

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 731 558**

21 Número de solicitud: 201830466

51 Int. Cl.:

C07C 401/00 (2006.01)

A61K 31/593 (2006.01)

12

SOLICITUD DE PATENTE

A1

22 Fecha de presentación:

15.05.2018

43 Fecha de publicación de la solicitud:

15.11.2019

71 Solicitantes:

**UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE
COMPOSTELA (100.0%)
Edificio Emprendia - Campus Vida
15782 Santiago de Compostela (A Coruña) ES**

72 Inventor/es:

**GONZALEZ BERDULLAS, Patricia;
MAESTRO SAAVEDRA, Miguel Angel y
MOURIÑO MOSQUERA, Antonio**

74 Agente/Representante:

CAMIÑA TATO, Montserrat

54 Título: **Compuestos de interés farmacéutico**

57 Resumen:

Compuestos de interés farmacéutico. La presente invención se dirige compuestos de interés farmacéutico. Más en particular, se dirige a los compuestos de fórmula (I) y (II), a los procedimientos de obtención de los mismos, a los intermedios de su síntesis y a los usos de los mismos.

ES 2 731 558 A1

DESCRIPCIÓN

Compuestos de interés farmacéutico.

Sector de la técnica

La presente invención se dirige a compuestos de interés farmacéutico. Más en particular, se
5 dirige a los compuestos de fórmula (I) y (II), a los procedimientos de obtención de los
mismos, a los intermedios de su síntesis y a los usos de los mismos.

Antecedentes

La 1,25 α -dihidroxitamina D₃ (1,25D) es el metabolito más activo de la vitamina D.
Ejerce sus acciones biológicas uniéndose de forma específica a su receptor nuclear, el
10 receptor de la vitamina D (VDR). El sistema endocrino de la vitamina D juega un papel
fundamental en la regulación del metabolismo fosfo-cálcico, estimulando la absorción
intestinal de estos minerales esenciales y su movilización en el tejido óseo. Así, el déficit
de vitamina D o la resistencia a sus acciones, produce manifestaciones clínicas a nivel
óseo, como el raquitismo en niños o la osteomalacia en adultos.

15 Aunque las acciones sobre el metabolismo fosfo-cálcico son las más conocidas, estudios
epidemiológicos, bioquímicos, celulares, o de genética molecular han demostrado su
implicación en otros procesos fisiológicos, al inhibir la proliferación e inducir la
diferenciación celular, y patológicos, como psoriasis, diabetes, osteoporosis, enfermedades
autoinmunes, degenerativas, endocrinológicas, cardiovasculares, infecciosas, o tumorales.

20 Sin embargo, el uso de la vitamina D a nivel clínico presenta una importante limitación y
es que su administración a dosis farmacológicas induce hipercalcemia (L. A. Plum, H. F.
DeLuca, *Nat. Rev. Drug Discovery* **2010**, *9*, 941; D. Feldman, F. W. Glorieux, J. W. Pike,
Vitamin D, Academic, New York, **1997**).

Por tanto, el desarrollo de análogos de la vitamina D no hipercalcémicos es de especial
25 relevancia para su uso en el tratamiento de patologías en las que la vitamina D ya ha
demostrado su utilidad en estudios pre-clínicos. Por ejemplo, análogos de la vitamina D,
como el calcipotriol (Binderup, L.; Binderup, E.; Godfredsen, W. O. Development of new
vitamin D analogs. In *Vitamin D*; Feldman, D., Glorieux, F. H., Pike, J. W., Eds.;
Academic Press: San Diego, CA, 1997; Vol.61, pp 1027-1041) o el oxacalcitriol,
30 (Kubodera, N.; Sato, K.; Nishii, Y. Characteristics of 22-oxacalcitriol (OCT) and 2 β -(3-
hydroxypropoxy)-calcitriol (ED-71). In *Vitamin D*; Feldman, D., Glorieux, F. H., Pike, J.
W., Eds.; Academic Press: San Diego, CA, 1997; Vol.61, pp 1071-1086) se están

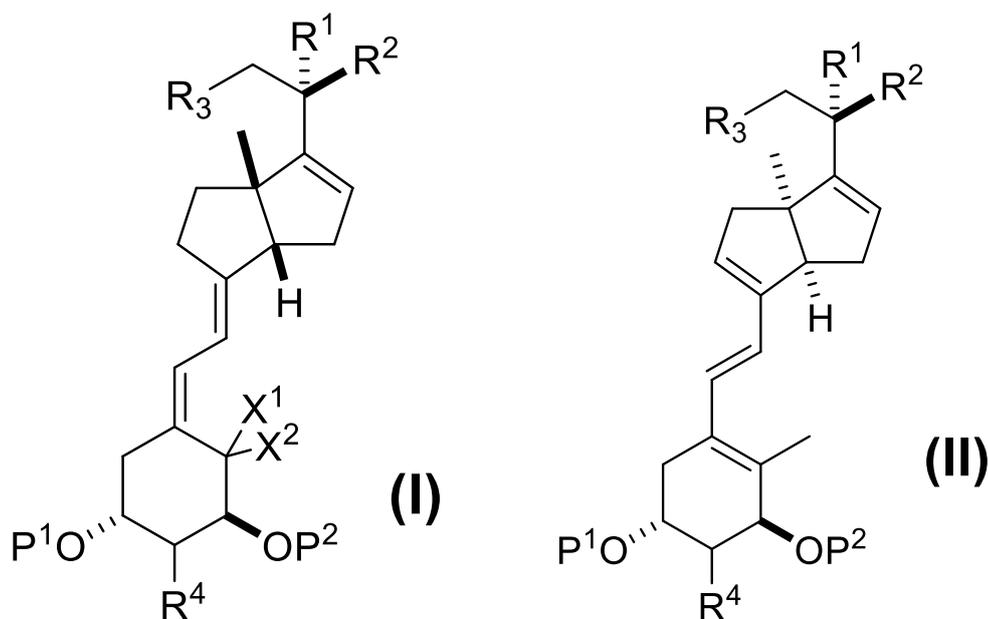
comercializando para el tratamiento de la psoriasis, siendo su administración tópica debido a los riesgos de producir hipercalcemia.

