

21



Libertad y Orden

REPUBLICA DE COLOMBIA
DIVISIÓN DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

PCT
PATENTE DE INVENCION



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

06-21161

TITULO. COMPOSICIONES FRAMACEUTICAS Y PROCEDIMIENTOS QUE
COMPRENDEN COMBINACIONES DE DERIVADOS DE 2-ALQUILIDEN-19-
NOR-VITAMINA D Y UN AGONISTA/ANTAGONISTA DE ESTROGENOS

CLASIFICACION INTERNACIONAL A61K31/593, 31/40, 45/06, A61P19/08,
19/10, 35/00, 3/04

SOLICITANTE PFIZER PRODUCTS INC

DIRECCIÓN Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340, E U A

APODERADO CARLOS R OLARTE

BOGOTÁ, Marzo 2 de 2006

P2006/000025

(S)

(SS)

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD

PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

19-04-2006

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☐

Capítulo I.

☒

Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)Nombre: PFIZER PRODUCTS INCDirección: Eastern Point Road, Groton,
Connecticut 06340 E.U.A.Nacionalidad o Domicilio: ESTADOUNIDENSELugar de Constitución: Delaware, Estados
Unidos de América.

Teléfono: _____

Fax: _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual _____

Número _____

REPRESENTANTE
APODERADONombre: CARLOS R. OLARTEDirección: World Trade Center Torre A,
Calle 100 No. 8A-37 Piso 10Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799E-mail: office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual _____

Número 79782747Bta
TP 74.295INVENTOR (ES)
(72)Nombre: ANDREW GEORGE LEEDirección: 50 Pequot Avenue, New London, Connecticut 06320, Estados Unidos de
América.Nacionalidad o Domicilio: ESTADOUNIDENSE

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/IB2004/002900Fecha Septiembre 6, 2004Publicación Internacional No. WO 2005/027924Fecha Marzo 31, 2005

6

Título (54) COMPOSICIONES FARMACEUTICAS Y PROCEDIMIENTOS QUE
COMPRENDEN COMBINACIONES DE DERIVADOS DE 2-ALQUILIDEN-19-NOR-
VITAMINA D Y UN AGONISTA/ANTAGONISTA DE ESTROGENOS.Clasificación Internacional (51) A61K 31/593, 31/40, 45/06, A61P 19/08,
19/10, 35/00, 3/04

Prioridad

SI

☒

NO

☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

Septiembre 19, 2003

(31) Número de Solicitud

60/504.521

7

Comprobante de pago No. 06-14412; 16669Fecha 21/02/06; 02/03/06

10

ANEXOS

☒

Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.

☐

Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.

☒

Poderes, si fuere el caso.

☒

Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.

☐

Declaraciones.

☒

Copia de la solicitud Internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

☒

Traducción de la solicitud Internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

☒

Copia del examen preliminar Internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).

☒

Traducción del examen preliminar Internacional efectuado por la IPEA.

☐

De ser el caso, copia del contrato de acceso.

☐

De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.

☐

De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.

☐

Arte final 12 x 12.

☐

De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.

☐

De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud Internacional.

☒

Otros. Búsqueda Internacional

11

FIGURA CARACTERÍSTICA:

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA: [Firma]
C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

3

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 06021161 00000000 Folios: 161
Fecha (AED): 2006-03-03 09:10:06
Ivarite : 01: PCT-PATENT 379 FASE INCI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

MIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 14,412
FECHA : FEBRERO 21 DE 2006

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISDEGR	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	45832337	21/02/2006	5,000,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	85 EXAMEN DE PATENTABILIDAD DE INVEN	388,000.00
		TOTAL :	\$ 388,000.00

SON: TRESCIENTOS OCHENTA Y OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

B
A

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 06021161 00000000 Folios: 161
Fecha (MCB): 2006-03-03 09:18:06
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NNCI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 06 - 16,669
FECHA : MARZO 2 DE 2006

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CLARTE RAISBERG	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	31156198	02/03/2006	1,535,000.

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	
		99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	75,000.00
		TOTAL :	75,000.00

SOM: SETENTA Y CINCO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

5

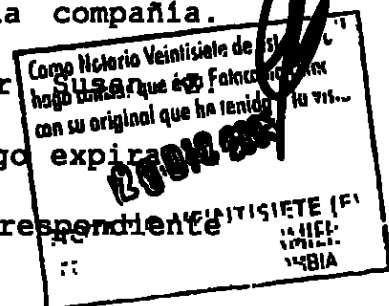
TRADUCCION OFICIAL No. 05-223

Efectuada el día 9 de diciembre de 2005, de un documento escrito en Inglés, al cual para su identificación se le estampa el sello de Sergio Andrés Rueda Iglesias, Traductor e Intérprete Oficial por Resolución No. 0138 expedida por el Ministerio de Justicia y del Derecho el 11 de febrero de 2002.

Traducción de las Autenticaciones Notariales y subsiguientes correspondientes a un Poder otorgado por **PFIZER PRODUCTS, INC.**, a **Carlos R. Olarte y/o J. Ian Raisbeck y/o Ana María Frieri y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro**, documento este que viene en español, se explica por sí solo y fue firmado por **Grover F. Fuller, Jr.** el 17 de noviembre de 2005 en Nueva York, Estados Unidos de América.

También en inglés y en español viene Certificación Notarial mediante la cual se confirma el nombre y cargo de **Grover F. Fuller, Jr.**, así como la existencia legal de la compañía.

Dicha certificación notarial está firmada por **Susan Z. Killian**, Notario Público de Nueva York, cuyo cargo expira el 4 de octubre de 2008, según consta en su correspondiente sello notarial.



Suscrito y jurado ante mí el 17 de noviembre de 2005.

(Fdo.) Susan Z. Killian


SERGIO ANDRÉS RUEDA IGLESIAS
C. C. 973
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLÉS / INGLÉS - ESPAÑOL
RESOLUCION No. 0138 C. J. 11.2002
MINISTERIO DE JUSTICIA Y DEL DERECHO

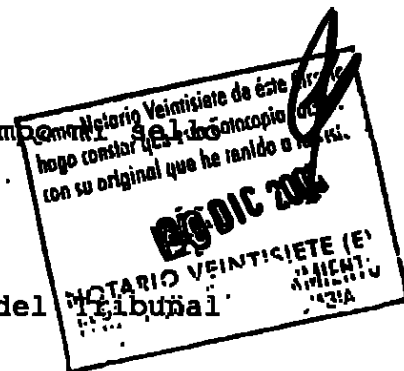
7
6

ESTADO DE NUEVA YORK - CONDADO DE NUEVA YORK No. 467518

El suscrito, Norman Goodman, Escribano del Condado y del Tribunal Supremo del Estado de Nueva York, tribunal éste provisto de sello por ley, por medio de este documento certifico conforme a la ley ejecutiva del Estado de Nueva York que Susan Z. Killian, cuyo nombre aparece suscrito en la declaración jurada o certificado de reconocimiento anexo, desempeñaba en el momento de tomar el mismo, las funciones de Notario Público, en y para el Estado de Nueva York, estando debidamente comisionado bajo juramento y habilitado como tal; que conforme a la ley en mi despacho obra un certificado de su nombramiento con su firma autógrafa; que conozco bien la letra manuscrita de dicho Notario Público o he comparado la firma que aparece en el instrumento anexo con la que reposa en los archivos de mi oficina, y creo en conciencia que la misma es auténtica.

EN FE DE LO CUAL, firmo de mi puño y letra y estampo
oficial, el día 22 de noviembre de 2005.

(Fdo.) Norman Goodman, Escribano del Condado y del
Supremo del Estado de Nueva York.



SERGIO ANDRES RUEDA IGLESIAS
C. C. B. 773
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLES / INGLES - ESPAÑOL
REGOLUCIÓN No. 0138 DE FERRERO 11, 2002
MINISTERIO DE JUSTICIA Y DEL DERECHO

8
7

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: Estados Unidos de América

El presente documento público

2. Fue firmado por: Norman Goodman

3. Que actuó en su calidad de: Escribano del Condado

4. Lleva el sello del Condado de Nueva York

Se certificó:

5. En Nueva York, Nueva York

6. El 22 de noviembre de 2005

7. Por parte del Secretario de Estado, (Encargado) del
Estado de Nueva York

8. Bajo el Número NYC-10404952A

9. Aparece Sello del Estado de Nueva York

10. Firmado por: James Bizzarri, Secretario de Estado
Especial Encargado

Es traducción fiel y completa efectuada por:


Sergio Andrés Rueda Iglesias
c.c. 80.424.773 de Bogotá

SERGIO ANDRÉS RUEDA IGLESIAS
C. C. 80.424.773
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLÉS / INGLÉS - ESPAÑOL
RESOLUCION No. 0138 DI. FEBRERO 1998
MINISTERIO DE JUSTICIA Y DEL DERECHO

Como Notario Veintiséis de este mes de Noviembre del 2005, hago constar que esta Fotocopia es fiel y verdadera con su original que he tenido a la vista.

ESTADO DE NUEVA YORK
NOTARIO
JAMES BIZZARRI
SECRETARIO DE ESTADO ESPECIAL ENCARGADO

Apostille

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

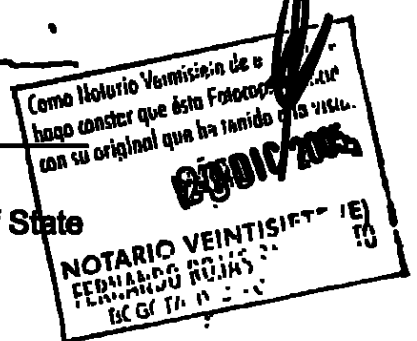
1. Country: **United States of America**
This public document
2. has been signed by **Norman Goodman**
3. acting in the capacity of **County Clerk**
4. bears the seal/stamp of the county of **New York**

Certified

5. At New York, New York
6. the 22nd day of November 2005
7. by Special Deputy Secretary of State, State of New York
8. No. NYC-10404952A
9. Seal/Stamp
10. Signature

James Bizzarri

James Bizzarri
Special Deputy Secretary of State



Carlos R. Olarte
J. Ian Raisbeck
Ana María Frieri
Juan Guillermo Moure
Natalia Castro
Zayde Chahin
Zayra David
Jacqueline Chaparro
Jose Luis Londoño
Camilo Alvarado
Felipe Mandam
Camilo Rodríguez
Santiago Parra

Of Counsel
Guillermo Chahin
Gacela Melo

Power of Attorney

Poder

The undersigned,

El suscrito,
PFIZER PRODUCTS INC.,

domiciled in

domiciliado en

Eastern Point Road, Groton, State of Connecticut 06340, United States of America

by means of these presents hereby grants to Carlos R. Olarte and/or J. Ian Raisbeck and/or Ana María Frieri and/or Juan Guillermo Moure and/or Natalia Castro full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's Patents for Inventions, Utility Models, Layout-Designs (topographies) of Integrated Circuits, Industrial Designs, Trademarks, Advertising Slogans, Trade Names, Commercial Emblems, Geographical Indications, Protection of Trade Secrets, Obtainer's Certificates, Copyrights, Registration of Domain Names, Health Registrations, or any other intellectual property right in the Republic of Colombia, to which end it empowers them to take all steps necessary before any administrative or judicial authority of any class for the objects stated, to file petitions, recourses, replies and oppositions, pay taxes and annuities, request testimonies, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. Sufficient power is hereby granted to receive notifications on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the objects stated, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions.

por medio del presente otorga a Carlos R. Olarte y/o J. Ian Raisbeck y/o Ana María Frieri y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de las Patentes de Invención, Modelos de Utilidad, Esquemas de Trazados de Circuitos Integrados, Diseños Industriales, Marcas, Lemas Comerciales, Nombres Comerciales, Enseñas Comerciales, Denominaciones de Origen, Protección de Secretos Empresariales, Certificados de Obtentor, Derechos de Autor, Registro de Nombres de Dominio, Registros Sanitarios, o cualquier otro bien de propiedad intelectual de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, recursos, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de lo encomendado se presenten, rogándoles asimismo facultad para sustituir el presente con sus revocaciones y revocar dichas sustituciones.

PFIZER PRODUCTS INC.

By:

Grover F. Fuller, Jr.

Vice President, Attorney-In-Fact

Signature/Firma:

Date/Fecha:

17 November 2005

City/Country/Ciudad, País: New York, NY USA

10

Notarial Certification

Certificación Notarial

On this date,

En esta fecha,

The undersigned Notary Public certifies:

el Notario Público suscrito certifica:

1. That

1. Que

Grover F. Fuller, Jr.

of legal age and domiciled in

mayor de edad y domiciliado

Street 150 East 42nd Street
City New York
State New York 10017-5612 USA

signed the foregoing document.

suscribió el documento que antecede.

2. That the grantor has executed the foregoing document as Vice President, Attorney-In-Fact of PFIZER PRODUCTS INC.

2. Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su carácter de de

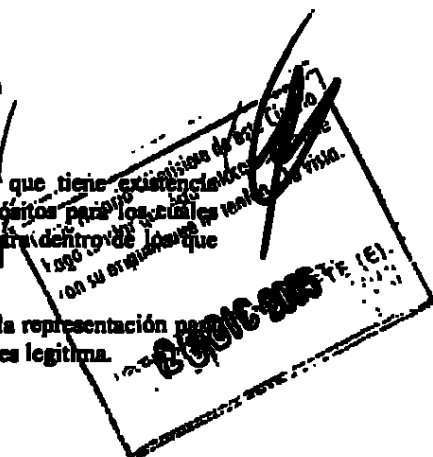
3. That PFIZER PRODUCTS INC, having its principal place of business located in Groton, State of Connecticut 06340, United States of America is duly incorporated, is currently in existence, and that the purposes for which the Power of Attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.

4. Que con sede principal ubicada en

está legalmente constituida, que tiene existencia legal vigente y que los propósitos para los cuales se otorga el poder se encuentran dentro de los que comprenden su objeto social.

4. That the grantor has the authority to execute the Power of Attorney and that his/her representation is legal.

4. Que el otorgante tiene la representación para suscribir el poder, y que ésta es legítima.



NOTARY PUBLIC (Signature):

Susan B. Kilham



SUSAN B. KILHAM
Notary Public, State of New York
No. 0123456789
Qualified in New York County
Commission Expires October 4, 2008

State of New York
County of New York
NOTARY PUBLIC
SUSAN B. KILHAM
NOV. 2005

State of New York
County of New York, } ss.1

NY
COUNTY
CLERK

467518

Page 1

I, NORMAN GOODMAN, County Clerk and Clerk of the Supreme Court of the State of New York, in and for the County of New York, a Court of Record, having by law a seal,
DO HEREBY CERTIFY pursuant to the Executive Law of the State of New York, that

Section 7, Killian

whose name is subscribed to the annexed affidavit, deposition, certificate of acknowledgment or proof, was at the time of taking the same a NOTARY PUBLIC in and for the State of New York duly commissioned, sworn and qualified to act as such; that pursuant to law, a commission or certificate of his official character, with his autograph signature has been filed in my office; that on the time of taking such proof, acknowledgment or oath, he was duly authorized to take the same; that I am acquainted with the handwriting of such NOTARY PUBLIC or have compared the signature on the annexed affidavit with his autograph signature deposited in my office, and I believe that such signature is genuine.

IN WITNESS WHEREOF, I have hereunto set my hand and affixed my official seal this

FEE PAID \$3.00

NY 22 2005

NOTARIO VEINTISIETE
FEBRUARY 22 2005

Norman Goodman
County Clerk and Clerk of the Supreme Court, New York County

P
11

APOSTILLA

(Convención de la Haya del 5 de Octubre de 1961)

1. **País: Distrito de Columbia**
Estados Unidos de América
2. **El presente documento público fue firmado por: Albert L. Themes**
3. **Que actuó en su calidad de Notario Público del Distrito de Columbia**
4. **Lleva el sello de Albert L. Themes Notario Público del Distrito de Columbia**
Se certificó
5. **En Washington D.C.**
6. **El 19 de enero de 2006**
7. **Por parte del Secretario del Distrito de Columbia.**
8. **Bajo el Número 151150**
9. **Aparece el sello del Distrito de Columbia**
10. **Firmado por Patricia Elwood (Provisional).**

CESION

Por contraprestación valiosa pagada a nosotros por **PFIZER PRODUCTS INC.**, sociedad constituida en virtud de las leyes del Estado de Connecticut, Estados Unidos de América. cuya dirección postal completa es Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340, Estados Unidos de América, por el presente vendemos y traspasamos a la citada **PFIZER PRODUCTS INC**, todo nuestro derecho, título e interés en y sobre nuestro invento de una nueva y útil mejora en **COMPOSICIONES FARMACEUTICAS Y PROCEDIMIENTOS QUE COMPRENDEN COMBINACIONES DE DERIVADOS DE 2-ALQUILIDEN-19-NOR-VITAMINA D Y UN AGONISTA/ANTAGONISTA DE ESTROGÉENOS** en cuanto respecta a la República de Colombia, tal como se indica y describe plenamente en la especificación y por el presente autorizamos y solicitamos al Comisionado de Patentes de Colombia expedir dicha patente a nombre de la citada **PFIZER PRODUCTS INC**, de conformidad con esta Cesión.

En fe de lo cual, firmamos de nuestro puño y letra,

(Fdo) Andrew George LEE, 12 de enero de 2006 -New London CT, USA
Lugar, fecha y firma - Andrew George LEE

Por el presente certifico que este es el documento original.

(Fdo) Sami Swadek 19/ene/06

Suscrito y jurado ante mí, el 19 de enero de 2006.

(Fdo.) ALBERT L. THEMES, Notario Público de Washington Distrito Capital, cuyo cargo vence el 14 de junio de 2009, según consta en su correspondiente sello notarial.

(Sello Oficial)



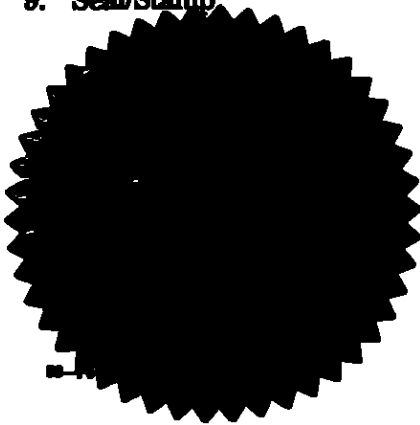
Apostille

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. *District of Columbia*
United States of America
2. This public document has been signed by ALBERT L. THEMES
3. acting in the capacity of NOTARY PUBLIC IN AND FOR THE DISTRICT OF COLUMBIA
ALBERT L. THEMES, PUBLIC IN AND FOR THE
4. bears the seal/stamp of DISTRICT OF COLUMBIA

CERTIFIED

5. at Washington, D.C.
6. the 19 day of JANUARY 2006
7. by Secretary of the District of Columbia
8. No. 151150
9. Seal/Stamp



10. Signature

PATRICIA ELWOOD

Patricia Elwood

ASSIGNMENT

For valuable consideration paid to me (us) by **PFIZER PRODUCTS INC.** a corporation organized under the laws of the State of Connecticut, United States of America whose full post office address is Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340, United States of America, I (we) do hereby sell and assign to the said **PFIZER PRODUCTS INC.**, all my (our) right, title and interest in and to my (our) invention for a new and useful Improvement in **PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS AND METHODS COMPRISING COMBINATIONS OF 2-ALKYLIDENE-19-NOR-VITAMIN D DERIVATIVES AND AN ESTROGEN AGONIST/ANTAGONIST** so far as the Republic of Colombia is concerned, as fully set forth and described in the specification, and I (we) do hereby authorize and request the Commissioner of Patents of Colombia to issue said patent to the said **PFIZER PRODUCTS INC.** in accordance with this assignment.

In witness whereof I (we) have hereunto set my (our) hand(s) this


Place, date and signature - Andrew George LEE

 12 January 2006

New London, Connecticut, USA

I HEREBY CERTIFY THAT THIS
IS THE ORIGINAL DOCUMENT
SAMI SWADEK 1-19-06

Subscribed and sworn to before me, in my presence, this
19 day of JAN 2006 a Notary Public
in and for the District of Columbia

Albert L. Themes
Notary Public
My commission expires 6/14 2009

ALBERT L. THEMES
NOTARY PUBLIC DISTRICT OF COLUMBIA
My Commission Expires June 14, 2009

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
31 March 2005 (31.03.2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/027924 A1

(51) International Patent Classification⁷: A61K 31/593,
31/40, 45/06, A61P 19/08, 19/10, 35/00, 3/04

(21) International Application Number:
PCT/IB2004/002900

(22) International Filing Date:
6 September 2004 (06.09.2004)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/504,521 19 September 2003 (19.09.2003) US

(71) Applicant (for all designated States except US): PFIZER
PRODUCTS INC. [US/US]; Eastern Point Road, Groton,
CT 06340 (US).

(72) Inventor; and

(75) Inventor/Applicant (for US only): LEE, Andrew, George
[US/US]; Pfizer Global Research and Development, 50 Pe-
quot Avenue, New London, CT 06320 (US).

(74) Agent: FULLER, Grover, F., Jr.; c/o LAWRENCE,
Jackie, Pfizer Inc. MS8260-1615, Eastern Point Road,
Groton, CT 06340 (US).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AF, AG, AI, AM,
AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN,
CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI,
GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD,
MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG,
PI, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM,
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM,
ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KR, LS, MW, MZ, NA, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI,
SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,
GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:
— with international search report

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS AND METHODS COMPRISING COMBINATIONS OF 2-ALKYLIDENE-19-NOR-VITAMIN D DERIVATIVES AND AN ESTROGEN AGONIST/ANTAGONIST

(57) Abstract: The present invention relates to pharmaceutical compositions and methods of treatment comprising administering to a patient in need thereof a combination of a 2-alkylidene-19-nor-vitamin D derivative and an estrogen agonist/antagonist or a pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof. Particularly, the present invention relates to pharmaceutical compositions and methods of treatment comprising administering to a patient in need thereof 2-methylene-19-nor-20(S),25-dihydroxyvitamin D₃ and (-)-cis-6-phenyl-5-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-5,6,7,8-tetrahydronaphthalene-2-ol, or a pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof.

WO 2005/027924 A1

**PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS AND METHODS COMPRISING
COMBINATIONS OF 2-ALKYLIDENE-19-NOR-VITAMIN D DERIVATIVES AND AN
ESTROGEN AGONIST/ANTAGONIST**

5 Field of the Invention

The present invention relates to pharmaceutical compositions and methods of treatment comprising administering to a patient in need thereof a combination of a 2-alkylidene-19-nor-vitamin D derivative and an estrogen agonist/antagonist or a pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof. Particularly, the present
10 invention relates to pharmaceutical compositions and methods of treatment comprising administering to a patient in need thereof 2-methylene-19-nor-20(S)-1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃ and (-)-cis-8-phenyl-5-[4-(2-pyrrolidin-1yl-ethoxy)-phenyl]-5,6,7,8-tetrahydronaphthalene-2-ol, or a pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof.

15 Background of the Invention

Vitamin D is a general term that refers to a group of steroid molecules. The active form of vitamin D, which is called 1,25-dihydroxyvitamin D₃ (1,25-dihydroxycholecalciferol), is biosynthesized in humans by the conversion of 7-dehydrocholesterol to vitamin D₃ (cholecalciferol). This conversion takes place in the
20 skin and requires UV radiation, which is typically from sunlight. Vitamin D₃ is then metabolized in the liver to 25-hydroxyvitamin D₃ (25-hydroxycholecalciferol), which is then further metabolized in the kidneys to the active form of vitamin D, 1,25-dihydroxyvitamin D₃. 1,25-dihydroxyvitamin D₃ is then distributed throughout the body
25 where it binds to intracellular vitamin D receptors.

The active form of vitamin D is a hormone that is known to be involved in mineral metabolism and bone growth and facilitates intestinal absorption of calcium.

Vitamin D analogs are disclosed in U.S. Patent No. 5,843,928, issued December 1, 1998. The compounds disclosed are 2-alkylidene-19-nor-vitamin D
30 derivatives and are characterized by low intestinal calcium transport activity and high bone calcium mobilization activity when compared to 1,25-dihydroxyvitamin D₃.

The present invention provides for methods of treatment using a combination of a 2-alkylidene-19-nor-vitamin D derivative, and particularly the compound 2-methylene-19-nor-20(S)-1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃, (also known as 2MD), and an
35 estrogen agonist/antagonist or a pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof.

17
16

Summary of the Invention

The present invention provides pharmaceutical compositions comprising the compound 2-methylene-19-nor-20(S)-1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃ and an estrogen agonist/antagonist or a pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof. The present invention also provides methods of treating senile osteoporosis, postmenopausal osteoporosis, bone fractures, bone grafts, breast cancer, prostate cancer, obesity, osteopenia, male osteoporosis, frailty, muscle damage or sarcopenia, the methods comprising administering to a patient in need thereof a therapeutically effective amount of 2-methylene-19-nor-20(S)-1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃ and an estrogen agonist/antagonist or a pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof.

Detailed Description of the Invention

The present invention relates to pharmaceutical compositions and methods of treating metabolic bone disease, senile osteoporosis, postmenopausal osteoporosis, steroid induced osteoporosis, low bone turnover osteoporosis, osteomalacia, renal osteodystrophy, psoriasis, multiple sclerosis, diabetes mellitus, host versus graft rejection, transplant rejection, rheumatoid arthritis, asthma, bone fractures, bone grafts, acne, alopecia, dry skin, insufficient skin firmness, insufficient sebum secretion, wrinkles, hypertension, leukemia, colon cancer, breast cancer, prostate cancer, obesity, osteopenia, male osteoporosis, hypogonadism, andropause, frailty, muscle damage, sarcopenia, osteosarcoma, hypocalcemic tetany, hypoparathyroidism, rickets, vitamin D deficiency, anorexia, low bone mass resulting from aggressive athletic behavior, and for enhancement of peak bone mass in adolescence and prevention of second hip fracture using a combination of a 2-alkylidene-19-nor-vitamin D derivative and an estrogen agonist/antagonist.

In a preferred embodiment, the present invention relates to a method of treating metabolic bone disease, senile osteoporosis, postmenopausal osteoporosis, steroid induced osteoporosis, low bone turnover osteoporosis, osteomalacia, renal osteodystrophy, psoriasis, multiple sclerosis, diabetes mellitus, host versus graft rejection, transplant rejection, rheumatoid arthritis, asthma, bone fractures, bone grafts, acne, alopecia, dry skin, insufficient skin firmness, insufficient sebum secretion, wrinkles, hypertension, leukemia, colon cancer, breast cancer, prostate

cancer, obesity, osteopenia, male osteoporosis, hypogonadism, andropause, frailty, muscle damage, sarcopenia, osteosarcoma, hypocalcemic tetany, hypoparathyroidism, rickets, vitamin D deficiency, anorexia, low bone mass resulting from aggressive athletic behavior, and for enhancement of peak bone mass in adolescence and prevention of second hip fracture using 2-methylene-19-nor-20(S)-1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃ and an estrogen agonist/antagonist or a pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof.

In a preferred embodiment, the methods of treatment using the combination are senile osteoporosis, postmenopausal osteoporosis, bone fractures, bone grafts, breast cancer, prostate cancer, obesity, osteopenia, male osteoporosis, frailty, muscle damage and sarcopenia.

Osteopenia is a thinning of the bones, but less than is seen with osteoporosis and is the stage before true osteoporosis. The World Health Organization has developed diagnostic categories based on bone mass density (BMD) to indicate if a person has normal bones, has osteopenia or has osteoporosis. Normal bone density is within one standard deviation (+1 or -1) of the young adult mean bone density. Osteopenia (low bone mass) is defined as a bone density 1 to 2.5 standard deviations below the young adult mean (-1 to -2.5), and osteoporosis is defined as a bone density which is 2.5 standard deviations or more below the young adult mean (>-2.5).

Hypogonadism is generally defined as inadequate gonadal function, as manifested by deficiencies in gametogenesis and/or the secretion of gonadal hormones, which can result in retardation of puberty and/or reproductive insufficiency. There are three main types of hypogonadism: 1) primary hypogonadism; 2) secondary hypogonadism; and 3) resistance hypogonadism. In primary hypogonadism damage to the Leydig cells impairs androgen production. In secondary hypogonadism disorder of the hypothalamus or pituitary impairs gonadotropin secretion and in resistance hypogonadism, the body response to androgen is inadequate.

Rickets is a childhood disorder involving softening and weakening of the bones, primarily caused by lack of vitamin D, calcium, and/or phosphate.

Anorexia is a disease that has the following characteristics: refusal to maintain body weight at or above a minimally normal weight for age and height (e.g., weight loss leading to maintenance of body weight less than 85% of that expected; or failure

to make expected weight gain during period of growth, leading to body weight less than 85% of that expected); intense fear of gaining weight or becoming fat, even though underweight; and disturbance in the way in which one's body weight or shape is experienced, undue influence of body weight or shape on self-evaluation, or denial of the seriousness of the current low body weight. The compounds and combinations of the present invention can be used to treat anorexia and can be used to treat bone loss associated with anorexia.

Another condition that can be treated using the compounds and combinations of the present invention is bone loss associated with aggressive athletic behavior, particularly in women. Aggressive participation in exercise, athletics or sports can result in bone loss, which is usually accompanied in women by amenorrhea. Men who also exhibit aggressive athletic behavior also exhibit bone loss.

Andropause (also called male menopause or viropause) is a natural occurrence in men that typically happens between the age of forty and fifty-five. Andropause is a decline in the level of the hormone testosterone. As testosterone levels decline, and men enter andropause, various changes or conditions may be observed including decreased energy and strength, increased body fat, osteoporosis, depression, decreased mental acuity, inability to maintain muscle, cardiovascular disease, atherosclerosis, decreased libido, decreased strength of orgasms, erectile dysfunction, increased irritability, and aching and stiff joints, particularly in the hands and feet. In addition, males undergoing or having undergone andropause can have gynecomastia, serum lipid disorders, including hypercholesterolemia, reduced vascular reactivity, hypogonadism, and benign prostatic hyperplasia.

Frailty is characterized by the progressive and relentless loss of skeletal muscle mass resulting in a high risk of injury from fall, difficulty in recovery from illness, prolongation of hospitalization, and long-term disability requiring assistance in daily living. The reduction of muscle mass, physical strength and physical performance typically leads to diminished quality of life, loss of independence, and mortality. Frailty is normally associated with aging, but may also result when muscle loss and reduced strength occur due to other factors, such as disease-induced cachexia, immobilization, or drug-induced sarcopenia. Another term that has been used to denote frailty is sarcopenia, which is a generic term for the loss of skeletal muscle mass, or quality. Examples of skeletal muscle properties that contribute to its

overall quality include contractility, fiber size and type, fatiguability, hormone responsiveness, glucose uptake/metabolism, and capillary density. Loss of muscle quality, even in the absence of loss of muscle mass, can result in loss of physical strength and impaired physical performance.

5 The term 'muscle damage' as used herein is damage to any muscle tissue. Muscle damage can result from physical trauma to the muscle tissue as the result of accidents, athletic injuries, endocrine disorders, disease, wounds or surgical procedures. The methods of the present invention are useful for treating muscle damage by facilitating muscle damage repair.

10 Osteoporosis in the elderly woman is determined by the amount of peak bone mass gained in adolescence leading to adulthood, the premenopausal maintenance of such peak bone mass, and the rate of postmenopausal bone mass loss. Determinants of peak bone mass include genetic, nutritional, weight loading (exercise), and environmental factors. Enhancement of peak bone mass in
15 adolescence is therefore desirable in order to maximize the skeletal mass in order to prevent the development of osteoporosis later in life. Likewise, enhancement of peak bone mass in adolescence for males is also desirable.

 Hip fracture has a significant impact on medical resources and patient morbidity and mortality. Few patients admitted with a hip fracture are considered for
20 prophylactic measures aimed at the reduction of further fracture risk. Currently, 10-13% of patients will later sustain a second hip fracture. Of patients who suffered a second hip fracture, fewer patients maintained their ability to walk independently after the second fracture than did so after the first (53 and 91% respectively, $P < 0.0005$).
 Pearce E.O. et al., *Injury*, 2003, 34(7), 518-521. Following second hip fracture,
25 patients' level of mobility determined their future social independence. Older patients and those with a history of multiple falls had a shorter time interval between fractures.
 Second hip fracture has a significant further impact on patients' mobility and social independence. It is therefore desirable to have new methods for the prevention of second hip fracture.

30 Osteosarcoma is a relatively common, highly malignant primary bone tumor that has a tendency to metastasize to the lungs. Osteosarcoma is most common in persons 10 to 20, though it can occur at any age. About half of all osteosarcomas are located in the region of the knee but it can be found in any bone. Pain and a mass are the usual symptoms of osteosarcoma. Typical treatment for osteosarcoma

is chemotherapy in combination with surgery. Either preoperative or postoperative chemotherapy with agents such as methotrexate, doxorubicin, cisplatin or carboplatin can be used to treat the osteosarcoma.

5 Hypoparathyroidism is a tendency to hypocalcemia, often associated with chronic tetany resulting from hormone deficiency, characterized by low serum calcium and high serum phosphorus levels. Hypoparathyroidism usually follows accidental removal of or damage to several parathyroid glands during thyroidectomy. Transient hypoparathyroidism is common following subtotal thyroidectomy and occurs permanently in less than three percent of expertly performed thyroidectomies.

10 Hypocalcemic tetany is a form of tetany resulting from hypocalcemia. Hypocalcemia is characterized by a decrease in total plasma calcium concentration below 8.8 mg/dL (milligrams/deciliter) in the presence of normal plasma protein concentration. Tetany may be overt with spontaneous symptoms or latent. Tetany, when overt, is characterized by sensory symptoms such as paresthesias of the lips, 15 tongue, fingers and feet; carpopedal spasm, which may be prolonged and painful; generalized muscle aching; and spasm of facial musculature. Latent tetany requires provocative tests to elicit and generally occurs at less severely decreased plasma calcium concentrations, such as 7 to 8 mg/dL. Hypocalcemic tetany is also observed in veterinary practice in animals. For example, hypocalcemic tetany in horses is a 20 rare condition associated with acute depletion of serum ionized calcium and sometimes with alterations in serum concentrations of magnesium and phosphate. It occurs after prolonged physical exertion or transport (transport tetany) and in lactating mares (lactation tetany). Signs are variable and relate to neuromuscular hyperirritability.

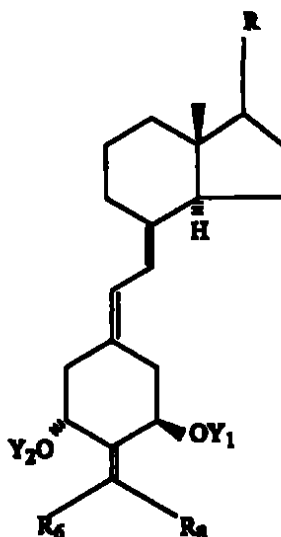
25 The present invention is also concerned with pharmaceutical compositions for treating metabolic bone disease, senile osteoporosis, postmenopausal osteoporosis, steroid induced osteoporosis, low bone turnover osteoporosis, osteomalacia, renal osteodystrophy, psoriasis, multiple sclerosis, diabetes mellitus, host versus graft rejection, transplant rejection, rheumatoid arthritis, asthma, bone fractures, bone 30 grafts, acne, alopecia, dry skin, insufficient skin firmness, insufficient sebum secretion, wrinkles, hypertension, leukemia, colon cancer, breast cancer, prostate cancer, obesity, osteopenia, male osteoporosis, hypogonadism, andropause, frailty, muscle damage, sarcopenia, osteosarcoma, hypocalcemic tetany, hypoparathyroidism, rickets, vitamin D deficiency, anorexia, low bone mass resulting

from aggressive athletic behavior, and for enhancement of peak bone mass in adolescence and prevention of second hip fracture comprising a 2-alkylidene-19-nor-vitamin D derivative, such as a compound of Formula I, and an estrogen agonist/antagonist or a pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof and a carrier, solvent, diluent and the like.

In one embodiment, the combinations of this invention comprise a therapeutically effective amount of a first compound, said first compound being an 2-alkylidene-19-nor-vitamin D derivative, such as a compound of Formula I; and a therapeutically effective amount of a second compound, the second compound being an estrogen agonist/antagonist or a pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof.

A particularly preferred combination is a combination of 2-methylene-19-nor-20(S)-1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃ and (-)-*de*-6-phenyl-5-[4-(2-pyrrolidin-1yl-ethoxy)-phenyl]-5,6,7,8-tetrahydronaphthalene-2-ol, particularly the D-tartrate salt.

2-Alkylidene-19-nor-vitamin D derivatives that can be used in the present invention are disclosed U.S. Patent No. 5,843,928, which derivatives are characterized by the general formula I shown below:



I

where Y₁ and Y₂, which may be the same or different, are each selected from the group consisting of hydrogen and a hydroxy-protecting group, R₆ and R₈, which

8/19

may be the same or different, are each selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, hydroxyalkyl and fluoroalkyl, or, when taken together represent the group $-(CH_2)_x-$ where X is an integer from 2 to 5, and where the group R represents any of the typical side chains known for vitamin D type compounds.

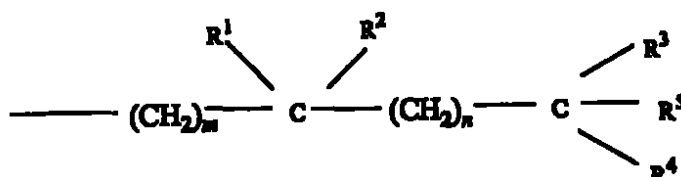
- 5 More specifically R can represent a saturated or unsaturated hydrocarbon radical of 1 to 35 carbons, that may be straight-chain, branched or cyclic and that may contain one or more additional substituents, such as hydroxy- or protected-hydroxy groups, fluoro, carbonyl, ester, epoxy, amino or other heteroatomic groups. Preferred side chains of this type are represented by the structure below:

10



- where the stereochemical center (corresponding to C-20 in steroid numbering) may have the R or S configuration (i.e., either the natural configuration about carbon 20 or the 20-epi configuration), and where Z is selected from Y, $-OY$, $-CH_2OY$, $-C\equiv CY$ and $-CH=CHY$, where the double bond may have the cis or trans geometry, and where Y is selected from hydrogen, methyl, $-COR^5$ and a radical of the structure:

20



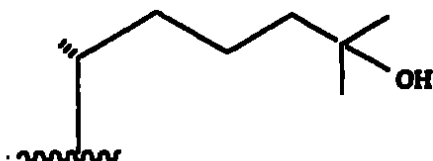
- where m and n, independently, represent the integers from 0 to 5, where R^1 is selected from hydrogen, deuterium, hydroxy, protected hydroxy, fluoro, trifluoromethyl, and C_{1-5} -alkyl, which may be straight chain or branched and, optionally, bear a hydroxy or protected-hydroxy substituent, and where each of R^2 , R^3 and R^4 , independently, is selected from deuterium, deuterioalkyl, hydrogen, fluoro, trifluoromethyl and C_{1-5} alkyl, which may be straight-chain or branched, and
- 25

optionally, bear a hydroxy or protected-hydroxy substituent, and where R^1 and R^2 , taken together, represent an oxo group, or an alkylidene group, $=CR^3R^4$, or the group $-(CH_2)_p-$, where p is an integer from 2 to 5, and where R^3 and R^4 , taken together, represent an oxo group, or the group $-(CH_2)_q-$, where q is an integer from 2 to 5, and where R^5 represent hydrogen, hydroxy, protected hydroxy, or C_{1-6} alkyl and wherein any of the CH-groups at positions 20, 22 or 23 in the side chain may be replaced by a nitrogen atom, or where any of the groups $-CH(CH_3)-$, $-CH(R^5)-$, or $-CH(R^5)-$ at positions 20, 22 and 23, respectively, may be replaced by an oxygen or sulfur atom.

10 The wavy line to the methyl substituent at C-20 indicates that carbon 20 may have either the R or S configuration.

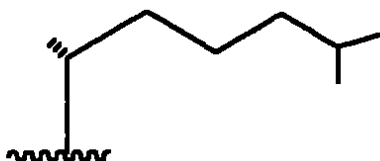
Specific important examples of side chains with natural 20R-configuration are the structures represented by formulas (a), (b), (c), (d) and (e) below, i.e., the side chain as it occurs in 25-hydroxyvitamin D₃ (a); vitamin D₃ (b); 25-hydroxyvitamin D₂ (c); vitamin D₂ (d); and the C-24 epimer of 25-hydroxyvitamin D₂ (e);

(a)



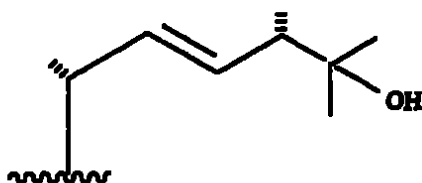
20

(b)



25

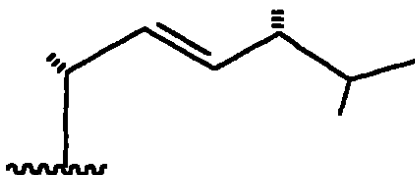
(c)



30

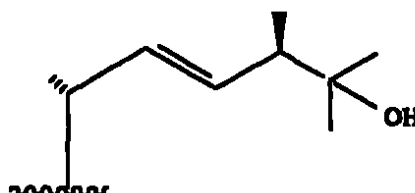
A
20

(d)



5

(e)



10

As used herein, the term "hydroxy-protecting group" signifies any group commonly used for the temporary protection of hydroxy functions, such as for example, alkoxy carbonyl, acyl, alkylsilyl or alkylarylsilyl groups (hereinafter referred to simply as "silyl" groups), and alkoxyalkyl groups. Alkoxy carbonyl protecting groups are alkyl-O-CO- groupings such as methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, propoxycarbonyl, isopropoxycarbonyl, butoxycarbonyl, isobutoxycarbonyl, tert-butoxycarbonyl, benzyloxycarbonyl or allyloxycarbonyl. The term "acyl" signifies an alkanoyl group of 1 to 6 carbons, in all of its isomeric forms, or a carboxyalkanoyl group of 1 to 6 carbons, such as an oxalyl, malonyl, succinyl, or glutaryl group, or an aromatic acyl group such as benzoyl, or a halo, nitro or alkyl substituted benzoyl group. The word "alkyl" as used in the description or the claims, denotes a straight-chain or branched alkyl radical of 1 to 10 carbons, in all its isomeric forms. Alkoxyalkyl protecting groups are groupings such as methoxymethyl, ethoxymethyl, methoxyethoxymethyl, or tetrahydrofuranyl and tetrahydropyranyl. Preferred silyl-protecting groups are trimethylsilyl, triethylsilyl, t-butyl dimethylsilyl, diisobutyl dimethylsilyl, diphenyl dimethylsilyl, phenyl dimethylsilyl, diphenyl-t-butylsilyl and analogous alkylated silyl radicals. The term "aryl" specifies a phenyl-, or any alkyl-, nitro- or halo-substituted phenyl group.

A "protected hydroxy" group is a hydroxy group derivatized or protected by any of the above groups commonly used for the temporary or permanent protection of hydroxy functions, e.g., the silyl, alkoxyalkyl, acyl or alkoxy carbonyl groups, as

previously defined. The terms "hydroxyalkyl", "deuteroalkyl" and "fluoroalkyl" refer to any alkyl radical substituted by one or more hydroxy, deuterium or fluoro groups respectively.

It should be noted in this description that the term "24-homo" refers to the addition of one methylene group and the term "24-dihomo" refers to the addition of two methylene groups at the carbon 24 position in the side chain. Likewise, the term "trihomo" refers to the addition of three methylene groups. Also, the term "26,27-dimethyl" refers to the addition of a methyl group at the carbon 26 and 27 positions so that for example R^3 and R^4 are ethyl groups. Likewise, the term "26,27-diethyl" refers to the addition of an ethyl group at the 26 and 27 positions so that R^3 and R^4 are propyl groups.

In the following lists of compounds, the particular alkylidene substituent attached at the carbon 2 position should be added to the nomenclature. For example, if a methylene group is the alkylidene substituent, the term "2-methylene" should precede each of the named compounds. If an ethylene group is the alkylidene substituent, the term "2-ethylene" should precede each of the named compounds, and so on. In addition, if the methyl group attached at the carbon 20 position is in its epi or unnatural configuration, the term "20(S)" or "20-epi" should be included in each of the following named compounds. The named compounds could also be of the vitamin D₂ type if desired.

Specific and preferred examples of the 2-alkylidene-compounds of structure I when the side chain is unsaturated are:

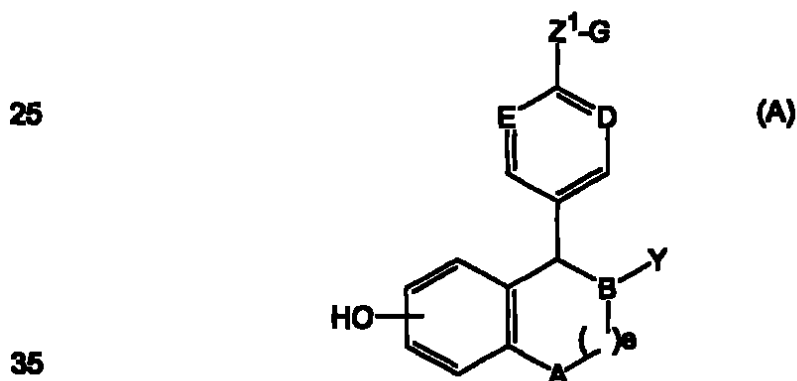
19-nor-24-homo-1,25-dihydroxy-22-dehydrovitamin D₃;
 19-nor-24-dihomo-1,25-dihydroxy-22-dehydrovitamin D₃;
 19-nor-24-trihomo-1,25-dihydroxy-22-dehydrovitamin D₃;
 19-nor-26,27-dimethyl-24-homo-1,25-dihydroxy-22-dehydrovitamin D₃;
 19-nor-26,27-dimethyl-24-dihomo-1,25-dihydroxy-22-dehydrovitamin D₃;
 19-nor-26,27-dimethyl-24-trihomo-1,25-dihydroxy-22-dehydrovitamin D₃;
 19-nor-26,27-diethyl-24-homo-1,25-dihydroxy-22-dehydrovitamin D₃;
 19-nor-26,27-diethyl-24-dihomo-1,25-dihydroxy-22-dehydrovitamin D₃;
 19-nor-26,27-diethyl-24-trihomo-1,25-dihydroxy-22-dehydrovitamin D₃;
 19-nor-26,27-dipropyl-24-homo-1,25-dihydroxy-22-dehydrovitamin D₃;
 19-nor-26,27-dipropyl-24-dihomo-1,25-dihydroxy-22-dehydrovitamin D₃; and
 19-nor-26,27-dipropyl-24-trihomo-1,25-dihydroxy-22-dehydrovitamin D₃.

2/2

Specific and preferred examples of the 2-alkylidene-compounds of structure I when the side chain is saturated are:

- 19-nor-24-homo-1,25-dihydroxyvitamin D₃;
 19-nor-24-dihomo-1,25-dihydroxyvitamin D₃;
 5 19-nor-24-trihomo-1,25-dihydroxyvitamin D₃;
 19-nor-26,26-dimethyl-24-homo-1,25-dihydroxyvitamin D₃;
 19-nor-26,27-dimethyl-24-dihomo-1,25-dihydroxyvitamin D₃;
 19-nor-26,27-dimethyl-24-trihomo-1,25-dihydroxyvitamin D₃;
 19-nor-26,27-diethyl-24-homo-1,25-dihydroxyvitamin D₃;
 10 19-nor-26,27-diethyl-24-dihomo-1,25-dihydroxyvitamin D₃;
 19-nor-26,27-diethyl-24-trihomo-1,25-dihydroxyvitamin D₃;
 19-nor-26,27-dipropyl-24-homo-1,25-dihydroxyvitamin D₃;
 19-nor-26,27-dipropyl-24-dihomo-1,25-dihydroxyvitamin D₃; and
 19-nor-26,27-dipropyl-24-trihomo-1,25-dihydroxyvitamin D₃.

