

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 614 632**

51 Int. Cl.:

**C07C 401/00** (2006.01)

**A61K 31/59** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **31.03.2000 E 06020197 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.11.2016 EP 1745787**

54 Título: **Análogos no calcémicos, antiproliferativos, transcripcionalmente activos de 1- $\alpha$ , 25-dihidroxi vitamina D3 que contienen azufre**

30 Prioridad:

**01.04.1999 US 127328 P**

**09.04.1999 US 128478 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**01.06.2017**

73 Titular/es:

**JOHNS HOPKINS UNIVERSITY (100.0%)  
LICENSING AND TECHNOLOGY DEVELOPMENT,  
100 N. CHARLES STREET, 5TH FLOOR  
BALTIMORE, MD 21201, US**

72 Inventor/es:

**POSNER, GARY H.;  
CRAWFORD, KENNETH R.;  
LEE, JAE KYOO;  
HAN, GYOONHEE y  
WANG, QIANG**

74 Agente/Representante:

**ISERN JARA, Jorge**

**ES 2 614 632 T3**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

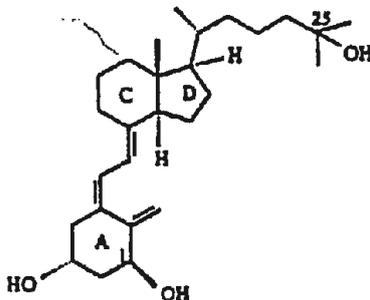
Análogos no calcémicos, antiproliferativos, transcripcionalmente activos de 1- $\alpha$ , 25-dihidroxi vitamina D<sub>3</sub> que contienen azufre

Campo de la invención

La presente invención se refiere a nuevos análogos de la hormona 1 $\alpha$ ,25-dihidroxi vitamina D<sub>3</sub>. Tales materiales análogos exhiben una combinación farmacológicamente deseable de alta actividad antiproliferativa y alta actividad transcripcional *in vitro* junto con ninguna o poca actividad calcémica *in vivo*.

Antecedentes de la invención

Debido a su extraordinariamente alta potencia en la regulación de diversos sucesos bioquímicos vitales para una buena salud en seres humanos, la 1 $\alpha$ ,25-dihidroxi vitamina D<sub>3</sub>, también conocida como calcitriol o 1,25D<sub>3</sub>, ha estimulado el interés en todo el mundo de investigadores médicos, biólogos moleculares, farmacólogos, médicos y químicos orgánicos, e investigadores en el área de productos para el cuidado personal y la prevención y(o) tratamiento del cáncer. Este material se corresponde con la estructura expuesta en la Fórmula I.



Fórmula I

1 $\alpha$ ,25-dihidroxi vitamina D<sub>3</sub>  
(1,25D<sub>3</sub>, calcitriol)

Pueden citarse numerosas referencias como las que se muestran trabajos anteriores con respecto a análogos de la vitamina D<sub>3</sub>, calcitriol o similares. Véanse, 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. Part 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., Defeo, L.J., Manolagas, S.C., Science (Washington, D.C.) (1983) 221:1181; Vitamin D. Chemical Biochemical. and Clinical Endocrinology of Calcium Metabolism, Proceedings of the Fifth Workshop on Vitamin D, Williamsburg, VA, Feb. 1982, Norman, A.W., Schaefer, K., Herrath, D.V., Grigoleit, H.G., Eds., W. de Gruyter, Nueva York, 1982, pp. 901-940; Calverley, M.J. en Vitamin D: Molecular, Cellular, and Clinical Endocrinology, Norman, A.W., Ed., de Gruyter; Berlín, 1988, p. 51; Calverley, M.J., Tetrahedron (1987) 43:4609. Vitamin D, A Pluripotent Steroid Hormone: Structural Studies, Molecular Endocrinology and Clinical Applications, ed. Norman, Boullion and Thomasset, 1994, Walter de Gruyter, Nueva York. Calverley y Binderup, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters (1993) 3:1845. Las Patentes de Estados Unidos N.º 5,274,142; 5,389,622; 5,403,832 y 5,830,885 también describen y reivindican análogos de vitamina D<sub>3</sub>.

El documento US 5,374,629 desvela análogos de vitamina D que muestran efectos anti-inflamatorios e inmunomoduladores, así como una fuerte actividad en la inducción de la diferenciación celular e inhibición de proliferación indeseada de determinadas células cancerosas y epiteliales.

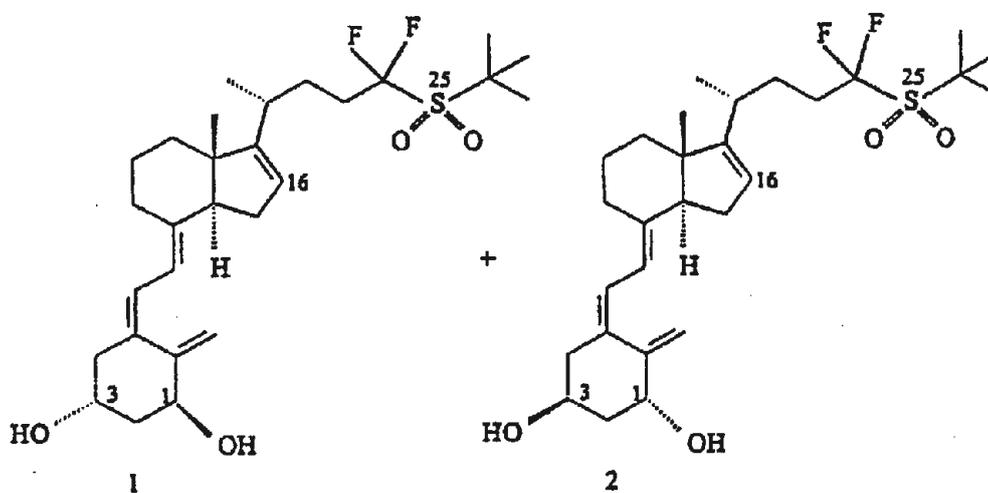
Un desafío químico principal ha sido diseñar y sintetizar análogos de 1 $\alpha$ ,25-dihidroxi vitamina D, que conserven actividades antiproliferativas y pro-diferenciantes potentes, pero que carezcan de actividad hipercalcémica. Se ha demostrado que algunos análogos sintéticos que muestran tales actividades fisiológicas, como 1 $\alpha$ , 25-dihidroxi-16-eno-23-in-26,27-hexafluorocalciferol desarrollado por Hoffman-La Roche, poseen propiedades farmacológicas muy deseables. Solo se han sintetizado unos pocos análogos de 24-fluoro y 24,24-difluoro de 1,25D, que tienen

sustituyentes y estereoquímica de anillo A naturales. Sin embargo, se ha demostrado que estos son decepcionantemente similares a 1,25D<sub>3</sub>, en términos de actividad calcémica. Aunque sus afinidades de unión al receptor de vitamina D (VDR) son similares a las de calcitriol, tales materiales no tienen semividas en plasma más largas.