Así, el desarrollo de nuevos análogos de vitamina D con las mismas propiedades de la hormona natural, pero con escasa o nula capacidad de inducir hipercalcemia, es un objetivo a alcanzar para su utilización en la práctica clínica.

Breve descripción de la invención

Los autores de la presente invención han obtenido compuestos de fórmula (I) y (II), que según los resultados obtenidos en el análisis de la interacción de los compuestos de fórmula (I) y (II) con el receptor de la vitamina D, demuestran que presentan una afinidad similar a la de la hormona natural.

Los compuestos de fórmula (I) y (II) se han diseñado de un modo especial para conseguir dicha interacción con el receptor de la vitamina D. Así, los compuestos de fórmula (I) y (II) tienen en su estructura dos ciclos de cinco miembros fusionados a través de una fusión *cis*, una cadena lateral sobre el carbono insaturado más próximo a la fusión y en el anillo A pueden presentar diferentes funcionalizaciones. Los compuestos de fórmula II tienen además una distribución electrónica diferente entre el anillo A y los ciclos de 5 miembros. Así, en un aspecto la invención se dirige a los compuestos de fórmula (I) y (II), sus diastereoisómeros o uno de sus enantiómeros, o sus sales farmacéuticamente aceptables,



donde cada uno de R^1 , R^2 , R^3 y R^4 , se seleccionan independientemente de entre hidrógeno, alquilo, hidroxialquilo, alqueno, hidroxialqueno, alquino, hidroxialquino, heteroalquilo, heteroalqueno, heteroalquino, arilo, heteroarilo, arilalquilo, alquilalquilo, arilalquilo, alcoxilo, ariloxi, alquilcarboxi, arilcarboxi, y heterociclo.

- 5 X^1 y X^2 pueden ser hidrógenos, o conjuntamente formar un grupo metileno ($=CH_2$), y cada uno de P^1 y P^2 se seleccionan independientemente de entre hidrógeno, alquilo, arilo, alquilcarboxi, arilcarboxi y $-SiR^aR^bR^c$, donde cada uno de R^a , R^b y R^c se seleccionan de entre alquilo, arilo, arilalquilo y heterociclo.

- 10 Otro aspecto de la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (I) o de un compuesto de fórmula (II), junto con uno o más excipientes o portadores farmacéuticamente aceptables.

Otro aspecto de la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) o a un compuesto de fórmula (II), para su uso como medicamento.

15

Descripción detallada de la invención

Definiciones

- “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
 20 ocho, más 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 sustituyentes seleccionados
 25 entre el grupo consistente en un átomo de halógeno, 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.

- 30 En una realización particular, el grupo alquilo, lineal o ramificado, está sustituido por un grupo $-OP^4$, donde P^4 es un grupo protector de hidroxilo 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.

"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 sustituidos por uno o más sustituyentes tales como un átomo de halógeno, en un átomo de halógeno, 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).

"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 $-\text{CCH}$, $-\text{CH}_2\text{CCH}$, $-\text{CCCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CCCH}_3$, 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 sustituyentes tales como un átomo de halógeno, un grupo carboxi, un grupo alcoxi, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo tioalcoxi, un grupo heterocíclico o CF_3 .

"Hidroalquilo" 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 de uno a ocho átomos de carbono, que se une al resto de la molécula mediante un enlace sencillo, y que está sustituido por un grupo hidroxilo. Puede estar opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo consistente en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, o CF_3 . Ejemplos de hidroalquilos, pero sin que ello sea una lista cerrada y limite la definición, son por

ejemplo, 6-metil-6-hidroxiheptilo, 5-metil-5-hidroxihexilo, 5-etil-5-hidroxiheptilo y 6-etil-6-hidroxiocilo.

"Ariilo" 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 ariilo 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 alcoxi, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo tioalcoxi, un grupo alquilo o CF_3 .

10 "Ariilalquilo" se refiere a uno o varios grupos ariilo 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 heterocíclicos 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 carboxi, 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.

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

30 "Ariiloxi" se refiere a un radical de fórmula -O-ariilo, por ejemplo fenoxi, benciloxi, etc.

"Alquilcarboxi" se refiere a un grupo alquilo que se une al resto de la molécula mediante un grupo carboxi (-OC(O)-).

“Arilcarboxi” se refiere a un grupo arilo que se une al resto de la molécula mediante un grupo carboxi (-OC(O)-)..

“Alquilacilo” se refiere a un grupo alquilo que se une al resto de la molécula mediante un grupo carbonilo (-CO-).

5 “Arilacilo” se refiere a un grupo arilo que se une al resto de la molécula mediante un grupo carbonilo (-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, teluro, nitrógeno, fósforo, arsénico.

10 “Heteroalquenilo” se refiere a un grupo alquenilo 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, teluro, nitrógeno, fósforo, arsénico.

“Heteroalquinilo” se refiere a un grupo alquinilo en el que uno o más carbonos están sustituidos por heteroátomos, preferentemente de 1 a 5, donde el heteroátomo se puede
15 seleccionar de entre oxígeno, azufre, selenio, teluro, nitrógeno, fósforo, arsénico.