- 15 Preferred estrogen agonists / antagonists of the present invention include the compounds described in U.S. patent no. 5,552,412. Those compounds are described by the formula designated herein as formula (A) given below:



wherein:

- A is selected from CH₂ and NR;
 40 B, D and E are independently selected from CH and N;
 Y is
 (a) phenyl, optionally substituted with 1-3 substituents
 independently selected from R⁴;

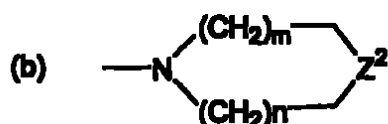
- (b) naphthyl, optionally substituted with 1-3 substituents independently selected from R^4 ;
- (c) C_3-C_8 cycloalkyl, optionally substituted with 1-2 substituents independently selected from R^4 ;
- 5 (d) C_3-C_8 cycloalkenyl, optionally substituted with 1-2 substituents independently selected from R^4 ;
- (e) a five membered heterocycle containing up to two heteroatoms selected from the group consisting of -O-, -NR²- and -S(O)_n-, optionally substituted with 1-3 substituents independently selected from R^4 ;
- 10 (f) a six membered heterocycle containing up to two heteroatoms selected from the group consisting of -O-, -NR²- and -S(O)_n-, optionally substituted with 1-3 substituents independently selected from R^4 ; or
- (g) a bicyclic ring system consisting of a five or six membered heterocyclic ring fused to a phenyl ring, said heterocyclic ring containing up to two heteroatoms selected from the group consisting of -O-, -NR²- and -S(O)_n-, optionally substituted with 1-3 substituents independently selected from R^4 ;
- 15

Z^1 is

- (a) $-(CH_2)_p W(CH_2)_q$;
- (b) $-O(CH_2)_p CR^5R^6$;
- 20 (c) $-O(CH_2)_p W(CH_2)_q$;
- (d) $-OCHR^2CHR^3$; or
- (e) $-SCHR^2CHR^3$;

G is

- (a) $-NR^7R^8$;
- 25

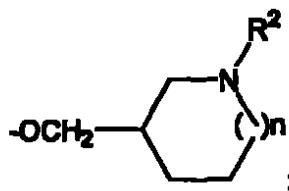


- wherein n is 0, 1 or 2; m is 1, 2 or 3; Z^2 is -NH-, -O-, -S-, or -CH₂;
- 30 optionally fused on adjacent carbon atoms with one or two phenyl rings and, optionally independently substituted on carbon with one to three substituents and, optionally, independently on nitrogen with a chemically suitable substituent selected from R^4 ; or

2/3
02

(c) a bicyclic amine containing five to twelve carbon atoms, either bridged or fused and optionally substituted with 1-3 substituents independently selected from R^4 ; or

Z^1 and G in combination may be



5

W is

- (a) $-CH_2-$;
- (b) $-CH=CH-$;
- (c) $-O-$;
- (d) $-NR^2-$;
- (e) $-S(O)_n-$;

10

- (f) ;
- (g) $-CR^2(OH)-$;
- (h) $-CONR^2-$;
- (i) $-NR^2CO-$;

15

- (j) ; or
- (k) $-C\equiv C-$;

R is hydrogen or C_1-C_6 alkyl;

R^2 and R^3 are independently

20

- (a) hydrogen; or
- (b) C_1-C_4 alkyl;

R^4 is

25

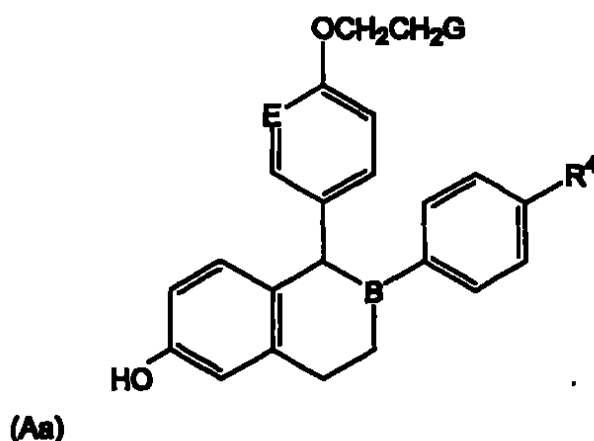
- (a) hydrogen;
- (b) halogen;
- (c) C_1-C_6 alkyl;
- (d) C_1-C_4 alkoxy;
- (e) C_1-C_4 acyloxy;
- (f) C_1-C_4 alkylthio;

- 5 (g) C₁-C₄ alkylsulfinyl;
 (h) C₁-C₄ alkylsulfonyl;
 (i) hydroxy (C₁-C₄)alkyl;
 (j) aryl (C₁-C₄)alkyl;
 (k) -CO₂H;
 (l) -CN;
 (m) -CONHOR;
 (n) -SO₂NHR;
 (o) -NH₂;
 10 (p) C₁-C₄ alkylamino;
 (q) C₁-C₄ dialkylamino;
 (r) -NHSO₂R;
 (s) -NO₂;
 (t) -aryl; or
 15 (u) -OH;
 R^a and R^b are independently C₁-C₆ alkyl or together form a C₃-C₁₀
 carbocyclic ring;
 R⁷ and R⁸ are independently
 20 (a) phenyl;
 (b) a C₃-C₁₀ carbocyclic ring, saturated or unsaturated;
 (c) a C₃-C₁₀ heterocyclic ring containing up to two heteroatoms,
 selected from -O-, -N- and -S-;
 (d) H;
 (e) C₁-C₆ alkyl; or
 25 (f) form a 3 to 8 membered nitrogen containing ring with R⁶ or R⁶;
 R⁷ and R⁸ in either linear or ring form may optionally be substituted with up
 to three substituents independently selected from C₁-C₆ alkyl, halogen, alkoxy,
 hydroxy and carboxy;
 a ring formed by R⁷ and R⁸ may be optionally fused to a phenyl ring;
 30 e is 0, 1 or 2;
 m is 1, 2 or 3;
 n is 0, 1 or 2;
 p is 0, 1, 2 or 3;
 q is 0, 1, 2 or 3;

24
23

and optical and geometric isomers thereof; and nontoxic pharmaceutically acceptable acid addition salts, N-oxides, esters, quaternary ammonium salts and prodrugs thereof.

Additional preferred estrogen agonists/antagonists are disclosed in U.S. patent no. 5,552,412 and are described by the formula designated herein as formula (Aa):



10

wherein G is



15

R^4 is H, OH, F, or Cl; and B and E are independently selected from CH and N, and optical and geometric isomers thereof; and nontoxic pharmaceutically acceptable acid addition salts, N-oxides, esters, quaternary ammonium salts and prodrugs thereof.

Especially preferred estrogen agonists/antagonists for the methods of the invention are:

20 **cis-6-(4-fluoro-phenyl)-5-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalene-2-ol;**

(-)-cis-6-phenyl-5-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalene-2-ol;

cis-6-phenyl-5-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalene-2-ol;

cis-1-[6'-pyrrolidinoethoxy-3'-pyridyl]-2-phenyl-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene;

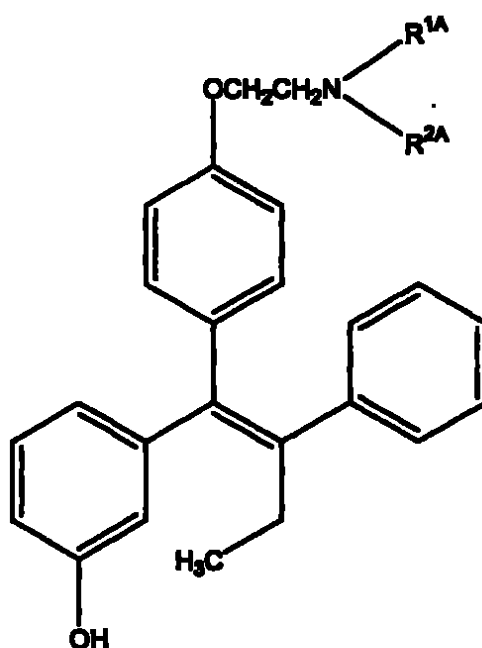
1-(4'-pyrrolidinoethoxyphenyl)-2-(4"-fluorophenyl)-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline;

5 **cis-6-(4-hydroxyphenyl)-5-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalene-2-ol;**

1-(4'-pyrrolidinoethoxyphenyl)-2-phenyl-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline and pharmaceutically acceptable salts thereof.

10 **An especially preferred salt of (-)-cis-6-phenyl-5-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalene-2-ol is the D-tartrate salt.**

Other preferred estrogen agonists / antagonists are disclosed in U.S. Patent 5,047,431. The structure of these compounds are described by the formula designated herein as formula (B) below:



(B)

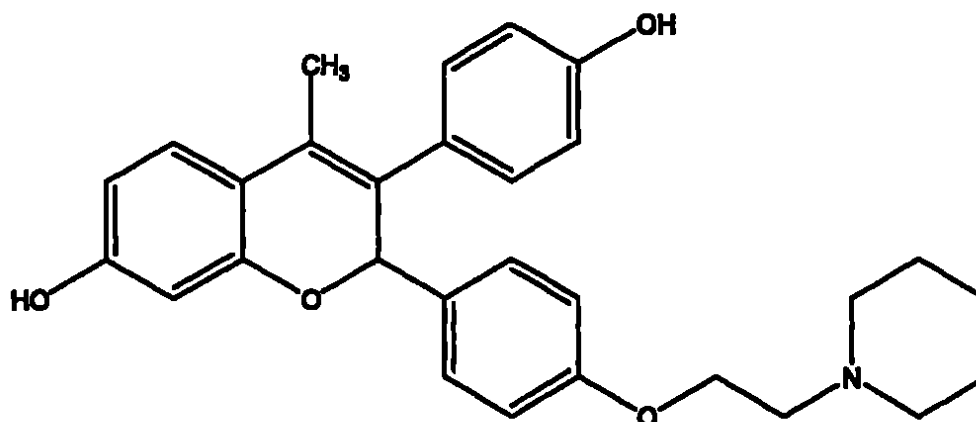
wherein

20 **R^{1A} and R^{2A} may be the same or different and are either H, methyl, ethyl or a benzyl group; and optical or geometric isomers thereof; and pharmaceutically acceptable salts, N-oxides, esters, quaternary ammonium salts, and prodrugs thereof.**

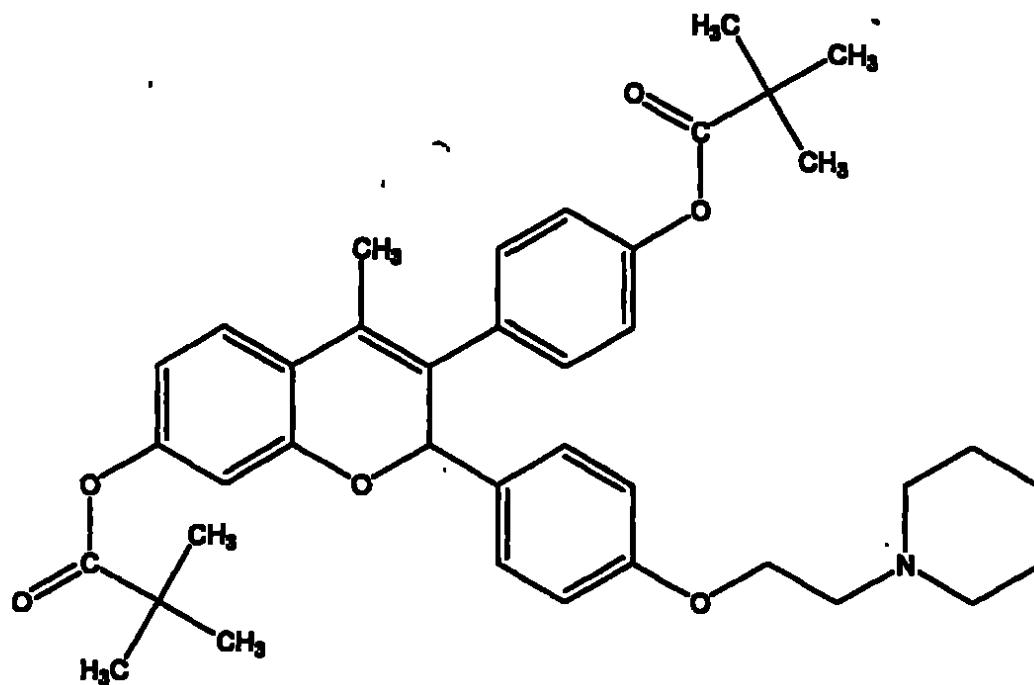
25
2A

Additional preferred estrogen agonists / antagonists are the compounds disclosed in U.S. Patent No. 4,536,516; 4-hydroxy tamoxifen (i.e., tamoxifen wherein the 2-phenyl moiety has a hydroxy group at the 4 position) and other compounds as disclosed in U.S. Patent No. 4,623,660; raloxifene: (methanone, [6-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)benzo[b]thien-3-yl][4-{2-(1-piperidinyl)ethoxy}phenyl]-, hydrochloride) and other compounds as disclosed in U.S. Patent Numbers 4,418,068; 5,393,763; 5,457,117; 5,478,847 and 5,841,790; toremifene: (ethanamine, 2-[4-(4-chloro-1,2-diphenyl-1-butenyl)phenoxy]-N,N-dimethyl-, (Z)-, 2-hydroxy-1,2,3-propanetricarboxylate (1:1) and other compounds as disclosed in U.S. Patent Numbers 4,696,949 and 4,996,225; centchroman: 1-[2-[4-(methoxy-2,2, dimethyl-3-phenyl-chroman-4-yl)-phenoxy]-ethyl]-pyrrolidine and other compounds as disclosed in U.S. Patent No. 3,822,287; idoxifene: pyrrolidine, 1-[4-[1-(4-iodophenyl)-2-phenyl-1-butenyl]phenoxy]ethyl] and other compounds as disclosed in U.S. Patent No. 4,839,155; 6-(4-hydroxy-phenyl)-5-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-benzyl]-naphthalen-2-ol and other compounds as disclosed in U.S. Patent No. 5,484,785; and {4-[2-(2-aza-bicyclo[2.2.1]hept-2-yl)-ethoxy]-phenyl}-[6-hydroxy-2-(4-hydroxy-phenyl)-benzo[b]thiophen-3-yl]-methanone and other compounds as disclosed in published international patent application WO 95/10513. Other preferred compounds include GW 5638 and GW 7604, the synthesis of which is described in Wilson et al., J. Med. Chem., 1994;37:1550-1552.

Further preferred estrogen agonists / antagonists include EM-852 (as shown in the formula designated herein as formula (C) and EM-800 (as shown in the formula designated herein as formula (D)). The synthesis of EM-852 and EM-800 and the activity of various enantiomers is described in Gauthier et al., J. Med. Chem., 1997;40:2117-2122.



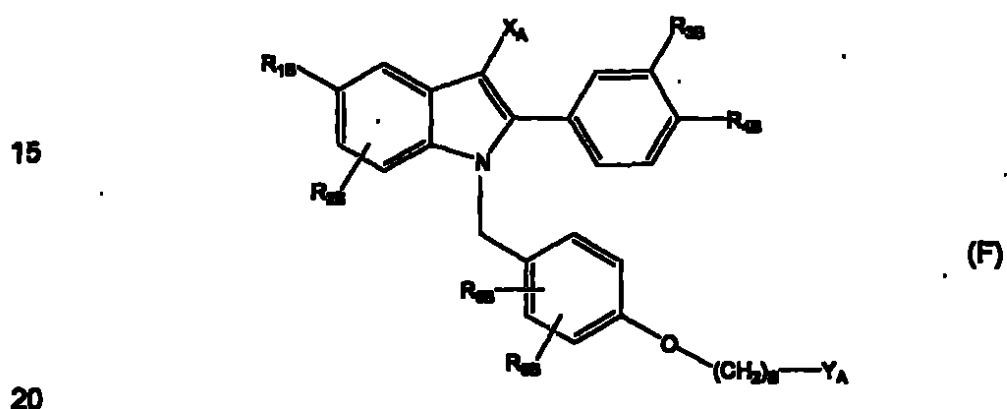
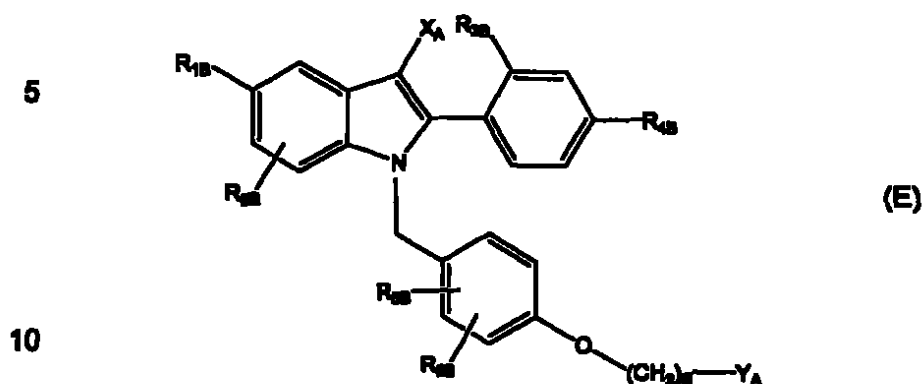
(C)



(D)

5 Further preferred estrogen agonists / antagonists include TSE 424 and other compounds disclosed in U.S. Patent No. 5,998,402, U.S. Patent No. 5,985,910, U.S. Patent No. 5,780,497, U.S. Patent No. 5,880,137, and European Patent Application EP 0802183 A1 including the compounds described by the formulae designated herein as formulae (E) and (F), below:

10



wherein:

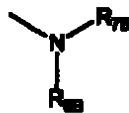
R₁₈ is selected from H, OH or the C₁-C₁₂ esters (straight chain or branched) or C₁-C₁₂ (straight chain or branched or cyclic) alkyl ethers thereof, or halogens; or C₁-C₄ halogenated ethers including trifluoromethyl ether and trichloromethyl ether.

R_{2a} , R_{2b} , R_{4a} , R_{4b} , and R_{6a} are independently selected from H, OH or the C_1 - C_{12} esters (straight chain or branched) or C_1 - C_{12} alkyl ethers (straight chain or branched or cyclic) thereof, halogens, or C_1 - C_4 halogenated ethers including trifluoromethyl ether and trichloromethyl ether, cyano, C_1 - C_6 alkyl (straight chain or branched), or trifluoromethyl;

**X_A is selected from H, C₁-C₈ alkyl, cyano, nitro, trifluoromethyl, and halogen;
s is 2 or 3;**

Y_A is selected from:

a) the moiety:



5 wherein R_{78} and R_{79} are independently selected from the group of H, C_1-C_6 alkyl, or phenyl optionally substituted by CN, C_1-C_6 alkyl (straight chain or branched), C_1-C_6 alkoxy (straight chain or branched), halogen, -OH, -CF₃, or -OCF₃;

10 b) a five-membered saturated, unsaturated or partially unsaturated heterocycle containing up to two heteroatoms selected from the group consisting of -O-, -NH-, -N(C_1-C_4 alkyl)-, -N=, and -S(O)_u, wherein u is an integer of from 0-2, optionally substituted with 1-3 substituents independently selected from the group consisting of hydrogen, hydroxyl, halo, C_1-C_4 alkyl, trihalomethyl, C_1-C_4 alkoxy, trihalomethoxy, C_1-C_4 acyloxy, C_1-C_4 alkylthio, C_1-C_4 alkylsulfinyl, C_1-C_4 alkylsulfonyl, hydroxy (C_1-C_4)alkyl, -CO₂H, -CN, -CONHR_{1B}, -NH₂, C_1-C_4 alkylamino, di(C_1-C_4)alkylamino, -NHSO₂R_{1B}, -NHCOR_{1B}, -NO₂, and phenyl optionally substituted with 1-3 (C_1-C_4)alkyl;

20 c) a six-membered saturated, unsaturated or partially unsaturated heterocycle containing up to two heteroatoms selected from the group consisting of -O-, -NH-, -N(C_1-C_4 alkyl)-, -N=, and -S(O)_u, wherein u is an integer of from 0-2, optionally substituted with 1-3 substituents independently selected from the group consisting of hydrogen, hydroxyl, halo, C_1-C_4 alkyl, trihalomethyl, C_1-C_4 alkoxy, trihalomethoxy, C_1-C_4 acyloxy, C_1-C_4 alkylthio, C_1-C_4 alkylsulfinyl, C_1-C_4 alkylsulfonyl, hydroxy (C_1-C_4)alkyl, -CO₂H, -CN, -CONHR₁, -NH₂, C_1-C_4 alkylamino, di(C_1-C_4)alkylamino, -NHSO₂R_{1B}, -NHCOR_{1B}, -NO₂, and phenyl optionally substituted with 1-3 (C_1-C_4)alkyl;

30 d) a seven-membered saturated, unsaturated or partially unsaturated heterocycle containing up to two heteroatoms selected from the group consisting of -O-, -NH-, -N(C_1-C_4 alkyl)-, -N=, and -S(O)_u, wherein u is an integer of from 0-2, optionally substituted with 1-3 substituents independently selected from the group consisting of hydrogen, hydroxyl, halo, C_1-C_4 alkyl, trihalomethyl, C_1-C_4 alkoxy, trihalomethoxy, C_1-C_4 acyloxy, C_1-C_4 alkylthio, C_1-C_4 alkylsulfinyl, C_1-C_4 alkylsulfonyl, hydroxy (C_1-C_4)alkyl, -CO₂H, -CN, -CONHR_{1B}, -NH₂, C_1-C_4 alkylamino,

2A
26

di(C₁-C₄)alkylamino, -NHSO₂R_{1B}, -NHCOR_{1B}, -NO₂, and phenyl optionally substituted with 1-3 (C₁-C₄)alkyl; or

- e) a bicyclic heterocycle containing from 6-12 carbon atoms either bridged or fused and containing up to two heteroatoms selected from the group consisting of -O-, -NH-, -N(C₁-C₄ alkyl)-, and -S(O)_u-, wherein u is an integer of from 0-2, optionally substituted with 1-3 substituents independently selected from the group consisting of hydrogen, hydroxyl, halo, C₁-C₄ alkyl, trihalomethyl, C₁-C₄ alkoxy, trihalomethoxy, C₁-C₄ acyloxy, C₁-C₄ alkylthio, C₁-C₄ alkylsulfinyl, C₁-C₄ alkylsulfonyl, hydroxy (C₁-C₄)alkyl, -CO₂H, -CN-, -CONHR_{1B}-, -NH₂-, -N=, C₁-C₄ alkylamino, di(C₁-C₄)alkylamino, -NHSO₂R_{1B}, -NHCOR_{1B}, -NO₂, and phenyl optionally substituted with 1-3 (C₁-C₄) alkyl; and optical and geometric isomers thereof; and nontoxic pharmaceutically acceptable acid addition salts, N-oxides, esters, quaternary ammonium salts, and prodrugs thereof.

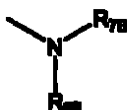
- Preferred compounds of this invention are those having the general structures (E) or (F), above, wherein:

R_{1B} is selected from H, OH or the C₁-C₁₂ esters or alkyl ethers thereof, and halogen;

- R_{2B}, R_{3B}, R_{4B}, R_{5B}, and R_{6B} are independently selected from H, OH or the C₁-C₁₂ esters or alkyl ethers thereof, halogen, cyano, C₁-C₆ alkyl, or trihalomethyl, preferably trifluoromethyl, with the proviso that, when R_{1B} is H, R_{2B} is not OH;

X_A is selected from H, C₁-C₆ alkyl, cyano, nitro, trifluoromethyl, and halogen;

Y_A is the moiety:



25

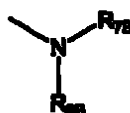
- R_{7B} and R_{8B} are selected independently from H, C₁-C₆ alkyl, or combined by -(CH₂)_w-, wherein w is an integer of from 2 to 6, so as to form a ring, the ring being optionally substituted by up to three substituents selected from the group of hydrogen, hydroxyl, halo, C₁-C₄ alkyl, trihalomethyl, C₁-C₄ alkoxy, trihalomethoxy, C₁-C₄ alkylthio, C₁-C₄ alkylsulfinyl, C₁-C₄ alkylsulfonyl, hydroxy (C₁-C₄)alkyl, -CO₂H, -CN, -CONH(C₁-C₄alkyl), -NH₂, C₁-C₄ alkylamino, C₁-C₄ dialkylamino,

30

-NHSO₂(C₁-C₄alkyl), -CO(C₁-C₄alkyl), and -NO₂; and optical and geometric isomers thereof; and nontoxic pharmaceutically acceptable acid addition salts, N-oxides, esters, quaternary ammonium salts, and prodrugs thereof.

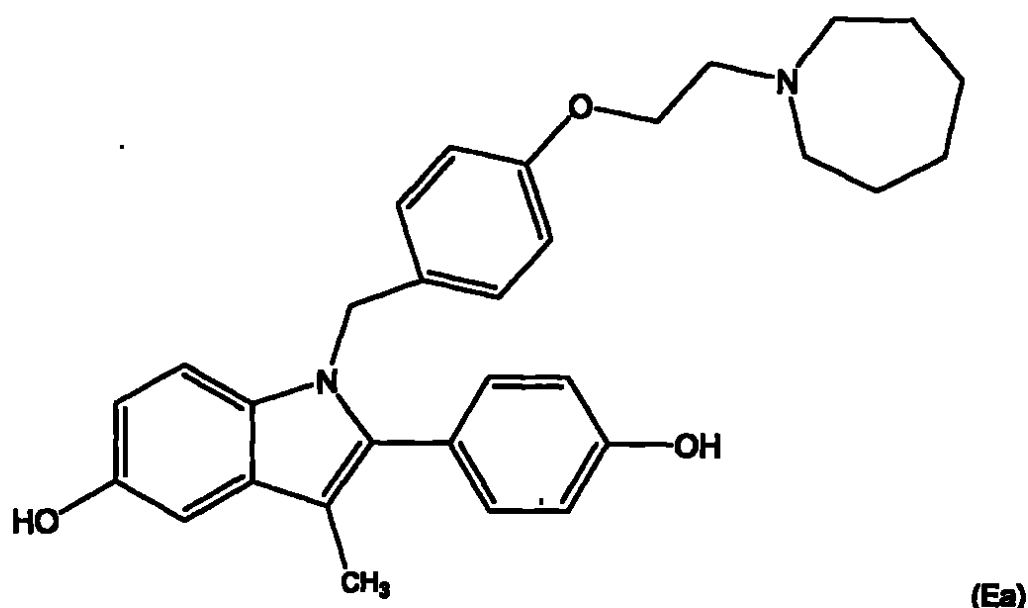
The rings formed by a concatenated R_{7B} and R_{8B}, mentioned above, may include, but are not limited to, aziridine, azetidine, pyrrolidine, piperidine, hexamethylenamine or heptamethylenamine rings.

Preferred compounds of structural formulas (E) and (F), above, are those wherein R_{1B} is OH; R_{2B} - R_{6B} are as defined above; X_A is selected from the group of Cl, NO₂, CN, CF₃, or CH₃; Y_A is the moiety



and R_{7B} and R_{8B} are concatenated together as -(CH₂)_t, wherein t is an integer of from 4 to 6, to form a ring optionally substituted by up to three substituents selected from the group of hydrogen, hydroxyl, halo, C₁-C₄ alkyl, trihalomethyl, C₁-C₄ alkoxy, trihalomethoxy, C₁-C₄ alkylthio, C₁-C₄ alkylsulfinyl, C₁-C₄ alkylsulfonyl, hydroxy (C₁-C₄)alkyl, -CO₂H, -CN, -CONH(C₁-C₄)alkyl, -NH₂, C₁-C₄ alkylamino, di(C₁-C₄)alkylamino, -NHSO₂(C₁-C₄)alkyl, -NHCO(C₁-C₄)alkyl, and -NO₂; and optical and geometric isomers thereof; and nontoxic pharmaceutically acceptable acid addition salts, N-oxides, esters, quaternary ammonium salts, and prodrugs thereof.

Another preferred compound is TSE-424 as described by the formula designated herein as formula (Ea) below:



5 Another estrogen agonist/antagonist that can be used in the combination aspect of the present invention is arzoxifene, which is disclosed in U.S. patent no. 5,723,474.

 The present invention is also concerned with pharmaceutical compositions and methods of treating metabolic bone disease, senile osteoporosis,
10 postmenopausal osteoporosis, steroid induced osteoporosis, low bone turnover osteoporosis, osteomalacia, renal osteodystrophy, psoriasis, multiple sclerosis, diabetes mellitus, host versus graft rejection, transplant rejection, rheumatoid arthritis, asthma, bone fractures, bone grafts, acne, alopecia, dry skin, insufficient skin firmness, insufficient sebum secretion, wrinkles, hypertension, leukemia, colon
15 cancer, breast cancer, prostate cancer, obesity, osteopenia, male osteoporosis, hypogonadism, andropause, frailty, muscle damage, sarcopenia, osteosarcoma, hypocalcemic tetany, hypoparathyroidism, rickets, vitamin D deficiency, anorexia, low bone mass resulting from aggressive athletic behavior, and for enhancement of peak
20 bone mass in adolescence and prevention of second hip fracture using a combination of a 2-alkylidene-19-nor-vitamin D derivative and a pure antiestrogen. Examples of pure antiestrogens include clomiphene and trioxifene.

 The present invention is also concerned with pharmaceutical compositions for the treatment of metabolic bone disease, senile osteoporosis, postmenopausal

osteoporosis, steroid induced osteoporosis, low bone turnover osteoporosis, osteomalacia, renal osteodystrophy, psoriasis, multiple sclerosis, diabetes mellitus, host versus graft rejection, transplant rejection, rheumatoid arthritis, asthma, bone fractures, bone grafts, acne, alopecia, dry skin, insufficient skin firmness, insufficient sebum secretion, wrinkles, hypertension, leukemia, colon cancer, breast cancer, prostate cancer, obesity, osteopenia, male osteoporosis, hypogonadism, andropause, frailty, muscle damage, sarcopenia, osteosarcoma, hypocalcemic tetany, hypoparathyroidism, rickets, vitamin D deficiency, anorexia, low bone mass resulting from aggressive athletic behavior, and for enhancement of peak bone mass in adolescence and prevention of second hip fracture comprising administering to a patient in need thereof a combination of a 2-alkyldene-19-nor-vitamin D derivative, such as a compound of Formula I and an estrogen agonist/antagonist or a pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof, and a carrier, solvent, diluent and the like.

It is noted that when compounds are discussed herein, it is contemplated that the compounds may be administered to a patient as a pharmaceutically acceptable salt, prodrug, or a salt of a prodrug. All such variations are intended to be included in the invention.

The term "patient in need thereof" means humans and other animals who have or are at risk of having metabolic bone disease, senile osteoporosis, postmenopausal osteoporosis, steroid induced osteoporosis, low bone turnover osteoporosis, osteomalacia, renal osteodystrophy, psoriasis, multiple sclerosis, diabetes mellitus, host versus graft rejection, transplant rejection, rheumatoid arthritis, asthma, bone fractures, bone grafts, acne, alopecia, dry skin, insufficient skin firmness, insufficient sebum secretion, wrinkles, hypertension, leukemia, colon cancer, breast cancer, prostate cancer, obesity, osteopenia, male osteoporosis, hypogonadism, andropause, frailty, muscle damage, sarcopenia, osteosarcoma, hypocalcemic tetany, hypoparathyroidism, rickets, vitamin D deficiency, anorexia and low bone mass resulting from aggressive athletic behavior and for enhancement of peak bone mass in adolescence and prevention of second hip fracture.

The term "treating", "treat" or "treatment" as used herein includes preventative (e.g., prophylactic), palliative and curative treatment.

26
28

By "pharmaceutically acceptable" it is meant the carrier, diluent, excipients, and/or salts or prodrugs must be compatible with the other ingredients of the formulation, and not deleterious to the patient.

An "estrogen agonist / antagonist" is a compound that affects some of the same receptors that estrogen does, but may not affect all, and in some instances, it antagonizes or blocks estrogen. It is also known as a "selective estrogen receptor modulator" (SERM). Estrogen agonists / antagonists may also be referred to as antiestrogens although they have some estrogenic activity at some target tissues. Estrogen agonists / antagonists are therefore not what are commonly referred to as "pure antiestrogens". Antiestrogens that can also act as agonists are referred to as Type I antiestrogens. Type I antiestrogens activate the estrogen receptor to bind tightly in the nucleus for a prolonged time but with impaired receptor replenishment (Clark, et al., Steroids, 1973;22:707, Capony et al., Mol Cell Endocrinol, 1975;3:233).

The term "prodrug" means a compound that is transformed *in vivo* to yield a compound of the present invention. The transformation may occur by various mechanisms, such as through hydrolysis in blood. A discussion of the use of prodrugs is provided by T. Higuchi and W. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems," Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series, and in Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987.

For example, when a compound of the present invention contains a carboxylic acid functional group, a prodrug can comprise an ester formed by the replacement of the hydrogen atom of the acid group with a group such as (C₁-C₈)alkyl, (C₂-C₁₂)alkanoyloxymethyl, 1-(alkanoyloxy)ethyl having from 4 to 9 carbon atoms, 1-methyl-1-(alkanoyloxy)-ethyl having from 5 to 10 carbon atoms, alkoxy-carbonyloxymethyl having from 3 to 6 carbon atoms, 1-(alkoxy-carbonyloxy)ethyl having from 4 to 7 carbon atoms, 1-methyl-1-(alkoxy-carbonyloxy)ethyl having from 5 to 8 carbon atoms, N-(alkoxy-carbonyl)aminomethyl having from 3 to 9 carbon atoms, 1-(N-(alkoxy-carbonyl)amino)ethyl having from 4 to 10 carbon atoms, 3-phthalidyl, 4-crotonolactonyl, gamma-butyrolacton-4-yl, di-N,N-(C₁-C₂)alkylamino(C₂-C₃)alkyl (such as β-dimethylaminoethyl), carbamoyl-(C₁-C₂)alkyl, N,N-di(C₁-C₂)alkylcarbamoyl-(C₁-C₂)alkyl and piperidino-, pyrrolidino- or morpholino(C₂-C₃)alkyl.

Similarly, when a compound of the present invention comprises an alcohol functional group, a prodrug can be formed by the replacement of the hydrogen atom of the alcohol group with a group such as (C₁-C₆)alkanoyloxymethyl, 1-((C₁-C₆)alkanoyloxy)ethyl, 1-methyl-1-((C₁-C₆)alkanoyloxy)ethyl, (C₁-C₆)alkoxycarbonyloxymethyl, N-(C₁-C₆)alkoxycarbonylaminoethyl, succinoyl, (C₁-C₆)alkanoyl, α -amino(C₁-C₄)alkanoyl, arylacyl and α -aminoacyl, or α -aminoacyl- α -aminoacyl, where each α -aminoacyl group is independently selected from the naturally occurring L-amino acids, P(O)(OH)₂, -P(O)(O(C₁-C₆)alkyl)₂ or glycosyl (the radical resulting from the removal of a hydroxyl group of the hemiacetal form of a carbohydrate).

When a compound of the present invention comprises an amine functional group, a prodrug can be formed by the replacement of a hydrogen atom in the amine group with a group such as R^X-carbonyl, R^XO-carbonyl, NR^XR^Y-carbonyl where R^X and R^Y are each independently (C₁-C₁₀)alkyl, (C₃-C₇)cycloalkyl, benzyl, or R^X-carbonyl is a natural α -aminoacyl or natural α -aminoacyl-natural α -aminoacyl, -C(OH)C(O)OY^X wherein Y^X is H, (C₁-C₆)alkyl or benzyl), -C(OY^{X1})Y^{X2} wherein Y^{X1} is (C₁-C₄)alkyl and Y^{X2} is (C₁-C₆)alkyl, carboxy(C₁-C₆)alkyl, amino(C₁-C₄)alkyl or mono-N- or di-N,N-(C₁-C₆)alkylaminoalkyl, -C(Y^{X3})Y^{X4} wherein Y^{X3} is H or methyl and Y^{X4} is mono-N- or di-N,N-(C₁-C₆)alkylamino, morpholino, piperidin-1-yl or pyrrolidin-1-yl.

The expression "pharmaceutically acceptable salt" refers to nontoxic anionic salts containing anions such as (but not limited to) chloride, bromide, iodide, sulfate, bisulfate, phosphate, acetate, maleate, fumarate, oxalate, lactate, tartrate, citrate, gluconate, methanesulfonate and 4-toluene-sulfonate. The expression also refers to nontoxic cationic salts such as (but not limited to) sodium, potassium, calcium, magnesium, ammonium or protonated benzathine (N,N'-dibenzylethylenediamine), choline, ethanolamine, diethanolamine, ethylenediamine, meglumine (N-methylglucamine), benethamine (N-benzylphenethylamine), piperazine or tromethamine (2-amino-2-hydroxymethyl-1,3-propanediol).

It will be recognized that the compounds of this invention can exist in radiolabelled form, i.e., said compounds may contain one or more atoms containing an atomic mass or mass number different from the atomic mass or mass number ordinarily found in nature. Radioisotopes of hydrogen, carbon, phosphorous, fluorine and chlorine include ³H, ¹⁴C, ³²P, ³⁵S, ¹⁸F and ³⁶Cl, respectively. Compounds of this

3/29

Invention which contain those radiol isotopes and/or other radiol isotopes of other atoms are within the scope of this invention. Tritiated, i.e., ^3H , and carbon-14, i.e., ^{14}C , radiol isotopes are particularly preferred for their ease of preparation and detectability.

5 Radiolabelled compounds of this invention can generally be prepared by methods well known to those skilled in the art. Conveniently, such radiolabelled compounds can be prepared by carrying out the procedures disclosed herein except substituting a readily available radiolabelled reagent for a non-radiolabelled reagent.

It will be recognized by persons of ordinary skill in the art that some of the compounds of this invention have at least one asymmetric carbon atom and therefore
10 are enantiomers or diastereomers. Diastereomeric mixtures can be separated into their individual diastereomers on the basis of their physicochemical differences by methods known *per se* as, for example, chromatography and/or fractional crystallization. Enantiomers can be separated by converting the enantiomeric mixture into a diastereomeric mixture by reaction with an appropriate optically active
15 compound (e.g., alcohol), separating the diastereomers and converting (e.g., hydrolyzing, including both chemical hydrolysis methods and microbial lipase hydrolysis methods, e.g., enzyme catalyzed hydrolysis) the individual diastereomers to the corresponding pure enantiomers. All such isomers, including diastereomers, enantiomers and mixtures thereof are considered as part of this invention. Also, some
20 of the compounds of this invention are atropisomers (e.g., substituted biaryls) and are considered as part of this invention.

In addition, when the compounds of this invention, including the compounds of Formula I or the estrogen agonist/antagonist, form hydrates or solvates, they are also within the scope of the invention.

25 Administration of the compounds of this invention can be via any method that delivers a compound of this invention systemically and/or locally. These methods include oral, parenteral, and intraduodenal routes, etc. Generally, the compounds of this invention are administered orally, but parenteral administration (e.g., intravenous, intramuscular, transdermal, subcutaneous, rectal or intramedullary) may be utilized,
30 for example, where oral administration is inappropriate for the target or where the patient is unable to ingest the drug.

The compounds of this invention may also be applied locally to a site in or on a patient in a suitable carrier or diluent.

2MD and other 2-alkylidene-19-nor-vitamin D derivatives of the present invention can be administered to a human patient in the range of about 0.01 µg/day to about 10 µg/day. A preferred dosage range is about 0.05 µg/day to about 1 µg/day and a more preferred dosage range is about 0.1 µg/day to about 0.4 µg/day.

5 In general an effective dosage for the estrogen agonists/antagonists of this invention is in the range of 0.01 to 200 mg/kg/day, preferably 0.5 to 100 mg/kg/day.

In particular, an effective dosage for raloxifene is in the range of 0.1 to 100 mg/kg/day, preferably 0.1 to 10 mg/kg/day.

10 In particular, an effective dosage for tamoxifen is in the range of 0.1 to 100 mg/kg/day, preferably 0.1 to 5 mg/kg/day.

In particular, an effective dosage for 2-(4-methoxy-phenyl)-3-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenoxy]-benzo[b]thiophen-6-ol is 0.001 to 1 mg/kg/day.

In particular, an effective dosage for

15 *cis*-6-(4-fluoro-phenyl)-5-(4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalene-2-ol;

(-)-*cis*-6-phenyl-5-(4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalene-2-ol;

cis-6-phenyl-5-(4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalene-2-ol;

20 *cis*-1-(6'-pyrrolidinoethoxy-3'-pyridyl)-2-phenyl-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene;

1-(4'-pyrrolidinoethoxyphenyl)-2-(4"-fluorophenyl)-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline;

25 *cis*-6-(4-hydroxyphenyl)-5-(4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalene-2-ol; or

1-(4'-pyrrolidinoethoxyphenyl)-2-phenyl-6-hydroxy-1,2,3,4-

tetrahydroisoquinoline is in the range of 0.0001 to 100 mg/kg/day, preferably 0.001 to 10 mg/kg/day.

30 The amount and timing of administration will, of course, be dependent on the subject being treated, on the severity of the affliction, on the manner of administration and on the judgment of the prescribing physician. Thus, because of patient to patient variability, the dosages given herein are guidelines and the physician may titrate doses of the drug to achieve the treatment that the physician considers appropriate for the patient. In considering the degree of treatment

31
28

desired, the physician must balance a variety of factors such as age of the patient, presence of preexisting disease, as well as presence of other diseases. The dose may be given once a day or more than once a day and may be given in a sustained release or controlled release formulation. It is also possible to administer the compounds using a combination of an immediate release and a controlled release and/or sustained release formulation.

The administration of 2MD or other 2-alkylidene-19-nor-vitamin D derivative and an estrogen agonist/antagonist or the combination thereof can be according to any continuous or intermittent dosing schedule. Once a day, multiple times a day, once a week, multiple times a week, once every two weeks, multiple times every two weeks, once a month, multiple times a month, once every two months, once every three months, once every six months and once a year dosing are non-limiting examples of dosing schedules for 2MD or another 2-alkylidene-19-nor-vitamin D derivative and an estrogen agonist/antagonist or the combination thereof.

The compounds of the present invention are generally administered in the form of a pharmaceutical composition comprising at least one of the compounds of this invention together with a pharmaceutically acceptable vehicle or diluent. Thus, the compounds of this invention can be administered in any conventional oral, parenteral, rectal or transdermal dosage form.

For oral administration a pharmaceutical composition can take the form of solutions, suspensions, tablets, pills, capsules, powders, and the like. Tablets containing various excipients such as sodium citrate, calcium carbonate and calcium phosphate are employed along with various disintegrants such as starch and preferably potato or tapioca starch and certain complex silicates, together with binding agents such as polyvinylpyrrolidone, sucrose, gelatin and acacia. Additionally, lubricating agents such as magnesium stearate, sodium lauryl sulfate and talc are often very useful for tableting purposes. Solid compositions of a similar type are also employed as fillers in soft and hard-filled gelatin capsules; preferred materials in this connection also include lactose or milk sugar as well as high molecular weight polyethylene glycols. When aqueous suspensions and/or emulsions are desired for oral administration, the compounds of this invention can be combined with various sweetening agents, flavoring agents, coloring agents, emulsifying agents and/or suspending agents, as well as such diluents as water, ethanol, propylene glycol, glycerin and various like combinations thereof. One example of an acceptable

formulation for 2MD and other 2-alkyldene-19-nor-vitamin D derivatives is a soft gelatin capsule containing neobe oil in which the 2MD or other 2-alkyldene-19-nor-vitamin D derivative has been dissolved. Other suitable formulations will be apparent to those skilled in the art.

5 For purposes of parenteral administration, solutions in sesame or peanut oil or in aqueous propylene glycol can be employed, as well as sterile aqueous solutions of the corresponding water-soluble salts. Such aqueous solutions may be suitably buffered, if necessary, and the liquid diluent first rendered isotonic with sufficient saline or glucose. These aqueous solutions are especially suitable for intravenous,
10 intramuscular, subcutaneous and intraperitoneal injection purposes. In this connection, the sterile aqueous media employed are all readily obtainable by standard techniques well-known to those skilled in the art.

For purposes of transdermal (e.g., topical) administration, dilute sterile, aqueous or partially aqueous solutions (usually in about 0.1% to 5% concentration),
15 otherwise similar to the above parenteral solutions, are prepared.

Methods of preparing various pharmaceutical compositions with a certain amount of active ingredient are known, or will be apparent in light of this disclosure, to those skilled in this art. For examples of methods of preparing pharmaceutical compositions, see Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing
20 Company, Easton, Pa., 19th Edition (1985).

Another aspect of the present invention is a kit comprising:

- a. an amount of a 2-alkyldene-19-nor-vitamin D derivative, such as a compound of Formula I, and a pharmaceutically acceptable carrier or diluent in a first unit dosage form;
- 25 b. an amount of an estrogen agonist/antagonist or a pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof, and a pharmaceutically acceptable carrier or diluent in a second unit dosage form; and
- c. a container.

The kit comprises two separate pharmaceutical compositions: a 2-alkyldene-
30 19-nor-vitamin D derivative, such as a compound of Formula I and a second compound as described above. The kit comprises container means for containing the separate compositions such as a divided bottle or a divided foil packet, however, the separate compositions may also be contained within a single, undivided container. Typically, the kit comprises directions for the administration of the separate

32
31

components. The kit form is particularly advantageous when the separate components are preferably administered in different dosage forms (e.g., oral and parenteral), are administered at different dosage intervals, or when titration of the individual components of the combination is desired by the prescribing physician.

5 An example of such a kit is a so-called blister pack. Blister packs are well known in the packaging industry and are being widely used for the packaging of pharmaceutical unit dosage forms (tablets, capsules, and the like). Blister packs generally consist of a sheet of relatively stiff material covered with a foil of a preferably transparent plastic material. During the packaging process recesses are
10 formed in the plastic foil. The recesses have the size and shape of the tablets or capsules to be packed. Next, the tablets or capsules are placed in the recesses and the sheet of relatively stiff material is sealed against the plastic foil at the face of the foil which is opposite from the direction in which the recesses were formed. As a result, the tablets or capsules are sealed in the recesses between the plastic foil and
15 the sheet. Preferably the strength of the sheet is such that the tablets or capsules can be removed from the blister pack by manually applying pressure on the recesses whereby an opening is formed in the sheet at the place of the recess. The tablet or capsule can then be removed via said opening.

It may be desirable to provide a memory aid on the kit, e.g., in the form of
20 numbers next to the tablets or capsules whereby the numbers correspond with the days of the regimen which the dosage form so specified should be ingested. Another example of such a memory aid is a calendar printed on the card e.g., as follows "First Week, Monday, Tuesday, ...etc.... Second Week, Monday, Tuesday,..." etc. Other variations of memory aids will be readily apparent. A "daily dose" can be a single
25 tablet or capsule or several tablets or capsules to be taken on a given day. Also, a daily dose of a Formula I compound, a prodrug thereof or a pharmaceutically acceptable salt of said compound or said prodrug can consist of one tablet or capsule while a daily dose of the second compound can consist of several tablets or capsules and vice versa. The memory aid should reflect this.

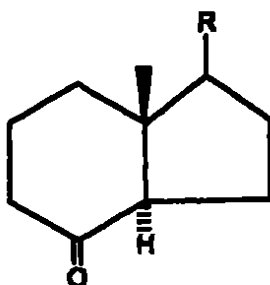
30 In another specific embodiment of the invention, a dispenser designed to dispense the daily doses one at a time in the order of their intended use is provided. Preferably, the dispenser is equipped with a memory-aid, so as to further facilitate compliance with the regimen. An example of such a memory-aid is a mechanical counter which indicates the number of daily doses that have been dispensed.

Another example of such a memory-aid is a battery-powered micro-chip memory coupled with a liquid crystal readout, or audible reminder signal which, for example, reads out the date that the last daily dose has been taken and/or reminds one when the next dose is to be taken.

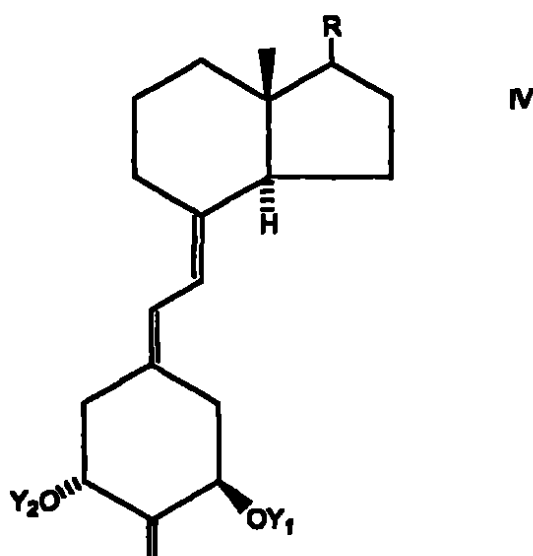
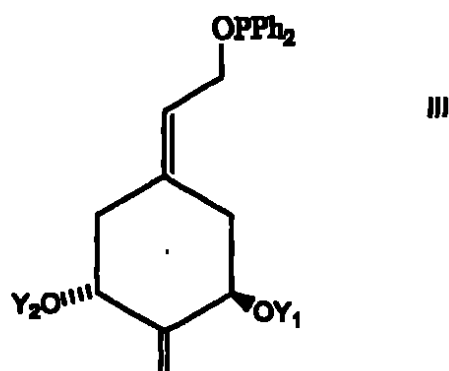
- 5 The 2-alkylidene-19-nor-vitamin D derivative and an estrogen agonist/antagonist or a pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof can be administered in the same dosage form or in different dosage forms at the same time or at different times. All variations of administration methods are contemplated. A preferred method of administration is to administer the combination in the same
10 dosage form at the same time. Another preferred administration method is to administer the 2-alkylidene-19-nor-vitamin D derivative in one dosage form and an estrogen agonist/antagonist or a pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof in another, both of which are taken at the same time.

