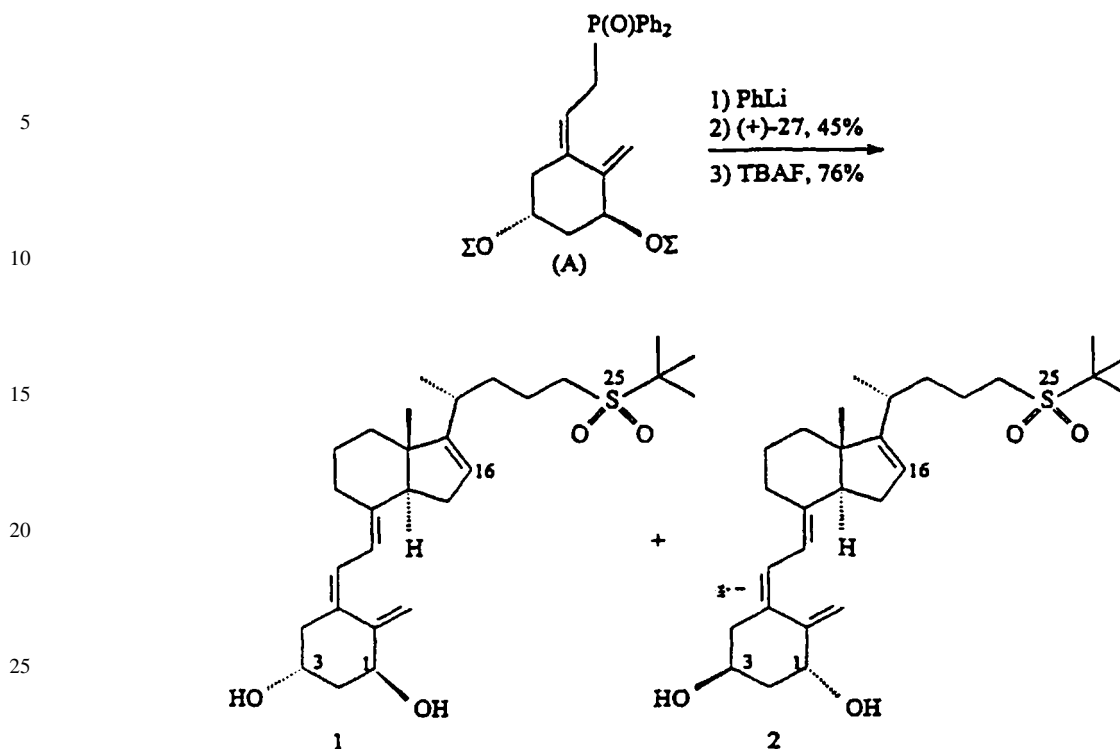
60

65

Esquema 3

Síntesis de los análogos de calcitriol de Fórmula IV





Fórmula IV

La síntesis del derivado 24 del yoduro del anillo C,D se realiza a partir del material de partida 17-eno 18 y procede a través de los productos intermedios 19, 20, 21, 22 y 23 representados en el Esquema 3. Estas etapas en la síntesis están descritas con mayor detalle en *J. Med. Chem.* 1999, vol. 41, págs. 3008-3014.

La preparación de varios compuestos intermedios 25, 26 y 27 y de la Fórmula IV se describe en los Ejemplos 10 a 13 a continuación.

Ejemplo 10

Sulfona (+)-25 con anillo C,D protegido por TES

Se enfrió a -78°C una solución de metil *t*-butil sulfona (118 mg, 0,87 mmoles) y THF (3,0 ml) y se trató gota a gota bajo argón con 0,61 ml (0,85 mmoles) de una solución 1,4 M de *n*-BuLi en hexano. Se agitó la solución durante 15 minutos a -78°C . A la solución se añadieron 0,3 ml de HMPA y a continuación la solución se agitó durante otros 15 minutos. Se añadió lentamente por cánula una solución preenfriada (-78°C) de yoduro 24 (78 mg, 0,17 mmoles) en 2,0 ml de THF. La mezcla de reacción se calentó a continuación hasta la temperatura ambiente. La reacción se enfrió con agua, se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 anhidro, se concentró al vacío y a continuación se purificó por cromatografía en columna (EtOAc al 20%/hexanos) para dar 73 mg (92%) de la sulfona (+)-25 deseada en forma de un aceite incoloro: $[\alpha]_D^{25} +18,5^{\circ}$ (c 7,3, CHCl_3); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 5,25 (s, 1H), 4,10 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 2,87 (t, $J = 7,8$ Hz, 2H), 2,24 (t, $J = 13,2$ Hz, 1H), 2,07 (m, 1H), 1,94-1,76 (m, 4H), 1,72-1,56 (m, 4H), 1,55-1,28 (m, 13H), 0,99 (s, $J = 5,2$ Hz, 3H), 0,93 (t, $J = 7,8$ Hz, 9H), 0,54 (q, $J = 7,9$ Hz, 6H); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 159,41, 120,15, 68,85, 58,73, 54,99, 46,61, 45,68, 35,71, 35,64, 34,83, 31,55, 30,68, 23,39, 22,16, 18,87, 18,77, 17,98, 6,88, 4,84; IR (puro, cm^{-1}) 2943, 2872, 1455, 1284, 1108, 1079, 1026; HRMS m/z (M^+) calculado 456,3093 para $\text{C}_{25}\text{H}_{48}\text{O}_3\text{SSi}$, obtenido 456,3090.

Ejemplo 11

Sulfona (+)-26 con anillo C,D desprotegido

A una solución de éter silílico (+)-25 (83 mg, 0,018 mmoles) en THF (3,0 ml) se añadieron 0,45 ml (0,45 mmoles) de una solución 1,0 M de TBAF en THF y a continuación se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se enfrió con agua la mezcla de reacción y se extrajo con EtOAc. Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron, se concentraron al vacío y a continuación se purificaron por cromatografía (20% de EtOAc /hexanos) para dar 61 mg (99%) del alcohol (+)-26 deseado en forma de aceite incoloro: p.f. $105-106^{\circ}\text{C}$; $[\alpha]_D^{25} +4,2^{\circ}$ (c 1,5, CHCl_3); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 5,30 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 2,87 (t, $J = 8,0$ Hz, 2H), 2,25 (t, $J = 13,4$ Hz, 1H), 2,05-1,74 (m, 6H), 2,07 (m, 1H), 2,00-1,45 (m, 12H), 1,38 (s, 9H), 0,99 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ

ES 2 274 785 T3

159,23, 120,26, 68,94, 58,75, 54,31, 46,28, 45,62, 35,56, 35,38, 33,75, 31,57, 30,15, 23,38, 22,06, 18,88, 18,37, 17,71; IR (puro, cm^{-1}) 3519, 2919, 1461, 1367, 1284, 1108; HRMS m/z (M^+) calculado 342,2229 para $\text{C}_{19}\text{H}_{34}\text{O}_3\text{S}$, obtenido 342,2235.

5 Ejemplo 12

Cetona (+)-27 con anillo C,D

10 A una solución del alcohol (+)-26 con anillo C,D (60 mg, 0,18 mmoles) en CH_2Cl_2 (5,0 ml) se añadieron 130 mg de celite secado a la estufa y dicromato de piridinio (PDC, 132 mg, 0,35 mmoles) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla de reacción durante la noche y a continuación se pasó a través de un filtro de 2 cm de gel de sílice expandido y se lavó con EtOAc. Se concentró el filtrado y se purificó por cromatografía en columna (50% de EtOAc/hexanos) para dar 56 mg (94%) de la cetona (+)-27 con anillo C,D deseado en forma de sólido incoloro: $[\alpha]^{25}_{\text{D}} +14,7^\circ$ (c 5,2, CHCl_3); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 5,27 (t, $J = 1,4$ Hz, 1H), 2,86 (t, $J = 7,8$ Hz, 2H), 2,81 (m, 1H), 2,40 (ddt, 15 $J = 15,8, 10,6, 1,4$ Hz, 1H), 2,29-2,19 (m, 2H), 2,17-1,90 (m, 4H), 1,90-1,58 (m, 5H), 1,56-1,40 (m, 1H), 1,36 (s, 9H), 1,04 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 0,77 (s, 3H); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 210,72, 157,10, 120,67, 62,92, 58,73, 53,64, 45,37, 40,35, 35,40, 34,24, 32,64, 26,95, 23,86, 23,31, 21,47, 18,79, 17,24; IR (puro, cm^{-1}) 2954, 1713, 1455, 1367, 1284, 1108; HRMS m/z (M^+) calculado 340,2072 para $\text{C}_{19}\text{H}_{32}\text{O}_3\text{S}$, obtenido 340,2073.

20 Ejemplo 13

Análogos de Fórmula IV

25 Se enfrió a -78°C una solución de 108 mg (0,19 mmoles) de óxido de fosfina racémico (anillo A) en 2,0 ml de THF anhidro y se trató con 107 μl (0,16 mmoles, solución 1,5 M en THF) de fenil-litio bajo atmósfera de argón. La mezcla se volvió anaranjada rojiza y se agitó durante 30 min a -78°C . Se añadió gota a gota a la solución una solución de 40 mg (0,12 mmoles) de la cetona (+)-27 con anillo C,D en 1,0 ml de THF anhidro. Se mantuvo la reacción continuando a -78°C hasta que el color anaranjado rojizo palideció a amarillo (aproximadamente 5 horas). Se enfrió la reacción añadiendo 3,0 ml de una mezcla 1:1 de tartrato de sodio y potasio 2 N y una solución 2 N de K_2CO_3 . Se extrajo 30 la mezcla de reacción con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 anhidro, se concentró al vacío y a continuación se purificó por cromatografía en columna (20% de EtOAc/hexanos) para dar 37 mg (45%) del producto acoplado en forma de aceite incoloro.

35 Se disolvió el producto acoplado (37 mg, 0,053 mmoles) en 3,0 ml de THF anhidro y a esta solución se añadieron 0,21 ml (0,21 mmoles) de una solución 1,0 M de TBAF en THF y 29 μl (0,21 mmoles) de trietilamina. La reacción se realizó en la oscuridad durante la noche, a continuación se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 anhidro, se concentró al vacío y a continuación se purificó por cromatografía en gel de sílice (90% de EtOAc/hexanos) para dar 19 mg (76%) de una mezcla de dos diastereómeros en forma de sólido incoloro. Los diastereómeros se separaron por HPLC en fase inversa (columna C-18 de semipreparación, 49% de MeCN/ H_2O , 3,0 ml/min) para dar 6,3 mg (11%) de Fórmula IV-1 (1α , 3β , t_{R} 47,9 min) y 4,1 mg (7%) de Fórmula IV-2 (1β , 3α , t_{R} 43,2 40 min) en forma de aceites incoloros. Fórmula IV-1: $[\alpha]^{25}_{\text{D}} +6,7^\circ$ (c 0,6, EtOH); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 6,37 (d, $J = 11,2$ Hz, 1H), 6,11 (d, $J = 10,4$ Hz, 1H), 5,34 (s, 2H), 5,01 (s, 1H), 4,45 (m, 1H), 4,24 (m, 1H), 3,00-2,75 (m, 3H), 2,60 (d, $J = 12,8$ Hz, 1H), 2,40-1,50 (m, 16H), 1,40 (s, 9H), 1,05 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 0,69 (s, 3H); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 158,85, 147,62, 142,31, 133,09, 124,83, 120,84, 116,91, 111,64, 70,63, 66,86, 58,81, 58,31, 45 50,04, 45,62, 45,14, 42,82, 35,53, 35,28, 32,65, 29,39, 28,74, 23,57, 23,46, 21,59, 18,73, 16,98; UV (EtOH) $\lambda_{\text{máx}}$ 263 nm (ϵ 12.000); IR (puro, cm^{-1}) 3425, 2919, 1284, 1108, 1049; HRMS m/z (M^+) calculado 476,2960 para $\text{C}_{28}\text{H}_{44}\text{O}_4\text{S}$, obtenido 476,2952. Fórmula IV-2: $[\alpha]^{25}_{\text{D}} -8,9^\circ$ (c 0,5, EtOH); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 6,39 (d, $J = 11,2$ Hz, 1H), 6,09 (d, $J = 10,6$ Hz, 1H), 5,32 (s, 2H), 5,01 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 4,45 (m, 1H), 4,22 (m, 1H), 2,94-2,76 (m, 3H), 2,62 (m, 1H), 2,42-1,46 (m, 16H), 1,41 (s, 9H), 1,05 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 0,68 (s, 3H); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) 50 δ 158,84, 147,02, 142,40, 132,88, 124,89, 120,83, 116,91, 113,00, 71,55, 66,74, 58,82, 58,30, 50,06, 45,63, 45,53, 42,73, 35,54, 35,26, 32,65, 29,43, 28,73, 23,56, 23,47, 21,61, 18,72, 16,99; UV (EtOH) $\lambda_{\text{máx}}$ 264 nm (ϵ 13.200); IR (puro, cm^{-1}) 3401, 2919, 1455, 1284, 1108, 1049; HRMS m/z (M^+) calculado 476,2960 para $\text{C}_{23}\text{H}_{44}\text{O}_4\text{S}$, obtenido 476,2955.

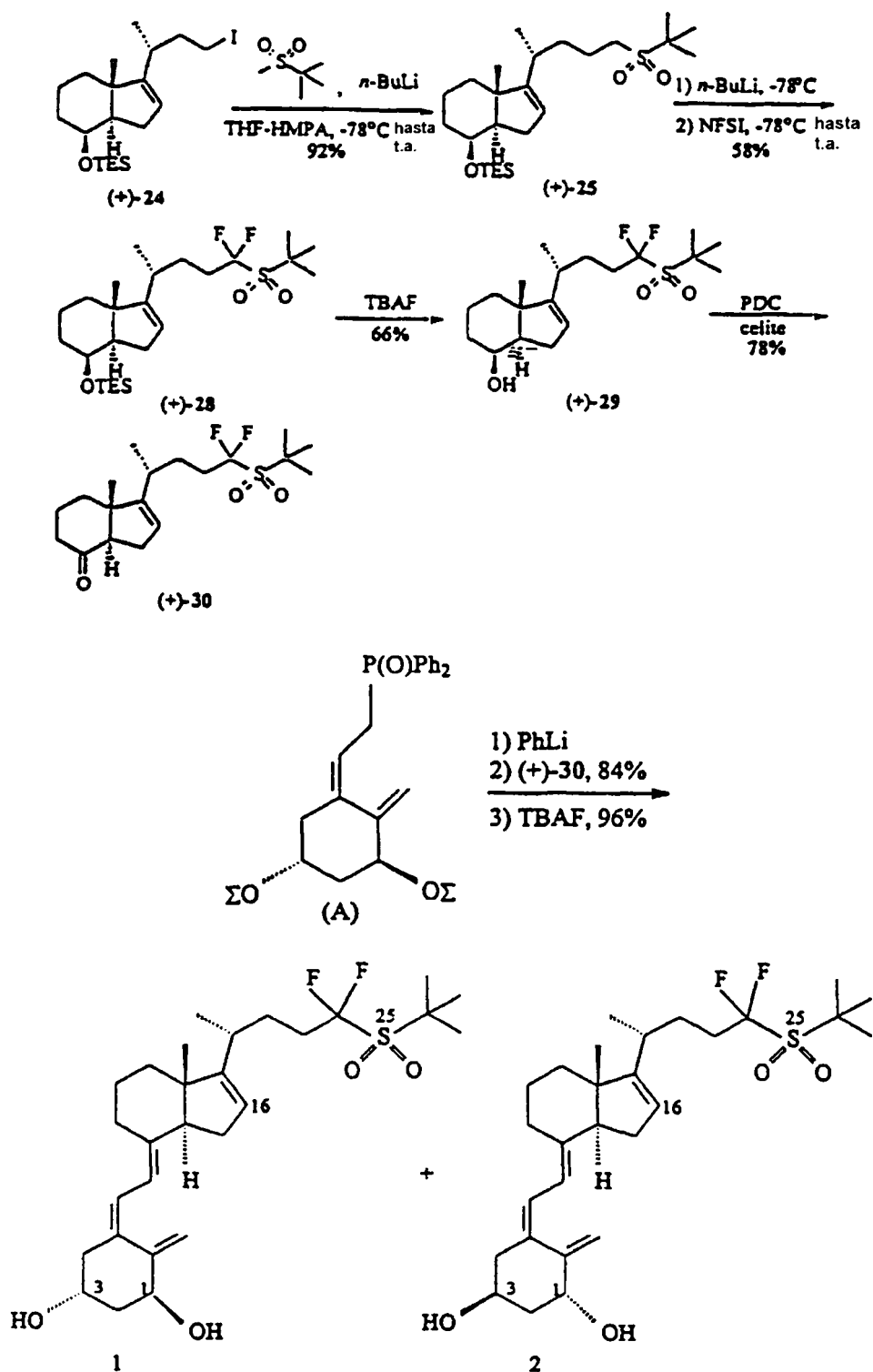
55 La preparación de los materiales de la Fórmula V se representa en el Esquema 4 a continuación:

60

65

Esquema 4

Síntesis de los análogos de calcitriol de Fórmula V

Fórmula V

El Esquema 4 empieza con el mismo derivado 24 del yoduro y el compuesto intermedio 25 siguiente representados en el Esquema 3. La preparación de varios compuestos intermedios 28, 29 y 30 y de la Fórmula V se describe en los Ejemplos 14 a 17 a continuación.

ES 2 274 785 T3

Ejemplo 14

Sulfona (+)-28 con anillo C,D difluorado

5 A una solución de la sulfona (+)-25 con anillo C,D protegido con TES (56 mg, 0,12 mmoles) en THF (3,0 ml) se añadió 0,18 ml (0,29 mmoles) de una solución 1,6 M de *n*-BuLi en hexano a -78°C. Después de agitar durante 30 minutos, se añadió lentamente a la mezcla de reacción una solución preenfriada (-78°C) de NFSI (N-fluorobencen-sulfonimida, 77 mg, 0,24 mmoles) en 1,0 ml de THF y a continuación se calentó a temperatura ambiente. Se enfrió con agua la reacción y se extrajo con EtOAc. Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron
10 y se concentraron al vacío. La purificación por cromatografía en columna (EtOAc al 20%/hexanos) dio una mezcla de sulfonas mono y di-fluoradas.

La mezcla (58 mg) se disolvió en THF (3,0 ml) y se enfrió la solución a -78°C. A la solución se añadió 0,18 ml de *n*-BuLi (solución 1,6 M en hexano, 0,29 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a -78°C. Se
15 añadió a continuación lentamente por cánula una solución preenfriada (-78°C) de NFSI (96 mg, 0,30 mmoles) en 1,0 ml de THF. Se calentó la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente, se enfrió con agua, se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera y se concentró. La purificación por cromatografía en columna (EtOAc al 20%/hexanos) dio 35 mg (58%) de la sulfona (+)-28 con anillo C,D difluorada deseada en forma de un aceite incoloro: $[\alpha]^{25}_D +16,7^\circ$ (c 3,5, CHCl₃); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 5,30 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 4,11 (t, *J* = 2,0 Hz, 1H), 2,45-2,02 (m, 4H), 1,94-1,58 (m, 9H), 1,56-1,20 (m, 10H), 1,02 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 1,00 (s, 3H), 0,95 (t, *J* = 8,0 Hz, 9H), 0,56 (q, *J* = 7,9 Hz, 6H); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 158,80, 129,63, (t, *J* = 287,9 Hz), 120,94, 69,08, 63,30, 55,28, 46,81, 35,92, 35,10, 31,65, 30,99, 29,02 (t, *J* = 19,3 Hz), 27,00, 24,36, 22,49, 18,91, 18,25, 7,17, 5,11; RMN ¹⁹F (376 MHz, CDCl₃ como interno) δ -97,76 (t, *J* = 16,9 Hz); IR (puro, cm⁻¹) 2955, 2933, 2876, 1458, 1324, 1136, 1082, 1029; HRMS *m/z* (M⁺) calculado 492,2905 para C₂₅H₄₆F₂O₃SSi, obtenido 492,2907.
20
25

Ejemplo 15

Alcohol (+)-29 con anillo C,D difluorado desprotegido

30 Una solución de éter silfílico (+)-28 (89 mg, 0,18 mmoles) en THF (2,0 ml) y 0,45 ml de solución 1,0 M de TBAF en THF se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se enfrió con agua la mezcla de reacción y se extrajo con EtOAc. Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron, se concentraron al vacío y a continuación se purificaron por cromatografía (20% de EtOAc /hexanos) para dar 45 mg (66%) del alcohol deseado en forma de aceite incoloro: $[\alpha]^{25}_D +3,4^\circ$ (c 3,8, CHCl₃); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 5,34 (t, *J* = 1,4 Hz, 1H), 4,16
35 (s, 1H), 2,34-1,36 (m, 23H), 1,03 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 1,02 (s, 3H); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 158,62, 129,52 (t, *J* = 287,7 Hz), 121,04, 69,19, 63,29, 54,57, 46,47, 35,57, 33,96, 31,63, 30,42, 28,96 (t, *J* = 19,8 Hz), 26,93, 24,32, 22,37, 18,50, 17,96; RMN ¹⁹F (376 MHz, CDCl₃, CFCl₃ como interno) δ -97,83 (m); IR (puro, cm⁻¹) 3568, 2930, 2870, 1458, 1320, 1134; HRMS *m/z* (M⁺) calculado 378,2040 para C₁₉H₃₂F₂O₃S, obtenido 378,2047.

