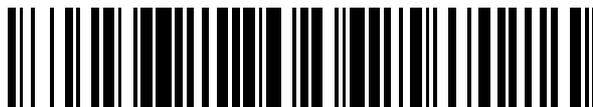


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 396 524**

21 Número de solicitud: 201231923

51 Int. Cl.:

C07C 401/00 (2006.01)

A61K 31/593 (2006.01)

C07C 49/633 (2006.01)

C07C 49/443 (2006.01)

C07B 59/00 (2006.01)

12

SOLICITUD DE PATENTE

A1

22 Fecha de presentación:

11.12.2012

43 Fecha de publicación de la solicitud:

22.02.2013

71 Solicitantes:

**UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE
COMPOSTELA**
Edificio **EMPRENDIA** - Campus Vida
15782 Santiago de Compostela (A Coruña) ES

72 Inventor/es:

LÓPEZ PÉREZ, Borja;
SIGÜEIRO PONTE, Rita;
MAESTRO SAAVEDRA, Miguel A. y
MOURIÑO MOSQUERA, Antonio

74 Agente/Representante:

TORRENTE VILASANCHEZ, Susana

54 Título: **Intermedios versátiles y funcionalizados en la síntesis de vitamina D y nuevos derivados de vitamina D**

57 Resumen:

Intermedios versátiles y funcionalizados en la síntesis de vitamina D y nuevos derivados de vitamina D. La invención proporciona nuevos intermedios para la síntesis total de vitamina D y permite una gran versatilidad de grupos funcionales en los derivados finales de vitamina. Además proporciona derivados de vitamina epiméricos en la posición 3 y derivados de vitamina con un amplio rango de funcionalidades en la posición 18, incluidos compuestos con marcaje isotópico.

ES 2 396 524 A1

DESCRIPCION

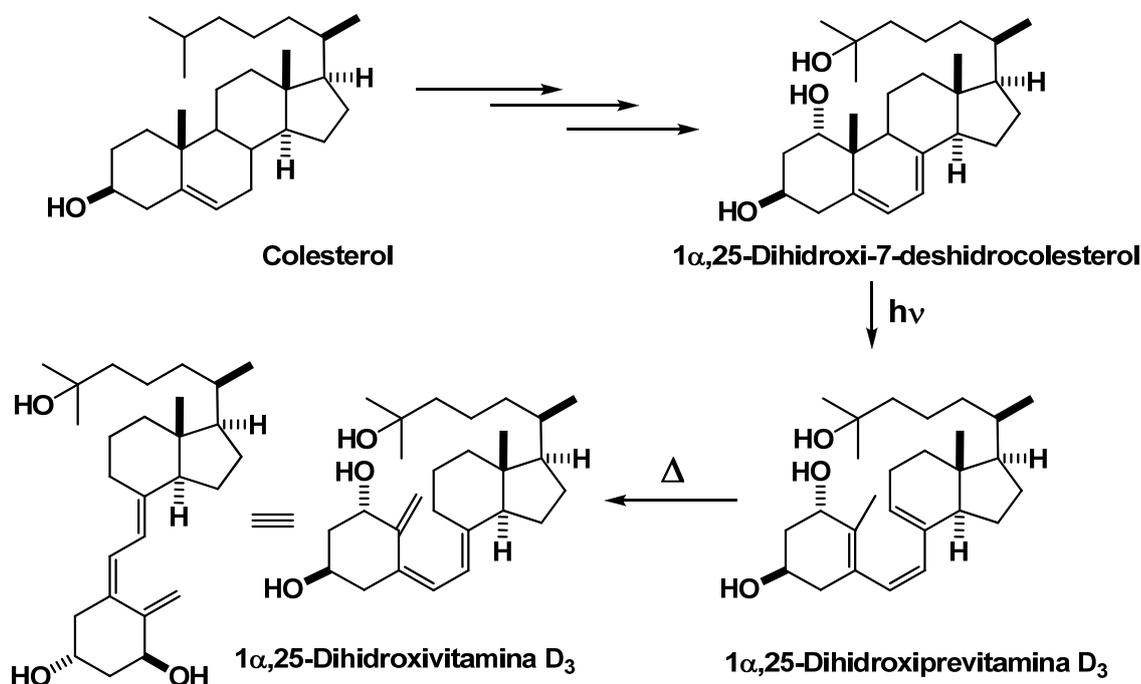
Intermedios versátiles y funcionalizados en la síntesis de vitamina D y nuevos derivados de vitamina D

SECTOR DE LA TÉCNICA

- 5 La presente invención se dirige a los compuestos de fórmula I, a los procedimientos de obtención de los mismos, a los intermedios de su síntesis y a los procedimientos de obtención de derivados de la vitamina D y a nuevos derivados de vitamina D.

ESTADO DE LA TÉCNICA

- 10 La preparación de vitamina D y de sus derivados se abordó históricamente empleando diferentes estrategias. Una de ellas, denominada ruta clásica, es una síntesis lineal que emplea como material de partida un esteroide (por ejemplo, colesterol) que tras ser hidroxilado en posiciones específicas del tetraciclo y en la cadena lateral (C-1 y C-25), se transforma en un esteroide dieno Δ^{5-7} (1 α ,25-dihidroxi-7-deshidrocolesterol) que, por irradiación con luz ultravioleta, se convierte en la 1 α ,25-dihidroxi-7-deshidrocolesterol, que evoluciona por calentamiento a la 1 α ,25-dihidroxivitamina D₃. Este proceso fotoquímico-térmico presenta una baja eficiencia, debido a las dificultades de preparación de los 7-deshidrointermedios y al bajo rendimiento del proceso fotoquímico; y aunque algunas condiciones ya han sido optimizadas, como por ejemplo la longitud de onda de la irradiación, los filtros y los aditivos, sólo fue posible obtener la vitamina D en un rendimiento del 47%. (MF, Brehm, JM, Alcorn, JF, Holguín, F, Aujla, SJ, Celedón, JC (2005). "The Vitamin D Epidemic and its Health Consequences". *Journal of Nutrition* **135** (11): 2739S–2748S).
- 15
- 20



- Además, esta ruta lineal obliga a iniciar la síntesis completa cada vez para cada derivado de la vitamina que se desee sintetizar, y además estas modificaciones en la estructura suponen un aumento en el número de etapas y una disminución del rendimiento global.
- 25

Otra ruta muy utilizada es la síntesis convergente, que emplea como material de partida un *trans*-hidrindano funcionalizado, conocido como el diol de Inhoffen-Lythgoe, y que es el precursor sintético del bicyclo CD con la cadena lateral. El diol de Inhoffen-Lythgoe se obtiene mediante ozonólisis reductora de la vitamina D₂. La vitamina D₂ se obtiene a su vez a partir del ergosterol, un esteroide de origen vegetal. (Holick MF et al, (2005). "The Vitamin D Epidemic and its Health Consequences". *Journal of Nutrition* **135** (11): 2739S–2748S).

También se abordó la preparación de la vitamina D por síntesis total. En general, las estrategias de síntesis total han abordado la síntesis del diol de Inhoffen-Lythgoe, mediante rutas sintéticas que utilizan sustancias de partida de procedencia diversa (compuestos acíclicos, compuestos naturales quirales "chiral pool", etc.), con etapas altamente estereoselectivas y un número variable de etapas. Los ejemplos ilustrativos, citados a continuación, corresponden a la obtención del diol de Inhoffen-Lythgoe, excepto en el caso (d), en el que se prepara la vitamina.

(a) Chapleo, C.B. et al, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1977**, 1211-1218. Calciferol and Its Relatives. Part 19. Synthetic Applications of Cyclic Orthoesters: Stereospecific Synthesis of a Bicyclic Alcohol Related to the Vitamins D. Material de partida: (*S*)-(-)-3-metilbutirolactona, 13 pasos, rendimiento global: 4%.

(b) Trost, B.M. et al, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 4378-4380. A Stereocontrolled Approach Toward Vitamin D Metabolites. A Synthesis of the Inhoffen-Lythgoe Diol. Material de partida: 3-carboxitriciclo[2.2.1.0^{2,6}]heptan-5-ona, 11 pasos, rendimiento global: 3%.

(c) Johnson, W.S. et al, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 1138-1139. Asymmetric Synthesis via Acetal Templates. 6. A Stereoselective Approach to a Key Intermediate for the Preparation of Vitamin D Metabolites. Material de partida: 8-bromo-6-metil-oct-5-en-1-ino, 11 pasos, rendimiento global: 14%.

(d) Stork, G. et al, *Pure Appl. Chem.* **1992**, *64*, 1809-1812. A Total Synthesis of Calcitriol. Material de partida: 4-bromobutiraldehído, 11 pasos, rendimiento global: aprox. 10%.

(e) Hatakeyama, S. et al, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1989**, 1893-1895. Enantioselective Synthesis of a CD-Ring Synthone for the Preparation of Vitamin D₃ Metabolites. Material de partida: ciclopropil metil cetona, 13 pasos, rendimiento global: 4%.

(f) Brandes, E. et al, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1988**, 500-502. Diastereoselection in an Aqueous Diels-Alder Reaction: a Formal Total Synthesis of the Inhoffen-Lythgoe Diol. Material de partida: (*R*)-(-)-metil-3-hidroxipropionato de sodio, 20 pasos, rendimiento global: 15%.

(g) Sikervar, V.; Fuchs, P. L. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2922-2924. Material de partida: (*S*)-3-(fenilsulfonil)-2,4-ciclohexadien-1-ol, 12 pasos, rendimiento global: 19%.

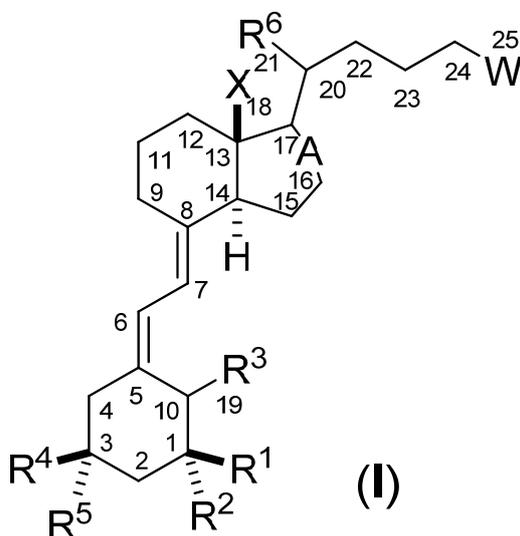
Aunque hay ejemplos en los que se prepara la vitamina D mediante procesos completamente químicos, éstos son todavía muy poco versátiles y para cada modificación que se requiera en los sustituyentes o en la estereoquímica de los mismos se debe de diseñar y abordar una nueva ruta sintética para resolver cada planteamiento concreto.

Breve descripción de la invención

Los autores de la presente invención han diseñado intermedios con elevada versatilidad que permiten preparar vitamina D y sus derivados en pocos pasos y con variaciones tanto en la naturaleza de los sustituyentes, incluyendo el marcaje isotópico de los mismos, como en la estereoquímica de ciertos carbonos. La invención proporciona además un único procedimiento de preparación completamente sintético que conduce a la vitamina D y a gran variedad de sus derivados.

De este modo, la presente invención se dirige a compuestos de fórmula (I) altamente funcionalizados que son intermedios muy avanzados en la síntesis de vitamina D y derivados de la misma. Más en concreto, la funcionalidad en C-25 permite preparar en una única etapa vitamina D y derivados de vitamina D con una amplia variedad de sustituyentes. En particular, los compuestos de fórmula (I) presentan sustituyentes en la posición C-18, los cuales no están presentes en otros compuestos intermedios o derivados de vitamina D del estado de la técnica. El sustituyente de la posición C-18 incluso puede estar marcado isotópicamente. Los intermedios de fórmula (I) de la invención son tan versátiles que pueden ser diseñados a medida de las necesidades de su aplicación y así pueden además tener configuración *R* o *S* en las posiciones C-1 y C-3. La funcionalidad en C-25 además permite preparar derivados marcados isotópicamente en el extremo de la cadena lateral, por ejemplo en las posiciones C-26 y C-27, de un modo sencillo y rápido. Los intermedios de fórmula (I) de la invención además pueden presentar configuración *R* o *S* en la posición C-20. Los intermedios de fórmula (I) de la invención además pueden estar insaturados en la posición C-16(17).

Así, en un aspecto la invención se dirige a un compuesto de fórmula (I), sus diastereoisómeros o sus enantiómeros



donde cada uno de R^1 y R^2 se selecciona independientemente de entre hidrógeno, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, alquilcarboxi, arilcarboxi y $-\text{OSiP}^1\text{P}^2\text{P}^3$,

R^3 es hidrógeno o un grupo metileno ($=\text{CH}_2$),

cada uno de R^4 y R^5 se selecciona independientemente de entre hidrógeno, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, alquilcarboxi, arilcarboxi y $-\text{OSiP}^1\text{P}^2\text{P}^3$, siendo al menos uno de R^4 y R^5 hidrógeno,

X se selecciona de entre hidrógeno, alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$), arilo, arilalquilo, heteroalquilo y heterociclo,

R^6 se selecciona de entre hidrógeno y alquilo,

W se selecciona entre $-\text{CO}_2\text{R}^a$, $-\text{CONR}^a\text{R}^b$ y $-\text{CN}$,

A representa un enlace sencillo o doble,

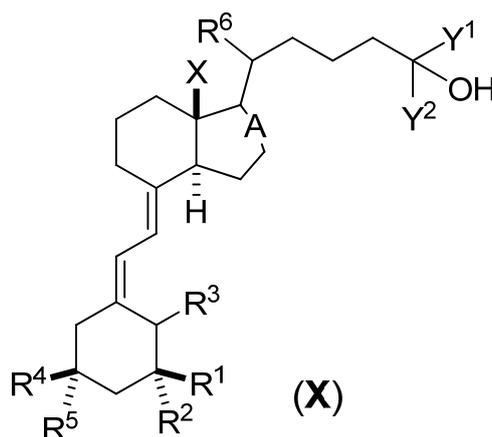
5 cada uno de P^1 , P^2 , P^3 se seleccionan independientemente de entre alquilo, arilo, arilalquilo y heterociclo,

cada uno de R^a y R^b se seleccionan independientemente de entre hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, arilo, arilalquilo y heterociclo,

con la condición de que si A es un enlace sencillo entonces se cumple una de las siguientes condiciones: a) R^5 es hidrógeno, o b) X es diferente de $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, etenilo y etinilo.

10 También es objeto de la presente invención los nuevos derivados de la vitamina D con una gran variedad de sustituyentes y que de modo opcional pueden presentar la configuración que se desee en C-3 y C-20, los cuales se pueden preparar a partir de los intermedios descritos anteriormente.

De este modo, en otro aspecto la invención se dirige a un compuesto de fórmula (X), sus diastereoisómeros o sus enantiómeros



15

donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , X y A tienen los mismos valores que los definidos anteriormente, y

cada uno de Y^1 e Y^2 se selecciona independientemente de entre alquilo C_1 - C_6 , arilo, arilalquilo, heterociclo,

20

con la condición de que X no es $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, etenilo o etinilo, e Y^1 e Y^2 no son isopropilo.

Otros aspectos de la invención se dirigen a intermedios útiles en la preparación de los compuestos de fórmula (I) y (X).

Otro aspecto de la invención se refiere al uso de los compuestos de fórmula (I) y (X) como patrones de referencia (estándares internos) para técnicas espectrométricas y espectroscópicas.

25

Otro aspecto de la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende los compuestos de fórmula (X).

Otro aspecto de la invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula (X) para la preparación de un medicamento. Alternativamente, la invención se dirige a los compuestos de fórmula (X) para su uso como medicamento.

Descripción detallada de la invención

Definiciones

5 "Alquilo" se refiere a una cadena hidrocarbonada lineal o ramificada, cíclica o acíclica formada por átomos de carbono e hidrógeno, sin insaturaciones, de 1 a 12, preferiblemente ocho, más
 10 preferiblemente de uno a cuatro átomos de carbono, y que se une al resto de la molécula mediante un enlace sencillo, que opcionalmente puede estar marcado isotópicamente de modo que uno o más hidrógenos se sustituyen por deuterio (^2H) o tritio (^3H) y/o uno o más carbonos se sustituyen por carbono-11 (^{11}C), carbono-13 (^{13}C) o carbono-14 (^{14}C), opcionalmente sustituido por uno o más
 15 sustituyentes seleccionados entre el grupo consistente en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo carboxi, un grupo alcoxi, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo tioalcoxi, un grupo heteroalquilo, un grupo heterocíclico o CF_3 , por ejemplo, metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo, *n*-butilo, *t*-butilo, *n*-pentilo, ciclopropilo, etc.

20 "Alquenilo" se refiere a una cadena hidrocarbonada lineal o ramificada, cíclica o acíclica formada por átomos de carbono e hidrógeno, que contiene al menos una insaturación, conjugada o no, de 2 a 12, preferiblemente de dos a ocho, más preferiblemente de dos a cuatro átomos de carbono, y que se une al resto de la molécula mediante un enlace sencillo y que opcionalmente puede estar marcado isotópicamente de modo que uno o más hidrógenos se sustituyen por ^2H o ^3H y/o uno o más carbonos se sustituyen por ^{11}C , ^{13}C o ^{14}C . Los radicales alquenilo pueden estar opcionalmente
 25 sustituidos por uno o más sustituyentes tales como un átomo de halógeno, en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo carboxi, un grupo alcoxi, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo tioalcoxi, un grupo heteroalquilo, un grupo heterocíclico o CF_3 , por ejemplo, vinil, alil, butenil (por ejemplo, 1-butenil, 2-butenil, 3-butenil), o pentenil (por ejemplo, 1-pentenil, 2-pentenil, 3-pentenil, 4-pentenil).

30 "Alquinilo" se refiere a una cadena hidrocarbonada lineal o ramificada, cíclica o acíclica formada por átomos de carbono e hidrógeno, que contiene al menos un triple enlace carbono-carbono, conjugado o no, de dos a doce, preferiblemente de dos a ocho, más preferiblemente de dos a cuatro átomos de carbono, y que se une al resto de la molécula mediante un enlace sencillo, tal como -CCH, - CH_2CCH , - CCCH_3 , - CH_2CCCH_3 , y que opcionalmente puede estar marcado isotópicamente de modo que uno o más hidrógenos se sustituyen por ^2H o ^3H y/o uno o más carbonos se sustituyen por ^{11}C , ^{13}C o ^{14}C . Los radicales alquinilo pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más
 35 sustituyentes tales como un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo carboxi, un grupo alcoxi, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo tioalcoxi, un grupo heterocíclico o CF_3 .

"Arilo" se refiere a un hidrocarburo aromático de 6 a 10 átomos de carbono, tal como fenilo o naftilo, y que opcionalmente puede estar marcado isotópicamente de modo que uno o más hidrógenos se sustituyen por ^2H o ^3H y/o uno o más carbonos se sustituyen por ^{11}C , ^{13}C o ^{14}C . Los radicales arilo pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo consistente en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo carboxi, un grupo
 40 alcoxi, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo tioalcoxi, un grupo alquilo o CF_3 .

"Arilalquilo" se refiere a uno o varios grupos arilo unidos al resto de la molécula mediante un radical alquilo, por ejemplo, bencil, 3-(fenil)-propil, etc.

"Heterociclo" se refiere a un anillo estable de 3 a 15 miembros formado por átomos de carbono y entre 1 a 5 heteroátomos escogidos entre nitrógeno, oxígeno y azufre, preferiblemente un anillo de 4 a 8 miembros formado por uno o más heteroátomos, y más preferiblemente un anillo de 5 a 6 miembros con uno o más heteroátomos. Para los propósitos de esta invención, los grupos

heterocíclico pueden ser sistemas monocíclicos, bicíclicos o tricíclicos, que pueden incluir anillos fusionados; y el átomo de nitrógeno o de azufre en el anillo heterocíclico puede estar opcionalmente oxidado; el átomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternarizado; y el radical heterocíclico puede estar parcial o totalmente saturado. Los radicales heterocíclicos pueden ser aromáticos (por ejemplo, pueden tener uno o más anillos aromáticos) en cuyo caso se consideran como "heteroarilos" para los propósitos de la presente invención. El anillo heterocíclico puede estar sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo consistente en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo carboxilo, un grupo alcoxi, un grupo alquilo, un grupo tioalcoxi, un grupo ciano, un grupo nitro o CF_3 . Ejemplos de tales heterociclos incluyen, por ejemplo, furano, tiofeno, pirrol, imidazol, triazol, isotiazol, benzotiofeno, benzofurano, indol, benzoimidazol, tetrahidrofurano.

"Alcoxi" se refiere a un radical de fórmula -O-alquilo, por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, etc.

"Arioxi" se refiere a un radical de fórmula -O-arilo, por ejemplo fenoxi, benciloxi, etc.

"Alquilcarboxi" se refiere a un grupo alquilo que se une al resto de la molécula mediante un grupo carboxi ($-\text{CO}_2-$).

"Ariocarboxi" se refiere a un grupo arilo que se une al resto de la molécula mediante un grupo carboxi ($-\text{CO}_2-$).

"Alquilacilo" se refiere a un grupo alquilo que se une al resto de la molécula mediante un grupo carbonilo ($-\text{CO}-$).

"Arilacilo" se refiere a un grupo arilo que se une al resto de la molécula mediante un grupo carbonilo ($-\text{CO}-$).

"Heteroalquilo" se refiere a un grupo alquilo en el que uno o más carbonos están sustituidos por heteroátomos, preferentemente de 1 a 5, donde el heteroátomo se puede seleccionar de entre oxígeno, azufre, selenio, telurio, nitrógeno, fósforo, arsénico.

Los compuestos de la presente invención pueden incluir diastereoisómeros y/o enantiómeros y sus mezclas racémicas, en cuanto a la presencia de centros quirales, e isómeros dependiendo de la presencia de enlaces múltiples (por ejemplo *Z*, *E*). Dichos isómeros, diastereómeros, enantiómeros y sus mezclas están dentro del alcance de la presente invención.

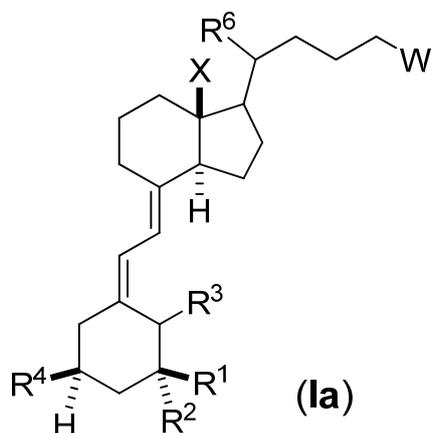
Compuestos de fórmula (I)

Los compuestos de fórmula (I) están altamente funcionalizados y permiten la obtención de compuestos derivados de vitamina D con sustituyentes con diferente configuración en determinados carbonos y grupos funcionales que no pueden ser obtenidos de forma eficaz a partir de otros intermedios conocidos, ya que se necesitarían mayor número de pasos sintéticos y con menor rendimiento global.

La presente invención proporciona también intermedios de la vitamina D en los que el grupo funcional en C-25 está específicamente seleccionado para que en una única etapa se puedan obtener compuestos derivados de vitamina D, y con orientación alfa (α) en la posición C-3. Además pueden presentar una amplia variedad de sustituyentes en posiciones como C-1 y C-18, y tener una de las dos configuraciones posibles en la posición C-20.

Son preferidos para la presente invención, los intermedios de fórmula (I) en los que en la posición C-3 hay un sustituyente en posición alfa y R⁵ es hidrógeno. En una realización particular, R⁵ en un compuesto de fórmula (I) es hidrógeno.

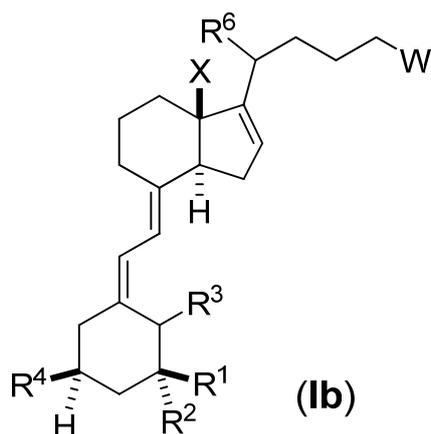
5 En una realización particular, el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (Ia), sus diastereoisómeros o sus enantiómeros



donde R¹, R², R³, R⁴, R⁶, X y W, tienen los mismos valores que se definieron anteriormente.

10 La presente invención proporciona también intermedios de la vitamina D con un grupo funcional en C-25 específicamente seleccionado para que en una única etapa se puedan obtener compuestos derivados de vitamina D y con una insaturación en la posición C-16(17). Además pueden presentar una amplia variedad de sustituyentes en posiciones como C-1, C-18 y tener una de las dos configuraciones posibles en la posición C-20.

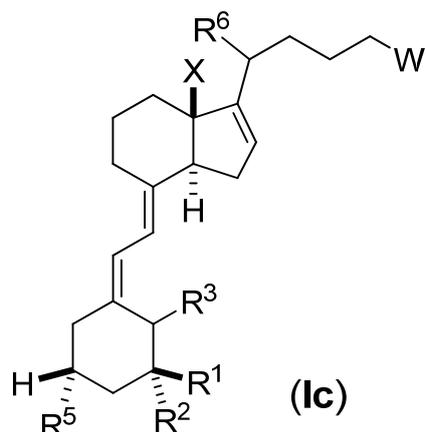
En una realización particular, el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (Ib), sus diastereoisómeros o sus enantiómeros



15

donde R¹, R², R³, R⁴, R⁶, X y W, tienen los mismos valores que se definieron anteriormente.

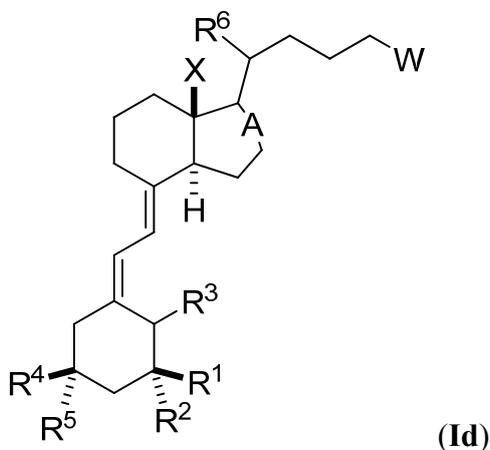
En una realización particular, el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (Ic), sus diastereoisómeros o sus enantiómeros



donde R¹, R², R³, R⁵, R⁶, X y W, tienen los mismos valores que se definieron anteriormente.

La invención también proporciona intermedios de la vitamina D con sustituyentes de diferente naturaleza en la posición C-18, además de diferentes posibilidades en otras posiciones de la estructura como, por ejemplo, tener una de las dos configuraciones posibles en la posición C-20 y con un grupo funcional en C-25 específicamente seleccionado para que en una única etapa se puedan obtener compuestos derivados de vitamina D.

En una realización particular, el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (Id), sus diastereoisómeros o sus enantiómeros



10

donde A, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, W y X, tienen los mismos valores que se definieron anteriormente, con la condición de que X no es H, CH₃, CH₂CH₃, -CH₂OH, etenilo y etinilo.

En una realización particular, X en un compuesto de fórmula (I), (Ia), (Ib), (Ic) o (Id) se selecciona de entre alquilo (C₃-C₆), arilo y arilalquilo. En una realización particular, X en un compuesto de fórmula (I), (Ia), (Ib), (Ic) o (Id) se selecciona de entre *n*-propilo, ciclopropilo, *n*-butilo, *n*-pentilo, *n*-hexilo, 2-(1,3-dioxolan-2-il)-etilo, fenilo y tolilo.

En una realización particular, R³ en un compuesto de fórmula (I), (Ia), (Ib), (Ic) o (Id) es un grupo metileno.