- The preparation of 1 α -hydroxy-2-alkyl-19-nor-vitamin D compounds,
15 particularly 1 α -hydroxy-2-methyl-19-nor-vitamin D compounds, having the basic structure I can be accomplished by a common general method, i.e., the condensation of a bicyclic Windaus-Grundmann type ketone II with the allylic phosphine oxide III to the corresponding 2-methylene-19-nor-vitamin D analogs IV followed by deprotection at C-1 and C-3 in the latter compounds:

20



II

3/3
82

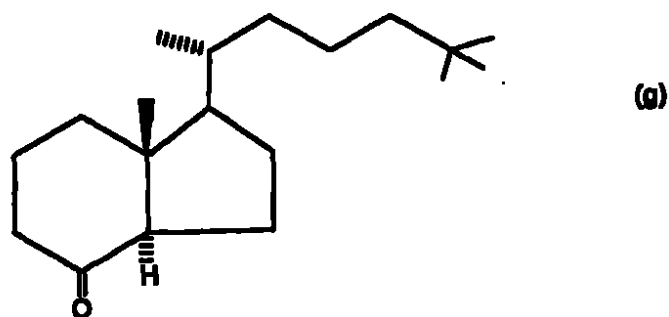
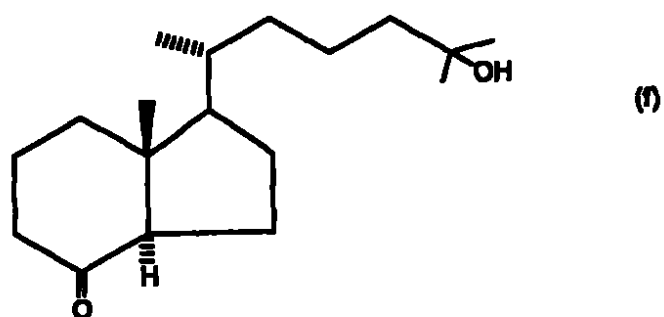
5

In the structures II, III, and IV groups Y_1 and Y_2 and R represent groups defined above; Y_1 and Y_2 are preferably hydroxy-protecting groups, it being also understood that any functionalities in R that might be sensitive, or that interfere with the condensation reaction, be suitably protected as is well-known in the art. The process shown above represents an application of the convergent synthesis concept, which has been applied effectively for the preparation of vitamin D compounds [e.g., Lythgoe et al., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, 590 (1978); Lythgoe, *Chem. Soc. Rev.* 9, 449 (1983); Toh et al., *J. Org. Chem.* 48, 1414 (1983); Baggolini et al., *J. Org. Chem.* 51, 3098 (1986); Sardina et al., *J. Org. Chem.* 51, 1284 (1986); *J. Org. Chem.*

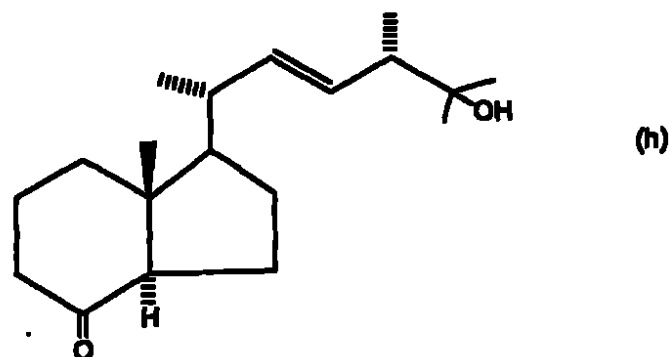
51, 1269 (1986); DeLuca et al., U.S. Pat. No. 5,086,191; DeLuca et al., U.S. Pat. No. 5,536,713].

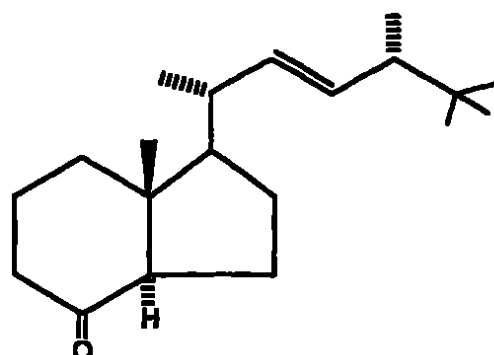
Hydrindanones of the general structure II are known, or can be prepared by known methods. Specific important examples of such known bicyclic ketones are the structures with the side chains (a), (b), (c) and (d) described above, i.e., 25-hydroxy Grundmann's ketone (f) [Baggiolini et al., *J. Org. Chem.* 51, 3098 (1986)]; Grundmann's ketone (g) [Inhoffen et al., *Chem. Ber.* 90, 664 (1957)]; 25-hydroxy Windaus ketone (h) [Baggiolini et al., *J. Org. Chem.* 51, 3098 (1986)] and Windaus ketone (i) [Windaus et al., *Ann.*, 524, 297 (1936)]:

10



15





(I)

For the preparation of the required phosphine oxides of general structure III, a new synthetic route has been developed starting from methyl quinic acid derivative 1, easily obtained from commercial (1R,3R,4S,5R)-(-)-quinic acid as described by Perlman et al., Tetrahedron Lett. 32, 7683 (1991) and DeLuca et al., U.S. Pat. No. 5,086,191. The overall process of transformation of the starting methyl ester 1 into the desired A-ring synthon, is summarized by the Scheme I. Thus, the secondary 4-hydroxyl group of 1 was oxidized with RuO₄ (a catalytic method with RuCl₃ and NaIO₄ as co-oxidant). Use of such a strong oxidant was necessary for an effective oxidation process of this very hindered hydroxyl. However, other more commonly used oxidants can also be applied (e.g., pyridinium dichromate), although the reactions usually require much longer time for completion. The second step of the synthesis comprises the Wittig reaction of the sterically hindered 4-keto compound 2 with the ylide prepared from methyltriphenylphosphonium bromide and n-butyllithium. Other bases can be also used for the generation of the reactive methylenephosphorane, like t-BuOK, NaNH₂, NaH, K/HMPT, NaN(TMS)₂, etc. For the preparation of the 4-methylene compound 3 some described modifications of the Wittig process can be used, e.g., reaction of 2 with activated methylenetriphenylphosphorane [Corey et al., Tetrahedron Lett. 26, 555 (1985)]. Alternatively, other methods widely used for methylenation of unreactive ketones can be applied, e.g., Wittig-Horner reaction with the PO-ylid obtained from methyl diphenylphosphine oxide upon deprotonation with n-butyllithium [Schosse et al., Chimia 30, 197 (1976)], or reaction of ketone with sodium methylsulfinate [Corey et al., J. Org. Chem. 28, 1128 (1963)] and potassium methylsulfinate [Greene et al., Tetrahedron Lett. 3755 (1976)]. Reduction of the ester 3 with lithium aluminum hydride or other suitable reducing agent (e.g., DIBALH)

provided the diol 4 which was subsequently oxidized by sodium periodate to the cyclohexanone derivative 5. The next step of the process comprises the Peterson reaction of the ketone 5 with methyl(trimethylsilyl)acetate. The resulting allylic ester 6 was treated with diisobutylaluminum hydride and the formed allylic alcohol 7 was in turn transformed to the desired A-ring phosphine oxide 8. Conversion of 7 to 8 involved 3 steps, namely, in situ tosylation with n-butyllithium and p-toluenesulfonyl chloride, followed by reaction with diphenylphosphine lithium salt and oxidation with hydrogen peroxide.

Several 2-methylene-19-nor-vitamin D compounds of the general structure IV may be synthesized using the A-ring synthon 8 and the appropriate Wittig-Grundmann ketone II having the desired side chain structure. Thus, for example, Wittig-Homer coupling of the lithium phosphinoxy carbanion generated from 8 and n-butyllithium with the protected 25-hydroxy Grundmann's ketone 9 prepared according to published procedure [Sicinski et al., *J. Med. Chem.* 37, 3730 (1994)] gave the expected protected vitamin compound 10. This, after deprotection with AG 50W-X4 cation exchange resin afforded 1 α ,25-dihydroxy-2-methylene-19-nor-vitamin D₃ (11).

The C-20 epimerization was accomplished by the analogous coupling of the phosphine oxide 8 with protected (20S)-25-hydroxy Grundmann's ketone 13 (SCHEME II) and provided 19-nor-vitamin 14 which after hydrolysis of the hydroxy-protecting groups gave (20S)-1 α ,25-dihydroxy-2-methylene-19-nor-vitamin D₃ (15). As noted above, other 2-methylene-19-nor-vitamin D analogs may be synthesized by the method disclosed herein. For example, 1 α -hydroxy-2-methylene-19-nor-vitamin D₃ can be obtained by providing the Grundmann's ketone (g).

All documents cited in this application, including patents and patent applications, are hereby incorporated by reference. The examples presented below are intended to illustrate particular embodiments of the invention and are not intended to limit the invention, including the claims, in any manner.

Examples

The following abbreviations are used in this application.

NMR	nuclear magnetic resonance
mp	melting point
H	hydrogen
h	hour(s)

35/8

	min	minutes
	t-Bu	tert-butyl
	THF	tetrahydrofuran
	n-BuLi	n-butyl lithium
5	MS	mass spectra
	HPLC	high pressure liquid chromatography
	SEM	standard error measurement
	Ph	phenyl
	Me	methyl
10	Et	ethyl
	DIBALH	diisobutylaluminum hydride
	LDA	lithium diisopropylamide

15 The preparation of compounds of Formula I were set forth in U.S. Patent No. 5,843,928 as follows:

In these examples, specific products identified by Arabic numerals (e.g., 1, 2, 3, etc.) refer to the specific structures so identified in the preceding description and in Scheme I and Scheme II.

20

EXAMPLE 1

Preparation of 1 α ,25-dihydroxy-2-methylene-19-nor-vitamin D₃ (11)

25 Referring first to Scheme I the starting methyl quinate derivative 1 was obtained from commercial (-)-quinic acid as described previously [Perlman et al., Tetrahedron Lett. 32, 7863 (1991) and DeLuca et al., U.S. Pat. No. 5,086,191]. 1:mp. 82°-82.5°C. (from hexane), ¹H NMR(CDCl₃) δ 0.098, 0.110, 0.142, and 0.159 (each 3H, each s, 4xSiCH₃), 0.898 and 0.911 (9H and 9H, each s, 2xSi-t-Bu), 1.820 (1H, dd, J=13.1, 10.3 Hz), 2.02 (1H, ddd, J=14.3, 4.3, 2.4 Hz), 2.09 (1H, dd, J=14.3, 2.8 Hz), 2.19 (1H, ddd, J= 13.1, 4.4, 2.4 Hz), 2.31 (1H, d, J=2.8 Hz, OH), 3.42 (1H, m; after D₂O dd, J=8.6, 2.6 Hz), 3.77 (3H,s), 4.12 (1H,m), 4.37 (1H, m), 4.53 (1H,br s, OH).

30

(a) Oxidation of 4-hydroxy group in methyl quinate derivative 1

- (3R,5R)-3,5-Bis[(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy]-1-hydroxy-4-oxocyclohexanecarboxylic Acid Methyl Ester (2). To a stirred mixture of ruthenium (III) chloride hydrate (434 mg, 2.1 mmol) and sodium periodate (10.8 g, 50.6 mmol) in water (42 mL) was added a solution of methyl quinic acid 1 (8.09 g, 14 mmol) in $\text{CCl}_4/\text{CH}_3\text{CN}$ (1:1, 64 mL). Vigorous stirring was continued for 8 h. Few drops of 2-propanol were added, the mixture was poured into water and extracted with chloroform. The organic extracts were combined, washed with water, dried (MgSO_4) and evaporated to give a dark oily residue (ca. 5 g) which was purified by flash chromatography. Elution with hexane/ethyl acetate (8:2) gave pure, oily 4-ketone 2 (3.4 g, 56%): ^1H NMR (CDCl_3) δ 0.054, 0.091, 0.127, and 0.132 (each 3H, each s, $4\times\text{SiCH}_3$), 0.908 and 0.913 (9H and 9H, each s, $2\times\text{Si-t-Bu}$), 2.22 (1H, dd, $J=13.2$, 11.7 Hz), 2.28 (1H, $\sim\text{dt}$ $J=14.9$, 3.6 Hz), 2.37 (1H, dd, $J=14.9$, 3.2 Hz), 2.55 (1H, ddd, $J=13.2$, 6.4, 3.4 Hz), 3.79 (3H, s), 4.41 (1H, t, $J=3.5$ Hz), 4.64 (1H, s, OH), 5.04 (1H, dd, $J=11.7$, 6.4 Hz); MS m/z (relative intensity) no M^+ , 375 ($\text{M}^+-\text{t-Bu}$, 32), 357 ($\text{M}^+-\text{t-Bu-H}_2\text{O}$, 47), 243 (31), 226 (57), 73 (100).
- (b) Wittig reaction of the 4-ketone 2
- (3R,5R)-3,5-Bis[(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy]-1-hydroxy-4-methylenecyclohexanecarboxylic Acid Methyl Ester (3). To the methyltriphenylphosphonium bromide (2.813 g, 7.88 mmol) in anhydrous THF (32 mL) at 0°C . was added dropwise *n*-BuLi (2.5M in hexanes, 6.0 mL, 15 mmol) under argon with stirring. Another portion of $\text{MePh}_3\text{P}^+\text{Br}^-$ (2.813 g, 7.88 mmol) was then added and the solution was stirred at 0°C . for 10 min. and at room temperature for 40 min. The orange-red mixture was again cooled to 0°C . and a solution of 4-ketone 2 (1.558 g, 3.6 mmol) in anhydrous THF (16+2 mL) was siphoned to reaction flask during 20 min. The reaction mixture was stirred at 0°C . for 1 h. and at room temperature for 3h. The mixture was then carefully poured into brine cont. 1% HCl and extracted with ethyl acetate and benzene. The combined organic extracts were washed with diluted NaHCO_3 and brine, dried (MgSO_4) and evaporated to give an orange oily residue (ca. 2.6 g) which was purified by flash chromatography. Elution with hexane/ethyl acetate (9:1) gave pure 4-methylene compound 3 as a colorless oil (368 mg, 24%): ^1H NMR (CDCl_3) δ 0.078, 0.083, 0.092, and 0.115 (each 3H, each s, $4\times\text{SiCH}_3$), 0.889 and 0.920 (9H and 9H, each s, $2\times\text{Si-t-Bu}$), 1.811 (1H, dd, $J=12.6$, 11.2 Hz), 2.10 (2H, m), 2.31 (1H, dd, $J=12.6$, 5.1 Hz), 3.76 (3H, s), 4.69 (1H, t, $J=3.1$ Hz), 4.78 (1H, m), 4.98 (2H, m; after D_2O 1H, br s), 5.17 (1H, t, $J=1.9$ Hz); MS m/z (relative intensity) no M^+ ,

373 (M+t-Bu, 57), 355 (M+t-Bu -H₂O, 13), 341 (19), 313 (25), 241 (33), 223 (37), 209 (58), 73 (100).

(c) Reduction of ester group in the 4-methylene compound 3

[(3R,5R)-3,5-Bis[(tert-butyldimethylsilyl)oxy]-1-hydroxy-4-

- 5 methylenecyclohexyl]methanol (4). (I) To a stirred solution of the ester 3 (90 mg, 0.21 mmol) in anhydrous THF (8 mL) lithium aluminum hydride (60 mg, 1.6 mmol) was added at 0°C. under argon. The cooling bath was removed after 1 h. and the stirring was continued at 6°C. for 12 h. and at room temperature for 6 h. The excess of the reagent was decomposed with saturated aq. Na₂SO₄, and the mixture was
- 10 extracted with ethyl acetate and ether, dried (MgSO₄) and evaporated. Flash chromatography of the residue with hexane/ethyl acetate (9:1) afforded unreacted substrate (12 mg) and a pure, crystalline diol 4 (35 mg, 48% based on recovered ester 3): ¹H NMR (CDCl₃+D₂O) δ 0.079, 0.091, 0.100, and 0.121 (each 3H, each s, 4xSiCH₃), 0.895 and 0.927 (9H and 9H, each s, 2xSi-t-Bu), 1.339 (1H, t, J=12 Hz),
- 15 1.510 (1H, dd, J=14.3, 2.7 Hz), 2.10 (2H, m), 3.29 and 3.40 (1H and 1H, each d, J=11.0 Hz), 4.66 (1H, t, J=2.8 Hz), 4.78 (1H, m), 4.92 (1H, t, J=1.7 Hz), 5.13 (1H, t, J=2.0 Hz); MS m/z (relative intensity) no M⁺, 345 (M+t-Bu, 8), 327 (M+t-Bu-H₂O, 22), 213 (28), 195 (11), 73 (100).

- (II) Diisobutylaluminum hydride (1.5M in toluene, 2.0 mL, 3 mmol) was added
- 20 to a solution of the ester 3 (215 mg, 0.5 mmol) in anhydrous ether (3 mL) at -78°C. under argon. The mixture was stirred at -78°C. for 3 h. and at -24°C. for 1.5 h., diluted with ether (10 mL) and quenched by the slow addition of 2N potassium sodium tartrate. The solution was warmed to room temperature and stirred for 15 min., the poured into brine and extracted with ethyl acetate and ether. The organic
- 25 extracts were combined, washed with diluted (ca. 1%) HCl, and brine, dried (MgSO₄) and evaporated. The crystalline residue was purified by flash chromatography. Elution with hexane/ethyl acetate (9:1) gave crystalline diol 4 (43 mg, 24%).

(d) Cleavage of the vicinal diol 4

- 30 (3R,5R)-3,5-Bis[(tert-butyldimethylsilyl)oxy]-4-methylenecyclohexanone (5). Sodium periodate saturated water (2.2 mL) was added to a solution of the diol 4 (146 mg, 0.36 mmol) in methanol (9 mL) at 0°C. The solution was stirred at 0°C. for 1 h., poured into brine and extracted with ether and benzene. The organic extracts were combined, washed with brine, dried (MgSO₄) and evaporated. An oily residue was

dissolved in hexane (1 mL) and applied on a silica Sep-Pak cartridge. Pure 4-methylenecyclohexanone derivative 5 (110 mg, 82%) was eluted with hexane/ethyl acetate (95:5) as a colorless oil: ^1H NMR (CDCl_3) δ 0.050 and 0.069 (6H and 6H, each s, $4\times\text{SiCH}_3$), 0.881 (18H, s, $2\times\text{Si-t-Bu}$), 2.45 (2H, ddd, $J=14.2$, 6.9, 1.4 Hz), 2.64 (2H, ddd, $J=14.2$, 4.6, 1.4 Hz), 4.69 (2H, dd, $J=6.9$, 4.6 Hz), 5.16 (2H, s); MS m/z (relative intensity) no M^+ , 355 (M^+-Me , 3), 313 ($\text{M}^+-\text{t-Bu}$, 100), 73 (76).

(e) Preparation of the allylic ester 6

[(3'R,5'R)-3',5'-Bis[(tert-butyldimethylsilyl)oxy]-4'-methylenecyclohexylidene]acetic Acid Methyl Ester (6). To a solution of diisopropylamine (37 μL , 0.28 mmol) in anhydrous THF (200 μL) was added *n*-BuLi (2.5M in hexanes, 113 μL , 0.28 mmol) under argon at -78°C . with stirring, and methyl(trimethylsilyl)acetate (46 μL , 0.28 mmol) was then added. After 15 min., the keto compound 5 (49 mg, 0.132 mmol) in anhydrous THF (200+80 μL) was added dropwise. The solution was stirred at -78°C . for 2 h. and the reaction mixture was quenched with saturated NH_4Cl , poured into brine and extracted with ether and benzene. The combined organic extracts were washed with brine, dried (MgSO_4) and evaporated. The residue was dissolved in hexane (1 mL) and applied on a silica Sep-Pak cartridge. Elution with hexane and hexane/ethyl acetate (98:2) gave a pure allylic ester 6 (50 mg, 89%) as a colorless oil: ^1H NMR (CDCl_3) δ 0.039, 0.064, and 0.076 (6H, 3H, and 3H, each s, $4\times\text{SiCH}_3$), 0.864 and 0.884 (9H and 9H, each s, $2\times\text{Si-t-Bu}$), 2.26 (1H, dd, $J=12.8$, 7.4 Hz), 2.47 (1H, dd, $J=12.8$, 4.2 Hz), 2.98 (1H, dd, $J=13.3$, 4.0 Hz), 3.06 (1H, dd, $J=13.3$, 6.6 Hz), 3.69 (3H, s), 4.48 (2H, m), 4.89 (2H, s), 5.74 (1H, s); MS m/z (relative intensity) 426 (M^+ , 2), 411 (M^+-Me , 4), 369 ($\text{M}^+-\text{t-Bu}$, 100), 283 (69).

(f) Reduction of the allylic ester 6

2-[(3'R,5'R)-3',5'-Bis[(tert-butyldimethylsilyl)oxy]-4'-methylenecyclohexylidene]ethanol (7). Diisobutylaluminum hydride (1.5M in toluene, 1.6 mL, 2.4 mmol) was slowly added to a stirred solution of the allylic ester 6 (143 mg, 0.33 mmol) in toluene/methylene chloride (2:1, 5.7 mL) at -78°C . under argon. Stirring was continued as -78°C . for 1 h. and at -46°C . (cyclohexanone/dry ice bath) for 25 min. The mixture was quenched by the slow addition of potassium sodium tartrate (2N, 3 mL), aq. HCl (2N, 3 mL) and H_2O (12 mL), and then diluted with methylene chloride (12 mL) and extracted with ether and benzene. The organic extracts were combined, washed with diluted (ca. 1%) HCl, and brine, dried (MgSO_4)

37
26

- and evaporated. The residue was purified by flash chromatography. Elution with hexane/ethyl acetate (9:1) gave crystalline allylic alcohol 7 (130 mg, 97%): ^1H NMR (CDCl_3) δ 0.038, 0.050, and 0.075 (3H, 3H, and 6H, each s, $4\times\text{SiCH}_3$), 0.878 and 0.904 (9H and 9H, each s, $2\times\text{Si-t-Bu}$), 2.12 (1H, dd $J=12.3, 8.8$ Hz), 2.23 (1H, dd, $J=13.3, 2.7$ Hz), 2.45 (1H, dd, $J=12.3, 4.8$ Hz), 2.51 (1H, dd, $J=13.3, 5.4$ Hz), 4.04 (1H, m; after D_2O dd, $J=12.0, 7.0$ Hz), 4.17 (1H, m; after D_2O dd, $J=12.0, 7.4$ Hz), 4.38 (1H, m), 4.49 (1H, m), 4.95 (1H, br s), 5.05 (1H, t, $J=1.7$ Hz), 5.69 (1H, -t, $J=7.2$ Hz); MS m/z (relative intensity) 398 (M^+ , 2), 383 (M^+-Me , 2), 365 ($\text{M}^+-\text{Me}-\text{H}_2\text{O}$, 4), 341 ($\text{M}^+-\text{t-Bu}$, 78), 323 ($\text{M}^+-\text{t-Bu}-\text{H}_2\text{O}$, 10), 73 (100).
- 10 (g) Conversion of the allylic alcohol 7 into phosphine oxide 8
[2-[(3'R,5'R)-3',5'-Bis[(tert-butylidimethylsilyl)oxy]-4'-methylenecyclohexylidene]ethyl]diphenylphosphine Oxide (8). To the allylic alcohol 7 (105 mg, 0.263 mmol) in anhydrous THF (2.4 mL) was added $n\text{-BuLi}$ (2.5M in hexanes, 105 μL , 0.263 mmol) under argon at 0°C . Freshly recrystallized tosyl chloride (50.4 mg, 0.264 mmol) was dissolved in anhydrous THF (480 μL) and added to the allylic alcohol- BuLi solution. The mixture was stirred at 0°C . for 5 min. and set aside at 0°C . In another dry flask with air replaced by argon, $n\text{-BuLi}$ (2.5M in hexanes, 210 μL , 0.525 mmol) was added to Ph_2PH (83 μL , 0.534 mmol) in anhydrous THF (750 μL) at 0°C . with stirring. The red solution was siphoned under argon pressure to the solution of tosylate until the orange color persisted (ca. $\frac{1}{2}$ of the solution was added). The resulting mixture was stirred an additional 30 min. at 0°C ., and quenched by addition of H_2O (30 μL). Solvents were evaporated under reduced pressure and the residue was redissolved in methylene chloride (2.4 mL) and stirred with 10% H_2O_2 at 0°C . for 1 h. The organic layer was separated, washed with cold
- 25 aq. Sodium sulfite and H_2O , dried (MgSO_4) and evaporated. The residue was subject to flash chromatography. Elution with benzene/ethyl acetate (8:4) gave semicrystalline phosphine oxide 8 (134 mg, 87%): ^1H NMR (CDCl_3) δ 0.002, 0.011 and 0.019 (3H, 3H, and 6H, each s, $4\times\text{SiCH}_3$), 0.855 and 0.880 (9H and 9H, each s, $2\times\text{Si-t-Bu}$), 2.0-2.1 (3H, br m), 2.34 (1H, m), 3.08 (1H, m), 3.19 (1H, m), 4.34 (2H, m), 4.80 and 4.94 (1H and 1H, each s.), 5.35 (1H, -q, $J=7.4$ Hz), 7.46 (4H, m), 7.52 (2H, m), 7.72 (4H, m); MS m/z (relative intensity) no M^+ , 581 (M^+-1 , 1), 567 (M^+-Me , 3) 525 ($\text{M}^+-\text{t-Bu}$, 100), 450 (10), 393 (48).
- 30

(h) Wittig-Horner coupling of protected 25-hydroxy Grundmann's ketone 9 with the phosphine oxide 8

- 1 α ,25-Dihydroxy-2-methylene-19-nor-vitamin D₃ (11). To a solution of phosphine oxide 8 (33.1 mg, 56.8 μ mol) in anhydrous THF (450 μ L) at 0°C. was slowly added n-BuLi (2.5M in hexanes, 23 μ L, 57.5 μ mol) under argon with stirring. The solution turned deep orange. The mixture was cooled to -78°C. and a precooled (-78°C.) solution of protected hydroxy ketone 9 (9.0 mg, 22.6 μ mol), prepared according to published procedure [Sicinski et al., *J. Med. Chem.* 37, 3730 (1994)], in anhydrous THF (200+100 μ L) was slowly added. The mixture was stirred under argon at -78°C. for 1 h. and at 0°C. for 18 h. Ethyl acetate was added, and the organic phase was washed with brine, dried (MgSO₄) and evaporated. The residue was dissolved in hexane and applied on a silica Sep-Pak cartridge, and washed with hexane/ethyl acetate (99:1, 20 mL) to give 19-nor-vitamin derivative 10 (13.5 mg, 78%). The Sep-Pak was then washed with hexane/ethyl acetate (98:4, 10 mL) to recover some unchanged C,D-ring ketone 9 (2 mg), and with ethyl acetate (10 mL) to recover diphenylphosphine oxide (20 mg). For analytical purpose a sample of protected vitamin 10 was further purified by HPLC (6.2 mm x 25 cm Zorbax-SII column, 4 mL/min) using hexane/ethyl acetate (99.9:0.1) solvent system. Pure compound 10 was eluted at R_t 26 mL as a colorless oil: UV (in hexane) λ_{max} 224, 253, 263 nm; ¹H NMR (CDCl₃) δ 0.025, 0.049, 0.066, and 0.080 (each 3H, each s, 4xSiCH₃); 0.546 (3H, s, 18-H₃), 0.565 (6H, q, J=7.9 Hz, 3xSiCH₂), 0.864 and 0.896 (9H and 9H, each s, 2xSi-t-Bu), 0.931 (3H, d, J=6.0 Hz, 21-H₃), 0.947 (9H, t, J=7.9 Hz, 3xSiCH₂CH₃), 1.188 (6H, s, 26- and 27-H₃), 2.00 (2H, m), 2.18 (1H, dd, J=12.5, 8.5 Hz, 4 β -H), 2.33 (1H, dd, J=13.1, 2.9 Hz, 10 β -H), 2.48 (1H, dd J=12.5, 4.5 Hz, 4 α -H), 2.52 (1H, dd, J=13.1, 5.8 Hz, 10 α -H), 2.82 (1H, br d, J=12 Hz, 9 β -H), 4.43 (2H, m, 1 β - and 3 α -H), 4.92 and 4.97 (1H and 1H, each s, =CH₂), 5.84 and 6.22 (1H and 1H, each d, J=11.0 Hz, 7- and 6-H); MS m/z (relative intensity) 758 (M⁺, 17), 729 (M⁺-Et, 6), 701 (M⁺-t-Bu, 4), 626 (100), 494 (23), 366 (50), 73 (92).
- Protected vitamin 10 (4.3 mg) was dissolved in benzene (150 μ L) and the resin (AG 50W-X4, 60 mg; prewashed with methanol) in methanol (800 μ L) was added. The mixture was stirred at room temperature under argon for 17 h., diluted with ethyl acetate/ether (1:1, 4 mL) and decanted. The resin was washed with ether (8 mL) and

73
37

the combined organic phases washed with brine and saturated NaHCO_3 , dried (MgSO_4) and evaporated. The residue was purified by HPLC (62 mm x 25 cm Zorbax-Sil column, 4 mL/min.) using hexane/2-propanol (9:1) solvent system. Analytically pure 2-methylene-19-nor-vitamin 11 (2.3 mg, 97%) was collected at R_f 29 mL (1 α ,25-dihydroxyvitamin D_3 was eluted at R_f 52 mL in the same system) as a white solid: UV (in EtOH) λ_{max} 243.5, 252, 262.5 nm; ^1H NMR (CDCl_3) δ 0.552 (3H, s, 18- H_3), 0.941 (3H, d, $J=6.4$ Hz, 21- H_3), 1.222 (6H, s, 26- and 27- H_3), 2.01 (2H, m), 2.27-2.36 (2H, m), 2.58 (1H, m), 2.80-2.88 (2H, m), 4.49 (2H, m, 1 β - and 3 α -H), 5.10 and 5.11 (1H and 1H, each s, $=\text{CH}_2$), 5.89 and 6.37 (1H and 1H, each d, $J=11.3$ Hz, 7- and 6-H); MS m/z (relative intensity) 416 (M^+ , 83), 398 (25), 384 (31), 380 (14), 351 (20), 313 (100).

EXAMPLE 2

15 Preparation of (20S)-1 α ,25-dihydroxy-2-methylene-19-nor-vitamin D_3 (15)

Scheme II illustrates the preparation of protected (20S)-25-hydroxy Grundmann's ketone 13, and its coupling with phosphine oxide 8 (obtained as described in Example 1).

20

(a) Silylation of hydroxy ketone 12

(20S)-25-[(Triethylsilyl)oxy]-des-A,B-cholestan-8-one (13). A solution of the ketone 12 (Tetronics, Inc. Madison, WI.; 56 mg, 0.2 mmol) and imidazole (65 mg, 0.95 mmol) in anhydrous DMF (1.2 mL) was treated with triethylsilyl chloride (95 μL , 0.56 mmol), and the mixture was stirred at room temperature under argon for 4 h. Ethyl acetate was added and water, and the organic layer was separated. The ethyl acetate layer was washed with water and brine, dried (MgSO_4) and evaporated. The residue was passed through a silica Sep-Pak cartridge in hexane/ethyl acetate (9:1) and after evaporation, purified by HPLC (9.4 mm x 25 cm Zorbax-Sil column, 4 mL/min) using hexane/ethyl acetate (9:1) solvent system. Pure protected hydroxy ketone 13 (55mg, 70%) was eluted at R_f 35 mL as a colorless oil: ^1H NMR (CDCl_3) δ 0.566 (6H, q, $J=7.9$ Hz, 3x SiCH_2), 0.638 (3H, s, 18- H_3), 0.859 (3H, d, $J=6.0$ Hz, 21- H_3), 0.947 (9H, t, $J=7.9$ Hz, 3x SiCH_2CH_3), 1.196 (6H, s, 26- and 27- H_3), 2.45 (1H, dd, $J=11.4, 7.5$ Hz, 14 α -H).

30

(b) Wittig-Horner coupling of protected (20S)-25-hydroxy Grundmann's ketone 13 with the phosphine oxide 8

(20S)-1 α ,25-Dihydroxy-2-methylene-19-nor-vitamin D₃ (15). To a solution of phosphine oxide 8 (15.8 mg, 27.1 μ mol) in anhydrous THF (200 μ L) at 0°C. was slowly added n-BuLi (2.5M in hexanes, 11 μ L, 27.5 μ mol) under argon with stirring. The solution turned deep orange. The mixture was cooled to -78°C. and a precooled (-78°C.) solution of protected hydroxy ketone 13 (8.0 mg, 20.3 μ mol) in anhydrous THF (100 μ L) was slowly added. The mixture was stirred under argon at -78°C. for 1 h. and at 0°C. for 18 h. Ethyl acetate was added, and the organic phase was washed with brine, dried (MgSO₄) and evaporated. The residue was dissolved in hexane and applied on a silica Sep-Pak cartridge, and washed with hexane/ethyl acetate (99.5:0.5, 20 mL) to give 19-nor-vitamin derivative 14 (7 mg, 45%) as a colorless oil. The Sep-Pak was then washed with hexane/ethyl acetate (98:4, 10 mL) to recover some unchanged C,D-ring ketone 13 (4 mg), and with ethyl acetate (10 mL) to recover diphenylphosphine oxide (9 mg). For analytical purpose a sample of protected vitamin 14 was further purified by HPLC (6.2 mm x 25 cm Zorbax-Sil column, 4 mL/min) using hexane/ethyl acetate (99.9:0.1) solvent system.

14: UV (in hexane) λ_{max} 244, 253.5, 283 nm; ¹H NMR (CDCl₃) δ 0.026, 0.049, 0.066 and 0.080 (each 3H, each s, 4xSiCH₃), 0.541 (3H, s, 18-H₃), 0.584 (6H, q, J=7.9 Hz, 3xSiCH₂), 0.848 (3H, d, J=6.5 Hz, 21-H₃), 0.884 and 0.898 (9H and 9H, each s, 2xSi-t-Bu), 0.945 (9H, t, J=7.9 Hz, 3xSiCH₂CH₃), 1.188 (6H, s, 26- and 27-H₃), 2.15-2.35 (4H, br m), 2.43-2.53 (3H, br m), 2.82 (1H, br d, J=12.9 Hz, 9 β -H), 4.42 (2H, m, 1 β - and 3 α -H), 4.82 and 4.97 (1H and 1H, each s, =CH₂), 5.84 and 6.22 (1H and 1H, each d, J=11.1 Hz, 7- and 6-H); MS m/z (relative intensity) 758 (M⁺, 33), 729 (M⁺-Et, 7), 701 (M⁺-t-Bu, 5), 626 (100), 494 (25), 366 (52), 75 (82), 73 (89).

Protected vitamin 14 (5.0 mg) was dissolved in benzene (160 μ L) and the resin (AG 50W-X4, 70 mg; prewashed with methanol) in methanol (900 μ L) was added. The mixture was stirred at room temperature under argon for 19 h. diluted with ethyl acetate/ether (1:1, 4 mL) and decanted. The resin was washed with ether (8 mL) and the combined organic phases washed with brine and saturated NaHCO₃, dried (MgSO₄) and evaporated. The residue was purified by HPLC (6.2 mm x 25 cm Zorbax-Sil column, 4 mL/min.) using hexane/2-propanol (9:1) solvent system. Analytically pure 2-methylene-19-nor-vitamin 15 (2.6 mg, 95%) was collected at R_f 28

74
38

mL [(20R)-analog was eluted at R_f 29 mL and 1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃ at R_f 52 mL in the same system] as a white solid: UV (in EtOH) λ_{max} 243.5, 252.5, 262.5nm; ¹H NMR (CDCl₃) δ 0.551 (3H, s, 18-H₃), 0.858 (3H, d, J=6.8 Hz, 21-H₃), 1.215 (6H, s, 26- and 27-H₃), 1.95-2.04 (2H, m), 2.27-2.35 (2H, m), 2.58 (1H, dd, J=13.3, 3.0 Hz), 2.80-2.87 (2H, m), (2H, m, 1 β - and 3 α -H), 5.09 and 5.11 (1H and 1H, each s, =CH₂), 5.89 and 6.38 (1H and 1H, each d, J=11.3 Hz, 7- and 8-H); MS m/z (relative intensity) 416 (M⁺, 100), 398 (26), 380 (13), 368 (21), 313 (31).

10 BIOLOGICAL ACTIVITY OF 2-METHYLENE-SUBSTITUTED 19-NOR-1,25-(OH)₂D₃ COMPOUNDS AND THEIR 20S-ISOMERS

The biological activity of compounds of Formula I was set forth in U.S. Patent No. 5,843,928 as follows. The introduction of a methylene group to the 2-position of 19-nor-1,25-(OH)₂D₃ or its 20S-isomer had little or no effect on binding to the porcine intestinal vitamin D receptor. All compounds bound equally well to the porcine receptor including the standard 1,25-(OH)₂D₃. It might be expected from these results that all of the compounds would have equivalent biological activity. Surprisingly, however, the 2-methylene substitutions produced highly selective analogs with their primary action on bone. When given for 7 days in a chronic mode, the most potent compound tested was the 2-methylene-19-nor-20S-1,25-(OH)₂D₃ (Table 1). When given at 130 pmol/day, its activity on bone calcium mobilization (serum calcium) was of the order of at least 10 and possible 100-1,000 times more than that of the native hormone. Under identical conditions, twice the dose of 1,25-(OH)₂D₃ gave a serum calcium value of 13.8 mg/100 ml of serum calcium at the 130 pmol dose. When given at 260 pmol/day, it produced the astounding value of 14 mg/100 ml of serum calcium at the expense of bone. To show its selectivity, this compound produced no significant change in intestinal calcium transport at either the 130 or 260 pmol dose, while 1,25-(OH)₂D₃ produced the expected elevation of intestinal calcium transport at the only dose tested, i.e. 260 pmol/day. The 2-methylene-19-nor-1,25-(OH)₂D₃ also had extremely strong bone calcium mobilization at both dose levels but also showed no intestinal calcium transport activity. The bone calcium mobilization activity of this compound is likely to be 10-100 times that of 1,25-(OH)₂D₃. These results illustrate that the 2-methylene and the 20S-2-methylene derivatives of 19-nor-1,25-(OH)₂D₃ are selective for the mobilization of calcium from

bone. Table 2 illustrates the response of both intestine and serum calcium to a single large dose of the various compounds; again, supporting the conclusions derived from Table 1.

5 The results illustrate that 2-methylene-19-nor-20S-1,25-(OH)₂D₃ is extremely potent in inducing differentiation of HL-60 cells to the monocyte. The 2-methylene-19-nor compound had activity similar to 1,25-(OH)₂D₃. These results illustrate the potential of the 2-methylene-19-nor-20S-1,25-(OH)₂D₃ and 2-methylene-19-nor-1,25-(OH)₂D₃ compounds as anti-cancer agents, especially against leukemia, colon cancer, breast cancer and prostate cancer, or as agents in the treatment of psoriasis.

10 Competitive binding of the analogs to the porcine intestinal receptor was carried out by the method described by Dame et al. (Biochemistry 25, 4523-4534, 1986).

The differentiation of HL-60 promyelocytic into monocytes was determined as described by Ostrem et al (J. Biol. Chem. 262, 14164-14171, 1987).

15

TABLE 1

Response of Intestinal Calcium Transport and Serum Calcium (Bone Calcium Mobilization) Activity to Chronic Doses of 2-Methylene Derivatives of 19-Nor-1,25-(OH) ₂ D ₃ and its 20S Isomers			
Group	Dose (pmol/day/7 days)	Intestinal Calcium Transport (S/M)	Serum Calcium (mg/100 ml)
Vitamin D Deficient	Vehicle	5.5 ± 0.2	5.1 ± 0.16
1,25-(OH) ₂ D ₃ Treated	280	6.2 ± 0.4	7.2 ± 0.5
2-Methylene-19-Nor-1,25-(OH) ₂ D ₃	130	5.3 ± 0.4	9.9 ± 0.2
	280	4.9 ± 0.6	9.6 ± 0.3
2-Methylene-19-Nor-20S-1,25-(OH) ₂ D ₃	130	5.7 ± 0.8	13.8 ± 0.5
	280	4.6 ± 0.7	14.4 ± 0.6

20 Male weanling rats were obtained from Sprague Dawley Co. (Indianapolis, Ind.) and fed a 0.47% calcium, 0.3% phosphorus vitamin D-deficient diet for 1 week and then given the same diet containing 0.02% calcium, 0.3% phosphorus for 2 weeks. During the last week they were given the indicated dose of compound by intraperitoneal injection in 0.1 ml 95% propylene glycol and 5% ethanol each day for 7 days. The control animals received only the 0.1 ml of 95% propylene glycol, 5%

40
B

ethanol. Twenty-four hours after the last dose, the rats were sacrificed and intestinal calcium transport was determined by everted sac technique as previously described and serum calcium determined by atomic absorption spectrometry on a model 3110 Perkin Elmer Instrument (Norwalk, Conn.). There were 5 rats per group and the values represent mean ($\pm$)SEM.

TABLE 2

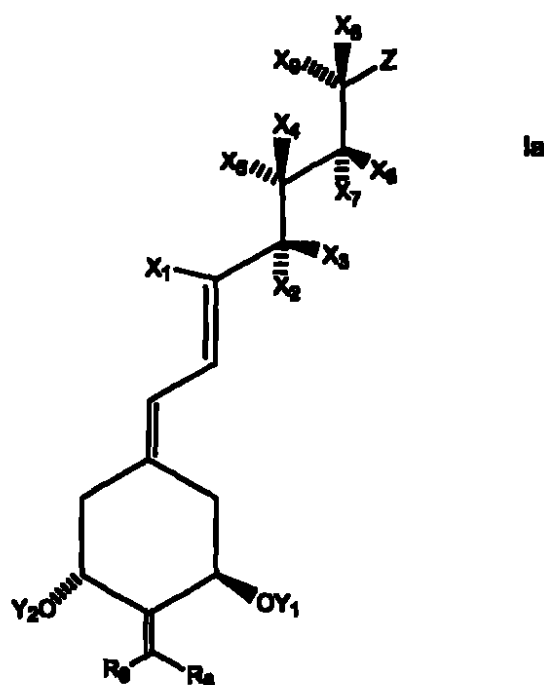
Response of Intestinal Calcium Transport and Serum Calcium (Bone Calcium Mobilization) Activity to Chronic Doses of 2-Methylene Derivatives of 19-Nor-1,25-(OH) ₂ D ₃ and its 20S isomers		
Group	Intestinal Calcium Transport (S/M)	Serum Calcium (mg/100 ml)
-D Control	4.2 $\pm$ 0.3	4.7 $\pm$ 0.1
1,25-(OH) ₂ D ₃	5.8 $\pm$ 0.3	5.7 $\pm$ 0.2
2-Methylene-19-Nor-1,25-(OH) ₂ D ₃	5.3 $\pm$ 0.5	6.4 $\pm$ 0.1
2-Methylene-19-Nor-20S-1,25-(OH) ₂ D ₃	5.5 $\pm$ 0.6	8.0 $\pm$ 0.1

10

Male Holtzman strain weanling rats were obtained from the Sprague Dawley Co. (Indianapolis, Ind.) and fed the 0.47% calcium, 0.3% phosphorus diet described by Suda et al. (J. Nutr. 100, 1049-1052, 1970) for 1 week and then fed the same diet containing 0.02% calcium and 0.3% phosphorus for 2 additional weeks. At this point, they received a single intrajugular injection of the indicated dose dissolved in 0.1 ml of 95% propylene glycol/5% ethanol. Twenty-four hours later they were sacrificed and intestinal calcium transport and serum calcium were determined as described in Table 1. The dose of the compounds was 650 pmol and there were 5 animals per group. The data are expressed as mean ($\pm$)SEM.

20

Accordingly, compounds of the following formulae Ia, are along with those of formula I, also encompassed by the present invention:



5

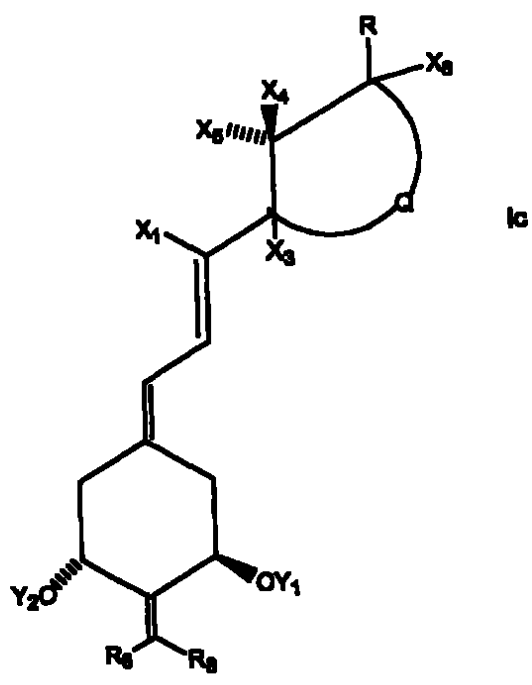
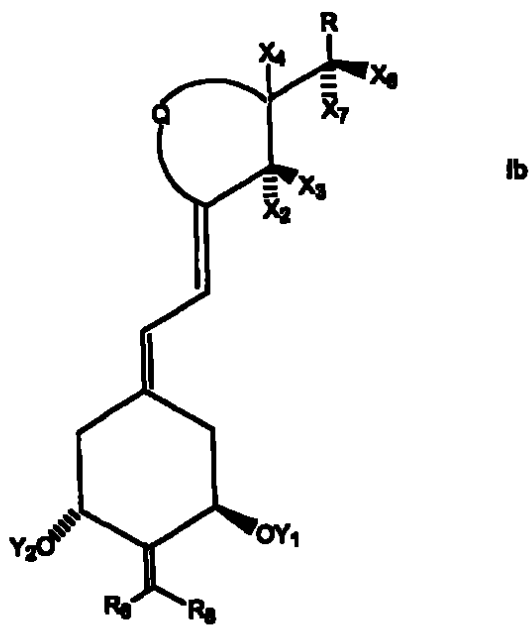
In the above formula Ia, the definitions of Y_1 , Y_2 , R_6 , R_8 and Z are as previously set forth herein. With respect to X_1 , X_2 , X_3 , X_4 , X_5 , X_6 , X_7 , X_8 and X_9 , these substituents may be the same or different and are selected from hydrogen or lower alkyl, i.e., a C_{1-6} alkyl such as a methyl, ethyl or n-propyl. In addition, paired substituents X_1 and X_4 , or X_5 , X_2 or X_3 and X_6 or X_7 , X_4 or X_5 and X_8 or X_9 , when taken together with the three adjacent carbon atoms of the central part of the compound, which correspond to positions 8, 14, 13 or 14, 13, 17 or 13, 17, 20 respectively, can be the same or different and form a saturated or unsaturated, substituted or unsubstituted, carbocyclic 3, 4, 5, 6 or 7 membered ring.