Ejemplo 16

Cetona (+)-30 con anillo C,D

Se cargó un matraz de 5 ml secado a la llama con 40 mg (0,11 mmoles) de alcohol (+)-29, 3,0 ml de THF anhidro,
45 100 mg de celite sacado en la estufa y 100 mg (0,27 mmoles) de PDC. La mezcla de reacción resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente, y a continuación se pasó a través de una almohadilla de 2 cm de gel de sílice expandido y se lavó con EtOAc. Se concentró el filtrado y se purificó por cromatografía en columna (20% de EtOAc/hexanos) para dar 31 mg (78%) de la cetona (+)-30 con anillo C,D deseada en forma de aceite incoloro: $[\alpha]^{25}_D +12,9^\circ$ (c 3,4, CHCl₃); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 5,33 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 2,83 (dd, *J* = 10,4, 6,4 Hz, 1H), 2,45
50 (dd, *J* = 15,6, 10,8 Hz, 1H), 2,36-1,56 (m, 12H), 1,50 (s, 9H), 1,09 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 0,80 (s, 3H); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 210,87, 156,51, 129,38 (t, *J* = 287,8 Hz), 121,68, 63,36, 63,23, 53,83, 40,63, 34,50, 32,64, 28,85 (t, *J* = 19,6 Hz), 27,31, 26,90, 24,31, 24,14, 21,70, 17,47; RMN ¹⁹F (376 MHz, CDCl₃, CFCl₃ como interno) δ -97,79 (m); IR (puro, cm⁻¹) 2939, 2873, 1718, 1458, 1377, 1320, 1130; HRMS *m/z* (M⁺) calculado 376,1884 para C₁₉H₃₀F₂O₃S, obtenido 376,1889.
55

Ejemplo 17

Análogos de Fórmula V

60 Se disolvió óxido de fosfina racémico (anillo A, 89 mg, 0,15 mmoles) en 2,0 ml de THF anhidro y se enfrió a -78°C bajo atmósfera de argón. A esta solución se añadieron gota a gota 100 μ l (0,16 mmoles) de fenil-litio (solución 1,5 M en THF). La mezcla se volvió anaranjada rojiza oscura y persistió. Después de agitar a -78°C durante 30 min, se añadió gota a gota por cánula una solución preenfriada (-78°C) de cetona (+)-30 con anillo C,D (30 mg, 0,080 mmoles) disuelta en 1,0 ml de THF anhidro. Se mantuvo la reacción continuando hasta que el color anaranjado rojizo palideció
65 a amarillo (aproximadamente 4 horas). Se enfrió la reacción añadiendo 3,0 ml de una mezcla 1:1 de tartrato de sodio y potasio 2 N y una solución 2 N de K₂CO₃. Se dejó calentar la mezcla de reacción a temperatura ambiente, se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró, se concentró al vacío y a continuación se

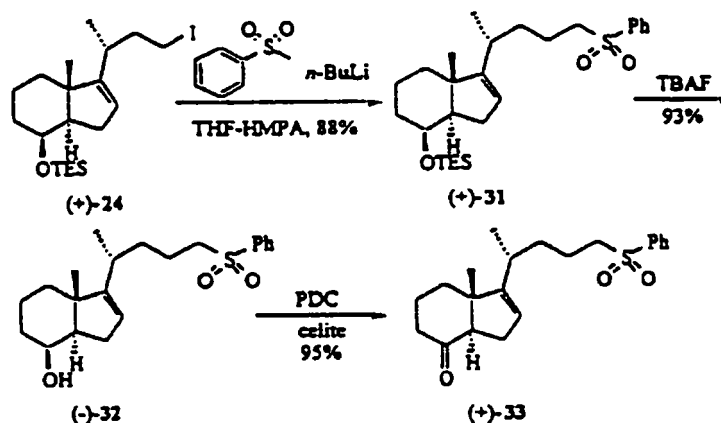
purificó por cromatografía en columna (10% de EtOAc/ hexanos) para dar 50 mg (84%) del producto acoplado en forma de aceite incoloro.

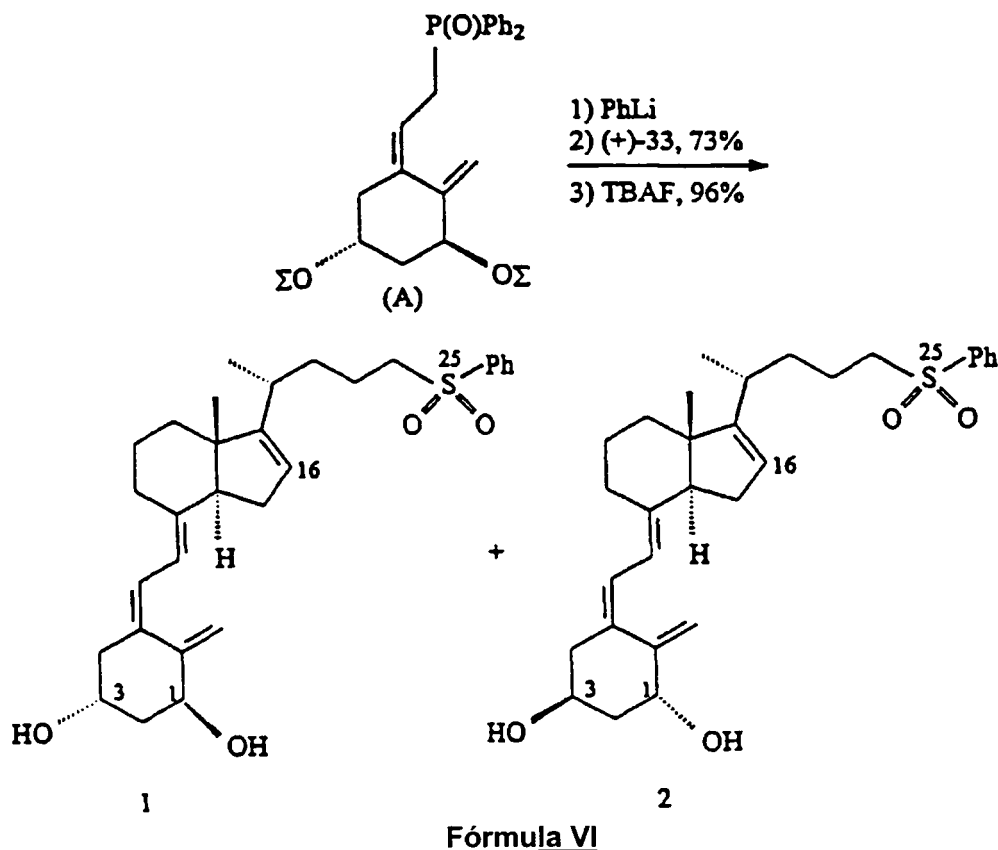
Se disolvió el producto acoplado (50 mg, 0,067 mmoles) en 3,0 ml de THF anhidro con 37 μ l de Et₃N y a esta solución se añadieron 0,27 ml (0,27 mmoles) de TBAF (solución 1,0 M en THF) a temperatura ambiente. La reacción se realizó en la oscuridad durante la noche, a continuación se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro, se concentró al vacío y a continuación se purificó por cromatografía en gel de sílice (90% de EtOAc /hexanos) para dar 33 mg (96%) de una mezcla de dos diastereómeros en forma de sólido incoloro. Los diastereómeros se separaron por HPLC en fase inversa (columna C-18 de semipreparación, 52% de MeCN/H₂O, 3,0 ml/min) para dar 16,6 mg (41%) de Fórmula V-1 (1 α , 3 β , t_R 145,3 min) en forma de sólido espumoso y 7,0 mg (17%) de Fórmula V-2 (1 β , 3 α , t_R 129,2 min) en forma de aceite incoloro. Fórmula V-1: $[\alpha]^{25}_D +0,1^\circ$ (c 1,7, CHCl₃); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 6,36 (d, *J* = 11,2 Hz, 1H), 6,10 (d, *J* = 11,2 Hz, 1H), 5,40-5,30 (m, 2H), 5,00 (s, 1H), 4,43 (dd, *J* = 8,0, 4,4 Hz, 1H), 4,23 (m, 1H), 2,81 (dd, *J* = 12,0, 4,0 Hz, 1H), 2,59 (dd, *J* = 13,2, 2,8 Hz, 1H), 2,43-2,13 (m, 5H), 2,09-1,96 (m, 2H), 1,95-1,63 (m, 9H), 1,51 (s, 9H), 1,07 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 0,68 (s, 3H); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 158,19, 147,86, 142,36, 133,43, 129,60 (t, *J* = 287,7 Hz), 124,99, 121,67, 117,21, 111,88, 70,82, 67,07, 63,34, 58,52, 50,18, 45,35, 43,02, 35,42, 32,58, 29,65, 28,94, 28,70 (t, *J* = 19,6 Hz), 26,81, 24,36, 23,77, 21,79, 17,05; RMN ¹⁹F (376 MHz, CDCl₃, CFCl₃ como interno) δ -97,86 (m); UV (EtOH) λ_{max} 263 nm (ϵ 16.100); IR (puro, cm⁻¹) 3601, 2931, 2837, 1455, 1314, 1126, 1043; HRMS *m/z* (M⁺) calculado 512,2772 para C₂₈H₄₂F₂O₄S, obtenido 512,2781. Fórmula V-2: $[\alpha]^{25}_D -24,1^\circ$ (c 0,7, CHCl₃); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 6,39 (d, *J* = 11,2 Hz, 1H), 6,10 (d, *J* = 11,2 Hz, 1H), 5,35 (t, *J* = 1,2 Hz, 1H), 5,32 (s, 1H), 5,01 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 4,44 (dd, *J* = 6,0, 4,0 Hz, 1H), 4,22 (m, 1H), 2,82 (dd, *J* = 11,8, 4,2 Hz, 1H), 2,62 (dd, *J* = 13,2, 4,0 Hz, 1H), 2,42-2,12 (m, 5H), 2,10-1,96 (m, 2H), 1,95-1,55 (m, 9H), 1,52 (s, 9H), 1,07 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 0,68 (s, 3H); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 158,20, 147,22, 142,49, 133,18, 129,62 (t, *J* = 288,0 Hz), 125,09, 121,66, 117,20, 113,29, 71,80, 66,96, 63,35, 58,53, 50,20, 45,78, 42,94, 35,40, 32,58, 29,70, 28,94, 28,69 (t, *J* = 19,1 Hz), 26,82, 24,38, 23,77, 21,81, 17,07; RMN ¹⁹F (376 MHz, CDCl₃, CFCl₃ como interno) δ -97,88 (m); UV (EtOH) λ_{max} 263 nm (ϵ 15.000); IR (puro, cm⁻¹) 3683, 3601, 2931, 1314, 1132, 1043; HRMS *m/z* (M⁺) calculado 512,2772 para C₂₃H₄₂F₂O₄S, obtenido 512,2776.

La preparación de los materiales de la Fórmula VI se representa en el Esquema 5 a continuación:

Esquema 5

Síntesis de los análogos de calcitriol de Fórmula VI





El Esquema 5 empieza con el mismo derivado 24 del yoduro representado en los Esquemas 3 y 4. La preparación de varios compuestos intermedios 31, 32 y 33 y del compuesto de Fórmula VI se describe en los Ejemplos 18 a 21 a continuación.

Ejemplo 18

Sulfona (+)-31 con anillo C,D 16-eno-25-fenil protegido por TES

Una solución de metil fenil sulfona (147 mg, 0,95 mmoles) y THF (3,0 ml) se enfrió a -78°C y a continuación se añadieron gota a gota 0,60 ml (0,96 mmoles, solución 1,6 M en hexano) de n-BuLi a la solución. Después de 15 minutos, se añadieron 0,2 ml de HMPA y la solución se agitó durante otros 15 minutos. Se añadió lentamente por cánula una solución preenfriada (-78°C) de yoduro 24 (85 mg, 0,19 mmoles) en 1,0 ml de THF. La mezcla de reacción se calentó a continuación a temperatura ambiente. Se enfrió con agua la reacción, se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 anhidro, se concentró al vacío y a continuación se purificó por cromatografía en columna (20% de EtOAc/hexanos) para dar 79 mg (88%) de la sulfona (+)-31 deseada en forma de un aceite incoloro: $[\alpha]_D^{25} +14,7^{\circ}$ (c 7,8, CHCl_3); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,92-7,84 (m, 2H), 7,63 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,54 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 5,15 (t, $J = 1,2$ Hz, 1H), 4,08 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 3,04 (m, 2H), 2,15 (t, $J = 13,0$ Hz, 1H), 2,01-1,76 (m, 3H), 1,73-1,22 (m, 10H), 0,95 (t, $J = 8,0$ Hz, 9H), 0,92 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 0,87 (s, 3H), 0,55 (q, $J = 8,0$ Hz, 6H); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 159,31, 139,19, 133,71, 129,32, 128,25, 120,35, 69,03, 56,58, 55,15, 46,72, 35,82, 35,06, 35,02, 31,52, 30,82, 22,50, 21,25, 18,86, 18,16, 7,14, 5,07; IR (puro, cm^{-1}) 2953, 2874, 1447, 1319, 1306, 1148, 1082, 1028; HRMS m/z (M^+) calculado 476,2780 para $\text{C}_{27}\text{H}_{44}\text{O}_3\text{SSi}$, obtenido 476,2787.

Ejemplo 19

Sulfona (+)-32 con anillo C,D 25-fenil desprotegido

Una solución de éter silfílico (+)-31 (78 mg, 0,16 mmoles) en THF (2,0 ml) y 0,41 ml de solución 1,0 M de TBAF en THF se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se enfrió con agua la mezcla de reacción y se extrajo con EtOAc. Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron, se concentraron al vacío y a continuación se purificaron por cromatografía (20% de EtOAc/hexanos) para dar 55 mg (93%) del alcohol (+)-32 deseado en forma de aceite incoloro: $[\alpha]_D^{25} -0,8^{\circ}$ (c 5,8, CHCl_3); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,92-7,84 (m, 2H), 7,63 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,58-7,50 (m, 2H), 5,20 (t, $J = 1,4$ Hz, 1H), 4,13 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 3,04 (m, 2H), 2,18 (t, $J = 13,2$ Hz, 1H), 2,02-1,18 (m, 13H), 0,93 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 0,92 (s, 3H); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 159,20, 139,21, 133,78, 129,37, 128,20, 120,51, 69,12, 56,54, 54,49, 46,43, 35,52, 35,04, 33,98, 31,60, 30,32, 22,34, 21,20, 18,49, 17,89; IR (puro, cm^{-1}) 3535, 2926, 2864, 1447, 1305, 1147, 1086; HRMS m/z (M^+) calculado 362,1916 para $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{O}_3\text{SSi}$, obtenido 362,1913.

ES 2 274 785 T3

Ejemplo 20

Cetona (+)-33 con anillo C,D

- 5 A una solución del alcohol (+)-32 con anillo C,D (55 mg, 0,15 mmoles) en CH_2Cl_2 (3,0 ml) se añadieron 114 mg de celite secado a la estufa y dicromato de piridinio (PDC, 114 mg, 0,30 mmoles) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla de reacción durante la noche y a continuación se pasó a través de un almohadilla de 2 cm de gel de sílice expandido y se lavó con EtOAc. Se concentró el filtrado y se purificó por cromatografía en columna (50% de EtOAc/hexanos) para dar 52 mg (95%) de la cetona (+)-33 con anillo C,D deseada en forma de sólido incoloro: $[\alpha]^{25}_{\text{D}} +11,2^\circ$ (c 5,1, CHCl_3); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,88-7,82 (m, 2H), 7,63 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,53 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 5,18 (t, $J = 1,4$ Hz, 1H), 3,03 (t, $J = 7,8$ Hz, 2H), 2,77 (dd, $J = 10,8, 6,4$ Hz, 1H), 2,38-2,20 (m, 3H), 2,12-1,36 (m, 10H), 0,98 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 0,67 (s, 3H); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 210,93, 157,03, 139,13, 133,83, 129,38, 128,13, 120,91, 63,10, 56,37, 53,80, 40,58, 34,87, 34,40, 32,58, 27,14, 24,07, 21,80, 21,05, 17,32; IR (puro, cm^{-1}) 2943, 2861, 1708, 1443, 1302, 1143, 1085; HRMS m/z (M^+) calculado 360,1759 para $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{O}_3\text{S}$, obtenido 360,1758.

Ejemplo 21

Análogos de Fórmula VI

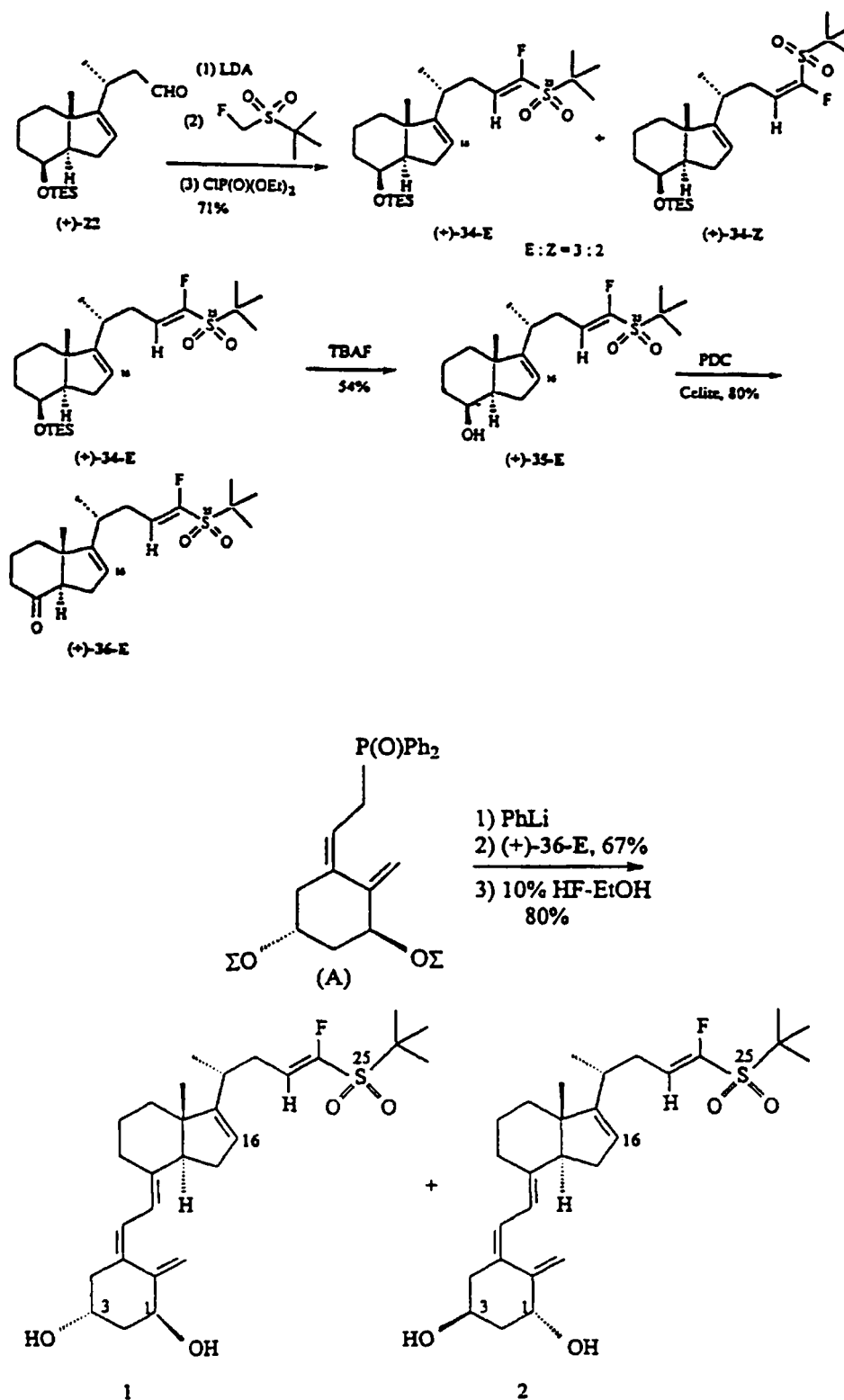
- 20 Una solución de 89 mg (0,15 mmoles) de óxido de fosfina racémico (anillo A) en 2,0 ml de THF anhidro se enfrió a -78°C y se trató con 100 μl (0,15 mmoles, solución 1,5 M en THF) de fenil-litio bajo atmósfera de argón. La mezcla se volvió anaranjada rojiza y se agitó durante 30 min a -78°C . A la solución se añadió gota a gota una solución de 52 mg (0,14 mmoles) de la cetona (+)-33 con anillo C,D en 1,0 ml de THF anhidro. Se continuó la reacción hasta que el color anaranjado rojizo palideció a amarillo (aproximadamente 4 horas). Se enfrió la reacción añadiendo 3,0 ml de una mezcla 1:1 de tartrato de sodio y potasio 2 N y una solución 2 N de K_2CO_3 . Se extrajo la mezcla de reacción con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 anhidro, se concentró al vacío y a continuación se purificó por cromatografía en columna (20% de EtOAc/hexanos) para dar 76 mg (73%) del producto acoplado en forma de aceite incoloro.