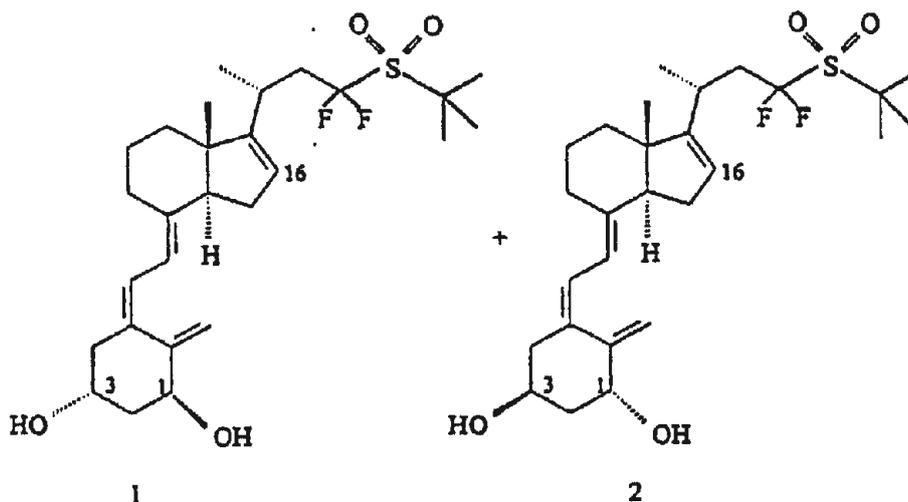
5 Dado lo anterior, está claro que existe una necesidad continua de identificar análogos sintéticos adicionales de la hormona 1 $\alpha$ ,25-dihidroxi vitamina D<sub>3</sub>, cuyos análogos exhiban selectivamente actividades farmacológicas deseables, pero no exhiban actividad hipercalcémica. Por consiguiente, es un objeto de la presente invención proporcionar nuevos análogos de 1,25D<sub>3</sub> que sean útiles para una gran diversidad de usos de productos beneficiosos médicos y/o de cuidado personal, pero que no exhiban niveles altos indeseables de actividad calcémica *in vivo*.

Sumario de la Invención

15 La presente invención se refiere a nuevos análogos insaturados y fluorados que contienen azufre de 1 $\alpha$ ,25-dihidroxi vitamina D<sub>3</sub>. Tales análogos tienen las fórmulas estructurales diastereoisoméricas expuestas como Fórmulas V y VIII.



Fórmula V



Fórmula VIII

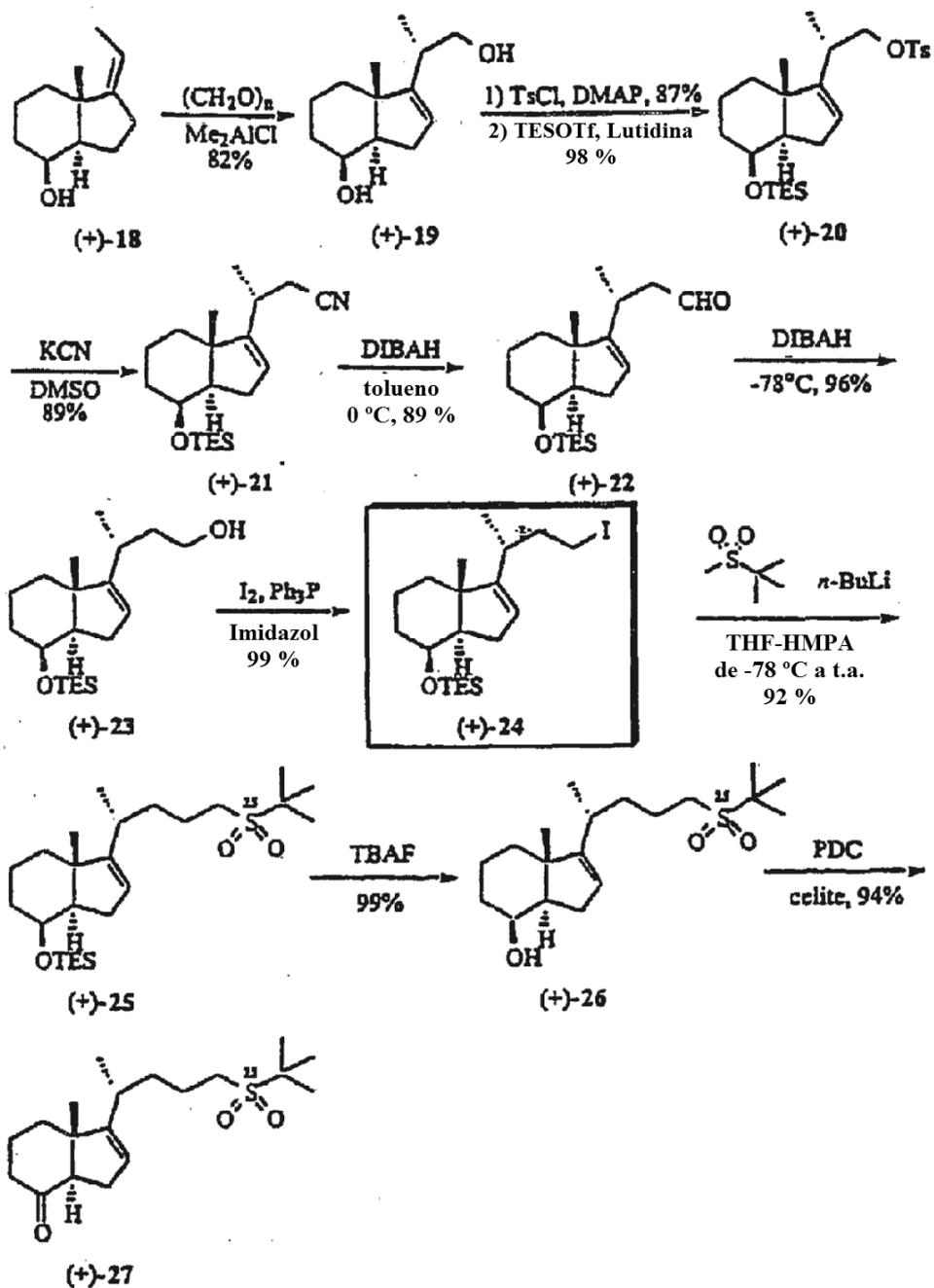
20 En las Fórmulas V y VIII, los sustituyentes de hidroxilo en la Posición 1 y en la posición 3 en el anillo A pueden ser de manera que los análogos tengan la configuración diastereomérica en (-), es decir (1 $\alpha$ , 3 $\beta$ ) o la (+), es decir (1 $\beta$ , 3 $\alpha$ ). Los enlaces C-O en estas posiciones se indican ocasionalmente mediante líneas onduladas en las fórmulas estructurales más adelante en el presente documento para indicar qué configuraciones alternativas se pretenden. De acuerdo con la invención, se prefieren compuestos con sustituyentes en la configuración diastereomérica (1 $\alpha$ ,3 $\beta$ ).