En una realización particular, R⁴ en un compuesto de fórmula (I), (Ia), (Ib) o (Id) se selecciona de entre el grupo constituido por hidroxilo, metoxi, benciloxi, acetato, benzoato, propionato, butanoato, pivalato, trietilsililoxi, terc-butildimetilsililoxi, bencildimetilsililoxi y terc-butildifenilsililoxi; preferiblemente es hidroxilo.

En una realización particular, R⁵ en un compuesto de fórmula (I) o (Id) se selecciona de entre el grupo constituido por hidroxilo, metoxi, benciloxi, acetato, benzoato, propionato, butanoato, pivalato, trietilsililoxi, terc-butildimetilsililoxi, bencildimetilsililoxi y terc-butildifenilsililoxi; preferiblemente es hidroxilo.

- 5 En una realización particular, R¹ en un compuesto de fórmula (I), (Ia), (Ib), (Ic) o (Id) se selecciona de entre hidroxilo, metoxi, benciloxi, acetato, benzoato, propionato, butanoato, pivalato, trietilsililoxi, terc-butildimetilsililoxi, bencildimetilsililoxi y terc-butildifenilsililoxi.

En una realización particular, R² en un compuesto de fórmula (I), (Ia), (Ib), (Ic) o (Id) es hidrógeno.

- 10 En una realización más particular, R¹ en un compuesto de fórmula (I), (Ia), (Ib), (Ic) o (Id) es hidroxilo y R² es hidrógeno.

En una realización más particular, R¹ y R² en un compuesto de fórmula (I), (Ia), (Ib), (Ic) o (Id) son hidrógeno.

En una realización particular, W en un compuesto de fórmula (I), (Ia), (Ib), (Ic) o (Id) es

- 15 -CO₂R^a, donde R^a es hidrógeno o alquilo, preferiblemente metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo, *n*-butilo o *t*-butilo.

En una realización particular, W en un compuesto de fórmula (I), (Ia), (Ib), (Ic) o (Id) es

-CO₂R^a, donde R^a es un grupo arilo, arilalquilo o heteroarilo, preferiblemente fenilo o bencilo.

- 20 En una realización particular, R⁶ en un compuesto de fórmula (I), (Ia), (Ib), (Ic) o (Id) es hidrógeno, alquilo (C₁-C₄), preferiblemente metilo, etilo, propilo, isopropilo, *n*-butilo o *i*-butilo. En una realización particular R⁶ tiene configuración *R* o *S*.

Derivados isotópicos

- 25 Los derivados isotópicos de los compuestos de la invención son útiles para su uso como patrones internos en diferentes técnicas de espectrometría de masas o cromatografía líquida de alta eficacia acoplada a resonancia magnética nuclear. Los compuestos de la invención que incorporan ¹¹C, ¹³C, ¹⁴C o ³H son útiles además como radiofármacos, en particular el marcaje con ¹¹C es útil en las técnicas de tomografía de emisión de positrones (PET).

- 30 En la presente invención, un compuesto que “incorpora marcaje isotópico” se refiere a un compuesto de la invención en donde átomos de hidrógeno, de entre 1 y 9, están sustituidos por isótopos, deuterio o tritio y/o átomos de carbono, de entre 1 y 9, están sustituidos por isótopos ¹¹C, ¹³C, ¹⁴C.

- 35 La invención proporciona además compuestos con incorporación de **marcaje isotópico permanente** en C-18 de la vitamina D y a sus derivados. Se entiende por marcaje isotópico permanente aquel que no se ve alterado en el metabolismo/catabolismo de la vitamina D y a sus derivados en el cuerpo humano; por ejemplo, es conocida la desactivación metabólica de la 25-hidroxitamina D₃ y de la 1α,25-hidroxitamina D₃ mediante hidroxilaciones sucesivas en la cadena lateral hasta llegar al ácido calcitroico, en el que se han perdido C-23, C-24, C-25, C-26 y C-27 de la vitamina original, mientras que si el marcaje isotópico se localiza en C-18 no tendría lugar la pérdida del marcaje isotópico por la desactivación. De este modo, es de especial interés para la invención los compuestos con marcaje isotópico permanente.
- 40

- Así, en otro aspecto, la invención de refiere a los compuestos de fórmula **(I)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Id)** o **(X)** caracterizados porque incorporan marcaje isotópico para su uso como patrones internos en técnicas espectroscópicas y espectrométricas. Alternativamente se refiere al uso de los compuestos de fórmula **(I)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Id)** o **(X)** caracterizados porque incorporan marcaje isotópico como patrones internos en técnicas espectroscópicas y espectrométricas.
- En otro aspecto, la invención de refiere a los compuestos de fórmula **(I)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Id)** o **(X)** caracterizados porque incorporan marcaje isotópico seleccionado de entre ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C o ^3H para su uso como radiofármacos. Alternativamente se refiere al uso de los compuestos de fórmula **(I)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Id)** o **(X)** caracterizados porque incorporan marcaje isotópico seleccionado de entre ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C o ^3H como radiofármacos. De forma preferida, los compuestos de fórmula **(I)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Id)** o **(X)** caracterizados porque incorporan ^{11}C son útiles como radiofármacos en técnicas de tomografía de emisión de positrones (PET).
- En una realización particular, el marcaje isotópico en los compuestos de fórmula **(I)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Id)** o **(X)** está incorporado en los grupos X, Y^1 y/o Y^2 .
- Así, en otra realización particular, X en un compuesto de fórmula **(I)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Id)** o **(X)** se selecciona de entre el grupo constituido por $^2\text{H}_n$ -alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_2$), $^3\text{H}_n$ -alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_2$), $^2\text{H}_n$ -fenilo y alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$) o fenilo donde uno o más carbonos son ^{11}C , ^{13}C o ^{14}C , donde n tiene un valor entre 1 y 6. En una realización más particular X se selecciona de entre $^2\text{H}_3$ -metil, $^3\text{H}_3$ -metil, ^{13}C -metilo, ^{13}C -metil- $^2\text{H}_3$, ^{11}C -metilo, ^{14}C -metilo, $^2\text{H}_6$ -fenil y $^{13}\text{C}_n$ -fenilo, donde n tiene un valor entre 1 y 6.
- En una realización particular, Y^1 y Y^2 en un compuesto de fórmula **(X)** se seleccionan independientemente de $^2\text{H}_n$ -alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_2$), $^3\text{H}_n$ -alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_2$), y alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$) donde uno o más carbonos son ^{11}C , ^{13}C o ^{14}C . En una realización más particular Y^1 y Y^2 se seleccionan de entre $^2\text{H}_3$ -metil, $^3\text{H}_3$ -metil, ^{13}C -metilo, ^{13}C -metil- $^2\text{H}_3$, ^{11}C -metilo y ^{14}C -metilo.
- En una realización particular el compuesto de fórmula **(I)** se selecciona del grupo que consiste en:
- 3-epi-25-terc-butilester-1 α -hidroxivitamina D₃
 - 3-epi-16-en-25-terc-butilester-1 α -hidroxivitamina D₃
 - 3,20-diepi-25-terc-butilester-1 α -hidroxivitamina D₃
 - 3,20-diepi-16-en-25-terc-butilester-1 α -hidroxivitamina D₃
 - 3-epi-25-terc-butilester-vitamina D₃
 - 3-epi-16-en-25-terc-butilester-vitamina D₃
 - 3,20-diepi-25-terc-butilester-vitamina D₃
 - 3,20-diepi-16-en-25-terc-butilester-vitamina D₃
 - 18-trideutero-3-epi-25-terc-butilester-1 α -hidroxivitamina D₃
 - 18-trideutero-3-epi-16-en-25-terc-butilester-1 α -hidroxivitamina D₃
 - 18-trideutero-3,20-diepi-25-terc-butilester-1 α -hidroxivitamina D₃
 - 18-trideutero 3,20-diepi-16-en-25-terc-butilester-1 α -hidroxivitamina D₃
 - 18-trideutero-25-terc-butilester-1 α -hidroxivitamina D₃
 - 18-trideutero-16-en-25-terc-butilester-1 α -hidroxivitamina D₃
 - 18-trideutero-20-epi-25-terc-butilester-1 α -hidroxivitamina D₃
 - 18-trideutero-20-epi-16-en-25-terc-butilester-1 α -hidroxivitamina D₃
 - 18-trideutero-3-epi-25-terc-butilester-vitamina D₃
 - 18-trideutero-3-epi-16-en-25-terc-butilester-vitamina D₃
 - 18-trideutero-3,20-diepi-25-terc-butilester-vitamina D₃

18-trideutero-3,20-diepi-16-en-25-terc-butilester-vitamina D₃

18-trideutero-25-terc-butilester-vitamina D₃

18-trideutero-16-en-25-terc-butilester-vitamina D₃

18-trideutero-20-epi-25-terc-butilester-vitamina D₃

5 18-trideutero-20-epi-16-en-25-terc-butilester-vitamina D₃.

En una realización particular el compuesto de fórmula (X) se selecciona del grupo que consiste en:

18-trideutero 3-epi-1 α ,25-dihidroxitamina D₃

18-trideutero 3-epi-26,27-dihomo-1 α ,25-dihidroxitamina D₃

18-trideutero-3,20-diepi-1 α ,25-dihidroxitamina D₃

10 18-trideutero-3,20-diepi-26,27-dihomo-1 α ,25-dihidroxitamina D₃

18-trideutero-3-epi-16-en-1 α ,25-dihidroxitamina D₃

18-trideutero-3-epi-26,27-dihomo-16-en-1 α ,25-dihidroxitamina D₃

18-trideutero-3,20-diepi-16-en-1 α ,25-dihidroxitamina D₃

18-trideutero-3,20-diepi-26,27-dihomo-16-en-1 α ,25-dihidroxitamina D₃

15 18-trideutero-1 α ,25-dihidroxitamina D₃

18,26,27-nonadeutero-1 α ,25-dihidroxitamina D₃

18-trideutero-20-epi-1 α ,25-dihidroxitamina D₃

18-trideutero-16-en-1 α ,25-dihidroxitamina D₃

18-trideutero-25-hidroxitamina D₃

20 18-trideutero-26,27-dihomo-25-hidroxitamina D₃

18,26,27-nonadeutero-25-hidroxitamina D₃

18-trideutero-20-epi-25-hidroxitamina D₃

18-trideutero-20-epi-26,27-dihomo-25-hidroxitamina D₃

18-trideutero-16-en-25-hidroxitamina D₃

25 18-trideutero-20-epi-16-en-25-hidroxitamina D₃

18-trideuterovitamina D₃

18,26,27-nonadeuterovitamina D₃

18-trideutero-20-epi-vitamina D₃

18-trideutero-16-en-vitamina D₃

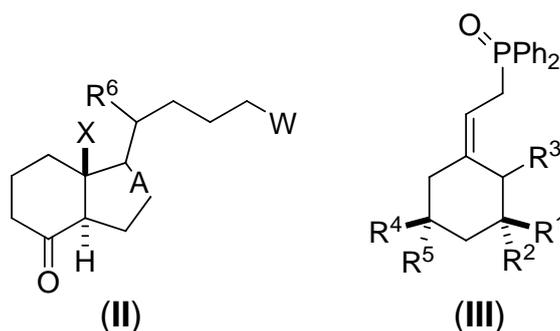
30 18,26,27-nonadeutero-16-en-vitamina D₃

18-trideutero-20-epi-16-en-vitamina D₃

18,26,27-nonadeutero-20-epi-16-en-vitamina D₃

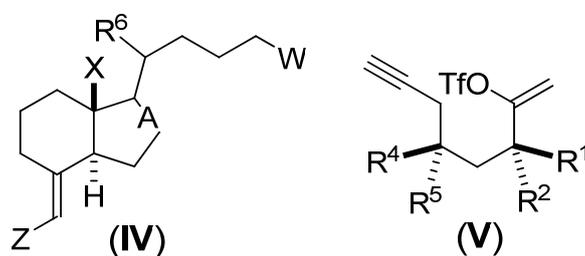
Síntesis de los compuestos de fórmula (I)

35 Otro aspecto de la invención, se refiere a un procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula (I), que comprende una reacción de Wittig-Horner entre los compuestos (II) y (III) en presencia de una base



donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , X, W y A tienen los mismos valores que los definidos anteriormente.

En otro aspecto, la invención se dirige a un procedimiento alternativo para la preparación de los compuestos de fórmula (I) cuando R^3 es metileno, que comprende un acoplamiento de los compuestos (IV) y (V) en presencia de un catalizador

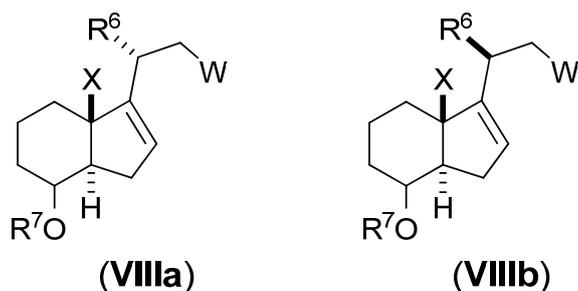


donde R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , R^6 , X, W y A tienen los mismos valores que los definidos anteriormente, y

Z se selecciona de entre un haluro de indio, un dialquilindio, un diarillitio, un alquilarilindio, un haluro de cinc, un dialquilboro o un dialcoxiboro.

- 10 La elevada funcionalización de los compuestos de fórmula (I) que le confieren una elevada versatilidad al preparar los compuestos derivados de vitamina D, sólo es posible obtenerla a partir de un compuestos de fórmula (II) y (IV) con esa misma elevada funcionalidad. De acuerdo a esto, los intermedios de fórmula (VIII) son clave ya que todos y cada uno de sus grupos funcionales está seleccionado para permitir la elevada versatilidad de los derivados de vitamina D de la presente
- 15 invención, y permite obtener los compuestos de fórmula (II) y (IV) de manera eficaz y en pocas etapas.

En una realización particular, la invención se refiere a un procedimiento para la preparación de los compuestos de fórmula (II) anteriormente descritos a partir de los compuestos de fórmula (VIIIa) o (VIIIb), que comprende



20

- a) reducción de un grupo W de un compuesto de fórmula (VIIIa) o (VIIIb) a un grupo CH_2OH ,

- b) halogenación del grupo hidroxilo obtenido en la etapa a)
- c) elongación de la cadena lateral
- d) desprotección
- e) oxidación

5 donde R⁷ se selecciona de entre alquilo, alquenilo, alquinilo, -SiP¹P²P³, arilalquilo, heterociclo, alquilacilo y arilacilo, y R⁶, X y W tienen los mismos valores que los definidos anteriormente.

En una realización particular, el procedimiento comprende además una etapa opcional entre la etapa a) y b) para la reducción del doble enlace.

10 En una realización particular, la reducción a un grupo CH₂OH se lleva a cabo empleando un agente reductor seleccionado de entre un hidruro, un metal en disolución o una sal metálica, como por ejemplo, tetrahidruro de litio y aluminio, sodio en etanol con o sin amoniaco líquido, o diyoduro de samario.

15 En una realización particular, la yodación se lleva a cabo en presencia de yodo y trifenilfosfina en medio básico o según los métodos descritos en R.C. Larock. Comprehensive Organic Transformations. John Wiley & Sons, Inc. 2nd. edition, 1999, Nueva York, páginas 689-700.

20 En una realización particular, la elongación de la cadena lateral se lleva a cabo en presencia de una fosforamida y un éster en medio básico. En una realización más particular la fosforamida es hexametilfosforamida. En otra realización particular, el éster se selecciona de entre acetato de *terc*-butilo, acetato de *iso*-butilo, acetato de *n*-butilo, acetato de *iso*-propilo, acetato de *n*-propilo y acetato de etilo.

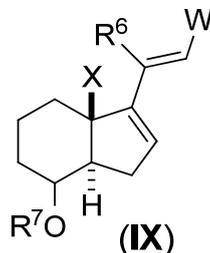
25 Un experto en la materia puede seleccionar diferentes condiciones para la desprotección de la etapa d), donde a partir del grupo -OR⁷ se obtiene un hidroxilo. Estas condiciones se seleccionan dependiendo del valor de R⁷, por ejemplo entre las condiciones descritas en Wuts, P. G. M., Greene, T. W.; "Protective Groups in Organic Synthesis", 4rd Ed., John Wiley & Sons, Inc. 2007, New Jersey, páginas 24-222. Por ejemplo, en un caso en el que R⁷ sea trimetilsililo, trietilsililo, triisopropilsililo, *terc*-butildimetilsililo, *terc*-butildifenilsililo o *terc*-butildimetilsililo es posible llevar a cabo la desprotección mediante la reacción con fluoruro de tetrabutilamonio, con disolución acuosa de ácido fluorhídrico o con fluoruro de piridinio.

30 Un experto en la materia puede seleccionar diferentes condiciones para llevar a cabo la oxidación de la etapa e) según se describen en R.C. Larock. Comprehensive Organic Transformations. John Wiley & Sons, Inc. 2nd. edition, 1999, Nueva York, páginas 1234-1248. Por ejemplo es posible llevar a cabo la oxidación empleando el método de Swern o un derivado de cromo, como por ejemplo dicromato de piridinio, clorocromato de piridinio, trióxido de cromo, ácido crómico, o peryodinano de Dess-Martin o perrutenato de tetrapropilamonio.

35 En una realización particular, la reducción del doble enlace se lleva a cabo en presencia de un catalizador metálico en atmosfera de hidrógeno o por transferencia de hidrógeno. En una realización particular el catalizador metálico se selecciona de entre paladio sobre carbono, platino sobre carbono, rodio sobre carbono, níquel-Raney y el catalizador de Wilkinson.

40 Los nuevos compuestos de fórmula (VIIIa) y (VIIIb) son intermedios útiles en la síntesis de los compuestos de fórmula (I) y los compuestos de fórmula (X). Así, en otro aspecto la invención se refiere a un compuesto de fórmula (VIIIa) o (VIIIb), sus diastereoisómeros o sus enantiómeros.

En una realización particular, la invención se refiere a un procedimiento para la obtención de los compuestos de fórmula **(VIIIa)** que comprende la reducción (1,4) de un compuesto de fórmula **(IX)** en presencia de un ligando quiral,



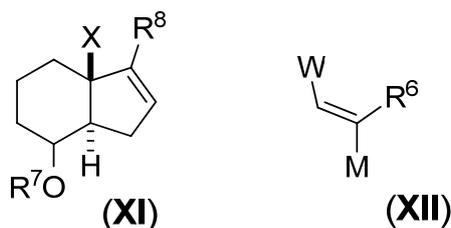
- 5 donde el ligando quiral se selecciona de entre (*R*)-1-[(*R_p*)-2-(difenilfosfino)ferrocenil]etil-di-*tert*-butilfosfino, (*R*)-(-)-5,5'-bis[di(3,5-di-*tert*-butil-4-metoxifenil)fosfino]-4,4'-bi-1,3-benzodioxol, (*R*)-(-)-2,2'-bis[di(3,5-di-*tert*-butil-4-metoxifenil)fosfino]-6,6'-dimetoxi-1,1'-bifenil y (*R*)-(+)-2,2'-bis(difenilfosfin)-1,1'-binaftaleno,

y R^7 , R^6 , P^1 , P^2 , P^3 , X y W tienen los mismos valores que los definidos anteriormente.

- 10 En otra realización particular, la invención se refiere a un procedimiento para la obtención de los compuestos de fórmula **(VIIIb)** que comprende la reducción (1,4) de un compuesto de fórmula **(IX)** en presencia de un ligando quiral, donde el ligando quiral se selecciona de entre (*S*)-1-[(*S_p*)-2-(difenilfosfino)ferrocenil]etil-di-*tert*-butilfosfino, (*S*)-(-)-5,5'-bis[di(3,5-di-*tert*-butil-4-metoxifenil)fosfino]-4,4'-bi-1,3-benzodioxol, (*S*)-(-)-2,2'-bis[di(3,5-di-*tert*-butil-4-metoxifenil)fosfino]-6,6'-dimetoxi-1,1'-bifenil y (*S*)-(-)-2,2'-bis(difenilfosfin)-1,1'-binaftaleno.

De este modo, a partir de un compuesto de fórmula **(IX)** mediante una reducción (1,4) de un éster α,β -insaturado es posible obtener un intermedio más avanzado de fórmula **(VIII)**. Y además, dependiendo de las condiciones de reducción es posible obtener un compuesto de fórmula **(VIIIa)** con una configuración determinada en C-20 o el compuesto **(VIIIb)** con la configuración opuesta en C-20. Las condiciones para llevar a cabo la reducción (1,4) son conocidas por el experto en la materia, por ejemplo empleando poli-(metilhidrosiloxano) en presencia de un surfactante y un reactivo de cobre. La cadena lateral de un compuesto de fórmula **(IX)** permite obtener sustituyentes con diferente configuración en la posición C-20 y optar a una insaturación en C-16. El grupo funcional en el extremo de la cadena le permite elongar la misma de un modo sencillo, rápido y eficaz. Los compuestos de fórmula **(IX)** son intermedios útiles para acceder a estructuras de vitamina D en pocas etapas y mediante reacciones poco complejas. Así, en otro aspecto, la invención se dirige a un compuesto de fórmula **(IX)** como se ha definido anteriormente, sus diastereoisómeros o sus enantiómeros.

- 30 En otro aspecto, la invención se refiere a un procedimiento para la preparación de los intermedios de fórmula **(IX)** que comprende una reacción de acoplamiento entre un compuesto de fórmula **(XI)** y un compuesto de fórmula **(XII)** en presencia de un catalizador y opcionalmente una base



donde X, W, R⁶ y R⁷ son como se han definido anteriormente,

R⁸ se selecciona de entre alquilsulfonato, arilsulfonato, halógeno y fosfato,

M se selecciona de entre hidrógeno, Mg-Hal, Zn-Hal, B(OP⁴)₂, Sn(P^{4a}P^{4b}P^{4c}),

5 donde Hal es cloro, bromo o yodo, P⁴ se selecciona de entre hidrógeno, hidroxilo, alquilo, alcoxi, arilo, arilalquilo y heterociclo, y cada uno de P^{4a}, P^{4b}, P^{4c} se seleccionan independientemente de entre alquilo, alcoxi, arilo, arilalquilo y heterociclo.

En una realización preferida, R⁸ se selecciona de entre trifluorometanosulfonato, metanosulfonato, bencenosulfonato, 4-metilbencenosulfonato, 4-nitrobencenosulfonato.

10 Según una realización preferida, el catalizador que se emplea se selecciona entre el grupo típico de catalizadores para una reacción de acoplamiento, por ejemplo y sin sentido limitativo, Pd(OAc)₂, PdCl₂, Pd(PPh₃)₄, Pd(dba)₂, Ni(PPh₃)₄, Pd₂(dba)₃, Pd/C, (Ph₃P)₂PdCl₂. La selección de este catalizador dependerá del resto de condiciones de la reacción como se describe a continuación con más detalle.

15 Según otra realización preferida, la reacción de acoplamiento se lleva a cabo en condiciones típicas conocidas por un experto en la materia. Preferiblemente la reacción de acoplamiento se selecciona de entre el grupo formado por reacción de Heck, reacción de Stille, reacción de Suzuki y reacción de Negishi.

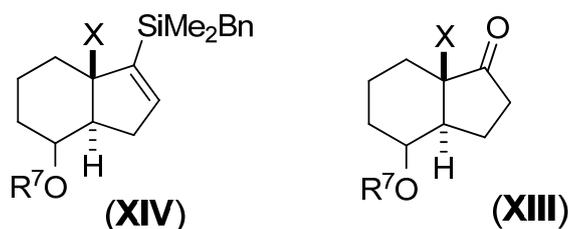
20 Preferiblemente, cuando se selecciona como reacción de acoplamiento la reacción de Heck, en el compuesto de fórmula (XII), M es hidrógeno; cuando se selecciona la reacción de Stille, M es Sn(P^{4a}P^{4b}P^{4c}); cuando se selecciona la reacción de Suzuki, M es B(OP⁴)₂; cuando se selecciona la reacción de Negishi, M es Zn-Hal. Más preferiblemente la reacción de acoplamiento es una reacción de Suzuki y el compuesto de fórmula (XII) es un derivado de boro, en donde M es B(OP⁴)₂.

25 En una realización preferida, la reacción de acoplamiento se lleva a cabo en presencia de un catalizador de paladio seleccionado entre Pd(OAc)₂, PdCl₂, Pd(PPh₃)₄, Pd/C, Pd(dba)₂, Pd₂(dba)₃ y (Ph₃P)₂PdCl₂. En una realización aún más preferida, se adicionan además bases. Estas bases se seleccionan entre K₃PO₄, Ba(OH)₂, Cs₂CO₃, K₂CO₃, Bu₄F, TIOH, NaOH.

30 En una realización particular, la reacción de acoplamiento es una reacción de Suzuki que se lleva a cabo en presencia de (Ph₃P)₂PdCl₂ y fosfato potásico, donde R⁸ es trifluorometanosulfonato y M es pinacolborano.

En una realización particular, la invención se refiere a un procedimiento para la preparación de los compuestos de fórmula (XI), que comprende

a) la reacción de un compuesto de fórmula (XIV) con un agente oxidante en presencia de una sal de flúor para obtener un compuesto de fórmula (XIII),



35

b) y, cuando R^8 es alquilsulfonato o arilsulfonato, la reacción de un compuesto (XIII) y un agente electrófilo portador del grupo alquilsulfonilo o arilsulfonilo en presencia de una base,

c) o cuando R^8 es halógeno, un compuesto (XIII) se transforma en la correspondiente hidrazona y entonces se hace reaccionar con un halógeno en presencia de una guanidina,

5 d) o cuando R^8 es fosfonato, la reacción de un compuesto (XIII) con tricloruro de fósforo en medio ácido y entonces se hace reaccionar con un ortoformiato,

donde X y R^7 son como se han definido anteriormente.

10 En una realización particular, el agente oxidante se selecciona de entre los agentes oxidantes más comunes, por ejemplo, de entre el grupo constituido por peróxido de hidrógeno, ácido *m*-cloroperbenzoico o ácido peracético.

En una realización particular, la sal de flúor se selecciona de entre el grupo constituido por fluoruro potásico, fluoruro de cesio, fluoruro de tetra-*n*-butilamonio, complejo trifluoruro de boro ácido acético y hidrofloreuro de trifluoruro de boro eterato.

15 En una realización particular, el agente electrófilo portador del grupo alquilsulfonilo es un agente electrófilo portador del grupo trifluorometanosulfonilo.

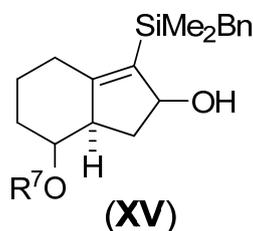
En una realización particular, el agente electrófilo portador del grupo trifluorometanosulfonilo se selecciona de entre el grupo constituido por *N*-fenil-bis(trifluorometanosulfonimida), *N*-(5-cloro-2-piridil)bis(trifluorometanosulfonimida),

20 *N*-piridil-bis(trifluorometanosulfonimida), anhídrido trifluorometanosulfónico, *N*-piridiltriflimida y 5-cloro-*N*-piridiltriflimida.

25 La transformación de cetonas en hidrazonas es conocida para un experto en la materia y las condiciones de esta reacción y la reacción posterior con halógenos se puede consultar por ejemplo en P. Ács et al, *Steroids* 2009, 74, pág. 420. La preparación de fosfonatos a partir de cetonas es conocida para un experto en la materia y un ejemplo sobre las condiciones particulares se puede consultar por ejemplo en N.S. Goulioukina et al, *Tetrahedron: Asymmetry* 2001, 12, pág. 320.