- 30 Se disolvió el producto acoplado (76 mg, 0,10 mmoles) en 3,0 ml de THF anhidro, y a esta solución se añadieron (0,41 ml, 0,41 mmoles, solución 1,0 M en THF) de TBAF y 59 μl de Et_3N . La reacción se realizó en la oscuridad durante la noche, a continuación se enfrió con agua, se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 anhidro, se concentró al vacío y a continuación se purificó por cromatografía en gel de sílice (90% de EtOAc/hexanos) para dar 52 mg (96%) de una mezcla de dos diastereómeros en forma de sólido incoloro. Los diastereómeros se separaron por HPLC en fase inversa (columna C-18 de semipreparación, 50% de MeCN/ H_2O , 3,0 ml/min) para dar 19,1 mg (28%) de Fórmula VI-1 (1α , 3β , t_{R} 59,3 min) y 12,7 mg (18%) de Fórmula VI-2 (1β , 3α , t_{R} 53,6 min) en forma de aceites incoloros. Fórmula V-1: $[\alpha]^{25}_{\text{D}} -1,6^\circ$ (c 1,9, CHCl_3); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,94-7,86 (m, 2H), 7,65 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,60-7,52 (m, 2H), 6,35 (d, $J = 11,2$ Hz, 1H), 6,08 (d, $J = 11,2$ Hz, 1H), 5,35 (d, $J = 1,6$ Hz, 2H), 5,01 (s, 1H), 4,44 (dd, $J = 8,0, 4,0$ Hz, 1H), 4,23 (m, 1H), 3,05 (t, $J = 8,0$ Hz, 2H), 2,79 (dd, $J = 12,4, 4,4$ Hz, 1H), 2,59 (dd, $J = 13,2, 2,8$ Hz, 1H), 2,40-2,26 (m, 2H), 2,20-2,00 (m, 3H), 2,00-1,84 (m, 2H), 1,84-1,20 (m, 9H), 0,98 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 0,58 (s, 3H); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 158,80, 147,93, 142,36, 139,30, 133,81, 133,43, 129,41, 128,26, 124,98, 121,14, 117,16, 111,71, 70,76, 67,07, 58,47, 56,57, 50,16, 45,31, 43,08, 35,41, 34,98, 32,66, 29,55, 28,92, 23,74, 21,79, 21,02, 17,08; UV (EtOH) λ_{max} 264 nm (ϵ 12.400); IR (puro, cm^{-1}) 3613, 2919, 2837, 1443, 1302, 1143, 1043; HRMS m/z (M^+) calculado 496,2647 para $\text{C}_{30}\text{H}_{40}\text{O}_4\text{S}$, obtenido 496,2635. Fórmula VI-2: $[\alpha]^{25}_{\text{D}} -22,8^\circ$ (c 1,3, CHCl_3); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,94-7,86 (m, 2H), 7,65 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,60-7,52 (m, 2H), 6,38 (d, $J = 11,2$ Hz, 1H), 6,07 (d, $J = 11,2$ Hz, 1H), 5,33 (s, 1H), 5,23 (d, $J = 1,2$ Hz, 2H), 5,01 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 4,46 (dd, $J = 5,6, 4,0$ Hz, 1H), 4,22 (m, 1H), 3,05 (t, $J = 8,0$ Hz, 2H), 2,80 (dd, $J = 11,6, 4,0$ Hz, 1H), 2,62 (dd, $J = 13,0, 3,8$ Hz, 1H), 2,36-2,24 (m, 2H), 2,20-1,86 (m, 5H), 1,84-1,20 (m, 9H), 0,98 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 0,58 (s, 3H); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 158,83, 147,30, 142,48, 139,34, 133,81, 133,19, 129,42, 128,26, 125,07, 121,13, 117,15, 113,11, 71,75, 66,92, 58,48, 56,59, 50,18, 45,72, 42,99, 35,40, 35,00, 32,67, 29,59, 28,91, 23,72, 21,79, 21,01, 17,11; UV (EtOH) λ_{max} 264 nm (ϵ 16.400); IR (puro, cm^{-1}) 3601, 2919, 2849, 1443, 1302, 1143, 1085, 1043; HRMS m/z (M^+) calculado 496,2647 para $\text{C}_{30}\text{H}_{40}\text{O}_4\text{S}$, obtenido 496,2650.

La preparación de los materiales de la Fórmula VII se representa en el Esquema 6 a continuación:

Esquema 6

Síntesis de los análogos de calcitriol de Fórmula VII

**Fórmula VII**

El Esquema 6 empieza con el mismo derivado 22 del aldehído protegido representado en el Esquema 3 anterior. La preparación de varios compuestos intermedios 34-E, 34-Z, 35-E y 36-E y los compuestos de Fórmula VII se describe en los Ejemplos 22 a 25 a continuación.

ES 2 274 785 T3

Ejemplo 22

Sulfona (+)-34-E con anillo C,D protegido por TES

Una solución de 5,0 ml de THF y 0,53 ml de n-BuLi (solución 1,5 M en THF, 0,80 mmoles) se enfrió a -78°C, y a continuación se añadieron gota a gota a la solución 0,11 ml (0,80 mmoles) de diisopropilamina. Después de 15 minutos, se añadió por cánula metil terc-butil sulfona monofluorada (58,4 mg, 0,38 mmoles) y la mezcla de reacción resultante se agitó durante otros 15 minutos. Se añadió clorofosfato de dietilo (52 µl, 0,36 mmoles) y se agitó la reacción a -78°C durante una hora. Se añadió lentamente por cánula una solución preenfriada (-78°C) de aldehído 22 protegido por TES (75,0 mg, 0,22 mmoles) en 1,0 ml de THF. La mezcla de reacción se calentó a continuación a temperatura ambiente. Se enfrió con agua la reacción, se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro, se concentró al vacío y a continuación se separó la mezcla (75 mg, 71%) por cromatografía en columna (2% de Et₂O/hexanos) para dar 45 mg del isómero E deseado y 30 mg del isómero Z en forma de aceite incoloro. (+)-34-E: $[\alpha]^{25}_D +28,2^\circ$ (c 2,8, CHCl₃); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 6,05 (d, J = 32,8, 7,6 Hz, 1H), 5,31 (t, J = 1,6 Hz, 1H), 4,11 (t, J = 2,4 Hz, 1H), 2,54-2,18 (m, 4H), 1,98-1,20 (m, 17H), 1,06 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,00 (s, 3H), 0,94 (t, J = 8,0 Hz, 9H), 0,56 (q, J = 8,0 Hz, 6H); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 158,62, 151,81 (d, J = 294,8 Hz), 122,33 (d, J = 6,4 Hz), 121,38, 69,02, 59,73, 55,19, 46,95, 35,98, 35,01, 31,41, 31,33, 30,96, 23,47, 22,16, 19,05, 18,22, 7,15, 5,10; RMN ¹⁹F (376 MHz, CDCl₃ como interno) δ -119,77 (d, J = 33,5 Hz); IR (puro, cm⁻¹) 2954, 2931, 2860, 1666, 1455, 1320, 1132, 1026; pendiente de HRMS m/z (M⁺).

Ejemplo 23

Alcohol (+)-35 con anillo C,D 25 desprotegido

Una solución de éter silílico (+)-34-E (73,5 mg, 0,16 mmoles) en TBAF (0,39 ml, solución 1,0 M en THF, 0,39 mmoles) en 2,0 ml de THF se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente. Se enfrió con agua la mezcla de reacción y se extrajo con EtOAc. Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron, se concentraron al vacío y a continuación se purificaron por cromatografía en columna (50% de EtOAc/hexanos) para dar 30 mg (54%) del alcohol deseado en forma de aceite incoloro: $[\alpha]^{25}_D +6,8^\circ$ (c 1,9, CHCl₃); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 6,05 (dt, J = 33,2, 7,8 Hz, 1H), 5,36 (t, J = 1,6 Hz, 1H), 4,17 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 2,55-2,20 (m, 4H), 2,06-1,30 (m, 17H), 1,06 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,03 (s, 3H); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 158,45, 151,92 (d, J = 295,2 Hz), 122,07 (d, J = 6,3 Hz), 121,51, 69,14, 59,72, 54,52, 46,63, 35,64, 34,03, 31,34, 31,32, 30,45, 23,48, 22,14, 18,64, 17,93; RMN ¹⁹F (376 MHz, CDCl₃, CFCl₃ como interno) δ -119,62 (d, J = 33,5 Hz); IR (puro, cm⁻¹) 3542, 2919, 2872, 1666, 1455, 1137, 1114; pendiente de HRMS m/z (M⁺).

Ejemplo 24

Cetona (+)-36 con anillo C,D

Se cargó un matraz de 5 ml secado a la llama con 30,0 mg (0,084 mmoles) de alcohol (+)-35-E con anillo C,D, 3,0 ml de CH₂Cl₂ anhidro, 70 mg de celite sacado en la estufa y 63 mg (0,17 mmoles) de PDC. La mezcla de reacción resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente, y a continuación se pasó a través de una almohadilla de 2 cm de gel de sílice expandido y se lavó con EtOAc. Se concentró el filtrado y se purificó por cromatografía en columna (50% de EtOAc/hexanos) para dar 24,01 mg (78%) de la cetona (+)-36-E con anillo C,D deseada en forma de aceite incoloro: $[\alpha]^{25}_D +26,0^\circ$ (c 2,4, CHCl₃); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 6,03 (dt, J = 32,8, 7,6 Hz, 1H), 5,35 (t, J = 1,2 Hz, 1H), 2,85 (dd, J = 10,8, 6,6 Hz, 1H), 2,60-2,20 (m, 6H), 2,18-1,60 (m, 5H), 1,38 (s, 9H), 1,13 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 0,80 (s, 3H); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 210,70, 156,35, 152,31 (d, J = 295,7 Hz), 121,95, 121,38 (d, J = 6,4 Hz), 63,15, 59,74, 53,90, 40,60, 34,56, 32,24, 31,25, 27,34, 24,12, 23,47, 21,62, 17,54; RMN ¹⁹F (376 MHz, CDCl₃, CFCl₃ como interno) δ -119,06 (d, J = 33,1 Hz); IR (puro, cm⁻¹) 2943, 1713, 1666, 1455, 1314, 1120, 1038; pendiente de HRMS m/z (M⁺).

Ejemplo 25

Análogos de Fórmula VII

Óxido de fosfina racémico (anillo A, 48,9 mg, 0,084 mmoles) se disolvió en 2,0 ml de THF anhidro y se enfrió a -78°C bajo atmósfera de argón. A esta solución se añadieron gota a gota 65 µl (0,08 mmoles) de fenil-litio (solución 1,2 M en THF). La mezcla se volvió anaranjada rojiza oscura y persistió. Después de agitar a -78°C durante 30 minutos, una solución preenfriada (-78°C) de la cetona (+)-36-E con anillo C,D (24,2 mg, 0,068 mmoles) disuelta en 1,0 ml de THF anhidro se añadió gota a gota mediante cánula. Se continuó la reacción hasta que el color anaranjado rojizo palideció a amarillo (aproximadamente 4 horas). Se enfrió la reacción añadiendo 3,0 ml de una mezcla 1:1 de tartrato de sodio y potasio 2 N y una solución 2 N de K₂CO₃. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente, se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro, se concentró al vacío y a continuación se purificó por cromatografía en columna (8% de EtOAc/hexanos) para dar 33 mg (67%) del producto acoplado en forma de aceite incoloro.

Se disolvió el producto acoplado (31 mg, 0,043 mmoles) en 2,0 ml de etanol anhidro, y a continuación se añadieron 0,34 ml de HF (solución al 49% en agua) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La

ES 2 274 785 T3

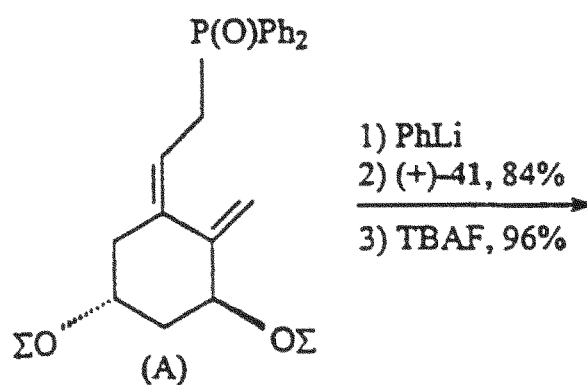
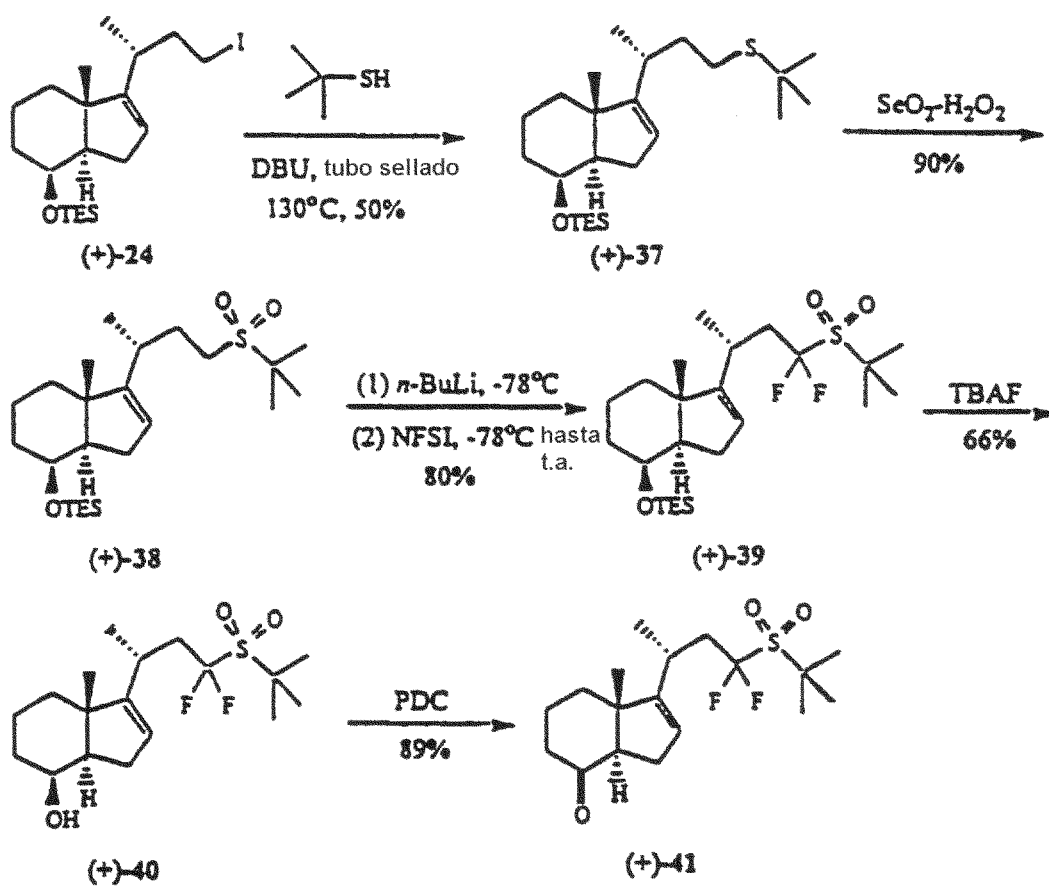
reacción se enfrió con solución diluida de NaHCO_3 , se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 anhidro, se concentró al vacío y a continuación se purificó por cromatografía en columna (80% de EtOAc /hexanos) para dar 17,0 mg (80%) de una mezcla de dos diastereómeros en forma de aceite incoloro. Los diastereómeros se separaron por HPLC en fase inversa (columna C-18 de semipreparación, 52% de MeCN/ H_2O , 3,0 ml/min) para dar 5,7 mg (17%) de Fórmula VII-1 (1α , 3β , t_R 77,3 min) en forma de sólido espumosa y 4,2 mg (12%) de Fórmula VII-2 (1β , 3α , t_R 70,4 min) en forma de aceite incoloro. Fórmula VII-1: $[\alpha]_D^{25} +3,2^\circ$ (c 0,57, CHCl_3); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 6,36 (dt, $J = 11,2$, 1H), 6,10 (d, $J = 10,8$ Hz, 1H), 6,05 (dt, $J = 33,2$, 7,6 Hz, 1H), 5,37 (s, 1H), 5,34 (t, $J = 1,6$ Hz, 1H), 5,00 (s, 1H), 4,44 (dd, $J = 7,8$, 4,2 Hz, 1H), 4,24 (m, 1H), 2,82 (dd, $J = 12,2$, 4,6 Hz, 1H), 2,60 (d, $J = 13,6$ Hz, 1H), 2,54-1,18 (m, 23H), 1,10 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H), 0,69 (s, 3H); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 158,03, 152,01 (d, $J = 295,3$ Hz), 147,86, 142,11, 133,56, 124,97, 122,12, 121,88 (d, $J = 6,3$ Hz), 117,36, 111,90, 70,89, 67,07, 59,73, 58,51, 50,20, 45,37, 43,08, 35,46, 32,30, 31,26, 29,66, 28,90, 23,72, 23,50, 21,52, 17,21; RMN ^{19}F (376 MHz, CDCl_3 , CFCl_3 como interno) δ -119,50 (d, $J = 33,1$ Hz); UV (EtOH) $\lambda_{\text{máx}}$ 263 nm (ϵ 14.700); IR (CHCl_3 , cm^{-1}) 3707, 3601, 2919, 1654, 1455, 1314, 1220, 1038; pendiente de HRMS m/z (M^+). Fórmula VII-2: $[\alpha]_D^{25} -16,7^\circ$ (c 0,42, CHCl_3); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 6,38 (dt, $J = 11,6$, 1H), 6,09 (d, $J = 10,4$ Hz, 1H), 6,05 (dt, $J = 33,6$, 7,6 Hz, 1H), 5,37 (s, 1H), 5,33 (s, 1H), 5,01 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 4,46 (m, 1H), 4,22 (m, 1H), 2,82 (dd, $J = 12,0$, 4,4 Hz, 1H), 2,62 (dd, $J = 13,2$, 3,6 Hz, 1H), 2,56-1,20 (m, 23H), 1,10 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 0,69 (s, 3H); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 158,03, 152,01 (d, $J = 295,7$ Hz), 147,34, 142,20, 133,38, 125,02, 122,12, 121,89 (d, $J = 5,9$ Hz), 117,38, 113,03, 71,65, 67,00, 59,73, 58,51, 50,22, 45,71, 43,01, 35,45, 32,32, 31,27, 29,70, 28,89, 23,71, 23,51, 21,54, 17,23; ^{19}F RMN (376 MHz, CDCl_3 , CFCl_3 como interno) δ -119,51 (d, $J = 32,0$ Hz); UV (EtOH) $\lambda_{\text{máx}}$ 263 nm (ϵ 14.900); IR (CHCl_3 , cm^{-1}) 3601, 2919, 2849, 1655, 1455 1314, 1214, 1038; pendiente de HRMS m/z (M^+).

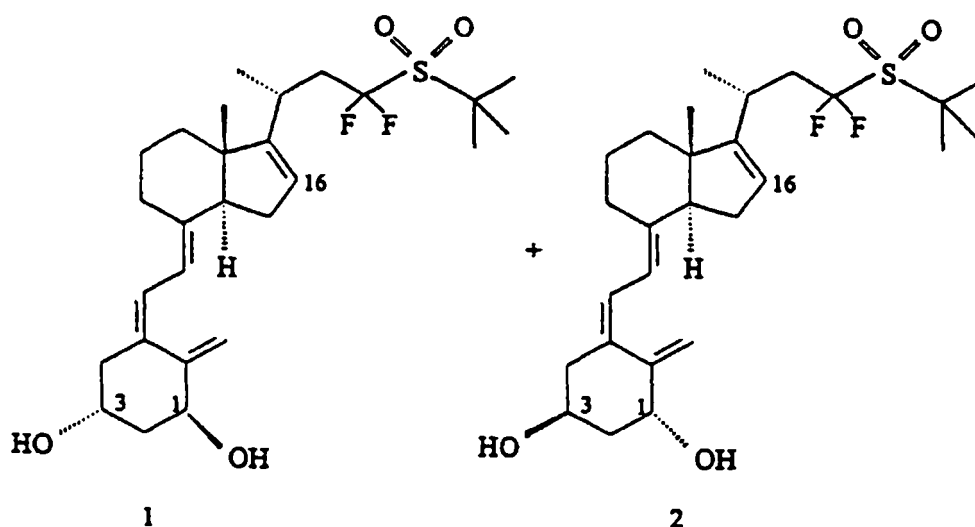
La preparación de los materiales de la Fórmula VIII se representa en el Esquema 7 a continuación:

(Esquema pasa a página siguiente)

Esquema 7

Síntesis de los análogos de calcitriol de Fórmula VIII



**Fórmula VIII**

El Esquema 7 empieza con el mismo derivado 24 del yoduro representado en los Esquemas 3, 4 y 5. La preparación de varios compuestos intermedios 37, 38, 39, 40 y 41 y los compuestos de Fórmula VIII se describe en los Ejemplos 26 a 29 a continuación.

Ejemplo 26*Sulfona (+)-39 con anillo C,D difluorado*

A una solución de la sulfona (+)-38 con anillo C,D protegida con TES (64 mg, 0,15 mmoles) en THF (3,0 ml) se añadieron 0,18 ml (0,29 mmoles) de una solución 2,0 M de *n*-BuLi en hexano a -78°C . Después de agitar durante 30 minutos, se añadió lentamente a la mezcla de reacción una solución preenfriada (-78°C) de NFSI (N-fluorobencen-sulfonimida, 127 mg, 0,41 mmoles) en 1,0 ml de THF y a continuación se calentó a temperatura ambiente. Se enfrió con agua la reacción y se extrajo con EtOAc. Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron al vacío. La purificación por cromatografía en columna (20% de EtOAc/hexanos) dio una mezcla de sulfonas mono y di-fluoradas.

La mezcla se disolvió en THF (3,0 ml) y se enfrió la solución a -78°C . A la solución se añadieron 0,29 ml de *n*-BuLi (solución 2,0 M en pentano, 0,58 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a -78°C . Se añadió a continuación lentamente por cánula una solución preenfriada (-78°C) de NFSI (127 mg, 0,41 mmoles) en 1,0 ml de THF. Se calentó la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente, se enfrió con agua, se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera y se concentró. La purificación por cromatografía en columna (20% de EtOAc/hexanos) dio 55 mg (80%) de la sulfona (+)-28 con anillo C,D difluorada deseada en forma de un aceite incoloro: $[\alpha]_D^{25} +21,9^{\circ}$ (c 5,5, CHCl_3); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 5,37 (s, 1H), 4,12 (s, 1H), 2,68-2,18 (m, 4H), 1,96-1,30 (m, 17H), 1,12 (d, $J = 5,6$ Hz, 3H), 1,04 (s, 3H), 0,94 (t, $J = 7,8$ Hz, 9H), 0,56 (q, $J = 8,0$ Hz, 6H); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 158,94, 129,52 (t, $J = 289,2$ Hz), 121,67, 69,04, 63,31, 55,13, 47,36, 35,94, 35,05, 31,00, 25,44, 24,44, 23,91, 22,89, 19,01, 18,22, 7,13, 5,11; RMN ^{19}F (376 MHz, CDCl_3 , CFCl_3 como interno) δ -96,24 (ddd, $J = 219,2, 31,9, 6,6$ Hz); -97,83 (ddd, $J = 219,6, 29,9, 5,5$ Hz); IR (puro, cm^{-1}) 2934, 2876, 1458, 1320, 1134, 1029; pendiente de HRMS m/z (M^+).