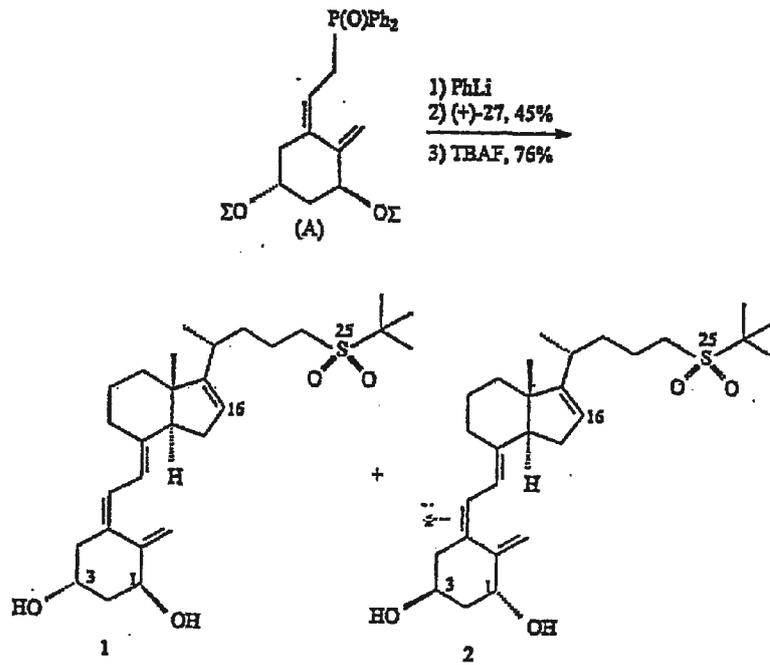
Descripción detallada de la Invención

- En la preparación de los análogos de calcitrol correspondientes a las Fórmulas V y VIII, se tienen en cuenta varias consideraciones para llegar a la combinación de sustituyentes deseada que disminuirá la actividad calcémica y también proporcionará cadenas laterales potencialmente pro-diferenciantes. La posición 24 en la cadena lateral es típicamente el sitio de oxigenación metabólica de cadena lateral. Por lo tanto, se cree que el reemplazo de C-H por enlaces C-F foráneos en esta posición debe aumentar la duración de tal análogo *in vivo*. Además, el tamaño atómico de un sustituyente de flúor coincide estrechamente con el de un átomo de hidrógeno, no causando así ningún impedimento estérico a la unión al receptor. Además, se postula que la presencia de dos átomos de flúor debe aumentar la lipofilidad de análogo en relación a su homólogo no fluorado, potenciando así las tasas de absorción y transporte *in vivo*. Además, se espera que la presencia de un grupo *n*-butil sulfona en la posición 24 o 25 estimule el entorno polar en esa región característica del grupo 25-OH natural polar. Finalmente, un doble enlace carbono-carbono 16-eno potencia habitualmente la actividad antiproliferativa.
- Tomando en cuenta estas consideraciones, los análogos que contienen flúor y que contienen azufre de la presente invención pueden prepararse mediante procedimientos de reacción de síntesis orgánica multietapa como se exponen más adelante en los Esquemas 4 y 7. Las etapas en los procesos de reacción como se representan en los esquemas se describen en los ejemplos que siguen a cada esquema.
- A menos que se indique otra cosa, en todos los ejemplos, las reacciones se realizan en matraces de fondo redondo secados a la llama en una atmósfera de argón de ultra alta pureza (UHP). Se destilaron éter dietílico (éter) y tetrahidrofurano (THF) a partir de cetil sodio benzofenona antes de su uso. Se destiló cloruro de metileno (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) a partir de hidruro de calcio antes de su uso. Todos los otros compuestos se adquirieron de Aldrich Chemical Company y se usaron sin purificación adicional. Se realizó cromatografía analítica de capa fina (TLC) con placas de Gel de Sílice 60 F<sub>254</sub> (espesor de 250 μm, Merck). La cromatografía en columna se realiza usando un lecho corto de gel de sílice (tamaño de partícula malla <230), gel de sílice ultrarrápido (tamaño de partícula malla 400-230), o Florisil® (malla 200). Los rendimientos no se optimizaron. Se juzga que la pureza de los productos es >95 % en base a su homogeneidad cromatográfica. Se realizó cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) con un sistema Rainin HPLX equipado con dos cabezales de bomba preparativa de 25 ml/min usando columnas Rainin Dynamax, 10 mm x 250 mm (semipreparativas) empaquetadas con gel de sílice 60 A (tamaño de poro 8 μm), tanto con sílice simple como con sílice enlazado a C-18. Los puntos de fusión se midieron usando un aparato de bloque metálico Mel-Temp y están sin corregir. Se obtuvieron espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) tanto en un espectrómetro Varian XL-400, funcionando a 400 MHz para <sup>1</sup>H y 100 MHz para <sup>13</sup>C o en un espectrómetro Varian XL-500, funcionando a 500 MHz para <sup>1</sup>H y 125 MHz para <sup>13</sup>C. Los desplazamientos químicos se indican en partes por millón (ppm, δ) campo abajo a partir de tetrametilsilano. Se obtuvieron espectros de infrarrojos (IR) usando un espectrómetro Perkin-Elmer 1600 FT-IR. Las resonancias se indican en números de onda (cm<sup>-1</sup>). Se obtuvieron espectros de masas de baja y alta resolución (LRMS y HRMS) con ionización química o electrónica (EI o CI) tanto (1) en la Universidad Johns Hopkins en un espectrómetro 70-S de VG Instruments funcionando a 70 eV para EI y funcionando con amoniaco (NH<sub>3</sub>) como gas portador para CI, o (2) en la Universidad de Illinois en Champaign-Urghana en un espectrómetro Finnigan-MAT CH5, y Finnigan-MAT 731 o un 70-VSE de VG Instruments funcionando a 70 eV para EI y funcionando con metano (CH<sub>4</sub>) para CI.
- En los siguientes esquemas y ejemplos, aquellos marcados con un asterisco (\*) se incluyen únicamente a modo de referencia.
- La preparación de los materiales de Fórmula IV se exponer en el Esquema 3 de la siguiente manera:

## Esquema 3\*

Síntesis de análogos de calcitriol de Fórmula IV



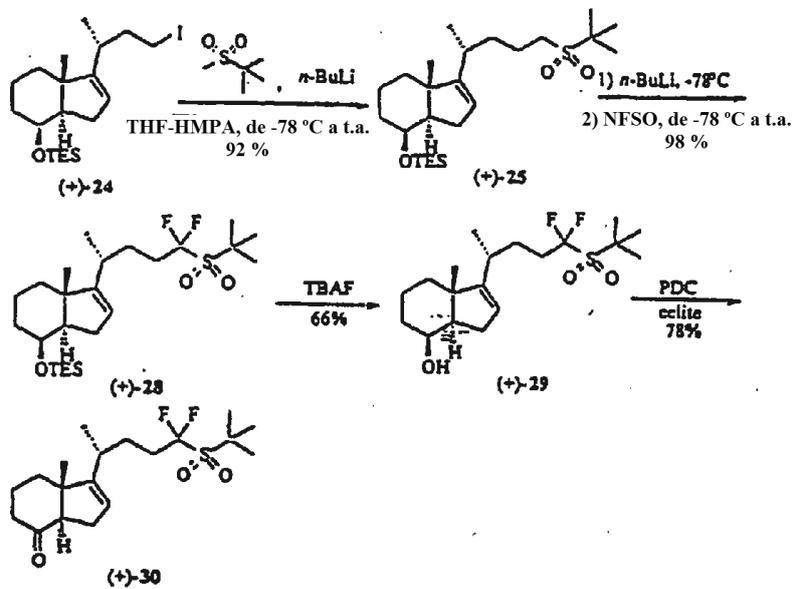


Fórmula IV

La síntesis del derivado yoduro 24 del anillo  $\text{C}_1\text{D}$  se realiza a partir del material de partida 17-eno 18 y tiene lugar a través de los intermedios 19, 20, 21, 22 y 23 como se exponen en el Esquema 3. Estas etapas en la síntesis se describen con mayor detalle en J. Med. Chem. 1999, Vol 41, pp. 3008-3014.