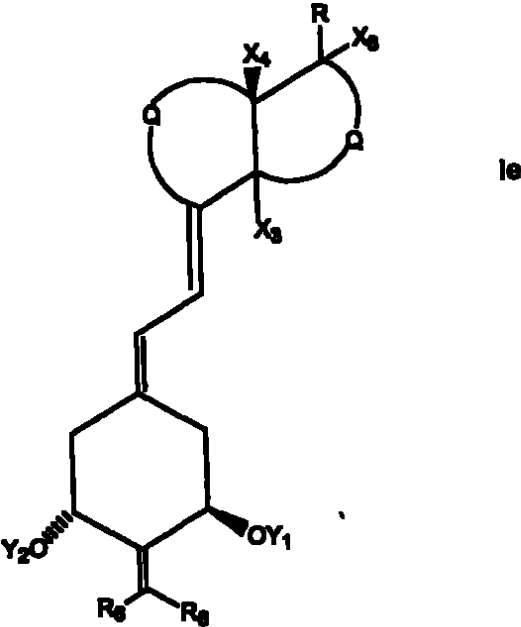
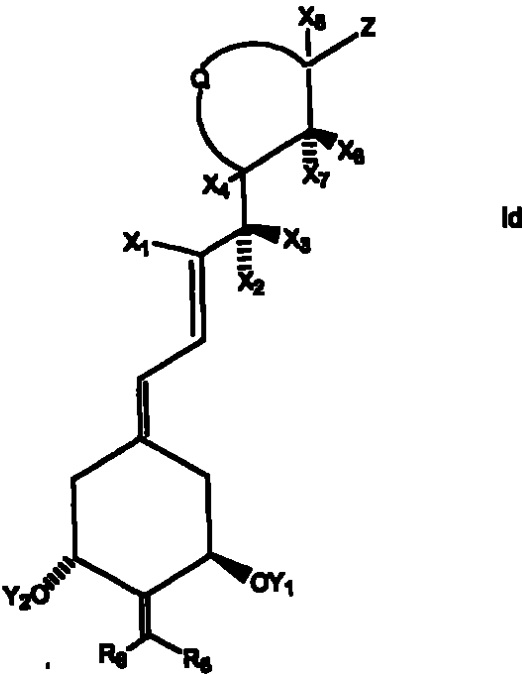
15

Preferred compounds of the present invention may be represented by one of the following formulae:

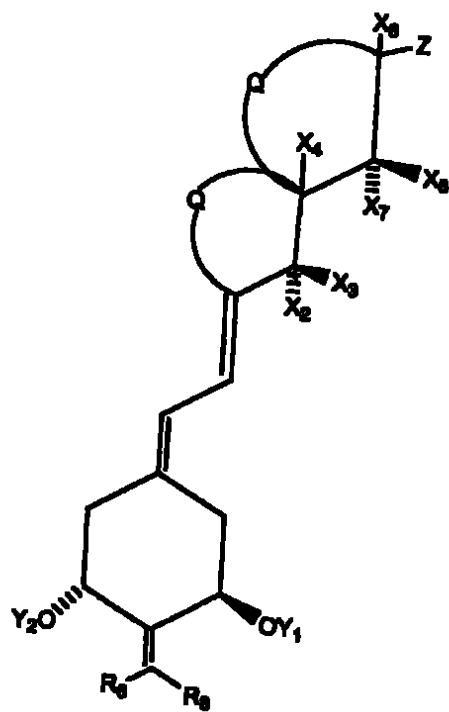
20

4/10
AO

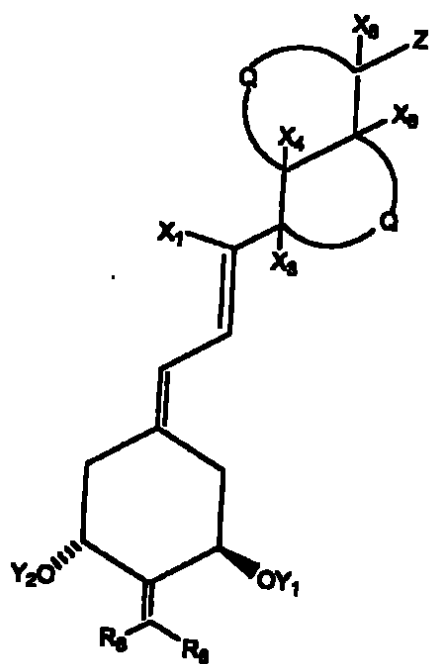




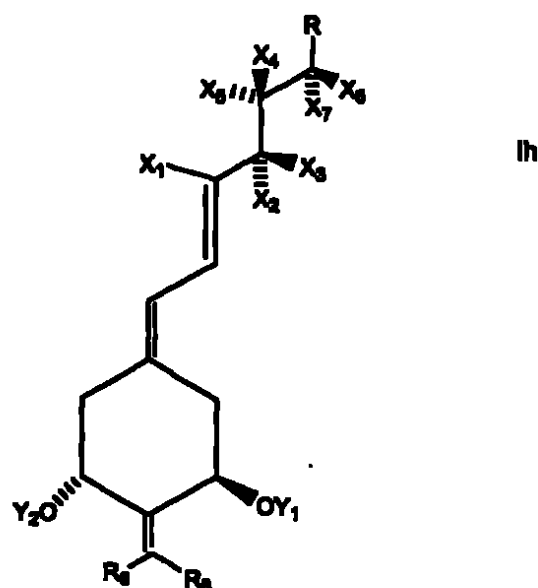
2/1
A1



if



lg



5 In the above formulae 1b, 1c, 1d, 1e, 1f, 1g and 1h, the definitions of Y₁, Y₂, R₆, R₈, R, Z, X₁, X₂, X₃, X₄, X₅, X₆, X₇, and X₈ are as previously set forth herein. The substituent Q represents a saturated or unsaturated, substituted or unsubstituted, hydrocarbon chain comprised of 0, 1, 2, 3 or 4 carbon atoms, but is preferably the group $-(CH_2)_k-$ where k is an integer equal to 2 or 3.

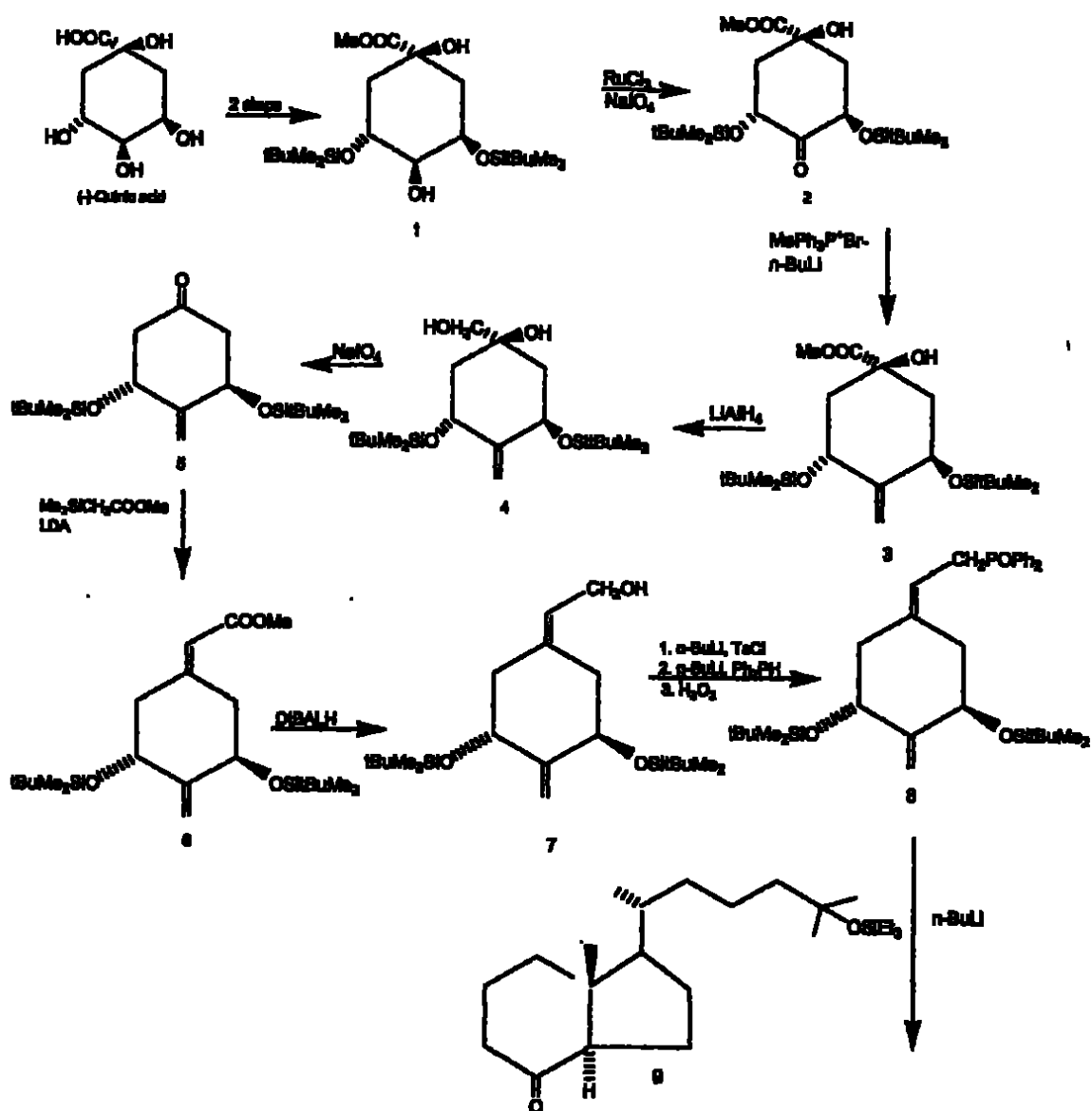
10

Methods for making compounds of formulae 1a-1h are known. Specifically, reference is made to International Application Number PCT/EP94/02294 filed July 7, 1994, and published January 19, 1995, under International Publication Number WO95/01960.

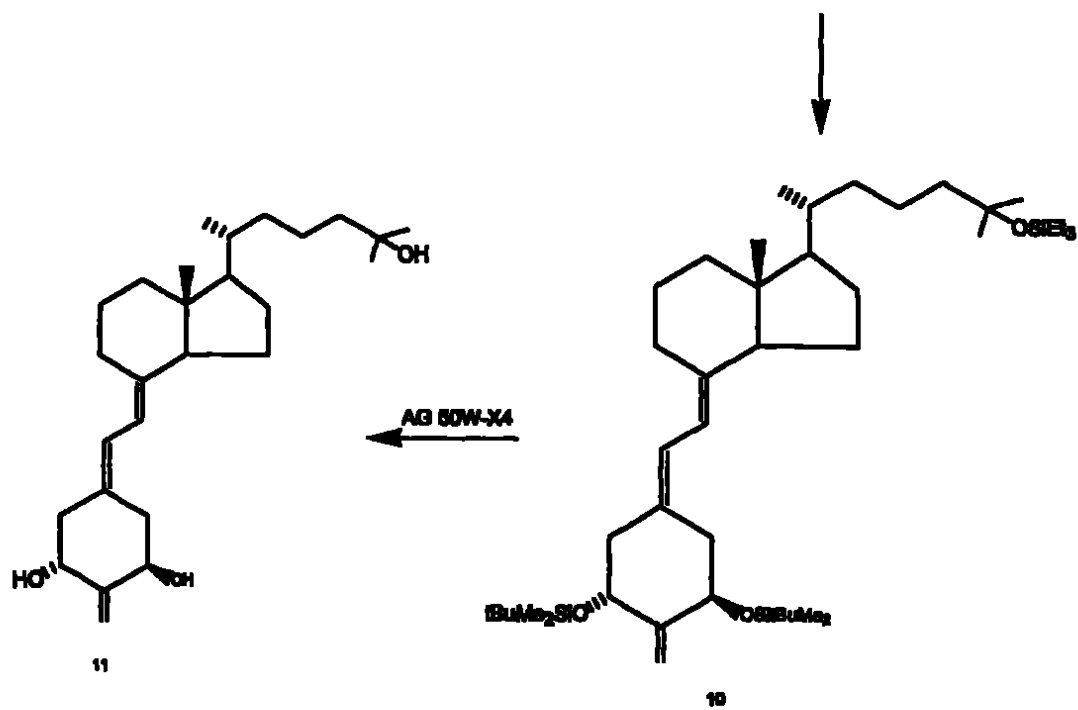
15

43
A2

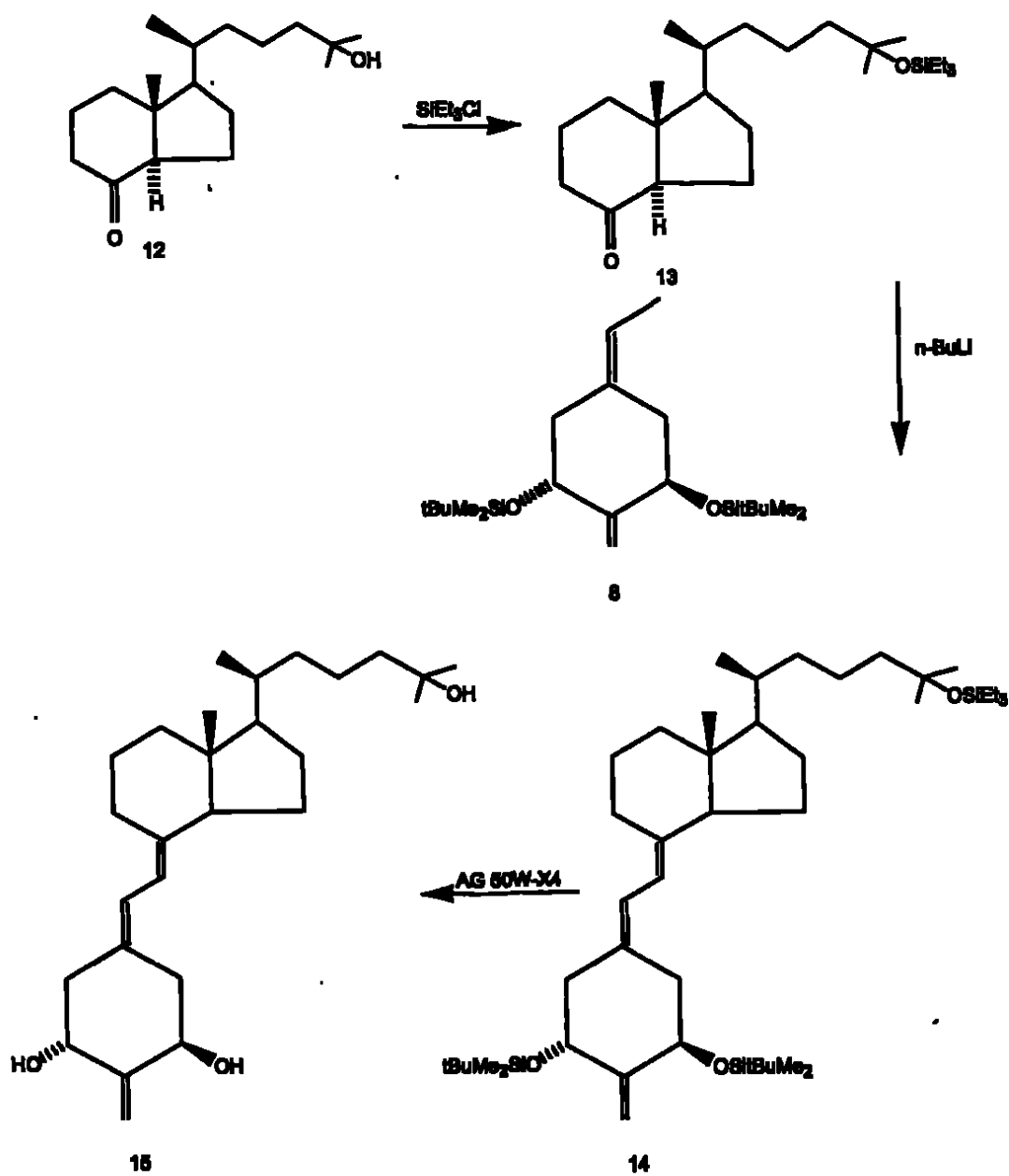
Scheme 1



Scheme 1 (continued)



Schema II



EXAMPLES OF THE SYNTHESIS AND FORMULATION OF *CIS-6-PHENYL-5-[4-(2-PYRROLIDIN-1-YLETHOXY)PHENYL]-5,6,7,8-TETRAHYDRONAPHTHALEN-2-OL, D-TRATRATE*

Preparation of *cis-6-phenyl-5-[4-(2-pyrrolidin-1-ylethoxy)phenyl]-5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-2-ol* ("lasofloxifene"):

Lasofloxifene was prepared as described in U.S. Patent No. 5,562,412 and reproduced below.

A solution of 1-[2-[4-(6-methoxy-2-phenyl-3,4 dihydronaphthalen-1-yl)phenoxy]ethyl]pyrrolidine hydrochloride (nafoddene hydrochloride) (1.0 g, 2.16 mmol) in 20 mL of absolute ethanol containing 1.0 g of palladium hydroxide on carbon was hydrogenated at 60 psi (0.41 MPa) at 20°C for 18 hr. Filtration and evaporation provided 863 mg (93%) of *cis-1-[2-[4-(6-methoxy-2-phenyl 1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-yl)phenoxy] ethyl] pyrrolidine*.

¹H-NMR (CDCl₃): δ 3.50-3.80 (m, 3H), 3.85 (s, 3H), 4.20-4.40 (m, 3H), 6.80-7.00 (m, 3H); MS 428 (P⁺).

To a solution of 400 mg (0.94 mmol) of *cis-1-[2-[4-(6-methoxy-2-phenyl 1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-yl)phenoxy] ethyl] pyrrolidine* in 25 mL of methylene chloride at 0°C was added, dropwise with stirring, 4.7 mL (4.7 mmol) of a 1.0 M solution of boron tribromide in methylene chloride. After 3 hours at room temperature, the reaction was poured into 100 mL of rapidly stirring saturated aqueous sodium bicarbonate. The organic layer was separated, dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated to afford 287 mg (74% yield) of lasofloxifene as the free base.

¹H-NMR (CDCl₃): δ 3.35 (dd, 1H), 4.00 (t, 2H), 4.21 (d, 1H), 6.35 (ABq, 4H). The corresponding hydrochloride salt was prepared by treating a solution of the base with excess 4N HCl in dioxane, followed by evaporation to dryness and ether trituration (MS: 415 [P⁺]).

Alternatively, lasofloxifene may be prepared using the procedures described below.

Preparation of 1-[2-[4-(6-methoxy-3,4-dihydronaphthalen-1-yl)phenoxy]ethyl]pyrrolidine: A mixture of anhydrous CeCl₃ (138 g, 560 mmol) and THF (500 mL) was vigorously stirred for 2 h. In a separate flask, a solution of 1-[2-(4-bromophenoxy)ethyl]pyrrolidine (100 g, 370 mmol) in THF (1000 mL) was cooled to -78°C and *n*-BuLi (2.6 M in hexanes, 169 mL, 440 mmol) was slowly added over

4/5
A

20 min. After 15 min, the solution was added to the CaCl_2 slurry cooled at -78°C via cannula and the reaction was stirred for 2 h at -78°C . A solution of 6-methoxy-1-tetralone (65.2 g, 370 mmol) in THF (1000 mL) at -78°C was added to the arylcerium reagent via cannula. The reaction was allowed to warm slowly to room temperature and was stirred for a total of 16 h. The mixture was filtered through a pad of Celite™. The filtrate was concentrated *in vacuo* and 3 N HCl (500 mL) and Et_2O (500 mL) were added. After stirring for 15 min, the layers were separated. The aqueous layer was further washed with Et_2O (2x). The combined organic layers were dried (MgSO_4), filtered, and concentrated to provide 6-methoxy-1-tetralone (22 g). The aqueous layer was basified to pH 12 with 5 N NaOH and 15% aqueous $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$ (1000 mL) was added. The aqueous mixture was extracted with CH_2Cl_2 (2x). The organic solution was dried (MgSO_4), filtered, and concentrated to provide a brown oil. Impurities were distilled off ($110^\circ\text{--}140^\circ\text{C}$ @ 0.2 mmHg) to yield the product (74 g, 57%).

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ 7.27 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 6.92-6.99 (m, 3H), 6.78 (d, $J=2.6$ Hz, 1H), 6.65 (dd, $J=8.6, 2.6$ Hz, 1H), 5.92 (t, $J=4.7$ Hz, 1H), 4.15 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.94 (t, $J=6.0$ Hz, 2H), 2.81 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 2.66 (m, 2H), 2.37 (m, 2H), 1.84 (m, 4H).

Preparation of 1-[2-[4-(2-bromo-6-methoxy-3,4-dihydronaphthalen-1-yl)phenoxy]ethyl]pyrrolidine: Pyridinium bromide perbromide (21.22 g, 60.55 mmol) was added portionwise to a solution of 1-[2-[4-(6-methoxy-3,4-dihydronaphthalen-1-yl)phenoxy]ethyl]pyrrolidine (23 g, 72 mmol) in THF (700 mL). The reaction was stirred for 60 h. The precipitate was filtered through a Celite pad with the aid of THF. The off-white solid was dissolved in CH_2Cl_2 and MeOH and was filtered away from the Celite. The organic solution was washed with 0.5 N aq HCl followed by saturated NaHCO_3 (aq). The organic solution was dried (MgSO_4), filtered, and concentrated to provide a brown solid (21.5 g, 83%).

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ 7.14 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 6.97 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 6.71 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 6.55 (m, 2H), 4.17 (t, $J=6.0$ Hz, 2H), 3.77 (s, 3H), 2.96 m, (4H), 2.66 (m, 4 H), 1.85 (m, 4H).

Preparation of 1-[2-[4-(6-methoxy-2-phenyl-3,4-dihydronaphthalen-1-yl)phenoxy]ethyl]pyrrolidine hydrochloride (Nafoxidene hydrochloride): To a mixture of 1 [2-[4-(2-bromo-6-methoxy-3,4-dihydronaphthalen-1-yl)phenoxy]ethyl]pyrrolidine (19 g, 44 mmol), phenylboronic acid (7.0 g, 57 mmol), and

tetrakis(triphenylphosphonium) palladium (1.75 g, 1.51 mmol) in THF (300 mL) was added Na_2CO_3 (13 g, 123 mmol) in H_2O (100 mL). The reaction was heated at reflux for 18 h. The layers were separated and the organic layer was washed with H_2O followed by brine. The organic solution was dried (MgSO_4), filtered, and concentrated to yield 17.98 g of a brown solid. The residue was dissolved in a 1:1 mixture of CH_2Cl_2 and EtOAc (250 mL) and 1 N HCl in Et_2O (100 mL) was added. After stirring for 2 h, product was allowed to crystallize from solution and 11 g of material was collected by filtration. Concentration of the mother liquor to half its volume provided an additional 7.3 g of product.

10 Preparation of *cis*-1-[2-[4-(6-methoxy-2-phenyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-yl)phenoxy]ethyl]pyrrolidine: 1-[2-[4-(6-Methoxy-2-phenyl-3,4-dihydronaphthalen-1-yl)phenoxy]ethyl]pyrrolidine hydrochloride (nafoxidene hydrochloride) (75 g, 182 mmol) was dissolved in 1000 mL of EtOH and 300 mL of MeOH. Dry $\text{Pd}(\text{OH})_2$ on carbon was added and the mixture was hydrogenated on a Parr shaker at 50°C and 50 psi (0.34 MPa) for 68 h. The catalyst was filtered off with the aid of Celite and the solvents were removed *in vacuo*. The resulting white solid was dissolved in CH_2Cl_2 and the solution was washed with saturated NaHCO_3 (aq). The organic solution was dried (MgSO_4), filtered, and concentrated to yield an off-white solid (82.6 g, 90%).

20 Preparation of *cis*-8-phenyl-5-[4-(2-pyrrolidin-1-ylethoxy)phenyl]-5,6,7,8-tetrahydronaphthalene-2-ol: A mixture of *cis*-1-[2-[4-(6-methoxy-2-phenyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-yl)phenoxy]ethyl]pyrrolidine (12 g, 28 mmol), acetic acid (75 mL), and 48% HBr (75 mL) was heated at 100°C for 15 h. The solution was cooled and the resulting white precipitate was collected by filtration. The hydrobromide salt (9.6 g, 69%) was dissolved in $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ and was stirred with saturated NaHCO_3 (aq). The layers were separated and the aqueous layer was further extracted with $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$. The combined organic layers were dried (MgSO_4), filtered, and concentrated to yield product as an off-white foam.

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ 7.04 (m, 3H), 6.74 (m, 2H), 6.63 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 6.50 (m, 3H), 6.28 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 4.14 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 3.94 (t, $J=5.3$ Hz, 2H), 3.24 (dd, $J=12.5, 4.1$ Hz, 1H), 2.95 (m, 4H), 2.14 (m, 1H), 1.88 (m, 4H), 1.68 (m, 1H).

46
15

The following procedures and formulations are reproduced from U.S. Patent Application No. 10/612,679, filed July 1, 2003.

The following materials may be obtained from the corresponding sources listed below:

5	Avicel™ PH101 (microcrystalline cellulose)	FMC Pharmaceutical (Philadelphia, PA)
	Lactose Fast Flo™ 316	Foremost Corp. (Baraboo, WI)
	magnesium stearate	Mallinckrodt (St. Louis, MO)
	hydroxypropyl cellulose	Hercules Inc. (Hopewell, VA)
10	sodium croscarmellose	FMC Pharmaceutical (Philadelphia, PA)
	β -cyclodextrin sulfobutyl ether	Prepared using the method described in U.S. Patent No. 6,153,746
	silicon dioxide Grace Davison (Columbia, MD)	
	ProSolv™ 50	Penwest, Patterson, NJ
15	(silicified microcrystalline cellulose)	

Lascofloxifene Conventional Wet Granulation Process

(Comparative process)

20 The following ingredients were added to a high shear blender in the listed order.

	lactose	5.000 g
	microcrystalline cellulose	17.432 g
	sodium croscarmellose	1.000 g
25	hydroxypropyl cellulose	1.250 g
	silicon dioxide	0.125 g
	Lascofloxifene	0.068 g

The mixture was blended for approximately 15 minutes. While blending, an appropriate amount of water (approximately 63% w/w of dry blend) was added over a 8.5 minute period and then allowed to continue blending for an additional 30 seconds to achieve the desired wet mass. The wet mass was then dried to a moisture level less than about 2% under vacuum (about 50 millibar (mB)). The dried granulation was milled through a conical mill fitted with a 0.04 inch (0.10 cm) screen and round edge impeller set at 1750 rpm speed. The mixture was blended for about 10 minutes

In a 150 cc glass bottle on a Turbula mixer. Magnesium stearate (0.125 g) was added to the mixture and then blended for about 5 minutes. The active blend was then compressed into tablets using a Killan™ T100 tablet press (available from Killan & Co., Inc., Horsham, PA).

5

***Lasoflofen Drug In Solution Wet Granulation Process
(Comparative process)***

Water (100 mL) was added to a 250 mL glass beaker equipped with a mixer. While stirring, β -cyclodextrin sulfobutyl ether (0.452 g) was added followed by the lasoflofen (0.113 g) and allowed to stir until the β -cyclodextrin sulfobutyl ether and lasoflofen dissolved and a solution was formed. The following ingredients were then added in the order listed into a high shear blender.

10

15

lactose	5.000 g
silicified microcrystalline cellulose	17.540 g
sodium croscarmellose	1.000 g
hydroxypropyl cellulose	1.250 g

The mixture was blended for about 2 minutes. While blending, the lasoflofen/water solution was added over a 3 minute period. The wet mass was then dried to a moisture level of less than about 1% in a 50°C forced hot air oven. The dried granulation was passed through a conical mill fitted with a 0.055 inch (0.14 cm) screen and round edge impeller set at 1750 rpm speed. Magnesium stearate (0.125 g) was added to the mixture and then blended for about 5 minutes. The active blend was then compressed into tablets using a Manesty™ F-Press tablet press (available from Thomas Engineering Inc., Hoffman Estates, IL).

20

25

Lasoflofen Dry Granulation Process

The following ingredients were added in the order listed into a high shear blender

30

lactose	1052.25 g
microcrystalline cellulose	375.00 g
croscarmellose sodium	45.00 g
silicon dioxide	7.50 g
Lasoflofen	5.25 g

2/17
Ab

The lactose, microcrystalline cellulose, croscarmellose sodium and silicon dioxide were blended for 5 minutes. The lasofoxifene was added next and blended for about 15 minutes. The active blend was then discharged from the high shear blender and blended for about 5 minutes in a twin shell "V" blender. Magnesium stearate (7.50 g) was added to the active blend and blended for about 5 minutes. The active blend was roller compacted on a Vector Freund™ roller compactor unit and milled through a rotating granulator fitted with a 0.033" (0.084 cm) screen (both available from Vector Corp., Marion, IA). The active granulation was blended for about 5 minutes in a twin shell "V" blender. Another portion of magnesium stearate (7.50 g) was added to the granulation and blended for about 5 minutes. The final blend was compressed into tablets on a Killan™ T100 rotary press.

Immediate release low dosage formulations of the present invention were prepared as exemplified below.

- 15 1. To an appropriate sized high shear blender was added, in order: anhydrous lactose, microcrystalline cellulose, croscarmellose sodium, silicon dioxide and blended for 5 minutes at appropriate impeller and granulator speeds.
2. Lasofoxifene tartrate was introduced and blended for 15 minutes at appropriate impeller and granulator speeds.
- 20 3. Active blend was discharged from the high shear blender.
4. Active blend was charged into an appropriate size twin shell or bin blender and blended for 5 minutes.
5. One-half of the magnesium stearate was added to the active blend and blended for 5 minutes.
- 25 6. The active blend was compacted on an appropriate roller compactor unit at the appropriate roller pressure, roller speed and feed rate.
7. The active compacts were milled through an appropriate mill fitted with a 20 mesh (0.033") screen or equivalent.
8. The milled active blend was charged into an appropriate size twin shell or bin
30 blender and blended for 5 minutes.
9. The second half of the magnesium stearate was added to the milled active blend and blended for 5 minutes.

10. The final blend was compressed on a rotary tablet press fitted with the appropriate size tooling at a weight of 100 mg.
11. Tablet cores were film coated in an appropriate size film-coating unit. The appropriate amount of opacifying and polishing film coats was applied to the tablets.
- 5 Lasofoxifene 0.25 mg Film Coated Tablet Composition:

Component	Grade	Mg/Tablet	Function
Lasofoxifene Tartrate ¹	Pfizer	0.341	Active Compound
Lactose, Anhydrous ²	NF/USP/Eu/JP	70.159	Diluent/Filler
Microcrystalline Cellulose	NF/Eu/JP	25.000	Diluent/Filler
Croscarmellose Sodium	NF/Eu/JP	3.000	Disintegrant
Silicon Dioxide	NF/Eu	0.500	Glidant
Magnesium Stearate	NF/Eu/JP	1.000	Lubricant
Opadry II® (Y-30-13579-A) (Lactose Monohydrate) (Hydroxypropyl Methyl Cellulose 2910-15 cP) (Titanium Dioxide) (Triacetin) (FD&C Yellow No. 6 Aluminum Lake 15%-18%)	Pfizer (NF/Eu/JP) (USP/Eu/JP) (USP/Eu/JP) (USP/Eu/JPE) (21 CFR, E110)	4.000 (1.60) (1.12) (0.94) (0.32) (0.02)	Opacifying Coat (Diluent/Filler) (Polymer) (Opacifier) (Plasticizer) (Colorant)
Opadry Clear® (YS-2-19114-A) (Hydroxypropyl Methycellulose 2910-15cP) (Triacetin)	Pfizer (NF/Eu/JP) (USP/Eu/JPE)	0.500 (0.45) (0.05)	Polish Coat (Polymer) (Plasticizer)
Total		104.500	

1. Based on a theoretical potency of 73.4%
2. Weight adjusted for slight potency changes in the lasofoxifene tartrate

4/8
A7

Lasoflofen 0.5 mg Film Coated Tablet Composition:

Component	Grade	Mg/Tablet	Function
Lasoflofen Tartrate ¹	Pfizer	0.681	Active Compound
Lactose, Anhydrous ²	NF/USP/Eu/JP	89.819	Diluent/Filler
Microcrystalline Cellulose	NF/Eu/JP	25.000	Diluent/Filler
Croscarmellose Sodium	NF/Eu/JP	3.000	Disintegrant
Silicon Dioxide	NF/Eu	0.500	Gilient
Magnesium Stearate	NF/Eu/JP	1.000	Lubricant
Opadry II® (Y-30-13579-A) (Lactose Monohydrate) (Hydroxypropyl Methyl Cellulose 2910-15 cP) (Titanium Dioxide) (Triacetin) (FD&C Yellow No. 6 Aluminum Lake 15%-18%)	Pfizer (NF/Eu/JP) (USP/Eu/JP) (USP/Eu/JP) (USP/Eu/JPE) (21 CFR, E110)	4.000 (1.80) (1.12) (0.94) (0.32) (0.02)	Opacifying Coat (Diluent/Filler) (Polymer) (Opacifier) (Plastisizer) (Colorant)
Opadry Clear® (YS-2-19114-A) (Hydroxypropyl Methylcellulose 2910-15cP) (Triacetin)	Pfizer (NF/Eu/JP) (USP/Eu/JPE)	0.500 (0.45) (0.05)	Polish Coat (Polymer) (Plastisizer)
Total		104.500	

1. Based on a theoretical potency of 73.4%
- 5 2. Weight adjusted for slight potency changes in the lasoflofen tartrate

Claims

What is claimed is:

5

1. A pharmaceutical composition comprising the compound 2-methylene-19-nor-20(S)-1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃ and an estrogen agonist/antagonist, or a pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof.

10

2. A composition of claim 1 wherein the estrogen agonist/antagonist is (-)-cis-6-phenyl-5-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-5,6,7,8-tetrahydro-napthalene-2-ol or a pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof.

15

3. A composition of claim 2 wherein the (-)-cis-6-phenyl-5-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-5,6,7,8-tetrahydro-napthalene-2-ol is in the form of the tartrate salt.

20

4. A method of treating senile osteoporosis, postmenopausal osteoporosis, bone fracture, bone graft, breast cancer, prostate cancer, obesity, osteopenia, male osteoporosis, frailty, muscle damage or sarcopenia, the method comprising administering to a patient in need thereof a therapeutically effective amount of 2-methylene-19-nor-20(S)-1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃ and an estrogen agonist/antagonist or a pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof.

25

5. The method of claim 4 wherein the 2-methylene-19-nor-20(S)-1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃ and estrogen agonist/antagonist or a pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof are administered orally.

30

6. The method of claim 4 wherein the 2-methylene-19-nor-20(S)-1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃ and estrogen agonist/antagonist or a pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof are administered parenterally.

35

7. The method of claim 4 wherein the 2-methylene-19-nor-20(S)-1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃ and estrogen agonist/antagonist or a pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof are administered transdermally.

49
A8

8. The method of claim 4 wherein the 2-methylene-19-nor-20(S)-1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃ and estrogen agonist/antagonist or a pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof are administered substantially simultaneously.
- 5 9. The method of claim 4 wherein postmenopausal osteoporosis is treated.
10. A method of treating senile osteoporosis, postmenopausal osteoporosis, bone fracture, bone graft, breast cancer, prostate cancer, obesity, osteopenia, male osteoporosis, frailty, muscle damage or sarcopenia, the method comprising
- 10 administering to a patient in need thereof a therapeutically effective amount of 2-methylene-19-nor-20(S)-1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃ and (-)-cis-8-phenyl-5-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalene-2-ol or a pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof.
- 15 11. The method of claim 10 wherein the (-)-cis-8-phenyl-5-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalene-2-ol is in the form of the tartrate salt.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

IB2004/002900

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K31/593 A61K31/40 A61K45/06 A61P19/08 A61P19/10
A61P35/00 A61P3/04

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, PAJ, WPI Data, BIOSIS, EMBASE, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 5 843 928 A (RAFAL SICINSKI R ET AL) 1 December 1998 (1998-12-01) cited in the application column 4, lines 6-52 column 16, lines 23-32; claims 1,18,19	1-11
Y	WO 02/091993 A (MOSLEY RALPH TROY ; MERCK & CO INC (US); BLIZZARD TIMOTHY ALLEN (US);) 21 November 2002 (2002-11-21) page 3, lines 22-32; claims 19-27 page 15, line 15 - page 16, line 5 page 19, line 31 - page 20, line 8 page 23, line 27 - page 24, line 20 page 26, lines 26-33 -/-	1-11

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claims or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reasons (see specification)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "A" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

16 December 2004

Date of mailing of the international search report

13/01/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5618 Palatinen 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 apo nl,
Fax (+31-70) 340-8018

Authorized officer

Paul Soto, R

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

IB2004/002900

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 00/61123 A (BEHRENS STEVENS MARIE LUISE ; SCHERING AG (DE); ERBEN REINHOLD (DE); K) 19 October 2000 (2000-10-19) page 2, line 30 - page 3, line 16 page 4, lines 24-37 claims 1,5,9,10	1-11
Y	US 6 486 144 B1 (MORRIS DAVID LAWSON) 26 November 2002 (2002-11-26) column 5, lines 6-35; claims 14,15	1-11
A	KOMM B S ET AL: "The ongoing saga of osteoporosis treatment" JOURNAL OF CELLULAR BIOCHEMISTRY 1998 UNITED STATES, no. SUPPL. 30/31, 1998, pages 277-283, XP001064555 ISSN: 0730-2312 the whole document	1-11
P,X	WO 2004/022068 A (WISCONSIN ALUMNI RES FOUND) 18 March 2004 (2004-03-18) page 4, lines 17-20 page 13, lines 17-19 page 15, lines 8-15 page 21; claims 10,13,25,28,38,41,51,54	1-11

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/IB2004/002900

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 2 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 4-11
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 4-11 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 8.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

IB2004/002900

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5843928	A	01-12-1998	AT 223890 T	15-09-2002
			AU 714253 B2	23-12-1999
			AU 6280198 A	12-10-1998
			CA 2283829 A1	24-09-1998
			DE 69807852 D1	17-10-2002
			DK 970047 T3	11-11-2002
			EP 0970047 A1	12-01-2000
			ES 2179451 T3	16-01-2003
			JP 2001504135 T	27-03-2001
			NO 994398 A	10-09-1999
			NZ 337503 A	29-09-2000
			PT 970047 T	31-01-2003
			US 2002087015 A1	04-07-2002
			WO 9841501 A1	24-09-1998
			US 5936133 A	10-08-1999
			US 2003181427 A1	25-09-2003
			US 6392071 B1	21-05-2002
			US 2004167104 A1	26-08-2004
WO 02091993	A	21-11-2002	CA 2445922 A1	21-11-2002
			EP 1387821 A2	11-02-2004
			JP 2004530684 T	07-10-2004
			WO 02091993 A2	21-11-2002
			US 2004162304 A1	19-08-2004
WO 0061123	A	19-10-2000	DE 19916419 A1	19-10-2000
			AU 4746700 A	14-11-2000
			WO 0061123 A2	19-10-2000
			EP 1165061 A2	02-01-2002
			JP 2002541188 T	03-12-2002
US 6486144	B1	26-11-2002	AU 735676 B2	12-07-2001
			AU 7631698 A	30-12-1998
			WO 9856387 A1	17-12-1998
			CN 1261800 T	02-08-2000
			EP 1003523 A1	31-05-2000
			JP 2002504100 T	05-02-2002
			ZA 9805028 A	25-01-1999
WO 2004022068	A	18-03-2004	US 2004053813 A1	18-03-2004
			WO 2004022068 A1	18-03-2004

R
5

**COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS Y PROCEDIMIENTOS QUE
COMPRENDEN COMBINACIONES DE DERIVADOS DE 2-ALQUILIDEN-19-
NOR-VITAMINA D Y UN AGONISTA/ANTAGONISTA DE ESTRÓGENOS**

Campo de la Invención

La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas y a procedimientos de tratamiento que comprenden administrar a un paciente en necesidad del mismo una combinación de un derivado de 2-alkiliden-19-nor-vitamina D y un agonista/antagonista de estrógenos o una sal o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo. Particularmente, la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas y a procedimientos de tratamiento que comprenden administrar a un paciente en necesidad del mismo 2-metilen-19-nor-20(S)-1 α ,25-dihidroxitamina D₃ y (-)-cis-6-fenil-5-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ol o una sal o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo.

Antecedentes de la Invención

La vitamina D es un término general que se refiere a un grupo de moléculas esteroideas. La forma activa de la vitamina D, que se denomina 1,25-dihidroxitamina D₃ (1,25-dihidroxicolecalciferol) se biosintetiza en seres humanos mediante la conversión de 7-deshidrocolesterol en vitamina D₃ (colecalfiferol). Esta conversión tiene lugar en la piel y necesita radiación UV, que proviene típicamente de la luz solar. Después, la vitamina D₃ se metaboliza en el hígado en 25-hidroxitamina D₃ (25-hidroxicolecalciferol), que se metaboliza posteriormente en los riñones en la forma activa de la vitamina D, 1,25-dihidroxitamina D₃. Después, la 1,25-dihidroxitamina D₃ se distribuye por todo el cuerpo donde se une a los receptores intracelulares de vitamina D.

3
5

La forma activa de la vitamina D es una hormona que se sabe que está implicada en el metabolismo mineral y en el crecimiento óseo y facilita la absorción intestinal de calcio.

En la Patente de Estados Unidos Nº 5.843.928 expedida el 1 de diciembre de 1998 se describen análogos de la vitamina D. Los compuestos descritos son derivados de 2-alkiliden-19-nor-vitamina D y se caracterizan por una baja actividad del transporte de calcio intestinal y una alta actividad de la movilización de calcio óseo cuando se compara con la 1,25-dihidroxitamina D₃.

La presente invención proporciona procedimientos de tratamiento que usan una combinación de un derivado de 2-alkiliden-19-nor-vitamina D y particularmente el compuesto 2-metilen-19-nor-20(S)-1 α ,25-dihidroxitamina D₃ (también conocido como 2MD) y un agonista/antagonista de estrógenos o una sal o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo.

Sumario de la invención

La presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden el compuesto 2-metilen-19-nor-20(S)-1 α ,25-dihidroxitamina D₃ y un agonista/antagonista de estrógenos o una sal o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo. La presente invención también proporciona procedimientos para tratar osteoporosis senil, osteoporosis postmenopáusica, fracturas de huesos, injertos de huesos, cáncer de mama, cáncer de próstata, obesidad, osteopenia, osteoporosis masculina, fragilidad, daño muscular o sarcopenia, comprendiendo los procedimientos administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de 2-metilen-19-nor-20(S)-1 α ,25-dihidroxitamina D₃ y un agonista/antagonista de

estrógenos o una sal o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo.

Descripción Detallada de la Invención

La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas y a procedimientos para tratar enfermedades óseas metabólicas, osteoporosis senil, osteoporosis postmenopáusica, osteoporosis inducida por esteroides, osteoporosis de remodelación ósea baja, osteomalacia, osteodistrofia renal, psoriasis, esclerosis múltiple, diabetes mellitus, rechazo injerto contra huésped, rechazo del trasplante, artritis reumatoide, asma, fracturas de hueso, injertos de hueso, acné, alopecia, piel deshidratada, firmeza insuficiente de la piel, secreción insuficiente de sebo, arrugas, hipertensión, leucemia, cáncer de colon, cáncer de mama, cáncer de próstata, obesidad, osteopenia, osteoporosis masculina, hipogonadismo, andropausia, fragilidad, daño muscular, sarcopenia, osteosarcoma, tetania hipocalcémica, hipoparatiroidismo, raquitismo, deficiencia de vitamina D, anorexia, baja masa ósea a causa de un comportamiento atlético agresivo y para mejorar el pico de masa ósea en la adolescencia y prevenir una segunda fractura de cadera usando una combinación de un derivado de 2-alquiliden-19-nor-vitamina D y un agonista/antagonista de estrógenos.

En una realización preferida, la presente invención se refiere a un procedimiento para tratar enfermedades óseas metabólicas, osteoporosis senil, osteoporosis postmenopáusica, osteoporosis inducida por esteroides, osteoporosis de remodelación ósea baja, osteomalacia, osteodistrofia renal, psoriasis, esclerosis múltiple, diabetes mellitus, rechazo injerto contra huésped, rechazo del trasplante, artritis reumatoide, asma, fracturas de hueso, injerto de hueso, acné, alopecia, piel deshidratada, firmeza insuficiente de la piel, secreción insuficiente de sebo, arrugas, hipertensión, leucemia, cáncer de colon, cáncer de

mama, cáncer de próstata, obesidad, osteopenia, osteoporosis masculina, hipogonadismo, andropausia, fragilidad, daño muscular, sarcopenia, osteosarcoma, tetania hipocalcémica, hipoparatiroidismo, raquitismo, deficiencia de vitamina D, anorexia, baja masa ósea a causa de un comportamiento atlético agresivo y para aumentar el pico de masa ósea en la adolescencia y prevenir una segunda fractura de cadera usando una combinación de 2-metilen-19-nor-20(S)-1 α ,25-dihidroxitamina D₃ y un agonista/antagonista de estrógenos o una sal o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una realización preferida, los procedimientos de tratamiento que usan la combinación son osteoporosis senil, osteoporosis postmenopáusica, fracturas de huesos, injertos de hueso, cáncer de mama, cáncer de próstata, obesidad, osteopenia, osteoporosis masculina, fragilidad, daño muscular y sarcopenia.

La osteopenia es una disminución de la masa ósea, pero en grado inferior a la que se observa con la osteoporosis y es la etapa anterior a la osteoporosis real. La Organización Mundial de la Salud ha desarrollado categorías de diagnóstico basadas en la densidad de la masa ósea (DMO) para indicar si una persona tiene huesos normales, si tiene osteopenia o si tiene osteoporosis. La densidad ósea normal está dentro de una desviación típica (+1 o -1) de la densidad ósea media de un adulto joven. La osteopenia (baja masa ósea) se define como una densidad ósea de 1 a 2,5 desviaciones típicas por debajo de la media de un adulto joven (-1 a -2,5) y la osteoporosis se define como una densidad ósea que es de 2,5 desviaciones típica o más por debajo de la media de un adulto joven (> -2,5).

El hipogonadismo generalmente se define como una función gonadal

5/6
5

inadecuada, manifestada por deficiencias en la gametogénesis y/o en la secreción de hormonas gonadales, lo que puede dar lugar a un retraso de la pubertad y/o insuficiencia reproductiva. Hay tres tipos principales de hipogonadismo: 1) hipogonadismo primario; 2) hipogonadismo secundario; y 3) hipogonadismo de resistencia. En el hipogonadismo primario, el daño a las células de Leydig afecta a la producción de andrógenos. En el hipogonadismo secundario, el trastorno del hipotálamo o de la pituitaria afecta a la secreción de gonadotropina y en el hipogonadismo de resistencia, la respuesta corporal a los andrógenos es inadecuada.

El raquitismo es un trastorno de la infancia que implica ablandamiento y debilitamiento de los huesos, provocado principalmente por la falta de vitamina D, calcio y/o fosfato.

La anorexia es una enfermedad que tiene las siguientes características: rechazo a mantener un peso corporal en o por encima del peso normal mínimo con respecto a la edad y altura (por ejemplo, pérdida de peso que lleva a mantener el peso corporal por debajo del 85% del esperado; o incapacidad para ganar el peso esperado durante un periodo de crecimiento, dando lugar a un peso corporal por debajo del 85% del esperado); miedo intenso de ganar peso o a volverse obeso, incluso aunque se esté por debajo del peso normal; y trastorno a la hora de ver la forma o peso corporal de uno mismo, influencia indebida del peso o forma corporal en la auto-evaluación o rechazar la seriedad del bajo peso corporal actual. Los compuestos y combinaciones de la presente invención pueden usarse para tratar la anorexia y pueden usarse para tratar la pérdida ósea asociada con la anorexia.

Otra afección que puede tratarse usando los compuestos y

3/7
56

combinaciones de la presente invención es la pérdida ósea asociada con el comportamiento atlético agresivo, particularmente en mujeres. La participación excesiva en ejercicios, atletismo o deportes puede provocar pérdida ósea, que en mujeres normalmente viene acompañada de amenorrea. Los hombres que también muestran un comportamiento atlético excesivo también muestran pérdida ósea.

La andropausia (también llamada menopausia masculina o viropausia) es una ocurrencia natural en hombres que normalmente se produce entre los cuarenta y cincuenta y cinco años. La andropausia es una reducción del nivel de hormona testosterona. Cuando disminuyen los niveles de testosterona y los hombres comienzan a padecer andropausia, pueden observarse diversos cambios o afecciones incluyendo disminución de la energía y la fuerza, aumento de la grasa corporal, osteoporosis, depresión, disminución de la agudeza mental, incapacidad de mantener la masa muscular, enfermedades cardiovasculares, aterosclerosis, disminución de la libido, disminución de la potencia de los orgasmos, disfunción eréctil, mayor irritabilidad y dolor y rigidez en articulaciones, particularmente en manos y pies. Además, los hombres que experimentan o han experimentado la andropausia pueden tener ginecomastia, trastornos del nivel de lípidos en suero incluyendo hipercolesterolemia, menor reactividad vascular, hipogonadismo e hiperplasia prostática benigna.

La fragilidad se caracteriza por la pérdida progresiva e incesante de masa muscular esquelética provocando un alto riesgo de lesión por caída, dificultad de recuperación de una enfermedad, prolongación de la hospitalización y discapacidad a largo plazo que requiere ayuda en la vida diaria. La reducción de masa muscular, fuerza física y función física suele dar

lugar a una menor calidad de vida, pérdida de independencia y mortalidad. La fragilidad normalmente se asocia con el envejecimiento, aunque también puede darse cuando se produce pérdida muscular y menor fuerza debido a otros factores, tal como caquexia inducida por enfermedad, inmovilización o sarcopenia inducida por fármaco. Otro término que se ha usado para indicar la fragilidad es sarcopenia, que es un término genérico para la pérdida de masa muscular esquelética o de calidad. Los ejemplos de propiedades de los músculos esqueléticos que contribuyen a su calidad general incluyen contractilidad, tamaño y tipo de fibra, fatiga, sensibilidad hormonal, captación/metabolismo de la glucosa y densidad capilar. La pérdida de calidad del músculo, incluso en ausencia de pérdida de masa muscular, puede tener como resultado pérdida de fuerza física y deterioro de la función física.

El término "daño muscular" como se usa en este documento es daño en cualquier tejido muscular. El daño muscular puede darse como consecuencia de un traumatismo físico en el tejido muscular a causa de accidentes, lesiones atléticas, trastornos endocrinos, enfermedades, heridas o procedimientos quirúrgicos. Los procedimientos de la presente invención son útiles para tratar el daño muscular facilitando la reparación del daño muscular.