En una realización particular, la invención se refiere a un procedimiento para la preparación de los compuestos de fórmula (XIV), que comprende

a) la reacción de un compuesto de fórmula (XV) con una base y un isocianato, y



30 b) la adición de una sal de cobre y X-Li a la mezcla de la etapa a),

donde X y R^7 son como se han definido anteriormente.

35 En una realización particular, la base se selecciona de entre el grupo constituido por diisopropilamido de litio, metil litio, etil litio, *n*-propil litio, *i*-propil litio, *n*-butil litio, hexil litio, fenil litio, piridina, trietilamina y etildiisopropilamina. La formación del carbamato correspondiente se consigue por adición de un isocianato particular que se selecciona de entre el grupo constituido

por fenilisocianato, *t*-butilisocianato
p-metilfenilisocianato y *o*-metilfenilisocianato.

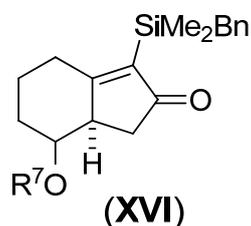
En una realización particular, la sal de cobre se selecciona de entre el grupo constituido por CuCl, CuBr, CuI, BrCu·SMe₂ y CuCN.

- 5 En una realización particular, X-Li se selecciona entre el grupo constituido por alquil litio (C₁-C₆), aril litio, arilalquil litio, heteroalquil litio y heterociclo litio. En otra realización particular, X-Li se selecciona entre el grupo constituido por *n*-propil litio, ciclopropil litio, *n*-butil litio, *n*-pentil litio, *n*-hexil litio, 2-(1,3-dioxolan-2-il)-etil litio, fenil litio y toli litio.

- 10 En una realización particular, X-Li se selecciona entre el grupo constituido por ²H_n-alquil litio (C₁-C₂), ³H_n-alquil litio (C₁-C₂), ²H_n-fenil litio y alquil litio (C₁-C₄) o fenil litio donde uno o más carbonos son ¹¹C, ¹³C o ¹⁴C, donde n tiene un valor entre 1 y 6. En una realización más particular X se selecciona de entre ²H₃-metil litio, ³H₃-metil litio, ¹³C-metil litio, ¹³C-metil-²H₃ litio, ¹¹C-metil litio, ¹⁴C-metil litio, ²H₆-fenil litio y ¹³C_n-fenil litio, donde n tiene un valor entre 1 y 6.

- 15 Algunos de los compuestos X-Li son comerciales o bien son fácilmente preparables a partir del conocimiento general de la técnica que es familiar para un experto en la materia y que comprende la reacción del correspondiente compuesto comercial halogenado por intercambio halógeno-litio.

En una realización particular, la invención se refiere a un procedimiento para la preparación de los compuestos de fórmula (XV), que comprende la reacción de un compuesto de fórmula (XVI) con un agente reductor



20

donde R⁷ es como se han definido anteriormente.

- 25 En una realización particular, el agente reductor es un hidruro metálico, preferiblemente se selecciona de entre hidruro de litio y aluminio, hidruro de diisobutilaluminio, hidruro de (2-metoxietoxi)aluminato de sodio, tri-*s*-butilborohidruro de litio, borohidruro de litio, borohidruro de sodio y diborano.

En una realización particular, la invención se refiere a un procedimiento para la preparación de los compuestos de fórmula (XVI) que comprende:

- a) proteger el hidroxilo de oct-1-en-7-in-3-ol,
 b) tratar el compuesto resultante con una base y añadir un agente sililante,
 30 c) realizar una reacción de Pauson-Khand con el compuesto resultante de la etapa b) empleando un complejo metálico donador de CO y un cooxidante.

El compuesto oct-1-en-7-in-3-ol es conocido y su síntesis está descrita por Mascareñas, J. L.; Garcia, A. M.; Castedo, L.; Mourino, A. A short, efficient route to 1-hydroxylated vitamin D ring A. *Tet. Letters* **1992**, *33*, 4365.

Un experto en la materia puede seleccionar diferentes condiciones para la protección del grupo hidroxilo de oct-1-en-7-in-3-ol en la etapa a). Estas condiciones se seleccionan dependiendo del valor de R⁷, y el experto en la materia empleará reacciones comúnmente empleadas en el ámbito de la química orgánica, por ejemplo entre las condiciones descritas en Wuts, P. G. M., Greene, T. W.; “Protective Groups in Organic Synthesis”, 4rd Ed., John Wiley & Sons, Inc. 2007, New Jersey, páginas 24-222. Por ejemplo, es posible llevar a cabo la protección mediante la reacción con cloruro de *t*-butildimetilsililo en presencia de una base como imidazol.

En una realización particular, el agente sililante de la etapa b) se selecciona de entre cloruro de bencildimetilsililo, cloruro de *t*-butildimetilsililo, cloruro de *t*-butildifenilsililo cloruro de triisopropilsililo, cloruro de trimetilsililo, triflato de *t*-butildimetilsililo, triflato de triisopropilsililo, triflato de trimetilsililo.

En una realización particular, el complejo metálico donador de CO se selecciona de entre el grupo constituido por Co₂(CO)₈, Fe(CO)₅, Ru₂(CO)₁₂, W(CO)₆, Mo(CO)₆, Cp₂TiR₂, Ni(COD)₂, [RhCl(CO)₂]. En una realización particular, el cooxidante se selecciona entre *N*-óxido de *N*-metilmorfolina, *N*-óxido de trimetilamina, metiltioéteres, y bases de Lewis duras. En una realización particular, en la reacción Pauson-Khand de la etapa c) se emplean Co₂(CO)₈ en presencia de *N*-óxido de *N*-metilmorfolina.

Los compuesto de fórmula (X), como se han descrito anteriormente, se pueden obtener a partir de compuestos de formula (I) mediante un procedimiento que comprende: a) reacción con Y¹-Li o Y¹-MgHal, b) reacción del producto resultante de la etapa a) con Y²-Li o Y²-MgHal, c) opcionalmente desprotección, donde Hal es cloro, bromo o yodo.

Algunos de los compuestos Y¹-Li, Y¹-MgHal, Y²-Li o Y²-MgHal son comerciales o bien son fácilmente preparables a partir del conocimiento general de la técnica que es familiar para un experto en la materia y que comprende la reacción del correspondiente compuesto comercial halogenado por intercambio halógeno-metal.

La etapa c) se refiere a la desprotección de los grupos en las posiciones 1 y 3 de la molécula, de modo que los grupos R¹, R², R⁴ y R⁵ son hidroxilos tras esta etapa c). Las condiciones de desprotección son conocidas por un experto en la materia y de conocimiento general según se recoge en Wuts, P. G. M., Greene, T. W.; “Protective Groups in Organic Synthesis”, 4rd Ed., John Wiley & Sons, Inc. 2007, New Jersey, páginas 24-222.

Otro aspecto de la invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula (X) para la preparación de un medicamento.

Los compuestos de fórmula (X) son adecuados para la homeostasis del calcio y del fósforo, por consiguiente para el tratamiento de enfermedades del esqueleto y la musculatura, por ejemplo, osteoporosis, osteopenia, riesgos de fracturas; para la regulación de la proliferación y diferenciación celular, tratamiento del cáncer; para la regulación del sistema inmune y así para el tratamiento de psoriasis. En un aspecto particular la invención se dirige al uso de compuestos de fórmula (X) para la preparación de un medicamento para la regulación del calcio y fósforo, para el tratamiento del cáncer o para el tratamiento de enfermedades del sistema inmune.

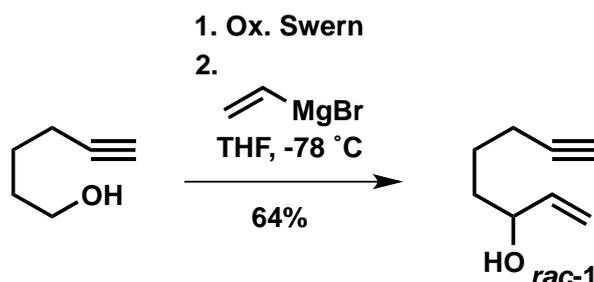
Alternativamente, en un aspecto particular, la invención se dirige a compuestos de fórmula (X) para su uso para la regulación del calcio y fósforo en mamíferos.

En otro aspecto particular, la invención se dirige a compuestos de fórmula (X) para su uso para el tratamiento del cáncer.

En un aspecto particular, la invención se dirige a compuestos de fórmula (X) para su uso para el tratamiento de enfermedades del sistema inmune. En un aspecto más particular, para su uso para el tratamiento de psoriasis.

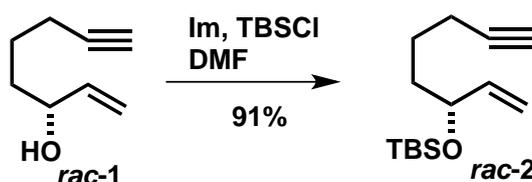
5 Los siguientes ejemplos ilustran la invención y no deben de ser interpretados como limitativos de la misma.

Ejemplo 1. Oct-1-en-7-in-3-ol (*rac-1*)



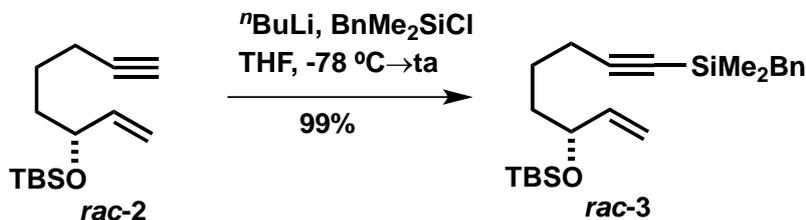
10 Dimetilsulfóxido (DMSO) (3.62 mL, 50.9 mmol) se añadió sobre una disolución de (COCl)₂ (1.89 mL, 22.4 mmol) en CH₂Cl₂ (20 mL). La mezcla se enfrió a -78 °C. Se agitó 15 min y se añadió una disolución de 5-hexin-1-ol (1.12 mL, 10.18 mmol) en CH₂Cl₂ (20 mL). Se agitó y se añadió trietilamina (Et₃N) (14.11 mL, 101.8 mmol). La mezcla se dejó alcanzar temperatura ambiente y se añadió una disolución saturada de NH₄Cl. La fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂. El crudo se disolvió en éter etílico (Et₂O) (110 mL) se añadió sobre una disolución de bromuro de vinilmagnesio en tetrahidrofurano (THF) (81 mL, 1 M, 81 mmol) enfriada a -78 °C. A las 16 h se paró la reacción añadiendo una disolución saturada de NH₄Cl. La fase acuosa se extrajo con Et₂O y el concentrado se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, 12% acetato de etilo/hexanos) para dar *rac-1* [0.809 g, 64%, aceite incoloro]. ¹H-RMN (CDCl₃, 250 MHz): δ=5.82 (1H, ddd, J=16.8, 10.4, 6.3, H-2), 5.18 (1H, dd, J=17.2, 1.5, H-1), 5.07 (1H, dd, J=10.4, 1.4, H-1), 4.07 (m, 1H, H-3), 1.93 (1H, m, H-8).

20 Ejemplo 2. (3)-*terc*-Butildimetil(oct-1-en-7-in-3-iloxi)silano (*rac-2*)

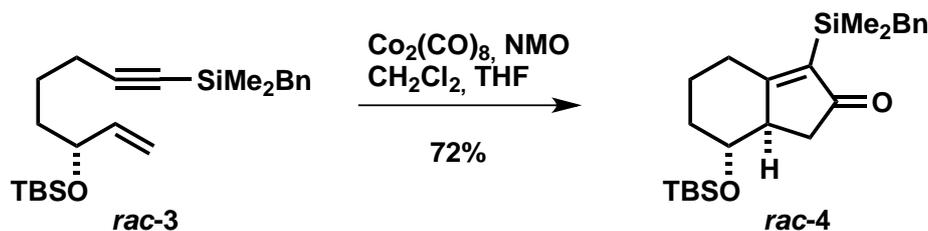


25 Imidazol (1.19 g, 17.52 mmol) y cloruro de *terc*-butildimetilsililo (TBSCl) (1.26 g, 8.38 mmol) se añadieron sobre una disolución de *rac-1* (0.772 g, 6.22 mmol) en dimetilformamida (DMF) (30 mL). La mezcla de reacción se agitó a ta. Se añadió una disolución saturada de NaCl. Se extrajo con hexanos y la fase orgánica se concentró y se purificó por cromatografía rápida (SiO₂, 10% Et₂O/hexanos) para dar *rac-2* [1.364 g, 92%, liquido oleoso]. ¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃): δ=5.80 (1H, ddd, J=16.7, 10.4, 6.0, H-2), 5.15 (1H, d, J=17.2, H-1), 4.98 (1H, d, J=10.4, H-1), 4.10 (1H, m, H-3), 2.20 (1H, m), 1.96 (1H, m, H-8), 0.86 (9H, s, ^tBuSi), 0.07 (3H, s, CH₃Si), 0.05 (3H, s, CH₃Si).

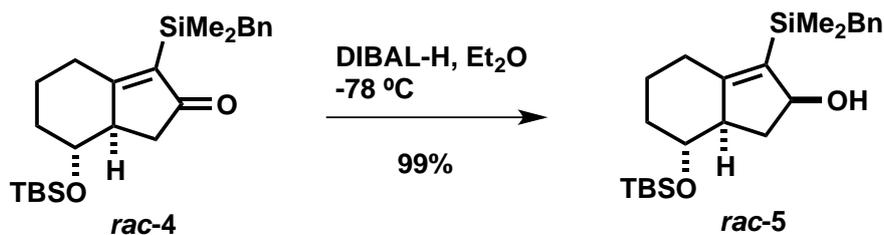
30

Ejemplo 3. (7)-Bencil (6-(*terc*-butildimetilsililo)oct-7-en-1-in-1-il)dimetilsilano (*rac*-3)

Una disolución de ${}^n\text{BuLi}$ en hexanos (0.41 mL, 2.5 M, 1.02 mmol) se añadió gota a gota sobre una disolución de *rac*-2 (0.203 g, 0.85 mmol) en THF (6 mL) a $-78\text{ }^\circ\text{C}$. Se agitó y se añadió gota a gota cloruro de bencil dimetil sililo (Me_2BnSiCl) (0.20 mL, 1.11 mmol). Se detuvo la reacción por adicción de una disolución saturada de NaCl. Se extrajo con hexanos. La fase orgánica se concentró y se purificó por cromatografía en columna (SiO_2 , hexanos) para dar *rac*-3 [0.327 g, 99%, aceite incoloro]. ${}^1\text{H-RMN}$ (250 MHz, CDCl_3): $\delta=7.23$ (2H, m, H_{ar}), 7.10 (1H, m, H_{ar}), 7.08 (2H, m, H_{ar}), 5.81 (1H, ddd, $J=17.3, 10.3, 5.9$, H-7), 5.18 (1H, d, $J=17.1$, H-8), 5.06 (1H, d, $J=10.6$, H-8), 4.14 (1H, m, H-6), 2.31 (2H, m), 2.19 (2H, s, CH_2Bn), 1.59 (4H, m), 0.93 (9H, s, ${}^t\text{BuSi}$), 0.12 (6H, s, $2\times\text{CH}_3\text{Si}^t\text{Bu}$), 0.09 (3H, s, CH_3SiBn), 0.07 (3H, s, CH_3SiBn).

Ejemplo 4. (7,7a)-3-(Bencil dimetilsilil)-7-(*terc*-butildimetilsililo)-5,6,7,7a-tetrahidro-1*H*-inden-2(4*H*)-ona (*rac*-4)

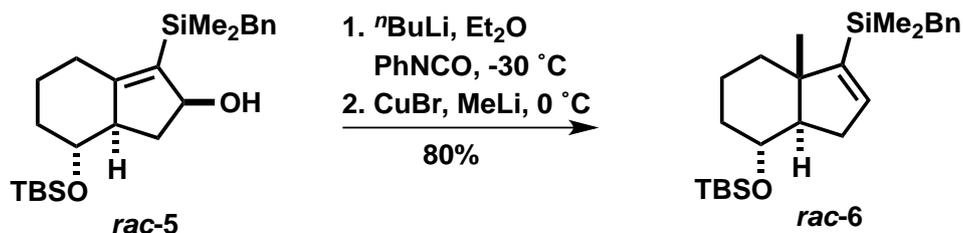
$\text{Co}_2(\text{CO})_8$ (1.490 g, 4.36 mmol) se añadió sobre una disolución de *rac*-3 (0.991 g, 2.56 mmol) en CH_2Cl_2 (12 mL). Se añadió CH_2Cl_2 (23 mL) y THF (35 mL) y se enfrió a $0\text{ }^\circ\text{C}$. Se añadió N-óxido de N-metilmorfolina (NMO) (3.603 g, 30.76 mmol). Se añadió 10% acetato de etilo/hexanos, se filtró, se concentró y se purificó por cromatografía en columna (SiO_2 , hexanos) para dar *rac*-4 [0.848 g, 80%, líquido incoloro]. ${}^1\text{H-RMN}$ (250 MHz, CDCl_3): $\delta=7.16$ (2H, t, $J=7.3$, H_{ar}), 7.05 (1H, t, $J=7.3$, H_{ar}), 6.94 (2H, d, $J=6.6$, H_{ar}), 3.10 (1H, td, $J=10.6, 4$, H-7), 2.60 (2H, m), 2.47 (1H, m), 2.34 (1H, m), 2.23 (1H, m), 1.85 (2H, m), 1.63 (2H, s, CH_2Ph), 0.88 (9H, s, ${}^t\text{BuSi}$), 0.22 (6H, s, $2\times\text{CH}_3\text{Si}^t\text{Bu}$), 0.06 (3H, s, CH_3SiBn), 0.04 (3H, s, CH_3SiBn).

Ejemplo 5. (2,7,7a)-3-(Bencil dimetilsilil)-7-(*terc*-butildimetilsililo)-2,4,5,6,7,7a-hexahidro-1*H*-inden-2-ol (*rac*-5)

Una disolución de DIBAL-H en CH_2Cl_2 (2.11 mL, 1 M, 2.11 mmol) se añadió sobre una disolución de *rac*-4 (0.350 g, 0.84 mmol) en Et_2O (17 mL) a $-78\text{ }^\circ\text{C}$. A la hora se añadió HCl (5%) y se extrajo con metil *terc*-butil éter (MTBE). La fase orgánica se secó, filtró, concentró y se purificó por

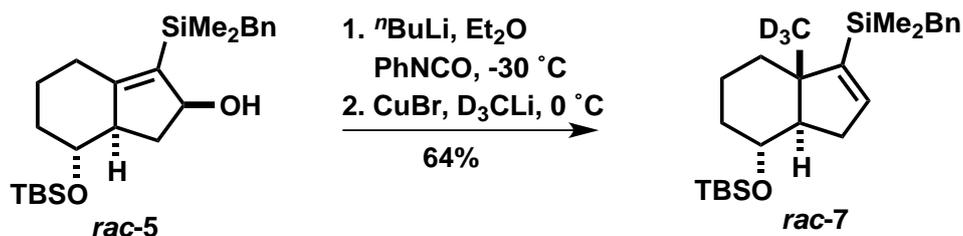
5 cromatografía en columna (SiO₂, 3% Acetato de etilo/hexanos) para dar **rac-5** [0.349 g, 99%]. ¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃): δ=7.20 (2H, t, *J*=7.3, H_{ar}), 7.09 (1H, t, *J*=7.3, H_{ar}), 7.01 (2H, d, *J*=6.8, H_{ar}), 4.72 (1H, sa, H-2), 3.25 (1H, td, *J*=9.9, 4.0, H-7), 2.4 (2H, m), 2.24 (2H, s, CH₂Ph), 0.91 (9H, s, ^tBuSi), 0.19 (3H, s), 0.17 (3H, s), 0.10 (3H, s), 0.09 (3H, s).

Ejemplo 6. Bencil [(3a,7,7a)-7-(*terc*-butildimetilsilil)oxi]-3a-metil-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-1H-inden-3-il]dimetilsilano (*rac*-6)



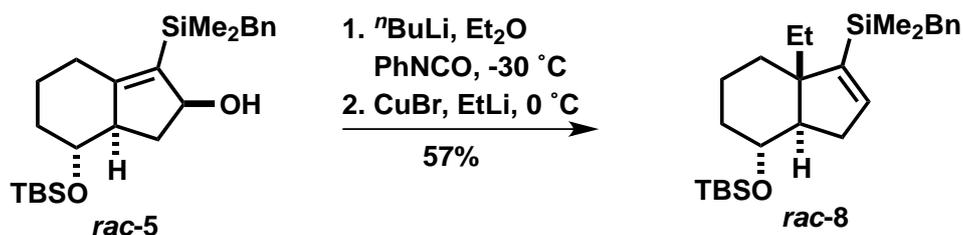
10 Una disolución de ⁿBuLi en hexanos (0.62 mL, 1.4 M, 0.869 mmol) se añadió sobre una disolución de **rac-5** (0.345 g, 0.828 mmol) en Et₂O (10 mL) a -30 °C. Se le añadió isocianato de fenilo (PhNCO) (0.099 mL, 0.911 mmol). La mezcla se agitó a ta y se añadió CuBr (0.119 g, 0.828 mmol). Se añadió una disolución de MeLi (0.569 mL, 0.911 mmol) a 0 °C. Al cabo de 12 h se añadió una disolución saturada de NH₄Cl. La fase acuosa se extrajo con metil *tert*-butil éter, se concentró, y se purificó por cromatografía rápida (SiO₂, hexanos) obteniéndose **rac-6** [0.274 g, 80%, aceite incoloro]. ¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃): δ= 7.20 (2H, t, *J*=7.3, H_{ar}), 7.07 (1H, t, *J*=7.3, H_{ar}), 7.01 (2H, d, *J*=6.8, H_{ar}), 6.02 (1H, bs, C-16), 3.78 (1H, td, *J*=10.5, 4.5, H-7), 2.33 (1H, m, H-7a), 2.18 (2H, s, CH₂Ph), 0.91 (9H, s, ^tBuSi), 0.80 (3H, s, H-8), 0.08 (6H, s), 0.06 (3H, s), 0.03 (3H, s).

20 **Ejemplo 7. Bencil [(3a,7,7a)-7-(*terc*-butildimetilsilil)oxi]-3a-trideuterometil-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-1H-inden-3-il]dimetilsilano (*rac*-7)**



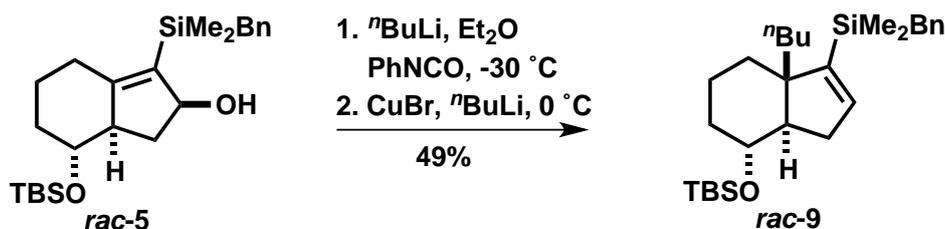
25 Se obtiene siguiendo la preparación de bencil [(3a,7,7a)-7-(*terc*-butildimetilsilil)oxi]-3a-metil-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-1H-inden-3-il]dimetilsilano (**rac-6**), utilizando **rac-5** (0.094 g, 0.227 mmol), ⁿBuLi (0.18 mL, 1.3 M, 0.238 mmol), PhNCO (0.027 mL, 0.250 mmol), CuBr (0.036 g, 0.250 mmol) y CD₃Li en Et₂O (1.51 mL, 0.3 M, 0.454 mmol), obteniéndose **rac-7** [0.061 g, 64%, aceite amarillo]. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ= 7.20 (2H, t, *J*=7.3, H_{ar}), 7.07 (1H, t, *J*=7.3, H_{ar}), 7.01 (2H, d, *J*=6.8, H_{ar}), 6.02 (1H, bs, C-16), 3.78 (1H, td, *J*=10.5, 4.5, H-7), 2.33 (1H, m, H-7a), 2.18 (2H, s, CH₂Ph), 0.91 (9H, s, ^tBuSi), 0.08 (6H, s), 0.06 (3H, s), 0.03 (3H, s).

30 **Ejemplo 8. Bencil [(3a,7,7a)-7-(*terc*-butildimetilsilil)oxi]-3a-etil-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-1H-inden-3-il]dimetilsilano (*rac*-8)**



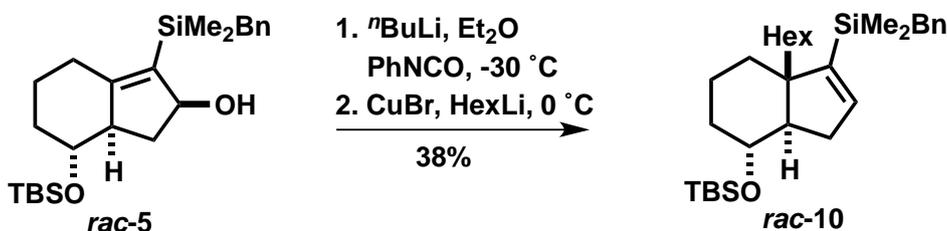
Se obtiene siguiendo la preparación de bencil [(3a,7,7a)-7-(*terc*-butildimetilsilil)oxi)-3a-metil-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-1*H*-inden-3-il]dimetilsilano (*rac*-6), utilizando *rac*-5 (0.087 g, 0.210 mmol), ${}^n\text{BuLi}$ (0.169 mL, 1.3 M, 0.220 mmol), PhNCO (0.025 mL, 0.231 mmol), CuBr (0.030 g, 0.210 mmol) y EtLi en benceno/ciclohexano (0.954 mL, 0.5 M, 0.462 mmol), obteniéndose *rac*-8 [0.051 g, 57%, aceite amarillo]. ${}^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.20 (2H, t, J =7.3, H_{ar}), 7.06 (1H, t, J =7.3, H_{ar}), 7.00 (2H, d, J =6.6, H_{ar}), 5.98 (1H, t, C-16), 3.59 (1H, dt, J =7.4, 2.8, H-7), 2.43 (1H, m, H-7a), 2.19 (2H, s, CH_2Ph), 2.13 (1H, m), 1.96 (1H, q m), 1.70 (3H, m), 1.42 (2H, m), 0.89 (9H, s, ${}^t\text{BuSi}$), 0.82 (3H, t, J =7.3, CH_2CH_3), 0.04 (6H, s), 0.03 (3H, s), 0.03 (3H, s).

10 **Ejemplo 9.** Bencil [(3a,7,7a)-7-(*terc*-butildimetilsilil)oxi)-3a-butil-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-1*H*-inden-3-il]dimetilsilano (*rac*-9)



Se obtiene siguiendo la preparación de bencil [(3a,7,7a)-7-(*terc*-butildimetilsilil)oxi)-3a-metil-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-1*H*-inden-3-il]dimetilsilano (*rac*-6), utilizando *rac*-5 (0.097 g, 0.234 mmol), ${}^n\text{BuLi}$ (0.189 mL, 1.3 M, 0.246 mmol), PhNCO (0.030 mL, 0.257 mmol), CuBr (0.034 g, 0.234 mmol) y ${}^n\text{BuLi}$ (0.396 mL, 1.3 M, 0.514 mmol), obteniéndose *rac*-9 [0.052 g, 49%, aceite amarillo]. ${}^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.20 (2H, t, J =7.3, H_{ar}), 7.08 (1H, t, J =7.3, H_{ar}), 6.99 (2H, d, J =6.6, H_{ar}), 6.13 (1H, bs, C-2), 3.84 (1H, td, J =10.4, 4.6, H-7), 2.15 (2H, s, CH_2Ph), 0.89 (9H, s, ${}^t\text{BuSi}$), 0.07 (6H, s), 0.04 (6H, s).