La preparación de los materiales de Fórmula V se expone en el Esquema 4 como se indica a continuación:

Esquema 3  
Síntesis de análogos de calcitriol de Fórmula V





porciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron, se concentraron al vacío y después se purificaron por cromatografía en columna (EtOAc al 20 %/hexanos) para dar 45 mg (66 %) del alcohol deseado en forma de un aceite incoloro:  $[\alpha]^{25}_D +3,4^\circ$  (c 3,8, CHCl<sub>3</sub>); RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5,34 (t, *J* = 1,4 Hz, 1H), 4,16 (s, 1H), 2,34-1,36 (m, 23H), 1,03 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 1,02 (s, 3H); RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 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 <sup>19</sup>F (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CFCI<sub>3</sub> como patrón interno) δ -97,83 (m); IR (puro, cm<sup>-1</sup>) 3568, 2930, 2870, 1458, 1320, 1134; HRMS *m/z* (M<sup>+</sup>) 378,2040 calculado para C<sub>19</sub>H<sub>32</sub>F<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S, observado 378,2047.

## Ejemplo 16

## Cetona de anillo C,D (+)-30

Un matraz secado a la llama de 5 ml se cargó con 40 mg (0,11 mmol) del alcohol de anillo C,D (+)-29, 3,0 ml de THF anhidro, 100 mg de celite secado al horno y 100 mg (0,27 mmol) de PDC. La mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente y después se pasó a través de un lecho de 2 cm de gel de sílice ultrarrápido y se lavó con EtOAc. El filtrado se concentró y se purificó por cromatografía en columna (EtOAc al 20 %/hexanos) para dar 31 mg (78 %) de la cetona de anillo C,D deseada (+)-30 en forma de un aceite incoloro:  $[\alpha]^{25}_D +12,9^\circ$  (c 3,4, CHCl<sub>3</sub>); RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5,33 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 2,83 (dd, *J* = 10,4, 6,4 Hz, 1H), 2,45 (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 <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 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 <sup>19</sup>F (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CFCI<sub>3</sub> como patrón interno) δ -97,79 (m); IR (puro, cm<sup>-1</sup>) 2939, 2873, 1718, 1458, 1377, 1320, 1130; HRMS *m/z* (M<sup>+</sup>) 376,1884 calculado para C<sub>19</sub>H<sub>30</sub>F<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S, observado 376,1889.