Ejemplo 27*Alcohol (+)-40 con anillo C,D 25 difluorado desprotegido*

Una solución de éter silílico (+)-39 (55 mg, 0,1 mmoles) en THF (2,0 ml) y 0,29 ml (0,29 mmoles) de solución 1,0 M de TBAF en THF se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se enfrió con agua la mezcla y se extrajo con EtOAc. Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron, se concentraron al vacío y a continuación se purificaron por cromatografía en columna (20% de EtOAc/hexanos) para dar 27 mg (66%) del alcohol deseado en forma de aceite incoloro: $[\alpha]_D^{25} +9,3^{\circ}$ (c 2,7, CHCl_3); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 5,41 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 4,17 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 2,72-2,20 (m, 4H), 2,06-1,32 (m, 17H), 1,13 (d, $J = 6,0$ Hz, 3H), 1,06 (s, 3H); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 158,70, 129,45 (t, $J = 289,7$ Hz), 121,75, 69,17, 63,38, 54,45, 47,01, 35,96 (t, $J = 18,6$ Hz), 35,60, 34,00, 30,46, 25,44, 24,42, 22,89, 18,57, 17,94; RMN ^{19}F (376 MHz, CDCl_3 , CFCl_3 como interno) δ -96,22 (ddd, $J = 219,6, 32,4, 8,0$ Hz); δ -97,76 (ddd, $J = 219,6, 29,7, 6,8$ Hz); IR (puro, cm^{-1}) 3566, 3448, 2931, 2860, 1455, 1314, 1126; pendiente de HRMS m/z (M^+).

ES 2 274 785 T3

Ejemplo 28

Cetona (+)-41 con anillo C,D

Se cargó un matraz de 5 ml secado a la llama con 27 mg (0,074 mmoles) de alcohol (+)-40 con anillo C,D, 3,0 ml de THF anhidro, 100 mg de celite sacado en la estufa y 69 mg (0,19 mmoles) de PDC. La mezcla de reacción resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente, y a continuación se pasó a través de una almohadilla de 2 cm de gel de sílice expandido y se lavó con EtOAc. Se concentró el filtrado y se purificó por cromatografía en columna (20% de EtOAc/hexanos) para dar 24 mg (89%) de la cetona (+)-41 con anillo C,D deseada en forma de aceite incoloro: $[\alpha]^{25}_D +17,5^\circ$ (c 2,5, CHCl₃); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 5,41 (s, 1H), 2,84 (dd, $J = 10,4, 6,4$ Hz, 1H), 2,74-2,22 (m, 6H), 2,16-1,74 (m, 5H), 1,51 (s, 9H), 1,19 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H), 0,84 (s, 3H); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 210,76, 156,38, 129,20 (t, $J = 289,9$ Hz), 122,29, 63,47, 63,12, 54,14, 40,62, 36,03 (t, $J = 18,5$ Hz), 34,54, 27,36, 26,48 (t, $J = 2,7$ Hz), 24,41 (t, $J = 2,6$ Hz), 24,11, 22,56, 17,50; RMN ¹⁹F (376 MHz, CDCl₃, CFCl₃ como interno) δ -96,20 (ddd, $J = 219,8, 28,9, 9,2$ Hz); δ -97,49 (ddd, $J = 219,8, 28,9, 10,3$ Hz); IR (puro, cm⁻¹) 2943, 1713, 1314, 1132; pendiente de HRMS m/z (M⁺).

Ejemplo 29

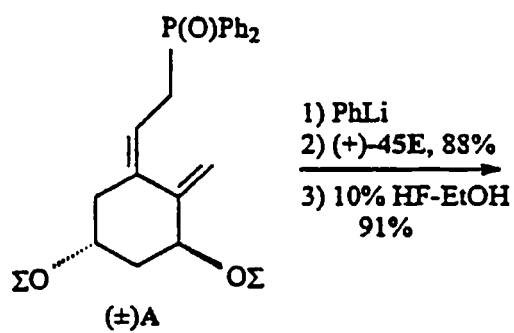
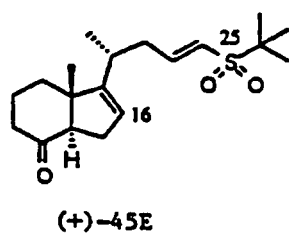
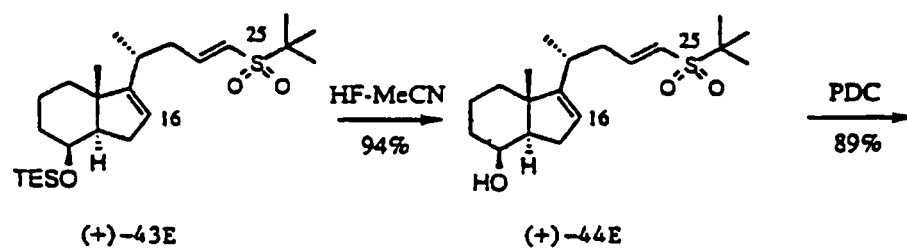
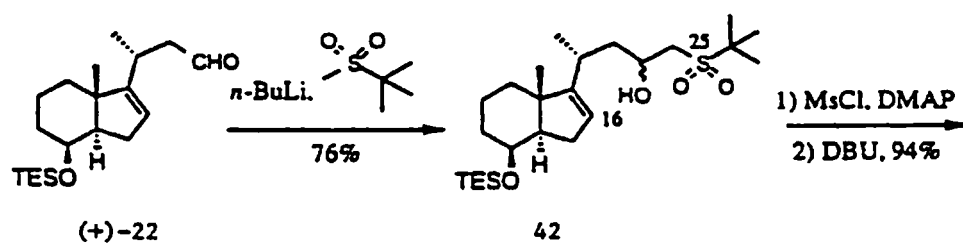
Análogos de Fórmula VIII

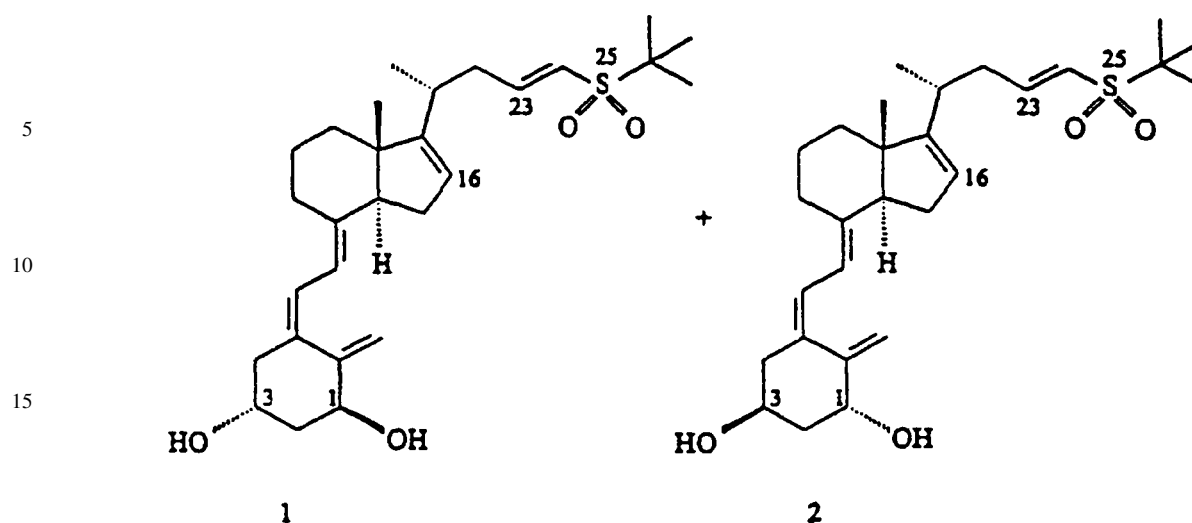
Óxido de fosfina racémico (anillo A, 43,4 mg, 0,075 mmoles) se disolvió en 1,0 ml de THF anhidro y se enfrió a -78°C bajo atmósfera de argón. A esta solución se añadieron gota a gota 58 μ l (0,070 mmoles) de fenil-litio (solución 1,2 M en THF). La mezcla se volvió anaranjada rojiza oscura y persistió. Después de agitar a -78°C durante 30 minutos, una solución preenfriada (-78°C) de la cetona (+)-41 con anillo C,D (24,8 mg, 0,068 mmoles) disuelta en 1,0 ml de THF anhidro se añadió gota a gota mediante cánula. Se continuó la reacción hasta que el color anaranjado rojizo palideció a amarillo (aproximadamente 4 horas). Se enfrió la reacción añadiendo 3,0 ml de una mezcla 1:1 de tartrato de sodio y potasio 2 N y una solución 2 N de K₂CO₃. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente, se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro, se concentró al vacío y a continuación se purificó por cromatografía en columna (10% de EtOAc/hexanos) para dar 37,2 mg (75%) del producto acoplado en forma de aceite incoloro.

Se disolvió el producto acoplado (37,2 mg, 0,051 mmoles) en 3,0 ml de etanol anhidro con 29 μ l de Et₃N, y a esta solución se añadieron 0,20 ml (0,20 mmoles) de TBAF (solución 1,0 M en THF) a temperatura ambiente. La reacción se desarrolló en la oscuridad durante la noche, a continuación se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro, se concentró al vacío y a continuación se purificó por cromatografía en columna (90% de EtOAc/hexanos) para dar 18,6 mg (73%) de una mezcla de dos diastereómeros en forma de aceite incoloro. Los diastereómeros se separaron por HPLC en fase inversa (columna C-18 de semipreparación, 52% de MeCN/H₂O, 3,0 ml/min) para dar 7,4 mg (22%) de Fórmula VIII-1 (1α , 3β , t_R 90,7 min) en forma de sólido espumosa y 4,3 mg (13%) de Fórmula VIII-2 (1β , 3α , t_R 84,3 min) en forma de aceite incoloro. Fórmula VIII-1: $[\alpha]^{25}_D +2,1^\circ$ (c 0,7, CHCl₃); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 6,37 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 6,10 (d, $J = 11,2$ Hz, 1H), 5,42 (s, 1H), 5,33 (s, 1H), 5,00 (s, 1H), 4,44 (dd, $J = 7,2, 4,0$ Hz, 1H), 4,24 (m, 1H), 2,82 (dd, $J = 11,8, 4,2$ Hz, 1H), 2,74-2,50 (m, 3H), 2,44-2,16 (m, 5H), 2,10-1,48 (m, 16H), 1,17 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 0,72 (s, 3H); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 158,32, 147,83, 142,25, 133,45, 129,44 (t, $J = 290,0$ Hz), 125,03, 122,26, 117,30, 111,92, 70,91, 67,08, 63,40, 58,42, 50,50, 45,39, 43,05, 35,98 (t, $J = 18,6$ Hz), 35,44, 29,67, 28,90, 26,49, 24,45, 23,71, 22,42, 17,14; RMN ¹⁹F (376 MHz, CDCl₃, CFCl₃ como interno) δ -96,17 (ddd, $J = 218,6, 32,0, 8,1$ Hz); δ -97,64 (ddd, $J = 219,8, 29,7, 8,5$ Hz); UV (EtOH) λ_{max} 263 nm (ϵ 16.900); IR (CHCl₃, cm⁻¹) 3601, 2931, 2849, 1649, 1602, 1455, 1314, 1132, 1043; pendiente de HRMS m/z (M⁺). Fórmula VIII-2: $[\alpha]^{25}_D -19,3^\circ$ (c 0,4, CHCl₃); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 6,38 (d, $J = 11,2$ Hz, 1H), 6,09 (d, $J = 11,2$ Hz, 1H), 5,42 (s, 1H), 5,32 (s, 1H), 5,01 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 4,45 (m, 1H), 4,22 (m, 1H), 2,82 (dd, $J = 12,0, 4,4$ Hz, 1H), 2,74-2,50 (m, 3H), 2,44-2,16 (m, 5H), 2,10-1,48 (m, 16H), 1,17 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 0,72 (s, 3H); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 158,34, 147,32, 142,32, 133,26, 129,45 (t, $J = 294,7$ Hz), 125,07, 122,26, 117,29, 113,07, 71,70, 66,99, 63,40, 58,41, 50,51, 45,73, 42,98, 35,99 (t, $J = 18,6$ Hz), 35,43, 29,70, 28,89, 26,49, 24,46, 23,71, 22,42, 17,14; RMN ¹⁹F (376 MHz, CDCl₃, CFCl₃ como interno) δ -96,17 (dd, $J = 222,0, 28,4$ Hz); δ -97,69 (dd, $J = 219,6, 28,9$ Hz); UV (EtOH) λ_{max} 262 nm (ϵ 14.000); IR (CHCl₃, cm⁻¹) 3601, 2931, 2849, 1455, 1314, 1132, 1038; pendiente de HRMS m/z (M⁺).

La preparación de los materiales de la Fórmula IX se representa en el Esquema 8 a continuación:

Esquema 8

Síntesis de los análogos de calcitriol de Fórmula IX

**Fórmula IX**

El Esquema 8 empieza con el mismo derivado del aldehído representado en los Esquemas 3 y 6. La preparación de varios compuestos intermedios 42, 43-E, 44-E y 45-E y los compuestos de Fórmula IX se describe en los Ejemplos 30 a 34 a continuación.

Ejemplo 30

16-eno-23-hidroxi-25-sulfonas 42

A una solución de metil *t*-butilsulfona (103 mg, 0,76 mmoles) en 10 ml de THF se añadieron 0,52 ml de *n*-BuLi (1,60 M, 0,83 mmoles) gota a gota a -78°C . Después de 1 h a -78°C , se añadió gota a gota una solución de aldehído (+)-22 (45 mg, 0,13 mmoles) en 10 ml de THF. Después de 2 h a -78°C , se enfrió la mezcla de reacción con solución saturada de cloruro amónico (20 ml) y se extrajo con EtOAc (50 ml $\times$ 3). Se lavaron con salmuera (30 ml) las fracciones orgánicas combinadas, se secaron sobre MgSO_4 y se concentraron. Se purificó el producto en bruto por cromatografía en columna de flash (33% de EtOAc/hexanos) para dar 45 mg (76%) de alcoholes 42 diastereoméricos en forma de aceites incoloros: RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 5,33 y 5,27 (dos s, 1H), 4,48 y 4,38 (dos s, 1H), 4,12 (s, 1H), 3,47 y 3,37 (dos s, 1H), 3,09-2,94 (m, 2H), 2,41 (m, 1H), 2,26 (m, 1H), 1,91-1,41 (m, 13H), 1,42 y 1,41 (dos s, 9H), 1,04 (m, 6H), 0,95 y 0,94 (t, $J = 8,0$ Hz, 9H), 0,56 y 0,55 (q, $J = 8,0$ Hz, 6H); IR (puro, cm^{-1}) 3523, 2932, 1290, 1114; HRMS m/z (M^+) calculado 472,3043 para $\text{C}_{25}\text{H}_{48}\text{O}_4\text{SSi}$, obtenido 472,3037.

Ejemplo 31

16,23-dieno-25-sulfona (+)-43E

A una solución de alcoholes 42 (42 mg, 0,089 mmoles) en 10 ml de CH_2Cl_2 anhidro se añadieron 0,20 ml de trietilamina y cloruro de metansulfonilo (0,050 ml, 0,65 mmoles) a 0°C . Se agitó la mezcla durante 1 h a 0°C . Se concentró la solución al vacío. Se diluyó el residuo con salmuera (20 ml) y se extrajo concentración EtOAc (30 ml $\times$ 3). Se secaron sobre MgSO_4 las fracciones orgánicas combinadas y se concentraron. Se utilizaron mesilatos en bruto para la siguiente etapa sin purificación ulterior.

A una solución de los mesilatos en 7 ml de benceno anhidro se añadió 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,050 ml, 0,33 mmoles). Se calentó a reflujo suavemente la solución durante 15 min y a continuación se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con salmuera (20 ml) y se extrajo con EtOAc (30 ml $\times$ 3). Las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO_4 y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía de flash (EtOAc al 33%/hexanos) para dar 38 mg (94%) de la sulfona (+)-43E insaturada en forma de un aceite incoloro: $[\alpha]_D^{25} +20,0$ (c 1,4, CHCl_3); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 6,81 (dt, $J = 14,8, 7,6$ Hz, 1H), 6,23 (d, $J = 15,2$ Hz, 1H), 5,29 (s, 1H), 4,11 (s, 1H), 2,51 (m, 1H), 2,41-2,02 (m, 3H), 1,91 (m, 2H), 1,73-1,37 (m, 10H), 1,04 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H), 1,01 (s, 3H), 0,94 (t, $J = 8,0$ Hz, 9H), 0,56 (q, $J = 8,0$ Hz, 6H); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 158,38, 150,43, 124,31, 121,34, 68,75, 58,17, 54,95, 46,75, 38,76, 35,78, 34,74, 30,91, 30,70, 23,23, 21,83, 18,84, 17,96, 6,88, 4,83; IR (puro, cm^{-1}) 2932, 1294, 1115; HRMS m/z pendiente.

Ejemplo 32

16,23-dieno-8-hidroxi-25-sulfona (+)-44E

5 A una solución de sulfona (+)-43E (24 mg, 0,053 mmoles) en 10 ml de acetonitrilo se añadió ácido fluorhídrico (2% en H₂O, 0,10 ml, 0,10 mmoles) a 0°C. Tras 2 h a 0°C, la mezcla de reacción se enfrió con solución saturada de NaHCO₃ (20 ml) y se extrajo con EtOAc (30 ml×3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron. Se purificó el producto en bruto por cromatografía de flash (50% de EtOAc/hexanos) para dar 17 mg (94%) del alcohol (+)-44E en forma de aceite incoloro: $[\alpha]^{25}_D +5,9$ (c 2,9, CHCl₃);
 10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 6,82 (dt, *J* = 15,2, 7,6 Hz, 1H), 6,25 (d, *J* = 15,2 Hz, 1,6 Hz, 1H), 5,35 (s, 1H), 4,18 (s, 1H), 2,54-2,22 (m, 4H), 2,02-1,52 (m, 14H), 1,35 (s, 9H), 1,06 (d, *J* = 8,0 Hz, 3H), 1,05 (s, 3H); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 158,30, 150,22, 124,45, 121,45, 68,89, 58,19, 54,31, 46,46, 38,72, 35,47, 33,79, 30,99, 30,22, 23,28, 21,84, 18,46, 17,70; IR (puro, cm⁻¹) 3526, 2927, 1290, 1120; HRMS *m/z* (M+NH₄⁺) calculado 358,2416 para C₁₉H₃₂O₃S, obtenido 358,2408.

Ejemplo 33

16,23-dieno-8-ceto-25-sulfona (+)-45E

20 A una solución del alcohol (+)-44E (28 mg, 0,083 mmoles) en 10,0 ml de CH₂Cl₂ anhidro se añadieron 57 mg de celite secado a la estufa y dicromato de piridinio (57 mg, 0,15 mmoles) a t.a. Después de 16 h, se filtró la mezcla de reacción a través de un almohadilla de 2 cm de gel de sílice expandido y a continuación se eluyó con EtOAc. Se concentró el filtrado y se purificó por cromatografía de flash (50% de EtOAc/hexanos) para dar 25 mg (89%) de la cetona (+)-46E en forma de aceite incoloro: $[\alpha]^{25}_D +22,2$ (c 2,0, CHCl₃); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 6,78 (dt, *J* =
 25 15,2, 7,6 Hz, 1H), 6,25 (d, *J* = 15,2 Hz, 1H), 5,33 (s, 1H), 2,85 (m, 1H), 2,55-2,27 (m, 6H), 2,15-1,74 (m, 7H), 1,33 (s, 9H), 1,11 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H), 0,81 (s, 3H); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 210,43, 156,21, 149,49, 124,89, 121,80, 62,89, 58,19, 53,69, 40,34, 38,56, 34,35, 27,09, 23,86, 23,25, 21,35, 17,32; IR (puro, cm⁻¹) 2935, 1715, 1289, 1113; HRMS *m/z* (M+NH₄⁺) calculado 356,2259 para C₁₉H₃₀O₃S, obtenido 356,2266.