Los compuestos de la presente invención pueden incluir diastereoisómeros y/o enantiómeros, dependiendo de la presencia de centros quirales, o 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.

20

Compuestos de fórmula (I) y (II)

Los compuestos de fórmula (I) y (II) de la presente invención presentan afinidad por el receptor de vitamina D, y se unen de manera específica (binding) al receptor de vitamina D (VDR) tal y como demuestran los estudios de acoplamiento molecular del ejemplo 1.

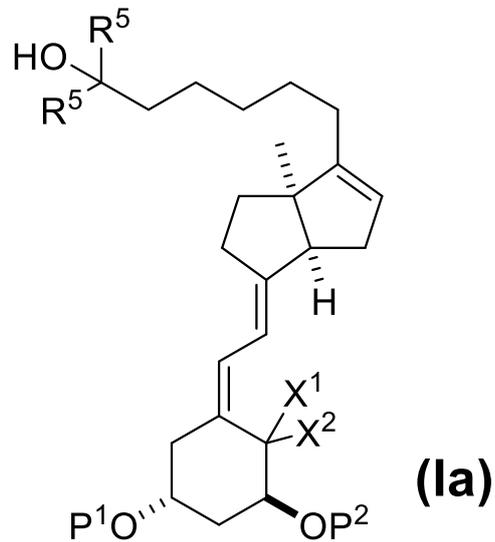
25 Son preferidos para la presente invención, los compuestos de fórmula (I) o de fórmula (II) en los que cada uno de R¹ y R² se seleccionan independientemente de entre hidrógeno, alquilo y hidroxialquilo y R³ se selecciona de entre alquilo, hidroxialquilo y alquilcarboxi. Así, en una realización particular, en un compuesto de fórmula (I) o de fórmula (II), cada uno de R¹ y R² se seleccionan independientemente de entre hidrógeno, alquilo y
30 hidroxialquilo y R³ se selecciona de entre alquilo, hidroxialquilo y alquilcarboxi. Más preferiblemente, R¹ y R² son hidrógenos y R³ es hidroxialquilo.

En otra realización particular, R⁴ en un compuesto de fórmula (I) y (II) es hidrógeno.

Son compuestos preferidos para la invención, los compuestos de fórmula **(Ia)** y **(IIa)**, dado que la longitud de la cadena lateral está optimizada para maximizar la afinidad por el receptor de la vitamina D.

Así, en una realización particular, el compuesto de fórmula **(I)** es un compuesto de fórmula

5 **(Ia)**, sus diastereoisómeros o sus enantiómeros



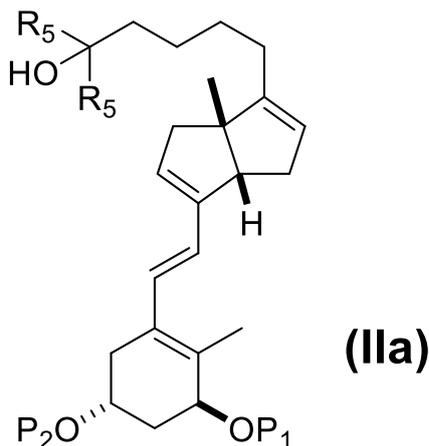
donde R^5 es hidrógeno, alquilo o hidroxialquilo, y

X^1 , X^2 , P^1 y P^2 tienen los mismos valores que se definieron anteriormente.

10 En otra realización particular, X^1 y X^2 conjuntamente son metileno en un compuesto de fórmula **(I)** o **(Ia)**.

En una realización particular, el compuesto de fórmula **(II)** es un compuesto de fórmula **(IIa)**, sus diastereoisómeros o sus enantiómeros.

15



donde R^5 es hidrógeno, alquilo o hidroxialquilo, y P^1 y P^2 tienen los mismos valores que se definieron anteriormente.

5 Derivados isotópicos

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 ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C o ^3H son útiles además como radiofármacos, en particular el

10 marcaje con ^{11}C es útil en las técnicas de tomografía de emisión de positrones (PET).

En la presente invención, un compuesto que “incorpora marcaje isotópico” se refiere a un compuesto de la invención en donde de entre 1 y 9 átomos de hidrógeno están sustituidos por isótopos de hidrógeno, deuterio o tritio, y/o de entre 1 y 9 átomos de carbono están sustituidos por isótopos ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C . Preferiblemente de entre 3 y 9 átomos de hidrógeno

15 y de entre 1 y 3 átomos de carbono están sustituidos por isótopos. Preferiblemente 1, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9 átomos de hidrógeno están sustituidos por deuterio o tritio.

Así, en una realización particular los compuestos de fórmula (I) o (II), según se han definido anteriormente, incorporan marcaje isotópico.