## Ejemplo 17

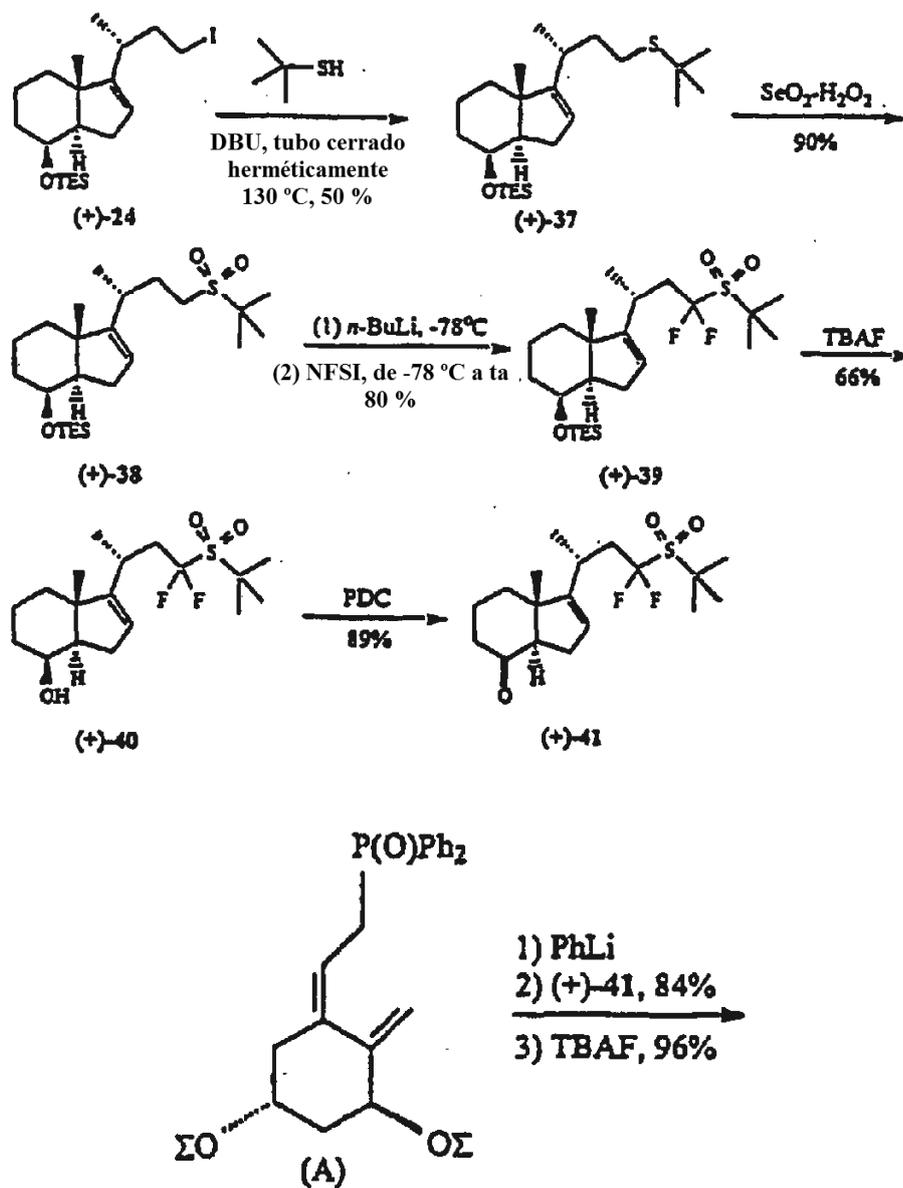
## Análogos de Fórmula V

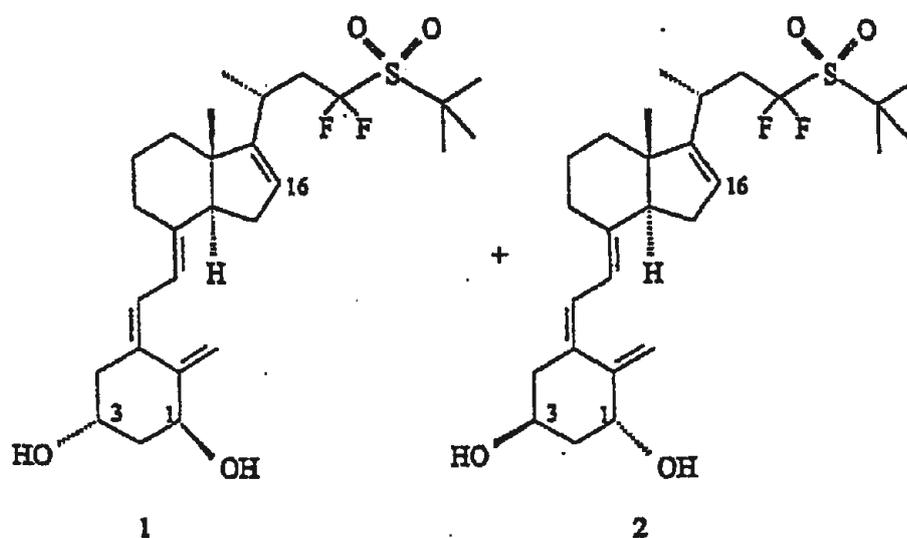
Se disolvió óxido de fosfina racémica (anillo A, 89 mg, 0,15 mmol) en 2,0 ml de THF anhidro y se enfrió a -78 °C en una atmósfera de argón. A esta solución se le añadieron gota a gota 100 µl (0,16 mmol) de fenilitio (solución 1,6 M en THF). La mezcla se volvió de un color naranja rojizo intenso y permaneció. Después de agitar a -78 °C durante 30 minutos, se añadió gota a gota una solución preenfriada (-78 °C) de cetona de anillo C,D (+)-30 (30 mg, 0,080 mmol) disuelta en 1,0 ml de THF anhidro mediante una cánula. La reacción se mantuvo activa hasta que el color naranja rojizo se decoloró a amarillo (aproximadamente 4 horas). La reacción se interrumpió añadiendo 3,0 ml de una mezcla 1:1 de tartrato de sodio y potasio 2 N y una solución 2 N de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente, se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtró, se concentró al vacío y después se purificó por cromatografía en columna (EtOAc al 10 %/hexanos) para proporcionar 50 mg (84 %) del producto acoplado en forma de un aceite incoloro.

El producto acoplado (50 mg, 0,067 mmol) se disolvió en 3,0 ml de THF anhidro con 37 µl de Et<sub>3</sub>N, y a esta solución se le añadieron 0,27 ml (0,27 mmol) de TBAF (solución 1,0 M en THF) a temperatura ambiente. La reacción se llevó a cabo en oscuridad durante una noche, después se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se concentró al vacío y después se purificó por cromatografía en columna (EtOAc al 90 %/Hexanos) para dar 33 mg (96 %) de una mezcla de dos diastereómeros en forma de un aceite incoloro. Los diastereómeros se separaron por HPLC de fase inversa (columna semipreparativa C-18, MeCN al 52 %/H<sub>2</sub>O, 3,0 ml/min) para proporcionar 16,6 mg (41 %) de Fórmula V-1 (1α, 3β, *t<sub>R</sub>* 145,3 min) en forma de un sólido espumoso y 7,0 mg (17 %) de Fórmula V-2 (1β, 3α, *t<sub>R</sub>* 129,2 min) en forma de un aceite incoloro. Fórmula V-1:  $[\alpha]^{25}_D +0,1^\circ$  (c 1,7, CHCl<sub>3</sub>); RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 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 <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 158,19, 147,85, 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 <sup>19</sup>F (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CFCI<sub>3</sub> como patrón interno) δ -97,86 (m); UV (EtOH) λ<sub>máx</sub> 263 nm (ε 16,100); IR (puro, cm<sup>-1</sup>) 3601, 2931, 2837, 1455, 1314, 1126, 1043; HRMS *m/z* (M<sup>+</sup>) 512,2772 calculado para C<sub>28</sub>H<sub>42</sub>F<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S, observado 512,2781. Fórmula V-2:  $[\alpha]^{25}_D -24,1^\circ$  (c 0,7, CHCl<sub>3</sub>); RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 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 <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 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 <sup>19</sup>F (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CFCI<sub>3</sub> como patrón interno) δ -97,88 (m); UV (EtOH) λ<sub>máx</sub> 263 nm (ε 15,000); IR (puro, cm<sup>-1</sup>) 3683, 3601, 2931, 1314, 1132, 1043; HRMS *m/z* (M<sup>+</sup>) 512,2772 calculado para C<sub>25</sub>H<sub>62</sub>F<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S, observado 512,2776.

La preparación de los materiales de Fórmula VIII se describe en el Esquema 7 como se indica a continuación:

Esquema 7  
 Síntesis de análogos de calcitriol de Fórmula VIII





Fórmula VIII

El Esquema 7 comienza con el mismo derivado 24 como se expone en los Esquemas 3 y 4. La preparación de los diversos intermedios, 37, 38, 39, 40 y 41, y los compuestos de Fórmula VIII se describe en los Ejemplos 26 a 29 más adelante en el presente documento.

## Ejemplo 26

## Sulfona de anillo C,D difluorada (+)-39

A una solución de la sulfona de anillo C,D protegida con TES (+)-38 (64 mg, 0,15 mmol) en THF (3,0 ml) se le añadieron 0,29 ml (0,58 mmol) de una solución 2,0 M de n-BuLi en pentano a -78 °C. Después de haberse agitado durante 30 minutos, se añadió lentamente una solución preenfriada (-78 °C) de NFSI (N-fluorobencenosulfonimida, 127 mg, 0,41 mmol) en 1,0 ml de THF a la mezcla de reacción, y después se calentó hasta temperatura ambiente. La reacción se interrumpió con agua y se extrajo con EtOAc. Las porciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron 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 se disolvió en THF (3,0 ml) y la solución se enfrió a -78 °C. A la solución se le añadieron 0,29 ml de n-BuLi (solución 2,0 M en pentano, 0,58 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a -78 °C. Después se añadió lentamente mediante una cánula, una solución preenfriada (-78 °C) de NFSI (127 mg, 0,41 mmol) en 1,0 ml de THF. La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente, se inactivó con agua, se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera y se concentró. La purificación por cromatografía en columna (EtOAc al 20 %/hexanos) dio 55 mg (80 %) de la sulfona de anillo C,D fluorada deseada (+)-39 en forma de un aceite incoloro:  $[\alpha]_D^{25} +21,9^\circ$  (c 5,5, CHCl<sub>3</sub>); RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 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 (c, J = 8,0 Hz, 6H); RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 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 <sup>19</sup>F (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CFCl<sub>3</sub> como patrón 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<sup>-1</sup>) 2934, 2876, 1458, 1320, 1134, 1029; HRMS m/z (M<sup>+</sup>) pendiente.

## Alcohol de anillo C,D difluorado desprotegido (+)-40

Una solución de silil éter (+)-39 (55 mg, 0,1 mmol) en THF (2,0 ml) y 0,29 ml (0,29 mmol) de una solución 1,0 M de TBAF en THF se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc. Las porciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron, se concentraron al vacío y después se purificaron por cromatografía en columna (EtOAc al 20 %/hexanos) para dar 27 mg (66 %) del alcohol deseado en forma de un aceite incoloro:  $[\alpha]_D^{25} +9,3^\circ$  (c 2,7, CHCl<sub>3</sub>); RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 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 <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 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 <sup>19</sup>F (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CFCl<sub>3</sub> como patrón 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<sup>-1</sup>) 3566, 3448, 2931, 2860, 1455, 1314, 1126; HRMS m/z (M<sup>+</sup>) pendiente.