Ejemplo 34

Análogos de 16,23-dieno-25-sulfona de (-)-Fórmula IX-1 y (-)-Fórmula IX-2

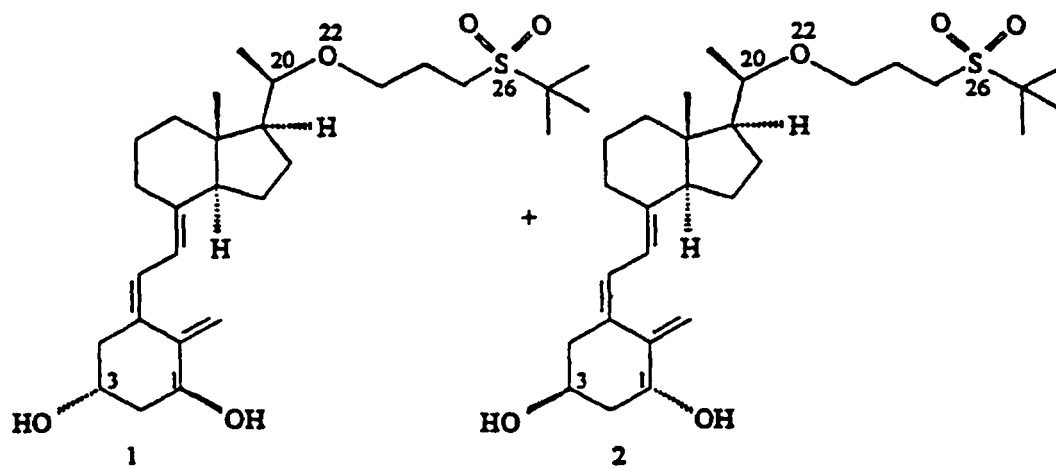
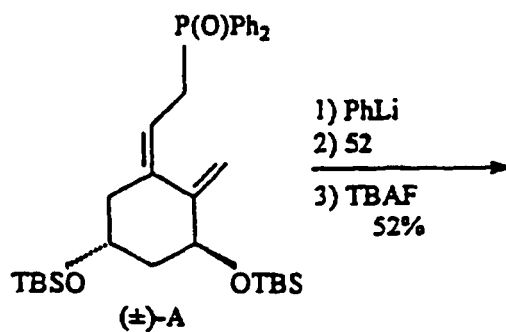
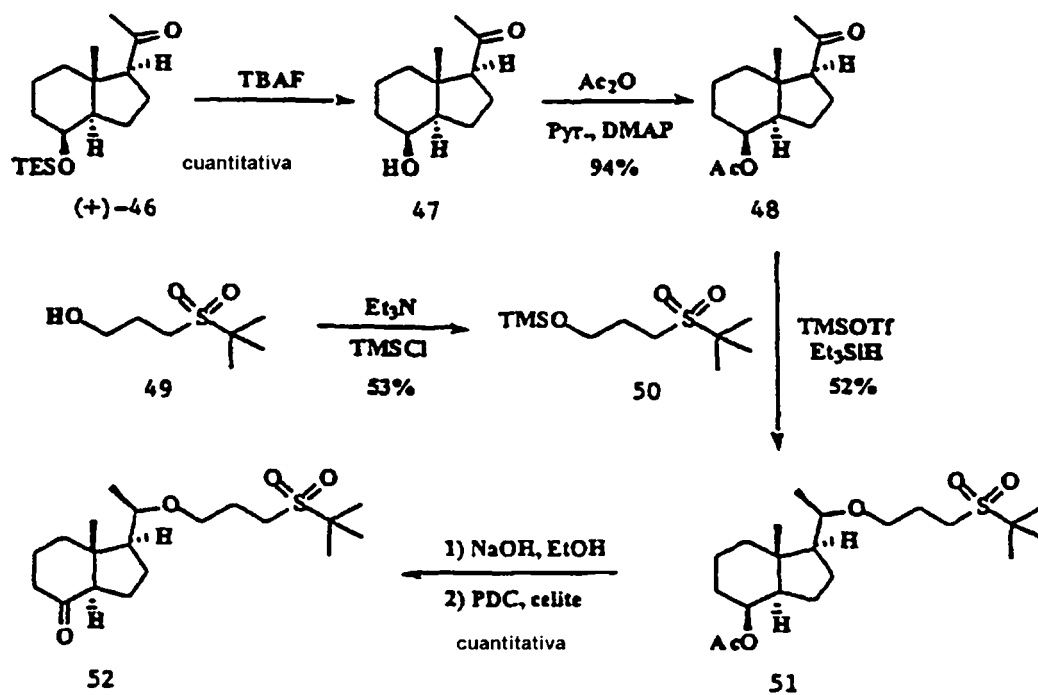
35 Una solución de óxido de fosfina racémico (±)-A (60 mg, 0,10 mmoles) en 1 ml de THF anhidro se trató gota a gota con fenil-litio (1,22 M en ciclohexano-éter, 0,082 ml, 0,10 mmoles) a -78°C. La solución naranja rojizo resultante se agitó a -78°C durante 30 min y a continuación se añadió gota a gota una solución de la cetona (+)-45E (24 mg, 0,071 mmoles) en 1 ml de THF anhidro. Se agitó la mezcla hasta que el color rojizo se volvió amarillo pálido, y a continuación se enfrió con 3 ml de una mezcla 1:1 de solución 2 N de tartrato de sodio y potasio y una solución 2 N de K₂CO₃. Se extrajo la capa acuosa con EtOAc (50 ml×3). Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron. Se purificó el residuo por TLC de preparación (EtOAc) para dar 44 mg (88%) del producto acoplado en forma de aceite incoloro.

A una solución del producto acoplado (44 mg, 0,062 mmoles) en 2 ml de etanol anhidro se añadió ácido fluorhídrico (49% en agua, 0,50 ml, 12,3 mmoles). Se agitó la solución a t.a. durante 2 h en la oscuridad. La mezcla de reacción se
 45 enfrió con solución de NaHCO₃ (20 ml) y se extrajo la capa acuosa con EtOAc (30 ml×3). Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron. Se purificó el residuo por TLC de preparación (EtOAc) para dar 27 mg (91%) de dioles diastereoméricos de Fórmula IX en forma de aceites incoloros. Se separaron los diastereómeros por HPLC en fase inversa (columna de semipreparación C-18, 52% de MeCN/48% de H₂O, 3ml/min) para dar 12 mg (36%) de (-)-Fórmula IX-1 (1α,3β, *t_R* 30,2 min) y 9 mg (27%) de (-)-
 50 Fórmula IX-2 (1β,3α, *t_R* 27,1 min) en forma de aceites incoloros. (-)-Fórmula IX-1: $[\alpha]^{25}_D -2,5$ (c 1,1, CHCl₃); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 6,81 (dt, *J* = 15,2, 7,4 Hz, 1H), 6,36 (d, *J* = 11,2 Hz, 1H), 6,24 (d, *J* = 15,2 Hz, 1H), 6,10 (d, *J* = 11,6 Hz, 1H), 5,34 (dos s, 2H), 5,00 (s, 1H), 4,44 (m, 1H), 4,24 (m, 1H), 2,88 (dd, *J* = 12,4, 4,2 Hz, 1H), 2,61-2,48 (m, 3H), 2,38-2,14 (m, 7H), 2,06-1,51 (m, 18H), 1,34 (s, 9H), 1,09 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H), 0,70 (s, 3H); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 157,86, 150,15, 147,63, 141,81, 133,37, 124,70, 124,50, 122,98, 117,14, 111,64, 70,62, 66,83,
 55 58,28, 58,21, 50,02, 45,12, 42,84, 38,64, 35,29, 32,00, 29,43, 28,67, 23,49, 23,29, 21,29, 17,03; IR (puro, cm⁻¹) 3606, 2931, 1291, 1113; UV (EtOH) λ_{máx} 263 nm (ε 11,793); HRMS *m/z* pendiente. (-)-Fórmula IX-2: $[\alpha]^{25}_D -10,9$ (c 0,8, CHCl₃); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 6,81 (dt, *J* = 15,2, 7,6 Hz, 1H), 6,38 (d, *J* = 11,6 Hz, 1H), 6,24 (d, *J* = 15,2 Hz, 1H), 6,09 (d, *J* = 11,2 Hz, 1H), 5,35 y 5,33 (dos s, 2H), 5,01 (s, 1H), 4,46 (m, 1H), 4,23 (m, 1H), 2,83 (dd, *J* = 12,8, 4,0 Hz, 1H), 2,64-2,48 (m, 3H), 2,34-2,15 (m, 7H), 2,05-1,52 (m, 20H), 1,35 (s, 9H), 1,09 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H),
 60 0,69 (s, 3H); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 157,86, 150,15, 147,09, 141,91, 133,18, 124,76, 124,52, 121,98, 117,14, 112,82, 71,42, 66,74, 58,28, 58,22, 50,03, 45,47, 42,78, 38,64, 35,28, 32,01, 29,47, 28,66, 23,48, 23,30, 21,32, 17,05; IR (puro, cm⁻¹) 3606, 2931, 1291, 1112; UV (EtOH) λ_{máx} 263 nm (ε 11,572); HRMS *m/z* pendiente.

La preparación de los materiales de la Fórmula X se describe en el Esquema 9 a continuación:

Esquema 9

Síntesis de análogos de calcitriol de Fórmula X



Fórmula X

ES 2 274 785 T3

El Esquema 9 comienza con un derivado cetónico 46, cuya preparación se describe en Posner *et al.*; *J. Org. Chem.* Vol. 62 1997 en las págs. 3299-3314 y también utiliza *t*-butil, 3-hidroxipropil sulfona 49 como reactivo. La preparación de varios productos intermedios 47, 48, 50, 51 y 52 y los compuestos de Fórmula X se describen en los Ejemplos 35 a 40 a continuación.

5

Ejemplo 35

Hidroxi cetona 47

10 A una solución de (trietilsililo) cetona (+)-46 (78 mg, 0,225 mmoles) en 5 ml de THF a 0°C se añadieron 338 μ l (0,338 mmoles, 1,0 M en THF) de fluoruro de tetrabutilamonio gota a gota mediante una jeringuilla. La mezcla de reacción se llevó a t.a. y se agitó durante 5 h, tras lo cual se evaporó el disolvente. Se purificó la mezcla en bruto por cromatografía en columna (EtOAc al 20%/hexanos) para dar 48 mg de la hidroxi cetona 47 deseada con rendimiento cuantitativo: RMN ^1H (CDCl_3) δ 4,07 (m, 1H), 2,45 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 2,05 (s, 3H), 0,82 (s, 3H); RMN ^{13}C (CDCl_3) δ 209,4, 68,5, 64,1, 52,6, 43,3, 39,4, 33,3, 31,4, 22,5, 21,6, 17,3, 15,1; $[\alpha]^{25}_{\text{D}}$, IR, pendiente de HRMS.

15

Ejemplo 36

Acetoxi cetona 48

20

A una solución de hidroxi cetona 47 (48 mg, 0,245 mmoles) en 2,2 ml de CH_2Cl_2 a 0°C se añadió DMAP (1 mg, 0,03 mmoles), piridina (44 μ l, 0,539 mmoles) y Ac_2O (46 μ l, 0,489 mmoles) sucesivamente y la solución resultante se agitó durante 8 h mientras se calentaba a t.a. Tras la concentración, la mezcla de reacción se pasó a través de gel de sílice expandida (10% de EtOAc/hexanos) para dar acetoxi cetona 48 en forma de un aceite amarillo pálido (55 mg, 94%): RMN ^1H (CDCl_3) δ 5,08 (m, 1H), 2,42 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 2,02 (s, 3H), 1,94 (s, 3H), 0,73 (s, 3H); RMN ^{13}C (CDCl_3) δ 208,7, 170,4, 70,3, 63,6, 51,2, 43,1, 38,8, 31,3, 30,1, 22,5, 21,4, 21,0, 17,6, 14,5; $[\alpha]^{25}_{\text{D}}$, IR, pendiente de HRMS.

25

Ejemplo 37

30

t-butil 3-(trimetilsililo)-propil sulfona 50

A una solución de *t*-butil-3-hidroxipropil sulfona¹ 49 (1,01 g, 5,60 mmoles) en 25 ml de CH_2Cl_2 se añadió Et_3N (1,17 ml, 8,40 mmoles) y a continuación TMSCl (0,78 ml, 6,16 ml). Se agitó la solución resultante durante 1 h, se enfrió a 0°C, y se enfrió con NaHCO_3 saturada (5 ml). Después de calentar la mezcla de reacción se diluyó con H_2O (10 ml), se extrajo con CH_2Cl_2 (3 $\times$ 15 ml), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró hasta un aceite rojo. La cromatografía en columna rápida (25% de EtOAc/hexanos) proporcionó el producto deseado 50 en forma de un aceite transparente e incoloro (0,75 g, 53% de 2-metil-2-propanotiol¹): RMN ^1H (CDCl_3) δ 3,71 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 3,00 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 2,07 (m, 2H), 1,40 (s, 9H), 0,09 (s, 9H); RMN ^{13}C (CDCl_3) δ 60,7, 58,8, 42,5, 23,8, 23,3, -0,63; IR (puro, cm^{-1}) 2959, 2906, 2875, 1301-1249, 1113; HRMS propuesto.

40

Ejemplo 38

Acetoxi sulfona 51

45

A una solución de cetona 48 (24 mg, 0,101 mmoles) en 1 ml de CH_2Cl_2 a -78°C se añadieron 35 mg (0,138 mmoles) de (trimetilsilil)éter 50 en 0,350 ml de CH_2Cl_2 . A esta solución se añadió TMSOTf (0,019 ml, 0,105 mmoles) con una jeringuilla y la solución resultante se agitó a -78°C durante 1 h. Se añadió mediante una jeringuilla Et_3SiH (0,017 ml, 0,105 mmoles) y la mezcla de reacción se llevó a t.a. Después de 4 h, se interrumpió la reacción mediante la adición de solución saturada de NaHCO_3 (1 ml). Esta mezcla se diluyó con H_2O (10 ml), se extrajo con CH_2Cl_2 (3 $\times$), se secó sobre MgSO_4 , se filtró, se concentró y se pasó a través de gel de sílice expandido (25% de EtOAc/hexanos) para proporcionar la acetoxi sulfona 51 en forma de aceite transparente e incoloro (21,0 mg, 52%): RMN ^1H (CDCl_3) δ 5,14 (m, 1H), 3,69 (dt, J = 9,2, 6,0 Hz, 1H), 3,35 (dt, J = 9,2 6,0 Hz, 1H), 3,30 (m, 1H), 3,04 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 2,13 (m, 2H), 2,03 (s, 3H), 1,83 (m, 1H), 1,41 (s, 9H), 1,05 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 0,88 (s, 3H); RMN ^{13}C (CDCl_3) δ 170,8, 77,7, 71,1, 65,8, 58,8, 56,6, 50,9, 43,2, 41,8, 40,0, 30,6, 24,7, 23,4, 22,8, 21,7, 21,4, 18,1, 17,8, 13,7; $[\alpha]^{25}_{\text{D}}$, IR, pendiente de HRMS.

55

Ejemplo 39

Cetona 52 con anillo C,D

60

A una solución de acetoxi sulfona 51 (18 mg, 0,045 mmoles) en 2 ml de EtOH se añadió NaOH (acuosa) 10 M (1 ml) gota a gota. Después de agitar durante 3 h, la mezcla de reacción se enfrió a 0°C, se diluyó con Et_2O (1 ml), se neutralizó con $\text{HCl}_{(\text{ac})}$ al 10% (1 ml), se extrajo con EtOAc (3 $\times$ 5 ml), se lavaron los extractos orgánicos combinados con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron para dar el alcohol en bruto (16 mg). Este alcohol (16 mg) se disolvió a continuación en 4 ml de CH_2Cl_2 , y a esta solución se añadió celite (25 mg) y PDC (25 mg, 0,067 mmoles). Después de agitar durante 12 h, la suspensión se pasó a través de un tapón pequeño de celite y se enjuagó con CH_2Cl_2 . A continuación se concentró el filtrado y se pasó a través de un tapón pequeño de gel de

65

ES 2 274 785 T3

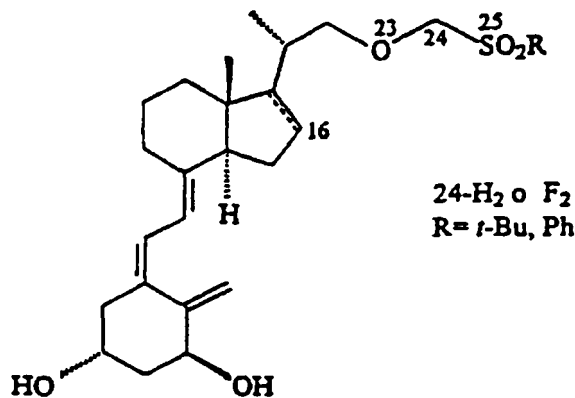
sílice expandido (35% de EtOAc/hexanos) para dar la cetona 52 deseada (16 mg) en forma de un sólido blanco con rendimiento cuantitativo. RMN ¹H (CDCl₃) δ 3,69 (dt, J = 9,2, 6,0 Hz, 1H), 3,36 (dt, J = 9,2 6,0 Hz, 1H), 3,29 (m, 1H), 3,01 (dt, J = 7,7, 3,0 Hz, 2H), 2,45 (dd, J = 11,2, 7,2 Hz, 1H), 1,41 (s, 9H), 1,08 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 0,64 (s, 3H); RMN ¹³C (CDCl₃) δ 211,8, 77,5, 65,9, 61,4, 58,9, 56,7, 49,8, 42,9, 41,1, 39,0, 25,0, 24,1, 23,4, 21,7, 19,3, 18,2, 13,1; p.f., [α]²⁵_D, IR, pendiente de HRMS.

Ejemplo 40

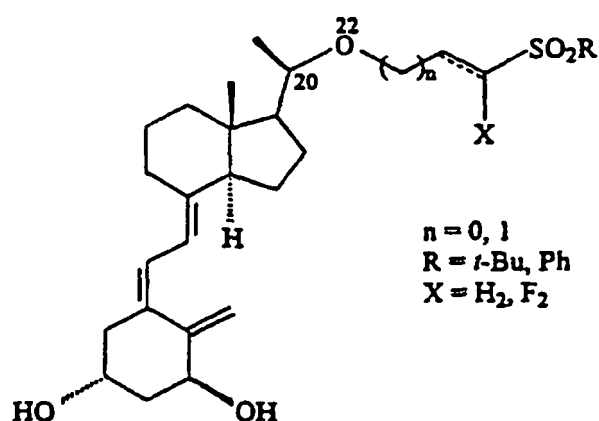
Fórmula X-1 y X-2 de 20-epi-22-oxa-26-sulfona

Se disolvió óxido de fosfina racémico (±)-A (51 mg, 0,087 mmoles) en 1 ml de THF y se enfrió a -78°C bajo argón. A esta solución se añadieron 51 μl (0,086 mmoles, 1,69 M en ciclohexano/Et₂O) de PhLi gota a gota con una jeringuilla. La solución naranja oscura se agitó durante 30 min, en cuyo momento se añadió gota a gota con una jeringuilla una solución fría de cetona 52 con anillo C,D (31 mg, 0,082 mmoles) en 0,7 ml de THF. La solución resultante se agitó a -78°C en la oscuridad durante aproximadamente 4 h y a continuación se enfrió con 3 ml de una mezcla 2:1 (v:v) de tartatro de sodio y potasio 2 N y carbonato potásico 2 N. Durante el calentamiento a t.a., la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (3 × 20 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró, se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (20% de EtOAc/1% de NEt₃/hexanos) para dar 43 mg (72% referido a 52) del producto acoplado en forma de aceite amarillo. Este aceite se disolvió inmediatamente en 10 ml de THF con 20 μl de NEt₃. A esta solución se añadieron 178 μl (0,178 mmoles, 1,0 M en THF) de fluoruro de tetrabutilamonio gota a gota con una jeringuilla. La mezcla de reacción se agitó durante 16 h en la oscuridad, tras lo cual se evaporó el disolvente y la mezcla en bruto se purificó por cromatografía en columna (1% de NEt₃/EtOAc) para dar 21 mg (71%) de una mezcla de dos diastereómeros de Fórmula X-1 y Fórmula X-2. Esta mezcla diastereomérica se purificó por HPLC en fase inversa (columna de semipreparación C-18, 40% de MeCN/H₂O, 3 ml/min) dando la fórmula X-1 (1α, 3β, t_R 70,7 min) y Fórmula X-2 (1β, 3α, t_R 66,6 min): Fórmula X-1 (1α, 3β): RMN ¹H (CDCl₃) δ 6,38 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 6,00 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 5,32 (m, 1H), 4,99 (m, 1H), 4,46-4,40 (m, 1H), 4,26-4,19 (m, 1H), 3,70 (dt, J = 9,2, 6,0 Hz, 1H), 3,34 (dt, J = 9,2, 6,0 Hz, 1H), 3,29 (m, 1H), 3,03 (m, 2H), 2,83 (dd, J = 13,2, 4,4 Hz, 1H), 2,60 (dd, J = 13,2, 3,6 Hz, 1H), 2,29 (dd, J = 13,4, 6,4 Hz, 1H), 1,41 (s, 9H), 1,08 (d, J = 5,6 Hz, 3H), 0,55 (s, 3H); RMN ¹³C, UV, [α]²⁵_D -50,8 (c 4,4, CHCl₃); Fórmula X-2 (1β, 3α): RMN ¹H (CDCl₃) δ 6,39 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 5,99 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 5,31 (m, 1H), 5,00 (m, 1H), 4,47-4,41 (m, 1H), 4,26-4,19 (m, 1H), 3,71 (dt, J = 9,2, 6,0 Hz, 1H), 3,35 (dt, J = 9,2, 6,0 Hz, 1H), 3,29 (m, 1H), 3,04 (m, 2H), 2,83 (dd, J = 13,2, 4,0 Hz, 1H), 2,61 (dd, J = 13,2, 4,0 Hz, 1H), 2,30 (dd, J = 13,0, 7,6 Hz, 1H), 1,41 (s, 9H), 1,08 (d, J = 5,6 Hz, 3H), 0,55 (s, 3H); RMN ¹³C, UV. [α]²⁵_D -36,2 (c 3,0, CHCl₃).