En una realización particular, un compuesto de fórmula (I) o (II) incorpora marcaje isotópico en los extremos de R^1 , R^2 o, R^3 , en los elementos unidos al grupo hidroxilo terminal. El marcaje isotópico se selecciona de entre el grupo constituido por $^2\text{H}_n$ -alquilo (C_1 - C_2), $^3\text{H}_n$ -alquilo (C_1 - C_2), $^2\text{H}_n$ -fenilo, y alquilo (C_1 - 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 particular el compuesto de fórmula (I) se selecciona del grupo que consiste en:

- (1R,3S,Z)-5-(2-((3aR,6aS,E)-4-((R)-6-hidroxi-6-metilheptan-2-il)-3a-metil-3,3a,6,6a-tetrahidropentalen-1(2H)-iliden)etiliden)-4-metilenociclohexan-1,3-diol,
- 5 (1R,3S,Z)-5-(2-((3aR,6aS,E)-4-((R)-6-etil-6-hidroxiocetan-2-il)-3a-metil-3,3a,6,6a-tetrahidropentalen-1(2H)-iliden)etiliden)-4-metilenociclohexan-1,3-diol,
- (1R,3S,Z)-5-(2-((3aR,6aS,E)-4-((R)-6-hidroxi-6-(metil-d₃)heptan-2-il-7,7,7-d₃)-3a-metil-3,3a,6,6a-tetrahidropentalen-1(2H)-iliden)etiliden)-4-metilenociclohexan-1,3-diol,
- 10 (1R,3S,Z)-5-(2-((3aR,6aS,E)-3a-metil-4-((R)-7,7,7-trifluoro-6-hidroxi-6-(trifluorometil)heptan-2-il)-3,3a,6,6a-tetrahidropentalen-1(2H)-iliden)etiliden)-4-metilenociclohexano-1,3-diol,
- (1R,3S)-5-((E)-2-((3aS,6aR)-4-((S)-6-hidroxi-6-metilheptan-2-il)-3a-metil-3,3a,6,6a-tetrahidropentalen-1-il)vinil)-4-metilciclohex-4-en-1,3-diol,
- 15 (1R,3S,Z)-5-(2-((3aR,6aS,E)-4-(5-hidroxi-5-metilhexil)-3a-metil-3,3a,6,6a-tetrahidropentalen-1(2H)-ilidene)etiliden)-4-metilenociclohexan-1,3-diol,
- (1R,3S,Z)-5-(2-((3aR,6aS,E)-4-(5-etil-5-hidroxiheptil)-3a-metil-3,3a,6,6a-tetrahidropentalen-1(2H)-iliden)etiliden)-4-metilenociclohexan-1,3-diol,
- (1R,3S,Z)-5-(2-((3aR,6aS,E)-4-(5-hidroxi-5-(metil-d₃)hexil-6,6,6-d₃)-3a-metil-3,3a,6,6a-tetrahidropentalen-1(2H)-iliden)etiliden)-4-metilenociclohexan-1,3-diol,
- 20

En otro aspecto la invención se dirige al uso de compuestos de fórmula (I) o (II) según se han definido anteriormente, caracterizados porque incorporan marcaje isotópico, como patrones internos en técnicas espectroscópicas y espectrométricas. También la invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) o (II) según se han definido anteriormente, caracterizados porque incorporan marcaje isotópico, para su uso como patrones internos en técnicas espectroscópicas y espectrométricas.

25

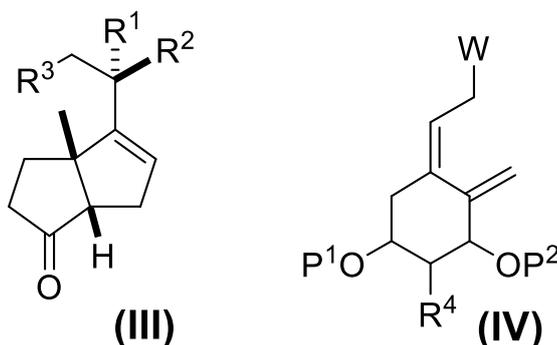
En otro aspecto, la invención de refiere a los compuestos de fórmula (I) o (II), según se han definido anteriormente, caracterizados porque incorporan marcaje isotópico seleccionado de entre ¹¹C, ¹³C, ¹⁴C o ³H para su uso como radiofármacos. Alternativamente se refiere al uso de los compuestos de fórmula (I) o de fórmula (II), según se han definido anteriormente, caracterizados porque incorporan marcaje isotópico seleccionado de entre

30

^{11}C , ^{13}C , ^{14}C o ^3H como radiofármacos. De forma preferida, los compuestos de fórmula (I) o (II), según se han definido anteriormente, caracterizados porque incorporan ^{11}C son útiles como radiofármacos en técnicas de tomografía de emisión de positrones (PET).

5 Síntesis de los compuestos de fórmula (I) y (II)

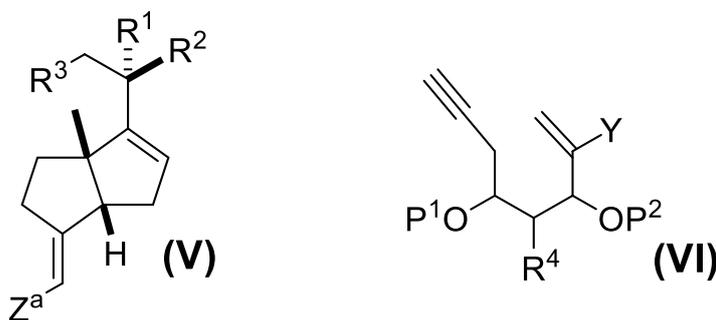
En otro aspecto, la invención se dirige a un procedimiento para la preparación de los compuestos de fórmula (I) cuando X_1 y X^2 son conjuntamente metileno, que comprende un acoplamiento de los compuestos (III) y (IV) en presencia de una base fuerte



- 10 donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , P^1 y P^2 tienen los mismos valores que los definidos anteriormente, y W se selecciona de entre trialquilfosonio, triarilfosonio, diarilfosfonato y dialcoxifosfonato.