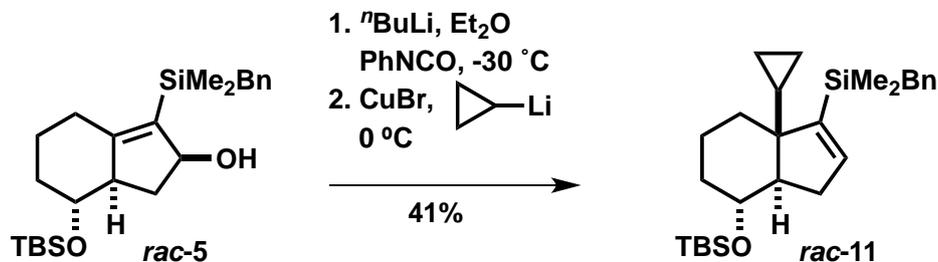
20 **Ejemplo 10.** Bencil [(3a,7,7a)-3a-hexil-7-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-1*H*-inden-3-il]dimetilsilano (*rac*-10)



Se obtiene siguiendo la preparación de bencil [(3a,7,7a)-7-(*terc*-butildimetilsilil)oxi)-3a-metil-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-1*H*-inden-3-il]dimetilsilano (*rac*-6), utilizando *rac*-5 (0.096 g, 0.230 mmol), ${}^n\text{BuLi}$ (0.172 mL, 1.41 M, 0.242 mmol), PhNCO (0.027 mL, 0.253 mmol), CuBr (0.033 g, 0.230 mmol) y ${}^n\text{HexLi}$ en hexanos (0.110 mL, 2.3 M, 0.253 mmol), obteniéndose *rac*-10 [0.042 g, 38%, aceite amarillo]. ${}^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.19 (2H, t, J =7.3, H_{ar}), 7.06 (1H, t, J =7.3,

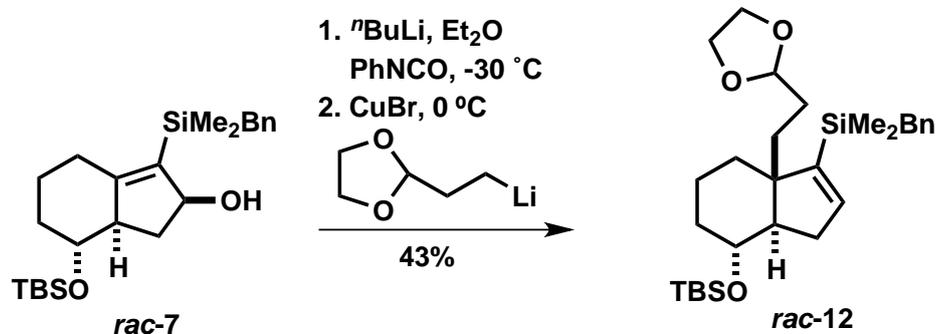
H_{ar}), 6.98 (2H, d, $J=7.3$, H_{ar}), 6.13 (1H, bs, H-2), 3.84 (1H, td, $J=10.4$, 4.5, H-7), 2.15 (2H, s, CH_2Ph), 0.89 (9H, s, tBuSi), 0.06 (6H, s), 0.04 (6H, s).

Ejemplo 11. Bencil (3a,7,7a)-7-[(*tert*-butildimetilsilil)oxi]-3a-ciclopropil-3a,4,5,6, 7,7a-hexahidro-1*H*-inden-3-il]dimetilsilano (*rac*-11)



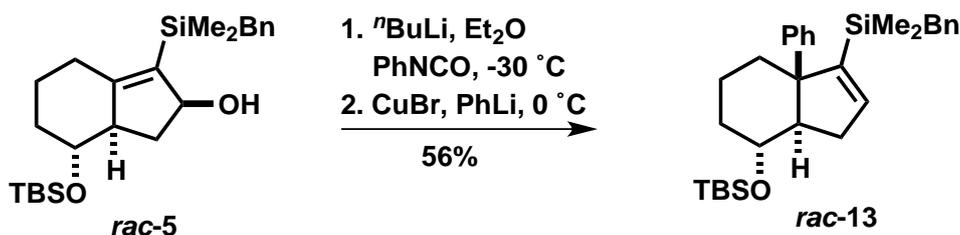
10 Se obtiene siguiendo la preparación de bencil [(3a,7,7a)-7-(*tert*-butildimetilsilil)oxi]-3a-metil-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-1*H*-inden-3-il]dimetilsilano (*rac*-6), utilizando *rac*-5 (0.110 g, 0.264 mmol), nBuLi (0.197 mL, 1.41 M, 0.277 mmol), $PhNCO$ (0.032 mL, 0.290 mmol), $CuBr$ (0.040 g, 0.277 mmol) y ciclopropil litio en Et_2O (1.12 mL, 0.26 M, 0.290 mmol), obteniéndose *rac*-11 [0.048 g, 41%, aceite amarillo]. 1H -RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.19 (2H, t, $J=7.3$, H_{ar}), 7.06 (1H, t, $J=7.3$, H_{ar}), 6.96 (2H, d, $J=7.3$, H_{ar}), 6.20 (1H, m, C-2), 4.07 (1H, td, $J=10.4$, 4.4, H-7), 2.11 (2H, s, CH_2Ph), 0.90 (9H, s, tBuSi), 0.32 (1H, m, CyPr), 0.21 (1H, m, CyPr), 0.07 (6H, s), 0.05 (3H, s), 0.03 (3H, s), -0.17 (1H, m, CyPr).

15 **Ejemplo 12.** [(3a,7,7a)-3a-(2'-(1',3'-Dioxolan-2'-il)etil)-3-(bencil)dimetilsilil)-3a,4,5,6, 7,7a-hexahidro-1*H*-inden-7-il)oxi](*tert*-butil)dimetilsilano (*rac*-12)



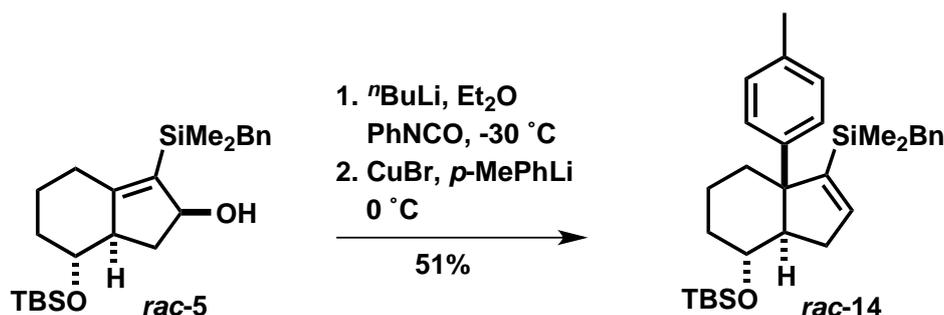
25 Se obtiene siguiendo la preparación de bencil [(3a,7,7a)-7-(*tert*-butildimetilsilil)oxi]-3a-metil-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-1*H*-inden-3-il]dimetilsilano (*rac*-6), utilizando *rac*-5 (0.095 g, 0.228 mmol), nBuLi (0.170 mL, 1.41 M, 0.239 mmol), $PhNCO$ (0.027 mL, 0.251 mmol), $CuBr$ (0.033 g, 0.228 mmol) y (2-(1,3-dioxolan-2-yl)ethyl)lithium en Et_2O (0.660 mL, 0.38 M, 0.251 mmol), obteniéndose *rac*-12 [0.049 g, 43%, aceite amarillo]. 1H -RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.19 (2H, t, $J=7.3$, H_{ar}), 7.06 (1H, t, $J=7.3$, H_{ar}), 6.98 (2H, d, $J=7.3$, H_{ar}), 6.16 (1H, m, H-2), 4.73 (1H, t, $J=4.6$, CHO_2), 3.94 (2H, m, CH_2O), 3.84 (1H, m, C-7), 3.83 (2H, m, CH_2O), 2.16 (2H, s, CH_2Ph), 0.89 (9H, s, tBuSi), 0.06 (6H, s), 0.05 (6H, s).

Ejemplo 13. Bencil (3a,7,7a)-7-[(*tert*-butildimetilsilil)oxi]-3a-fenil-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-1*H*-inden-3-il]dimetilsilano (*rac*-13)



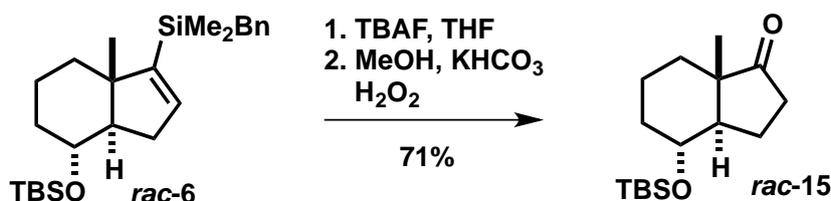
Se obtiene siguiendo la preparación de bencil [(3a,7,7a)-7-(*tert*-butildimetilsilil)oxi]-3a-metil-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-1*H*-inden-3-il]dimetilsilano (*rac-6*), utilizando *rac-5* (0.101 g, 0.242 mmol), ⁿBuLi (0.181 mL, 1.41 M, 0.255 mmol), PhNCO (0.029 mL, 0.266 mmol), CuBr (0.035 g, 0.242 mmol) y PhLi en dibutyleter (0.133 mL, 2 M, 0.266 mmol), obteniéndose *rac-13* [0.042 g, 56%, aceite amarillo]. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ= 7.40 (2H, d, *J*=7.4, H_{ar}), 7.27 (2H, t, *J*=7.4, H_{ar}), 7.14 (1H, t, *J*=7.4, H_{ar}), 7.13 (2H, d, *J*=7.3, H_{ar}), 7.01 (1H, t, *J*=7.3, H_{ar}), 6.73 (2H, d, *J*=7.3, H_{ar}), 6.02 (1H, bs, H-2), 4.04 (1H, ddd, *J*₁=11.5, 9.5, 4.7, H-7), 1.89 (2H, s, CH₂Ph), 0.90 (9H, s, ^tBuSi), 0.07 (3H, s), 0.03 (3H, s), -0.06 (3H, s), -0.12 (3H, s).

10 **Ejemplo 14. Bencil (3a,7,7a)-7-[(*tert*-butildimetilsilil)oxi]-3a-*p*-tolil-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-1*H*-inden-3-il]dimetilsilano (*rac-14*)**



15 Se obtiene siguiendo la preparación de bencil [(3a,7,7a)-7-(*tert*-butildimetilsilil)oxi]-3a-metil-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-1*H*-inden-3-il]dimetilsilano (*rac-6*), utilizando *rac-5* (0.116 g, 0.278 mmol), ⁿBuLi (0.207 mL, 1.41 M, 0.292 mmol), PhNCO (0.033 mL, 0.306 mmol), CuBr (0.040 g, 0.278 mmol) y *p*-tolil litio en Et₂O (0.927 mL, 0.33 M, 0.306 mmol), obteniéndose *rac-14* [0.069 g, 51%, aceite amarillo]. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ= 7.27 (2H, d, *J*=7.3, H_{ar}), 7.12 (2H, t, *J*=7.3, H_{ar}), 7.06 (2H, d, *J*=7.3, H_{ar}), 7.01 (1H, t, *J*=7.3, H_{ar}), 6.74 (2H, d, *J*=7.3, H_{ar}), 6.00 (1H, bs, H-2), 4.04 (1H, ddd, *J*=11.2, 9.3, 4.6, H-7), 2.29 (3H, s, MePh), 1.89 (2H, s, CH₂Ph), 0.89 (9H, s, ^tBuSi), 0.06 (3H, s), 0.02 (3H, s), -0.06 (3H, s), -0.12 (3H, s).

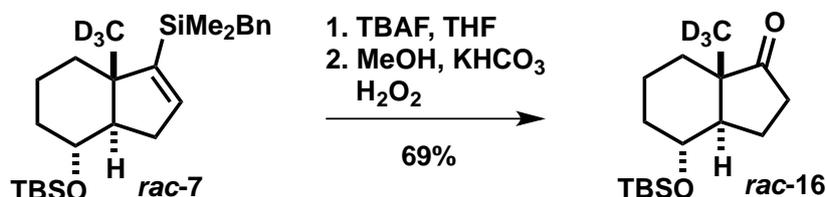
20 **Ejemplo 15. (3a,4,7a)-4-(*tert*-Butildimetilsililoxi)-7a-metiloctahidro-1*H*-inden-1-ona (*rac-15*)**



25 Una disolución de TBAF en THF (1.61 mL, 1 M, 1.61 mmol) se añadió sobre una disolución de *rac-6* (0.318 g, 0.767 mmol) en THF (0.5 mL). Se añadió MeOH (2 mL), KHCO₃ (0.153 g, 1.53 mmol) y H₂O₂ (1.60 mL, 30 %). Tras 48h se añadió una disolución saturada de Na₂S₂O₃. La mezcla resultante se filtró. La fase orgánica se concentró y se purificó por cromatografía en columna (SiO₂,

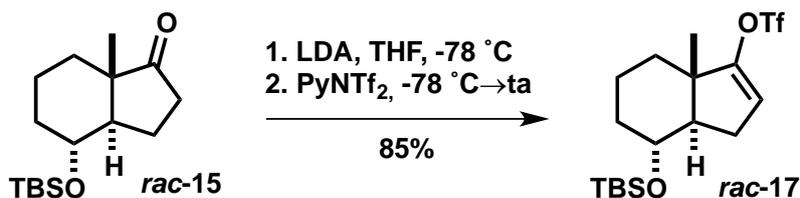
1% Acetato de etilo/hexanos) obteniéndose *rac-15* [0.155 g, 71%, aceite incoloro]. $^1\text{H-RMN}$ (250 MHz, CDCl_3): $\delta=3.70$ (1H, td, $J=10.5, 4.5$, H-4), 2.42 (1H, m, H-3a), 0.88 (9H, s, $^t\text{BuSi}$), 0.86 (3H, s, H-8), 0.08 (6H, s, $2\times\text{CH}_3\text{Si}$).

Ejemplo 16. (3a,4,7a)-4-(tert-Butildimetilsililoxi)-7a-trideuterometilooctahidro-1H-inden-1-ona (*rac-16*)



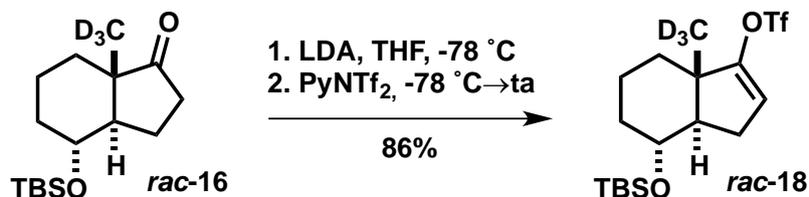
Se obtiene siguiendo la preparación de (3a,4,7a)-4-(tert-butildimetilsililoxi)-7a-metilooctahidro-1H-inden-1-ona (*rac-15*) utilizando *rac-7* (0.338 g, 0.815 mmol), TBAF (1.79 mL, 1 M, 1.79 mmol), KHCO_3 (0.163 g, 1.63 mmol), H_2O_2 (1.7 mL, 30%) y MeOH (2.16 mL), obteniéndose *rac-16* [0.159 g, 69%, aceite incoloro]. $^1\text{H-RMN}$ (250 MHz, CDCl_3): $\delta=3.70$ (1H, td, $J=10.5, 4.5$, H-4), 2.42 (1H, m, H-3a), 0.88 (9H, s, $^t\text{BuSi}$), 0.08 (6H, s, $2\times\text{CH}_3\text{Si}$).

Ejemplo 17. Trifluorometanosulfonato de (3a,7,7a)-7-(tert-butildimetilsililoxi)-3a-metil-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-1H-inden-3-ilo (*rac-17*)

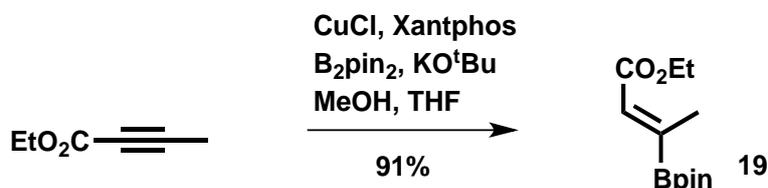


Una disolución de *rac-15* (0.575 g, 2.04 mmol) en THF seco (5 mL) se añadió sobre una disolución de diisopropil amido de litio (LDA) en THF (8.48 mL, 0.6 M, 5.09 mmol) a $-78\text{ }^\circ\text{C}$. Se añadió una disolución de PyNTf_2 (1.312 g, 3.663 mmol) disuelta en THF (5 mL). La mezcla se dejó venir a ta y se filtró a vacío. La fase orgánica se concentró y se purificó por cromatografía rápida (SiO_2 , 0.5% metil tert-butil éter/hexanos) obteniéndose *rac-17* [0.719 g, 85%, aceite incoloro]. $^1\text{H-RMN}$ (250 MHz, CDCl_3): $\delta=5.58$ (1H, m, H-2), 3.73 (1H, td, $J=10.5, 4.5$, H-7), 0.98 (3H, s, H-8), 0.88 (9H, s, $^t\text{BuSi}$), 0.05 (6H, s, $2\times\text{CH}_3\text{Si}$).

Ejemplo 18. Trifluorometanoesulfonato de (3a,7,7a)-7-(tert-butildimetilsililoxi)-3a-trideuterometil-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-1H-inden-3-ilo (*rac-18*)

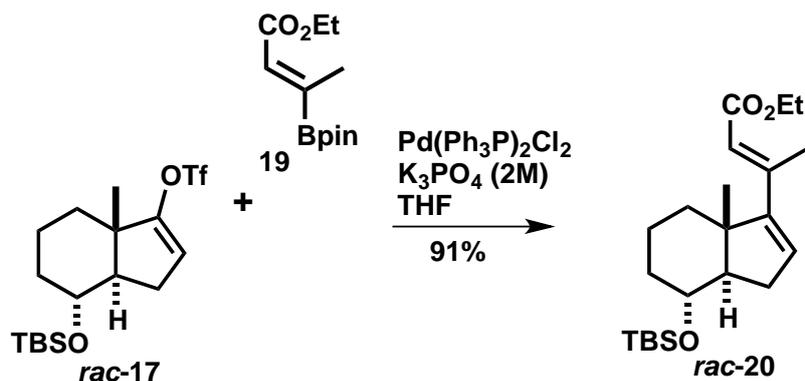


Se obtiene siguiendo la preparación de trifluorometanoesulfonato de (3a,7,7a)-7-(tert-butildimetilsililoxi)-3a-metil-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-1H-inden-3-ilo (*rac-17*) utilizando *rac-16* (0.131 g, 2.04 mmol), LDA (2.8 mL, 0.5 M, 1.4 mmol), PyNTf_2 (0.328 g, 0.835 mmol), obteniéndose *rac-18* [0.165 g, 85%, $R_f=0.76$ (8% Acetato de etilo/hexanos), aceite incoloro]. $^1\text{H-RMN}$ (250 MHz, CDCl_3): $\delta=5.58$ (1H, m, H-2), 3.72 (1H, td, $J=10.5, 4.5$, H-7), 0.89 (9H, s, $^t\text{BuSi}$), 0.06 (6H, s, $2\times\text{CH}_3\text{Si}$).

Ejemplo 19. (E)-3-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)but-2-enoato de etilo (19)

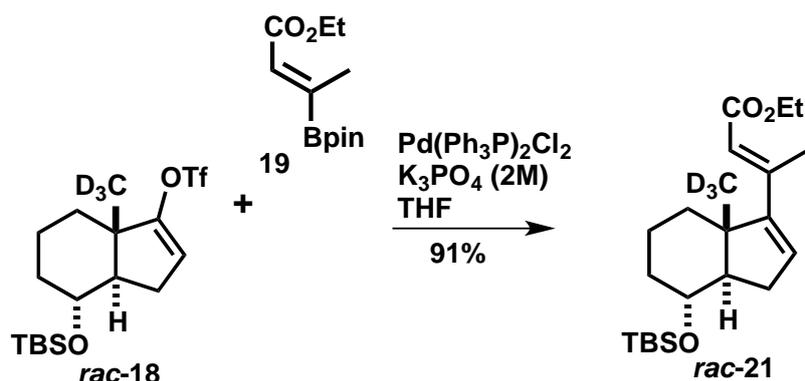
Sobre una suspensión de CuCl (0.008 g, 0.077 mmol) en THF seco (2.5 mL) se añadió KO^tBu (0.091 mL, 1.7 M, 0.154 mmol) y Xantphos (0.045 g, 0.077 mmol). Se añadió B₂pin₂ (0.718 g, 2.826 mmol). Se añadió una disolución de 2-butinoato de etilo (0.288 g, 2.57 mmol) en THF (1 mL) y MeOH (0.1 mL). La mezcla se filtró, se concentró y purificó por cromatografía rápida (SiO₂, 2% Acetato de etilo/hexanos) obteniéndose **19** [0.562 g, 91%, líquido incoloro]. ¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃): δ=6.41 (1H, s, H-2), 4.13 (2H, q, *J*=7.1, OCH₂CH₃), 2.13 (3H, t, *J*=7.1, OCH₂CH₃), 1.23 (15H, s).

10 **Ejemplo 20. (E)-3-((3a',7',7a')-7'-((*tert*-Butildimetilsilil)oxi)-3a'-trideuterometil-3a', 4',5',6',7',7a'-hexahidro-1*H*-inden-3'-il)but-2-enoato de etilo (*rac*-20)**



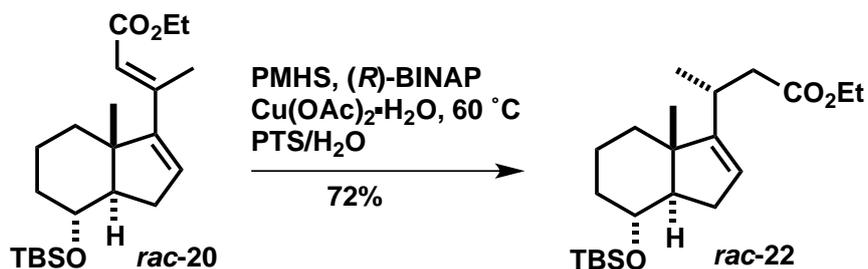
Una disolución de *rac*-**17** (0.338 g, 0.815 mmol) y **19** (0.294 g, 1.22 mmol) en THF (13 mL) se trató con K₃PO₄ (10.7 mL, 2 M, 21.4 mmol) y (Ph₃P)₂PdCl₂ (0.028 g, 0.04 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta y se añadió una disolución saturada de NH₄Cl (15 mL). La fase acuosa se extrajo con metil *tert*-butil éter. La fase orgánica se concentró y se purificó por cromatografía rápida (SiO₂, 0.5% metil *tert*-butil éter /hexanos) obteniéndose *rac*-**20** [0.279 g, 91%, líquido incoloro]. ¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃): δ=6.11 (1H, m, H-2'), 5.86 (1H, s, H-2), 4.14 (2H, q, *J*=7.1, OCH₂CH₃), 3.75 (1H, td, *J*=10.4, 5.3, H-7), 2.35 (1H, m), 2.29 (3H, s, H-4), 1.27 (3H, t, *J*=7.1, OCH₂CH₃), 0.96 (3H, s, H-8'), 0.88 (9H, s, ^tBuSi), 0.05 (6H, s, 2xCH₃Si).

20 **Ejemplo 21. (E)-3-((3a',7',7a')-7'-((*tert*-Butildimetilsilil)oxi)-3a'-trideuterometil-3a', 4',5',6',7',7a'-hexahidro-1*H*-inden-3'-il)but-2-enoato de etilo (*rac*-21)**



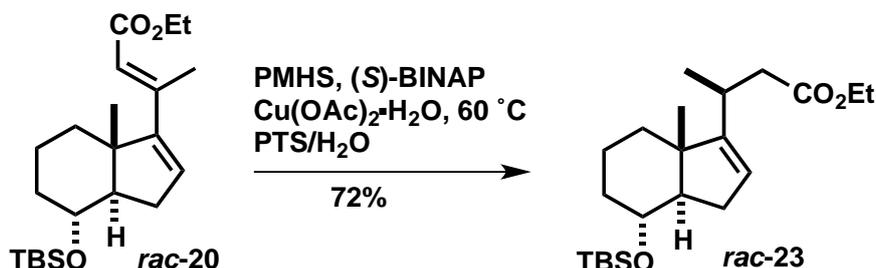
Se obtiene siguiendo la preparación de (*E*)-3-((3*a'*,7',7*a'*)-7'-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-3*a'*-metil-3*a'*,4',5',6',7',7*a'*-hexahidro-1*H*-inden-3'-il)but-2-enoato de etilo (*rac*-20) utilizando *rac*-18 (0.210 g, 0.554 mmol) y **19** (0.160 g, 0.665 mmol), K_3PO_4 (7.27 mL, 2 M, 14.54 mmol) y $(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{PdCl}_2$ (0.019 g, 0.028 mmol), obteniéndose *rac*-21 [0.191 g, 91%, líquido incoloro]. $^1\text{H-RMN}$ (250 MHz, CDCl_3): $\delta=6.11$ (1H, m, H-2'), 5.86 (1H, s, H-2), 4.14 (2H, q, $J=7.1$, OCH_2CH_3), 3.75 (1H, td, $J=10.4$, 5.3, H-7), 2.35 (1H, m), 2.29 (3H, s, H-4), 1.26 (3H, t, $J=7.1$, OCH_2CH_3), 0.87 (9H, s, $^t\text{BuSi}$), 0.04 (6H, s, $2\times\text{CH}_3\text{Si}$).

Ejemplo 22. (*R*)-3-((3*a'*,7',7*a'*)-7'-((*tert*-Butildimetilsililoxi)-3*a'*-metil-3*a'*,4',5',6',7',7*a'*-hexahidro-1*H*-inden-3'-il)butanoato de etilo (*rac*-22)



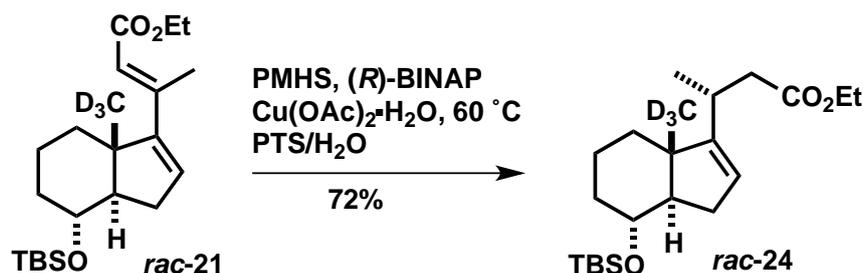
Una disolución de *rac*-20 (0.038g, 0.10 mmol) en sebacato de polioxietenil-alfa-tocoferilo/ H_2O (2%, 1.5 mL) se sometió a la acción de ultrasonidos, se añadió (*R*)-BINAP (0.007g, 0.01 mmol), $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (0.002g, 0.01 mmol) y poli-(metilhidrosiloxano) (PMHS) (0.096 g, 1.60 mmol). Se sometió a la acción de ultrasonidos y se calentó a 60 °C. A las 48 h se detuvo la reacción añadiendo una disolución saturada de NH_4F . La mezcla resultante se concentró y se purificó por cromatografía rápida (SiO_2 , 2% Acetato de etilo/hexanos) obteniéndose *rac*-22 [0.027 g, 72%, aceite amarillo]. $^1\text{H-RMN}$ (250 MHz, CDCl_3): $\delta=6.11$ (1H, m, H-2'), 4.09 (2H, m, OCH_2CH_3), 3.73 (1H, td, $J=10.4$, 4.4, H-7'), 2.5 (1H, dd, H-2), 2.35 (1H, dd, H-2), 1.23 (3H, t, $J=7.2$, OCH_2CH_3), 1.04 (3H, d, $J=6.7$, H-4), 0.87 (9H, s, $^t\text{BuSi}$), 0.76 (3H, s, H-8'), 0.04 (6H, s, $2\times\text{CH}_3\text{Si}$).