La osteoporosis en mujeres ancianas se determina por la cantidad del pico de masa ósea obtenida en la adolescencia que lleva a la edad adulta, el mantenimiento premenopáusico de tal pico de masa ósea y la velocidad de la pérdida de masa ósea postmenopáusica. Los factores determinantes del pico de masa ósea incluyen factores genéticos, nutricionales, de soporte de peso (ejercicio) y ambientales. Por lo tanto, se desea un aumento del pico de masa ósea en la adolescencia para maximizar la masa esquelética para prevenir el



desarrollo de osteoporosis en etapas posteriores de la vida. Asimismo, también es deseable el aumento del pico de masa ósea en la adolescencia en hombres.

La fractura de cadera tiene un efecto significativo en los recursos médicos y en la morbilidad y mortalidad de pacientes. Son pocos los pacientes admitidos con fractura de cadera que se tienen en cuenta para medidas profilácticas destinadas a reducir el riesgo de otra fractura. En la actualidad, el 10-13% de los pacientes padecerán posteriormente una segunda fractura. De los pacientes que padecieron una segunda fractura de cadera, aún menos pacientes mantuvieron su capacidad para andar de forma independiente después de la segunda fractura que los que lo hicieron después de la primera (el 53 y 91% respectivamente, $P < 0,0005$). Pearse E.O. y col., *Injury*, 2003, 34(7), 518-521. Después de la segunda fractura de cadera, el nivel de movilidad de los pacientes determinó su futura independencia social. Los pacientes más mayores y aquellos con un historial de múltiples caídas tuvieron un intervalo de tiempo entre fracturas más corto. La segunda fractura de cadera tiene un efecto significativo adicional en la movilidad de los pacientes y en la independencia social. Por lo tanto es deseable tener nuevos procedimientos para la prevención de una segunda fractura de cadera.

El osteosarcoma es un tumor óseo primario muy maligno relativamente común que tiende a provocar metástasis en los pulmones. El osteosarcoma es más común en personas de 10 a 20 años, aunque puede aparecer a cualquier edad. Aproximadamente la mitad de los osteosarcomas se localizan en la región de la rodilla aunque puede encontrarse en cualquier hueso. Los síntomas habituales del osteosarcoma son dolor y una masa. El tratamiento típico para el osteosarcoma es la quimioterapia en combinación con



intervención quirúrgica. Para tratar el osteosarcoma puede usarse quimioterapia preoperatoria o postoperatoria con agentes tales como metotrexato, doxorubicina, cisplatina o carboplatina.

El hipoparatiroidismo es una tendencia a hipocalcemia, a menudo relacionado con tetania crónica que se produce de una deficiencia hormonal, se caracteriza por niveles de calcio en suero bajos y niveles de fósforo en suero altos. El hipoparatiroidismo normalmente surge de la eliminación accidental de o lesión de varias glándulas paratiroides durante la tiroidectomía. El hipoparatiroidismo transitorio es común después de una tiroidectomía subtotal y se produce de forma permanente en menos del tres por ciento de las tiroidectomías realizadas con habilidad.

La tetania hipocalcémica es una forma de tetania que surge de la hipocalcemia. La hipocalcemia se caracteriza por una disminución de la concentración total de calcio en plasma por debajo de 8,8 mg/dl (miligramos/decilitros) en presencia de una concentración normal de proteínas en plasma. La tetania puede manifestarse con síntomas espontáneos o latentes. La tetania, cuando se manifiesta, se caracteriza por síntomas sensoriales tales como parestesias de los labios, lengua, dedos y pies; espasmos carpopedales, que pueden prolongarse y ser dolorosos; dolor generalizado de los músculos; y espasmos de la musculatura facial. La tetania latente requiere ensayos provocativos para provocar resultados y generalmente se produce a concentraciones de calcio en plasma reducidas menos severamente, tales como de 7 a 8 mg/dl. La tetania hipocalcémica también se observa en la práctica veterinaria en animales. Por ejemplo, la tetania hipocalcémica en caballos es una afección rara asociada con una reducción

aguda de los niveles de calcio ionizado en suero y algunas veces con alteraciones en las concentraciones en suero de magnesio y fosfato. Se produce después de un esfuerzo físico o transporte (tetania por transporte) prolongado y en yeguas en período de lactancia (tetania de lactancia). Los signos son variables y están relacionados con la hiperirritabilidad neuromuscular.

La presente invención también se refiere a composiciones farmacéuticas para tratar enfermedades óseas metabólicas, osteoporosis senil, osteoporosis postmenopáusica, osteoporosis inducida por esteroides, osteoporosis de remodelación ósea baja, osteomalacia, osteodistrofia renal, psoriasis, esclerosis múltiple, diabetes mellitus, rechazo injerto contra huésped, rechazo del trasplante, artritis reumatoide, asma, fracturas de hueso, injerto de hueso, acné, alopecia, piel deshidratada, firmeza insuficiente de la piel, secreción insuficiente de sebo, arrugas, hipertensión, leucemia, cáncer de colon, cáncer de mama, cáncer de próstata, obesidad, osteopenia, osteoporosis masculina, hipogonadismo, andropausia, fragilidad, daño muscular, sarcopenia, osteosarcoma, tetania hipocalcémica, hipoparatiroidismo, raquitismo, deficiencia de vitamina D, anorexia, baja masa ósea a causa de un comportamiento atlético agresivo y para aumentar el pico de masa ósea en la adolescencia y prevenir una segunda fractura de cadera que comprende un derivado de 2-alkiliden-19-nor-vitamina D, tal como un compuesto de Fórmula I, y un agonista/antagonista de estrógenos o una sal o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo, disolvente, diluyente y similares.

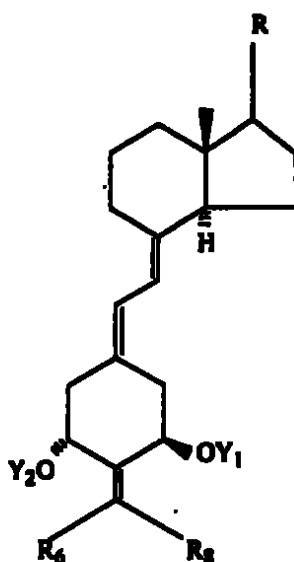
En una realización, las combinaciones de esta invención comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de un primer compuesto, siendo dicho

6/61

primer compuesto un derivado de 2-alkiliden-19-nor-vitamina D, tal como un compuesto de Fórmula I; y una cantidad terapéuticamente eficaz de un segundo compuesto, siendo el segundo compuesto un agonista/antagonista de estrógenos o una sal farmacéuticamente o profármaco aceptable del mismo.

Una combinación particularmente preferida es una combinación de 2-metilen-19-nor-20(S)-1 α ,25-dihidroxivitamina D₃ y (-)-cis-6-fenil-5-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ol, particularmente la sal D-tartrato.

En la Patente de Estados Unidos N° 5.843.928 se describen derivados de 2-alkiliden-19-nor-vitamina D que pueden usarse en la presente invención, los cuales se caracterizan por la fórmula general I que se muestra a continuación:



I

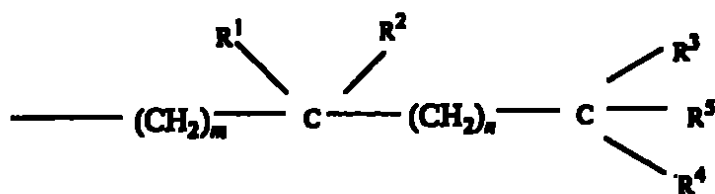
en la que cada uno de Y₁ e Y₂, que pueden ser iguales o diferentes, se selecciona entre el grupo compuesto por hidrógeno y un grupo hidroxi-

protector, cada uno de R_6 y R_8 , que pueden ser iguales o diferentes, se selecciona entre el grupo compuesto por hidrógeno, alquilo, hidroxialquilo y fluoroalquilo, o, cuando se toman conjuntamente representan el grupo $-(CH_2)_x-$ donde x es un número entero de 2 a 5 y donde el grupo R representa cualquiera de las cadenas laterales típicas conocidas para los compuestos de tipo vitamina D.

Más específicamente, R puede representar un radical hidrocarburo saturado o insaturado de 1 a 35 átomos de carbono, que puede ser de cadena lineal, ramificada o cíclica y que puede contener uno o más sustituyentes adicionales, tales como grupos hidroxilo o hidroxilo protegidos, fluoro, carbonilo, éster, epoxi, amino u otros grupos heteroatómicos. Las cadenas laterales preferidas de este tipo se representan con la siguiente estructura:



donde el centro estereoquímico (que corresponde a C-20 en la numeración esteroide) puede tener la configuración R o S (es decir, la configuración natural sobre el carbono 20 o la configuración 20-*epi*), y donde Z se selecciona entre Y , $-OY$, $-CH_2OY$, $-C\equiv CY$ y $-CH=CHY$, donde el doble enlace puede tener geometría *cis* o *trans* y donde Y se selecciona entre hidrógeno, metilo, $-COR^5$ y un radical de estructura:

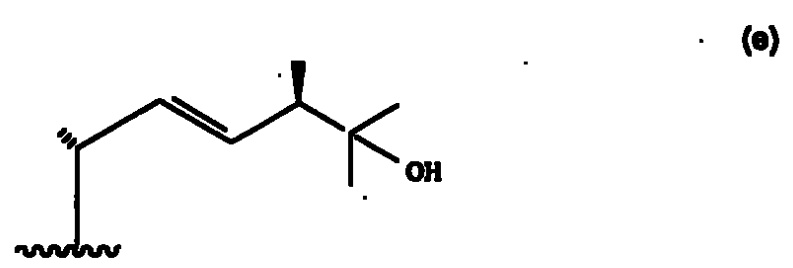
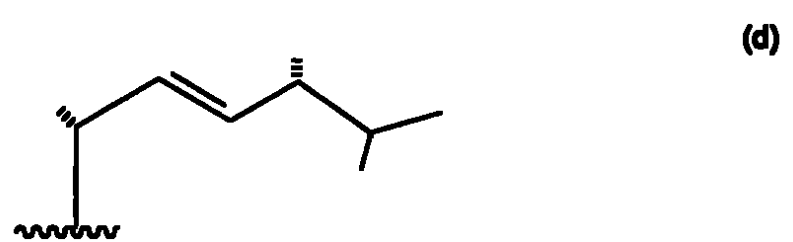
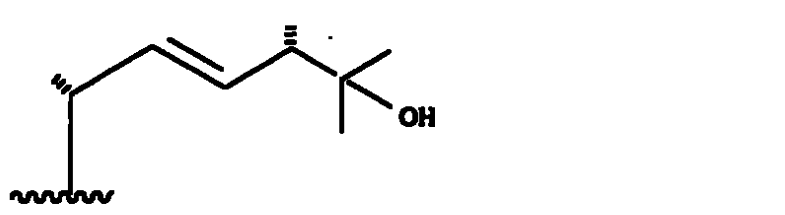
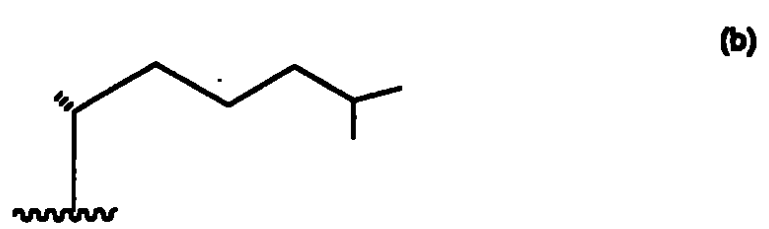
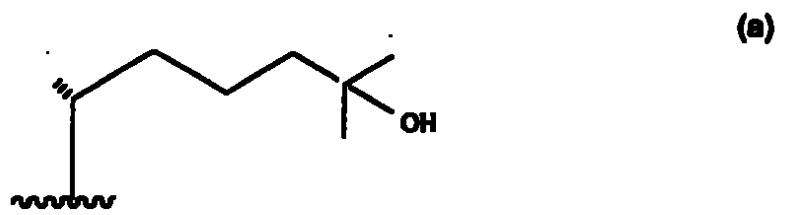




donde m y n , independientemente, representan los números enteros de 0 a 5, donde R^1 se selecciona entre hidrógeno, deuterio, hidroxil, hidroxil protegido, fluoro, trifluorometilo, y alquilo C_{1-5} , que puede ser de cadena lineal o ramificada y opcionalmente, puede llevar un sustituyente hidroxil o hidroxil protegido, y donde cada uno de R^2 , R^3 y R^4 , independientemente, se selecciona entre deuterio, deuterioalquilo, hidrógeno, fluoro, trifluorometilo y alquilo C_{1-5} , que puede ser de cadena lineal o ramificada y opcionalmente, puede llevar un sustituyente hidroxil o hidroxil protegido, y donde R^1 y R^2 , tomados conjuntamente, representan un grupo oxo o un grupo alquilideno, $=CR^2R^3$, o el grupo $-(CH_2)_p-$, donde p es un número entero de 2 a 5 y donde R^3 y R^4 tomados conjuntamente, representan un grupo oxo, o el grupo $-(CH_2)_q-$, donde q es un número entero de 2 a 5 y donde R^5 representa hidrógeno, hidroxil, hidroxil protegido o alquilo C_{1-5} y donde cualquiera de los grupos CH en las posiciones 20, 22 ó 23 en la cadena lateral pueden remplazarse con un átomo de nitrógeno, o donde cualquiera de los grupos $-CH(CH_3)-$, $CH(R^3)-$ o $-CH(R^2)-$ en las posiciones 20, 22 y 23, respectivamente, pueden remplazarse con un átomo de oxígeno o de azufre.

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

Son ejemplos específicos importantes de cadenas laterales con configuración $20R$ natural las estructuras representadas a continuación mediante las fórmulas (a), (b), (c), (d) y (e), es decir, la cadena lateral tal y como aparece en la 25-hidroxivitamina D_3 (a); vitamina D_3 (b); 25-hidroxivitamina D_2 (c); vitamina D_2 (d); y el epímero C-24 de la 25-hidroxivitamina D_2 (e);



Como se usa en este documento, la expresión "grupo protector hidroxil" significa cualquier grupo usado habitualmente para la protección temporal de

funciones hidroxí, tal como por ejemplo, grupos alcoxycarbonilo, acilo, alquilsililo, o alquilarilsililo (en lo sucesivo denominados simplemente grupos "sililo") y grupos alcoxialquilo. Son grupos protectores de alcoxycarbonilo agrupaciones alquil-O-CO- tales como metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, propoxycarbonilo, isopropoxycarbonilo, butoxycarbonilo, isobutoxycarbonilo, *terc*-butoxycarbonilo, benciloxycarbonilo o aliloxycarbonilo. El término "acilo" significa un grupo alcanolio de 1 a 6 carbonos, en todas sus formas isoméricas, o un grupo carboxialcanolio de 1 a 6 carbonos, tal como un grupo oxalilo, malonilo, succinilo o glutarilo o un grupo acilo aromático tal como benzolio, o un grupo benzolio sustituido con halo, nitró o alquilo. La palabra "alquilo", como se usa en la descripción o en las reivindicaciones, indica un radical alquilo de cadena lineal o ramificada de 1 a 10 carbonos, en todas sus formas isoméricas. Los grupos protectores alcoxialquilo son agrupaciones tales como metoximetilo, etoximetilo, metoxietoximetilo o tetrahidrofurano y tetrahidropirano. Son grupos protectores sililo preferidos trimetilsililo, trietilsililo, *t*-butildimetilsililo, dibutildimetilsililo, difenildimetilsililo, fenildimetilsililo, difenil-*t*-butilsililo y radicales sililo alquilados análogos. El término "arilo" especifica un grupo fenilo o cualquier grupo fenilo sustituido con alquilo, nitró o halo.

Un grupo "hidroxí protegido" es un grupo hidroxí derivatizado o protegido por cualquiera de los grupos anteriores usados normalmente para la protección temporal o permanente de funciones hidroxí, por ejemplo, los grupos sililo, alcoxialquilo, acilo o alcoxycarbonilo, como se ha definido previamente. Los términos "hidroxialquilo", "deuteroalquilo" y "fluoroalquilo" se refieren a cualquier radical alquilo sustituido con uno o más grupos hidroxí, deuterio o flúoro, respectivamente.

En esta descripción debe observarse que el término "24-homo" se refiere a la adición de un grupo metileno y que el término "24-dihomo" se refiere a la adición de dos grupos metileno en la posición carbono 24 de la cadena lateral. Asimismo, el término "trihomo" se refiere a la adición de tres grupos metileno. Además, el término "26,27-dimetilo" se refiere a la adición de un grupo metilo en las posiciones carbono 26 y 27 de forma que, por ejemplo, R^3 y R^4 son grupos etilo. Igualmente, el término "26,27-dietilo" se refiere a la adición de un grupo etilo en las posiciones 26 y 27 de forma que R^3 y R^4 son grupos propilo.

En las siguientes listas de compuestos, el sustituyente alquilideno particular a la posición carbono 2 debe añadirse a la nomenclatura. Por ejemplo, si un grupo metileno es el sustituyente alquilideno, el término "2-metileno" deberá preceder cada uno de los compuestos nombrados. Si un grupo etileno es el sustituyente alquilideno, el término "2-etileno" deberá preceder cada uno de los compuestos nombrados, etc. Además, si el grupo metilo unido a la posición carbono 20 está en su configuración epi o no natural, deberá incluirse el término "20(S)" o "20-epi" en cada uno de los compuestos nombrados a continuación. Los compuestos nombrados también podrían ser de la vitamina D₂, si se desea.

Son ejemplos específicos y preferidos de los compuestos 2-alquilideno de estructura I cuando la cadena lateral no está saturada:

19-nor-24-homo-1,25-dihidroxi-22-deshidrovitamina D₃;

19-nor-24-dihomo-1,25-dihidroxi-22-deshidrovitamina D₃;

19-nor-24-trihomo-1,25-dihidroxi-22-deshidrovitamina D₃;

19-nor-26,27-dimetil-24-homo-1,25-dihidroxi-22-deshidrovitamina D₃;

19-nor-26,27-dimetil-24-dihomo-1,25-dihidroxi-22-deshidrovitamina D₃;

19-nor-26,27-dimetil-24-trihomo-1,25-dihidroxi-22-deshidrovitamina D₃;

19-nor-26,27-dietil-24-homo-1,25-dihidroxi-22-deshidrovitamina D₃;

19-nor-26,27-dietil-24-dihomo-1,25-dihidroxi-22-deshidrovitamina D₃;

19-nor-26,27-dietil-24-trihomo-1,25-dihidroxi-22-deshidrovitamina D₃;

19-nor-26,27-dipropil-24-homo-1,25-dihidroxi-22-deshidrovitamina D₃;

19-nor-26,27-dipropil-24-dihomo-1,25-dihidroxi-22-deshidrovitamina D₃; y

19-nor-26,27-dipropil-24-trihomo-1,25-dihidroxi-22-deshidrovitamina D₃.

Son ejemplos específicos y preferidos de los compuestos 2-alkilideno de estructura I cuando la cadena lateral está saturada:

19-nor-24-homo-1,25-dihidroxitamina D₃;

19-nor-24-dihomo-1,25-dihidroxitamina D₃;

19-nor-24-trihomo-1,25-dihidroxitamina D₃;

19-nor-26,26-dimetil-24-homo-1,25-dihidroxitamina D₃;

19-nor-26,27-dimetil-24-dihomo-1,25-dihidroxitamina D₃;

19-nor-26,27-dimetil-24-trihomo-1,25-dihidroxitamina D₃;

19-nor-26,27-dietil-24-homo-1,25-dihidroxitamina D₃;

19-nor-26,27-dietil-24-dihomo-1,25-dihidroxitamina D₃;

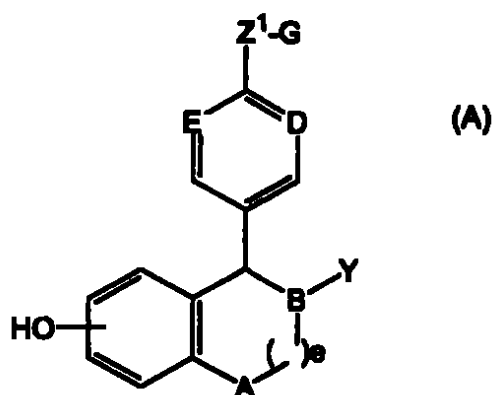
19-nor-26,27-dietil-24-trihomo-1,25-dihidroxitamina D₃;

19-nor-26,27-dipropil-24-homo-1,25-dihidroxitamina D₃;

19-nor-26,27-dipropil-24-dihomo-1,25-dihidroxitamina D₃; y

19-nor-26,27-dipropil-24-trihomo-1,25-dihidroxitamina D₃;

Los agonistas/antagonistas de estrógenos preferidos en la presente invención incluyen los compuestos descritos en la Patente de Estados Unidos N° 5.552.412. Estos compuestos se describen mediante la fórmula designada en este documento como fórmula (A), que se proporciona a continuación:



en la que:

A se selecciona entre CH₂ y NR;

B, D y E se seleccionan independientemente entre CH y N;

Y es

(a) fenilo, opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente entre R⁴;

(b) naftilo, opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente entre R⁴;

(c) cicloalquilo C₃-C₈, opcionalmente sustituido con 1-2 sustituyentes seleccionados independientemente entre R⁴;

(d) cicloalquenilo C₃-C₈, opcionalmente sustituido con 1-2 sustituyentes seleccionados independientemente entre R⁴;

(e) un heterociclilo de cinco miembros que contiene hasta dos heteroátomos seleccionados entre el grupo compuesto por -O-, -NR²- y -S(O)_n-, opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente entre R⁴;

(f) un heterociclilo de seis miembros que contiene hasta dos heteroátomos seleccionados entre el grupo compuesto por -O-, -NR²- y -S(O)_n-, opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados

independientemente entre R^4 .

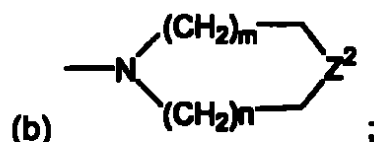
(g) un sistema de anillo bicíclico compuesto por un anillo heterocíclico de cinco o seis miembros condensado con un anillo fenilo, conteniendo dicho anillo heterocíclico hasta dos heteroátomos seleccionados entre el grupo compuesto por $-O-$, $-NR^2-$ y $-S(O)_n-$, opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente entre R^4 ;

Z^1 es

- (a) $-(CH_2)_p W(CH_2)_q-$;
- (b) $-O(CH_2)_p CR^5R^6-$;
- (c) $-O(CH_2)_p W(CH_2)_q-$;
- (d) $-OCHR^2CHR^3-$; o
- (e) $-SCHR^2CHR^3-$;

G es

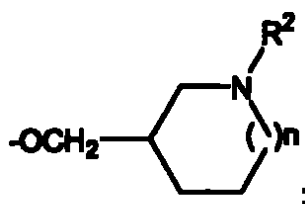
- (a) $-NR^7R^8$;



donde n es 0, 1 ó 2; m es 1, 2 ó 3; Z^2 es $-NH-$, $-O-$, $-S-$ o $-CH_2-$; opcionalmente condensado en átomos de carbono adyacentes con uno o dos anillos fenilo y, opcionalmente sustituido independientemente en el carbono con uno a tres sustituyentes y, opcionalmente, independientemente en el nitrógeno con un sustituyente químicamente adecuado seleccionado entre R^4 ; o

(c) una amina bicíclica que contiene de cinco a doce átomos de carbono, unida o condensada y opcionalmente sustituida con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente entre R^4 ; o

Z^1 y G en combinación pueden ser



W es

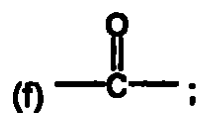
(a) $-\text{CH}_2-$

(b) $-\text{CH}=\text{CH}-$;

(c) $-\text{O}-$;

(d) $-\text{NR}^2-$;

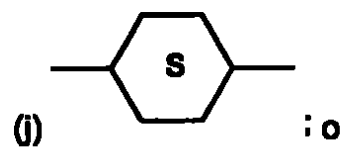
(e) $-\text{S}(\text{O})_m-$;



(g) $-\text{CR}^2(\text{OH})-$

(h) $-\text{CONR}^2-$;

(i) $-\text{NR}^2\text{CO}-$;



(k) $-\text{C}=\text{C}-$;

R es hidrógeno o alquilo C_1-C_6 ;

R^2 y R^3 son independientemente

(a) hidrógeno; o

(b) alquilo C_1-C_4 ;

R^4 es

(a) hidrógeno;

- (b) halógeno;
- (c) alquilo C₁-C₆;
- (d) alcoxi C₁-C₄;
- (e) aciloxi C₁-C₄;
- (f) alquiltio C₁-C₄;
- (g) alquilsulfinilo C₁-C₄;
- (h) alquilsulfonilo C₁-C₄;
- (i) hidroxil alquilo C₁-C₄;
- (j) arilalquilo C₁-C₄;
- (k) -CO₂H;
- (l) -CN;
- (m) -CONHOR;
- (n) -SO₂NHR;
- (o) -NH₂;
- (p) alquilamino C₁-C₄;
- (q) dialquilamino C₁-C₄;
- (r) -NHSO₂R;
- (s) -NO₂;
- (t) -arilo; o
- (u) -OH;

R⁵ y R⁶ son independientemente alquilo C₁-C₆ o forman conjuntamente un anillo carbocíclico C₃-C₁₀;

R⁷ y R⁸ son independientemente

- (a) fenilo
- (b) un anillo carbocíclico C₃-C₁₀, saturado o insaturado;

(c) un anillo heterocíclico C_3-C_{10} que contiene hasta dos heteroátomos, seleccionados entre -O-, -N- y -S-;

(d) H;

(e) alquilo C_1-C_6 ; o

(f) forman un anillo que contiene nitrógeno de 3 a 8 miembros con R^5 o R^6 ;

R^7 y R^8 en forma lineal o de anillo pueden sustituirse opcionalmente con hasta tres sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C_1-C_6 , halógeno, alcoxi, hidroxí y carboxi;

un anillo formado por R^7 y R^8 puede condensarse opcionalmente con un anillo fenilo;

e es 0, 1 ó 2;

m es 1, 2 ó 3;

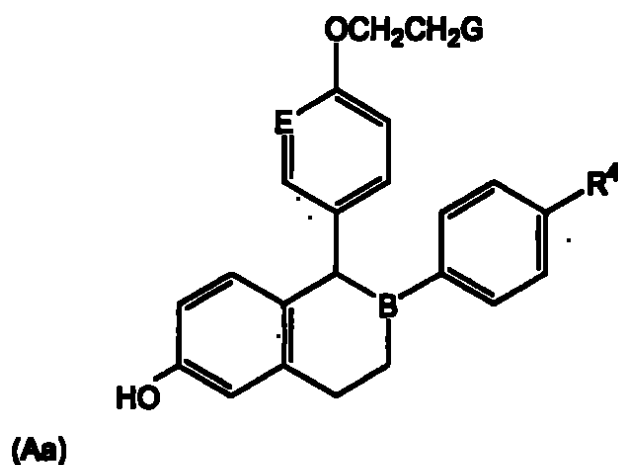
n es 0, 1 ó 2;

p es 0, 1, 2 ó 3;

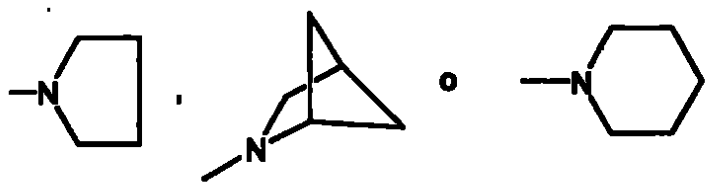
q es 0, 1, 2 ó 3;

e isómeros ópticos y geométricos de los mismos; y sales de adición de ácidos no tóxicas farmacéuticamente aceptables, *N*-óxidos, ésteres, sales amónicas cuaternarias y profármacos de los mismos.

Otros agonistas/antagonistas de estrógenos preferidos adicionales se describen en la Patente de Estados Unidos N° 5.552.412 y se describen mediante la fórmula general designada en este documento como fórmula (Aa):

7/4
3

en la que G es



R^4 es H, OH, F o Cl; y B y E se seleccionan independientemente entre CH y N, e isómeros ópticos y geométricos de los mismos; y sales de adición de ácidos no tóxicas farmacéuticamente aceptables, N-óxidos, ésteres, sales amónicas cuaternarias y profármacos de los mismos.

Son agonistas/antagonistas de estrógenos especialmente preferidos para los procedimientos de la invención:

cis-6-(4-fluoro-fenil)-5-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-ol;

(-)-*cis*-6-fenil-5-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-ol;

cis-6-fenil-5-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-ol;

cis-1-[6'-pirrolidinoetoxi-3'-piridil]-2-fenil-6-hidroxi-1,2,3,4-

7/2
A

tetrahidronaftaleno;

1-(4'-pirrolidinoetoxifenil)-2-(4''-fluorofenil)-6-hidroxi-1,2,3,4-

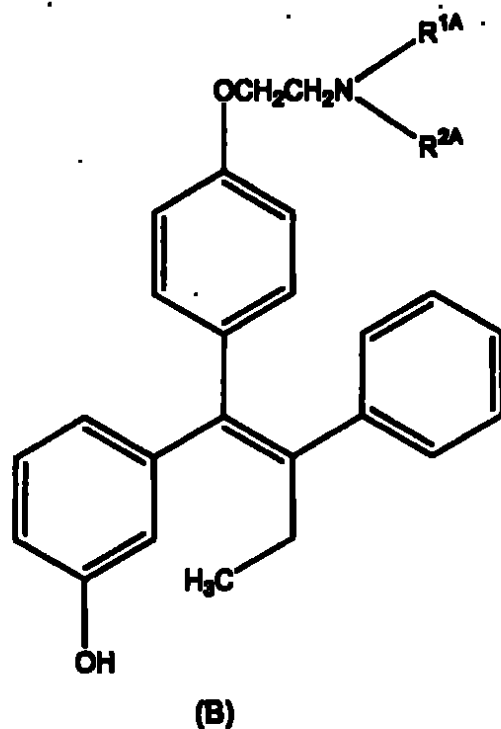
tetrahidroisoquinolina;

cis-6-(4-hidroxifenil)-5-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-ol;

1-(4'-pirrolidinoetoxifenil)-2-fenil-6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Un sal especialmente preferida de (-)-*cis*-6-fenil-5-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-ol es la sal *D*-tartrato.

En la Patente de Estados Unidos N° 5.047.431 se describen otros agonistas/antagonistas de estrógenos preferidos. La estructura de estos compuestos se describe mediante la fórmula designada en este documento como fórmula (B), que se proporciona a continuación:



en la que

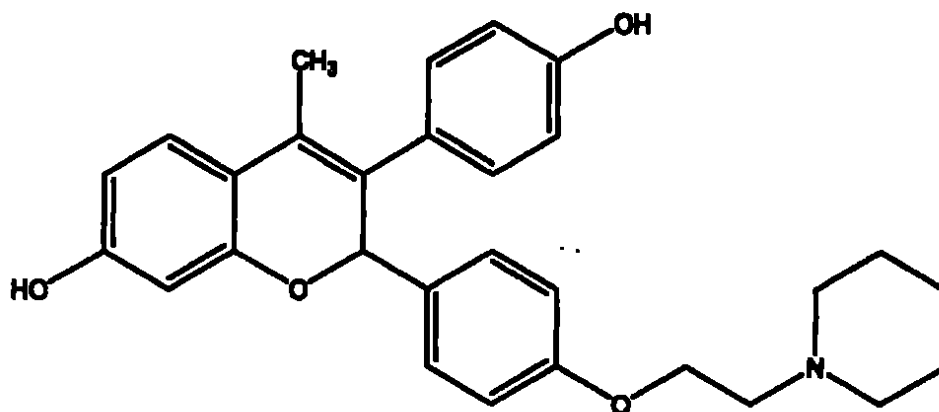
R^{1A} y R^{2A} pueden ser iguales o diferentes y son H, metilo, etilo o un grupo bencilo; e isómeros ópticos o geométricos de los mismos; y sales farmacéuticamente aceptables, *N*-óxidos, ésteres, sales amónicas cuaternarias y profármacos de los mismos.

Otros agonistas/antagonistas de estrógenos preferidos son los compuestos descritos en la Patente de Estados Unidos N° 4.536.516; 4-hidroxi tamoxifen (es decir, tamoxifen donde el resto 2-fenilo tiene un grupo hidroxilo en la posición 4) y otros compuestos descritos en la Patente de Estados Unidos N° 4.623.660; raloxifeno: (metona, [6-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)benzo[b]tiazol-3-il][4-[2-(1-piperidinil)etoxi]fenil]-, clorhidrato) y otros compuestos descritos en las Patentes de Estados Unidos con los números 4.418.068; 5.393.763; 5.457.117; 5.478.847 y 5.641.790; toremifeno: (etanamina, 2-[4-(4-cloro-1,2-difenil-1-butenil)fenoxi]-*N,N*-dimetil-, (*Z*)-, 2-hidroxi-1,2,3-propanotricarboxilato (1:1) y otros compuestos descritos en las Patentes de Estados Unidos con los números 4.696.949 y 4.996.225; centchroman: 1-[2-[[4-(4-metoxi-2,2-dimetil-3-fenil-croman-4-il)fenoxi]etil]-pirrolidina y otros compuestos como los descritos en la Patente de Estados Unidos N° 3.822.287; idoxifeno: pirrolidina, 1-[4-[1-(4-yodofenil)-2-fenil-1-butenil]-fenoxi]etil] y otros compuestos descritos en la Patente de Estados Unidos N° 4.839.155; 6-(4-hidroxi-fenil)-5-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-bencil]-naftalen-2-ol y otros compuestos descritos en la Patente de Estados Unidos N° 5.484.795; y {4-[2-(2-aza-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-etoxi]-fenil}-[6-hidroxi-2-(4-hidroxi-fenil)-benzo[b]tiofen-3-il]-metanona y otros compuestos descritos en la solicitud de patente internacional WO 95/10513. Otros compuestos preferidos incluyen GW 5638 y GW 7604, cuya síntesis se

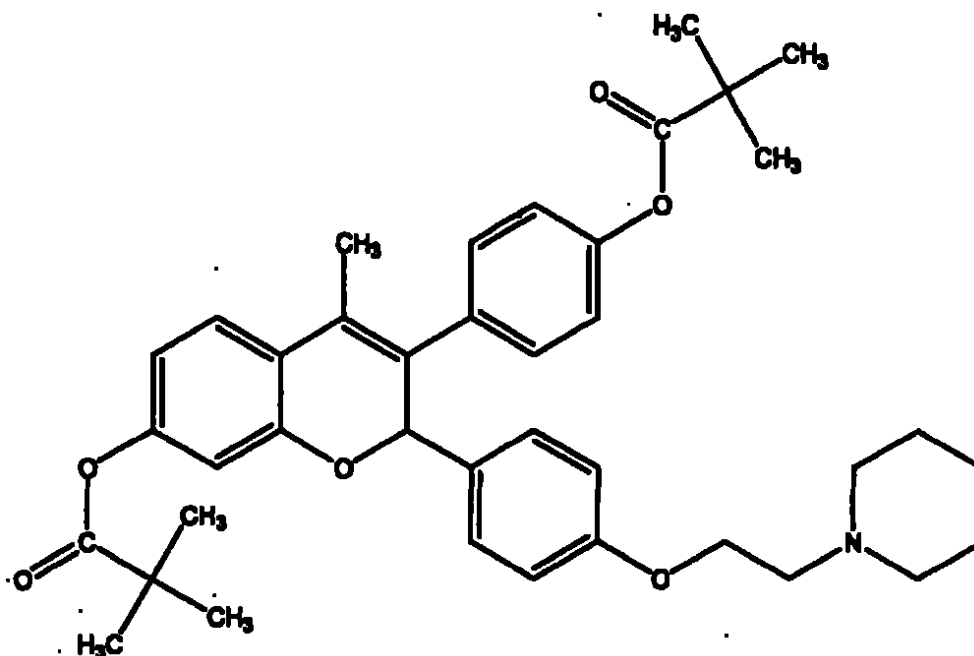
7A
76

describe en Willson y col., J. Med. Chem., 1994; 37:1550-1552.

Otros agonistas/antagonistas de estrógenos preferidos incluyen EM-652 (como se muestra en la fórmula designada en este documento como fórmula (C)) y EM-800 (como se muestra en la fórmula designada en este documento como fórmula (D)). La síntesis de EM-652 y EM-800 y la actividad de diversos enantiómeros se describen en Gauthier y col., J. Med. Chem., 1997;40:2117-2122.

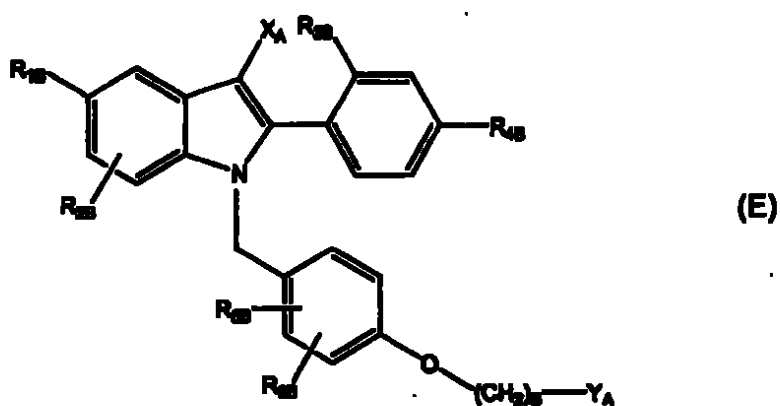


(C)

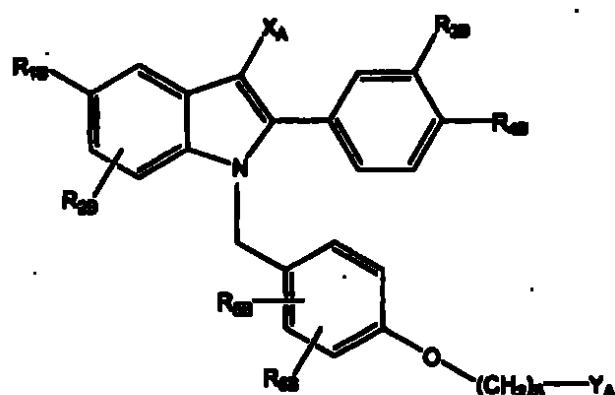


(D)

Otros agonistas/antagonistas de estrógenos preferidos incluyen TSE 424 y otros compuestos descritos en la Patente de Estados Unidos N° 5.998.402, Patente de Estados Unidos N° 5.985.910, Patente de Estados Unidos N° 5.780.497, Patente de Estados Unidos N° 5.880.137 y en la Solicitud de Patente Europea EP 0802183 A1 incluyendo los compuestos descritos por las fórmulas designadas en este documento como fórmulas (E) y (F), que se proporcionan a continuación:



(E)



(F)

en las que:

R_{1B} se selecciona entre H, OH o los ésteres C_1-C_{12} (cadena lineal o ramificada) o alquil éteres C_1-C_{12} (cadena lineal o ramificada o cíclica) de los mismos, o halógenos; o éteres halogenados C_1-C_4 incluyendo éter trifluorometílico y éter triclorometílico.

R_{2B} , R_{3B} , R_{4B} , R_{5B} y R_{6B} se seleccionan independientemente entre H, OH y los ésteres C_1-C_{12} (cadena lineal o ramificada) o alquil éteres C_1-C_{12} (cadena lineal o ramificada o cíclica) de los mismos, halógenos o éteres halogenados C_1-C_4 incluyendo éter trifluorometílico y éter triclorometílico, ciano, alquilo C_1-C_8 (cadena lineal o ramificada) o trifluorometilo;

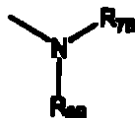
X_A se selecciona entre H, alquilo C_1-C_8 , ciano, nitro, trifluorometilo y

halógeno;

s es 2 ó 3;

Y_A se selecciona entre:

a) el resto:



donde R_{7B} y R_{8B} se seleccionan independientemente entre el grupo compuesto por H, alquilo C_1-C_6 o fenilo opcionalmente sustituido con CN, alquilo C_1-C_6 (cadena lineal o ramificada), alcoxi C_1-C_6 (cadena lineal o ramificada), halógeno, -OH, -CF₃ o -OCF₃.

b) un heterociclilo de cinco miembros saturado, insaturado o parcialmente insaturado que contiene hasta dos heteroátomos seleccionados entre el grupo compuesto por -O-, -NH-, -N(alquil C_1-C_4)-, -N= y -S(O)_u- donde u es un número entero de 0-2, opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo compuesto por hidrógeno, hidroxilo, halo, alquilo C_1-C_4 , trihalometilo, alcoxi C_1-C_4 , trihalometoxi, aciloxi C_1-C_4 , alquiltio C_1-C_4 , alquilsulfinilo C_1-C_4 , alquilsulfonilo C_1-C_4 , hidroxil alquilo C_1-C_4 , -CO₂H, -CN, -CONHR_{1B}, -NH₂, alquilamino C_1-C_4 , dialquilamino C_1-C_4 , -NHSO₂R_{1B}, -NHCOR_{1B}, -NO₂ y fenilo opcionalmente sustituido con 1-3 alquilo C_1-C_4 .

c) un heterociclilo de seis miembros saturado, insaturado o parcialmente insaturado que contiene hasta dos heteroátomos seleccionados entre el grupo compuesto por -O-, -NH-, -N(alquil C_1-C_4)-, -N= y -S(O)_u- donde u es un número entero de 0-2, opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo compuesto por hidrógeno, hidroxilo, halo,

alquilo C₁-C₄, trihalometilo, alcoxi C₁-C₄, trihalometoxi, aciloxi C₁-C₄, alquiltio C₁-C₄, alquilsulfinilo C₁-C₄, alquilsulfonilo C₁-C₄, hidroxialquilo C₁-C₄, -CO₂H, -CN, -CONHR_{1B}, -NH₂, alquilamino C₁-C₄, dialquilamino C₁-C₄, -NHSO₂R_{1B}, -NHCOR_{1B}, -NO₂ y fenilo opcionalmente sustituido con 1-3 alquilo C₁-C₄.

d) un heterociclilo de siete miembros saturado, insaturado o parcialmente insaturado que contiene hasta dos heteroátomos seleccionados entre el grupo compuesto por -O-, -NH-, -N(alquil C₁-C₄)-, -N= y -S(O)_u- donde u es un número entero de 0-2, opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo compuesto por hidrógeno, hidroxilo, halo, alquilo C₁-C₄, trihalometilo, alcoxi C₁-C₄, trihalometoxi, aciloxi C₁-C₄, alquiltio C₁-C₄, alquilsulfinilo C₁-C₄, alquilsulfonilo C₁-C₄, hidroxialquilo C₁-C₄, -CO₂H, -CN, -CONHR_{1B}, -NH₂, alquilamino C₁-C₄, dialquilamino C₁-C₄, -NHSO₂R_{1B}, -NHCOR_{1B}, -NO₂ y fenilo opcionalmente sustituido con 1-3 alquilo C₁-C₄; o

e) un heterociclilo bicíclico que contiene 6-12 átomos de carbono unidos o condensados y que contienen hasta dos heteroátomos seleccionados entre el grupo compuesto por -O-, -NH-, -N(alquilo C₁-C₄)- y -S(O)_u- donde u es un número entero de 0-2, opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo compuesto por hidrógeno, hidroxilo, halo, alquilo C₁-C₄, trihalometilo, alcoxi C₁-C₄, trihalometoxi, aciloxi C₁-C₄, alquiltio C₁-C₄, alquilsulfinilo C₁-C₄, alquilsulfonilo C₁-C₄, hidroxialquilo C₁-C₄, -CO₂H, -CN, -CONHR_{1B}, -NH₂, -N=, alquilamino C₁-C₄, dialquilamino C₁-C₄, -NHSO₂R_{1B}, -NHCOR_{1B}, -NO₂ y fenilo opcionalmente sustituido con 1-3 alquilo C₁-C₄; e isómeros ópticos y geométricos de los mismos; y sales de adición de ácidos no tóxicas farmacéuticamente aceptables, N-óxidos, ésteres,

sales amónicas cuaternarias y profármacos de los mismos.

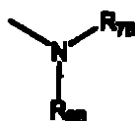
Son compuestos preferidos de esta invención los que tienen las estructuras generales (E) o (F) anteriores, en las que:

R_{1B} se selecciona entre H, OH y los éteres alquílicos o los ésteres C_1 - C_{12} de los mismos y halógeno;

R_{2B} , R_{3B} , R_{4B} , R_{5B} y R_{6B} se seleccionan independientemente entre H, OH o los éteres alquílicos o los ésteres C_1 - C_{12} de los mismos, halógeno, ciano, alquilo C_1 - C_6 o trihalometilo, preferiblemente trifluorometilo con la condición de que, cuando R_{1B} sea H, R_{2B} no sea OH;

X_A se selecciona entre H, alquilo C_1 - C_6 , ciano, nitro, trifluorometilo y halógeno;

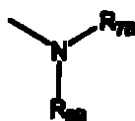
Y_A es el resto:



R_{7B} y R_{8B} se seleccionan independientemente entre H, alquilo C_1 - C_6 o se combinan por $-(CH_2)_w$, donde w es un número entero de 2 a 6, de manera que se forma un anillo, estando el anillo opcionalmente sustituido con hasta tres sustituyentes seleccionados entre el grupo compuesto por hidrógeno, hidroxilo, halo, alquilo C_1 - C_4 , trihalometilo, alcoxi C_1 - C_4 , trihalometoxi, alquiltio C_1 - C_4 , alquilsulfinilo C_1 - C_4 , alquilsulfonilo C_1 - C_4 , hidroxil alquilo C_1 - C_4 , $-CO_2H$, $-CN$, $-CONH(\text{alquilo } C_1-C_4)$, $-NH_2$, alquilamino C_1 - C_4 , dialquilamino C_1 - C_4 , $-NHSO_2(\text{alquilo } C_1-C_4)$, $-CO(\text{alquilo } C_1-C_4)$ y $-NO_2$; e isómeros ópticos y geométricos de los mismos; y sales de adición de ácidos no tóxicas farmacéuticamente aceptables, N-óxidos, ésteres, sales amónicas cuaternarias y profármacos de los mismos.

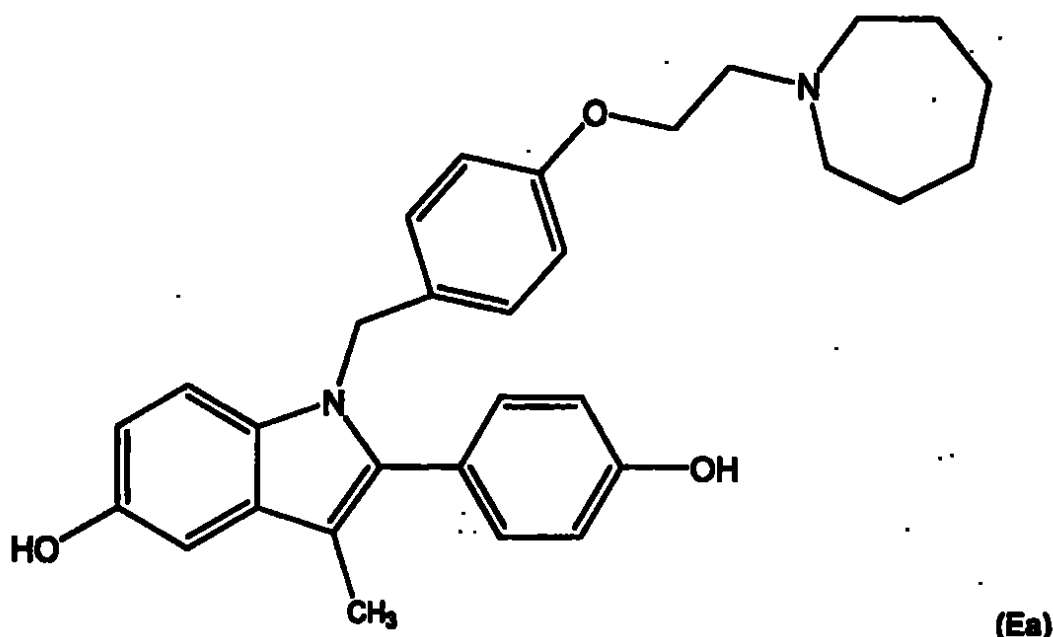
Los anillos formados por una concatenación de R_{7B} y R_{8B} , mencionados anteriormente, pueden incluir, pero sin limitación, anillos aziridina, azetidina, pirrolidina, piperidina, hexametilenamina o heptametilenamina.