En otro aspecto, la invención se dirige a un procedimiento alternativo para la preparación de los compuestos de fórmula (I) cuando X^1 y X^2 son conjuntamente metileno, que

- 15 comprende un acoplamiento de los compuestos (V) y (VI) en presencia de un catalizador metálico

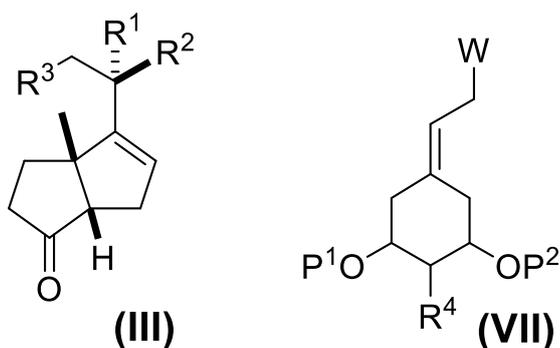


donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , P^1 y P^2 tienen los mismos valores que los definidos anteriormente, Y se selecciona de entre un halógeno o un grupo atractor de carga seleccionado de entre

- 20 alquilsulfonato, arilsulfonato, triflato y fosfato, y

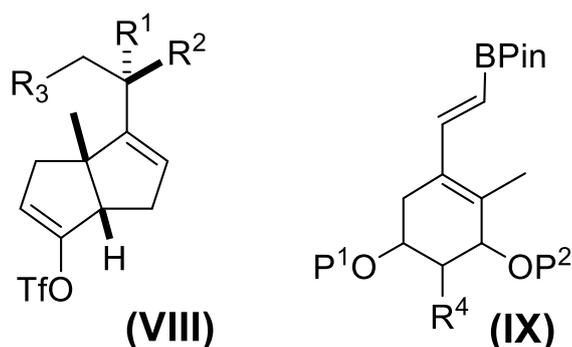
Z^a se selecciona de entre haluro de indio, dialquilindio, diarilindio, alquilarilindio, haluro de cinc, dialquilboro y dialcoxiboro.

La invención también se dirige a un procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula (I) cuando X^1 y X^2 son hidrógeno, que comprende un acoplamiento de los compuestos (III) y (VII) en presencia de una base fuerte,



donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , P^1 y P^2 tienen los mismos valores que los definidos anteriormente, y W se selecciona de entre trialquilfosonio, triarilfosfonio, diarilfosfonato y dialcoxifosfonato.

En otro aspecto, la invención se dirige a un procedimiento para la preparación de los compuestos de fórmula (II), que comprende un acoplamiento de los compuestos (VIII) y (IX) en presencia de un catalizador metálico,



donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , P^1 y P^2 tienen los mismos valores que los definidos anteriormente. Tf es la abreviatura química para triflato, Pin es la abreviatura química para pinacolato (-OC(Me)₂C(Me)₂O-) donde los dos oxígenos se enlazan con el boro.

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, (Ph₃P)₂PdCl₂.

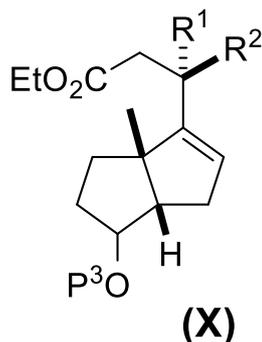
- 5 Los compuestos de fórmula (V) se pueden preparar a partir de los compuestos (III) mediante la transformación del grupo cetona en un grupo metilenhálgeno. Así, en una realización particular la invención se refiere a un procedimiento para la obtención de un compuesto de fórmula (V) a partir de un compuesto de fórmula (III) mediante una reacción de Wittig con bromuro de bromometiltrifenilfosfonio en presencia de una base fuerte, seguida por reacción del intercambio del halógeno vinílico por metal, por haluro de indio (por reacción con un trihaluro de indio), dialquilindio (por reacción con un haluro de dialquilindio), diarilindio (por reacción con un haluro de diarilindio), alquilarilindio (por reacción con un haluro de alquilarilindio), haluro de cinc (por reacción con un dihaluro de cinc), dialquilboro (por reacción con un haluro de dialquilboro) y dialcoxiboro (por reacción con un haluro de dialcoxiboro).

Un experto en la materia conoce las condiciones para realizar dicha transformación, como por ejemplo, la sustitución del yoduro se puede llevar a cabo por metalación con un organolítico, posterior atrapado con isopropóxido de boro y intercambio de los sustituyentes del boro (*Org. Lett.* **2003** (5) 523-525), también se puede llevar a cabo mediante una reacción de Suzuki por acoplamiento, por ejemplo con bis(pinacol)diborano en presencia de un catalizador de paladio, como por ejemplo, Pd(OAc)₂, Pd(PPh₃)₄, Pd(dppf)Cl₂, en presencia de una base como por ejemplo carbonato de sodio, hidróxido de bario, fosfato potásico, carbonato de cesio, carbonato potásico, hidróxido de talio, fluoruro de cesio, fluoruro de potasio, hidróxido sódico. (*J. Am. Chem. Soc.* **2002** (27) 8001-8006).

- 25 Los compuestos de fórmula (VIII) se pueden preparar a partir de los compuestos (III) mediante la transformación del grupo cetona en un grupo enolsulfonato. Así, en una realización particular la invención se refiere a un procedimiento para la obtención de un compuesto de fórmula (VIII) a partir de un compuesto de fórmula (III) mediante una preparación del enolato cinético con una base voluminosa, como por ejemplo diisopropilamiduero de litio, hexametildisilazanuro de litio, hexametildisilazanuro de sodio, *t*-butóxido de sodio o *t*-butóxido de potasio (*Chem. Rev.* **1999** (99) 991-1045), seguido del atrapado del enolato con agente transferidor del grupo trifluorometilsulfonilo, como por

ejemplo trifluorometanosulfonimida, *N*-fenil-bis(trifluorometanosulfonida, *N*-(5-cloro-2-piridyl)bis(trifluorometanosulfonimida (reactivo de Commins).