Ejemplo 23. (*S*)-3-((3*a'*,7',7*a'*)-7'-((*tert*-Butildimetilsililoxi)-3*a'*-metil-3*a'*,4',5',6',7',7*a'*-hexahidro-1*H*-inden-3'-il)butanoato de etilo (*rac*-23)



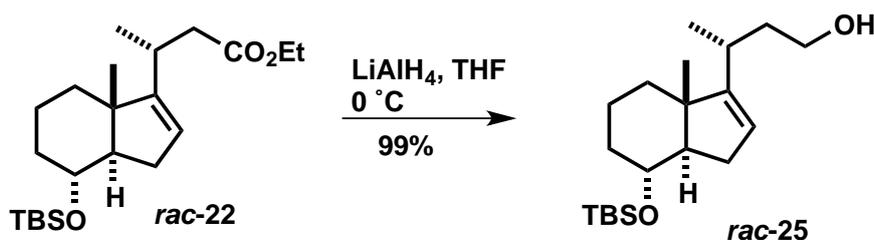
Se obtiene siguiendo la preparación de (*R*)-3-((3*a'*,7',7*a'*)-7'-(*tert*-butildimetilsililoxi)-3*a'*-metil-3*a'*,4',5',6',7',7*a'*-hexahidro-1*H*-inden-3'-il)butanoato de etilo (*rac*-22) utilizando *rac*-20 (0.038g, 0.10 mmol), (*S*)-BINAP (0.007g, 0.01 mmol), Cu(OAc)₂ (0.002g, 0.01 mmol) y PMHS (0.096 g, 1.60 mmol) y NH₄F (0.5 mL), obteniéndose *rac*-23 [0.027 g, 72%, aceite amarillo].
 5 ¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃): δ=5.39 (1H, m, H-2'), 4.11 (2H, q, *J*_F=7.1, OCH₂CH₃), 3.76 (1H, td, *J*=10.7, 5.3, H-7'), 2.20 (1H, m, H-7*a'*), 1.25 (3H, t, *J*=7.2, OCH₂CH₃), 1.11 (3H, d, *J*=6.9, H-4), 0.88 (9H, s, ^tBuSi), 0.81 (3H, s, H-8'), 0.05 (6H, s, 2xCH₃Si).

Ejemplo 24. (*R*)-3-((3*a'*,7',7*a'*)-7'-(*tert*-Butildimetilsililoxi)-3*a'*-trideuterometil-3*a'*,4',5',6',7',7*a'*-hexahidro-1*H*-inden-3'-il)butanoato de etilo (*rac*-24)



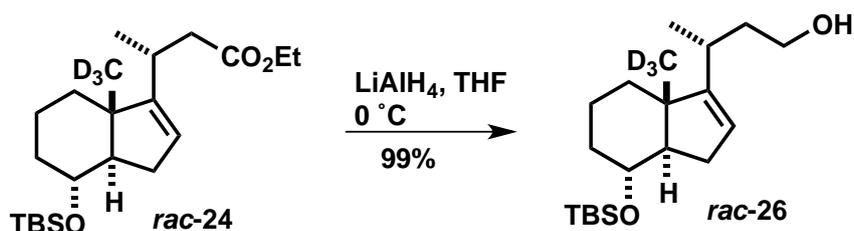
Se obtiene siguiendo la preparación de (*R*)-3-((3*a'*,7',7*a'*)-7'-(*tert*-butildimetilsililoxi)-3*a'*-metil-3*a'*,4',5',6',7',7*a'*-hexahidro-1*H*-inden-3'-il)butanoato de etilo (*rac*-22) utilizando *rac*-21 (0.055 g, 0.145 mmol), (*R*)-BINAP (0.010g, 0.015 mmol), Cu(OAc)₂ (0.003 g, 0.015 mmol) y PMHS (0.070 g, 1.16 mmol), y NH₄F (0.5 mL), obteniéndose *rac*-24 [0.040 g, 72%, aceite amarillo].
 15 ¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃): δ=6.11 (1H, m, H-2'), 4.09 (2H, m, OCH₂CH₃), 3.73 (1H, td, *J*=10.4, 4.4, H-7'), 2.5 (1H, m, H-2), 2.35 (1H, m, H-2), 1.22 (3H, t, *J*=7.2, OCH₂CH₃), 1.06 (3H, d, *J*=6.7, H-4), 0.87 (9H, s, ^tBuSi), 0.04 (6H, s, 2xCH₃Si).

Ejemplo 25. (*R*)-3-((3*a'*,7',7*a'*)-7'-(*tert*-Butildimetilsililoxi)-3*a'*-metil-3*a'*,4',5',6',7',7*a'*-hexahidro-1*H*-inden-3'-il)butan-1-ol (*rac*-25)



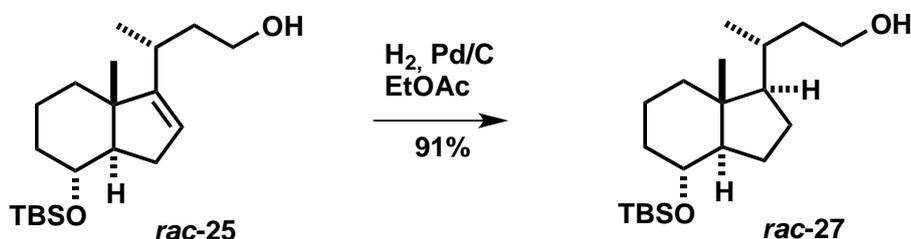
Hidruro de litio aluminio (LiAlH₄) (0.033 g, 0.857 mmol) se añadió sobre una disolución de *rac*-22 (0.163 g, 0.428 mmol) en THF (2 mL) a 0 °C. La mezcla se dejó venir a ta. La mezcla se enfrió a 0 °C, se añadió H₂O y se añadió HCl (10%). La fase acuosa se extrajo con metil *tert*-butil éter (25 mL), se concentró y se purificó por cromatografía rápida (SiO₂, 4% Acetato de etilo/hexanos) obteniéndose *rac*-25 [0.143 g, 99%, sólido blanco].
 25 ¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃): δ=5.31 (1H, m, H-2'), 3.74 (1H, td, *J*=10.4, 4.6, H-7'), 3.60 (2H, td, *J*=6.7, 2.8, H-1), 1.01 (3H, d, *J*=6.9, H-4), 0.87 (9H, s, ^tBuSi), 0.76 (3H, s, H-8'), 0.04 (6H, s, 2xCH₃Si).

Ejemplo 26. (*R*)-3-((3*a'*,7',7*a'*)-7'-(*tert*-Butildimetilsililoxi)-3*a'*-trideuterometil-3*a'*,4',5',6',7',7*a'*-hexahidro-1*H*-inden-3'-il)butan-1-ol (*rac*-26)



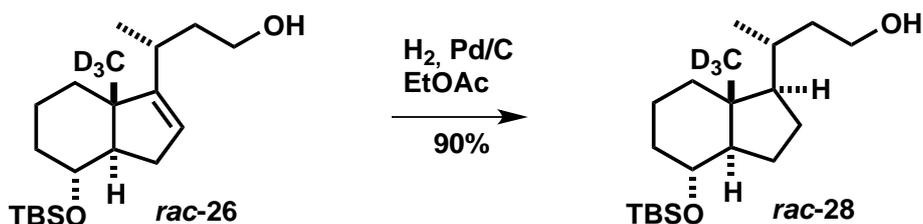
Se obtiene siguiendo la preparación de (*R*)-3-((3a',7',7a')-7'-(*tert*-butildimetilsililoxi)-3a'-metil-3a',4',5',6',7',7'a-hexahidro-1*H*-inden-3'-il)butan-1-ol (*rac*-25) utilizando *rac*-24 (0.438 g, 1.15 mmol) y LiAlH₄ (0.087 g, 2.30 mmol), obteniéndose *rac*-26 [0.143 g, 99%, sólido blanco]. ¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃): δ=5.31 (1H, m, H-2'), 3.74 (1H, td, *J*=10.4, 4.6, H-7'), 3.60 (2H, td, *J*=6.7, 2.8, H-1), 1.02 (3H, d, *J*=6.9, H-4), 0.88 (9H, s, ^tBuSi), 0.05 (6H, s, 2xCH₃Si).

Ejemplo 27. (*R*)-3-((1',3a',4',7a')-4'-((*tert*-Butildimetilsilil)oxi)-7a'-metil-octahidro-1*H*-inden-1'-il)butan-1-ol (*rac*-27)



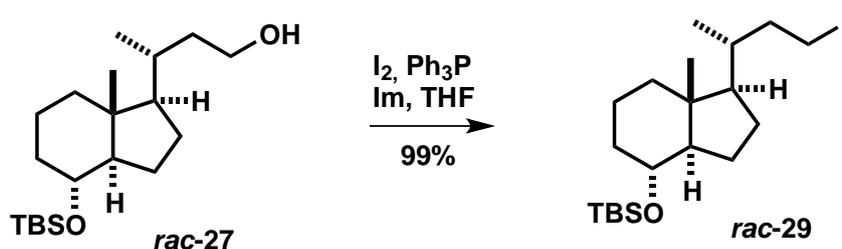
Pd/C (0.010 g, 10 %) se añadió sobre una disolución de *rac*-25 (0.104 g, 0.307 mmol) en acetato de etilo (6 mL). La reacción se agitó bajo atmósfera de H₂. Se filtró, se concentró y se purificó por cromatografía rápida (SiO₂, 6% Acetato de etilo/hexanos) obteniéndose *rac*-27 [0.096 g, 91%, aceite amarillo]. ¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃): δ=3.59 (3H, m, H-7', H-1), 0.92 (3H, d, *J*=6.9, C-4), 0.86 (9H, s, ^tBuSi), 0.66 (3H, s, H-8'), 0.00 (6H, s, 2xCH₃Si).

Ejemplo 28. (*R*)-3-((1',3a',4',7a')-4'-((*tert*-Butildimetilsilil)oxi)-7a'-trideutero metilo-octahidro-1*H*-inden-1'-il)butan-1-ol (*rac*-28)



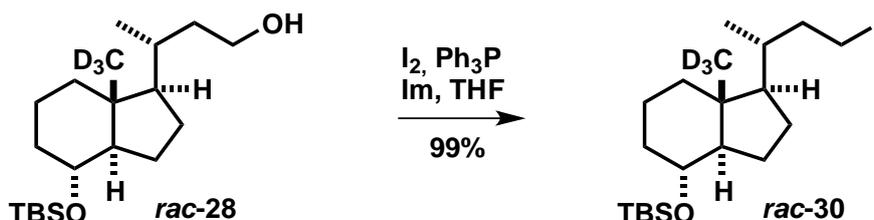
Se obtiene siguiendo la preparación de (*R*)-3-((1',3a',4',7a')-4'-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-7a'-metil-octahidro-1*H*-inden-1'-il)butan-1-ol (*rac*-27) utilizando *rac*-26 (0.127 g, 0.375 mmol) y Pd/C (0.010 g, 10 %), obteniéndose *rac*-28 [0.115 g, 90%, aceite amarillo]. ¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃): δ=3.59 (3H, m, H-7', H-1), 0.91 (3H, d, *J*=6.9, C-4), 0.87 (9H, s, ^tBuSi), 0.01 (6H, s, 2xCH₃Si).

Ejemplo 29. *tert*-Butil[[(1',3a',4',7a')-1-((*R*)-4-yodobutan-2-il)-7a'-metil-octahidro-1*H*-inden-4-iloxi]dimetilsilano (*rac*-29)



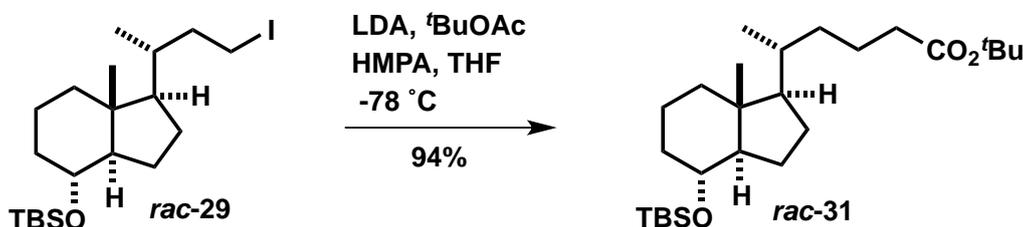
Trifenil fosfina (Ph_3P) (0.084 g, 0.321 mmol), imidazol (0.035 g, 0.507 mmol) y I_2 (0.081 g, 0.321 mmol) se añadieron sobre una disolución de *rac-27* (0.091 g, 0.267 mmol) en THF (5 mL). Se agitó a ta, se añadieron unas gotas de NaHCO_3 y $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$. A continuación se añadió una disolución saturada de NaHCO_3 y de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$. La fase acuosa se extrajo con metil terc-butil éter. La fase orgánica se concentró y se purificó por cromatografía rápida (SiO_2 , 1% metil terc-butil éter/hexanos) obteniéndose *rac-29* [0.120 g, 99%, aceite incoloro]. $^1\text{H-RMN}$ (250 MHz): 3.55 (1H, td, $J=9.7, 4.2$, C-7'), 3.30 (1H, td, $J=9.5, 4.8$, C-1), 3.10 (1H, m, H-1), 2.05 (1H, m, H-7a'), 0.90 (3H, d, $J=6.9$, C-4), 0.88 (9H, s, $^t\text{BuSi}$), 0.68 (3H, s, C-8'), 0.04 (6H, s, $2\times\text{CH}_3\text{Si}$).

10 Ejemplo 30. *tert*-Butil[[(1',3a',4',7a')-1-((*R*)-4-yodobutan-2-il)-7a'-trideutero metilooctahidro-1*H*-inden-4-iloxi]dimetilsilano (*rac-30*)



Se obtiene siguiendo la preparación de *tert*-butil[[(1',3a',4',7a')-1-((*R*)-4-yodobutan-2-il)-7a'-metilooctahidro-1*H*-inden-4-iloxi]dimetilsilano (*rac-29*) utilizando *rac-28* (0.100 g, 0.294 mmol), Ph_3P (0.092 g, 0.352 mmol), imidazol (0.038 g, 0.559 mmol) e I_2 (0.089 g, 0.352 mmol), obteniéndose *rac-30* [0.131 g, 99%, aceite incoloro]. $^1\text{H-RMN}$ (250 MHz): 3.55 (1H, td, $J=9.7, 4.2$, H-7'), 3.30 (1H, td, $J=9.5, 4.8$, H-1), 3.10 (1H, m, H-1), 2.05 (1H, m, H-7a'), 0.89 (3H, d, $J=6.9$, H-4), 0.87 (9H, s, $^t\text{BuSi}$), 0.03 (6H, s, $2\times\text{CH}_3\text{Si}$).

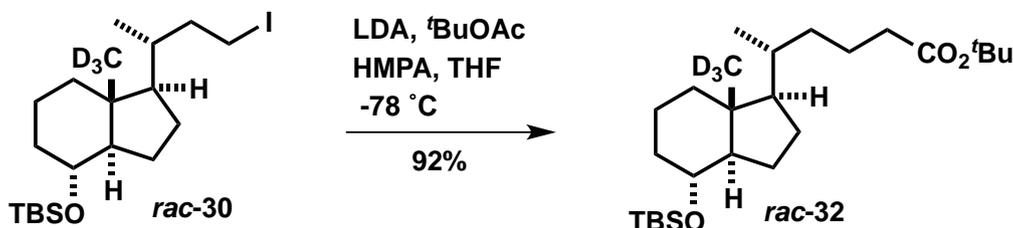
20 Ejemplo 31. (*R*)-5-[(1',3a',4',7a')-4'-(*tert*-Butildimetilsililoxi)-7a'-metilooctahidro-1*H*-inden-1'-il]hexanoato de *tert*-butilo (*rac-31*)



Hexametil fosfotriamida (0.058 mL, 0.333 mmol) se añadió sobre una disolución de LDA en THF (0.67 mL, 0.5 M, 0.333 mmol) a $-78\text{ }^\circ\text{C}$, se añadió $^t\text{BuOAc}$ (0.045 mL, 0.333 mmol), se añadió una disolución de *rac-29* (0.050 g, 0.111 mmol) en THF (3 mL). Tras agitar 30 min se añadió una disolución saturada de NH_4Cl a $-78\text{ }^\circ\text{C}$. La fase acuosa se extrajo con MTBE, se concentró y se purificó por cromatografía rápida (SiO_2 , 1% Acetato de etilo/hexanos) obteniéndose *rac-31* [0.046 g, 94%, sólido blanco]. $^1\text{H-RMN}$ (250 MHz, CDCl_3): $\delta=3.52$ (1H, td, $J=9.8, 4.4$, H-7'), 2.16 (2H,

td, $J=7.6, 3.0, \text{H-2}$), 1.43 (9H, s, ${}^t\text{BuO}$), 0.90 (3H, d, $J=6.5, \text{H-5}$), 0.88 (9H, s, ${}^t\text{BuSi}$), 0.65 (3H, s, H-8'), 0.03 (6H, s, $2\times\text{CH}_3\text{Si}$).

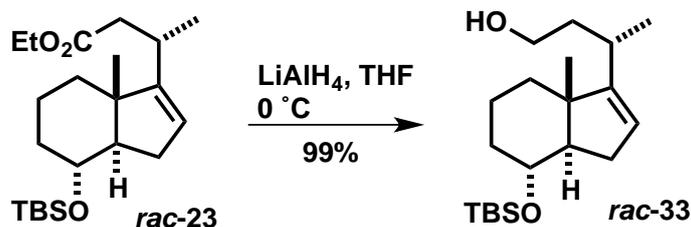
Ejemplo 32. *(R)*-5-[(1',3a',4',7a')-4'-(*tert*-Butildimetilsililoxi)-7a'-trideutero metilooctahidro-1*H*-inden-1'-il]hexanoato de *tert*-butilo (*rac*-32)



Se obtiene siguiendo la preparación de *(R)*-5-[(1',3a',4',7a')-4'-(*tert*-butildimetilsililoxi)-7a'-metilooctahidro-1*H*-inden-1'-il]hexanoato de *tert*-butilo (*rac*-31) utilizando *rac*-30 (0.120 g, 0.266 mmol), HMPA (0.139 mL, 0.799 mmol), LDA (1.6 mL, 0.5 M, 0.80 mmol) y ${}^t\text{BuOAc}$ (0.107 mL, 0.799 mmol), obteniéndose *rac*-32 [0.108 g, 92%, sólido blanco]. ${}^1\text{H-RMN}$ (250 MHz, CDCl_3): $\delta=3.52$ (1H, td, $J=9.8, 4.4, \text{H-7}'$), 2.16 (2H, td, $J=7.6, 3.0, \text{H-2}$), 1.43 (9H, s, ${}^t\text{BuO}$), 0.90 (3H, d, $J=6.5, \text{H-5}$), 0.87 (9H, s, ${}^t\text{BuSi}$), 0.04 (6H, s, $2\times\text{CH}_3\text{Si}$).

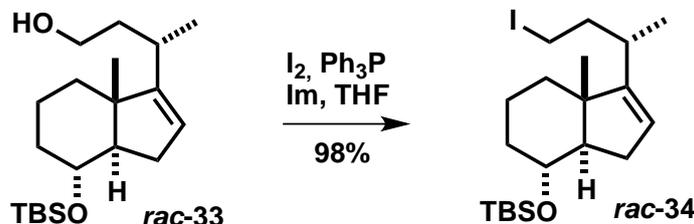
10

Ejemplo 33. *(S)*-3-((3a',7',7a')-7'-(*tert*-Butildimetilsililoxi)-3a'-metil-3a',4',5',6', 7',7a'-hexahidro-1*H*-inden-3'-il)butan-1-ol (*rac*-33)



Se obtiene siguiendo la preparación de *(R)*-3-((3a',7',7a')-7'-(*tert*-butildimetilsililoxi)-3a'-metil-3a',4',5',6', 7',7a'-hexahidro-1*H*-inden-3'-il)butan-1-ol (*rac*-25) utilizando *rac*-23 (0.163 g, 0.428 mmol) y LiAlH_4 (0.033 g, 0.857 mmol), obteniéndose *rac*-33 [0.143 g, 99%, sólido blanco]. ${}^1\text{H-RMN}$ (250 MHz, CDCl_3): $\delta=5.39$ (1H, m, H-2'), 3.75 (1H, td, $J=10.4, 4.5, \text{H-7}'$), 3.63 (2H, m, H-1), 1.10 (3H, d, $J=6.9, \text{H-4}$), 0.88 (9H, s, ${}^t\text{BuSi}$), 0.79 (3H, s, H-8'), 0.05 (6H, s, $2\times\text{CH}_3\text{Si}$).

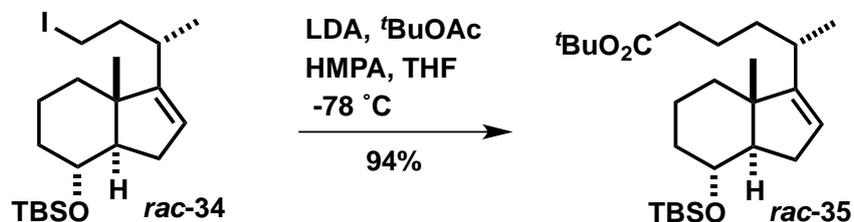
20 **Ejemplo 34.** *tert*-Butil((3a',7',7a')-3'-((*S*)-4-yodobutan-2-il)-3a'-metil-3a',4',5',6', 7',7a'-hexahidro-1*H*-inden-7'-iloxi)dimetilsilano (*rac*-34)



Se obtiene siguiendo la preparación de *tert*-butil[[(1',3a',4',7a')-1-((*R*)-4-yodobutan-2-il)-7a'-metilooctahidro-1*H*-inden-4-iloxi]dimetilsilano (*rac*-29) utilizando *rac*-33 (0.091 g, 0.267 mmol), Ph_3P (0.084 g, 0.321 mmol), imidazol (0.035 g, 0.507 mmol) e I_2 (0.081 g, 0.321 mmol), obteniéndose *rac*-34 [0.117 g, 98%, aceite incoloro]. ${}^1\text{H-RMN}$ (250 MHz): $\delta=5.37$ (1H, m, H-2'),

3.75 (1H, td, $J=10.4$, 4.5, H-7'), 3.14 (2H, t, $J=7.4$, H-1), 1.07 (3H, d, $J=6.9$, H-4), 0.89 (9H, s, ${}^t\text{BuSi}$), 0.80 (3H, s, H-3a'), 0.05 (6H, s, $2\times\text{CH}_3\text{Si}$).

Ejemplo 35. (S)-5-((3'aS,7'R,7a'R)-7'-(*tert*-Butildimetilsililoxi)-3a'-metil-3a',4',5',6',7',7a'-hexahidro-1H-inden-3'-il)hexanoato de *tert*-butilo (*rac*-35)

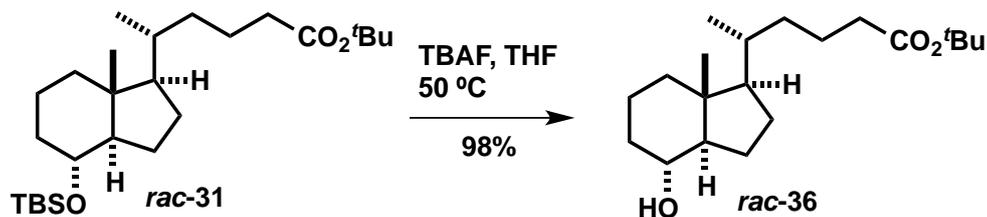


5

Se obtiene siguiendo la preparación de (*R*)-5-[(1',3a',4',7a')-4'-(*tert*-butildimetilsililoxi)-7a'-metil-octahidro-1*H*-inden-1'-il]hexanoato de *tert*-butilo (*rac*-31) utilizando *rac*-34 (0.050 g, 0.111 mmol), HMPA (0.058 mL, 0.333 mmol), LDA (0.67 mL, 0.5 M, 0.333 mmol), ${}^t\text{BuOAc}$ (0.045 mL, 0.333 mmol), obteniéndose *rac*-35 [0.046 g, 94%, sólido blanco]. ${}^1\text{H-RMN}$ (250 MHz, CDCl_3): $\delta=5.31$ (1H, m, H-2'), 3.73 (1H, td, $J=10.4$, 4.5, H-7'), 2.16 (2H, t, $J=7.1$, H-2), 1.43 (9H, s, ${}^t\text{BuO}$), 1.05 (3H, d, $J=6.7$, H-6), 0.88 (9H, s, ${}^t\text{BuSi}$), 0.77 (3H, s, H-3a'), 0.04 (6H, s, $2\times\text{CH}_3\text{Si}$).

10

Ejemplo 36. (*R*)-5-[(1',3a',4',7a')-4'-Hidroxi-7a'-metil-octahidro-1*H*-inden-1'-il]hexanoato de *tert*-butilo (*rac*-36)

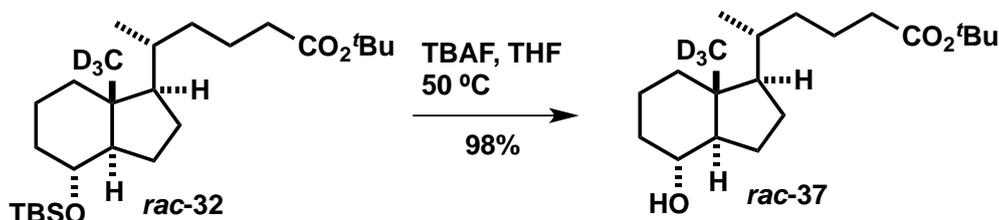


15

Una disolución de fluoruro de tetrabutil amonio (TBAF) en THF (0.530 mL, 1 M, 0.530 mmol) se añadió sobre una disolución de *rac*-31 (0.155 g, 0.353 mmol) en THF (5 mL). Al cabo de 7 h se añadió NH_4Cl . La fase acuosa se extrajo con MTBE, se concentró y se purificó por cromatografía rápida (SiO_2 , 8% Acetato de etilo/hexanos) obteniéndose *rac*-36 [0.143 g, 98%, aceite amarillo]. ${}^1\text{H-RMN}$ (250 MHz, CDCl_3): $\delta=3.53$ (1H, td, $J=10.3$, 5.1, H-7'), 2.14 (2H, td, $J=7.5$, 3.8, H-2), 1.70 (9H, m), 1.42 (9H, s, ${}^t\text{BuO}$), 1.15 (8H, m), 0.89 (3H, d, $J=6.4$, H-5), 0.64 (3H, s, H-8').