## Ejemplo 28

## Cetona de anillo C,D (+)-41

Un matraz secado a la llama de 5 ml se cargó con 27 mg (0,074 mmol) del alcohol de anillo C,D (+)-40, 3,0 ml de THF anhidro, 100 mg de celite secado al horno y 69 mg (0,19 mmol) de PDC. La mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente y después se pasó a través de un lecho de 2 cm de gel de sílice ultrarrápido y se lavó con EtOAc. El filtrado se concentró y se purificó por cromatografía en columna (EtOAc al 20 %/hexanos) para dar 24 mg (89 %) de la cetona de anillo C,D deseada (+)-41 en forma de un aceite incoloro:  $[\alpha]_D^{25} +17,5^\circ$  (c 2,5, CHCl<sub>3</sub>); RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 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 <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 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 <sup>19</sup>F (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CFCl<sub>3</sub> como patrón 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<sup>-1</sup>) 2943, 1713, 1314, 1132; HRMS *m/z* (M<sup>+</sup>) pendiente.

## Ejemplo 29

## Análogos de Fórmula VIII

Se disolvió óxido de fosfina racémica (anillo A, 43,4 mg, 0,075 mmol) en 1,0 ml de THF anhidro y se enfrió a -78 °C en una atmósfera de argón. A esta solución se le añadieron gota a gota 58 µl (0,070 mmol) de fenilitio (solución 1,2 M en THF). La mezcla se volvió de color naranja rojizo intenso y persistió. Después de agitar a -78 °C durante 30 minutos, se añadió gota a gota mediante una cánula, una solución peenfriada (-78 °C) de cetona de anillo C,D (+)-41 (24,8 mg, 0,068 mmol) disuelta en 1,0 ml de THF anhidro. La reacción se mantuvo activa hasta que el color naranja rojizo se decoloró a amarillo (aproximadamente 4 horas). La reacción se interrumpió añadiendo 3,0 ml de una mezcla 1:1 de tartrato de sodio y potasio 2 N y una solución 2 N de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente, se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtró, se concentró al vacío y después se purificó por cromatografía en columna (EtOAc al 10 %/hexanos) para proporcionar 37,2 mg (75 %) del producto acoplado en forma de un aceite incoloro.

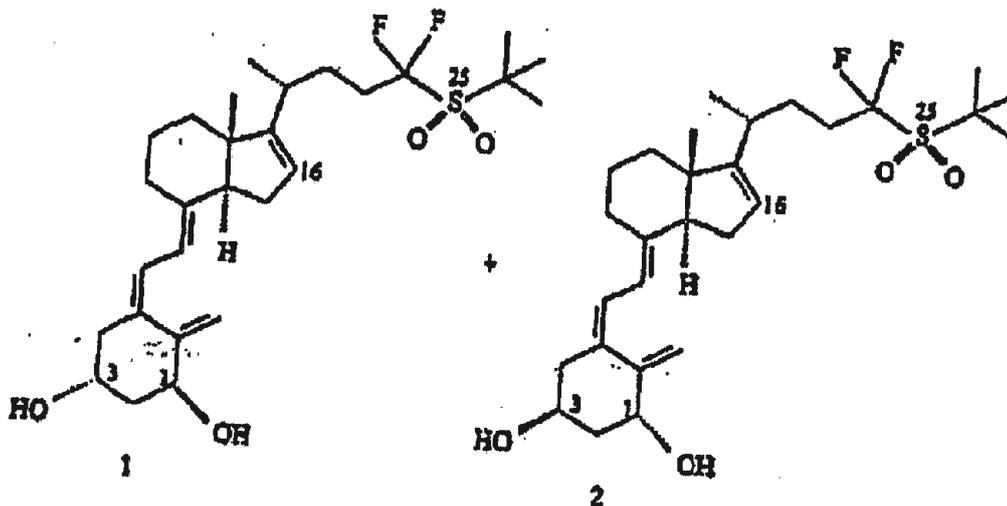
El producto acoplado (37,2 mg, 0,051 mmol) se disolvió en 3,0 ml de THF anhidro con 29 µl de Et<sub>3</sub>N, y a esta solución se le añadieron 0,20 ml (0,20 mmol) de TBAF (solución 1,0 M en THF) a temperatura ambiente. La reacción se llevó a cabo en oscuridad durante una noche, después se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se concentró al vacío y después se purificó por cromatografía en columna (EtOAc al 90 %/Hexanos) para dar 18,6 mg (73 %) de una mezcla de dos diastereómeros en forma de un aceite incoloro. Los diastereómeros se separaron por HPLC de fase inversa (columna semipreparativa C-18, MeCN al 52 %/H<sub>2</sub>O, 3,0 ml/min) para proporcionar 7,4 mg (22 %) de la Fórmula VIII-1 (1α, 3β, *t<sub>R</sub>* 90,7 min) en forma de un sólido espumoso y 4,3 mg (13 %) de la Fórmula VIII-2 (1β, 3α, *t<sub>R</sub>* 84,3 min) en forma de un aceite incoloro. Fórmula VIII-1:  $[\alpha]_D^{25} +2,1^\circ$  (c 0,7, CHCl<sub>3</sub>); RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 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 <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 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, 2850, 26,49, 24,45, 23,71, 22,42, 17,14; RMN <sup>19</sup>F (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CFCl<sub>3</sub> como patrón 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<sub>máx</sub> 263 nm (ε 16,900); IR (CHCl<sub>3</sub>, cm<sup>-1</sup>) 3601, 2931, 2849, 1649, 1602, 1455, 1314, 1132, 1043; HRMS *m/z* (M<sup>+</sup>) pendiente. Fórmula VIII-2:  $[\alpha]_D^{25} -19,3^\circ$  (c 0,4, CHCl<sub>3</sub>); RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 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 <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 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 <sup>19</sup>F (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CFCl<sub>3</sub> como patrón interno) δ -96,17 (dd, *J* = 222,0, 28,4 Hz), δ -97,69 (dd, *J* = 219,6, 28,9 Hz); UV (EtOH) λ<sub>máx</sub> 262 nm (ε 14,000); IR (CHCl<sub>3</sub>, cm<sup>-1</sup>) 3601, 2931, 2849, 1455, 1314, 1132, 1038; HRMS *m/z* (M<sup>+</sup>) pendiente.

Los compuestos de acuerdo con la invención muestran los efectos antiproliferativos de la vitamina D<sub>3</sub> sin los efectos asociados a la excreción de calcio y ganancia de peso ejercidos por la vitamina D<sub>3</sub>. Por consiguiente, resultan valioso como agentes terapéuticos en enfermedades donde puede suceder una proliferación celular excesiva y/o insuficiencia de las células para distinguir, incluyendo psoriasis y cáncer. La administración externa o interna de los compuestos de la invención puede hacerse de acuerdo con la afección que va a tratarse usando métodos conocidos para los expertos en las técnicas médica y veterinaria, con pautas de dosificación adecuadas determinadas por la experimentación habitual.