Son compuestos preferidos de las fórmulas estructurales (E) y (F) anteriores, aquéllos donde R_{1B} es OH; R_{2B} - R_{6B} son como se han definido anteriormente; X_A se selecciona entre el grupo de Cl, NO_2 , CN, CF_3 o CH_3 ; Y_A es el resto



y R_{7B} y R_{8B} están concatenados conjuntamente como $-(CH_2)_t-$, donde t es un número entero de 4 a 6, para formar un anillo opcionalmente sustituido con hasta tres sustituyentes seleccionados entre el grupo de hidrógeno, hidroxilo, halo, alquilo C_1-C_4 , trihalometilo, alcoxi C_1-C_4 , trihalometoxi, alquiltio C_1-C_4 , alquilsulfinilo C_1-C_4 , alquilsulfonilo C_1-C_4 , hidroxil alquilo C_1-C_4 , $-CO_2H$, $-CN$, $-CONH$ -alquilo C_1-C_4 , $-NH_2$, alquilamino C_1-C_4 , dialquilamino C_1-C_4 , $-NHSO_2$ -alquilo C_1-C_4 , $-NHCO$ -alquilo C_1-C_4 y $-NO_2$; e isómeros ópticos y geométricos de los mismos; y sales de adición de ácidos no tóxicas farmacéuticamente aceptables, N -óxidos, ésteres, sales amónicas cuaternarias y profármacos de los mismos.

Otro compuesto preferido es TSE-424 como se describe mediante la fórmula designada en este documento como fórmula (Ea), que se proporciona a continuación:



Otro agonista/antagonista de estrógenos que puede usarse en el aspecto de combinación de la presente invención es arzoxifeno, que se describe en la Patente de Estados Unidos N° 5.723.474.

La presente invención también se refiere a composiciones farmacéuticas y a procedimientos para tratar enfermedades óseas metabólicas, osteoporosis senil, osteoporosis postmenopáusica, osteoporosis inducida por esteroides, osteoporosis de remodelación ósea baja, osteomalacia, osteodistrofia renal, psoriasis, esclerosis múltiple, diabetes mellitus, rechazo injerto contra huésped, rechazo del trasplante, artritis reumatoide, asma, fracturas de hueso, injertos de hueso, acné, alopecia, piel deshidratada, firmeza insuficiente de la piel, secreción insuficiente de sebo, arrugas, hipertensión, leucemia, cáncer de colon, cáncer de mama, cáncer de próstata, obesidad, osteopenia, osteoporosis masculina, hipogonadismo, andropausia, fragilidad, daño muscular, sarcopenia, osteosarcoma, tetania hipocalcémica, hipoparatiroidismo, raquitismo, deficiencia de vitamina D, anorexia, baja masa ósea a causa de un comportamiento atlético

agresivo y para aumentar el pico de masa ósea en la adolescencia y prevenir una segunda fractura de cadera usando una combinación de un derivado de 2-alquiliden-19-nor-vitamina D y un antiestrógeno puro. Los ejemplos de antiestrógenos puros incluyen clomifeno y trioxifeno.

La presente invención también se refiere a composiciones farmacéuticas para el tratamiento de enfermedades óseas metabólicas, osteoporosis senil, osteoporosis postmenopáusica, osteoporosis inducida por esteroides, osteoporosis de remodelación ósea baja, osteomalacia, osteodistrofia renal, psoriasis, esclerosis múltiple, diabetes mellitus, rechazo injerto contra huésped, rechazo del trasplante, artritis reumatoide, asma, fracturas de hueso, injertos de hueso, acné, alopecia, piel deshidratada, firmeza insuficiente de la piel, secreción insuficiente de sebo, arrugas, hipertensión, leucemia, cáncer de colon, cáncer de mama, cáncer de próstata, obesidad, osteopenia, osteoporosis masculina, hipogonadismo, andropausia, fragilidad, daño muscular, sarcopenia, osteosarcoma, tetania hipocalcémica, hipoparatiroidismo, raquitismo, deficiencia de vitamina D, anorexia, baja masa ósea a causa de un comportamiento atlético agresivo y para aumentar el pico de masa ósea en la adolescencia y prevenir una segunda fractura de cadera que comprende administrar a un paciente en necesidad del mismo una combinación de un derivado de 2-alquiliden-19-nor-vitamina D, tal como un compuesto de fórmula I y un agonista/antagonista de estrógenos o una sal o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo, disolvente, diluyente y similares.

Se observa que cuando en este documento se analizan compuestos, se contempla que los compuestos pueden administrarse a un paciente en forma de sal, profármaco o una sal de un profármaco farmacéuticamente aceptables.

Se pretende que todas estas variaciones estén incluidas en la invención.

La expresión "paciente en necesidad del mismo" significa seres humanos y otros animales que tienen o están en riesgo de padecer enfermedades óseas metabólicas, osteoporosis senil, osteoporosis postmenopáusica, osteoporosis inducida por esteroides, osteoporosis de remodelación ósea baja, osteomalacia, osteodistrofia renal, psoriasis, esclerosis múltiple, diabetes mellitus, rechazo injerto contra huésped, rechazo del trasplante, artritis reumatoide, asma, fracturas de hueso, injertos de hueso, acné, alopecia, piel deshidratada, firmeza insuficiente de la piel, secreción insuficiente de sebo, arrugas, hipertensión, leucemia, cáncer de colon, cáncer de mama, cáncer de próstata, obesidad, osteopenia, osteoporosis masculina, hipogonadismo, andropausia, fragilidad, daño muscular, sarcopenia, osteosarcoma, tetania hipocalcémica, hipoparatiroidismo, raquitismo, deficiencia de vitamina D, anorexia y baja masa ósea a causa de un comportamiento atlético agresivo y para aumentar el pico de masa ósea en la adolescencia y prevenir una segunda fractura de cadera.

El término "tratar" o "tratamiento" como se usa en este documento incluye tratamiento preventivo (por ejemplo, profiláctico), paliativo y curativo.

Por "farmacéuticamente aceptable" se entiende que el vehículo, diluyente, excipientes y/o sales o profármacos deben ser compatibles con los demás ingredientes de la formulación y no ser perjudiciales para el paciente.

Un "agonista/antagonista de estrógenos" es un compuesto que afecta a algunos de los receptores a los que también afectan los estrógenos, pero puede no afectar a todos, y, en algunos casos, antagoniza o bloquea estrógenos. También se conoce como un "modulador selectivo del receptor de estrógenos"

(SERM). Los agonistas/antagonistas de estrógenos también pueden denominarse antiestrógenos aunque tienen alguna actividad estrogénica en algunos tejidos diana. Por lo tanto, los agonistas/antagonistas de estrógenos no son lo que normalmente se denomina "antiestrógenos puros". Los antiestrógenos que también pueden actuar como agonistas se denominan antiestrógenos de tipo I. Los antiestrógenos de tipo I activan el receptor de estrógenos para unirse bien en el núcleo durante un período de tiempo prolongado pero con deterioro de la reposición del receptor. (Clark, y col., Steroids, 1973;22:707, Capony y col., Mol Cell Endocrinol, 1975;3:233).

El término "profármaco" significa un compuesto que se transforma *in vivo* para producir un compuesto de la presente invención. La transformación puede producirse mediante diversos mecanismos, tales como mediante hidrólisis en la sangre. T.Higuchi y W. Stella proporcionan un análisis sobre el uso de profármacos en "Pro-Drugs as Novel Delivery Systems," Vol. 14 del A.C.S. Symposium Series, y en Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987.

Por ejemplo, cuando un compuesto de la presente invención contiene un grupo funcional ácido carboxílico, un profármaco puede comprender un éster formado por la sustitución del átomo de hidrógeno del grupo ácido con un grupo tal como alquilo (C₁-C₈), alcanoiloximetilo (C₂-C₁₂), 1-(alcanoiloxi)etilo que tiene de 4 a 9 átomos de carbono, 1-metil-1-(alcanoiloxi)-etilo que tiene de 5 a 10 átomos de carbono, alcoxicarboniloximetilo que tiene de 3 a 6 átomos de carbono, 1-(alcoxicarboniloxi)etilo que tiene de 4 a 7 átomos de carbono, 1-metil-1-(alcoxicarboniloxi)etilo con 5 a 8 átomos de carbono, N-(alcoxicarbonil)aminometilo que tiene de 3 a 9 átomos de carbono, 1-(N-

(alcoxicarbonil)amino)etilo que tiene de 4 a 10 átomos de carbono, 3-ftalidilo, 4-crotonolactonilo, gamma-butirolacton-4-ilo, di-*N,N*-alquilomino(C_1-C_2)alquilo(C_2-C_3) (tal como β -dimetilaminoetilo), carbamoil-alquilo (C_1-C_2), *N,N*-di-alquilcarbamoil(C_1-C_2)-alquilo (C_1-C_2) y piperidino-, pirrolidino- o morfolino-alquilo (C_2-C_3).

Asimismo, cuando un compuesto de la presente invención comprende un grupo funcional alcohol, puede formarse un profármaco mediante la sustitución del átomo hidrógeno del grupo alcohol con un grupo tal como alcanoiloximetilo (C_1-C_6), 1-(alcanoiloxi(C_1-C_6))etilo, 1-metil-1-(alcanoiloxi(C_1-C_6))etilo, alcoxicarboniloximetilo (C_1-C_6), *N*-alcoxicarbonilaminometilo(C_1-C_6), succinollo, alcanollo (C_1-C_6), α -amino-alcanollo (C_1-C_4), arilacilo y α -aminoacilo o α -aminoacil- α -aminoacilo donde cada grupo α -aminoacilo se selecciona independientemente entre los L-aminoácidos naturales, $P(O)(OH)_2$, $-P(O)(O-$ alquilo(C_1-C_6)) $_2$ o glicosilo (el radical resultante de la retirada de un grupo hidroxilo de la forma hemiacetal de un carbohidrato).

Cuando un compuesto de la presente invención comprende un grupo funcional amina, puede formarse un profármaco por reemplazo de un átomo de hidrógeno en el grupo amina con un grupo tal como R^x -carbonilo, R^xO -carbonilo, NR^xR^x -carbonilo donde cada R^x y R^x es independientemente alquilo (C_1-C_{10}), cicloalquilo (C_3-C_7), bencilo, o R^x -carbonilo es un α -aminoacilo natural o un α -aminoacilo natural α -aminoacilo natural, $-C(OH)C(O)OY^x$ donde Y^x es H, alquilo (C_1-C_6) o bencilo), $-C(OY^{x0})Y^{x1}$ donde Y^{x0} es alquilo (C_1-C_4) e Y^{x1} es alquilo (C_1-C_6), carboxi-alquilo (C_1-C_6), amino-alquilo (C_1-C_4) o mono-*N*- o di-*N,N*-alquil (C_1-C_6) aminoalquilo, $-C(Y^{x2})Y^{x3}$ donde Y^{x2} es H o metilo e Y^{x3} es mono-*N*- o di-*N,N*-alquilamino (C_1-C_6), morfolino, piperidin-1-ilo o pirrolidin-1-ilo.

La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a sales aniónicas no tóxicas que contienen aniones tales como (pero sin limitación) cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, bisulfato, fosfato, acetato, maleato, fumarato, oxalato, lactato, tartrato, citrato, gluconato, metanosulfonato y 4-toluenosulfonato. La expresión también se refiere a sales catiónicas no tóxicas tales como (pero sin limitación) sodio, potasio, calcio, magnesio, amonio o benzatina protonada (*N,N*-dibenciletilendiamina), colina, etanolamina, dietanolamina, etilendiamina, meglamina (*N*-metilglucamina), benetamina (*N*-bencilfenetilamina), piperazina o trometamina (2-amino-2-hidroximetil-1,3-propanodiol).

Se reconocerá que los compuestos de esta invención pueden existir en forma radiomarcada, es decir, dichos compuestos pueden contener uno o más átomos que contienen una masa atómica o número másico distinto de la masa atómica o número másico encontrado habitualmente en la naturaleza. Los radioisótopos de hidrógeno, carbono, fósforo, flúor y cloro incluyen ^3H , ^{14}C , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F y ^{36}Cl , respectivamente. Los compuestos de esta invención que contienen esos radioisótopos y/o otros radioisótopos de otros átomos están dentro del alcance de esta invención. Se prefieren particularmente radioisótopos de tritio, es decir, ^3H , y carbono-14, es decir, ^{14}C , por su fácil preparación y detectabilidad. Los compuestos radiomarcados de esta invención pueden prepararse generalmente por procedimientos bien conocidos para los especialistas en la técnica. Convenientemente, tales compuestos radiomarcados pueden prepararse realizando los procedimientos descritos en este documento a excepción de sustituir un reactivo no radiomarcado por un reactivo radiomarcado fácilmente disponible.

Los especialistas habituales en la técnica apreciarán que algunos de los compuestos de esta invención tienen al menos un átomo de carbono asimétrico y por lo tanto son enantiómeros y diastereómeros. Las mezclas diastereoméricas pueden separarse en sus diastereómeros individuales en función de sus diferencias fisicoquímicas mediante procedimientos conocidos *per se* como, por ejemplo, cromatografía y/o cristalización fraccionada. Los enantiómeros pueden separarse convirtiendo la mezcla enantiomérica en una mezcla diastereomérica por reacción con un compuesto ópticamente activo apropiado (por ejemplo, alcohol), separando los diastereómeros y convirtiendo (por ejemplo, hidrolizando, incluyendo procedimientos de hidrólisis química y procedimientos de hidrólisis con lipasa microbiana, por ejemplo hidrólisis catalizada por enzimas) los diastereómeros individuales en los correspondientes enantiómeros puros. Todos estos isómeros, incluyendo diastereómeros, enantiómeros y mezclas de los mismos, se consideran parte de esta invención. Además, algunos de los compuestos de esta invención son atropoisómeros (por ejemplo, bifenilos sustituidos) y se consideran parte de esta invención.

Además, cuando los compuestos de esta invención, incluyendo los compuestos de Fórmula I o el agonista/antagonista de estrógenos, forman hidratos o solvatos, estos también están dentro del alcance de la invención.

La administración de compuestos de esta invención puede realizarse por cualquier procedimiento que suministre un compuesto de esta invención sistémica y/o localmente. Estos procedimientos incluyen vía oral, parenteral e intraduodenal, etc. Generalmente, los compuestos de esta invención se administran por vía oral, pero puede utilizarse la administración parenteral (por

ejemplo, intravenosa, intramuscular, transdérmica, subcutánea, rectal o intramedular), por ejemplo, cuando la administración oral es inapropiada para la diana o cuando el paciente es incapaz de ingerir el fármaco.

Los compuestos de esta invención también pueden aplicarse localmente en un sitio o en un paciente en un vehículo o diluyente adecuado.

2MD y otros derivados de 2-alkiliden-19-nor-vitamina D de la presente invención pueden administrarse a un paciente humano en el intervalo de aproximadamente 0,01 $\mu\text{g}/\text{día}$ a aproximadamente 10 $\mu\text{g}/\text{día}$. Un intervalo de dosificación preferido es de aproximadamente 0,05 $\mu\text{g}/\text{día}$ a aproximadamente 1 $\mu\text{g}/\text{día}$ y un intervalo de dosificación más preferido es de aproximadamente 0,1 $\mu\text{g}/\text{día}$ a aproximadamente 0,4 $\mu\text{g}/\text{día}$.

En general, una dosificación eficaz para los agonistas/antagonistas de estrógenos de esta invención está en el intervalo de 0,01 a 200 mg/kg/día, preferiblemente de 0,5 a 100 mg/kg/día.

En particular, una dosificación eficaz para el raloxifeno está en el intervalo de 0,1 a 100 mg/kg/día, preferiblemente de 0,1 a 10 mg/kg/día.

En particular, una dosificación eficaz para el tamoxifen está en el intervalo de 0,1 a 100 mg/kg/día, preferiblemente de 0,1 a 5 mg/kg/día.

En particular, una dosificación eficaz para 2-(4-metoxi-fenil)-3-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenoxi]-benzo[b]tiofen-6-ol es de 0,001 a 1 mg/kg/día.

En particular, una dosificación eficaz para

cis-6-(4-fluoro-fenil)-5-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-ol;

(-)-*cis*-6-fenil-5-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-ol;

cis-6-fenil-5-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-ol;

cis-1-[6'-pirrolidinoetoxi-3'-piridil]-2-fenil-6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno;

1-(4'-pirrolidinoetoxifenil)-2-(4''-fluorofenil)-6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;

cis-6-(4-hidroxifenil)-5-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-ol; o

1-(4'-pirrolidinoetoxifenil)-2-fenil-6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina está en el intervalo de 0,0001 a 100 mg/kg/día, preferiblemente de 0,001 a 10 mg/kg/día.

La cantidad y período de administración dependerá, por supuesto, del sujeto a tratar, de la gravedad de la aflicción, de la forma de administración y del juicio del médico encargado. De esta forma, debido a la variabilidad entre pacientes, las dosificaciones que se dan en este documento son de referencia y el médico puede ajustar las dosis del fármaco para conseguir el tratamiento que el médico considera apropiado para el paciente. Teniendo en cuenta el grado de tratamiento deseado, el médico debe sopesar diversos factores tales como la edad del paciente, la presencia de enfermedades preexistentes así como la presencia de otras enfermedades. La dosis puede suministrarse una vez al día o más de una vez al día y puede administrarse en una formulación de liberación sostenida o de liberación controlada. También es posible administrar los compuestos usando una combinación de una formulación de liberación inmediata, y de liberación controlada y/o de liberación sostenida.

La administración de 2MD u otro derivado de 2-alkiliden-19-nor-

vitamina D y un agonista/antagonista de estrógenos o la combinación de los mismos se puede realizar de acuerdo con cualquier programa de dosificación continuo o intermitente. Las dosificaciones una vez al día, varias veces al día, una vez a la semana, varias veces a la semana, una vez cada dos semanas, varias veces cada dos semanas, una vez al mes, varias veces al mes, una vez cada dos meses, una vez cada tres meses, una vez cada seis meses y una vez al año son ejemplos no limitantes de programas de dosificación para 2MD u otro derivado de 2-alkiliden-19-nor-vitamina D y un agonista/antagonista de estrógenos o combinación de los mismos.

Los compuestos de la presente invención se administran generalmente en forma de una composición farmacéutica que comprende al menos uno de los compuestos de la invención junto con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable. De esta forma, los compuestos de esta invención pueden administrarse en cualquier forma de dosificación oral, parenteral, rectal o transdérmica.

Para la administración oral, una composición farmacéutica puede tomar forma de soluciones, suspensiones, comprimidos, píldoras, cápsulas, polvos y similares. Los comprimidos que contienen diversos excipientes tales como citrato sódico, carbonato cálcico y fosfato cálcico se emplean junto con diversos disgregantes tales como almidón y preferiblemente almidón de patata o tapioca y ciertos silicatos complejos, junto con aglutinantes tales como polivinilpirrolidona, sacarosa, gelatina y goma arábiga. Además, los agentes de lubricación tales como estearato de magnesio, lauril sulfato sódico y talco suelen ser muy útiles para propósitos de formación de comprimidos. Las composiciones sólidas de un tipo similar también se emplean como cargas en

cápsulas de gelatina rellenas duras y blandas; a este respecto los materiales preferidos también incluyen lactosa o azúcar de la leche así como polietilenglicoles de alto peso molecular. Cuando se desean suspensiones y/o elixires acuosos para administración oral, los compuestos de esta invención pueden combinarse con diversos agentes edulcorantes, aromatizantes, colorantes, emulsionantes y/o de suspensión, así como diluyentes tales como agua, etanol, propilenglicol, glicerina y diversas combinaciones similares de los mismos. Un ejemplo de una formulación aceptable para 2MD u otros derivados de 2-alkiliden-19-nor-vitamina D es un cápsula de gelatina blanda que contiene aceite niobe donde se ha disuelto 2MD u otro derivado de 2-alkiliden-19-nor-vitamina D. Otras formulaciones adecuadas serán evidentes para los especialistas en la técnica.

Para los propósitos de administración parenteral, pueden emplearse soluciones en aceite de sésamo o de cacahuete o en propilenglicol acuoso, así como soluciones acuosas estériles de las correspondientes sales solubles en agua. Tales soluciones acuosas pueden tamponarse adecuadamente, si es necesario, y el diluyente líquido puede primero volverse isotónico con suficiente solución salina o glucosa. Estas soluciones acuosas son especialmente adecuadas para propósitos de inyección intravenosa, intramuscular, subcutánea e intraperitoneal. A este respecto, los medios acuosos estériles empleados se obtienen todos fácilmente por técnicas convencionales bien conocidas para los especialistas en la técnica.

Para los propósitos de administración transdérmica (por ejemplo, tópica), se preparan soluciones diluidas estériles acuosas o parcialmente acuosas (normalmente en una concentración de aproximadamente el 0,1% al 5%),

7A
OK

similares por lo demás a las soluciones parenterales anteriores.

Los procedimientos para preparar diversas composiciones farmacéuticas con una cierta cantidad de ingrediente activo son conocidos o serán evidentes a la luz de esta descripción para los especialistas en la técnica. Para ejemplos de procedimientos para preparar composiciones farmacéuticas, véase Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton Pa., 19ª Edición (1995).

Otro aspecto de la presente invención es un kit que comprende:

- a. una cantidad de derivado de 2-alquiliden-19-nor-vitamina D tal como un compuesto de Fórmula I, y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable en una primera forma de dosificación unitaria;
- b. una cantidad de un agonista/antagonista de estrógenos o una sal o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable en una segunda forma de dosificación unitaria; y
- c. un recipiente.

El kit comprende dos composiciones farmacéuticas diferentes: un derivado de 2-alquiliden-19-nor-vitamina D, tal como un compuesto de Fórmula I y un segundo compuesto como se ha descrito anteriormente. El kit comprende recipientes para contener las diferentes composiciones tales como un frasco dividido o un envase laminado dividido, sin embargo, las diferentes composiciones también pueden estar contenidas en un único recipiente no dividido. Típicamente, el kit comprende instrucciones para la administración de los distintos componentes. La forma del kit es particularmente ventajosa cuando los distintos componentes se administran preferiblemente en diferentes

formas de dosificación (por ejemplo, oral y parenteral), se administran en diferentes intervalos de dosificación o cuando el médico encargado desea la valoración de los componentes individuales de la combinación.

Un ejemplo de tal kit es el denominado envase blister. Los blisters son bien conocidos en la industria de los envasados y se usan mucho para envasar formas de dosificación unitarias farmacéuticas (comprimidos, cápsulas y similares). Los blisters generalmente constan de una lámina de material relativamente rígido recubierta con una lámina de un material de plástico preferiblemente transparente. Durante el proceso de envasado se forman cavidades en la lámina de plástico. Las cavidades tienen el tamaño y la forma de los comprimidos o cápsulas a envasar. Después, los comprimidos o cápsulas se introducen en las cavidades y la lámina de material relativamente rígido se cierra herméticamente contra la lámina de plástico por la cara de la lámina opuesta a la dirección en la que se formaron las cavidades. Como resultado, los comprimidos o cápsulas están cerrados herméticamente en las cavidades entre la lámina de plástico y la otra lámina. Preferiblemente, la resistencia de la lámina es tal que los comprimidos o cápsulas pueden retirarse del blister aplicando manualmente una presión en las cavidades, por lo que se crea una abertura en la lámina en el lugar de la cavidad. Entonces, el comprimido o cápsula puede retirarse mediante dicha abertura.

Puede ser deseable proporcionar un sistema recordatorio en el kit, por ejemplo, en forma de números próximos a los comprimidos o cápsulas que corresponden con los días del régimen en los que la forma de dosificación especificada de esta forma debe ingerirse. Otro ejemplo de tal sistema recordatorio es un calendario impreso en la tarjeta, por ejemplo como se indica

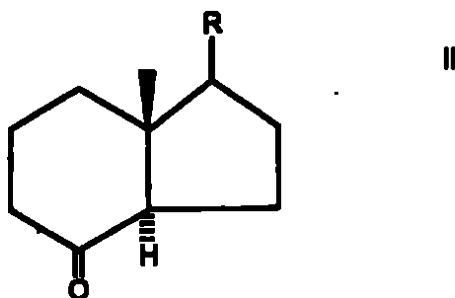
a continuación: "Primera Semana, lunes, martes, ... etc ... Segunda Semana, lunes, martes ... " etc. Otras variaciones de sistemas recordatorios serán fácilmente evidentes. Una "dosis diaria" puede ser un único comprimido o cápsula o varios comprimidos o cápsulas que deben tomarse en un día dado. Además, una dosis diaria de un compuesto de Fórmula I, un profármaco del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o de dicho profármaco puede consistir en un comprimido o cápsula mientras que una dosis diaria del segundo compuesto puede consistir en varios comprimidos o cápsulas y viceversa. El sistema recordatorio debe reflejar esto.

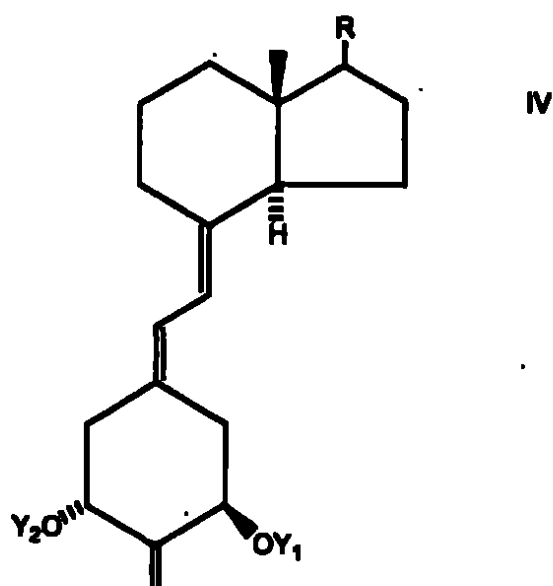
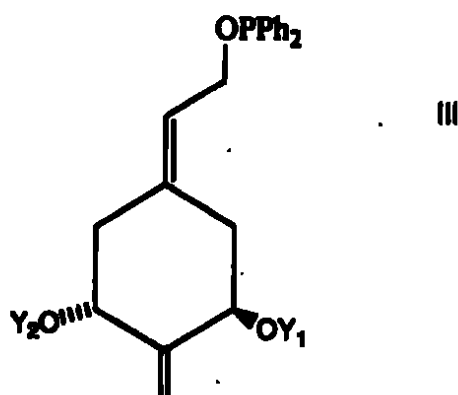
En otra realización específica de la invención, se proporciona un dispensador diseñado para dispensar las dosis diarias de una en una en el orden de su uso adecuado. Preferiblemente, el dispensador está equipado con un sistema recordatorio, de forma que facilite adicionalmente la conformidad con el régimen. Un ejemplo de tal sistema recordatorio es un contador mecánico que indica el número de dosis diarias que se han dispensado. Otro ejemplo de tal sistema recordatorio es un sistema de memoria con microchip que funciona con pilas acoplado a una pantalla de cristal líquido, o señal de aviso audible, que, por ejemplo, lee la fecha en que se tomó la última dosis diaria y/o recuerda cuando se debe tomar la siguiente dosis.

El derivado de 2-alkiliden-19-nor-vitamina D y un agonista/antagonista de estrógenos o una sal o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo pueden administrarse en la misma forma de dosificación o en formas de dosificación diferentes al mismo tiempo o en momentos distintos. Se contemplan todas las variaciones de procedimientos de administración. Un procedimiento de administración preferido es administrar la combinación en la

misma forma de dosificación al mismo tiempo. Otro procedimiento de administración preferido es administrar el derivado de 2-alkiliden-19-nor-vitamina D en una forma de dosificación y un agonista/antagonista de estrógenos o una sal o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo en otra, tomando ambas al mismo tiempo.

La preparación de compuestos 1α -hidroxi-2-alkil-19-nor-vitamina D, particularmente compuestos 1α -hidroxi-2-metil-19-nor-vitamina D, que tengan la estructura básica I puede realizarse por un procedimiento común general, es decir, la condensación de una cetona bicíclica de tipo Windaus-Grundmann II con el óxido alílico de fosfina III para dar los correspondientes análogos de 2-metilen-19-nor-vitamina D IV seguido de la desprotección en C-1 y C-3 en los últimos compuestos:





En las estructuras II, III y IV, los grupos Y_1 e Y_2 y R representan grupos definidos anteriormente; Y_1 e Y_2 son preferiblemente grupos protectores de hidroxilo, entendiéndose también que cualquier funcionalidad en R que pueda ser sensible o que pueda interferir con la reacción de condensación, debe protegerse de forma adecuada tal y como se conoce en la técnica. El procedimiento mostrado anteriormente representa una aplicación del concepto de síntesis convergente, que se ha aplicado eficazmente para la preparación de compuestos de vitamina D [por ejemplo, Lythgoe y col., J. Chem. Soc.

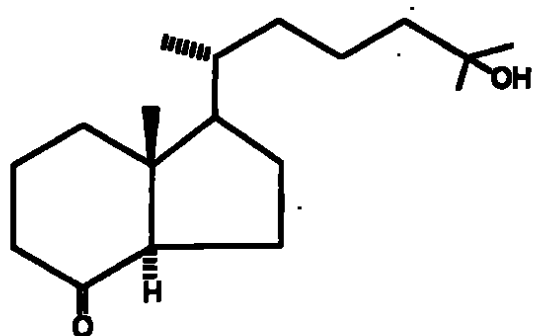
190
a9

Perkin Trans. 1, 590 (1978); Lythgoe, Chem. Soc. Rev. 9, 449 (1983); Toh y col., J. Org. Chem., 48, 1414 (1983); Baggiolini y col., J. Org. Chem. 51, 3098 (1986); Sardina y col., J. Org. Chem., 51, 1264 (1986); J. Org. Chem., 51, 1269 (1986); DeLuca y col., Patente de Estados Unidos N° 5.086.191; DeLuca y col., Patente de Estados Unidos N° 5.536.713].

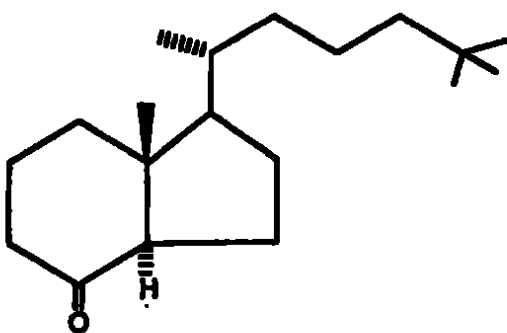
Se conocen hidrindanonas de la estructura general II, o pueden prepararse por procedimientos conocidos. Son ejemplos específicos importantes de tales cetonas bicíclicas conocidas las estructuras con las cadenas laterales (a), (b), (c) y (d) descritas anteriormente, es decir, cetona de Grundmann 25-hidroxi (f) [Baggiolini y col., J. Org. Chem. 51, 3098 (1986)]; cetona de Grundmann (g) [Inhoffen y col., Chem. Ber. 90, 664 (1957)]; cetona de Windaus 25-hidroxi (h) [Baggiolini y col., J. Org. Chem., 51, 3098 (1986)] y cetona de Windaus (i) [Windaus y col., Ann., 524, 297 (1936)]:

14100

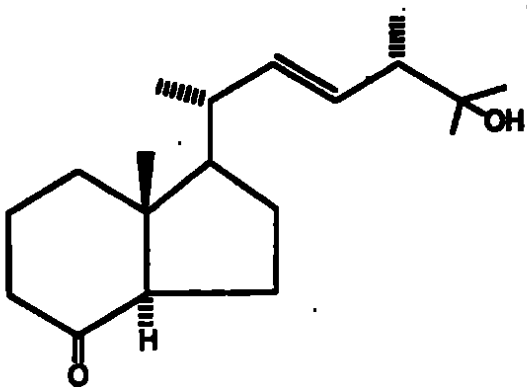
50



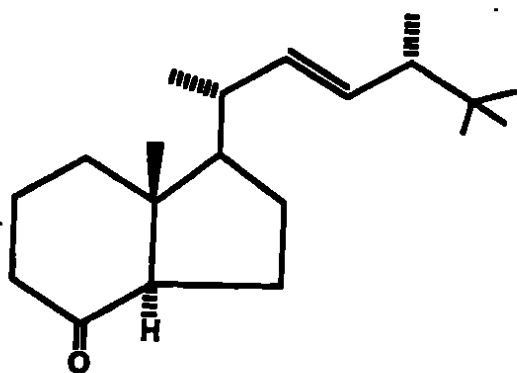
(f)



(g)



(h)



(i)

Para la preparación de los óxidos de fosfina requeridos de estructura general III, se ha desarrollado una nueva vía sintética partiendo del derivado de quinicato de metilo 1, obtenido fácilmente a partir del ácido (1*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-(-)-quínico comercial como describe por Perlman y col., Tetrahedron Lett., 32, 7663 (1991) y DeLuca y col., Patente de Estados Unidos N° 5.086.191. El procedimiento total de transformación del éster metílico de partida 1 en los sintones de anillo A deseados se resume en el Esquema 1. De esta forma, el grupo 4-hidroxilo secundario de 1 se oxidó con RuO₄ (un procedimiento catalítico con RuCl₃ y NaIO₄ como co-oxidante). Fue necesario usar tal oxidante fuerte para un procedimiento de oxidación eficaz de este hidroxilo muy impedido. Sin embargo, también pueden aplicarse otros oxidantes más habituales (por ejemplo, dicromato de piridinio), aunque las reacciones normalmente requieren mucho más tiempo para su finalización. La segunda etapa de la síntesis comprende la reacción Wittig del compuesto 4-ceto 2 impedido estéricamente con el iluro preparado a partir de bromuro de metiltrifenilfosfonio y *n*-butillitio. Pueden usarse también otras bases para la generación del metilénfosforano reactivo, como *t*-BuOK, NaNH₂, NaH, K/HMPT, NaN(TMS)₂, etc. Para la preparación del compuesto 4-metileno 3, pueden usarse algunas modificaciones descritas del procedimiento de Wittig, por ejemplo, la reacción del compuesto 2 con metilentrifenilfosforano activado [Corey y col., Tetrahedron Lett. 26, 555 (1985)]. Como alternativa, pueden aplicarse otros procedimientos usados ampliamente para la metilénación de cetonas no reactivas, por ejemplo, la reacción Wittig-Homer con el PO-iluro obtenido a partir del óxido de metíldifenilfosfina después de la desprotonación con *n*-butillitio [Schosse y col., Chimia 30, 197 (1976)] o reacción de la cetona

10/2/01

con metilsulfinato sódico [Corey y col., J. Org. Chem. 28, 1128 (1963)] y metilsulfinato potásico [Greene y col., Tetrahedron Lett. 3755 (1976)]. La reducción del éster 3 con hidruro de litio y aluminio u otro agente reductor adecuado (por ejemplo, DIBALH) proporcionó el diol 4 que se oxidó posteriormente mediante peryodato sódico para dar el derivado de ciclohexanona 5. La siguiente etapa del procedimiento comprende la reacción Peterson de la cetona 5 con (trimetilsilil) acetato de metilo. El éster alílico resultante 6 se trató con hidruro de diisobutilaluminio y el alcohol alílico formado 7 se transformó a su vez en el óxido de fosfina del anillo A deseado 8. La conversión del compuesto 7 al 8 implicó 3 etapas, concretamente, tosilación in situ con *n*-butillitio y cloruro de *p*-toluenosulfonilo, seguido de reacción con sal difenilfosfina de litio y oxidación con peróxido de hidrógeno.

Pueden sintetizarse varios compuestos de 2-metilen-19-nor-vitamina D de la estructura general IV usando el sintón 8 del anillo A y la cetona Windaus-Grundmann apropiada II que tiene la estructura de cadena lateral deseada. De esta forma, por ejemplo, el acoplamiento Wittig-Homer del carbanión de litio fosfinoxi generado a partir del compuesto 8 y *n*-butillitio con la cetona Grundmann 25-hidroxi protegida 9 preparada de acuerdo con el procedimiento publicado [Sicinski y col., J. Med. Chem. 37, 3730 (1994)] dio el compuesto de vitamina protegida esperado 10. Esto, después de la desprotección con la resina de intercambio catiónico AG 50W-X4 produjo 1 α ,25-dihidroxi-2-metilen-19-nor-vitamina D₃ (11).

La epimerización de C-20 se realizó mediante el acoplamiento análogo del óxido de fosfina 8 con la cetona de Grundmann (20S)-25-hidroxi protegida 13 (ESQUEMA II) y proporcionó 19-nor-vitamina 14 que, después de

la hidrólisis de los grupos de protección de hidroxilo, dio (20S)-1 α ,25-dihidroxi-2-metilen-19-nor-vitamina D₃ (15). Como se ha indicado anteriormente, pueden sintetizarse otros análogos de 2-metilen-19-nor-vitamina D mediante el procedimiento descrito en este documento. Por ejemplo, 1 α -hidroxido-2-metilen-19-nor-vitamina D₃ puede obtenerse proporcionando la cetona de Grundmann (g).

Todos los documentos citados en esta solicitud, incluyendo patentes y solicitudes de patentes, se incorporan en este documento como referencia. Los ejemplos presentados a continuación pretenden ilustrar las realizaciones particulares de la invención y no pretender limitar de forma alguna la invención, incluyendo las reivindicaciones.

Ejemplos

En esta solicitud se usan las siguientes abreviaturas.

RMN	resonancia magnética nuclear
pf	punto de fusión
H	hidrógeno
h	hora(s)
min	minutos
<i>t</i> -Bu	<i>terc</i> -butilo
THF	tetrahidrofurano
<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -butillitio
EM	espectro de masas
HPLC	cromatografía líquida de alta presión
SEM	medida del error típico
Ph	fenilo

12/5
10A

Me	metilo
Et	etilo
DIBALH	hidruro de diisobutilaluminio
LDA	diisopropilamuro de litio

La preparación de compuestos de Fórmula I se mostró en la Patente de Estados Unidos N° 5.843.928 como se indica a continuación:

En estos ejemplos, los productos específicos identificados con numeración arábica (por ejemplo, 1, 2, 3 etc.) se refieren a las estructuras específicas identificadas de esta forma en la descripción precedente y en el Esquema I y Esquema II.

EJEMPLO 1

Preparación de 1 α ,25-dihidroxi-2-metilen-19-nor-vitamina D₃ (11)

Con referencia primero al Esquema I, el derivado de quinicato de metilo de partida 1 se obtuvo del ácido (-)-quínico comercial como se ha descrito previamente [Perlman y col., Tetrahedron Lett. 32, 7663 (1991) y DeLuca y col., Patente de Estados Unidos N° 5.086.191]. 1: pf 82°-82,5°C (con hexano), ¹H RMN (CDCl₃) δ 0,098, 0,110, 0,142 y 0,159 (3H cada uno, s cada uno, 4xSiCH₃), 0,896 y 0,911 (9H y 9H, s cada uno, 2xSi-t-Bu), 1,820 (1H, dd, J = 13,1, 10,3 Hz), 2,02 (1H, ddd, J = 14,3, 4,3, 2,4 Hz), 2,09 (1H, dd, J = 14,3, 2,8, Hz), 2,19 (1H, ddd, J = 13,1, 4,4, 2,4 Hz), 2,31 (1H, d, J = 2,8 Hz, OH), 3,42 (1H, m; después de D₂O dd, J = 8,6, 2,6 Hz), 3,77 (3H, s), 4,12 (1H, m), 4,37 (1H, m), 4,53 (1H, s a, OH).

(a) oxidación del grupo 4-hidroxi en derivado de quinicato de metilo 1

Éster Metílico de ácido (3*R*,5*R*)-3,5-Bis[(*terc*-butildimetilsilil)oxi]-1-hidroxi-4-oxociclohexanocarboxílico (2). A una mezcla agitada de cloruro de

rutenio (III) hidrato (434 mg, 2,1 mmol) y peryodato sódico (10,8 g, 50,6 mmol) en agua (42 ml) se le añadió una solución de quinicato de metilo 1 (6,09 g, 14 mmol) en $\text{CCl}_4/\text{CH}_3\text{CN}$ (1:1, 64 ml). Se continuó agitando vigorosamente durante 8 horas. Se añadieron unas gotas de 2-propanol, la mezcla se vertió en agua y se extrajo con cloroformo. Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con agua, se secaron (MgSO_4) y se evaporaron dando un residuo oleoso oscuro (aprox. 5 g) que se purificó por cromatografía ultrarrápida. La elución con hexano/acetato de etilo (8:2) dio la 4-cetona oleosa pura 2 (3,4 g, 56%): ^1H RMN (CDCl_3) δ 0,054, 0,091, 0,127 y 0,132 (3H cada uno, s cada uno, $4\times\text{SiCH}_3$), 0,908 y 0,913 (9H y 9H, s cada uno, $2\times\text{Si-}t\text{-Bu}$), 2,22 (1H, dd, $J = 13,2, 11,7$ Hz), 2,28 (1H, ~dt, $J = 14,9, 3,6$ Hz), 2,37 (1H, dd, $J = 14,9, 3,2$ Hz), 2,55 (1H, ddd, $J = 13,2, 6,4, 3,4$ Hz), 3,79 (3H, s), 4,41 (1H, t, $J \sim 3,5$ Hz), 4,64 (1H, s, OH), 5,04 (1H, dd, $J = 11,7, 6,4$ Hz); EM m/z (intensidad relativa) no M^+ , 375 ($\text{M}^+-t\text{-Bu}$, 32), 357 ($\text{M}^+-t\text{-Bu-H}_2\text{O}$, 47), 243 (31), 225 (57), 73 (100).

(b) Reacción Wittig de la 4-cetona 2

Éster metílico de ácido (3*R*,5*R*)-3,5-bis[(*terc*-butildimetilsilil)oxi]-1-hidroxi-4-metilenciclohexanocarboxílico (3). Al bromuro de metiltrifenilfosfonio (2,813 g, 7,88 mmol) en THF anhidro (32 ml) a 0°C se le añadió gota a gota *n*-BuLi (2,5 M en hexanos, 6,0 ml, 15 mmol) en una atmósfera de argón con agitación. Después se añadió otra porción de $\text{MePh}_3\text{P}^+\text{Br}^-$ (2,813 g, 7,88 mmol) y la solución se agitó a 0°C durante 10 minutos y a temperatura ambiente durante 40 minutos. La mezcla naranja-roja se volvió a enfriar a 0°C y una solución de la 4-cetona 2 (1,558 g, 3,6 mmol) en THF anhidro (16+2 ml) se introdujo en un matraz de reacción mediante un sifón durante 20 minutos. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 hora y a temperatura ambiente durante 3

horas. Después, la mezcla se vertió cuidadosamente en salmuera que contenía HCl al 1% y se extrajo con acetato de etilo y benceno. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con NaHCO_3 diluido y salmuera, se secaron (MgSO_4) y se evaporaron para dar un residuo oleoso naranja (aprox. 2,6 g) que se purificó por cromatografía ultrarrápida. La elución con hexano/acetato de etilo (9:1) dio el compuesto 4-metileno puro 3 en forma de un aceite incoloro (368 mg, 24%): ^1H RMN (CDCl_3) δ 0,078, 0,083, 0,092 y 0,115 (3H cada uno, s cada uno, $4\times\text{SiCH}_3$), 0,889 y 0,920 (9H y 9H, s cada uno, $2\times\text{Si-}t\text{-Bu}$), 1,811 (1H, dd, $J = 12,6, 11,2$ Hz), 2,10 (2H, m), 2,31 (1H, dd, $J = 12,6, 5,1$ Hz), 3,76 (3H, s), 4,69 (1H, t $J = 3,1$ Hz), 4,78 (1H, m), 4,96 (2H, m; después de D_2O 1H, s a), 5,17 (1H, t $J = 1,9$ Hz), EM m/z (intensidad relativa) no M^+ , 373 ($\text{M}^+-t\text{-Bu}$, 57), 355 ($\text{M}^+-t\text{-Bu}-\text{H}_2\text{O}$, 13), 341 (19), 313 (25), 241 (33), 223 (37), 209 (56), 73 (100).

(c) Reducción del grupo éster en el compuesto 4-metileno 3

[(3*R*,5*R*)-3,5-Bis[(*tert*-butildimetilsilil)oxi]-1-hidroxi-4-metilenciclohexil]metanol

(4). (i) A una solución agitada del éster 3 (90 mg, 0,21 mmol) en THF anhidro (8 ml) se le añadió hidruro de litio y aluminio (60 mg, 1,6 mmol) a 0°C en atmósfera de argón. El baño de refrigeración se retiró después de 1 hora y la agitación continuó a 6°C durante 12 horas y a temperatura ambiente durante 6 horas. El exceso del reactivo se descompuso con Na_2SO_4 acuoso saturado y la mezcla se extrajo con acetato de etilo y éter, se secó (MgSO_4) y se evaporó. La cromatografía ultrarrápida del residuo con hexano/acetato de etilo (9:1) produjo sustrato sin reaccionar (12 mg) y un diol cristalino puro 4 (35 mg, 48% basado en el éster 3 recuperado): ^1H RMN ($\text{CDCl}_3+\text{D}_2\text{O}$) δ 0,079, 0,091, 0,100 y 0,121 (3H cada uno, s cada uno, $4\times\text{SiCH}_3$), 0,895 y 0,927 (9H y 9H, s cada uno, $2\times\text{Si-}t\text{-Bu}$), 1,339 (1H, t, $J \sim 12$ Hz), 1,510 (1H, dd, $J = 14,3, 2,7$ Hz), 2,10 (2H, m), 3,29

y 3,40 (1H y 1H, d cada uno, $J = 11,0$ Hz), 4,66 (1H, t, $J \sim 2,8$ Hz), 4,78 (1H, m), 4,92 (1H, t, $J = 1,7$ Hz), 5,13 (1H, t, $J = 2,0$ Hz); EM m/z (intensidad relativa) no M^+ , 345 ($M(+t\text{-Bu})$, 8), 327 ($M(+t\text{-Bu-H}_2\text{O})$, 22), 213 (28), 195 (11), 73 (100).

(ii) Se añadió hidruro de diisobutilaluminio (1,5 M en tolueno, 2,0 ml, 3 mmol) a una solución del éster (215 mg, 0,5 mmol) en éter anhidro (3 ml) a -78°C en atmósfera de argón. La mezcla se agitó a -78°C durante 3 horas y a -24°C durante 1,5 horas, se diluyó con éter (10 ml) y se inactivó por la adición lenta de tartrato de sodio y potasio 2 N. La solución se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 15 minutos, después se vertió en salmuera y se extrajo con acetato de etilo y éter. Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con HCl diluido (aprox. 1%) y salmuera, se secaron (MgSO_4) y se evaporaron. El residuo cristalino se purificó por cromatografía ultrarrápida. La elución con hexano/acetato de etilo (9:1) dio el diol cristalino 4 (43 mg, 24%).

(d) Escisión del diol vecino 4

(3*R*,5*R*)-3,5-bis[(*tert*-butildimetilsilil)oxi]-4-metilenciclohexanona (5). Se añadió agua saturada con peryodato sódico (2,2 ml) a una solución del diol 4 (146 mg, 0,36 mmol) en metanol (9 ml) a 0°C . La solución se agitó a 0°C durante 1 hora, se vertió en salmuera y se extrajo con éter y benceno. Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO_4) y se evaporaron. Un residuo oleoso se disolvió en hexano (1 ml) y se aplicó a un cartucho de sílice Sep-Pak. El derivado de 4-metilenciclohexanona puro 5 (110 mg, 82%) se eluyó con hexano/acetato de etilo (95:5) en forma de un aceite incoloro: ^1H RMN (CDCl_3) δ 0,050 y 0,069 (6H, y 6H, s cada uno, $4 \times \text{SiCH}_3$), 0,881 (18H, s, $2 \times \text{Si-}t\text{-Bu}$), 2,45 (2H, ddd, $J = 14,2, 6,9, 1,4$ Hz), 2,64 (2H, ddd, $J = 14,2, 4,6, 1,4$ Hz), 4,69 (2H, dd, $J = 6,9, 4,6$ Hz), 5,16 (2H, s); EM

199
108

m/z (intensidad relativa) no M^+ , 355 (M^+-Me , 3), 313(M^+-t-Bu , 100), 73 (76).

(e) Preparación del éster alílico 6

Éster metílico del ácido [(3'*R*,5'*R*)-3',5'-bis[(*tert*-butildimetilsilil)oxi]-4'-metilenciclohexiliden]acético (6). A una solución de diisopropilamina (37 μ l, 0,28 mmol) en THF anhidro (200 μ l) se le añadió *n*-BuLi (2,5 M en hexanos, 113 μ l, 0,28 mmol) en atmósfera de argón a -78°C con agitación y después se añadió (trimetilsilil) acetato de metilo (46 μ l, 0,28 mmol). Después de 15 minutos, se añadió gota a gota el compuesto ceto 5 (49 mg, 0,132 mmol) en THF anhidro (200+80 μ l). La solución se agitó a -78°C durante 2 horas y la mezcla de reacción se inactivó con NH_4Cl saturado, se vertió en salmuera y se extrajo con éter y benceno. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron ($MgSO_4$) y se evaporaron. EL residuo se disolvió en hexano (1 ml) y se aplicó en un cartucho de sílice Sep-Pak. La elución con hexano y hexano/acetato de etilo (98:2) dio un éster alílico puro 6 (50 mg, 89%) en forma de un aceite incoloro: ^1H RMN ($CDCl_3$) δ 0,039, 0,064 y 0,076 (6H, 3H y 3H, s cada uno, 4xSiCH₃), 0,864 y 0,884 (9H y 9H, s cada uno, 2xSi-*t*-Bu), 2,26 (1H, dd, J = 12,8, 7,4 Hz), 2,47 (1H, dd, J = 12,8 Hz, 4,2 Hz), 2,98 (1H, dd, J = 13,3, 4,0 Hz), 3,06 (1H, dd, J = 13,3, 6,6 Hz), 3,69 (3H, s), 4,48 (2H, m), 4,99 (2H, s), 5,74 (1H,s); EM m/z (intensidad relativa), 426 (M^+ , 2), 411 (M^+-Me , 4), 369 (M^+-t-Bu , 100), 263 (69).