En una realización particular, la invención se refiere a un procedimiento para la
 5 preparación de un compuesto de fórmula (III) como se ha descrito anteriormente, a partir de un compuesto de fórmula (X), que comprende la desprotección del éter y posterior oxidación del alcohol secundario resultante a cetona,



donde P³ se selecciona de entre alquilo, arilo, alquilcarboxi, arilcarboxi y –SiR^aR^bR^c,
 10 donde cada uno de R^a, R^b y R^c se seleccionan de entre alquilo, arilo, arilalquilo y heterociclo, R¹ y R² tienen los mismos valores que los definidos anteriormente.

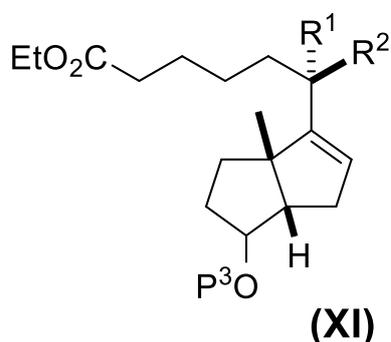
En una realización particular, cuando P³ es un grupo –SiR^aR^bR^c, como se ha descrito anteriormente, la desprotección se puede llevar a cabo empleando disoluciones de ácido fluorhídrico, de fluoruro de tetra-*n*-butilamonio, resinas ácidas de intercambio iónico.

15 La reacción de oxidación del alcohol secundario resultante de la desprotección se oxida a cetona empleando condiciones conocidas por un experto en la materia, como por ejemplo empleando PDC, PCC o perdiodinano de Martin.

Un experto en la materia conoce las condiciones para transformar el grupo éster en un grupo R³, por ejemplo, para la reducción de ésteres a alcoholes primarios se han empleado
 20 hidruros metálicos (hidruro de litio y aluminio, hidruros de dialquilaluminio, hidruro de trialcoxialuminio, borohidruro de litio). La reducción de un grupo éster también puede proporcionar aldehidos según condiciones que un experto en la materia conoce. Cuando el compuesto obtenido es un alcohol, puede halogenarse y posterior ser sustituido por nucleófilos dando lugar a enlaces sencillos. Cuando el compuesto obtenido es un aldehido,
 25 puede formar dobles enlaces C=C mediante las reacciones de Wittig, Wittig-Horner y de Horner-Wadsworth-Emmons; y pueder formar triples enlaces mediante la reacción de

Corye-Fuchs. Un experto en la materia conoce las condiciones para estas transformaciones. Además un experto en la materia conoce las condiciones para realizar las siguientes transformaciones: para la reducción de ésteres a alcoholes primarios se han empleado hidruros metálicos (hidruro de litio y aluminio, hidruros de dialquilaluminio, hidruro de trialcoxialuminio, borohidruro de litio); el agente halogenante es un agente yodante, 5 clorante o bromante. En una realización particular, la halogenación se lleva a cabo empleando un reactivo seleccionado de entre yodo, *N*-yodosuccinimida, *N*-yodosacarina, 1,3-diiodo-5,5,-dimetilhidantoina, tetrafluoroborato de bis(piridinina)yodonio), bromo, *N*-bromosuccinimida, cloro, *N*-clorosuccinimida. La elongación de la cadena lateral se ha realizado por adición conjugada a ésteres α,β -insaturados de organocupratos, 10 organomagnesianos, compuestos de organoniquel, preparados por metalación de los correspondientes halógenos.

En una realización más particular, la invención se refiere a un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (XI) a partir de un compuesto de fórmula (X), 15 que comprende la elongación de la cadena lateral.

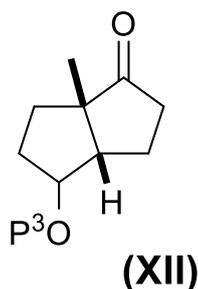


La elongación de la cadena lateral puede llevarse a cabo por adición conjugada a ésteres α,β -insaturados de organocupratos, organomagnesianos, compuestos de organoniquel, 20 preparados por metalación de los correspondientes halógenos.

En una realización particular, la invención se refiere a un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (X) como se ha descrito anteriormente, que comprende la reacción de un compuesto de fórmula (XII) mediante la preparación del enolato cinético con una base voluminosa, como por ejemplo diisopropilamiduero de litio, 25 hexametildisilazano de litio, hexametildisilazano de sodio, *t*-butóxido de sodio o *t*-

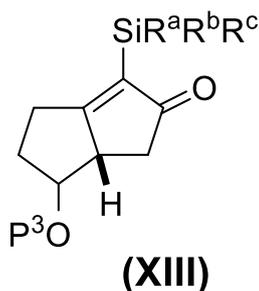
butóxido de potasio (*Chem. Rev.* **1999** (99) 991-1045), seguido del atrapado del enolato con agente transferidor del grupo trifluorometilsulfonilo, como por ejemplo, trifluorometanosulfonimida, *N*-fenil-bis(trifluorometanosulfonida), *N*-(5-cloro-2-piridyl)bis(trifluorometanosulfonimida (reactivo de Commins), seguido de la elongación de la cadena por acoplamiento catalizado por metales de (*E*)-boronatos de alquenilo seguida de la reducción regioselectiva del éster $\alpha,\beta,\delta,\gamma$ -insaturado.