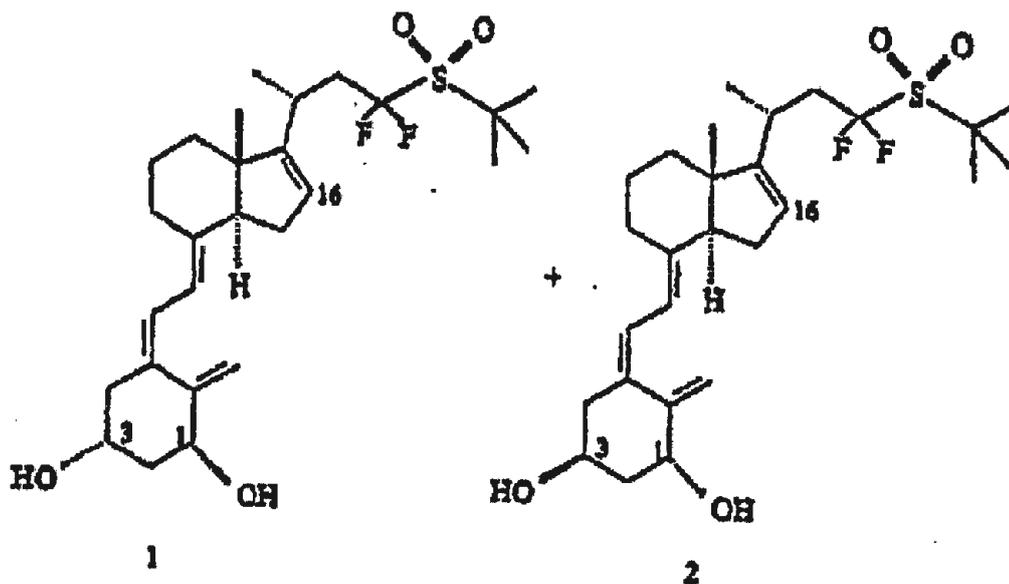
REIVINDICACIONES

1. Un análogo que contiene azufre de 1 $\alpha$ ,25 dihidroxi vitamina D<sub>3</sub> seleccionado entre el grupo que consiste en compuestos representados por las fórmulas V y VIII como se indican a continuación:

5



Fórmula V



Fórmula VIII

10 2. Un análogo de vitamina D<sub>3</sub> de acuerdo con la reivindicación 1, que está en la configuración diastereomérica (+)(1 $\beta$ , 3 $\alpha$ ).

3. Un análogo de vitamina D<sub>3</sub> de acuerdo con la reivindicación 1, que está en la configuración diastereomérica (-)(1 $\alpha$ , 3 $\beta$ ).

15

4. Un análogo de vitamina D<sub>3</sub> de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 para su uso como medicamento.

20

5. Un análogo de vitamina D<sub>3</sub> de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 para su uso en el tratamiento de enfermedades donde aparece una proliferación celular excesiva y/o un fallo en la diferenciación celular.

25

6. Un análogo de vitamina D<sub>3</sub> de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 para su uso en el tratamiento del cáncer o la psoriasis.

EFFECTOS DE RESPUESTA A DOSIS DE ANÁLOGOS EN  
PROLIFERACIÓN DE QUERATINOCITO (96 HFL)

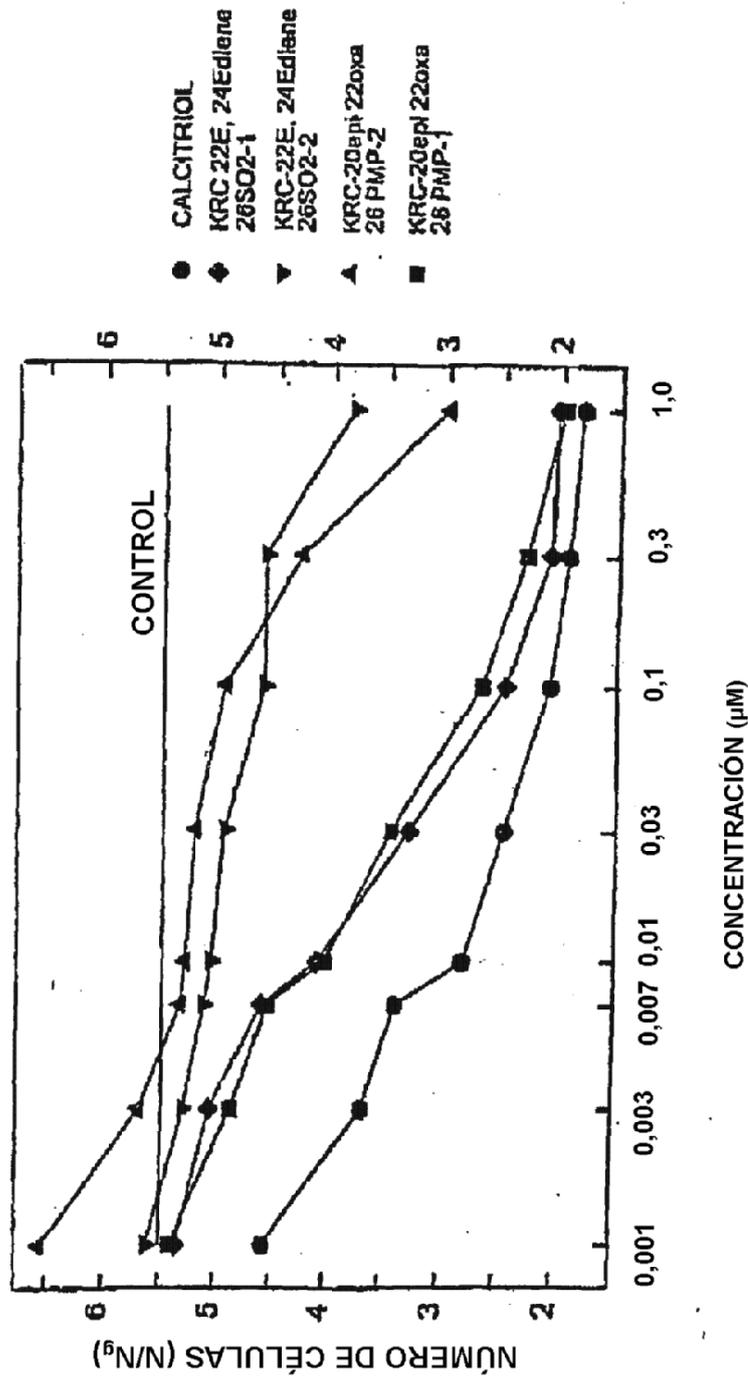


FIGURA 1  
(Únicamente referencia)