Mediante procedimientos de síntesis similares a los indicados en los ejemplos en la presente memoria, es posible preparar las 23-oxa-25-sulfonas y 20-epi-22-oxa-sulfonas relacionadas. Dichos compuestos presentan las estructuras genéricas mostradas en las Fórmula XI y XII siguientes:

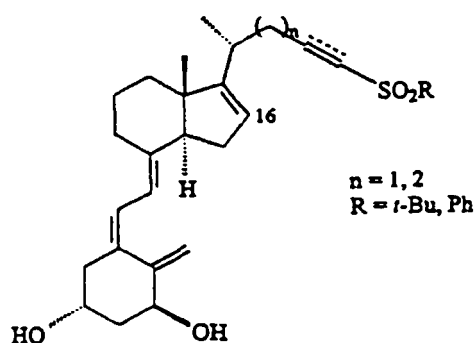


Fórmula XI
23-oxa-25-sulfonas



Fórmula XII
20-epi-22-oxa-sulfonas

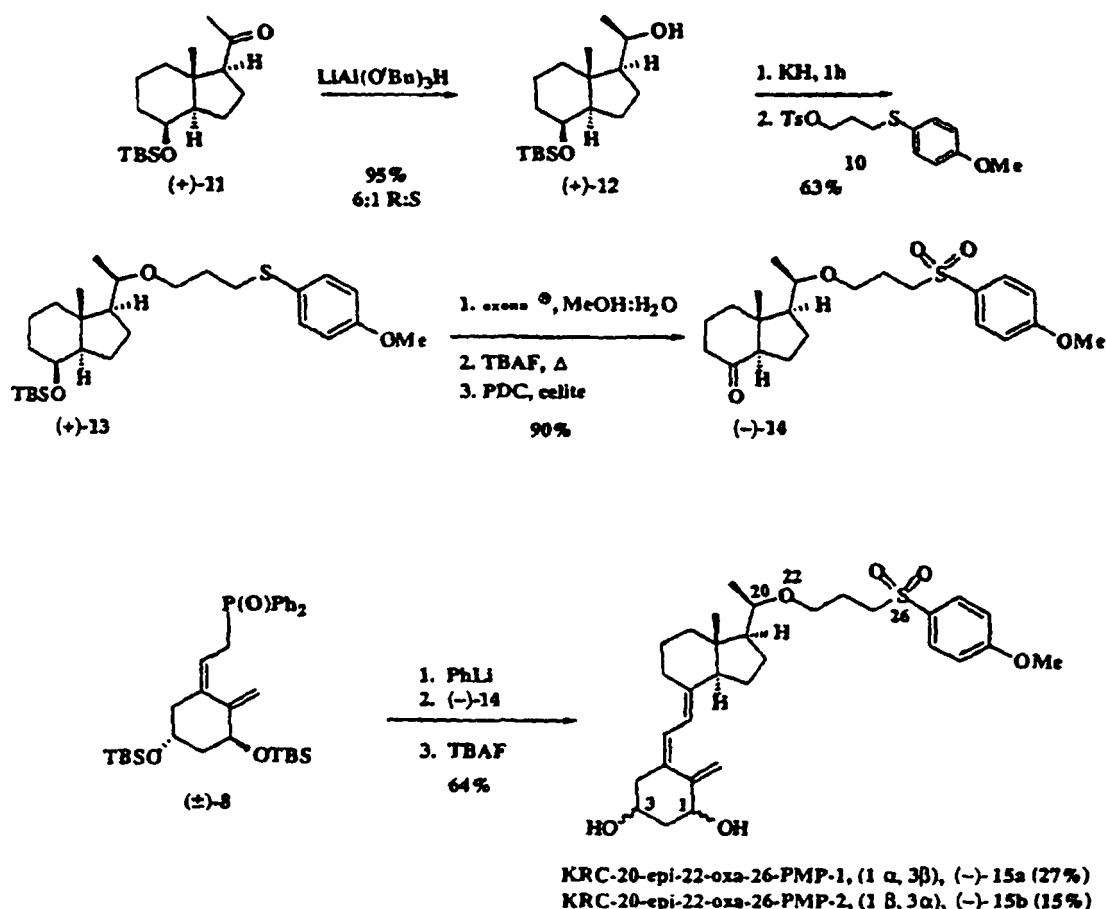
Mediante procedimientos convencionales de síntesis orgánica partiendo de los materiales descritos en la presente memoria, es posible preparar las 16-eno-alquenilsulfonas y 16-eno-alquinilsulfonas relacionadas. Dichos compuestos presentan la estructura genérica mostrada en las Fórmula XIII siguiente:



Fórmula XIII
16-eno-alquenilsulfonas y 16-eno-alquinilsulfonas

Esquema 10

Síntesis de análogos 15a y 15b de 20-epi-22-oxi-26-p-metoxifenilsulfona



Fórmula XIV

Ejemplo 41

Sulfuro de 4-[(metoxi)fenil]-3-tosiloxipropilo 10

A una solución de NaOH (0,572 g, 14,3 mmoles) en EtOH (12 ml) a 0°C se añadió gota a gota con jeringuilla 4-metoxitiofenol (1,75 ml, 14,3 mmoles) durante 2 min. La solución resultante se calentó hasta n y se agitó durante 30 min. Durante la adición gota a gota de 3-cloro-1-propanol (1,19 ml, 14,3 mmoles), la mezcla de reacción se calentó a reflujo y se agitó durante la noche. La suspensión resultante se filtró para eliminar NaCl, que se enjuagó intensamente con CH₂Cl₂. Se neutralizó el filtrado con HCl 1 M (12 ml), se diluyó con H₂O (20 ml), se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 20 ml), se lavó con H₂O, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró hasta un aceite amarillo pálido que solidificó en reposo.

Una fracción de este sólido amarillo pálido (613 mg, 2,66 mmoles) se disolvió en CH₂Cl₂ (17 ml) y se enfrió a 0°C. A esta solución se añadió DMAP (390 mg, 3,19 mmoles) y TsCl (558 mg, 2,93 mmoles) y la solución resultante se dejó en agitación con calentamiento gradual a t.a. durante la noche. Se enfrió la mezcla de reacción con HCl acuoso al 10% (5 ml), se dividió entre CH₂Cl₂ y H₂O, se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 20 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se concentró y se purificó por cromatografía en columna (30 a 50% de EtOAc/hexanos) para dar el tosiloato deseado (448 mg, 44%) en forma de un aceite transparente: RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,77 (dt, J = 8,4, 1,6 Hz, 2H), 7,34 (m, 2H), 7,27 (dt, J = 9,0, 2,2 Hz, 2H), 6,82 (dt, J = 9,0, 2,2 Hz, 2H), 4,13 (t, J = 6,0 z, 2H), 3,78 (s, 3H), 2,80 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,44 (s, 3H), 1,86 (m, 2H); RMN ¹³C (CDCl₃) δ 159,10, 144,77, 133,58, 132,82, 129,81, 127,81, 125,15, 114,57, 68,61, 55,26, 31,62, 28,35, 21,59; IR (puro) 3063, 2957, 2834, 1594, 1571, 1494, 1462, 1441, 1359, 1284, 1187, 1174, 1096, 1030; HRMS: calculado para C₁₇H₂₀O₄S₂ 352,0803, obtenido 352,0804.

ES 2 274 785 T3

Ejemplo 42

R-alcohol (+)-12

- 5 A una solución agitada de (*t*-butildimetilsililo)etona (+)-11¹ (803 mg, 2,59 mmoles) en THF (50 ml) a -78°C se añadió tri-*tert*-butoxialuminohidruro de litio (7,76 ml, 1,0 M en THF) gota a gota mediante jeringuilla. La mezcla de reacción se llevó a t.a. lentamente durante la noche. La reacción se enfrió con una solución saturada de NH₄Cl acuoso (15 ml) y la mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 × 25 ml), se secó con salmuera y MgSO₄, se filtró y se concentró. La mezcla en bruto se purificó sobre gel de sílice de pequeño paso (5 a 10% de EtOAc/hexanos) para dar 658 mg (81%) del *R*-alcohol (+)-12 deseado y 113 mg (14%) del *S*-alcohol, teniendo ambos características espectroscópicas y físicas análogas a las indicadas anteriormente.²

Ejemplo 43

- 15 *8β*-[(*t*-butildimetilsililo)oxi]-20-*epi*-22-oxa-26-*p*-metoxifenil sulfona (+)-13

- Se enjuagó hidruro de potasio (63 mg de una dispersión del 35% en peso en aceite mineral, aproximadamente 22 mg, 0,54 mmoles de peso en seco) y se secó según los procedimientos descritos por Brown.³ A una suspensión del KH anhidro resultante en THF (1,0 ml) se añadió una solución de alcohol (+)-12 (50 mg, 0,16 mmoles) en THF (2,2 ml) gota a gota con jeringuilla. La solución amarilla resultante se agitó durante 1 h. A continuación se añadió con jeringuilla tosilato 10 (123 mg, 0,32 mmoles) en THF (0,88 ml). Después de 3 h, la reacción se diluyó con cuidado con EtOAc y H₂O, y se extrajo con EtOAc (3 × 15 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, se concentraron y se purificaron sobre gel de sílice expandido (2 a 5% de EtOAc/hexanos) para dar 50 mg (63%) del éter (+)-13 deseado con 11 mg (22%) del alcohol (+)-12 recuperado: $[\alpha]_D^{25} +1,63$ (c 3,0, CHCl₃); RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,34 (dt, *J* = 9,0, 2,2 Hz, 2H); 6,83 (dt, *J* = 9,0, 2,2 Hz, 2H), 4,00 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,62 (dt, *J* = 9,0, 6,0 Hz, 1H), 3,31-3,22 (m, 2H), 2,91 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,02 (dt, *J* = 12,4, 2,8 Hz, 1H), 1,85-1,05 (m, 13H), 1,04 (d, *J* = 6,0, 3H), 0,93 (s, 3H), 0,89 (s, 9H), -0,01 (s, 3H); RMN ¹³C (CDCl₃) δ 158,75, 133,02, 128,53, 114,47, 77,71, 69,29, 68,24, 57,08, 55,29, 52,61, 42,00, 40,56, 34,59, 32,94, 29,92, 25,80, 24,95, 23,20, 18,22, 18,01, 17,63, 14,46, -4,79, -5,19; IR (puro) 3002, 2949, 2928, 2855, 1593, 1494, 1471, 1462, 1454, 1284, 1245, 1168, 1104, 1078, 1034, 1019; HRMS: calculado para C₂₈H₄₈O₃Si 492,3093, obtenido 492,3093.

Ejemplo 44

Cetona (-)-14 con anillo C,D

- 35 Se añadió gota a gota oxona[®] (solución acuosa al 20%: 68 mg, 0,11 mmoles en 275 μl H₂O) a una solución agitada de éter (+)-13 en MeOH (1,0 ml). La solución resultante se agitó durante 2 días, añadiéndose la solución de oxona[®] adicional para conseguir el material de partida. Durante la dilución con H₂O y extracción con CHCl₃, las sustancias orgánicas combinadas se secaron, se filtraron y concentraron para dar una mezcla en bruto de sulfonas (C8-OTBS : C8-OH), que se disolvió inmediatamente en THF (3,5 ml) y se trató con TBAF (400 μl, 1,0 M en THF). La solución resultante se agitó a reflujo durante 2 días, añadiéndose la solución de TBAF adicional para consumir el material de partida. Se enfrió la mezcla de reacción a t.a., se diluyó con EtOAc y H₂O (10 ml de cada uno), se extrajo con EtOAc (3 × 10 ml), se secó, se filtró y se concentró para dar la hidroxisulfona en bruto que se transfirió.

- 45 A la hidroxisulfona en bruto en CH₂Cl₂ (8 ml) se añadió celite[®] (57 mg) y PDC (57 mg, 0,15 mmoles) y la suspensión marrón resultante se agitó durante la noche. Durante la filtración a través de celite[®], la mezcla de reacción se concentró y se pasó a través de una almohadilla pequeña de gel de sílice expandida (40% de EtOAc/hexanos) para dar la cetona (-)-14 deseada con anillo C,D en forma de un aceite amarillo pálido (37 mg, 90% de (+)-13): $[\alpha]_D^{25} -40,8$ (c 3,0, CHCl₃); RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,80 (dt, *J* = 9,2, 2,2 Hz, 2H); 7,00 (dt, *J* = 9,2, 2,2 Hz, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,54 (dt, *J* = 9,2, 6,2 Hz, 1H), 3,28-3,06 (m, 5H), 2,45-2,38 (dd, *J* = 11,2, 7,6 Hz, 1H), 2,28-1,07 (m, 12H), 1,01 (d, *J* = 6,0, 3H), 0,57 (s, 3H); RMN ¹³C (CDCl₃) δ 211,76, 163,64, 130,52, 130,09, 114,37, 77,41, 65,38, 61,31, 56,59, 55,63, 53,97, 49,68, 41,01, 38,85, 24,91, 24,03, 23,92, 19,25, 18,09, 12,98; IR (puro) 2961, 2874, 1708, 1595, 1578, 1498, 1317, 1298, 1260, 1226, 1140, 1108, 1089, 1023; HRMS: calculado para C₂₂H₃₂P₅S 408,1970, obtenido 408,1976.

Ejemplo 45

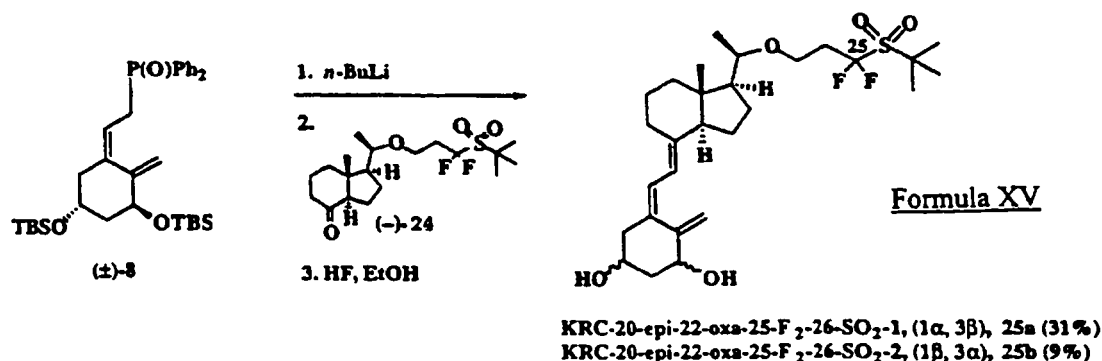
Análogos 15a y 15b de 20-*epi*-22-oxa-26-*p*-metoxifenil sulfona

- 60 Se disolvió óxido de fosfina racémico (±)-8 (78 mg, 0,13 mmoles) en 1,3 ml de THF y se enfrió a -78°C bajo argón. A esta solución se añadieron 88 μl (0,13 mmoles, 1,5 M en ciclohexano/Et₂O) de PhLi gota a gota con una jeringuilla. La solución naranja oscura se agitó durante 30 min, en cuyo momento se añadió gota a gota con una cánula una solución fría de cetona (-)-14 con anillo C,D (36 mg, 0,087 mmoles) en 1,2 ml de THF. La solución resultante se agitó en la oscuridad a -78°C durante aproximadamente 3 h y durante 1 h más a -60°C. La mezcla de reacción se enfrió con 3 ml de una mezcla 2:1 (v:v) de tartato de sodio y potasio 2 N y carbonato potásico 2 N. Durante el calentamiento a t.a., la mezcla de reacción se diluyó con H₂O, se extrajo con EtOAc (4 × 20 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró, se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (20% de EtOAc/hexanos-<0,1% de NEt₃) para dar 40 mg (62% referido a (-)-14) del producto acoplado en forma de aceite amarillo.

Este aceite se disolvió inmediatamente en THF (10 ml) con 10 μ l de NEt₃. A esta solución se añadieron 170 μ l (0,17 mmoles, 1,0 M en THF) de fluoruro de tetrabutilamonio gota a gota con una jeringuilla. La mezcla de reacción se agitó durante 16 h en la oscuridad, tras lo cual se evaporó el disolvente y la mezcla en bruto se purificó por cromatografía en columna (1% de NEt₃/EtOAc) para dar 27 mg (90%) de una mezcla de dos diastereómeros 15a y 15b. Esta mezcla diastereomérica se purificó por HPLC en fase inversa (columna de semipreparación C-18, 43% de MeCN/H₂O, 3 ml/min) dando 15a (27%, *t_R* 83,8 min) y 15b (15%, *t_R* 88,9 min): 15a (1 α , 3 β): [α]_D²⁵ -44,6 (c 2,5, CHCl₃); RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,81 (dt, *J* = 8,8, 2,0 Hz, 2H), 7,01 (dt, *J* = 8,8, 2,0 Hz, 2H), 6,37 (d, *J* = 11 Hz, 1H), 5,98 (d, *J* = 11 Hz, 1H), 5,31 (m, 1H), 4,98 (m, 1H), 4,45-4,38 (m, 1H), 4,26-4,19 (m, 1H), 3,54 (dt, *J* = 9,2, 6,2 Hz, 1H), 3,28-3,06 (m, 5H), 2,85-2,76 (dd, *J* = 12,2, 3,0 Hz, 1H), 2,63-2,54 (dd, *J* = 12,2, 3,0 Hz, 1H), 2,34-2,26 (dd, *J* = 13,3, 6,8 Hz, 1H), 2,06-1,04 (m, 19H), 1,01 (d, *J* = 6,0, 3H), 0,49 (s, 3H); RMN ¹³C (CDCl₃) δ 163,65, 147,61, 142,86, 132,98, 130,63, 130,17, 124,88, 117,02, 114,40, 111,73, 78,19, 70,77, 66,80, 65,45, 56,66, 55,75, 55,67, 54,12, 45,71, 45,21, 42,84, 40,34, 29,06, 25,04, 24,01, 23,49, 22,40, 18,22, 12,63; IR (puro) 3706-3115 (br), 3019, 2945, 2872, 1644, 1595, 1578, 1497, 1443, 1413, 1372, 1317, 1296, 1261, 1219, 1165, 1139, 1109, 1088, 1057, 1027; UV (MeOH) $\lambda_{\text{máx}}$ 240 (ϵ 20.102), 264 nm (ϵ 13.165); HRMS: calculado para C₃₁H₄₄O₆S 544,2859, obtenido 544,2857. 15b (1 β , 3 α): [α]_D²⁵ -43,0 (c 4,1, CHCl₃); RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,81 (dt, *J* = 8,8, 2,0 Hz, 2H), 7,01 (dt, *J* = 8,8, 2,0 Hz, 2H), 6,38 (d, *J* = 11,2 Hz, 1H), 5,98 (d, *J* = 11,2 Hz, 1H), 5,30 (m, 1H), 4,99 (m, 1H), 4,46-4,40 (m, 1H), 4,26-4,18 (m, 1H), 3,55 (dt, *J* = 9,2, 6,2 Hz, 1H), 3,28-3,06 (m, 5H), 2,85-2,76 (dd, *J* = 12,2, 3,0 Hz, 1H), 2,63-2,54 (dd, *J* = 12,2, 3,0 Hz, 1H), 2,34-2,26 (dd, *J* = 13,3, 6,8 Hz, 1H), 2,06-1,04 (m, 19H), 1,01 (d, *J* = 6,0, 3H), 0,49 (s, 3H); RMN ¹³C (CDCl₃) δ 163,65, 147,29, 142,93, 132,82, 130,65, 130,18, 124,91, 117,01, 114,41, 112,45, 78,19, 71,29, 66,78, 65,46, 56,66, 55,75, 55,67, 54,12, 45,72, 45,44, 42,82, 40,33, 29,03, 25,04, 24,01, 23,48, 22,43, 18,22, 12,65; IR (puro) 3686-3076 (br), 2947, 2926, 2871, 1595, 1578, 1498, 1458, 1438, 1372, 1317, 1296, 1260, 1220, 1139, 1109, 1089, 1053, 1025; UV (MeOH) $\lambda_{\text{máx}}$ 240 (ϵ 17.201), 261 nm (ϵ 10.346); HRMS: calculado para C₃₁H₄₄O₆S 544,2859, obtenido 544,2857.

Ejemplo 46

Análogos 25a y 25b de 20-epi-22-oxa-25-difluoruro-26-terc-butil sulfona



Análogos 25a y 25b de 20-epi-22-oxa-25-difluoruro-26-terc-butil sulfona. Se disolvió óxido de fosfina racémico (±)-8 (70 mg, 0,12 mmoles) en 1,2 ml de THF y se enfrió a -78°C bajo argón. A esta solución se añadieron 80 μ l (0,12 mmoles, 1,53 M en hexanos) de n-BuLi gota a gota con una jeringuilla. La solución roja oscura se agitó durante 1 h, en cuyo momento se añadió gota a gota con una cánula una solución fría de cetona (-)-24 (24 mg, 0,061 mmoles) en 1,0 ml de THF. La solución resultante se agitó en la oscuridad a -78°C durante aproximadamente 3 h, a continuación se calentó lentamente a -40°C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió con H₂O (1 ml), se calentó a t.a., se extrajo con Et₂O (3 $\times$ 10 ml), se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró, se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (5 a 40% de EtOAc/hexanos) para dar 43 mg del producto acoplado en forma de aceite transparente.

Este aceite se disolvió inmediatamente en 3 ml de EtOH. A esta solución se añadieron 100 μ l de una solución de HF acuosa (49% en peso) gota a gota con una jeringuilla. La mezcla de reacción se agitó durante 4 h en la oscuridad, que, tras la preparación acuosa general y cromatografía en columna (75% de EtOAc/hexanos), dio 30 mg [93% de (-)-24] de una mezcla de dos diastereómeros 25a y 25b. Esta mezcla diastereomérica se purificó por HPLC en fase inversa (columna de semipreparación C-18, 49% de MeCN/H₂O, 3 ml/min) dando 10 mg de 25a (1 α , 3 β , *t_R* 111 min) y 3,0 mg (9%) de 25b (1 β , 3 α , *t_R* 105 min): 25a (1 α , 3 β): RMN ¹H (CDCl₃) δ 6,38 (d, *J* = 11, 1H), 5,99 (d, *J* = 11 Hz, 1H), 5,32 (m, 1H), 4,99 (m, 1H), 4,45-4,39 (m, 1H), 4,26-4,17 (m, 1H), 3,84 (m, 1H), 3,51 (m, 1H), 3,31 (m, 1H), 2,82 (dd, *J* = 16, 4,3 Hz, 1H, 1H), 2,60 (m, 3H), 2,31 (dd, *J* = 18, 8,8 Hz, 1H), 1,52 (s, 9H), 1,09 (d, *J* = 5,6 Hz, 3H), 0,54 (s, 3H); RMN ¹³C (CDCl₃) δ 147,62, 143,12, 132,82, 124,98, 116,94, 111,71, 78,56, 70,80, 66,83, 60,05, 58,58, 55,82, 45,76, 45,23, 42,84, 40,17, 31,47, 29,12, 25,09, 24,14, 23,52, 22,42, 18,12, 12,53; HRMS: calculado para C₂₈H₄₄F₂O₅S 530,2878, obtenido 530,2877; 25b (1 β , 3 α): RMN ¹H (CDCl₃) δ 6,40 (d, *J* = 12 Hz, 1H), 5,98 (d, *J* = 12 Hz, 1H), 5,31 (m, 1H), 5,00 (m, 1H), 4,44 (m, 1H), 4,23 (m, 1H), 3,85 (m, 1H), 3,52 (m, 1H), 3,31 (m, 1H), 2,82 (dd, *J* = 16, 4,3 Hz, 1H, 1H), 2,59 (m, 3H), 2,29 (dd, *J* = 18, 8,8 Hz, 1H), 1,52 (s, 9H), 1,09 (d, *J* = 6,0 Hz, 3H), 0,54 (s, 3H); RMN ¹³C (CDCl₃) δ 147,28, 143,18, 132,68, 125,00, 116,94, 112,49, 78,57, 71,35, 66,80, 60,06, 56,58, 55,82, 45,78, 45,48, 42,82, 40,16, 31,48, 29,10, 25,09, 24,14, 23,52, 22,45, 18,13, 12,55; HRMS: calculado para C₂₈H₄₄F₂O₅S 530,2878, obtenido 530,2877; RMN ¹⁹F, UV, [α]_D²⁵, pendiente de IR.