5 En una realización particular, el boronato de alquenilo está sustituido por un grupo alquilcarboxi.



10 En una realización particular, la invención se refiere a un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (XIII) como se ha descrito anteriormente, que comprende la reacción de un compuesto de fórmula (XII) mediante reacción con un agente reductor, seguida por la formación de un benzoato simple o coordinante, reacción de sustitución nucleófila bimolecular *syn* asistida por el doble enlace y transformación

15 oxidativa del silano vinílico obtenido para conducir a XII.



Un experto en la materia conoce las condiciones para realizar dichas transformaciones; para la reducción estereocontrolada de cetonas a alcoholes secundarios se han empleado

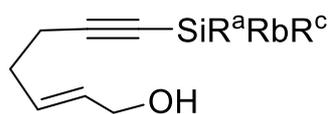
20 hidruros metálicos (hidruro de dialquilaluminio, hidruros de trialcoxialuminio, borohidruro de litio); la formación de benzoatos a partir de alcoholes por reacción con cloruro de benzoilo en medio básico o por esterificación de Fisher con un ácido benzoico sustituido;

la sustitución bimolecular asistida por el doble enlace con un organometálico nucleófilo (cupato de dimetil litio, bromuro de metilmagnesio con catálisis de cobre) transcurre con estereoquímica *sin*, generando un silano vinílico, que en condiciones oxidativas se obtiene la cetona (XII).

5

En una realización particular, la invención se refiere a un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (XIII) como se ha descrito anteriormente, que comprende la epoxidación asimétrica del doble enlace de un compuesto de fórmula (XIV), seguida de la halogenación del hidroxilo y posterior eliminación conduce a un alcohol secundario alílico, que se protege con un grupo protector P3, como por ejemplo como éter silícico, y posteriormente se somete a condiciones de la reacción de Pauson-Khand, una ciclación carbonilante de diinos o eninos para conducir a (XIII).

10



(XIV)

15

En otro aspecto la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o de fórmula (II) como se han descrito anteriormente.

La composición farmacéutica de la invención puede obtenerse mediante la mezcla de un compuesto de fórmula (I) o de fórmula (II) con un vehículo farmacéuticamente aceptable, y así puede ser administrada en una pluralidad de formas farmacéuticas para su administración, como por ejemplo en forma sólida o líquida.

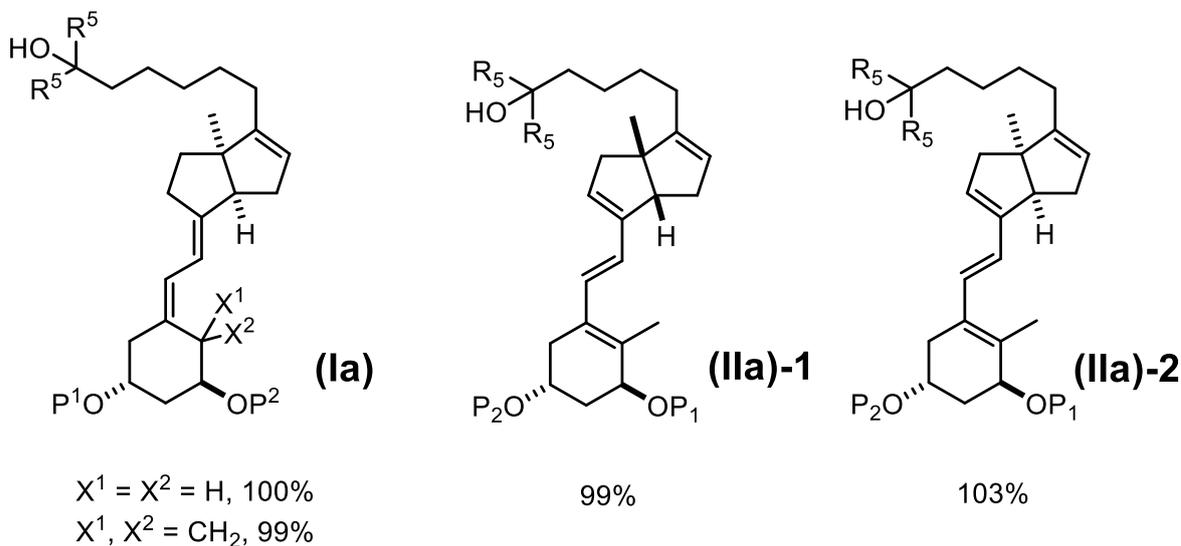
20

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

25 **Ejemplo 1. Estudios de acoplamiento molecular**

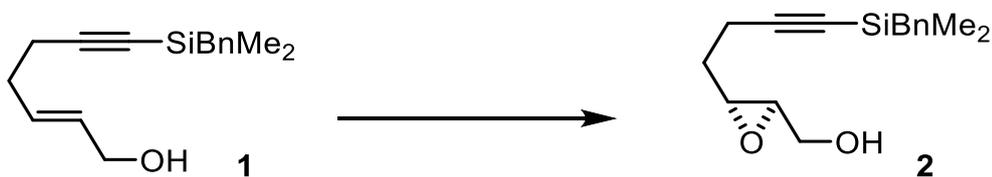
Se realizan empleando el programa GOLD (Cambridge Crystallographic Data Centre (CCDC) (<http://www.ccdc.cam.ac.uk>)) en base a la estructura cristalográfica del complejo 1,25D-VDR (PDB ID: 1DB1). Los análogos se construyen y minimizan empleando el

paquete ChemOffice (Perkin Elmer Informatics). Las estructuras propuestas son optimizadas para que muestren la mayor afinidad por el VDR, que se evalúa en base a las puntuaciones obtenidas y las interacciones teóricas de los análogos con los aminoácidos principales del bolsillo del VDR. Las puntuaciones obtenidas para cada análogo dentro del bolsillo activo del receptor se normalizan tomando como referencia la hormona natural.