(f) Reducción del éster alílico 6

2-[(3'*R*,5'*R*)-3',5'-Bis[(*tert*-butildimetilsilil)oxi]-4'-metilenciclohexiliden]etanol (7). Se añadió lentamente hidruro de diisobutilaluminio (1,5 M en tolueno, 1,6 ml, 2,4 mmol) a una solución agitada del éster alílico 6 (143 mg, 0,33 mmol) en tolueno/cloruro de metileno (2:1, 5,7

ml) a -78°C en atmósfera de argón. Se continuó agitando a -78°C durante 1 hora y a -46°C (baño de ciclohexanona/hielo seco) durante 25 minutos. La mezcla se inactivó por la adición lenta de tartrato de potasio y sodio (2 N, 3 ml), HCl acuoso (2 N, 3 ml) y H_2O (12 ml) y después se diluyó con cloruro de metileno (12 ml) y se extrajo con éter y benceno. Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con HCl diluido (aprox. 1%) y salmuera, se secaron (MgSO_4) y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida. La elución con hexano/acetato de etilo (9:1) dio el alcohol alílico cristalino 7 (130 mg, 97%): ^1H RMN (CDCl_3) δ 0,038, 0,050 y 0,075 (3H, 3H y 6H, s cada uno, $4\times\text{SiCH}_3$), 0,876 y 0,904 (9H y 9H, s cada uno, $2\times\text{Si}-t\text{-Bu}$), 2,12 (1H, dd, $J = 12,3, 8,8$ Hz), 2,23 (1H, dd, $J = 13,3, 2,7$ Hz), 2,45 (1H, dd, $J = 12,3, 4,8$ Hz), 2,51 (1H, dd, $J = 13,3, 5,4$ Hz), 4,04 (1H, m; después de D_2O , dd, $J = 12,0, 7,0$ Hz), 4,17 (1H, m; después de D_2O dd, $J = 12,0, 7,4$ Hz), 4,38 (1H, m), 4,49 (1H, m), 4,95 (1H, s a), 5,05 (1H, t, $J = 1,7$ Hz), 5,69 (1H, ~t, $J = 7,2$ Hz); EM m/z (intensidad relativa) 398 (M^+ , 2), 383 (M^+-Me , 2), 365 ($\text{M}^+-\text{Me}-\text{H}_2\text{O}$, 4), 341 ($\text{M}^+-t\text{-Bu}$, 78), 323 ($\text{M}^+-t\text{-Bu}-\text{H}_2\text{O}$, 10), 73 (100).

(g) Conversión del alcohol alílico 7 en óxido de fosfina 8

Óxido de [2-[(3'*R*,5'*R*)-3',5'-Bis[(*tert*-butildimetilsilil)oxi]-4'-metilenciclohexiliden]etil] difenilfosfina (8). Al alcohol alílico 7 (105 mg, 0,263 mmol) en THF anhidro (2,4 ml) se le añadió *n*-BuLi (2,5 M en hexanos, 105 μl , 0,263 mmol) en atmósfera de argón a 0°C . Se disolvió cloruro de tosilo cristalizado recientemente (50,4 mg, 0,264 mmol) en THF anhidro (480 μl) y se añadió a la solución de alcohol alílico-BuLi. La mezcla se agitó a 0°C durante 5 minutos y se apartó a 0°C . En otro matraz seco con aire sustituido con argón, se añadió *n*-BuLi (2,5 M en hexanos, 210 μl , 0,525 mmol) a Ph_2PH (93 μl , 0,534

mmol en THF anhidro (750 μ l) a 0°C con agitación. La solución roja se aplicó con un sifón en atmósfera de argón a la solución de tosilato hasta que persistió el color naranja (se añadió aprox. $\frac{1}{2}$ de la solución). La mezcla resultante se agitó 30 minutos más a 0°C y se inactivó por la adición de H₂O (30 μ l). Los disolventes se evaporaron a presión reducida y el residuo se volvió a disolver en cloruro de metileno (2,4 ml) y se agitó con H₂O₂ al 10% a 0°C durante 1 hora. La fase orgánica se separó, se lavó con sulfito sódico acuoso frío y H₂O, se secó (MgSO₄) y se evaporó. El residuo se sometió a cromatografía ultrarrápida. La elución con benceno/acetato de etilo (6:4) dio el óxido de fosfina semicristalino **8** (134 mg, 87%): ¹H RMN (CDCl₃) δ 0,002, 0,011 y 0,019 (3H, 3H y 6H, cada S, 4xSiCH₃), 0,855 y 0,860 (9H y 9H, s cada uno, 2xSi-*t*-Bu), 2,0-2,1 (3H, m a), 2,34 (1H, m), 3,08 (1H, m), 3,19 (1H, m), 4,34 (2H, m), 4,90 y 4,94 (1H y 1H, s cada uno), 5,35 (1H, ~q, J = 7,4 Hz), 7,46 (4H, m), 7,52 (2H, m), 7,72 (4H, m); EM m/z (intensidad relativa) no M⁺, 581 (M⁺-1, 1), 567 (M⁺-Me, 3), 525 (M⁺-*t*-Bu, 100), 450 (10), 393 (48).

(h) acoplamiento Wittig-Horner de la cetona de Grundmann 25-hidroxi protegida **9** con el óxido de fosfina **8**

1 α , 25-Dihidroxi-2-metilen-19-nor-vitamina D₃ (**11**). A una solución de óxido de fosfina **8** (33,1 mg, 56,8 μ mol) en THF anhidro (450 μ l) a 0°C se le añadió lentamente *n*-BuLi (2,5 M en hexanos, 23 μ l, 57,5 μ mol) en atmósfera de argón con agitación. La solución se volvió de color naranja intenso. La mezcla se enfrió a -78°C y se añadió lentamente una solución pre-enfriada (-78°C) de cetona hidroxi protegida **9** (9,0 mg, 22,8 μ mol), preparada de acuerdo con el procedimiento publicado [Sicinski y col., J. Med. Chem. 37, 3730 (1994)], en THF anhidro (200+100 μ l). La mezcla se agitó en atmósfera de argón a -

1/2
1/1

78°C durante 1 hora y a 0°C durante 18 horas. Se añadió acetato de etilo y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO_4) y se evaporó. El residuo se disolvió en hexano y se aplicó en un cartucho de sílice Sep-Pak y se lavó con hexano/acetato de etilo (99:1, 20 ml) para dar el derivado de 19-nor-vitamina 10 (13,5 mg, 78%). Después, el cartucho Sep-Pak se lavó con hexano/acetato de etilo (96:4), (10 ml) para recuperar parte de la cetona del anillo C,D no cambiada 9 (2 mg) y con acetato de etilo (10 ml) para recuperar el óxido de difenilfosfina (20 ml). Para propósitos analíticos, se purificó adicionalmente una muestra de vitamina protegida 10 por HPLC (columna de 6,2 mm x 25 cm Zorbax-Sil, 4 ml/min) usando un sistema disolvente hexano/acetato de etilo (99,9:0,1). El compuesto puro 10 se eluyó en $V_R = 26$ ml en forma de un aceite incoloro: UV (en hexano) λ_{max} 224, 253, 263 nm; ^1H RMN (CDCl_3) δ 0,025, 0,049, 0,066 y 0,080 (3H cada uno, s cada uno, $4 \times \text{SiCH}_3$), 0,546 (3H, s, 18- H_3), 0,565 (6H, c, $J = 7,9$ Hz, $3 \times \text{SiCH}_2$), 0,864 y 0,896 (9H y 9H, s cada uno, $2 \times \text{Si-t-Bu}$), 0,931 (3H, d, $J = 6,0$ Hz, 21- H_3), 0,947 (9H, t, $J = 7,9$ Hz, $3 \times \text{SiCH}_2\text{CH}_3$), 1,188 (6H, s, 26 y 27- H_3), 2,00 (2H, m), 2,18 (1H, dd, $J = 12,5, 8,5$ Hz, 4 β -H), 2,33 (1H, dd, $J = 13,1, 2,9$ Hz, 10 β -H), 2,46 (1H, dd, $J = 12,5, 4,5$ Hz, 4 α -H), 2,52 (1H, dd, $J = 13,1, 5,8$ Hz, 10 α -H), 2,82 (1H, d a, $J = 12$ Hz, 9 β -H), 4,43 (2H, m, 1 β - y 3 α -H), 4,92 y 4,97 (1H, y 1H, cada S, $=\text{CH}_2$), 5,84 y 6,22 (1H y 1H, d cada uno, $J = 11,0$ Hz, 7- y 6-H); EM m/z (intensidad relativa) 758 (M^+ , 17), 729 (M^+-Et , 6), 701 ($\text{M}^+-t\text{-Bu}$, 4), 626 (100), 494 (23), 366 (50), 73 (92).

La vitamina protegida 10 (4,3 mg) se disolvió en benceno (150 μl) y se añadió la resina (AG 50W-X4, 60 mg; prelavada con metanol) en metanol (800 μl). La mezcla se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de argón durante

17 horas, se diluyó con acetato de etilo/éter (1:1, 4 ml) y se decantó. La resina se lavó con éter (8 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y NaHCO_3 saturado, se secaron (MgSO_4) y se evaporaron. El residuo se purificó por HPLC (columna de 62 mm x 25 cm Zorbax-Sil, 4 ml/min) usando un sistema disolvente hexano/2-propanol (9:1). La 2-metilen-19-nor-vitamina 11 analíticamente pura (2,3 mg, 97%) se recogió a V_R 29 ml (1 α ,25-dihidroxitamina D_3 eluyó a V_R 52 ml en el mismo sistema) en forma de un sólido blanco: UV (en EtOH) λ_{max} 243,5, 252, 262,5 nm; ^1H RMN (CDCl_3): δ 0,552 (3H, s, 18- H_3), 0,941 (3H, d, J = 6,4 Hz, 21- H_3), 1,222 (6H, s, 26- y 27- H_3), 2,01 (2H, m), 2,27-2,36 (2H, m), 2,58 (1H, m), 2,80-2,88 (2H, m), 4,49 (2H, m, 1 β y 3 α -H), 5,10 y 5,11 (1H y 1H, s cada uno, = CH_2), 5,89 y 6,37 (1H y 1H, d cada uno, J = 11,3 Hz, 7- y 6-H); EM m/z (intensidad relativa) 416 (M^+ , 83), 398 (25), 384 (31), 380 (14), 351 (20), 313 (100).

EJEMPLO 2

Preparación de (20S)-1 α ,25-dihidroxi-2-metilen-19-nor-vitamina D_3 (15)

El Esquema II ilustra la preparación de cetona de Grundmann (20S)-25-hidroxi protegida 13 y su acoplamiento con óxido de fosfina 8 (obtenido como se describe en el Ejemplo 1).

(a) Sililación de la cetona hidroxi 12

(20S)-25-[(Trietilsilil)oxi]-des-A,B-colestan-8-ona (13). Una solución de la cetona 12 (Tetronics, Inc. Madison, WI.; 56 mg, 0,2 mmol) e imidazol (65 mg, 0,95 mmol) en DMF anhidro (1,2 ml) se trató con cloruro de trietilsililo (95 μl , 0,56 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de argón durante 4 horas. Se añadió acetato de etilo y agua y la fase orgánica se separó. La fase de acetato de etilo se lavó con agua y salmuera, se secó

1/4
1/13

(MgSO₄) y se evaporó. El residuo se pasó a través de un cartucho de sílice Sep-Pak en hexano/acetato de etilo (9:1) y después de la evaporación, se purificó por HPLC (columna de 9,4 mm x 25 cm Zorbax-Sil, 4 ml/min) usando un sistema disolvente hexano/acetato de etilo (9:1). La cetona hidroxiprotectada pura 13 (55 mg, 70%) se eluyó a V_R 35 ml en forma de un aceite incoloro: ¹H RMN (CDCl₃) δ 0,566 (6H, c, J = 7,9 Hz, 3xSiCH₂), 0,638, (3H, s, 18-H₃), 0,859 (3H, d, J = 6,0 Hz, 21-H₃), 0,947 (9H, t, J = 7,9 Hz, 3xSiCH₂CH₃), 1,196 (6H, s, 26- y 27-H₃), 2,45 (1H, dd, J = 11,4, 7,5 Hz, 14α-H).

(b) Acoplamiento Wittig-Horner de la cetona de Grundmann (20S)-25-hidroxiprotectada 13 con el óxido de fosfina 8

(20S)-1α,25-Dihidroxi-2-metilen-19-nor-vitamina D₃ (15). A una solución de óxido de fosfina 8 (15,8 mg, 27,1 μmol) en THF anhidro (200 μl) a 0°C se le añadió lentamente *n*-BuLi (2,5 M en hexanos, 11 μl, 27,5 μmol) en atmósfera de argón con agitación. La solución se volvió de color naranja intenso. La mezcla se enfrió a -78°C y se añadió lentamente una solución pre-enfriada (-78°C) de la cetona hidroxiprotectada 13 (8,0 mg, 20,3 μmol) en THF anhidro (100 μl). La mezcla se agitó en atmósfera de argón a -78°C durante 1 hora y a 0°C durante 18 horas. Se añadió acetato de etilo y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄) y se evaporó. El residuo se disolvió en hexano y se aplicó a un cartucho de sílice Sep-Pak y se lavó con hexano/acetato de etilo (99,5:0,5, 20 ml) para dar el derivado de 19-nor-vitamina 14 (7 mg, 45%) en forma de un aceite incoloro. Después, el cartucho Sep-Pak se lavó con hexano/acetato de etilo (96:4, 10 ml) para recuperar parte de la cetona del anillo C,D no cambiada 13 (4 mg) y con acetato de etilo (10 ml) para recuperar el óxido de difenilfosfina (9 mg). Para propósitos analíticos, se purificó

adicionalmente una muestra de la vitamina protegida 14 por HPLC (columna de 6,2 mm x 25 cm Zorbax-Sil, 4 ml/min) usando un sistema disolvente hexano/acetato de etilo (99,9:0,1).

14:UV (en hexano) $\lambda_{\max}$ 244, 253,5, 263 nm; ^1H RMN (CDCl_3) δ 0,026, 0,049, 0,066 y 0,080 (3H cada uno, s cada uno, $4\times\text{SiCH}_3$), 0,541 (3H, s, 18- H_3), 0,564 (6H, c, $J = 7,9$ Hz, $3\times\text{SiCH}_2$), 0,848 (3H, d, $J = 6,5$ Hz, 21- H_3), 0,864 y 0,896 (9H y 9H, s cada uno, $2\times\text{Si-}t\text{-Bu}$), 0,945 (9H, t, $J = 7,9$ Hz, $3\times\text{SiCH}_2\text{CH}_3$), 1,188 (6H, s, 26- y 27- H_3), 2,15-2,35 (4H, m a), 2,43-2,53 (3H, m a), 2,82 (1H, d a, $J = 12,9$ Hz, 9 β -H), 4,42 (2H, m, 1 β - y 3 α -H), 4,92 y 4,97 (1H y 1H, s cada uno, $=\text{CH}_2$), 5,84 y 6,22 (1H y 1H, d cada uno, $J = 11,1$ Hz, 7- y 6-H); EM m/z (intensidad relativa) 758 (M^+ , 33), 729 ($\text{M}^+ - \text{Et}$, 7), 701 ($\text{M}^+ - t\text{-Bu}$, 5), 626 (100), 494 (25), 366 (52), 75 (82), 73 (69).

La vitamina protegida 14 (5,0 mg) se disolvió en benceno (160 μl) y se añadió la resina (AG 50W-X4, 70 mg; prelavada con metanol) en metanol (900 μl). La mezcla se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de argón durante 19 horas, se diluyó con acetato de etilo/éter (1:1, 4 ml) y se decantó. La resina se lavó con éter (8 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y NaHCO_3 saturado, se secaron (MgSO_4) y se evaporaron. El residuo se purificó por HPLC (columna de 6,2 mm x 25 cm Zorbax-Sil, 4 ml/min) usando un sistema disolvente hexano/2-propanol (9:1). La 2-metilen-19-nor-vitamina 15 analíticamente pura (2,6 mg, 95%) se recogió a V_R 28 ml [el análogo (20*R*) se eluyó a V_R 29 ml y 1 α ,25-dihidroxitamina D_3 a V_R 52 ml en el mismo sistema] en forma de un sólido blanco: UV (en EtOH) $\lambda_{\max}$ 243,5, 252,5 262,5 nm; ^3H RMN (CDCl_3): δ 0,551 (3H, s, 18- H_3), 0,858 (3H, d, $J = 6,6$ Hz, 21- H_3), 1,215 (6H, s, 26- y 27- H_3), 1,95-2,04 (2H, m), 2,27-2,35 (2H, m),

2,58 (1H, dd, J = 13,3, 3,0 Hz), 2,80-2,87 (2H, m), (2H, m, 1 β - y 3 α -H), 5,09 y 5,11 (1H y 1H, s cada uno, =CH₂=, 5,89 y 6,36 (1H y 1H, d cada uno, J = 11,3 Hz, 7- y 6-H); EM m/z (intensidad relativa) 416 (M⁺, 100), 398 (26), 380 (13), 366 (21), 313 (31).

ACTIVIDAD BIOLÓGICA DE COMPUESTOS 19-NOR-1,25-(OH)₂D₃ SUSTITUIDOS CON 2-METILENO Y SUS ISÓMEROS 20S

La actividad biológica de compuestos de Fórmula I se explicó en la Patente de Estados Unidos N° 5.843.928 como se indica a continuación. La introducción de un grupo metileno en la posición 2 de 19-nor-1,25-(OH)₂D₃ o su isómero 20S tuvo poco o ningún efecto en la unión al receptor porcino intestinal de la vitamina D. Todos los compuestos se unieron igual de bien al receptor porcino incluyendo el 1,25-(OH)₂D₃ patrón (FIG. 1). De estos resultados podría esperarse que todos los compuestos tengan actividad biológica equivalente. Sin embargo, sorprendentemente, las sustituciones con 2-metileno produjeron análogos altamente selectivos con su acción primaria en el hueso. Cuando se administró durante 7 días de forma crónica, el compuesto más potente ensayado fue 2-metilen-19-nor-20S-1,25-(OH)₂D₃ (Tabla 1). Cuando se administró a 130 pmol/día, su actividad en la movilización de calcio óseo (calcio en suero) fue del orden de al menos 10 y posiblemente 100-1.000 veces mayor que la de la hormona nativa. En condiciones idénticas, el doble de la dosis de 1,25-(OH)₂D₃ dio un valor de calcio en suero de 13,8 mg/100 ml en la dosis de 130 pmol. Cuando se administró a 260 pmol/día, produjo el sorprendente valor de 14 mg/100 ml de calcio en suero a costa del hueso. Para mostrar su selectividad, este compuesto no produjo ningún cambio significativo en el transporte de calcio intestinal a las dosis de 130 o 260 pmol, mientras que 1,25-

$(OH)_2D_3$ produjo el aumento esperado del transporte de calcio intestinal a la única dosis ensayada, es decir 260 pmol/día. La 2-metilen-19-nor-1,25- $(OH)_2D_3$ también tuvo una movilización de calcio óseo extremadamente fuerte en ambos niveles de dosis aunque tampoco mostró ninguna actividad de transporte de calcio intestinal. Es probable que la actividad de movilización de calcio óseo de este compuesto sea 10-100 veces la del 1,25- $(OH)_2D_3$. Estos resultados ilustran que los derivados 2-metileno y 20S-2-metileno de 19-nor-1,25- $(OH)_2D_3$ son selectivos para la movilización de calcio óseo. La Tabla 2 ilustra la respuesta de calcio en el intestino y en suero a una única dosis grande de diversos compuestos; de nuevo, apoyando las conclusiones que se derivan de la Tabla 1.

Los resultados en la FIG. 2 ilustran que 2-metilen-19-nor-20S-1,25- $(OH)_2D_3$ es extremadamente potente induciendo la diferenciación de células HL-60 en el monocito. El compuesto 2-metilen-19-nor tuvo una actividad similar a 1,25- $(OH)_2D_3$. Estos resultados ilustran el potencial de los compuestos 2-metilen-19-nor-20S-1,25- $(OH)_2D_3$ y 2-metilen-19-nor-1,25- $(OH)_2D_3$ como agentes anti-cancerosos, especialmente contra la leucemia, el cáncer de colon, el cáncer de mama y el cáncer de próstata o como agentes en el tratamiento de la psoriasis.

La unión competitiva de los análogos al receptor intestinal porcino se realizó mediante el procedimiento descrito por Dame y col. (Biochemistry 25, 4523-4534, 1986).

La diferenciación de HL-60 promielocíticas en monocitos se determinó como se describe por Ostrem y col (J. Biol. Chem. 262, 14164-14171, 1987).

Tabla 1

115
117

Respuesta de la actividad del transporte de calcio intestinal y de calcio en suero (movilización de calcio óseo) a dosis crónicas de derivados 2-metileno de 19-Nor-1,25-(OH)₂D₃ y sus isómeros 20S.

Grupo	Dosis (pmol/día/7 días)	Transporte de calcio intestinal(S/M)	Calcio en suero (mg/100 ml)
Vitamina D insuficiente	Vehículo	5,5 ± 0,2	5,1 ± 0,16
1,25-(OH) ₂ D ₃ tratado	260	6,2 ± 0,4	7,2 ± 0,5
2-Metilen-19-Nor-1,25-(OH) ₂ D ₃	130	5,3 ± 0,4	9,9 ± 0,2
	260	4,9 ± 0,6	9,6 ± 0,3
2-Metilen-19-Nor-20S-	130	5,7 ± 0,8	13,8 ± 0,5
1,25-(OH) ₂ D ₃	260	4,6 ± 0,7	14,4 ± 0,6

Se obtuvieron ratas destetadas macho de Sprague Dawley Co. (Indianapolis, Ind.) y se les suministró una dieta con calcio al 0,47%, fósforo al 0,3% y deficiente en vitamina D durante 1 semana y después se les suministró la misma dieta que contenía calcio al 0,02% y fósforo al 0,3% durante 2 semanas. Durante la última semana se les suministro la dosis indic cada uno compuesto por inyección intraperitoneal en 0,1 ml de propilenglicol al 95% y etanol al 5% d cada unoía durante 7 días. Los animales de control recibieron solamente 0,1 ml del propilenglicol al 95% y etanol al 5%. Veinticuatro horas después de la última dosis, se sacrificaron las ratas y se determinó el transporte de calcio intestinal mediante la técnica de saco evertido como se ha descrito previamente y el nivel de calcio en suero se determinó por espectrometría de absorción atómica en un instrumento Perkin Elmer modelo

11/9

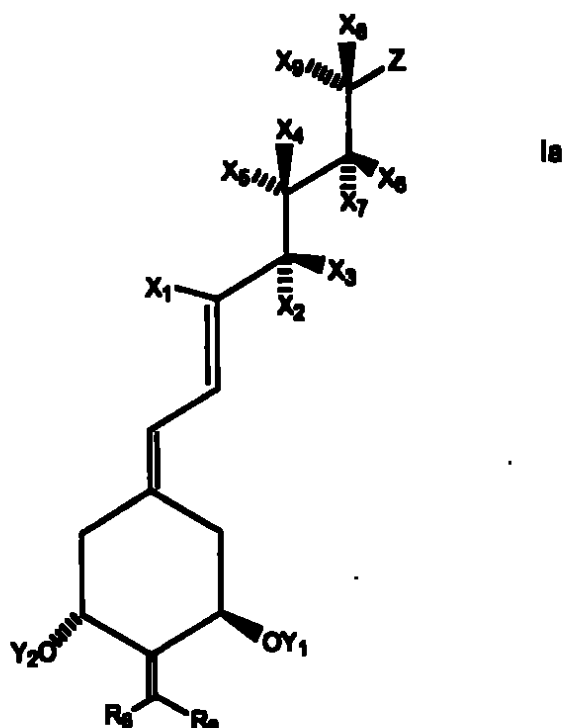
3110 (Norwalk, Conn.). Había 5 ratas por grupo y los valores representan media (±) SEM.

Tabla 2

Respuesta de la actividad del transporte de calcio intestinal y de calcio en suero (movilización de calcio óseo) a dosis crónicas de derivados 2-metileno de 19-Nor-1,25-(OH) ₂ D ₃ y sus isómeros 20S.		
Grupo	Transporte de calcio intestinal(S/M)	Calcio en suero (mg/100 ml)
Control -D	4,2 ± 0,3	4,7 ± 0,1
1,25-(OH) ₂ D ₃	5,8 ± 0,3	5,7 ± 0,2
2-Metilen-19-Nor-1,25-(OH) ₂ D ₃	5,3 ± 0,5	6,4 ± 0,1
2-Metilen-19-Nor-20S-1,25-(OH) ₂ D ₃	5,5 ± 0,6	8,0 ± 0,1

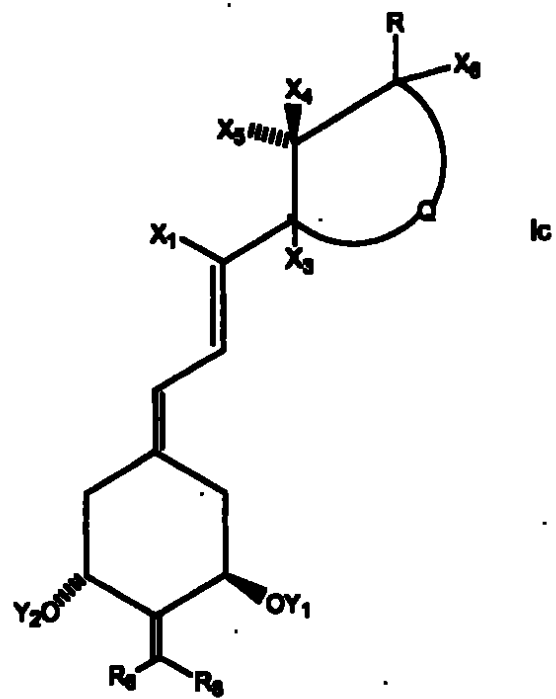
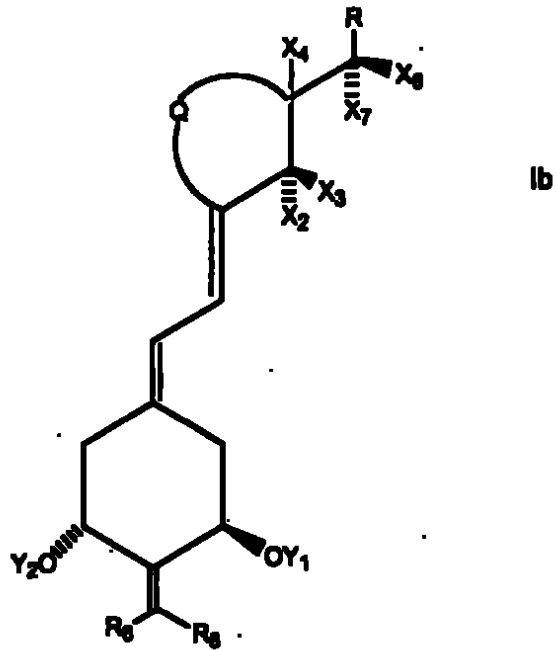
Se obtuvieron ratas destetadas Holtzman macho de Sprague Dawley Co. (Indianapolis, Ind.) y se les suministró una dieta con calcio al 0,47% y fósforo al 0,3% descrita por Suda y col. (J. Nutr. 100, 1049-1052, 1970) durante 1 semana y después se les suministró la misma dieta que contenía calcio al 0,02% y fósforo al 0,3% durante 2 semanas más. En este punto, recibieron una única inyección intrayugular de la dosis indid cada unoisuelta en 0,1 ml de propilenglicol al 95% y etanol al 5%. Veinticuatro horas después de la última dosis se sacrificó a las ratas y se determinó el transporte de calcio intestinal y el nivel de calcio en suero como se ha descrito en la Tabla 1. La dosis de los compuestos fue de 650 pmol y había 5 ratas por grupo. Los datos representan como media ± SEM.

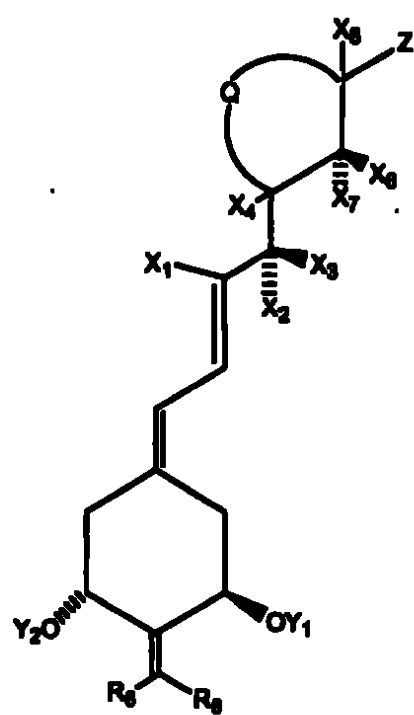
Por consiguiente, los compuestos con la siguiente fórmula Ia, están junto con los de fórmula I, también incluidos en la presente invención.



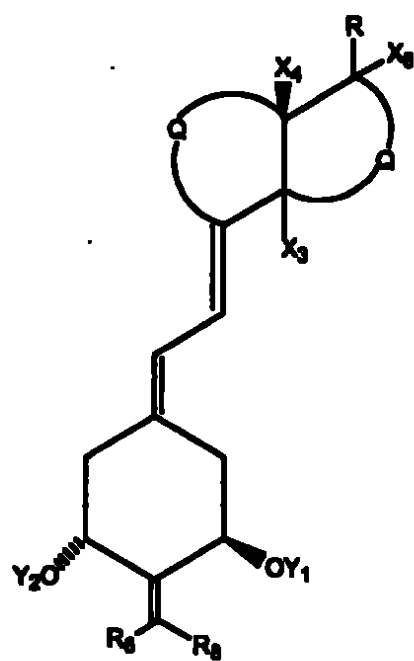
En la fórmula anterior Ia, las definiciones de Y_1 , Y_2 , R_6 , R_6 y Z son como se han indicado previamente en este documento. Con respecto a X_1 , X_2 , X_3 , X_4 , X_5 , X_6 , X_7 , X_8 y X_9 , estos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan entre hidrógeno o alquilo inferior, es decir un alquilo C_1 - C_5 tal como un metilo, etilo o *n*-propilo. Además, los sustituyentes emparejados X_1 y X_4 , o X_5 , X_2 o X_3 y X_8 o X_7 , X_4 o X_5 y X_8 o X_9 , cuando se toman conjuntamente con los tres átomos de carbono adyacentes de la parte central del compuesto, que corresponde a las posiciones 8, 14, 13 ó 14, 13, 17 ó 13, 17, 20 respectivamente, pueden ser iguales o diferentes y pueden formar un anillo carbocíclico de 3, 4, 5, 6 ó 7 miembros saturado o insaturado, sustituido o no sustituido.

Los compuestos preferidos de la presente invención pueden representarse por una de las siguientes fórmulas:



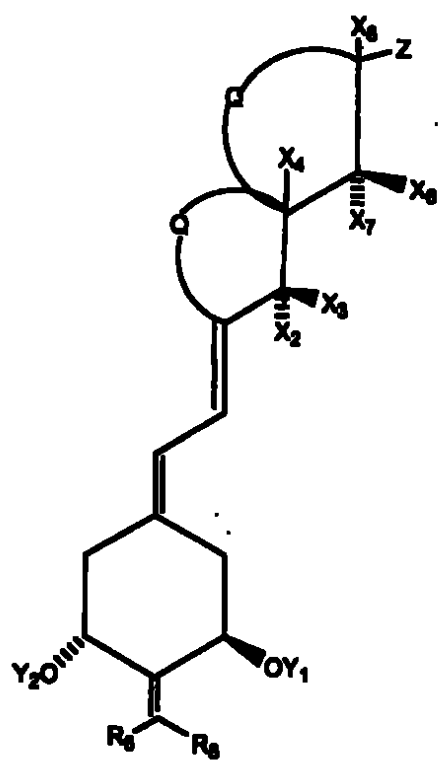


1d

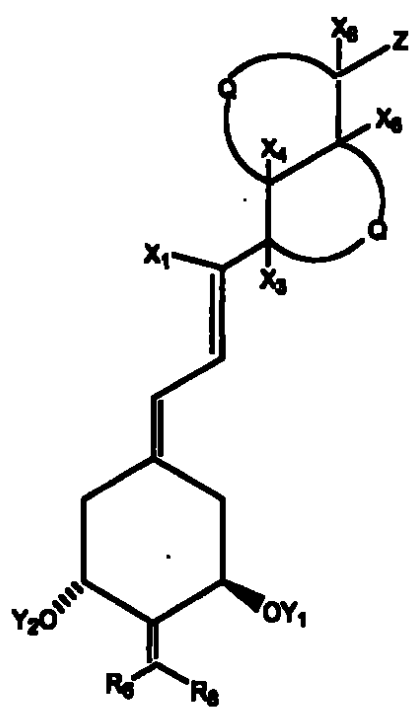


1e

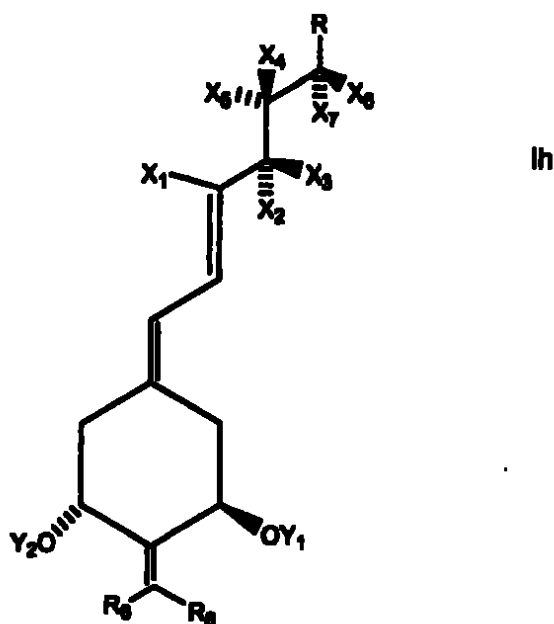
12/3
pg



1f

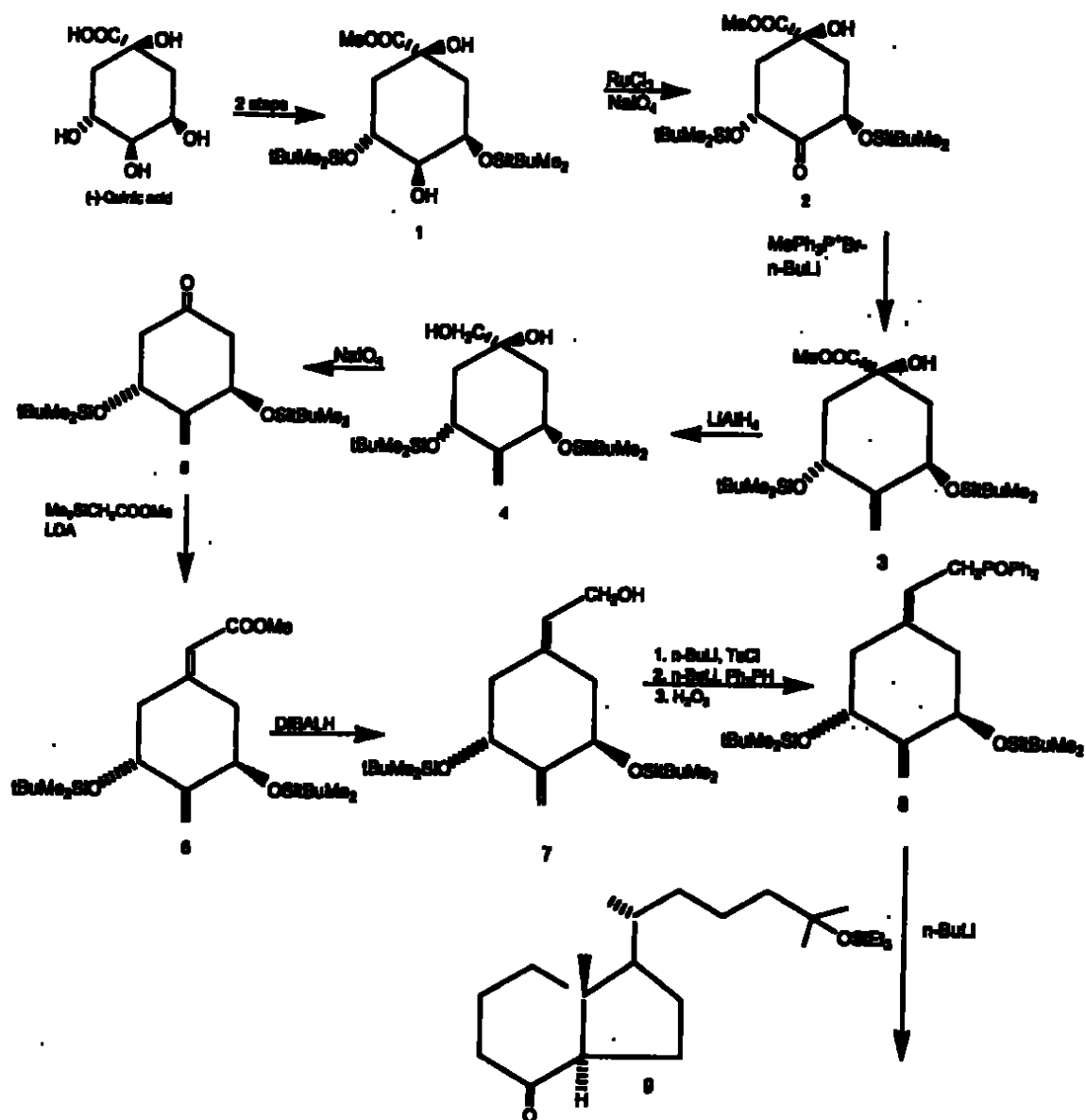


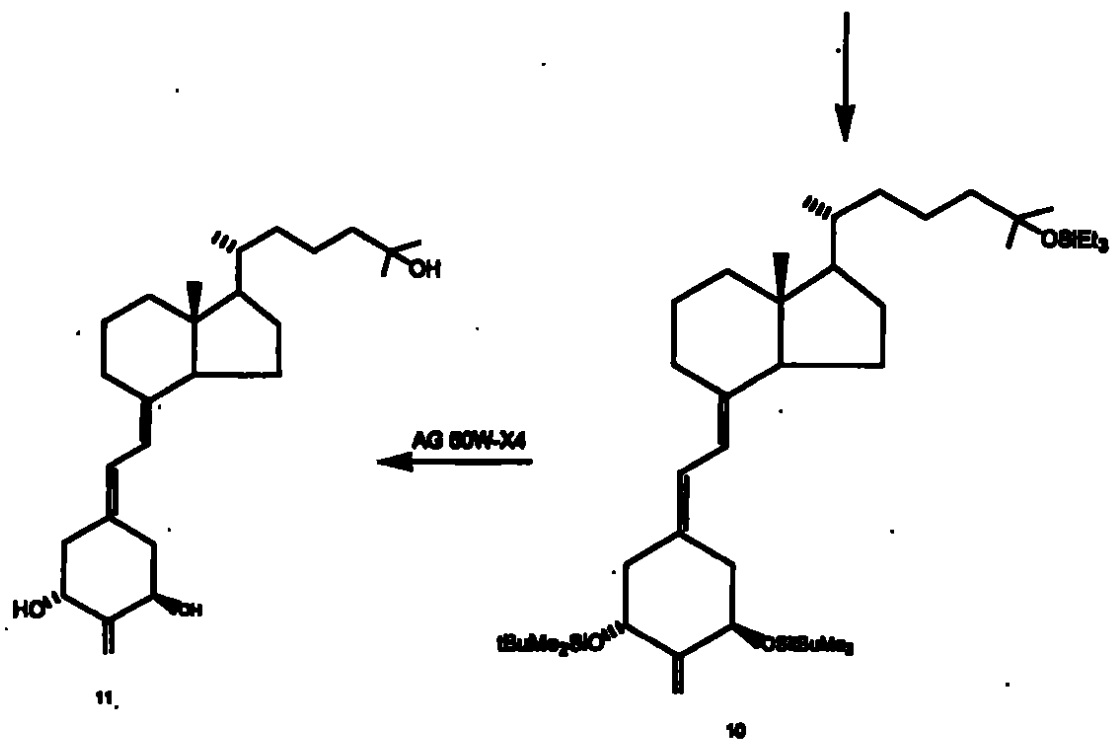
1g

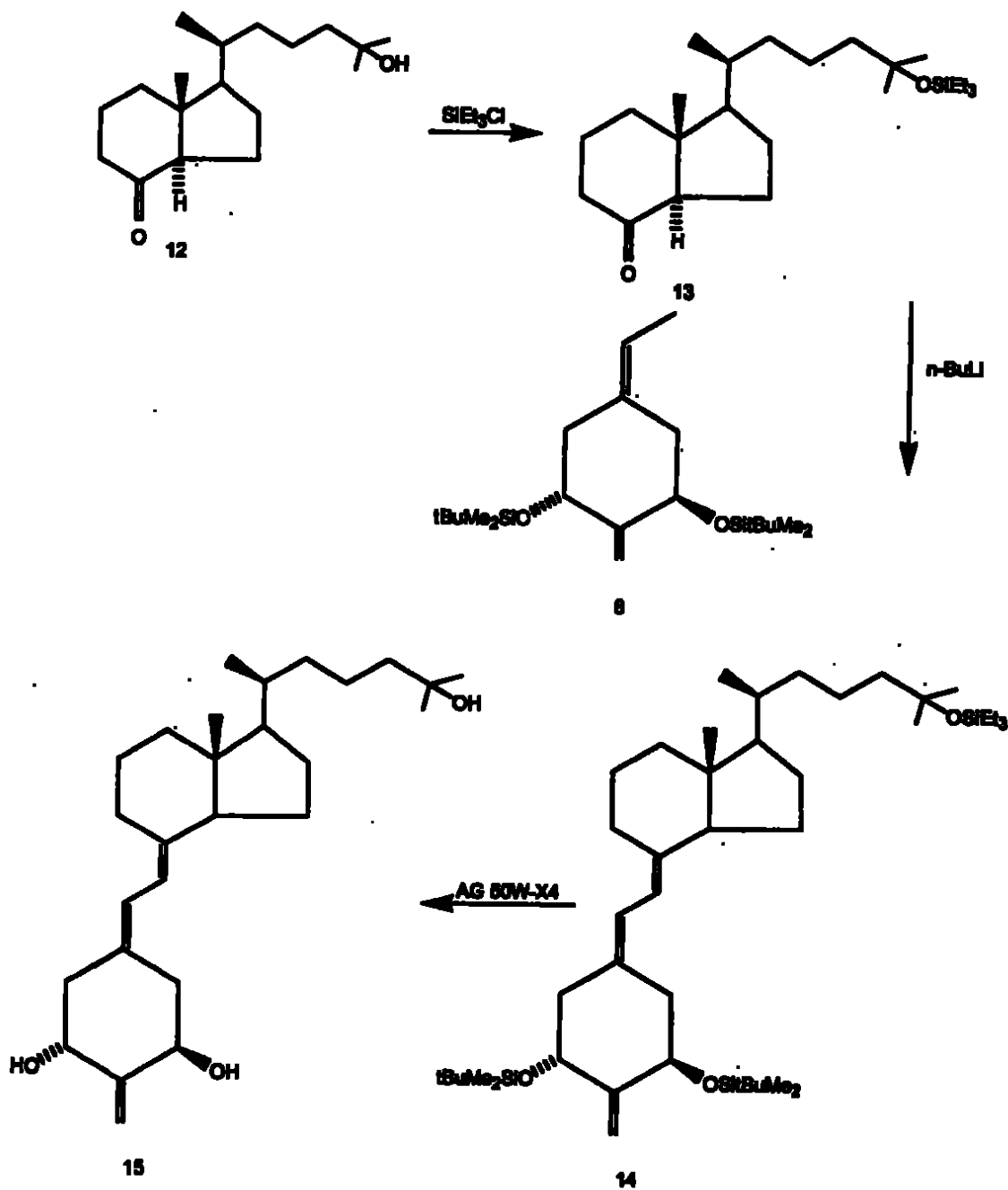


En las fórmulas anteriores lb, lc, ld, le, lf, lg e lh, las definiciones de Y₁, Y₂, R₆, R₈, R, Z, X₁, X₂, X₃, X₄, X₅, X₆, X₇ y X₈ son como se han descrito previamente en este documento. El sustituyente Q representa una cadena hidrocarburo saturada o insaturada, sustituida o no sustituida comprendida por 0, 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono, pero es preferiblemente el grupo -(CH₂)_k- donde k es un número entero igual a 2 ó 3.

Se conocen procedimientos para fabricar compuestos de fórmulas la-lh. Concretamente, se hace referencia a la Solicitud Internacional número PCT/EP94/02294 presentada el 7 de julio de 1994, y publicada el 19 de Enero de 1995 bajo el Número de Publicación Internacional WO95/01960.

12/5
12/5Esquema 1

176
25Esquema 1 (continuación)

127
126Esquema II

EJEMPLOS DE LA SÍNTESIS Y FORMULACIÓN DE D-TARTRATO de CIS-6-FENIL-5-[4-(2-PIRROLIDIN-1-ILETOXI)FENIL]-5,6,7,8-

128
128
128**TETRAHIDRONAFTALEN-2-OL****Preparación de cis-6-fenil-5-[4-(2-pirrolidin-1-iletoxi)fenil]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ol ("lasofoxifeno")**

El lasofoxifeno se preparó como se describe en la Patente de Estados Unidos N° 5.552.412 y se reproduce a continuación:

Una solución de clorhidrato de 1-[2-[4-(6-metoxi-2-fenil-3,4-dihidronaftalen-1-il)fenoxi]etil]pirrolidina (clorhidrato de nafoxideno) (1,0 g, 2,16 mmol) en 20 ml de etanol absoluto que contenía 1,0 g de hidróxido de paladio sobre carbono se hidrógeno a 60 psi (0,41 MPa) a 20°C durante 19 horas. La filtración y evaporación proporcionaron 863 mg (93%) de *cis*-1-[2-[4-(6-metoxi-2-fenil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)fenoxi]etil]pirrolidina.

¹H RMN (CDCl₃): δ 3,50-3,80 (m, 3H), 3,85 (s, 3H), 4,20-4,40 (m, 3H), 6,80-7,00 (m, 3H); EM 428 (P⁺).

A una solución de 400 mg (0,94 mmol) de *cis*-1-[2-[4-(6-metoxi-2-fenil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)fenoxi]etil]pirrolidina en 25 ml de cloruro de metileno a 0°C se le añadieron gota a gota con agitación 4,7 ml (4,7 mmol) de una solución 1,0 M de tribromuro de boro en cloruro de metileno. Después de 3 horas a temperatura ambiente, la reacción se vertió en 100 ml de bicarbonato sódico acuoso saturado con agitación rápida. La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró para producir 287 mg (rendimiento del 74%) de lasofoxifeno en forma de base libre.

¹H RMN (CDCl₃): δ 3,35 (dd, 1H), 4,00 (t, 2H), 4,21 (d, 1H), 6,35 (c AB, 4H).

La correspondiente sal clorhidrato se preparó tratando una solución de la base con un exceso de HCl 4 N en dioxano, seguido de evaporación a

sequedad y trituración con éter (EM: 415 [P⁺¹]).

Como alternativa, el lasofoxifeno puede prepararse usando los procedimientos que se describen a continuación.