Mediante la utilización de procedimientos similares, pueden sintetizarse análogos de 27-t-butil sulfona y 26-metil sulfona como se demuestra en los Esquemas 11 y 12.

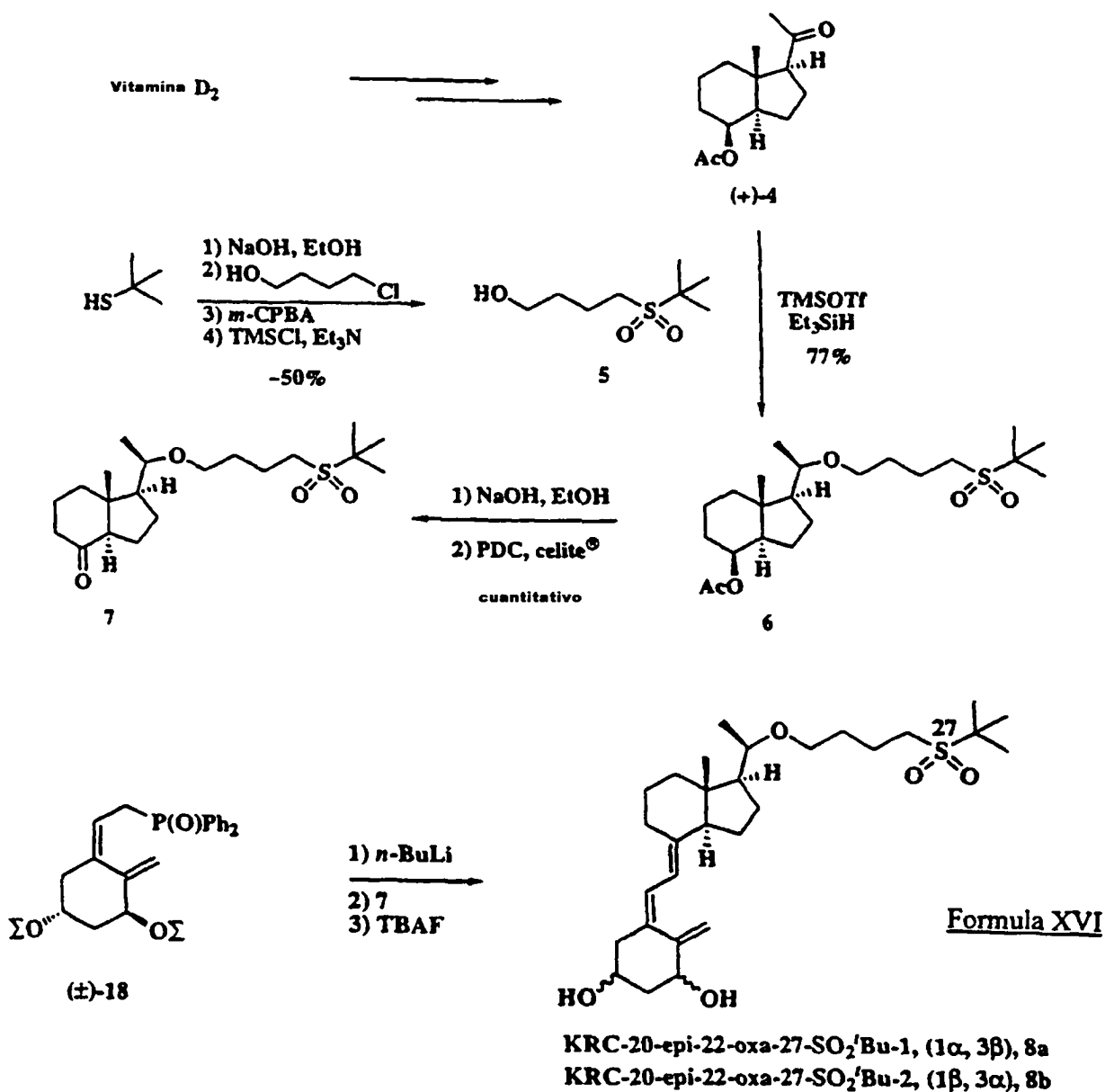
¹Fernández, B.; Pérez, J. A. M.; Granja, J. R.; Castedo, L.; Mourino, A. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 3173-3178.

²Posner, G. H.; White, Dolan, P.; Kensler, T. W.; Yukihiro, S.; Guggino, S. E. *Biorg. Med. Chem. Lett.* **1994**, 2919-2924.

³Brown, C. A. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 3913-3918.

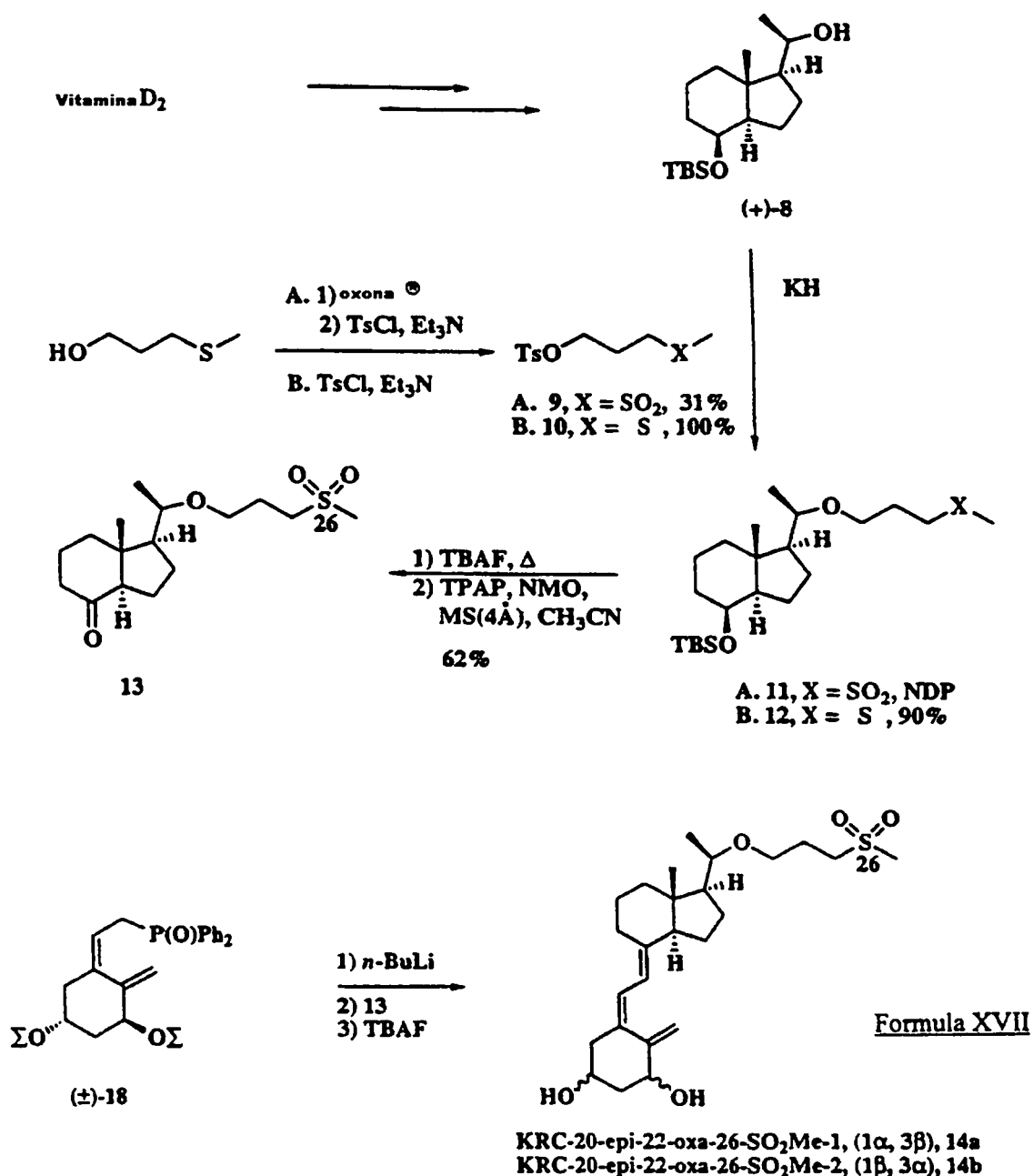
Esquema 11

Síntesis de análogos de 27-t-butil sulfona



Esquema 12

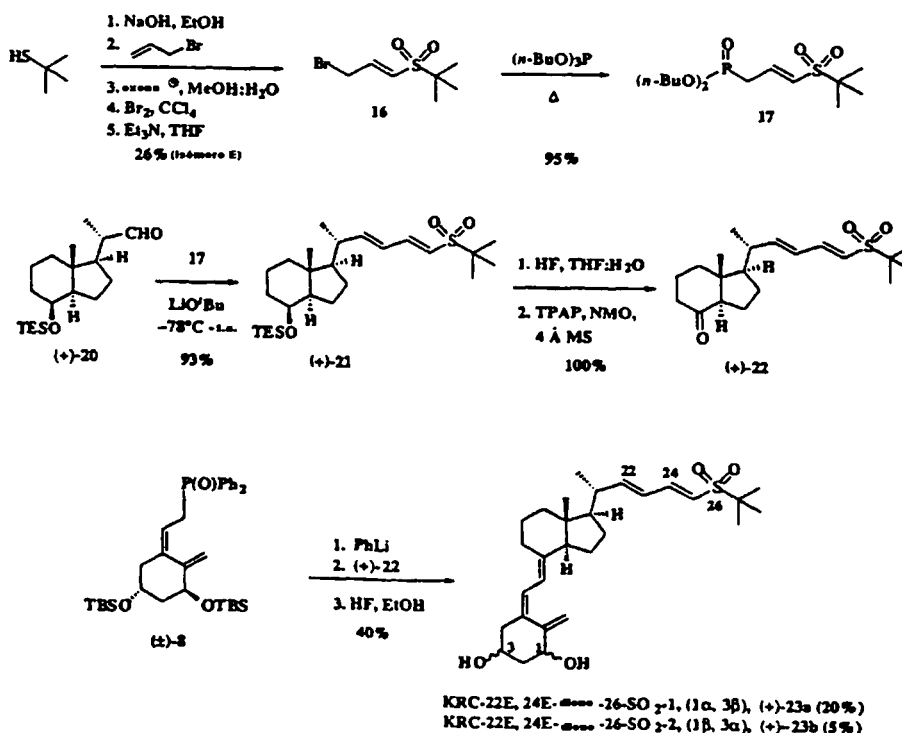
Síntesis de análogos de 26-metil sulfona



Ejemplo 47

Las 22E, 24E, dieno sulfonas pueden sintetizarse por el procedimiento mostrado en el Esquema 13. Compuestos análogos en los que el grupo *t*-butilo está sustituido por un grupo alquilo inferior alternativo o por un fenilo no sustituido o un fenilo sustituido con un alquilo inferior o un alcoxi pueden prepararse con las modificaciones que serán evidentes para los expertos en la materia.

Esquema 13

Síntesis de análogos 23a y 23b de 22E, 24E-dieno-26-*terc*-butil sulfona

Fórmula XIX

E-3-bromo-1-propenil *t*-butil sulfona 16. A una solución de NaOH (2,40 g, 60,0 mmoles) en etanol (50 ml) a 50°C se añadió gota a gota mediante jeringuilla 2-metil-2-propanotiol (6,76 ml, 60 mmoles) durante 2 min. La solución resultante se agitó durante 30 min mientras se enfriaba a n. Durante la adición gota a gota de bromuro de alilo (5,19 ml, 60 mmoles), la mezcla de reacción se calentó a reflujo y se agitó durante la noche. La suspensión resultante se filtró para eliminar NaBr, que se enjuagó intensamente con Et₂O. El filtrado se neutralizó con HCl 1 M (50 ml), se diluyó con H₂O (100 ml), se extrajo con Et₂O (3 × 25 ml), se lavó con H₂O, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró hasta un aceite amarillo pálido eliminando el EtOH y Et₂O mediante destilación lenta.

Este aceite amarillo pálido (7,81 g teor.) se disolvió en 215 ml de MeOH y se enfrió a 0°C. A esta solución se añadió una solución de oxona al 26% (55,3 g, 90,0 mmoles en 150 ml de H₂O) gota a gota por adición con embudo de decantación. La suspensión resultante se dejó agitar con calentamiento gradual a t.a. durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con 150 ml de H₂O, se extrajo con CHCl₃ (3 × 75 ml), se lavó con H₂O y salmuera (150 ml cada uno), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar alil *t*-butil sulfona esencialmente pura en forma de un aceite transparente.

Una fracción de esta sulfona (1,00 g, 6,16 mmoles) se disolvió en CCl₄ (40 ml), se trató con bromo (0,317 ml, 6,16 mmoles) durante 3 h, y se concentró para dar el dibromuro deseado (1,46 g, 74%) en forma de un sólido naranja pálido (p.f. 75-80°C) en Et₂O/hexanos frío, suficientemente limpio para la transformación siguiente.

El dibromuro se disolvió en THF (50 ml), se enfrió a 0°C y se trató con Et₃N (0,945 ml, 6,78 mmoles) durante la noche, mientras se calentaba gradualmente a t.a. La mezcla de reacción se neutralizó con HCl diluido, se diluyó con H₂O, se extrajo con Et₂O (3 × 25 ml), se secó Na₂SO₄, se filtró, se concentró y se purificó por cromatografía en columna (10 al 20% de Et₂O/pentano) para dar 16 (385 mg, 26% en dos etapas) en forma de cristales blancos: p.f. 60-62°C; RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,00 (dt, *J* = 15, 6,8 Hz, 1H), 6,55 (dt, *J* = 15, 1,2 Hz, 1H), 4,07 (dd, *J* = 6,8, 1,2 Hz, 2H), 1,38 (s, 9H); RMN ¹³C (CDCl₃) δ 143,82, 127,63, 58,94, 27,36, 23,23; IR (puro) 3068, 3053, 2976, 1636, 1305, 1275, 1109, 982; Anal. Calc. para C₇H₁₉BrO₂S: C, 34,86; H, 5,43. Obtenido: C, 34,98; H, 5,32.

Di-n-butilfosfonato 17. Una solución agitada de fosfito de tri-*n*-butilo (5 ml) y sulfona 16 (370 mg, 1,53 mmoles) se calentó a 130°C durante 12 h, se enfrió a t.a., se concentró y se purificó sobre gel de sílice (75% de EtOAc/hexanos) para dar 519 mg (95%) de 16 en forma de un aceite transparente: RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,00 (dt, *J* = 15, 8,0 Hz, 1H), 6,38 (ddt, *J* = 15, 4,6, 1,2 Hz, 1H), 4,03-3,92 (m, 4H), 2,76 (ddd, *J* = 25, 8,0, 1,2 Hz), 1,62-1,53 (m, 4H), 1,38-1,30 (m, 4H); 1,29 (6H), 0,85 (t, *J* = 7,2 Hz, 6H); RMN ¹³C (CDCl₃) δ 140,23 (d, *J* = 11 Hz), 128,24 (d, *J* = 14 Hz), 66,18

ES 2 274 785 T3

(d, $J = 6,8$ Hz), 58,69, 32,47 (d, $J = 6,1$ Hz), 29,97 (d, $J = 140$ Hz), 27,36, 23,18, 13,52; IR (puro) 2981, 2935, 2874, 1688, 1477, 1464, 1289, 1246, 1114, 1024, 983; Anal. Calc. para $C_{15}H_{31}O_5PS$: C, 50,83; H, 8,82; S, 9,05. Obtenido: C, 50,64; H, 8,65; S, 8,91.

- 5 *26-terc-butil sulfona (+)-21 de 8 β -[(trietilsilil)oxi]-22E,24E-dieno*. Una solución de *terc*-butóxido de litio (1,0 M) en THF, 0,491 ml, 0,491 mmoles) se añadió con jeringuilla a una solución fría (-78°C) de fosfonato 17 (175 mg, 0,493 mmoles) en THF (1,0 ml). Se calentó ligeramente la mezcla para efectuar la solución, a continuación se retornó a -78°C. La solución amarilla resultante se administró mediante cánula a una solución agitada de aldehído (+)-20 (64,0 mg, 0,197 mmoles) en THF (1,5 ml) a t.a. Después de 10 min, se eliminó el disolvente y el aceite marrón residual se cromatografió con flash (8% de EtOAc/hexanos) para dar 86 mg de (+)-21 (93%) como un sólido húmedo: $[\alpha]^{25}_D +77,9$ (c 4,0, $CHCl_3$); RMN 1H ($CDCl_3$) δ 7,11 (m, 1H), 6,14 (t, $J = 15$ Hz, 1H), 6,09 (m, 2H), 4,02 (m, 1H), 2,27-2,17 (m, 1H), 1,96-1,89 (m, 1H), 1,89-1,74 (qt, $J = 13, 3,8$ Hz, 1H), 1,35 (s, 9H), 1,04 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 0,93 (t, $J = 8,0$ Hz, 9H), 0,93 (s, 3H), 0,54 (q, $J = 8,0$ Hz, 6H); RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ 153,66, 147,16, 123,71, 120,43, 69,20, 58,55, 55,83, 52,87, 42,38, 40,61, 40,10, 34,52, 27,39, 23,32, 22,94, 19,35, 17,62, 13,75, 6,90, 4,88; IR (puro) 2950, 2935, 2873, 1638, 1458, 1300, 1114, 1018, 1004; HRMS: calc. para $C_{28}H_{48}O_3SSi$: 468,3093, obtenido 468,3094.

- 10 *Cetona con anillo C,D (+)-22*. Una solución acuosa de HF (0,500 ml, 10% en peso) se añadió gota a gota a una solución agitada de (+)-21 en $H_2O:THF$ (1,00 ml de H_2O :pocas gotas de THF para efectuar la disolución) y la disolución resultante se agitó a t.a. durante 2 días (se añadieron dos partes adicionales de 0,500 ml de HF acuoso al 10% durante este periodo para consumir el material de partida). La mezcla de reacción se neutralizó a continuación con cuidado ($NaHCO_3$ sat.), se diluyó con H_2O y se extrajo con CH_2Cl_2 (3×10 ml). Se secaron los compuestos orgánicos combinados (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron para dar el hidroxisulfuro deseado en forma de un sólido blanco.

- 15 Al hidroxisulfuro en bruto en CH_2Cl_2 (3 ml) se añadió N-óxido de 4-metimorfolina (NMO, 58,0 mg, 0,492 mmoles) y tamices moleculares en polvo (4Å), seguido de perrutenato de tetrapropilamonio (TPAP, 4,30 mg, 0,0123 mmoles). Después de agitar durante 15 min, la mezcla de reacción se filtró, se concentró y se pasó a través de una almohadilla pequeña de gel de sílice expandido (20% de EtOAc/hexanos) para dar la cetosulfona (+)-22 deseada en forma de una espuma blanca (79 mg, cuantitativo en (+)-21): RMN 1H ($CDCl_3$) δ 7,08 (dd, $J = 15, 10$ Hz 1H), 6,15 (t, $J = 15$ Hz, 1H), 6,08 (m, 2H), 2,43 (m, 1H), 2,29-2,15 (m, 3H), 1,32 (s, 9H), 1,08 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H), 0,63 (s, 3H); RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ 211,39, 152,05, 146,59, 124,38, 121,21, 61,62, 58,57, 55,62, 49,85, 40,86, 40,12, 38,71, 27,46, 23,94, 23,30, 19,61, 19,06, 12,72; IR (puro) 2955, 2934, 2872, 1708, 1638, 1587, 1461, 1296, 1278, 1111, 1001, 824; HRMS: calculado para $C_{20}H_{32}O_3S$: 352,2072, obtenido 352,2066.

- 30 *Análogos 23a y 23b de 22E,24E-dieno-26-terc-butil sulfona*. Óxido de fosfina racémico ($\pm$)-8 (78,0 mg, 0,134 mmoles) se disolvió en 1,34 ml de THF y se enfrió a -78°C bajo argón. A esta solución se añadieron 97,0 μ l de PhLi (0,134 mmoles, 1,38 M en ciclohexano/Et₂O) gota a gota con jeringuilla. La solución naranja oscura se agitó durante 30 min, en cuyo momento se añadió gota a gota mediante cánula una solución fría de cetona con anillo C,D (+)-22 (31,0 mg, 0,0880 mmoles) en 1,00 ml de THF. La solución resultante se agitó en la oscuridad a -78°C durante aproximadamente 4 h, a continuación se calentó lentamente a -40°C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió con 3 ml de una mezcla 2:1 (v:v) de tartrato de sodio y potasio 2 N y de carbonato de potasio 2 N. Durante el calentamiento a t.a., la mezcla de reacción se diluyó con H_2O , se extrajo con EtOAc (4×20 ml), se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (10 a 50% de EtOAc/hexanos- $<0,1\%$ de Et₃N) para dar 33 mg (90% referido a (+)-22) del producto acoplado en forma de aceite amarillo.