EFFECTO DE ANÁLOGOS DE VITAMINA D<sub>3</sub> EN CALCIO  
NIVELES EN ORINA DE RATA

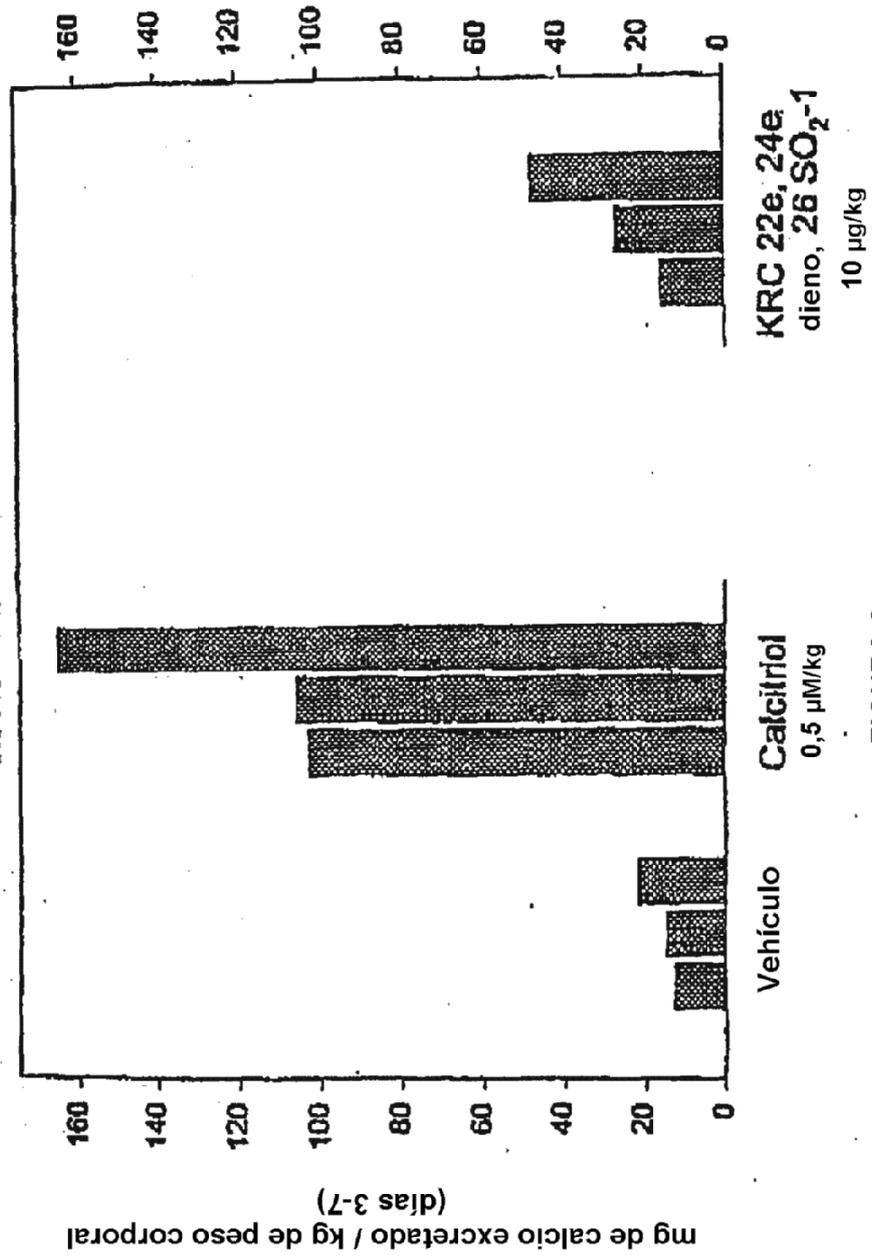


FIGURA 2

(Únicamente referencia)

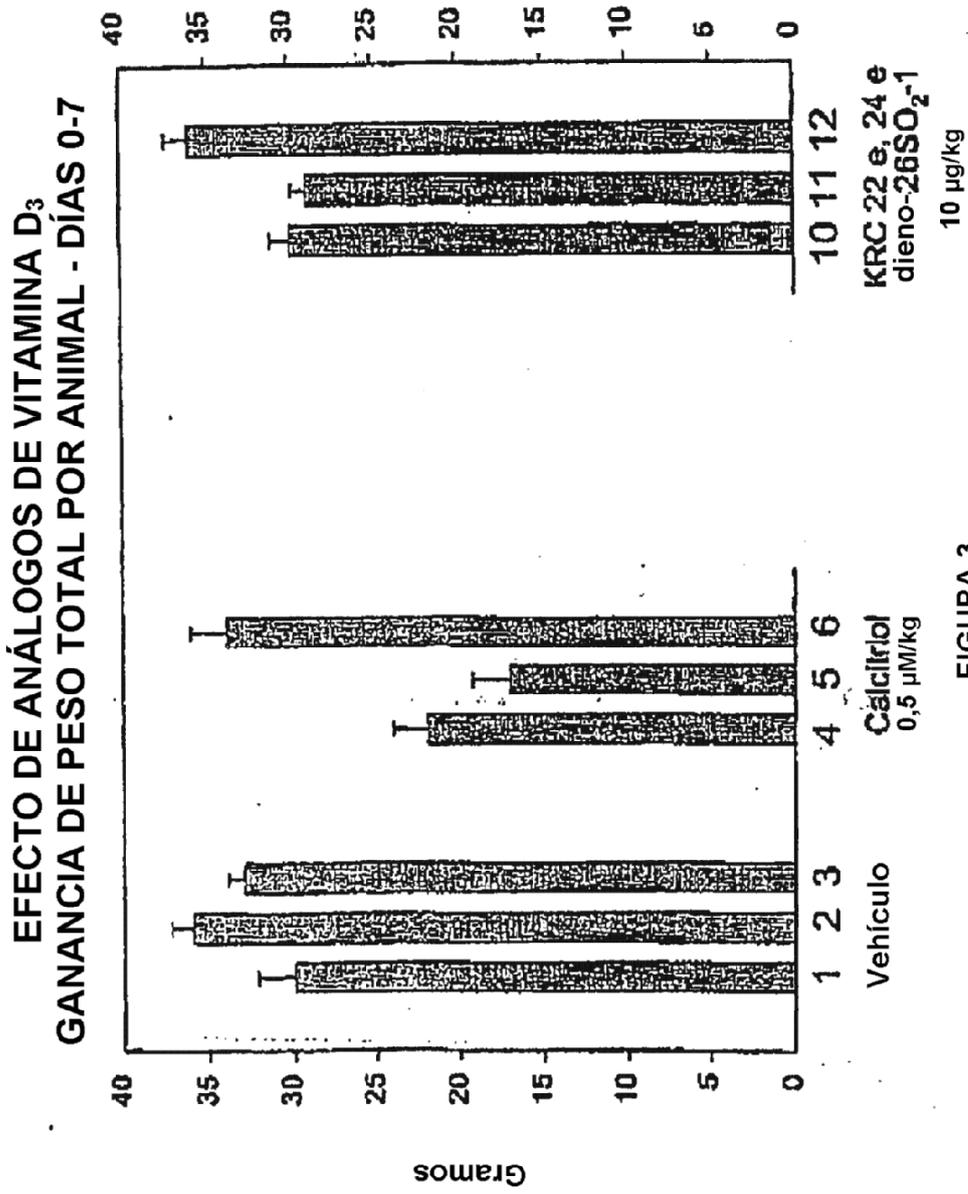


FIGURA 3

(Únicamente referencia)