Preparación de 1-[2-[4-(6-metoxi-3,4-dihidronaftalen-1-il)fenoxi]etil]pirrolidina: Una mezcla de CeCl₃ anhidro (138 g, 560 mmol) y THF (500 ml) se agitó vigorosamente durante 2 horas. En otro matraz, una solución de 1-[2-(4-bromofenoxi)etil]pirrolidina (100 g, 370 mmol) en THF (1000 ml) se enfrió a -78°C y se añadió lentamente *n*-BuLi (2,6 M en hexanos, 169 ml, 440 mmol) durante 20 minutos. Después de 15 minutos, la solución se añadió a la suspensión de CeCl₃ enfriada a -78°C mediante una cánula y la reacción se agitó durante 2 horas a -78°C. Una solución de 6-metoxi-1-tetralona (65,2 g, 370 mmol) en THF (1000 ml) a -78°C se añadió al reactivo arilcerio mediante una cánula. La reacción se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante un total de 16 horas. La mezcla se filtró a través de una capa de CeliteTM. El filtrado se concentró al vacío y se añadieron HCl 3N (500 ml) y Et₂O (500 ml). Después de agitar durante 15 minutos, las fases se separaron. La fase acuosa se lavó adicionalmente con Et₂O (2x). Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron para proporcionar 6-metoxi-1-tetralona (22 g). La fase acuosa se basificó a pH 12 con NaOH 5 N y se añadió (NH₄)₂CO₃ acuoso al 15% (1000 ml). La mezcla acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (2x). La solución orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró proporcionando un aceite pardo. Las impurezas se retiraron por destilación (110°-140°C, @0,2 mmHg (26,7 Pa)) dando el producto (74 g, 57%).

¹H RMN (250 MHz, CDCl₃): δ 7,27 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,92-6,99 (m, 3H),

6,78 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 6,65 (dd, $J = 8,6, 2,6$ Hz, 1H), 5,92 (t, $J = 4,7$ Hz, 1H), 4,15 (t Hz, 2H), 3,80 (s, 3H), 2,94 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 2,81 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 2,66 (m, 2H), 2,37 (m, 2H), 1,84 (m, 4H).

Preparación de 1-[2-[4-(2-bromo-6-metoxi-3,4-dihidronaftalen-1-il)fenoxi]etil]pirrolidina: Se añadió en porciones perbromuro de bromuro de piridinio (21,22 g, 60,55 mmol) a una solución de 1-[2-[4-(6-metoxi-3,4-dihidronaftalen-1-il)fenoxi]etil]pirrolidina (23 g, 72 mmol) en THF (700 ml). La reacción se agitó durante 60 horas. El precipitado se filtró a través de una capa de Celite con la ayuda de THF. El sólido blanquecino se disolvió en CH_2Cl_2 y MeOH y se retiró por filtración a partir de Celite. La solución orgánica se lavó con HCl acuoso 0,5 N seguido de NaHCO_3 saturado (acuoso). La solución orgánica se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró proporcionando un sólido pardo (21,5 g, 83%).

^1H RMN (250 MHz, CDCl_3): δ 7,14 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 6,97 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,71 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 6,55 (m, 2H), 4,17 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 3,77 (s, 3H), 2,96 (m, 4H), 2,66 (m, 4H), 1,85 (m, 4H).

Preparación de clorhidrato de 1-[2-[4-(6-metoxi-2-fenil-3,4-dihidronaftalen-1-il)fenoxi]etil]pirrolidina (clorhidrato de nafoxideno): A una mezcla de 1-[2-[4-(2-bromo-6-metoxi-3,4-dihidronaftalen-1-il)fenoxi]-etil]-pirrolidina (19 g, 44 mmol), ácido fenilbórico (7,0 g, 57 mmol) y tetrakis(trifenilfosfonio) paladio (1,75 g, 1,51 mmol) en THF (300 ml) se le añadió Na_2CO_3 (13 g, 123 mmol) en H_2O (100 ml). La reacción se calentó a reflujo durante 18 horas. Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con H_2O seguido de salmuera. La solución orgánica se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró produciendo 17,96 g de un sólido pardo. El residuo se disolvió en

una mezcla 1:1 de CH_2Cl_2 y EtOAc (250 ml) y se añadió HCl 1 N en Et_2O (100 ml). Después de agitar durante 2 horas, el producto se dejó cristalizar a partir de una solución y se recogieron 11 g de material por filtración. La concentración de las aguas madres hasta la mitad de su volumen proporcionó 7,3 g más de producto.

Preparación de *cis*-1-[2-[4-(6-metoxi-2-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)fenoxi]etil]pirrolidina: Se disolvió clorhidrato de 1-[2-[4-(6-metoxi-2-fenil-3,4-dihidronaftalen-1-il)fenoxi]etil]pirrolidina (clorhidrato de nafoxideno) (75 g, 162 mmol) en 1000 ml de EtOH y 300 ml de MeOH. Se añadió $\text{Pd}(\text{OH})_2$ seco sobre carbono y la mezcla se hidrogenó en un agitador Parr a 50°C y 50 psi (0,34 MPa) durante 68 horas. El catalizador se retiró por filtración con la ayuda de Celite y los disolventes se retiraron al vacío. El sólido blanco resultante se disolvió en CH_2Cl_2 y la solución se lavó con NaHCO_3 saturado (acuoso). La solución orgánica se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró produciendo un sólido blanquecino (62,6 g, 90%).

Preparación de *cis*-6-fenil-5-[4-(2-pirrolidin-1-iletoxi)fenil]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ol: Una mezcla de *cis*-1-[2-[4-(6-metoxi-2-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)fenoxi]etil]pirrolidina (12 g, 28 mmol), ácido acético (75 ml) y HBr al 48% (75 ml) se calentó a 100°C durante 15 horas. La solución se enfrió y el precipitado blanco resultante se recogió por filtración. La sal bromhidrato (9,6 g, 69%) se disolvió en $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ y se agitó con NaHCO_3 saturado (acuoso). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo posteriormente con $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$. Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron dando el producto en forma de una espuma blanquecina.

17/10

¹H RMN (250 MHz, CDCl₃): δ 7,04 (m, 3H), 6,74 (m, 2H), 6,63 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 6,50 (m, 3H), 6,28 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 4,14 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 3,94 (t, J = 5,3 Hz, 2H), 3,24 (dd, J = 12,5, 4,1 Hz, 1H), 2,95 (m, 4H), 4H), 2,14 (m, 1H), 1,88 (m, 4H), 1,68 (m, 1H).

Los siguientes procedimientos y formulaciones se reproducen de la Solicitud de Patente de Estados Unidos N° 10/612.679, presentada el 1 de julio de 2003.

Los siguientes materiales pueden obtenerse de las correspondientes fuentes que se indican a continuación:

Avicel™ PH101 (celulosa FMC Pharmaceutical (Philadelphia, PA) microcristalina)

Lactose Fast Flo™ 316 Foremost Corp. (Baraboo, WI)

estearato de magnesio Mallinckrodt (St. Louis, MO)

hidroxipropil celulosa Hercules Inc. (Hopewell, VA)

croscarmelosa sódica FMC Pharmaceutical (Philadelphia, PA)

β-ciclodextrin sulfobutil éter Preparada usando el procedimiento descrito en la Patente de Estados Unidos N° 6.153.746

dióxido de silicio Grace Davison (Columbia, MD)

ProSolv™ 50 (celulosa Penwest, Patterson, NJ microcristalina silicificada)

Procedimiento convencional de granulación en húmedo de lasofoxifeno

(Procedimiento comparativo)

Los siguientes ingredientes se añadieron a un mezclador de alto cizallamiento en el orden en que se indica:

133
132

lactosa	5,000 g
celulosa microcristalina	17,432 g
croscarmelosa sódica	1,000 g
hidroxipropil celulosa	1,250 g
dióxido de silicio	0,125 g
Lasofoxifeno	0,068 g

La mezcla se mezcló durante aproximadamente 15 minutos. Mientras se mezclaba, se añadió una cantidad apropiada de agua (aproximadamente 63% p/p de la mezcla seca) durante un período de 8,5 minutos y después se continuó mezclando durante 30 segundos más para conseguir la masa húmeda deseada. Después, la masa húmeda se secó a un nivel de humedad inferior a aproximadamente el 2% al vacío (aproximadamente 50 milibares (mB) (5000Pa)). La granulación seca se trituró mediante un triturador cónico equipado con un tamiz de 0,04 pulgadas (0,10 cm) y un propulsor de borde redondeado fijado a una velocidad de 1750 rpm. La mezcla se mezcló durante aproximadamente 10 minutos en un frasco de vidrio de 150 cc en un mezclador Turbula. Se añadió estearato de magnesio (0,125 g) a la mezcla y después se mezcló durante aproximadamente 5 minutos. Después la mezcla activa se comprimió en comprimidos usando una prensa para comprimidos Kilian™ T100 (disponible en Kilian & Co., Inc., Horsham, PA).

Procedimiento de granulación en húmedo del fármaco lasofoxifeno en solución
(Procedimiento comparativo)

Se añadió agua (100 ml) a un vaso de precipitación de vidrio de 250 ml equipado con un mezclador. Mientras se agitaba, se añadió β-ciclodextrin sulfobutil éter (0,452 g) seguido de lasofoxifeno (0,113 g) y se dejó agitar hasta

134
133

que se disolvió β -ciclodextrin sulfobutil éter y el lasofoxifeno y se formó una solución. Después, se añadieron los siguientes ingredientes en el orden indicado en un mezclador de alto cizallamiento.

lactosa	5,000 g
celulosa microcristalina silicificada	17,540 g
croscarmelosa sódica	1,000 g
hidroxipropil celulosa	1,250 g

La mezcla se combinó durante aproximadamente 2 minutos. Mientras se mezclaba, la solución lasofoxifeno:agua se añadió durante un período de 3 minutos. Después, la masa húmeda se secó a un nivel de humedad inferior a aproximadamente el 1% en un horno de aire caliente a presión a 50°C. La granulación seca se pasó a través de un triturador cónico equipado con un tamiz de 0,055 pulgadas (0,14 cm) y un propulsor de borde redondeado fijado a una velocidad de 1750 rpm. Se añadió estearato de magnesio (0,125 g) a la mezcla y se mezcló durante aproximadamente 5 minutos. Después, la mezcla activa se comprimió en comprimidos usando una prensa para comprimidos Manesty™ F-Press (disponible en Thomas Engineering Inc., Hoffman Estates, IL).

Procedimiento de granulación en seco de lasofoxifeno

Los siguientes ingredientes se añadieron en el orden indicado en un mezclador de alto cizallamiento.

lactosa	1052,25 g
celulosa microcristalina	375,00 g
croscarmelosa sódica	45,00 g
dióxido de silicio	7,50 g

Lasofoxifeno**5,25 g**

La lactosa, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica y dióxido de silicio se mezclaron durante 5 minutos. Después se añadió el lasofoxifeno y se mezcló durante aproximadamente 15 minutos. La mezcla activa se descargó después del mezclador de alto cizallamiento y se mezcló durante aproximadamente 5 minutos en un mezclador "V" de doble husillo. Se añadió estearato de magnesio (7,50 g) a la mezcla activa y se mezcló durante aproximadamente 5 minutos. La mezcla activa se compactó con rodillos en una unidad compactadora con rodillo Vector Freund™ y se trituró mediante un granulador de rotación equipado con un tamiz de 0,033" (0,084 cm) (ambos disponibles en Vector Corp., Marion, IA). La granulación activa se mezcló durante aproximadamente 5 minutos en un mezclador "V" de doble husillo. Se añadió otra porción de estearato de magnesio (7,50 g) a la granulación y se mezcló durante aproximadamente 5 minutos. La mezcla final se comprimió en comprimidos en una prensa rotativa Kilian™ T100.

Las formulaciones de baja dosificación de liberación inmediata de la presente invención se prepararon como se ilustra a continuación:

1. A un mezclador de alto cizallamiento de un tamaño apropiado se le añadió, por orden: lactosa anhidra, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, dióxido de silicio y se mezcló durante 5 minutos con velocidades de propulsor y granulador apropiadas.
2. Se introdujo tartrato de lasofoxifeno y se mezcló durante 15 minutos a velocidades de propulsor y granulador apropiadas.
3. La mezcla activa se descargó del mezclador de alto cizallamiento.
4. La mezcla activa se cargó en otro mezclador de recipiente o de doble

13/6/13

husillo de tamaño adecuado y se mezcló durante 5 minutos.

5. Se añadió la mitad del estearato de magnesio a la mezcla activa y se mezcló durante 5 minutos.

6. La mezcla activa se compactó en una unidad compactadora con rodillos apropiada con la presión de rodillo, velocidad de rodillo y velocidad de alimentación apropiadas.

7. Los materiales compactos activos se trituraron mediante un triturador apropiado equipado con un tamiz de malla 20 (0,033") o equivalente.

8. Las mezclas activas trituradas se cargaron en un mezclador de recipiente o de doble husillo de tamaño apropiado y se mezcló durante 5 minutos.

9. Se añadió la segunda mitad del estearato de magnesio a la mezcla activa triturada y se mezcló durante 5 minutos.

10. La mezcla final se comprimió en una prensa de comprimidos rotativa equipada con el instrumental de tamaño apropiado con un peso de 100 mg.

11. Los núcleos de los comprimidos se recubrieron con una película en una unidad de recubrimiento con película de tamaño adecuado. Se aplicó la cantidad apropiada de recubrimientos de películas opacificantes y de pulido a los comprimidos.

Composición del comprimido recubierto con 0,25 mg de película de lasofoxifeno:

Componente	Calidad	Mg/compr.	Función
Tartrato de lasofoxifeno ¹	Pfizer	0,341	Compuesto activo
Lactosa, anhidro ²	NF/USP/Eu/JP	70,159	Diluyente / carga
Celulosa microcristalina	NF/Eu/JP	25,000	Diluyente / carga
Croscarmelosa sódica	NF/Eu/JP	3,000	Disgregante
Dióxido de silicio	NF/Eu	0,500	Deslizante
Estearato de magnesio	NF/Eu/JP	1,000	Lubricante
Opadry II® (Y-30-13579-A)	Pfizer	4,000	Recubr. opacificante (Diluyente / carga) (Polímero) (opacificador) (Plastificante) (Colorante)
(Lactosa monohidrato)	(NF/Eu/JP)	(1,60)	
(Hidroxipropil Metil Celulosa 2910-15 cP)	(USP/Eu/JP)	(1,12)	
(Dióxido de Titanio)	(USP/Eu/JPE)	(0,94)	
(Triacetina)	(USP/Eu/JPE)	(0,32)	
(FD&C Yellow No 6 Aluminium Lake 15%-18%)	(21 CFR,E110)	(0,02)	
Opadry Clear® (YS-2-19114-A)	Pfizer	0,500	Recubr. de pulido
(Hidroxipropil metilcelulosa 2910-15cP)	(NF/Eu/JP)	(0,45)	(Polímero)
(Triacetina)	(USP/Eu/JPE)	(0,05)	(Plastificante)
Total		104,500	

178
3

- 1. Basado en una potencia teórica de 73,4%
- 2. Peso ajustado para ligeros cambios de potencia en el tartrato de lasofoxifeno

Composición del comprimido recubierto con 0,5 mg de película de lasofoxifeno:

Componente	Calidad	Mg/compr.	Función
Tartrato de lasofoxifeno ¹	Pfizer	0,681	Compuesto activo
Lactosa, anhidro ²	NF/USP/Eu/JP	69,819	Diluyente/carga
Celulosa microcristalina	NF/Eu/JP	25,000	Diluyente/Carga
Croscarmelosa sódica	NF/Eu/JP	3,000	Disgregante
Dióxido de silicio	NF/Eu	0,500	Deslizante
Estearato de magnesio	NF/Eu/JP	1,000	Lubricante
Opadry II® (Y-30-13579-A)	Pfizer	4,000	Recub.opacificante (Diluyente/Carga) (Polímero) (Opacificador) (Plastificante) (Colorante)
(Lactosa monohidrato)	(NF/Eu/JP)	(1,60)	
(Hidroxipropil Metil)	(USP/Eu/JP)	(1,12)	
Celulosa 2910-15 cP)	(USP/Eu/JP)	(0,94)	
(Dióxido de Titanio)	(USP/Eu/JPE)	(0,32)	
(Triacetina)	(21 CFR, E110)	(0,02)	
(FD&C Yellow No. 6 Aluminium Lake 15%-18%)			

139
138

Opadry Clear® (YS-2-19114-A) (Hidroxipropil metilcelulosa 2910-15cP) (Triacetina)	Pfizer (NF/EU/JP) (USP/Eu/JPE)	0,500 (0,45) (0,05)	Recubr. de pulido (Polímero) (Plastificante)
Total		104,500	

- 1. Basado en una potencia teórica de 73,4%
- 2. Peso ajustado para ligeros cambios de potencia en el tartrato de lasofoxifeno.

Habiendo descrito la invención como antecede, se declara como propiedad lo contenido en las siguientes:

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto 2-metilen-19-nor-20(S)-1 α -25-dihidroxitamina D₃ y un agonista/antagonista de estrógenos, o una sal o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo.
2. Una composición de la reivindicación 1 donde el agonista/antagonista de estrógenos es (-)-*cis*-6-fenil-5-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-ol o una sal o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo.
3. Una composición de la reivindicación 2 donde el (-)-*cis*-6-fenil-5-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-ol está en forma de la sal tartrato.
4. Un procedimiento para tratar osteoporosis senil, osteoporosis postmenopáusica, fracturas de hueso, injertos de hueso, cáncer de mama, cáncer de próstata, obesidad, osteopenia, osteoporosis masculina, fragilidad, daño muscular o sarcopenia, comprendiendo el procedimiento administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de 2-metilen-19-nor-20(S)-1 α ,25-dihidroxitamina D₃ y un agonista/antagonista de estrógenos o una sal o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo.

5. El procedimiento de la reivindicación 4 donde la 2-metilen-19-nor-20(S)-1 α ,25-dihidroxitamina D₃ y el agonista/antagonista de estrógenos o una sal o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo se administran por vía oral.
6. El procedimiento de la reivindicación 4 donde la 2-metilen-19-nor-20(S)-1 α ,25-dihidroxitamina D₃ y el agonista/antagonista de estrógenos o una sal o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo se administran por vía parenteral.
7. El procedimiento de la reivindicación 4 donde la 2-metilen-19-nor-20(S)-1 α ,25-dihidroxitamina D₃ y el agonista/antagonista de estrógenos o una sal o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo se administran por vía transdérmica.
8. El procedimiento de la reivindicación 4 donde la 2-metilen-19-nor-20(S)-1 α ,25-dihidroxitamina D₃ y un agonista/antagonista de estrógenos o una sal o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo se administran sustancialmente de forma simultánea.
9. El procedimiento de la reivindicación 4 donde se trata la osteoporosis postmenopáusica.
10. Un procedimiento para tratar osteoporosis senil, osteoporosis postmenopáusica, fracturas de hueso, injertos de hueso, cáncer de mama,

cáncer de próstata, obesidad, osteopenia, osteoporosis masculina, fragilidad, daño muscular o sarcopenia, comprendiendo el procedimiento administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de 2-metilen-19-nor-20(S)-1 α ,25-dihidroxitamina D₃ y (-)-*cis*-6-fenil-5-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-ol o una sal o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo.

11. El procedimiento de la reivindicación 10 donde el (-)-*cis*-6-fenil-5-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-ol está en forma de la sal tartrato.

143
142

Resumen

La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas y a procedimientos de tratamiento que comprenden administrar a un paciente en necesidad del mismo una combinación de un derivado de 2-alkiliden-19-nor-vitamina D y un agonista/antagonista de estrógenos o una sal o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo. Particularmente, la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas y a procedimientos de tratamiento que comprenden administrar a un paciente en necesidad del mismo 2-metilen-19-nor-20(S)-1 α ,25-dihidroxitamina D₃ y (-)-cis-6-fenil-5-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ol o una sal o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo.

144
193

TRATAD DE COOPERACIÓN DE PATENTES
PCT
NOTIFICACIÓN DE TRANSMISIÓN DEL REPORTE DE EXAMEN
PRELIMINAR INTERNACIONAL
(PCT Regla 71.1)
De: AUTORIDAD DE REVISION PRELIMINAR INTERNACIONAL

Para:
FULLER, Grover, F., Jr.
c/o LAWRENCE, Jackie
PFIZER INC MS8260-1615
Eastern Point Road
Groton, CT 06340
Estados Unidos de América.

Sello de Recibido

Fecha de expedición: 11.08.2005
Referencia del expediente del solicitante o mandatario: PC26036A
Solicitud Internacional No.: PCT/IB2004/002900
Fecha de presentación internacional: 06.09.2004
Fecha de prioridad: 19.09.2003
Solicitante: PFIZER PRODUCTS INC et. al.

1. Se notifica al solicitante que la Administración Encargada del Examen Preliminar Internacional ha emitido el informe de examen preliminar internacional para la solicitud internacional y se lo transmite adjunto, acompañado, si procede, de sus anexos.
2. Se transmite una copia del presente informe y, si procede, de sus anexos, a la Oficina Internacional para comunicación a todas las Oficinas elegidas.
3. Si alguna Oficina elegida lo exige, la Oficina Internacional realizará una traducción en inglés del informe (con exclusión de sus anexos) y la transmitirá a las Oficinas interesadas.

4. RECORDATORIO

Para iniciar la fase nacional ante cada Oficina elegida, el solicitante debe cumplir ciertos actos (presentación de la traducción y pago de las tasas nacionales) en el plazo de 30 meses desde la fecha de prioridad (o más tarde por lo que respecta a ciertas oficinas) (Artículo 39.(1)) (véase también el recordatorio enviado por la Oficina Internacional en el formulario PCT/IB/301).

45
AA

Cuando deba entregarse una traducción de la solicitud internacional o una oficina elegida, se incluirá la traducción de cualquier anexo de informe de Examen Preliminar Internacional. Corresponde al solicitante preparar la traducción en cuestión y entregarla directamente a cada Oficina elegida interesada

Para más amplios detalles en lo relativo a los plazos aplicables y las exigencias de las oficinas elegidas, véase el Volumen II de la guía del solicitante PCT.

Se llama la atención del solicitante sobre el Artículo 33(5) que prevé que los criterios de novedad, actividad inventiva y de aplicación industrial definidos en el Artículo 33(2) a (4) sólo servirán a los efectos del examen preliminar internacional, y que "todo Estado contratante puede aplicar criterios adicionales o diferentes al objeto de decidir, en ese Estado, si la invención es patentable o no" (véase también el Artículo 27(5)). Tales criterios adicionales pueden afectar, por ejemplo, a las excepciones de patentabilidad, requisitos específicos relativos a la divulgación, la claridad de las reivindicaciones.

Nombre y dirección postal de la Administración encargada del
Examen Preliminar Internacional:
Oficina de Patentes Europea
D-80298 - Munich
Tel: +49-89 2399 - 0, Tx: 523656 epmu d
Fax: +49-89 2399 - 4465.

Funcionario Autorizado: Hundt, D
Tel: + 49 89 2399-8042

14/6
AS

TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES
PCT
INFORME PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD
(Capítulo II del Tratado de Cooperación en materia de Patentes)
(PCT Artículo 36 y Regla 70)

Referencia del expediente del solicitante o mandatario: PC26036A
Solicitud Internacional No.: PCT/IB2004/002900
Fecha de presentación internacional: 06.09.2004
Fecha de prioridad: 19.09.2003
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o la vez clasificación nacional e IPC: A61K 31/593, A61K 31/40, A61K 45/06, A61P 19/08, A61P 35/00, A61P 3/04.
Solicitante: PFIZER PRODUCTS INC. et. al.

1. El presente informe preliminar internacional sobre patentabilidad, se establece por esta Administración encargada del examen preliminar internacional según el Artículo 35 y se transmite al solicitante conforme el Artículo 36.

2. Este INFORME consta de un total de 7 hojas, incluida la presente hoja de portada.

3. Este informe también contiene ANEXOS, que comprenden.

a. ☐ (remitido al solicitante y a la oficina internacional) un total de 2 hojas, descritas a continuación:

☐ hojas de la descripción, las reivindicaciones y/o los dibujos que han sido modificadas y que sirven de base al presente informe, y/o de hojas que contienen rectificaciones autorizadas por esta Administración (véase la Regla 70.16 y la Instrucción Administrativa 607 del PCT).

☐ hojas que reemplazan a otras hojas anteriores, pero que esta Administración considera que contienen modificaciones que se extienden más allá de la divulgación de la invención tal como fue originalmente presentada, según se indica en el punto 4 del Reglamento I y en el Recuadro Suplementario.

b. ☐ (remitido únicamente a la Oficina Internacional) un total de (indicar tipo y soporte(s) electrónico(s)) , que contienen una lista de secuencias y/o tabla(s) relativa(s), solo en formato legible por ordenador, como se indica en el Recuadro Suplementario relativo a Listas de Secuencias (ver Instrucción Administrativa 802).

197
146

4. El presente informe contiene indicaciones relativas a los siguientes puntos:

- | | | |
|-------------------------------------|---------------|--|
| ☒ | Recuadro I | Base de este informe |
| ☐ | Recuadro II | Prioridad |
| ☒ | Recuadro III | Ninguna formulación de opinión sobre la novedad, la actividad inventiva y la aplicación industrial |
| ☐ | Recuadro IV | Falta de unidad de Invención |
| ☒ | Recuadro V | Declaración motivada según el Artículo 35(2) sobre la novedad, la actividad inventiva y la aplicación industrial, citas y explicaciones en apoyo de esta declaración |
| ☐ | Recuadro VI | Ciertos documentos citados |
| ☐ | Recuadro VII | Defectos en la Solicitud Internacional |
| ☒ | Recuadro VIII | Observaciones relativas a la solicitud internacional |

Fecha de radicación de la demanda: 29.09.2004
Fecha de elaboración de este reporte: 11.08.2005

Nombre y dirección postal de la Administración encargada del Examen Preliminar Internacional:
Oficina de Patentes Europea
D-80298 - Munich
Tel: +49-89 2399 - 0, Tx: 523656 epmu d
Fax: +49-89 2399 - 4465.

Funcionario Autorizado: Paul Soto, R
Tel: + 49 89 2399-

148
197

Recuadro I. Base de este informe

1. Por lo que respecta al **idioma**, este informe se ha establecido sobre la base de la solicitud internacional en el idioma en el cual se depositó, salvo indicación en contra señalada a continuación.

- ☐ Este informe está basado en una traducción del idioma original al siguiente idioma , que es el de una traducción proporcionada a los fines de:
- ☐ búsqueda internacional (según Reglas 12.3 y 23.1 (b))
 - ☐ publicación de la solicitud internacional (según Regla 12.4)
 - ☐ examen preliminar internacional (según Reglas 55.2 y/o 55.3)

2. Por lo que respecta a los **elementos*** de la solicitud internacional, esta opinión se ha establecido sobre la base de *(las hojas de reemplazo que hayan sido enviadas a la Oficina receptora en respuesta a un requerimiento según el Artículo 14 se las denomina en este informe como "inicialmente presentadas" y no se anexan al informe)*:

Descripción, Páginas

1 - 64 tal como se presentaron inicialmente

Reivindicaciones, Números

1 - 11 tal como se presentaron inicialmente

☐ una lista de secuencias y/o tabla(s) relativa(s) – ver Recuadro Suplementario relativo a Listas de Secuencias

3. ☐ Las modificaciones ha ocasionado la cancelación de:

- ☐ la descripción, páginas
- ☐ las reivindicaciones, Nos.
- ☐ los dibujos, hojas/fig.
- ☐ la lista de secuencias (especificar):
- ☐ tabla(s) relativa(s) a la lista de secuencias (especificar):

4. ☐ El presente informe ha sido establecido como si no se hubiesen presentado (algunas de) las modificaciones anexadas a este informe y listadas abajo, ya que se ha considerado que iban más allá de la divulgación de la invención tal como fue presentada, como se indica en el Recuadro Suplementario (Regla 70.2(c)).

TE
FIC

- ☐ la descripción, páginas
- ☐ las reivindicaciones, Nos.
- ☐ los dibujos, hojas/fig.
- ☐ la lista de secuencias (especificar):
- ☐ tabla(s) relativa(s) a la lista de secuencias (especificar):

* Si se utiliza el punto 4, algunas o todas estas páginas pueden llevar el sello de "sustituida".

Recuadro No. III. Ninguna formulación de opinión sobre la novedad, la actividad inventiva y la aplicación industrial

1. Las preguntas con respecto a si el invento reivindicado parece ser novedoso, implica una actividad inventiva (no ser evidente), o ser susceptible de aplicación industrial, por lo que respecta.

- ☐ al conjunto de la solicitud internacional,
- ☒ a las reivindicaciones Nos. 4-11 (aplicación industrial)

debido a que:

- ☒ la solicitud internacional, o las reivindicaciones Nos. 4-11 (aplicación industrial) en cuestión se refieren al objeto, respecto del cual no requiere examen preliminar internacional (especifique):

ver hoja separada

- ☐ a descripción, reivindicaciones, o los dibujos (indíquese cuales a continuación) o tales reivindicaciones Nos. en cuestión no son claras, de manera que no es posible formular una opinión significativa (especifique):
- ☐ las reivindicaciones, o las reivindicaciones Nos. en cuestión no son claras, de manera que no es posible formular una opinión significativa.
- ☐ no se ha emitido informe de búsqueda internacional para dichas reivindicaciones Nos.
- ☐ la lista de de secuencias nucleótidas y/o de aminoácidos no cumplen la norma estándar prevista en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas por que:

La lista en papel

☐ no se presentó

☐ no cumple con la norma estándar

30
MM

La lista en formato legible por ordenador

- ☐ no se presentó
- ☐ no cumple con la norma estándar
- ☐ las tablas relativas a las listas de secuencias de nucleótidos y/o de aminoácidos, si únicamente se han presentado en formato legible por ordenador, no cumplen con los requisitos técnicos previstos en el Anexo C-bis de las Instrucciones Administrativas.
- ☐ Ver recuadro suplementario para más detalles.

Recuadro No. V Declaración razonada según el Artículo 35(2) con respecto a la novedad, nivel inventivo o aplicación industrial: anterioridades y explicaciones que soportan tal declaración

1. Declaración

Novedad (N)	Si: Reivindicaciones 1-11 No: Reivindicaciones
Nivel Inventivo (NI)	Si: Reivindicaciones No: Reivindicaciones 1-11
Aplicación Industrial (AI)	Si: Reivindicaciones 1-3 a 4-11 (ver hoja separada) No: Reivindicaciones

2. Citas y explicaciones (Regla 70.7)

ver hoja separada.

Recuadro No. VIII Observaciones relativas a la solicitud internacional.

Se formulan las observaciones siguientes sobre la claridad de las reivindicaciones, de la descripción y de los dibujos o sobre si las reivindicaciones se fundan totalmente en la descripción:

ver hoja adjunta

104

REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL – HOJA ANEXA
Solicitud Internacional No. PCT/IB2004/002900

Ítem III

No formulación de opinión con respecto a la novedad, nivel inventivo y aplicación industrial

1. Las reivindicaciones 4-11 se relacionan con temas, considerados por esta Autoridad, cubiertos por provisiones de la Regla 67.1(iv) del PCT. De manera que no se formulará ningún concepto con respecto a la aplicación industrial de los temas encontrados en estas reivindicaciones (Artículo 34(a)(i) del PCT).

Ítem V

Declaración razonada con respecto a la novedad, nivel inventivo y aplicación industrial; citas y explicaciones sustentando dicha declaración

2. Se hace referencia a los siguientes documentos:

- D1: US-A-5 843 928 (RAFAL SICINSKI R ET AL) 1 de diciembre de 1998
- D2: WO 02/091993 A (MOSLEY RALPH TROY; MERCK & CO INC (US); BLIZZARD TIMOTHY ALLEN (US);) 21 de noviembre de 2002
- D3: WO 00/61123 A (BEHRENS STEVENS MARIE LUISE; SCHERING AG (DE); ERBEN REINHOLD (DE); K) 19 de octubre de 2000
- D4: US-B-6 486 1441 (MORRIS DAVID LAWSON) 26 de noviembre de 2002
- D5: KOMM B S ET AL: "The ongoing saga of osteoporosis treatment" ("La saga perpétua del tratamiento de la osteoporosis") JOURNAL OF CELLULAR BIOCHEMISTRY 1998 UNITED STATES, no. SUPPL. 30/31, 1998, páginas 277-283, XP001064555 ISSN: 0730-2312
- D6: WO 2004/022068 A (WISCONSIN ALUMNI RES FOUND) 18 de marzo de 2004

A menos que se indique lo contrario, las referencias relevantes son aquellas mencionadas en el Reporte de Búsqueda Internacional.

3. La presente solicitud según la reivindicación 1 se relaciona con una composición farmacéutica que comprende el compuesto 2-metileno-19-nor-20(S)-1 α ,25-dihidroxitamina D₃ (2MD) y un agonista/antagonista estrógeno, o una sal o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo. La reivindicación 4 se relaciona con un método para tratar osteoporosis senil, osteoporosis posmenopáusica, fractura ósea, injerto óseo, cáncer de seno, cáncer de próstata, obesidad, osteopenia, osteoporosis masculina, debilidad, daño muscular o sarcopenia; el método comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de 2-metileno-19-nor-20(S)-1 α ,25-dihidroxitamina D₃ y un agonista/antagonista estrógeno, o una sal o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. La presente solicitud cumple con los requisitos del PCT con respecto a novedad (Artículo 33(2)).

15/10

Ninguno de los antecedentes divulga una combinación farmacéutica que comprenda el compuesto 2-metileno-19-nor-20(S)-1 α ,25-dihidroxitamina D₃ específico y un agonista/antagonista estrógeno.

D6 divulga la administración de compuestos de vitamina D, incluyendo el compuesto específico 2MD, junto con un inhibidor de la reabsorción de calcio ósea, el cual puede ser un estrógeno. Sin embargo, D6 es un documento P y desvirtuaría la novedad solo si la prioridad de la presente solicitud resultara inválida.

5. Sin embargo, la presente solicitud no cumple con los requisitos del PCT con respecto al nivel inventivo (Artículo 33(3)) por los siguientes motivos.

D2, D3 y D4 divulgan combinaciones de un compuesto tipo estrógeno y un análogo de la vitamina D. D2 divulga de manera explícita el lasofoxifeno como modulador de receptor de estrógeno, y que las combinaciones farmacéuticas son útiles para el tratamiento de la osteoporosis, fracturas óseas, cáncer de seno y de próstata, obesidad, etc. D2 por lo tanto puede considerarse como el antecedente más cercano. La presente solicitud difiere de D2 en que el análogo de la vitamina D es 2MD.

Por consiguiente, el problema a resolverse por la presente solicitud es considerado en proporcionar combinaciones alternas de un compuesto tipo estrógeno y un análogo de la vitamina D útiles para las mismas indicaciones terapéuticas. La solución propuesta es considerada obvia a la luz de D1 el cual divulga el compuesto 2MD como análogo de la vitamina D y relacionado con las mismas enfermedades terapéuticas; osteoporosis posmenopáusica, fractura ósea, injerto óseo, cáncer de seno, cáncer de próstata, obesidad, etc. Por lo tanto, la persona capacitada considerarla obvio combinar un estrógeno con el compuesto 2MD en particular para las mismas indicaciones terapéuticas.

El resto de las características en las reivindicaciones dependientes meramente consisten en la selección de realizaciones particularmente preferidas las cuales parecen no relacionarse con ninguna ventaja o efecto técnico sorprendente.

6.1. Las reivindicaciones 1-3 cumplen con lo establecido en el Artículo 33(4) del PCT puesto que su materia es susceptible de aplicación industrial.

6.2. Para la evaluación de las presentes reivindicaciones 4-11 de si eran industrialmente aplicables, no existen criterios unificados en los Estados pertenecientes al PCT. La patentabilidad también puede estar sujeta a la formulación de las reivindicaciones. La EPO, por ejemplo, no reconoce como industrialmente aplicable aquella materia de las reivindicaciones con respecto al uso de un compuesto en tratamiento médico, pero si permite, sin embargo, reivindicaciones sobre un compuesto conocido en su primer uso en tratamiento médico y el uso de tal compuesto en la manufactura de un medicamento para un nuevo tratamiento médico.

Ítem VIII

Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional

1525

7. Las reivindicaciones 1-11 violan el Artículo 6 del PCT puesto que carecen de claridad. El motivo es que la descripción se refiere a derivados de 2-alquilideno-19-nor-vitamina D3 de fórmulas generales como también de compuestos en particular (ver las páginas 7-12 y 49-53) como realizaciones abarcadas por el invento, mientras que el alcance de las reivindicaciones es limitado al compuesto 2MD en particular. Esta inconsistencia entre las reivindicaciones y la descripción conlleva a duda con respecto a la materia para la cual se busca protección, y por lo tanto hace que las reivindicaciones carezcan de claridad.

8. De manera similar, las presentes reivindicaciones violan el Artículo 6 del PCT puesto que la descripción se refiere a un gran número de indicaciones terapéuticas (ver páginas 2-7) como realizaciones abarcadas por el invento, mientras que el alcance de las reivindicaciones es limitado a las indicaciones médicas en particular mencionadas en la reivindicación 4. Esta inconsistencia entre las reivindicaciones y la descripción conlleva a duda con respecto a la materia para la cual se busca protección, y por lo tanto hace que las reivindicaciones carezcan de claridad.

9. Las presentes reivindicaciones también pueden considerarse que carecen de claridad (Artículo 6 del PCT) debido a la definición funcional de "agonista/antagonista estrógeno". La descripción se refiere a ejemplos que caben dentro de dicha definición pero no proporciona o se refiere a ninguna prueba que permita al experto determinar cuales compuestos caen dentro de dicha definición.

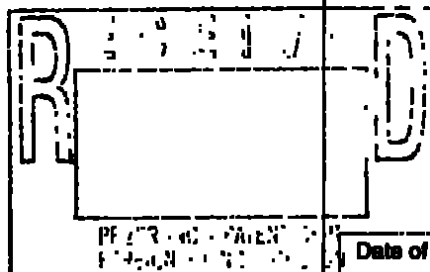
PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

PCT

To:

FULLER, Grover, F., Jr.
c/o LAWRENCE, Jackie
Pfizer Inc. MS8260-1615
Eastern Point Road
Groton, CT 06340
ETATS-UNIS D'AMERIQUE



NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY

(PCT Rule 71.1)

Date of mailing
(day/month/year)

11.08.2005

Applicant's or agent's file reference
PC26036A

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/IB2004/002900

International filing date (day/month/year)
06.09.2004

Priority date (day/month/year)
19.09.2003

Applicant
PFIZER PRODUCTS INC. et al.

1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary report on patentability and its annexes, if any, established on the international application.
2. A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices.
3. Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices.

4. REMINDER

The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices) (Article 39(1)) (see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB/301).

Where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary report on patentability. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned.

For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The applicant's attention is drawn to Article 33(5), which provides that the criteria of novelty, inventive step and industrial applicability described in Article 33(2) to (4) merely serve the purposes of international preliminary examination and that "any Contracting State may apply additional or different criteria for the purposes of deciding whether, in that State, the claimed inventions is patentable or not" (see also Article 27(5)). Such additional criteria may relate, for example, to exemptions from patentability, requirements for enabling disclosure, clarity and support for the claims.

Name and mailing address of the international
preliminary examining authority:



European Patent Office
D-80298 Munich
Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523856 epmu d
Fax: +49 89 2399 - 4485

Authorized Officer

Hundt, D

Tel. +49 89 2399-8042



PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Article 36 and Rule 70)

155
159

Applicant's or agent's file reference PC26036A		FOR FURTHER ACTION		See Form PCT/IPEA/416
International application No. PCT/IB2004/002900		International filing date (day/month/year) 06.09.2004	Priority date (day/month/year) 19.09.2003	
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61K31/503, A61K31/40, A61K45/06, A61P19/08, A61P19/10, A61P35/00, A61P3/04				
Applicant PFIZER PRODUCTS INC. et al.				
1. This report is the international preliminary examination report, established by this International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of 7 sheets, including this cover sheet. 3. This report is also accompanied by ANNEXES, comprising: a. ☐ sent to the applicant and to the International Bureau) a total of sheets, as follows: ☐ sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis of this report and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority (see Rule 70.16 and Section 807 of the Administrative Instructions). ☐ sheets which supersede earlier sheets, but which this Authority considers contain an amendment that goes beyond the disclosure in the international application as filed, as indicated in Item 4 of Box No. I and the Supplemental Box. b. ☐ (sent to the International Bureau only) a total of (Indicate type and number of electronic carrier(s)) , containing a sequence listing and/or tables related thereto, in computer readable form only, as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see Section 802 of the Administrative Instructions).				
4. This report contains indications relating to the following items: ☒ Box No. I Basis of the opinion ☐ Box No. II Priority ☒ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability ☐ Box No. IV Lack of unity of invention ☒ Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement ☐ Box No. VI Certain documents cited ☐ Box No. VII Certain defects in the international application ☒ Box No. VIII Certain observations on the international application				
Date of submission of the demand 29.09.2004		Date of completion of this report 11.08.2005		
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tlx 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465		Authorized Officer Paul Soto, R Telephone No. +49 89 2399- 		

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No. **PCT/IB2004/002900**

157
156

Box No. I Basis of the report

1. With regard to the language, this report is based on the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.
- ☐ This report is based on translations from the original language into the following language, which is the language of a translation furnished for the purposes of:
- ☐ international search (under Rules 12.3 and 23.1(b))
 - ☐ publication of the international application (under Rule 12.4)
 - ☐ international preliminary examination (under Rules 55.2 and/or 55.3)
2. With regard to the elements* of the international application, this report is based on *(replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report)*:

Description, Pages

1-84 as originally filed

Claims, Numbers

1-11 as originally filed

- ☐ a sequence listing and/or any related table(s) - see Supplemental Box Relating to Sequence Listing
3. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:
- ☐ the description, pages
 - ☐ the claims, Nos.
 - ☐ the drawings, sheets/figs
 - ☐ the sequence listing *(specify)*:
 - ☐ any table(s) related to sequence listing *(specify)*:
4. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments annexed to this report and listed below had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).
- ☐ the description, pages
 - ☐ the claims, Nos.
 - ☐ the drawings, sheets/figs
 - ☐ the sequence listing *(specify)*:
 - ☐ any table(s) related to sequence listing *(specify)*:

* If item 4 applies, some or all of these sheets may be marked "superseded."

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/IB2004/002900

157
156

Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non-obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

- ☐ the entire international application,
☒ claims Nos. 4-11 (industrial applicability)

because:

- ☒ the said international application, or the said claims Nos. 4-11 (industrial applicability) relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (specify):

see separate sheet

- ☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*).
- ☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.
- ☐ no international search report has been established for the said claims Nos.
- ☐ the nucleotide and/or amino acid sequence listing does not comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions in that:
- | | |
|----------------------------|--|
| the written form | ☐ has not been furnished |
| | ☐ does not comply with the standard |
| the computer readable form | ☐ has not been furnished |
| | ☐ does not comply with the standard |
- ☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in computer readable form only, do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions.
- ☐ See separate sheet for further details

158
159

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/IB2004/002900

Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	1-11
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	1-11
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-3; for 4-11 see separate sheet
	No: Claims	

2. Citations and explanations (Rule 70.7):

see separate sheet

Box No. VIII Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

see separate sheet

159
158

Re Item III

Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1. **Claims 4-11 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of these claims (Article 34(4)(a)(I) PCT).**

Re Item V

Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

2. **Reference is made to the following documents:**

- D1: US-A-5 843 928 (RAFAL SICINSKI R ET AL) 1 December 1998**
- D2: WO 02/091993 A (MOSLEY RALPH TROY ; MERCK & CO INC (US); BLIZZARD TIMOTHY ALLEN (US);) 21 November 2002**
- D3: WO 00/61123 A (BEHRENS STEVENS MARIE LUISE ; SCHERING AG (DE); ERBEN REINHOLD (DE); K) 19 October 2000**
- D4: US-B-6 486 1441 (MORRIS DAVID LAWSON) 26 November 2002**
- D5: KOMM B S ET AL: "The ongoing saga of osteoporosis treatment" JOURNAL OF CELLULAR BIOCHEMISTRY 1998 UNITED STATES, no. SUPPL. 30/31, 1998, pages 277-283, XP001064555 ISSN: 0730-2312**
- D6: WO 2004/022068 A (WISCONSIN ALUMNI RES FOUND) 18 March 2004**

If not indicated otherwise, the relevant passages are those mentioned in the International Search Report.

3. **The present application according to claim 1 relates to a pharmaceutical composition comprising the compound 2-methylene-19-nor-20(S)-1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃ (2MD) and an estrogen agonist/antagonist, or a pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof. Claim 4 is directed to a method of treating senile osteoporosis, postmenopausal osteoporosis, bone fracture, bone graft, breast cancer, prostate cancer, obesity, osteopenia, male osteoporosis, frailty, muscle damage or sarcopenia, the method comprising**

159

administering a therapeutically effective amount of 2-methylene-19-nor-20(S)-1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃ and an estrogen agonist/antagonist, or a pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof.

4. The present application meets the requirements of the PCT with respect to novelty (Art. 33(2)).

None of the prior art documents discloses a pharmaceutical combination comprising the specific 2-methylene-19-nor-20(S)-1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃ compound and an estrogen agonist/antagonist.

D6 discloses the administration of vitamin D compounds, including the specific compound 2MD, together with an inhibitor of bone calcium resorption, which can be an estrogen. However, D6 is a P document and would be novelty destroying only if the priority of the present application turned out to be invalid.

5. However, the present application does not meet the requirements of the PCT with respect to inventive step (Art. 33(3)) for the following reasons.

D2, D3 and D4 disclose combinations of an estrogen-like compound and a vitamin D analog. D2 explicitly discloses lasofoxifene as estrogen receptor modulator, and that the pharmaceutical combinations are useful for the treatment of osteoporosis, bone fractures, cancer of breast and prostate, obesity, etc. D2 can therefore be regarded as the closest prior art. The present application differs from D2 in that the vitamin D analog is 2MD.

Thus, the *problem* to be solved by the present application is regarded in the provision of alternative combinations of an estrogen-like compound and a vitamin D analog useful for the same therapeutic indications. The *solution* provided is rendered obvious by D1 which discloses the compound 2MD as vitamin D analog and in connection with the same therapeutic diseases, postmenopausal osteoporosis, bone fracture, bone graft, breast cancer, prostate cancer, obesity, etc. Thus, the skilled person would consider it obvious to combine an estrogen with the particular compound 2MD for the same therapeutic indications.

The rest of features in the dependent claims merely consist in the selection of particularly preferred embodiments which do not appear to relate to any

160

advantage or surprising technical effect.

- 6.1. Claims 1-3 meet the criterion set forth in Article 33(4) PCT because their subject-matter is susceptible of industrial application.
- 6.2. For the assessment of the present claims 4-11 on the question whether they are industrially applicable, no unified criteria exist in the PCT Contracting States. The patentability can also be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognize as industrially applicable the subject-matter of claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow, however, claims to a known compound for first use in medical treatment and the use of such a compound for the manufacture of a medicament for a new medical treatment.

Re Item VIII

Certain observations on the international application

7. Present claims 1-11 contravene Art. 6 PCT because of lack of clarity. The reason is that the description refers to 2-alkylidene-19-nor-vitamin D3 derivatives of general formulae as well as to particular compounds (see pages 7-12 and 49-53) as embodiments covered by the invention, whereas the scope of the claims is limited to the particular compound 2MD. This inconsistency between the claims and the description leads to doubt concerning the matter for which protection is sought, thereby rendering the claims unclear.
8. Similarly, the present claims contravene Art. 6 PCT because the description refers to a large number of therapeutic indications (see pages 2-7) as embodiments covered by the invention, whereas the scope of the claims is limited to the particular medical indications mentioned in claim 4. This inconsistency between the claims and the description leads to doubt concerning the matter for which protection is sought, thereby rendering the claims unclear.
9. The present claims can be also considered to lack clarity (Art. 6 PCT) because of the functional definition "estrogen agonist/antagonist". The description refers to examples falling within said definition but does not provide or refer to any test allowing the skilled person to determine which compounds fall within said function definition.



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial División de Nuevas Creaciones

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACIÓN Y AGILIZACIÓN DEL TRAMITE

PATENTE DE INVENCION (/)	MODELO DE UTILIDAD ()	USUARIO ()	RADICADOR ()
-Indicación de que se solicita la concesión de una patente.	()	()	(/)
-Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	()	(/)
-Descripción de la invención.	()	()	(/)
-Dibujos de ser estos pertinentes.	()	()	()
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()	(/)
COMPLETA (/)	INCOMPLETA ()	()	()

DISEÑO INDUSTRIAL ()

-Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial.	()	()
-Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	()
-Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño.	()	()
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()

ESQUEMA DE TRAZADO ()

-Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial.	()	()
-Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	()
-Representación gráfica del Esquema Trazado.	()	()
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()

Firma Responsable:

Fecha:

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Folio 163 ¹⁶²

2020
Bogotá D.C.,

Doctor(a)
OLARTE GARCIA CARLOS REINALDO
Apoderado(a) y/o Representante de
PFIZER PRODUCTS INC

REFERENCIA	Radicación No.	06 21161
	Solicitud internacional	IB2004/002900
	Fecha inicio fase nacional	19/04/2006
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	416
	Oficio No.	534
	Folios	1

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase
Dado en Bogotá D.C.,

25 MAYO 2006


DORIS ELENA POLO CORDOBA
Jefe de la división de Nuevas Creaciones (E)

jramos