- 40 Este aceite se disolvió inmediatamente en 1,50 ml de EtOH, se enfrió a 0°C y se trató con HF (0,100 ml, solución acuosa al 49%). Esta solución se calentó lentamente a t.a. y se trató con HF adicional (0,100 ml) para completar la desprotección. Después de la preparación acuosa la película blanca resultante se cromatografió con flash (1% de NEt_3 /EtOAc) para proporcionar 17,3 mg (77% de desprotección) de una mezcla de diastereómeros 23a y 23b. Esta mezcla diastereomérica se purificó por HPLC en fase inversa (columna C-18 de semipreparación, 46% de MeCN/ H_2O , 3 ml/min) dando 8,8 mg de 23a (20%, t_R 115 min) y 2,1 mg de 23b (5%, t_R 111 min). 23a (1 α , 3 β): $[\alpha]^{25}_D +97$ (c 7,5, $CHCl_3$); RMN 1H ($CDCl_3$) δ 7,12 (m, 1H), 6,37 (d, $J = 11$ Hz, 1H), 6,16 (t, $J = 15$ Hz, 1H), 6,11 (m, 2H), 6,01 (d, $J = 11$ Hz, 1H), 5,32 (m, 1H), 4,99 (m, 1H), 4,46-4,40 (m, 1H), 4,26-4,19 (m, 1H), 2,83 (dd, $J = 12, 3,7$ Hz, 1H), 2,59 (dd, $J = 14, 3,2$ Hz, 1H), 1,36 (s, 9H), 1,09 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 0,57 (s, 3H); RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ 153,13, 147,58, 146,98, 142,43, 133,24, 124,78, 124,00, 120,74, 117,30, 111,83, 70,80, 66,81, 58,60, 56,09, 55,63, 46,06, 45,23, 42,83, 40,69, 40,26, 28,97, 27,45, 23,45, 23,35, 22,24, 19,69, 12,29; IR (puro) 3598-3148 (br), 3013, 2935, 2870, 1637, 1588, 1457, 1295, 1108; HRMS: calculado para $C_{29}H_{44}O_4S$ 488,2960, obtenido 488,2950. 23b (1 β , 3 α): $[\alpha]^{25}_D +32$ (c 1,0, $CHCl_3$); RMN 1H ($CDCl_3$) δ 7,12 (m, 1H), 6,38 (d, $J = 11$ Hz, 1H), 6,16 (t, $J = 15$ Hz, 1H), 6,11 (m, 2H), 6,01 (d, $J = 11$ Hz, 1H), 5,32 (m, 1H), 4,99 (m, 1H), 4,47-4,40 (m, 1H), 4,26-4,18 (m, 1H), 2,84 (dd, $J = 12, 3,8$ Hz, 1H), 2,61 (dd, $J = 14, 3,2$ Hz, 1H), 1,36 (s, 9H), 1,09 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 0,57 (s, 3H); RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ 153,13, 147,27, 147,01, 142,52, 133,10, 124,82, 124,01, 120,76, 117,30, 112,56, 71,32, 66,75, 58,61, 56,10, 55,64, 46,07, 45,45, 42,83, 40,70, 40,25, 29,00, 27,44, 23,45, 23,38, 22,28, 19,71, 12,32; IR (puro) 3568-3087 (br), 3016, 2954, 2928, 2872, 1637, 1588, 1457, 1295, 1109; HRMS: calculado para $C_{29}H_{44}O_4S$ 488,2960, obtenido 488,2944. Pendiente de UV.

Ejemplo 48

Análisis de actividades morfológicas

5 En los compuestos de la invención se ha comparado la actividad biológica con la del calcitriol.

Se determinó en los compuestos la inhibición de crecimiento de queranocitos murinos (línea celular PE) y la inhibición de la actividad de ornitina descarboxilasa (ODC) inducida por TPA tal como se describe en la patente US nº 5.830.885.

10

La línea celular PE se derivó de un papiloma inducido en ratón SENCAR hembra mediante un protocolo normalizado de iniciación/activación en la piel (*Carcinogenesis*, 7:949-958 (1986), cuyos contenidos completos están incorporados en la presente memoria como referencia) y se seleccionó por su sensibilidad específica para la inducción de la actividad de ornitina descarboxilasa (ODC) por el activador tumoral TPA extensamente caracterizado. El medio de cultivo de la línea celular PE utilizado en las pruebas estaba constituido por un medio esencial mínimo de Eagle sin cloruro de calcio enriquecido con 8% de suero de ternero fetal quelado y 1% de antibiótico-antimicótico y la adición de CaCl_2 para Ca^{++} 0,05 mM.

15

Los resultados se muestran en la Figura 1, e indican que los compuestos de la invención inhiben la proliferación celular, siendo los compuestos 23a y 15a casi tan eficaces como calcitriol.

20

Se determinó en los compuestos también su efecto sobre la excreción del calcio y la ganancia de peso en ratas según los procedimientos descritos en Posner *et al.*, *J. Med. Chem.* 41:3008-3014 (1998). Los resultados se presentan en las Figuras 2 y 3, y demuestran que los compuestos de la invención no inhiben la ganancia de peso ni estimulan la secreción de calcio en contraste con el calcitriol.

25

Por lo tanto, los compuestos según la invención presentan los efectos antiproliferantes de la vitamina D_3 sin los efectos asociados sobre la excreción del calcio y la ganancia de peso ejercida por la vitamina D_3 . Por consiguiente, se confirman valiosos como agentes terapéuticos en enfermedades en las que la proliferación celular excesiva y/o la insuficiencia de células para diferenciarse pueden tener lugar, incluyendo la psoriasis y el cáncer. La administración externa o interna de los compuestos de la invención puede realizarse de acuerdo con la enfermedad de que se trate utilizando los procedimientos conocidos por los expertos en las técnicas médicas y veterinarias, con dosis apropiadas determinadas por experimentación rutinaria.

35

40

45

50

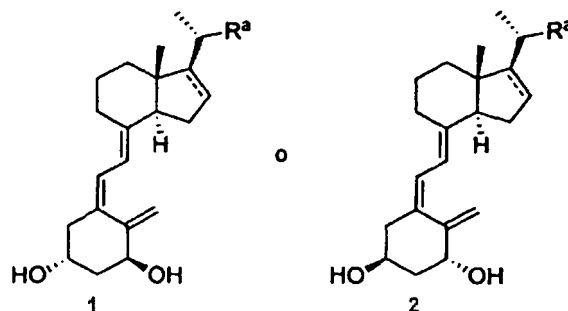
55

60

65

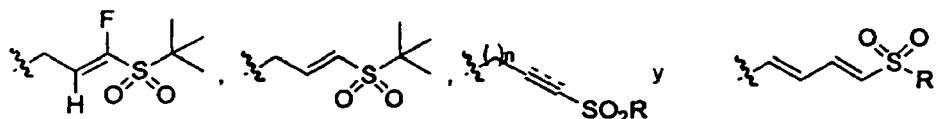
REIVINDICACIONES

1. Análogo de $1\alpha,25$ -dihidroxi vitamina D_3 que contiene azufre representado por las Fórmulas:



en las que:

R^a se selecciona de entre el grupo constituido por:



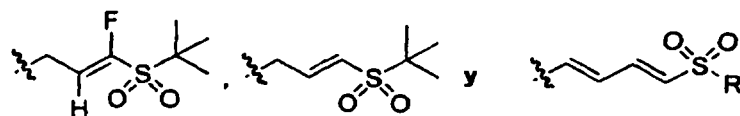
Fórmula VII

Fórmula IX

Fórmula XIII

Fórmula XVIII;

y R^b se selecciona de entre el grupo constituido por



Fórmula VII

Fórmula IX

Fórmula XVIII

R es un alquilo C_{1-6} de cadena lineal o ramificada, un grupo fenilo insustituido o un grupo fenilo sustituido con un alquilo C_{1-6} o un grupo alcoxi C_{1-6} ;

n es 1 ó 2;

--- representa un doble o un triple enlace;

--- representa un doble enlace cuando R^a se selecciona de entre el grupo constituido por la Fórmula VII, la Fórmula IX y la Fórmula XIII; y

--- representa un enlace sencillo cuando R^a es la Fórmula XVIII.

2. Análogo de vitamina D_3 según la reivindicación 1, en el que R^a presenta la Fórmula VII.

3. Análogo de vitamina D_3 según la reivindicación 1, en el que R^a presenta la Fórmula IX.

4. Análogo de vitamina D_3 según la reivindicación 2 ó 3, que presenta la configuración diastereomérica $(+)(1\beta,3\alpha)$.

5. Análogo de vitamina D_3 según la reivindicación 2 ó 3, que presenta la configuración diastereomérica $(-)(1\alpha,3\beta)$.

6. Análogo de vitamina D_3 según la reivindicación 1, en el que R^a presenta la Fórmula XIII.

7. Análogo de vitamina D_3 según la reivindicación 6, en el que R se selecciona de entre el grupo constituido por metilo, *t*-butilo, fenilo y *p*-metoxifenilo.

8. Análogo de vitamina D_3 según la reivindicación 1, en el que R^a presenta la Fórmula XVIII.

ES 2 274 785 T3

9. Análogo de vitamina D₃ según la reivindicación 8, en el que R se selecciona de entre el grupo constituido por metilo, t-butilo, fenilo y *p*-metoxifenilo.

10. Análogo de vitamina D₃ según la reivindicación 8, que presenta la configuración diastereomérica $(-)(1\alpha,3\beta)$.

11. Análogo de vitamina D₃ según la reivindicación 10, en el que R se selecciona de entre el grupo constituido por metilo, t-butilo, fenilo y *p*-metoxifenilo.

12. Análogo de vitamina D₃ según la reivindicación 10, en el que R es t-butilo.

13. Análogo de vitamina D₃ según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 para su utilización como medicamento.

14. Utilización de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de enfermedades en las que tiene lugar una proliferación celular excesiva y/o una insuficiencia de las células para diferenciarse.

15. Utilización de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en la preparación de un medicamento destinado al tratamiento del cáncer o de la psoriasis.

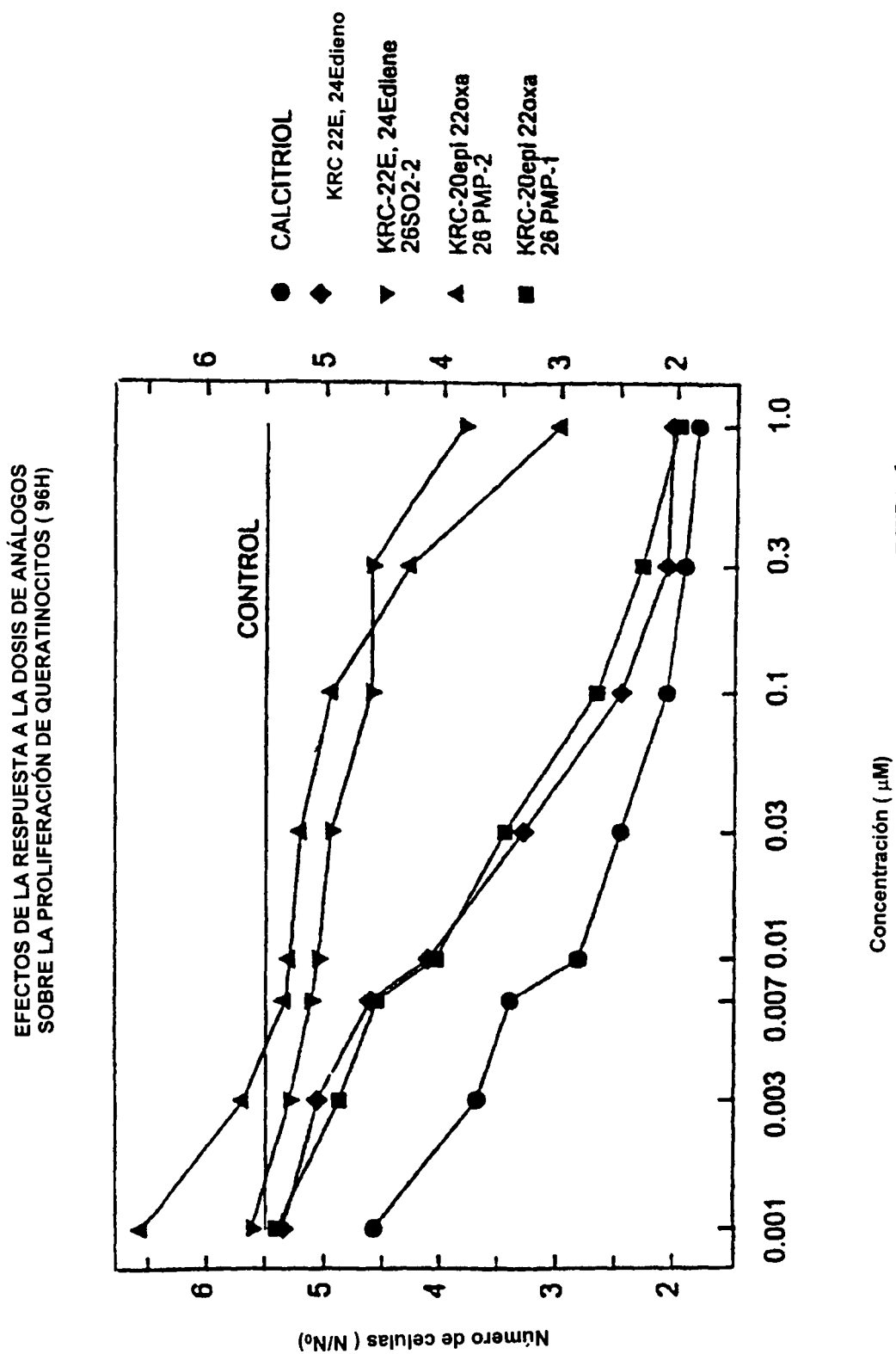


FIGURA 1

EFFECTOS DE LOS ANÁLOGOS DE VITAMINA D₃ SOBRE LAS
CONCENTRACIONES DE CALCIO EN LA ORINA DE RATA

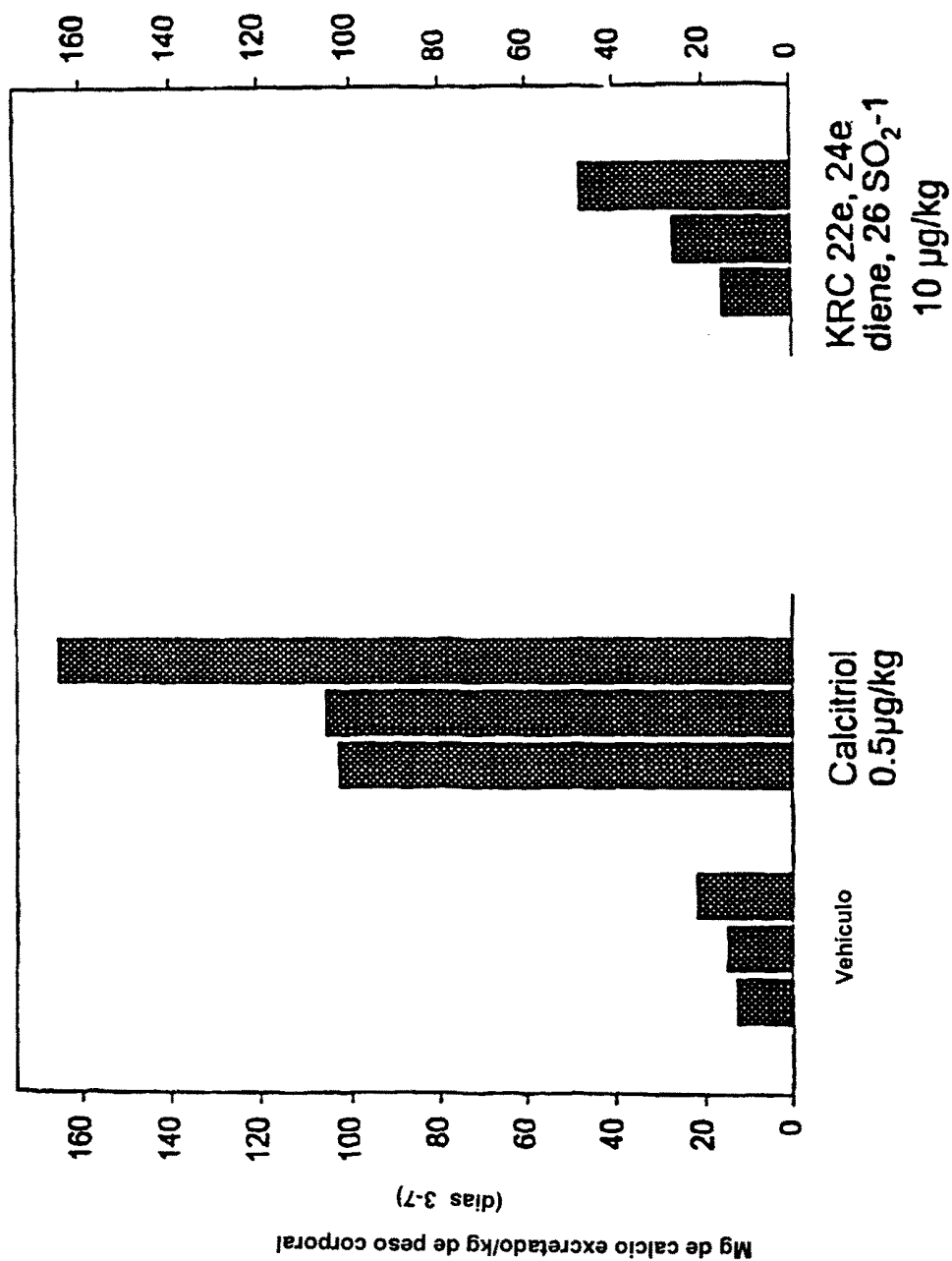


FIGURA 2

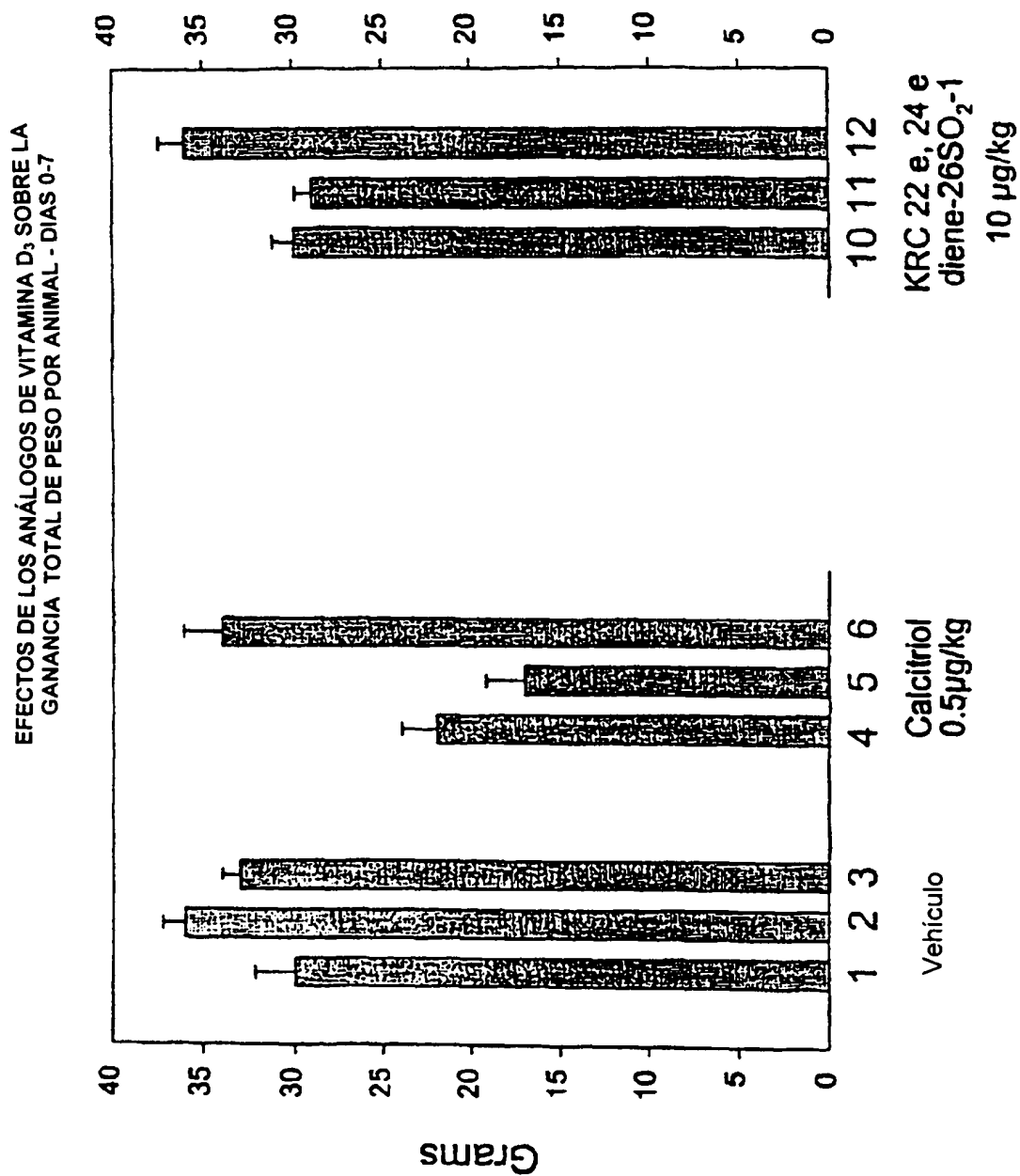


FIGURA 3