20

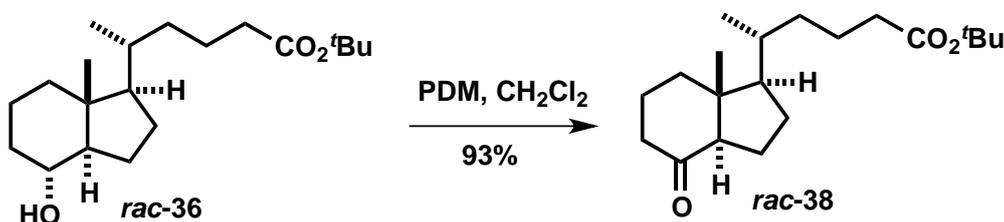
Ejemplo 37. (*R*)-5-[(1',3a',4',7a')-4'-Hidroxi-7a'-trideuterometil-octahidro-1*H*-inden-1'-il]hexanoato de *tert*-butilo (*rac*-37)



25

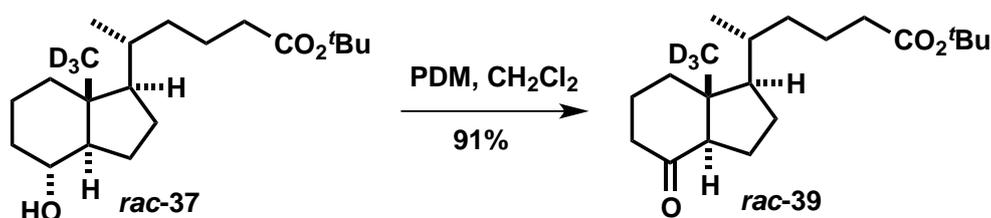
Se obtiene siguiendo la preparación de (*R*)-5-[(1',3a',4',7a')-4'-hidroxi-7a'-metil-octahidro-1*H*-inden-1'-il]hexanoato de *tert*-butilo (*rac*-36) utilizando *rac*-32 (0.202 g, 0.460 mmol) y TBAF (0.691 mL, 1 M, 0.691 mmol), obteniéndose *rac*-37 [0.146 g, 98%, aceite amarillo]. ${}^1\text{H-RMN}$ (250 MHz, CDCl_3): $\delta=3.53$ (1H, td, $J=10.3$, 5.1, H-7'), 2.14 (2H, td, $J=7.5$, 3.8, H-2), 1.70 (9H, m), 1.42 (9H, s, ${}^t\text{BuO}$), 1.16 (8H, m), 0.88 (3H, d, $J=6.4$, H-5).

Ejemplo 38. (R)-5-((1',3a',7a')-7a'-Metil-4'-oxooctahidro-1H-inden-1'-il)hexanoato de *tert*-butilo (*rac*-38)



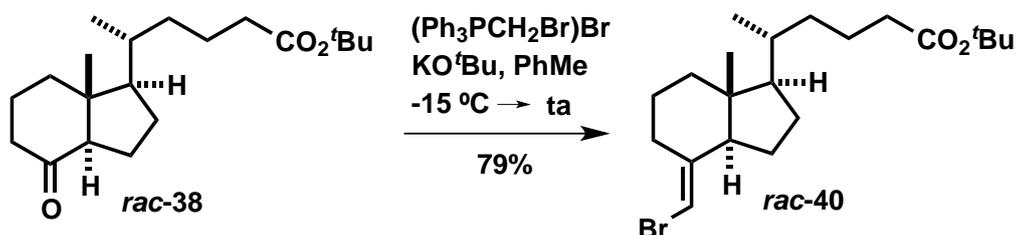
5 Periodinano de Dess-Martin (0.579 g, 1.540 mmol) se añadió sobre una disolución de *rac*-36 (0.155 g, 0.353 mmol) en CH₂Cl₂ (2 mL). Se filtró, se concentró y se purificó por cromatografía rápida (SiO₂, 3% Acetato de etilo/hexanos) obteniéndose *rac*-38 [0.084 g, 93%, aceite amarillo]. ¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃): δ=2.44 (1H, 2d, *J*=11.7, 7.5, H-7'), 2.19 (5H, m), 1.80 (13H, m), 1.44 (9H, s, ^tBuO), 0.96 (3H, d, *J*=5.7, H-5), 0.63 (3H, s, H-8').

10 **Ejemplo 39.** (R)-5-((1',3a',7a')-7a'-Trideuterometil-4'-oxooctahidro-1H-inden-1'-il)hexanoato de *tert*-butilo (*rac*-39)



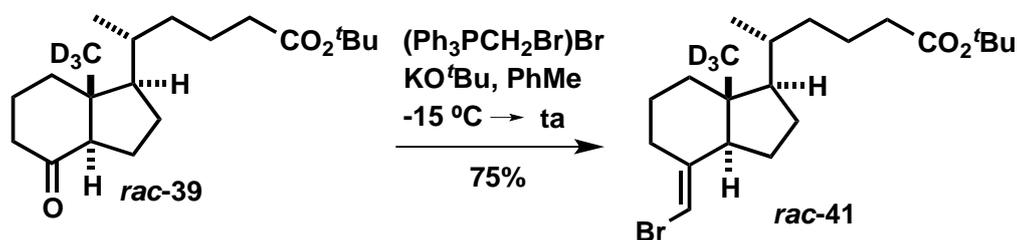
15 Se obtiene siguiendo la preparación de (R)-5-((1',3a',7a')-7a'-metil-4'-oxooctahidro-1H-inden-1'-il)hexanoato de *tert*-butilo (*rac*-38) utilizando *rac*-37 (0.165 g, 0.508 mmol) y PDM (0.323 g, 0.762 mmol), obteniéndose *rac*-39 [0.149 g, 91%, aceite amarillo]. ¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃): δ=2.44 (1H, 2d, *J*=11.7, 7.5, H-7'), 2.19 (5H, m), 1.80 (13H, m), 1.44 (9H, s, ^tBuO), 0.95 (3H, d, *J*=5.7, H-5).

Ejemplo 40. (R)-5-((1',3a',7a',*E*)-4-(Bromometilen)-7a'-metilooctahidro-1H-inden-1'-il)hexanoato de *tert*-butilo (*rac*-40)



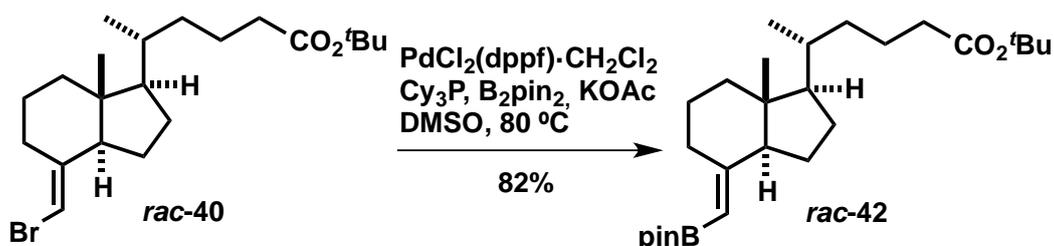
20 Una suspensión de (Ph₃PCH₂Br)Br (2.83 g, 6.49 mmol) en tolueno (20 mL) se sometió a la acción de ultrasonidos. Sobre la suspensión enfriada a -15 °C se añadió el KO^tBu (3.76 mL, 6.38 mmol, 1.7 M). Después de agitar se añadió una disolución de *rac*-38 (0.349 g, 1.08 mmol) en tolueno (15 mL). La mezcla resultante se agitó a -15 °C y a ta. La reacción se detuvo por adición de una disolución saturada de NH₄Cl y se filtró. El filtrado se concentró y se purificó por cromatografía rápida (SiO₂, hexanos) para dar *rac*-40 [0.340 g, 79%, aceite amarillento]. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ=5.63 (1H, s, H-4'), 2.85 (1H, m, H-5'), 2.16 (2H, m, H-2), 1.44 (9H, s, ^tBuO), 0.93 (3H, d, *J*=5.8, H-6), 0.63 (3H, s, H-7a').

Ejemplo 41. *(R)*-5-((1',3a',7a',*E*)-4-(Bromometilen)-7a'-trideuterometilooctahidro-1*H*-inden-1'-il)hexanoato de *tert*-butilo (*rac*-41)



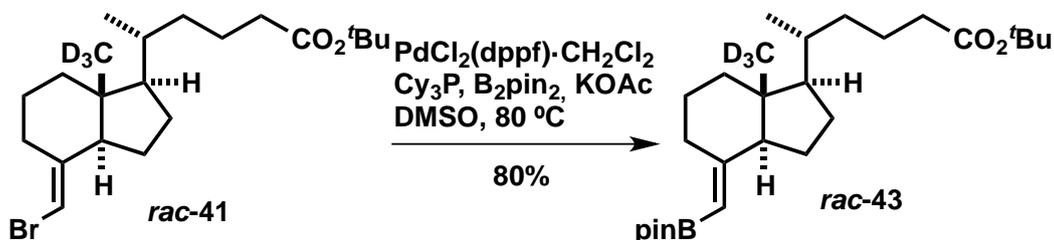
Se obtiene según la preparación de *(R)*-5-((1',3a',7a',*E*)-4-(bromometilen)-7a'-metilooctahidro-1*H*-inden-1'-il)hexanoato de *tert*-butilo (*rac*-40) utilizando *rac*-39 (0.077 g, 0.239 mmol), (Ph₃PCH₂Br)Br (0.625 g, 1.43 mmol) y KO^tBu (0.83 mL, 1.49 mmol, 1.7 M), obteniéndose *rac*-41 [0.071 g, 75%, aceite amarillento]. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ=5.63 (1H, s, H-4'), 2.85 (1H, m, H-5'), 2.16 (2H, m, H-2), 1.44 (9H, s, ^tBuO), 0.92 (3H, d, *J*=5.8, H-6).

Ejemplo 42. *(R)*-5-((1',3a',7a',*E*)-7a'-Metil-4'-((4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)metilen)octahidro-1*H*-inden-1'-il)hexanoato de *tert*-butilo (*rac*-42)

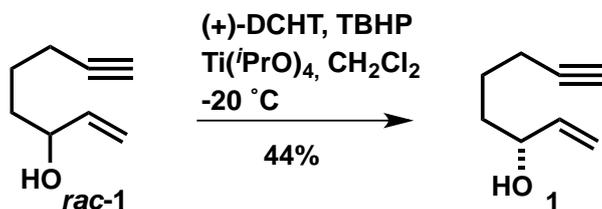


Triciclohexil fosfina (Cy₃P) (2 mg, 0.007 mmol) y Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (3 mg, 0.004 mmol), se disolvieron en DMSO (1 mL). Se añadió una disolución de *rac*-40 (0.049 g, 0.123 mmol) en DMSO (1.5 mL). Se añadió KOAc (0.036 g, 0.369 mmol) y bis(pinacolato) diboro (Pin₂B₂) (0.062 g, 0.246 mmol). La mezcla se calentó a 80 °C. La reacción se detuvo por adición de H₂O, se extrajo con MTBE. La fase orgánica se concentró y se purificó por cromatografía rápida (SiO₂, 1-2% Acetato de etilo/hexanos) para dar *rac*-42 [0.045 g, 82%, aceite amarillo]. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ=4.89 (1H, s, H-4'), 3.15 (1H, m, H-5'), 2.16 (2H, m, H-2), 1.43 (9H, s, ^tBuO), 1.25 (12H, s, CH₃-pinacol), 0.92 (3H, d, *J*=6.1, H-6), 0.53 (3H, s, H-7a').

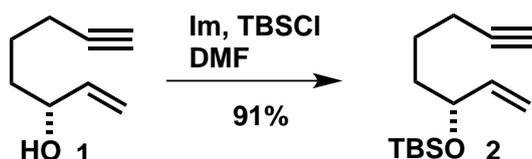
Ejemplo 43. *(R)*-5-((1',3a',7a',*E*)-7a'-Trideuterometil-4'-((4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)metilen)octahidro-1*H*-inden-1'-il)hexanoato de *tert*-butilo (*rac*-43)



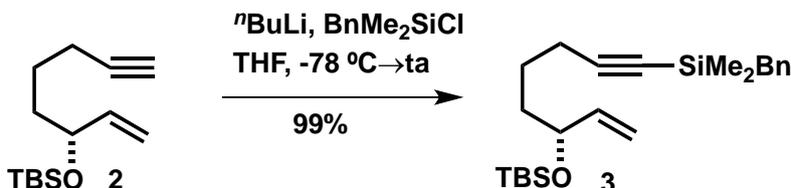
Se obtiene siguiendo la preparación de *(R)*-5-((1',3a',7a',*E*)-7a'-metil-4'-((4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)metilen)octahidro-1*H*-inden-1'-il)hexanoato de *tert*-butilo (*rac*-42) utilizando *rac*-41 (0.099 g, 0.248 mmol), Cy₃P (4 mg, 0.015 mmol), Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (6 mg, 0.007 mmol), KOAc (0.073 g, 0.744 mmol) y Pin₂B₂ (0.126 g, 0.496 mmol), obteniéndose *rac*-43 [0.088 g, 80%, aceite amarillo]. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ=4.89 (1H, s, H-4'), 3.15 (1H, m, H-5'), 2.16 (2H, m, H-2), 1.43 (9H, s, ^tBuO), 1.25 (12H, s, CH₃-pinacol), 0.91 (3H, d, *J*=6.1, H-6).

Ejemplo 44. (3R)-Oct-1-en-7-in-3-ol (1)

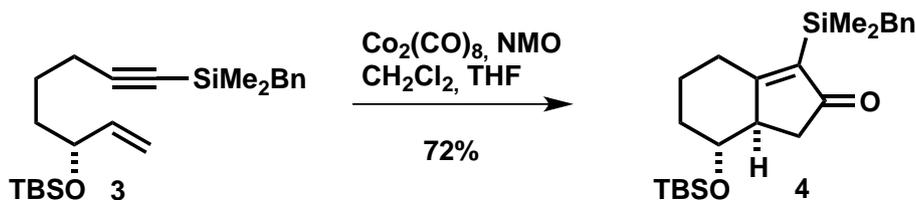
Diciclohexiltartrato (13.95 g, 44.43 mmol) se añadió sobre una disolución de *rac-1* (4.59 g, 37.02 mmol) en CH₂Cl₂ (120 mL). La mezcla se enfrió a -20 °C y se añadió Ti(*i*PrO)₄ (10.72 mL, 37.02 mmol). Se añadió una disolución de *tert*-butilhidroperóxido en decano (4.89 mL, 5 M, 24.43 mmol). La mezcla se tapó y se mantuvo a -20 °C. Tras 21 días la reacción se paró añadiendo una mezcla de FeSO₄·7H₂O y ácido tartárico en H₂O. La fase acuosa se extrajo con Et₂O. La fase orgánica se concentró y se purificó por cromatografía columna (SiO₂, 30% Acetato de etilo/hexanos) para dar el compuesto **1** [2.02 g, 44%, [α]_D²⁵ = -6.2 (*c*=1.8, CHCl₃), aceite incoloro].

Ejemplo 45. (3R)-*tert*-Butildimetil(oct-1-en-7-in-3-iloxi)silano (2)

Se obtiene siguiendo la preparación de (3)-*tert*-butildimetil(oct-1-en-7-in-3-iloxi)silano (*rac-2*). [α]_D²⁵ = -11.8 (*c*=0.8, CHCl₃).

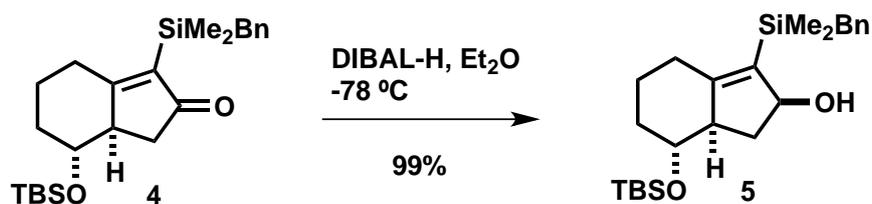
Ejemplo 46. (7R)-Bencil (6-(*tert*-butildimetilsililoxi)oct-7-en-1-in-1-il)dimetilsilano (3)

Se obtiene siguiendo la preparación de (7)-bencil (6-(*tert*-butildimetilsililoxi)oct-7-en-1-in-1-il)dimetilsilano (*rac-3*). [α]_D²⁵ = -9.1 (*c*=1.3, CHCl₃).

Ejemplo 47. (7R,7aR)-3-(Bencildimetilsilil)-7-(*tert*-butildimetilsililoxi)-5,6,7,7a-tetrahidro-1H-inden-2(4H)-ona (4)

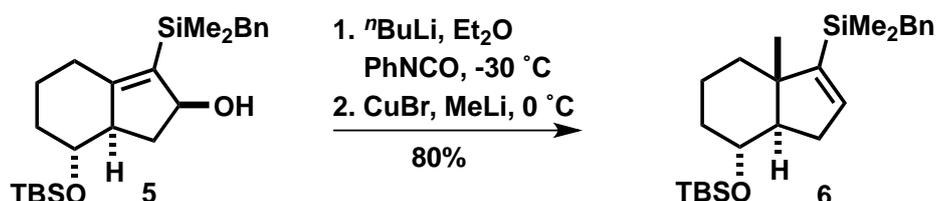
Obtenido según la preparación de (7,7a)-3-(bencildimetilsilil)-7-(*tert*-butildimetilsililoxi)-5,6,7,7a-tetrahidro-1H-inden-2(4H)-ona (*rac-4*). [α]_D²⁵ = -26.2 (*c*=1.0, CHCl₃).

Ejemplo 48. (2S,7R,7aR)-3-(Bencildimetilsilil)-7-(*tert*-butildimetilsililoxi)-2,4,5,6,7,7a-hexahidro-1H-inden-2-ol (5)



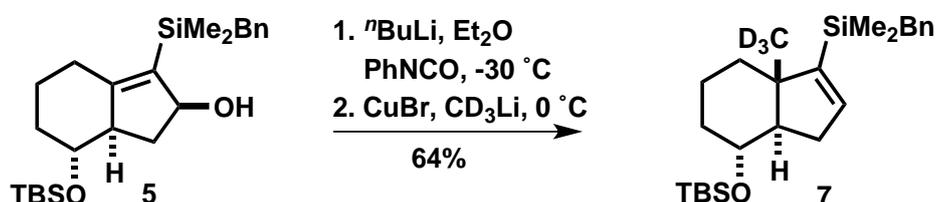
Se obtiene siguiendo la preparación de (2,7,7a)-3-(bencildimetilsilil)-7-(*tert*-butildimetilsililoxi)-2,4,5,6,7,7a-hexahidro-1*H*-inden-2-ol (*rac*-5). $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -23.8$ ($c=1.2$, CHCl_3).

5 Ejemplo 49. **Bencil** [(3*aS*,7*R*,7*aR*)-7-(*tert*-butildimetilsilil)oxi)-3*a*-metil-3*a*,4,5,6,7,7*a*-hexahidro-1*H*-inden-3-il]dimetilsilano (6)



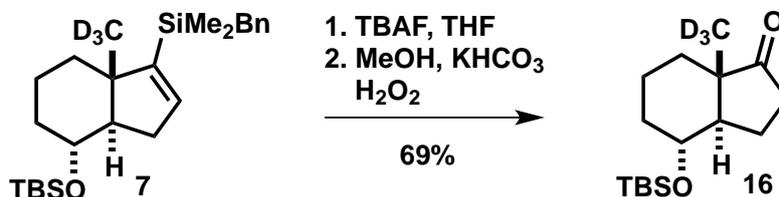
Obtenido según la preparación de bencil [(3*a*,7,7*a*)-7-(*tert*-butildimetilsilil)oxi)-3*a*-metil-3*a*,4,5,6,7,7*a*-hexahidro-1*H*-inden-3-il]dimetilsilano (*rac*-6). $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -7.0$ ($c=1.6$, CHCl_3).

10 Ejemplo 50. **Bencil** [(3*aS*,7*R*,7*aR*)-7-(*tert*-butildimetilsilil)oxi)-3*a*-trideuterometil-3*a*,4,5,6,7,7*a*-hexahidro-1*H*-inden-3-il]dimetilsilano (7)



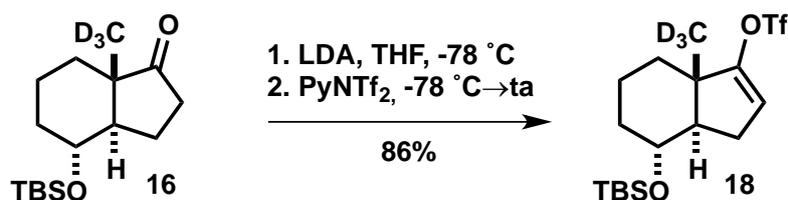
Obtenido según la preparación de bencil [(3*a*,7,7*a*)-7-(*tert*-butildimetilsilil)oxi)-3*a*-metil-3*a*,4,5,6,7,7*a*-hexahidro-1*H*-inden-3-il]dimetilsilano (*rac*-7). $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -7.7$ ($c=0.2$, CHCl_3).

15 Ejemplo 51. (3*aR*,4*R*,7*aS*)-4-(*tert*-Butildimetilsililoxi)-7*a*-trideuterometil-octahidro-1*H*-inden-1-ona (15)



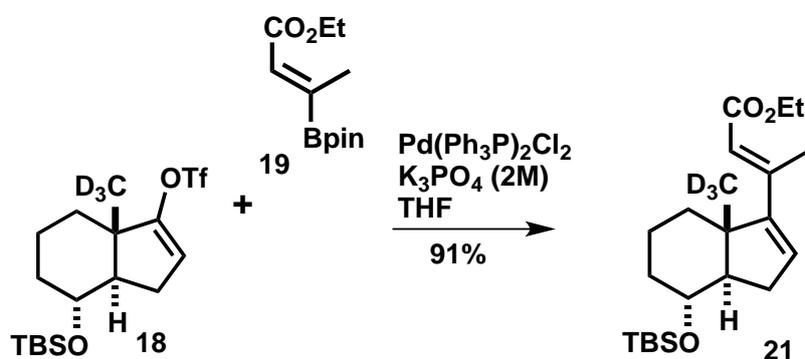
Se obtiene siguiendo la preparación de (3*a*,4,7*a*)-4-(*tert*-butildimetilsililoxi)-7*a*-metil-octahidro-1*H*-inden-1-ona (*rac*-15). $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = 65.7$ ($c=1.5$, CHCl_3).

20 Ejemplo 52. **Trifluorometanosulfonato de** (3*aS*,7*R*,7*aR*)-7-(*tert*-butildimetilsililoxi)-3*a*-trideuterometil-3*a*,4,5,6,7,7*a*-hexahidro-1*H*-inden-3-il (18)



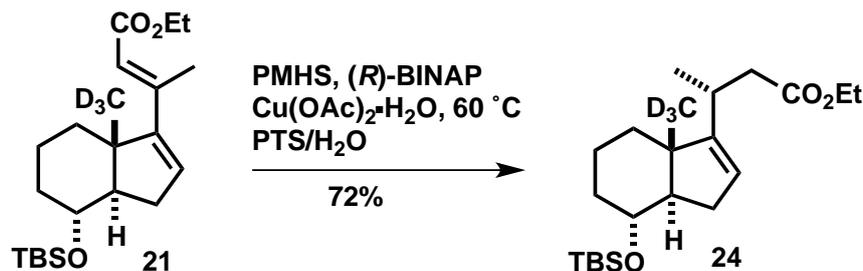
Se obtiene siguiendo la preparación de trifluorometanoesulfonato de (3a,7,7a)-7-(*tert*-butildimetilsililoxi)-3a-metil-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-1*H*-inden-3-il (*rac*-17). $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = 13.5$ ($c=1.6$, CHCl₃).

5 Ejemplo 53. (*E*)-3-((3a'*S*,7'*R*,7a'*R*)-7'-((*tert*-Butildimetilsilil)oxi)-3a'-trideuterometil-3a',4',5',6',7',7a'-hexahidro-1*H*-inden-3'-il)but-2-enoato de etilo (21)



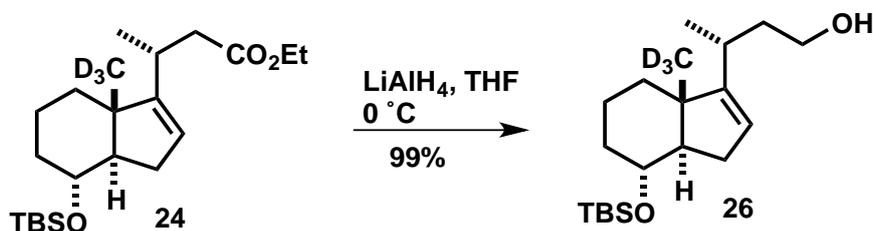
10 Se obtiene siguiendo la preparación de (*E*)-3-((3a',7',7a')-7'-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-3a'-metil-3a',4',5',6',7',7a'-hexahidro-1*H*-inden-3'-il)but-2'-enoato de etilo (*rac*-20). $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -35.1$ ($c=1.2$, CHCl₃).

Ejemplo 54. (*R*)-3-((3a'*S*,7'*R*,7a'*R*)-7'-((*tert*-Butildimetilsililoxi)-3a'-trideuterometil-3a',4',5',6',7',7a'-hexahidro-1*H*-inden-3'-il)butanoato de etilo (24)



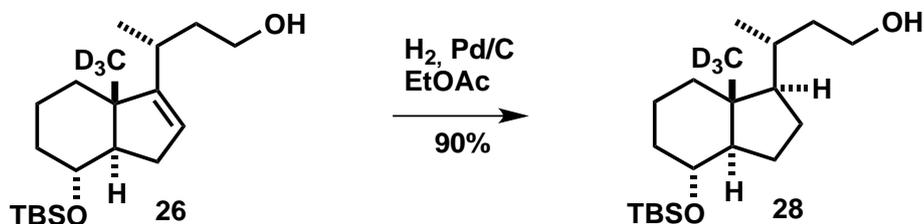
15 Se obtiene siguiendo la preparación de (*R*)-3-((3a',7',7a')-7'-((*tert*-butildimetilsililoxi)-3a'-metil-3a',4',5',6',7',7a'-hexahidro-1*H*-inden-3'-il)butanoato de etilo (*rac*-22). $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = 2.5$ ($c=1.6$, CHCl₃).

Ejemplo 55. (*R*)-3-((3a'*S*,7'*R*,7a'*R*)-7'-((*tert*-Butildimetilsililoxi)-3a'-trideuterometil-3a',4',5',6',7',7a'-hexahidro-1*H*-inden-3'-il)butan-1-ol (26)



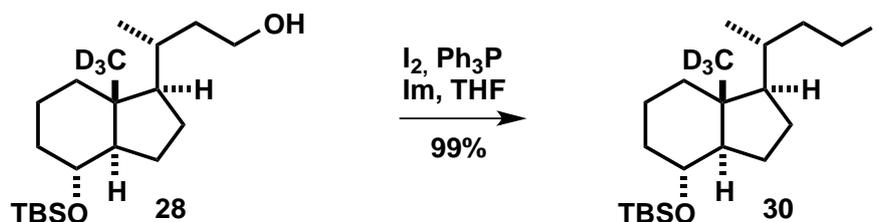
Se obtiene siguiendo la preparación de 3-((3a',7',7a')-7'-(*tert*-butildimetilsililoxi)-3a'-metil-3a',4',5',6',7',7a'-hexahidro-1*H*-inden-3'-il)butan-1-ol (**rac-25**). $[\alpha]_D^{25} = -1.3$ ($c=1.2$, CHCl_3).

Ejemplo 56. (**R**)-3-((1'*R*,3a'*R*,4'*R*,7'*aR*)-4'-((*tert*-Butildimetilsilil)oxi)-7a'-trideuterometiloctahidro-1*H*-inden-1'-il)butan-1-ol (**28**)



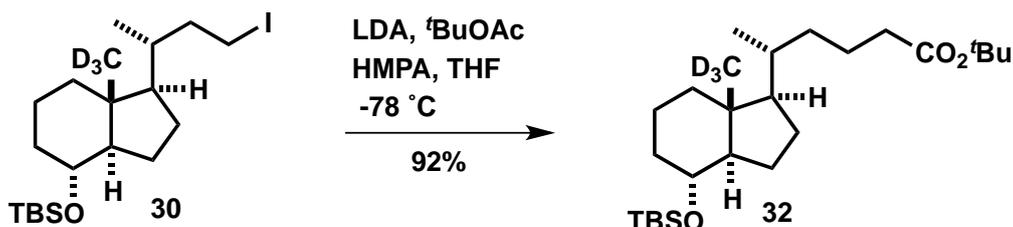
Se obtiene siguiendo la preparación de 3-((1',3a',4',7a')-4'-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-7a'-metiloctahidro-1*H*-inden-1'-il)butan-1-ol (**rac-27**). $[\alpha]_D^{25} = 5.1$ ($c=4.2$, CHCl_3).

Ejemplo 57. *tert*-Butil[[(1'*R*,3a'*R*,4'*R*,7'*aR*)-1-((*R*)-4-yodobutan-2-il)-7a'-trideuterometiloctahidro-1*H*-inden-4-iloxi]dimetilsilano (**30**)



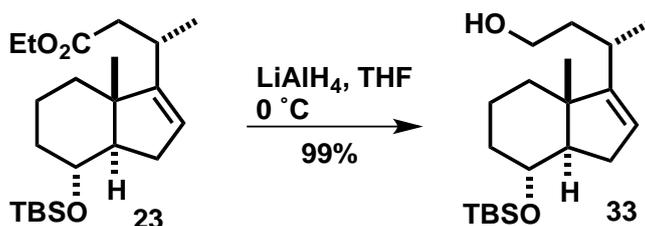
Se obtiene siguiendo la preparación de *tert*-butil[[(1',3a',4',7a')-1'-(4-yodobutan-2-il)-7a'-metiloctahidro-1*H*-inden-4'-iloxi]dimetilsilano (**rac-29**). $[\alpha]_D^{25} = 23.4$ ($c=2.9$, CHCl_3).

Ejemplo 58. (**R**)-5-[(1'*R*,3a'*R*,4'*R*,7'*aR*)-4'-((*tert*-Butildimetilsililoxi)-7a'-trideuterometiloctahidro-1*H*-inden-1'-il)]hexanoato de *tert*-butilo (**32**)



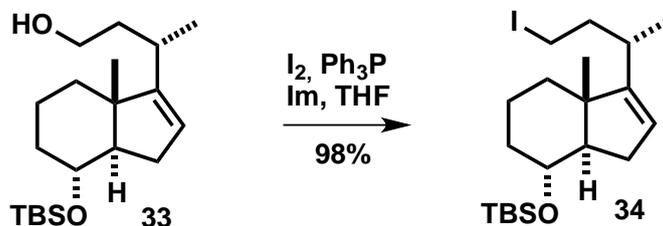
Se obtiene siguiendo la preparación de 5-[(1',3a',4',7a')-4'-((*tert*-butildimetilsililoxi)-7a'-metiloctahidro-1*H*-inden-1'-il)]hexanoato de *tert*-butilo (**rac-31**). $[\alpha]_D^{25} = 8.7$ ($c=3$, CHCl_3).

Ejemplo 59. (**S**)-3-((3a'*S*,7'*R*,7a'*R*)-7'-(*tert*-Butildimetilsililoxi)-3a'-metil-3a',4',5',6',7',7a'-hexahidro-1*H*-inden-3'-il)butan-1-ol (**33**)



Se obtiene siguiendo la preparación de (*S*)-3-((3*a'*,7',7*a'*)-7'-(*tert*-butildimetilsililoxi)-3*a'*-metil-3*a'*,4',5',6',7',7*a'*-hexahidro-1*H*-inden-3'-il)butan-1-ol (*rac*-33). $[\alpha]_D^{25} = 14.8$ ($c=1.4$, CHCl_3).

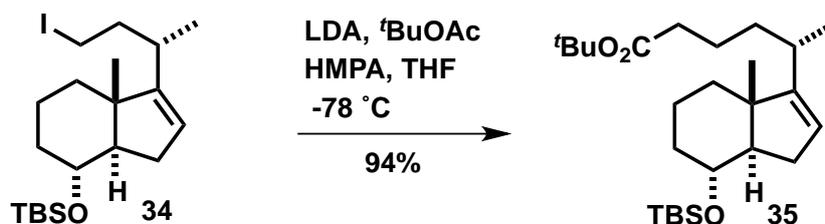
Ejemplo 60. *tert*-Butil ((3*a'*,7'*R*,7*a'**R*)-3'-((*S*)-4-yodobutan-2-il)-3*a'*-metil-3*a'*,4',5',6',7',7*a'*-hexahidro-1*H*-inden-7'-iloxi)dimetilsilano (34)



5

Se obtiene siguiendo la preparación de *tert*-butil((3*a'*,7',7*a'*)-3'-((*S*)-4-iodobutan-2-il)-3*a'*-metil-3*a'*,4',5',6',7',7*a'*-hexahidro-1*H*-inden-7'-iloxi)dimetilsilano (*rac*-34). $[\alpha]_D^{25} = 15.4$ ($c=1.4$, CHCl_3).

Ejemplo 61. (*S*)-5-((3*a'*,7'*R*,7*a'**R*)-7'-(*tert*-Butildimetilsililoxi)-3*a'*-metil-3*a'*,4',5',6',7',7*a'*-hexahidro-1*H*-inden-3'-il)hexanoato de *tert*-butilo (35)

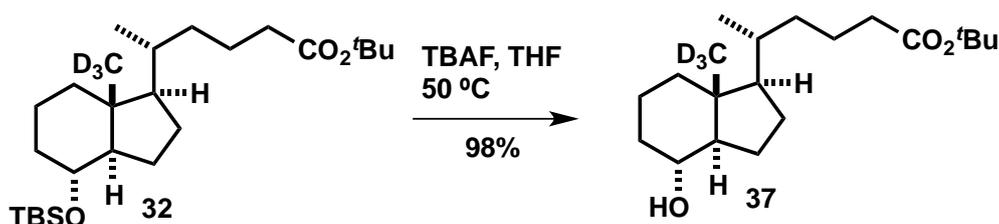


10

Se obtiene siguiendo la preparación de 5-((3*a'*,7',7*a'*)-7'-(*tert*-butildimetilsililoxi)-3*a'*-metil-3*a'*,4',5',6',7',7*a'*-hexahidro-1*H*-inden-3'-il)hexanoato de *tert*-butilo (*rac*-35). $[\alpha]_D^{25} = 12.4$ ($c=1.1$, CHCl_3).

Ejemplo 62. (*R*)-5-[(1*R'*,3*a'**R*,4*R'*,7*a'**R*)-4'-Hidroxi-7*a'*-trideuterometiloctahidro-1*H*-inden-1'-il]hexanoato de *tert*-butilo (37)

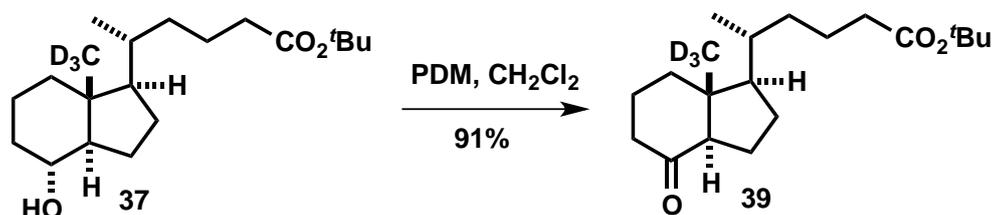
15



Se obtiene siguiendo la preparación de 5-((1',3*a'*,4',7*a'*)-4'-hidroxi-7*a'*-metiloctahidro-1*H*-inden-1'-il)hexanoato de *tert*-butilo (*rac*-36). $[\alpha]_D^{25} = 7.6$ ($c=2.3$, CHCl_3).

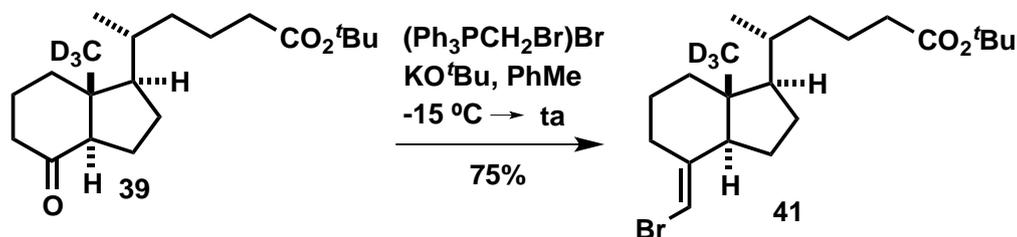
Ejemplo 63. (*R*)-5-((1'*R*,3*a'**R*,7*a'**R*)-7*a'*-Trideuterometil-4'-oxooctahidro-1*H*-inden-1'-il)hexanoato de *tert*-butilo (39)

20



Se obtiene siguiendo la preparación de (*R*)-5-((1',3a',7a')-7a'-metil-4'-oxooctahidro-1*H*-inden-1'-il)hexanoato de *tert*-butilo (*rac*-38). $[\alpha]_D^{25} = 1.7$ ($c=2.3$, CHCl₃).

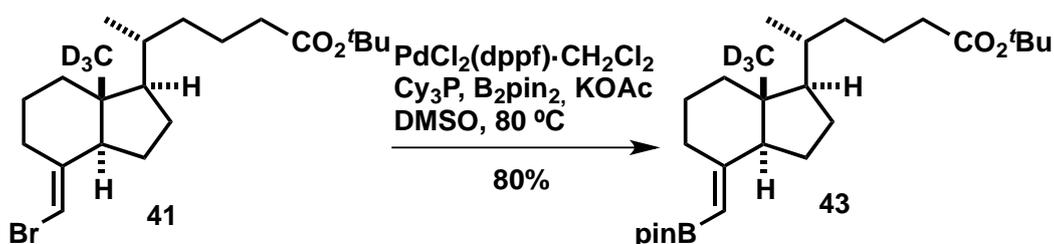
Ejemplo 64. (*R*)-5-((1*R*',3a'*R*',7a'*E*)-4-(Bromometilen)-7a'-trideuterometil octahidro-1*H*-inden-1'-il)hexanoato de *tert*-butilo (41)



5

Se obtiene siguiendo la preparación de 5-((1',3a',7a',*E*)-4-(bromometilen)-7a'-metil octahidro-1*H*-inden-1'-il)hexanoato de *tert*-butilo (*rac*-40). $[\alpha]_D^{25} = 82.2$ ($c=2.5$, CHCl₃).

Ejemplo 65. (*R*)-5-((1'*R*,3a'*S*,7a'*E*)-7a'- Trideuterometil -4'-((4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)metilen)octahidro-1*H*-inden-1'-il)hexanoato de *tert*-butilo (43)

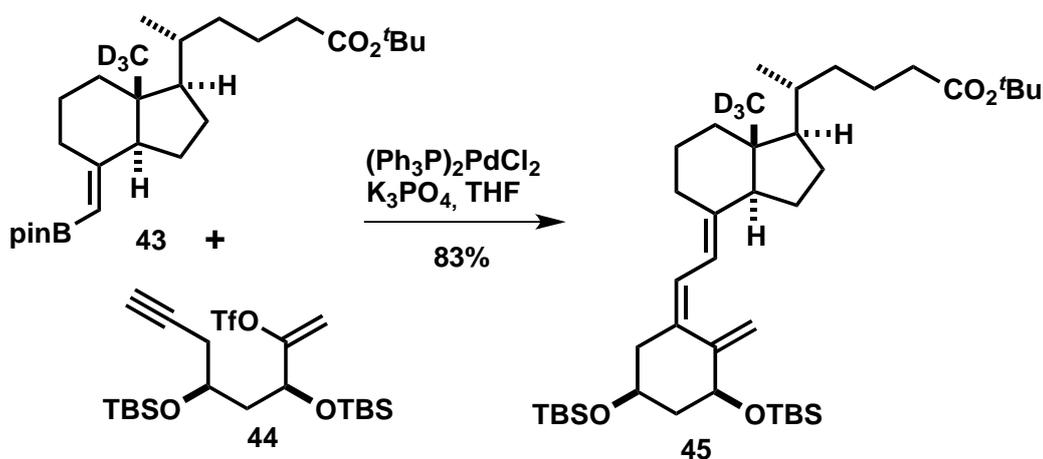


10

Se obtiene siguiendo la preparación de (*R*)-5-((1',3a',7a',*E*)-7a'-metil-4'-((4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)metilen)octahidro-1*H*-inden-1'-il)hexanoato de *tert*-butilo (*rac*-42). $[\alpha]_D^{25} = 62.3$ ($c=2.3$, CHCl₃).

Ejemplo 66. 18-Trideutero-1α-[(*tert*butildimetil)oxi]-3-epi-25-(*tert*-butoxicarbonil)-26,27-dinorvitamina D₃ trietilsilil eter (45)

15

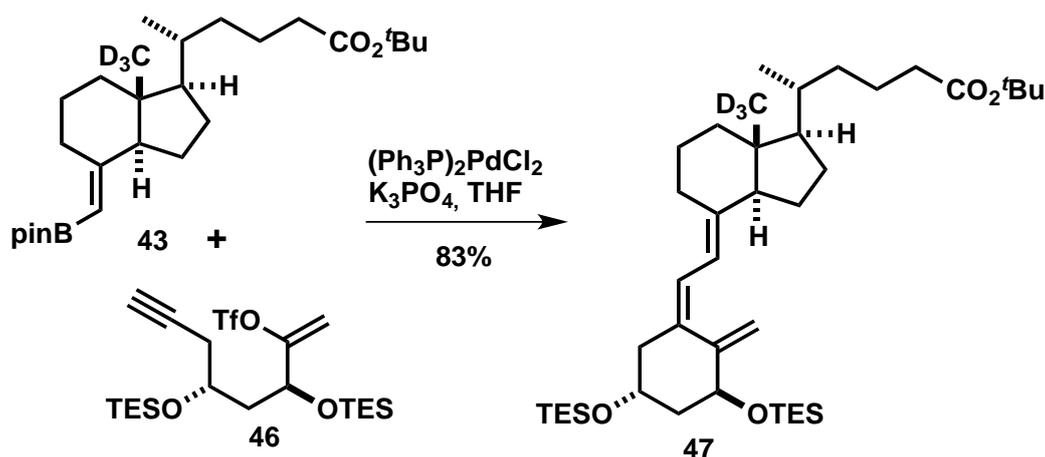


Una disolución acuosa de K₃PO₄ (1.34 mL, 2M) se añadió a una disolución de 43 (0.045 g, 0.10 mmol) y 44 (0.063 g, 0.12 mmol) en THF (3 mL). Seguidamente se adicionó (Ph₃P)₂PdCl₂ (4 mg, 0.005 mmol). La mezcla se agitó vigorosamente en oscuridad. La reacción se detuvo por adición de H₂O y Et₂O. La mezcla se extrajo con Et₂O. La fase orgánica se concentró y se purificó por cromatografía rápida (SiO₂, 50% Acetato de etilo/hexanos) para dar 45 [0.057 g, 83%, $[\alpha]_D^{25} = -35.6$

20

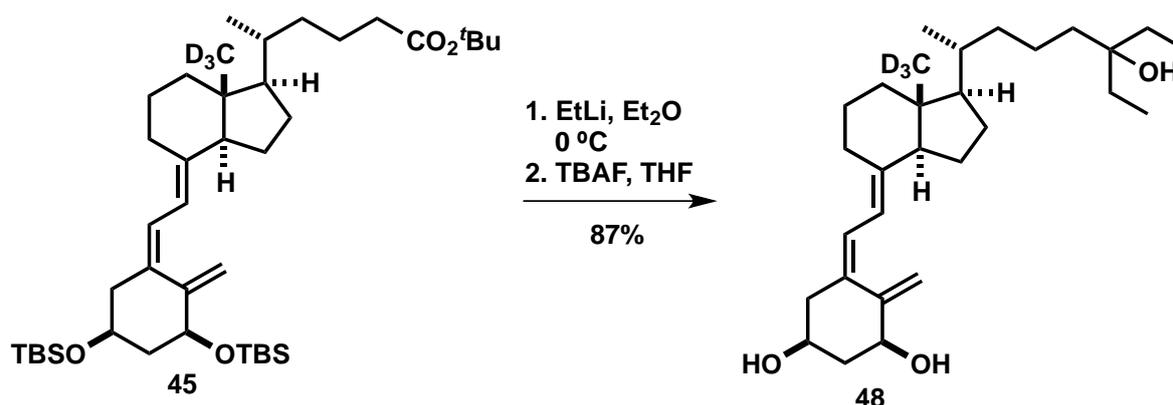
($c=1.9$, CHCl_3), aceite incoloro]. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta=6.27$ (1H, d, $J=10.9$, H-6), 5.99 (1H, d, $J=11.2$, H-7), 5.38 (1H, s, H-19), 4.93 (1H, s, H-19), 3.93 (1H, m, H-1), 3.69 (1H, m, H-3), 1.44 (9H, s, ^tBuO), 0.94 (9H, s, $^t\text{BuSi}$), 0.89 (9H, s, $^t\text{BuSi}$), 0.10 (3H, s, CH_3Si), 0.08 (3H, s, CH_3Si), 0.07 (6H, s, $2\times\text{CH}_3\text{Si}$).

5 **Ejemplo 67. 18-Trideutero-1 α -[(trietilsilil)oxi]-25-(*terc*-butoxicarbonil)-26,27-dinorvitamina D₃ trietilsilil éter (47)**



Se obtiene siguiendo la preparación de 18-trideutero-1 α -[(*terc*butildimetil)oxi]-3-epi-25-(*terc*-butoxicarbonil)-26,27-dinorvitamina D₃ trietilsilil éter (45), utilizando 43 (0.056 g, 0.14 mmol), 46 (0.086 g, 0.17 mmol), K_3PO_4 (1.5 mL, 2M), $(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{PdCl}_2$ (5 mg, 0.007 mmol), obteniéndose 47 [0.042 g, 0.102 mmol, 60%, sólido blanco]. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta=6.24$ (1H, d, $J=11.3$, H-6), 6.04 (1H, d, $J=11.2$, H-7), 5.21 (1H, s, H-19), 4.88 (1H, s, H-19), 4.39 (1H, m, H-1), 4.20 (1H, m, H-3), 2.20 (2H, m, H-24), 1.44 (9H, s, ^tBuO), 0.95 (6H, t, $J=7.9$, $\text{CH}_3\text{-TES}$), 0.95 (3H, H-21), 0.60 (2H, q, $J=7.9$, $\text{CH}_2\text{-TES}$), 0.59 (2H, q, $J=7.9$, $\text{CH}_2\text{-TES}$).

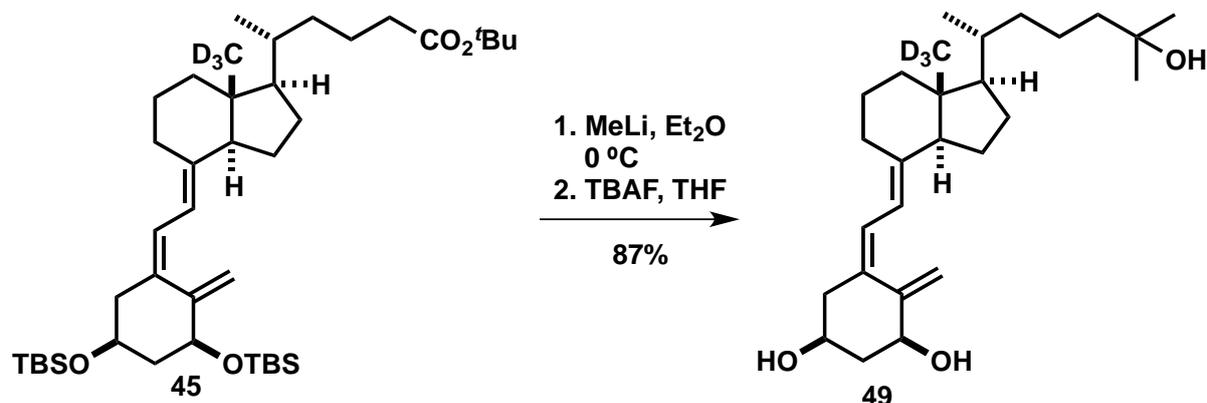
15 **Ejemplo 68. 18-Trideutero-26,27-dihomo-1 α ,25-dihidroxi-3-epi-colecalciferol (48)**



Una disolución de EtLi en benceno/ciclohexano (0.498 mL, 0.5 M, 0.249 mmol) se añadió a una disolución de 45 (0.057 g, 0.083 mmol) en Et_2O (3 mL) a 0°C . Tras 10 min se añadió por adición de disolución saturada de NH_4Cl . La mezcla se extrajo con Et_2O . La fase orgánica se concentró. Una disolución de TBAF en THF (0.249 mL, 1 M, 0.249 mmol) se añadió sobre una disolución del residuo en THF (2 mL). Se añadió una disolución saturada de NH_4Cl . La fase acuosa se extrajo con Acetato de etilo. La fase orgánica se concentró y se purificó por cromatografía columna (SiO_2 , 35% Acetato de etilo/hexanos) obteniéndose 48 [0.031 g, 87% (dos pasos), sólido blanco]. $^1\text{H-RMN}$ (400

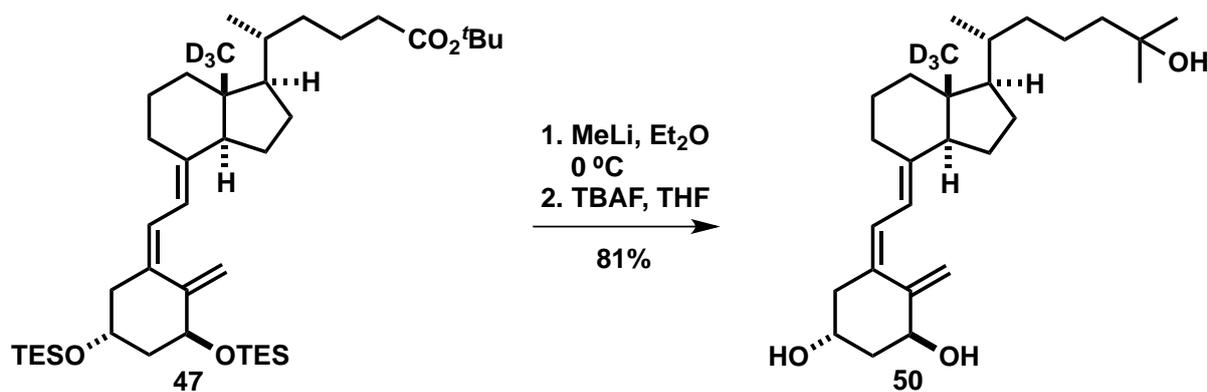
MHz, DMSO) δ 6.40 (1H, d, $J = 11.2$, H-6), 5.99 (1H, d, $J = 11.2$, H-7), 5.27 (1H, m, H-19), 4.96 (1H, d, $J = 2.1$, H-19), 4.26 (1H, m, H-1), 4.14 (1H, m, H-3), 2.82 (2H, m), 2.53 (1H, dd, $J = 13.5$, 3.5), 2.39 (2H, m), 1.99 (4H, m), 1.43 (4H, q, $J = 7.3$, CH_2CH_3), 0.90 (3H, d, $J = 6.3$, H-21), 0.83 (6H, t, $J = 7.3$, CH_2CH_3).

5 Ejemplo 69. 18-Trideutero-1 α ,25-dihidroxi-3-epi--colecalciferol (49)



Se obtiene siguiendo la preparación de 18-trideutero-26,27-dihomo-1 α ,25-dihidroxi-3-epi-colecalciferol (**48**), utilizando **45** (0.065 g, 0.095 mmol), MeLi (0.120 mL, 1.6 M, 0.190 mmol), TBAF (0.288 mL, 1 M, 0.288 mmol), obteniéndose **49** [0.023 g, 87% (dos pasos), sólido blanco].
 10 ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 6.43 (1H, dd, $J = 11.2$, H-6), 6.02 (1H, dd, $J = 11.3$, H-7), 5.29 (1H, s, H-19), 5.00 (1H, d, $J = 1.7$, H-19), 4.31 (1H, d, $J = 4.5$, H-1), 4.05 (1H, m, H-3), 2.84 (1H, dm, $J = 12.5$, H-9), 2.56 (1H, dd, $J_1 = 13.5$, 2.3, H-4 α), 2.43 (1H, dd, $J_1 = 13.4$, 5.7, H-4 β), 2.07 (1H, dt, $J_1 = 13.5$, 3.6, H-12), 1.21 (6H, s, H-26 y H-27), 0.94 (3H, d, $J = 6.5$, CH₃-21).

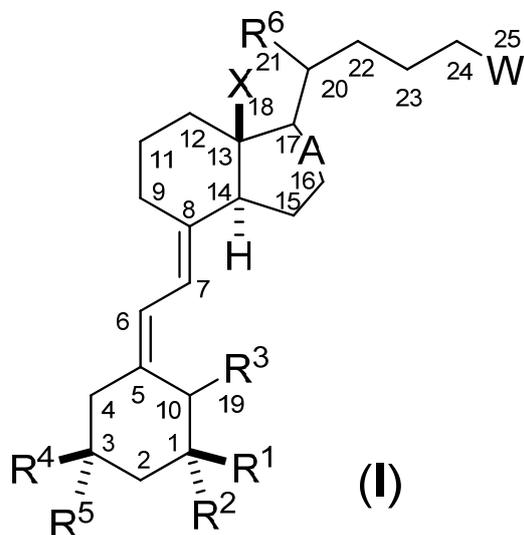
Ejemplo 70. 18-Trideutero-1 α ,25-dihidroxi-colecalciferol (50)



Se obtiene siguiendo la preparación de 18-trideutero-1 α ,25-dihidroxi-3-epi-colecalciferol (**49**), utilizando **47** (0.036 g, 0.052 mmol), MeLi (0.098 mL, 1.6 M, 0.156 mmol), TBAF (0.130 mL, 1 M, 0.130 mmol), obteniéndose **50** [0.018 g, 81% (dos pasos), sólido blanco].
 15 ¹H-RMN (500 MHz, CD₃OD): δ =6.32 (1H, d, $J=11.0$, H-6), 6.09 (1H, d, $J=11.1$, H-7), 5.29 (1H, s, H-19), 4.90 (1H, s, H-19), 4.35 (1H, m, H-1), 4.14 (1H, m, H-3), 1.17 (6H, s, H-26), 0.97 (3H, d, $J = 6.4$, H-21).
 20

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula (I), sus diastereoisómeros o sus enantiómeros



(I)

5 donde cada uno de R^1 y R^2 se selecciona independientemente de entre hidrógeno, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, alquilcarboxi, arilcarboxi y $-\text{OSi}^{\text{P}^1}\text{P}^2\text{P}^3$,

R^3 es hidrógeno o un grupo metileno ($=\text{CH}_2$),

cada uno de R^4 y R^5 se selecciona independientemente de entre hidrógeno, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, alquilcarboxi, arilcarboxi y $-\text{OSi}^{\text{P}^1}\text{P}^2\text{P}^3$, siendo al menos uno de R^4 y R^5 hidrógeno,

X se selecciona de entre hidrógeno, alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$), arilo, arilalquilo, heteroalquilo y heterociclo,

10 R^6 se selecciona de entre hidrógeno y alquilo,

W se selecciona entre $-\text{CO}_2\text{R}^a$, $-\text{CONR}^a\text{R}^b$ y $-\text{CN}$,

A representa un enlace sencillo o doble,

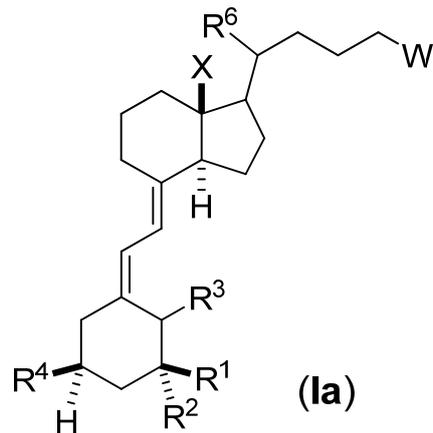
cada uno de P^1 , P^2 , P^3 se seleccionan independientemente de entre alquilo, arilo, arilalquilo y heterociclo,

15 cada uno de R^a y R^b se seleccionan independientemente de entre hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, arilo, arilalquilo y heterociclo,

con la condición de que si A es un enlace sencillo entonces se cumple una de las siguientes condiciones: a) R^5 es hidrógeno, o b) X es diferente de $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, etenilo y etinilo.

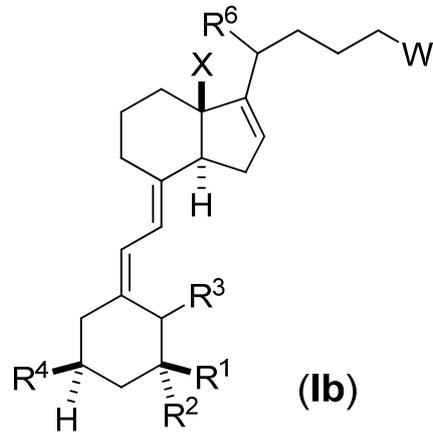
20 2. Compuesto de fórmula (I), según la reivindicación 1, donde R^5 es hidrógeno.

3. Compuesto de fórmula (Ia), según la reivindicación 2, sus diastereoisómeros o sus enantiómeros



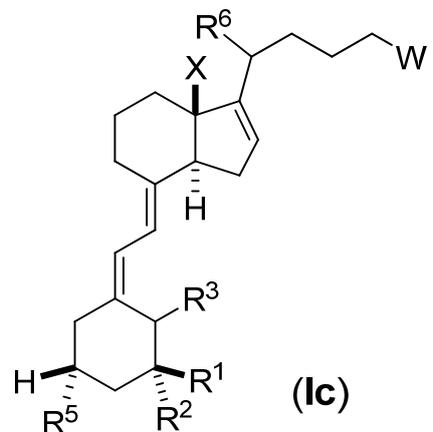
donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , X y W son como se definieron en la reivindicación 1.

4. Compuesto de fórmula **(Ib)**, según la reivindicación 2, sus diastereoisómeros o sus enantiómeros



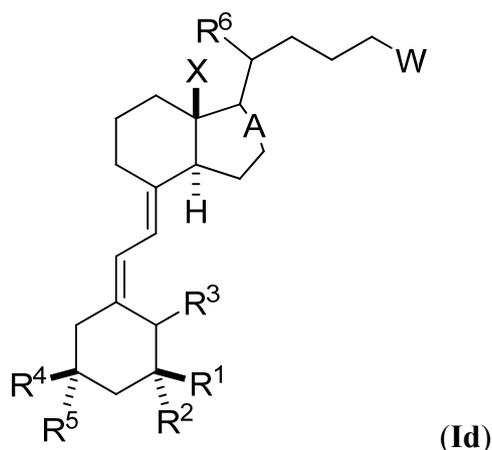
5 donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , X y W son como se definieron en la reivindicación 1.

5. Compuesto de fórmula **(Ic)**, según la reivindicación 1, sus diastereoisómeros o sus enantiómeros



donde R^1 , R^2 , R^3 , R^5 , R^6 , X y W son como se definieron en la reivindicación 1.

6. Compuesto de fórmula **(Id)**, según la reivindicación 1, sus diastereoisómeros o sus enantiómeros

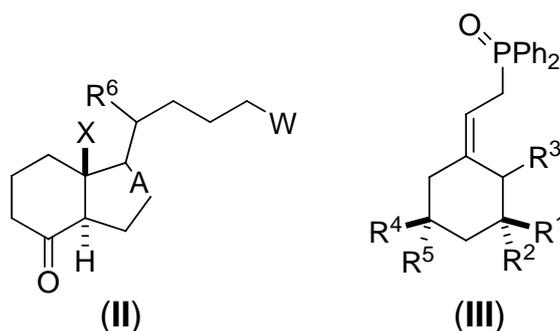


donde A, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, W y X son como se definieron en la reivindicación 1, con la condición de que X no es H, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂OH, etenilo y etinilo.

7. Compuesto de fórmula (I), según la reivindicación 1, seleccionado del grupo que consiste en:

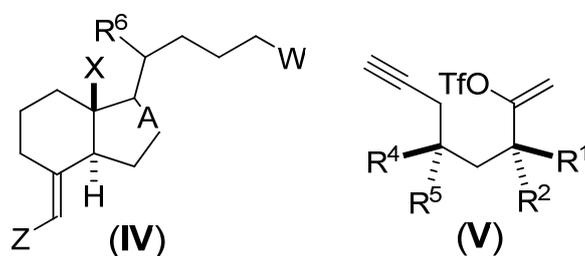
- 5 3-epi-25-terc-butilester-1 α -hidroxivitamina D₃
 3-epi-16-en-25-terc-butilester-1 α -hidroxivitamina D₃
 3,20-diepi-25-terc-butilester-1 α -hidroxivitamina D₃
 3,20-diepi-16-en-25-terc-butilester-1 α -hidroxivitamina D₃
 3-epi-25-terc-butilester-vitamina D₃
- 10 3-epi-16-en-25-terc-butilester-vitamina D₃
 3,20-diepi-25-terc-butilester-vitamina D₃
 3,20-diepi-16-en-25-terc-butilester-vitamina D₃
 18-trideutero-3-epi-25-terc-butilester-1 α -hidroxivitamina D₃
 18-trideutero-3-epi-16-en-25-terc-butilester-1 α -hidroxivitamina D₃
- 15 18-trideutero-3,20-diepi-25-terc-butilester-1 α -hidroxivitamina D₃
 18-trideutero 3,20-diepi-16-en-25-terc-butilester-1 α -hidroxivitamina D₃
 18-trideutero-25-terc-butilester-1 α -hidroxivitamina D₃
 18-trideutero-16-en-25-terc-butilester-1 α -hidroxivitamina D₃
 18-trideutero-20-epi-25-terc-butilester-1 α -hidroxivitamina D₃
- 20 18-trideutero-20-epi-16-en-25-terc-butilester-1 α -hidroxivitamina D₃
 18-trideutero-3-epi-25-terc-butilester-vitamina D₃
 18-trideutero-3-epi-16-en-25-terc-butilester-vitamina D₃
 18-trideutero-3,20-diepi-25-terc-butilester-vitamina D₃
 18-trideutero-3,20-diepi-16-en-25-terc-butilester-vitamina D₃
- 25 18-trideutero-25-terc-butilester-vitamina D₃
 18-trideutero-16-en-25-terc-butilester-vitamina D₃
 18-trideutero-20-epi-25-terc-butilester-vitamina D₃
 18-trideutero-20-epi-16-en-25-terc-butilester-vitamina D₃.

8. Procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula (I), según la reivindicación 1, que comprende una reacción de Wittig-Horner entre los compuestos (II) y (III) en presencia de una base



donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , X, W y A son como se han definido en la reivindicación 1.

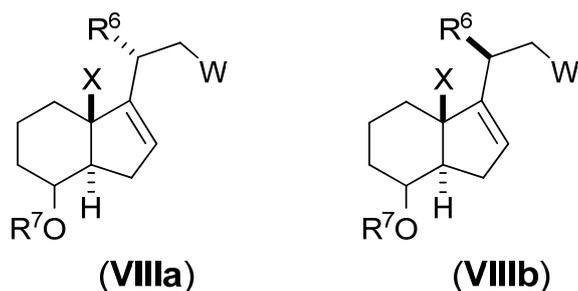
- 5 9. Procedimiento para la preparación de los compuestos de fórmula (I), según la reivindicación 1, cuando R^3 es metileno, que comprende un acoplamiento de los compuestos (IV) y (V) en presencia de un catalizador



donde R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , R^6 , X, W y A son como se han definido en la reivindicación 1, y

Z se selecciona de entre un haluro de indio, un dialquilindio, un diarillitio, un alquilarilindio, un haluro de cinc, un dialquilboro o un dialcoxiboro.

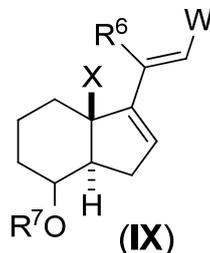
- 10 10. Procedimiento para la preparación de los compuestos de fórmula (II), según la reivindicación 8, a partir de los compuestos de fórmula (VIIIa) o (VIIIb), que comprende



- f) reducción de un grupo W de un compuesto de fórmula (VIIIa) o (VIIIb) a un grupo CH_2OH ,
- 15 g) halogenación del grupo hidroxilo obtenido en la etapa a)
- h) elongación de la cadena lateral
- i) desprotección
- j) oxidación

20 donde R^7 se selecciona de entre alquilo, alquenilo, alquinilo, $-\text{SiP}^1\text{P}^2\text{P}^3$, arilalquilo, heterociclo, alquilacilo y arilacilo, y R^6 , X y W son como se han definido en la reivindicación 1.

11. Procedimiento para la obtención de los compuestos de fórmula (VIIIa), según la reivindicación 10, que comprende la reducción (1,4) de un compuesto de fórmula (IX) en presencia un ligando quiral,

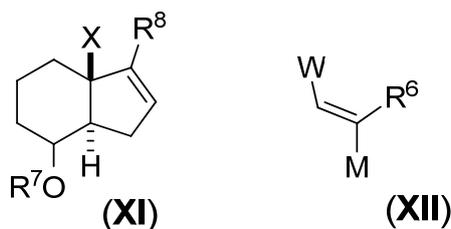


5 donde el ligando quiral se selecciona de entre (*R*)-1-[(*R_P*)-2-(difenilfosfino)ferrocenil]etil-di-*tert*-butilfosfino, (*R*)-(-)-5,5'-bis[di(3,5-di-*tert*-butil-4-metoxifenil)fosfino]-4,4'-bi-1,3-benzodioxol, (*R*)-(-)-2,2'-bis[di(3,5-di-*tert*-butil-4-metoxifenil)fosfino]-6,6'-dimetoxi-1,1'-bifenil y (*R*)-(+)-2,2'-bis(difenilfosfin)-1,1'-binaftaleno,

y R^7 , R^6 , P^1 , P^2 , P^3 , X y W son como se han definido en la reivindicación 10.

10 12. Procedimiento para la obtención de los compuestos de fórmula (VIIIb), según la reivindicación 10, que comprende la reducción (1,4) de un compuesto de fórmula (IX), como se ha definido en la reivindicación 11, en presencia de un ligando quiral, donde el ligando quiral se selecciona de entre (*S*)-1-[(*S_P*)-2-(difenilfosfino)ferrocenil]etil-di-*tert*-butilfosfino, (*S*)-(-)-5,5'-bis[di(3,5-di-*tert*-butil-4-metoxifenil)fosfino]-4,4'-bi-1,3-benzodioxol, (*S*)-(-)-2,2'-bis[di(3,5-di-*tert*-butil-4-metoxifenil)fosfino]-6,6'-dimetoxi-1,1'-bifenil y (*S*)-(-)-2,2'-bis(difenilfosfin)-1,1'-binaftaleno.

13. Procedimiento para la preparación de los intermedios de fórmula (IX), según la reivindicación 11, que comprende una reacción de acoplamiento entre un compuesto de fórmula (XI) y un compuesto de fórmula (XII) en presencia de un catalizador y opcionalmente una base



20 donde X, W, R^6 y R^7 son como se han definido en la reivindicación 10,

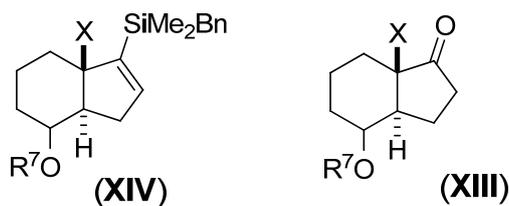
R^8 se selecciona de entre entre alquilsulfonato, arilsulfonato, halógeno y fosfato,

M se selecciona de entre hidrógeno, Mg-Hal, Zn-Hal, $B(OP^4)_2$, $Sn(P^{4a}P^{4b}P^{4c})$,

25 donde Hal es cloro, bromo o yodo, P^4 se selecciona de entre hidrógeno, hidroxilo, alquilo, alcoxi, arilo, arilalquilo y heterociclo, y cada uno de P^{4a} , P^{4b} , P^{4c} se seleccionan independientemente de entre alquilo, alcoxi, arilo, arilalquilo y heterociclo.

14. Procedimiento para la preparación de los compuestos de fórmula (XI), según la reivindicación 13, que comprende

a) la reacción de un compuesto de fórmula (XIV) con un agente oxidante en presencia de una sal de flúor para obtener un compuesto de fórmula (XIII),



b) y, cuando R^8 es alquilsulfonato o arilsulfonato, la reacción de un compuesto (XIII) y un agente electrófilo portador del grupo alquilsulfonilo o arilsulfonilo en presencia de una base,

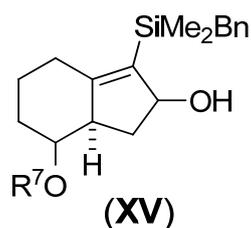
5 c) o cuando R^8 es halógeno, un compuesto (XIII) se transforma en la correspondiente hidrazona y entonces se hace reaccionar con un halógeno en presencia de una guanidina,

d) o cuando R^8 es fosfonato, la reacción de un compuesto (XIII) con tricloruro de fósforo en medio ácido y entonces se hace reaccionar con un ortoformiato,

donde X y R^7 son como se han definido en la reivindicación 10.

10 15. Procedimiento para la preparación de los compuestos de fórmula (XIV), según la reivindicación 14, que comprende

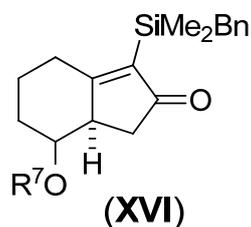
a) la reacción de un compuesto de fórmula (XV) con una base y un isocianato, y



b) la adición de una sal de cobre y X-Li a la mezcla de la etapa a),

donde X y R^7 son como se han definido en la reivindicación 10.

15 16. Procedimiento para la preparación de los compuestos de fórmula (XV), según la reivindicación 15, que comprende la reacción de un compuesto de fórmula (XVI) con un agente reductor



donde R^7 es como se han definido en la reivindicación 10.

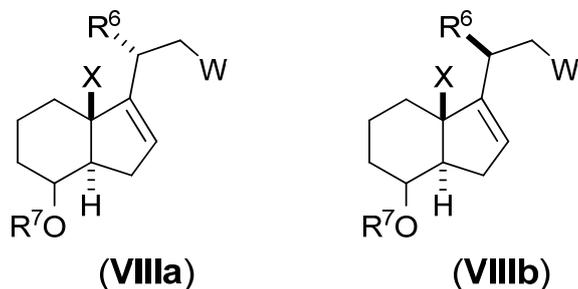
20 17. Procedimiento para la preparación de los compuestos de fórmula (XVI), según la reivindicación 16, que comprende:

a) proteger el hidroxilo de oct-1-en-7-in-3-ol,

b) tratar el compuesto resultante con una base y añadir un agente sililante,

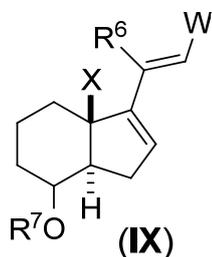
c) realizar una reacción de Pauson-Khand con el compuesto resultante de la etapa b) empleando un complejo metálico donador de CO y un cooxidante.

18. Compuesto de fórmula (VIIIa) o (VIIIb), sus diastereoisómeros o sus enantiómeros



donde R⁶, R⁷, X y W son como se han definido en la reivindicación 10.

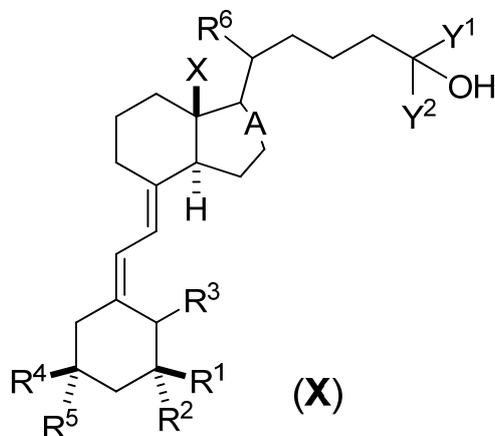
19. Compuesto de fórmula (IX), sus diastereoisómeros o sus enantiómeros



5

donde R⁶, R⁷, X y W son como se han definido en la reivindicación 10.

20. Compuesto de fórmula (X), sus diastereoisómeros o sus enantiómeros



donde R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, X y A son como se han definido en la reivindicación 1, y

10 cada uno de Y¹ e Y² se selecciona independientemente de entre alquilo C₁-C₆, arilo, arilalquilo, heterociclo,

con la condición de que X no es -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂OH, etenilo o etinilo, e Y¹ e Y² no son isopropilo.

21. Compuesto de fórmula (X) según la reivindicación 20, seleccionado de entre:

- 15 18-trideutero 3-epi-1 α ,25-dihidroxitamina D₃
 18-trideutero 3-epi-26,27-dihomo-1 α ,25-dihidroxitamina D₃
 18-trideutero-3,20-diepi-1 α ,25-dihidroxitamina D₃
 18-trideutero-3,20-diepi-26,27-dihomo-1 α ,25-dihidroxitamina D₃

- 18-trideutero-3-epi-16-en-1 α ,25-dihidroxitamina D₃
 18-trideutero-3-epi-26,27-dihomo-16-en-1 α ,25-dihidroxitamina D₃
 18-trideutero-3,20-diepi-16-en-1 α ,25-dihidroxitamina D₃
 18-trideutero-3,20-diepi-26,27-dihomo-16-en-1 α ,25-dihidroxitamina D₃
- 5 18-trideutero-1 α ,25-dihidroxitamina D₃
 18,26,27-nonadeutero-1 α ,25-dihidroxitamina D₃
 18-trideutero-20-epi-1 α ,25-dihidroxitamina D₃
 18-trideutero-16-en-1 α ,25-dihidroxitamina D₃
 18-trideutero-25-hidroxitamina D₃
- 10 18-trideutero-26,27-dihomo-25-hidroxitamina D₃
 18,26,27-nonadeutero-25-hidroxitamina D₃
 18-trideutero-20-epi-25-hidroxitamina D₃
 18-trideutero-20-epi-26,27-dihomo-25-hidroxitamina D₃
 18-trideutero-16-en-25-hidroxitamina D₃
- 15 18-trideutero-20-epi-16-en-25-hidroxitamina D₃
 18-trideutero-20-epi-16-en-25-hidroxitamina D₃
 18-trideuterovitamina D₃
 18,26,27-nonadeuterovitamina D₃
 18-trideutero-20-epi-vitamina D₃
 18-trideutero-16-en-vitamina D₃
- 20 18,26,27-nonadeutero-16-en-vitamina D₃
 18-trideutero-20-epi-16-en-vitamina D₃
 18,26,27-nonadeutero-20-epi-16-en-vitamina D₃
22. Composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula **(X)** como se ha definido en la reivindicación 20.
- 25 23. Uso de un compuesto de fórmula **(X)**, como se ha definido en la reivindicación 20 para la preparación de un medicamento.
24. Uso según la reivindicación 23, donde el medicamento es para la regulación del calcio y fósforo, para el tratamiento del cáncer o para el tratamiento de enfermedades del sistema inmune.
- 30 25. Uso de los compuestos de fórmula **(I)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Id)** o **(X)** según se han descrito en cualquiera de las reivindicaciones 1-7 y 20-21, caracterizados porque incorporan marcaje isotópico, como patrones internos en técnicas espectroscópicas.
26. Uso de los compuestos de fórmula **(I)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Id)** o **(X)** según se han descrito en cualquiera de las reivindicaciones 1-7 y 20-21, caracterizados porque incorporan marcaje isotópico seleccionado de entre ¹¹C, ¹³C, ¹⁴C o ³H como radiofármacos.
- 35 27. Uso según la reivindicación 26, donde los compuestos de fórmula **(I)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Id)** o **(X)** caracterizados porque incorporan ¹¹C, como radiofármaco en técnicas de tomografía de emisión de positrones (PET).



OFICINA ESPAÑOLA
DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

②① N.º solicitud: 201231923

②② Fecha de presentación de la solicitud: 11.12.2012

③② Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

⑤① Int. Cl.: Ver Hoja Adicional

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑤⑥ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
X	P. GOGOI et al., "An expeditious route to 1 α ,25-dihydroxyvitamin D ₃ and its analogues by an aqueous tandem palladium-catalyzed A-ring closure and Suzuki coupling to the C/D unit", Chemistry: A European Journal, 2010, vol 16, nº 5, páginas 1432-1435, ver Esquema 5, compuesto 9, página S21, Tabla 1, entrada 10, compuesto 2c, página S6.	1-3,9
X	C. GREGORIO et al., "Synthesis of two carboxylic haptens for raising antibodies to 25-hydroxyvitamin D ₃ and 1 α ,25-dihydroxyvitamin D ₃ ", Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology, 2010, vol. 103, páginas 227-230, ver Figura 4, compuestos 10,19,7.	1-3,8
X	M. A. HATCHER et al., "[3,3]-Sigmatropic rearrangements: Short, stereocontrolled synthesis of functionalized vitamin D ₃ side-chain units", Tetrahedron Letters, 2002, vol. 43, páginas 5009-5012, ver página 5010, compuesto 6.	18
A	ES 2094023 T3 (DUPHAR INT. RES.) 01.01.1997, reivindicaciones 1,3,5,6,10-15.	20-24
A	ES 2196476 T3 (DUPHAR INT. RES.) 16.12.2003, reivindicaciones 1-5.	4-7-20,21
A	EP 2360154 A1 (UNIV. SANTIAGO DE COMPOSTELA) 24.08.2011, reivindicaciones.	7,21
A	C. GOMEZ-REINO et al., "Pd-catalyzed carbocyclization-Negishi cross-coupling cascade: A novel approach to 1 α ,25-dihydroxyvitamin D ₃ and analogues", Organic Letters, 2005, vol. 7, nº 26, páginas 5885-5887.	1-27

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe
22.01.2013

Examinador
E. Dávila Muro

Página
1/4

CLASIFICACIÓN OBJETO DE LA SOLICITUD

C07C401/00 (2006.01)

A61K31/593 (2006.01)

C07C49/633 (2006.01)

C07C49/443 (2006.01)

C07B59/00 (2006.01)

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

A61K, C07C, C07B

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

INVENES, EPODOC, WPI, XPESP, NPL, REGISTRY, CAPLUS BIOSIS, MEDLINE

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 22.01.2013

Declaración

Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)	Reivindicaciones 4-7,10-17,19-27	SI
	Reivindicaciones 1-3,8,9,18	NO
Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986)	Reivindicaciones 4-7,10-17,19-27	SI
	Reivindicaciones 1-3,8,9,18	NO

Se considera que la solicitud cumple con el requisito de aplicación industrial. Este requisito fue evaluado durante la fase de examen formal y técnico de la solicitud (Artículo 31.2 Ley 11/1986).

Base de la Opinión.-

La presente opinión se ha realizado sobre la base de la solicitud de patente tal y como se publica.

1. Documentos considerados.-

A continuación se relacionan los documentos pertenecientes al estado de la técnica tomados en consideración para la realización de esta opinión.

Documento	Número Publicación o Identificación	Fecha Publicación
D01	P. GOGOI et al., Chem. Eur. J., 2010, vol 16, nº 5, pgs.1432-1435	
D02	C. GREGORIO et al., J. Steroid Biochem. & Mol. Biol., 2010, vol. 103, pgs. 227-230	
D03	M. A. HATCHER et al., Tetrahedron Lett., 2002, vol. 43, pgs. 5009-5012	

2. Declaración motivada según los artículos 29.6 y 29.7 del Reglamento de ejecución de la Ley 11/1986, de 20 de marzo, de Patentes sobre la novedad y la actividad inventiva; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración

La invención se refiere a unos compuestos intermedios funcionalizados para la síntesis de vitamina D₃ y nuevos derivados de vitamina D₃ de fórmulas generales I, I(a-d) y X, así como derivados de los mismos con marcaje isotópico. La invención también se refiere a los intermedios de fórmulas VIII(a,b) y IX, así como a los procedimientos de síntesis tanto de los compuestos de fórmula I como de los intermedios de fórmulas II,VIII,IX,XI,XIV,XV y XVI, precursores de los mismos. Finalmente, la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende el compuesto de fórmula X y al uso del mismo como medicamento, así como al uso de los compuestos I, I(a-d) y X como patrones internos en técnicas espectroscópicas y como radiofármacos.

El documento D01 divulga una ruta de síntesis de 1 α ,25-dihidroxitamina D₃ y derivados mediante la combinación de una reacción de formación del anillo A de la vitamina D₃ catalizada con paladio y una reacción de acoplamiento de Suzuki para formar el sistema biciclo C/D con la cadena lateral. Entre los análogos de vitamina D₃ que se sintetizan hay que destacar el compuesto 9 (ver Esquema 5 y página S21) estructuralmente idéntico a los compuestos de fórmula I y la de la invención cuando A=enlace sencillo, R⁵=H, R³=metileno, R⁶,X=metilo y W=CO₂R^a. La reacción de acoplamiento y ciclación entre un alqueniil boronato compuesto 2c con un triflato derivado compuesto 3a en presencia de un catalizador de Pd permite obtener los compuestos de fórmula 1 (ver Tabla 1, entrada 10, Esquema 3 y página S6); este esquema de síntesis es idéntico al procedimiento recogido en la invención para obtener los compuestos de fórmula I a partir de los precursores IV y V.

El documento D02 divulga la síntesis mediante reacción de Wittig-Horner de dos análogos de 25-hidroxi y 1 α ,25-dihidroxi vitamina D₃ con un grupo carboxilo en la posición C25 de la cadena lateral. La estructura del compuesto 7 (Fig. 4) se corresponde con los compuestos de fórmula I y la de la invención cuando A=enlace sencillo, R⁵=H, R³=metileno, R⁶,X=metilo y W=CO₂H. La obtención del compuesto 7 mediante reacción de Wittig-Horner entre un derivado carboxilo 10 y el anión fosfina óxido 11 seguido de desprotección de los grupos hidroxilo (ver Fig. 4) es igual al procedimiento que se describe en la invención para obtener los compuestos de fórmula I a partir de los precursores II y III.

El documento D03 divulga una síntesis de análogos de vitamina D₃ funcionalizados en la cadena lateral y un doble enlace en C16-C17 y con estereoquímica C20(S). Se obtienen mediante transposición sigmatrópica [3,3] de precursores con sustituyentes vinil éter alílicos en el anillo D (ver Esquema 1, compuesto 4), entre los que destaca el compuesto 6 con sustituyente éster metílico en la cadena lateral cuya estructura se corresponde exactamente con los compuestos de fórmula VIIIa,b de la invención cuando R⁶=metilo y W=CO₂R^a.

Las características de las reivindicaciones 1-3,8,9,18 ya son conocidas a partir de lo que divulgan los documentos D01-D03. Por lo tanto, estas reivindicaciones no se considera nuevas ni con actividad inventiva a la vista del estado de la técnica conocido (artículos 6.1 y 8.1 LP 11/1986).

No se han encontrado en el estado de la técnica documentos que divulguen derivados de vitamina D₃ que se correspondan con las fórmulas estructurales Ib,c (W=CO₂R^a,CONR^aR^b,CN, A=doble enlace), Id (X distinto de H,metilo), X (W=CY¹Y²OH, X distinto de metilo) o derivados deuterados en C18, ni tampoco del precursor IX (R⁶=H,alquilo, W= CO₂R^a,CONR^aR^b,CN). Tampoco se han encontrado documentos en los que se recojan de manera específica los procedimientos de síntesis de los precursores II, VIIIa,b, IX, XI, XIV, XV y XVI como los que se refieren en la invención.

Por último, no se han encontrado divulgadas en el estado de la técnica composiciones farmacéuticas que contienen el compuesto X, ni existen indicios que lleven al experto en la materia a concebir el uso del mismo como medicamento, ni tampoco el uso de los compuestos I, I(a-d) y X incorporando marcaje isotópico como patrones internos en técnicas espectroscópicas o como radiofármacos.

En consecuencia, la invención recogida en las reivindicaciones 4-7,10-17,19-27 se considera nueva, que implica actividad inventiva y con aplicación industrial (arts. 6.1 y 8.1 LP/1986).