Ejemplo 2. Preparación de compuestos.

Preparación del epoxialcohol (2)



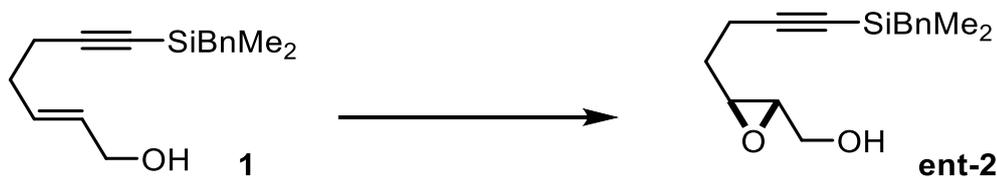
10

Una disolución de $Ti(Oi-Pr)_4$ (2.35 mL, 8.107 mmol) en CH_2Cl_2 (35 mL) se añadió gota a gota sobre otra de *D*-DIPT (2.28 g, 9.728 mmol) y tamices moleculares (3 g, 4Å) en CH_2Cl_2 (7 mL) previamente enfriada a $-25\text{ }^\circ\text{C}$. Tras 15 min de agitación se añadió **1** (2.128 g, 8.107 mmol) disuelto en CH_2Cl_2 (7 mL) vía cánula. La mezcla se agitó durante 30 min. Se añadió TBHP en decano (2.06 mL, 11.349 mmol, 6.6 M). La mezcla se agitó durante 5 h a $-25\text{ }^\circ\text{C}$. La reacción se detuvo por adición de una disolución acuosa de Fe_2SO_4 y ácido tartárico. La fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 . La fase orgánica combinada se secó, concentró y purificó por cromatografía rápida, obteniéndose **2** (SiO_2 , 2.5x5 cm, 10%-15% EtOAc/hexanos) para dar **1** (2.167 g, 7.783 mmol, 96%, $[\alpha]_D^{25} = 24.2$ ($c = 0.9$, $CHCl_3$)). 1H RMN (250 MHz, $CDCl_3$) $\delta = 7.35\text{--}6.85$ (5H, m, H_{Ph}),

20

3.89 (1H, dd, $J_1 = 12.6$, $J_2 = 4.4$), 3.59 (1H, dd, $J_1 = 12.6$, $J_2 = 2.0$), 3.04 (2H, td, $J_1 = 5.7$, $J_2 = 2.0$), 3.00-2.95 (1H, m), 2.38 (2H, t, $J = 6.9$), 2.18 (2H, s, CH₂-Si), 1.78 (2H, dt, $J_1 = 12.9$, $J_2 = 6.9$), 0.12 (6H, s, 2xCH₃-Si). **HRMS (ESI-TOF)⁺**: m/z: calculado para [C₁₆H₂₂O₂NaSi]⁺: 297.1281; encontrado: 297.1290.

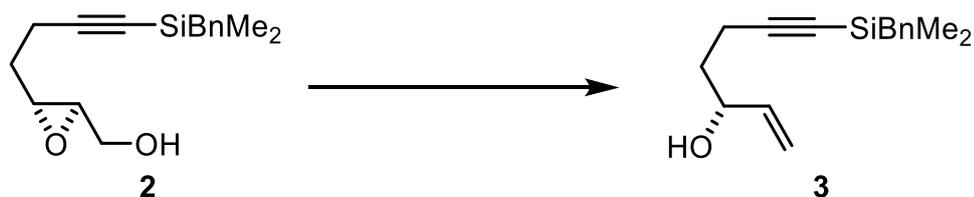
5 Preparación del epoxialcohol (ent-2)



El compuesto **ent-2** [1.925 g, 6.912 mmol, 95%, $R_f = 0.37$ (40% EtOAc/hexanos), $[\alpha]_D^{25} = -24.6$ ($c = 1.7$, CHCl₃)] se sintetizó a partir de **1** empleando el mismo protocolo que para la obtención de **2**, usando *L*-DIPT en vez de *D*-DIPT.

10

Preparación del alcohol alílico (3)

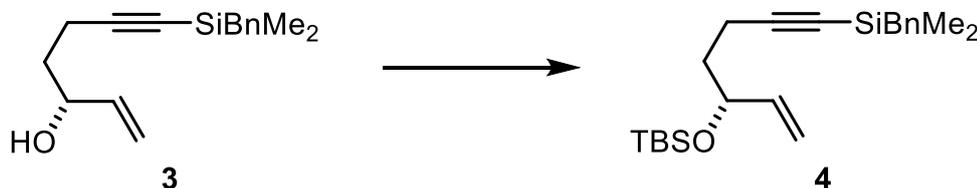


I₂ (2.597 g, 10.234 mmol) y PPh₃ (2.684 g, 1.234 mmol) se añadieron sobre una disolución de **2** (1.9 g, 6.822 mmol) en THF (70 mL) y se agitaron a temperatura ambiente. La reacción se detuvo por adición de una disolución saturada de Na₂S₂O₃. La fase acuosa se extrajo con EtOAc y las fases orgánicas combinadas se secaron, filtraron y concentraron a vacío para dar un residuo amarillento que se empleó en el siguiente paso sin purificación. Tras redissolver el residuo obtenido en el paso previo en EtOH (70 mL) se añadió Zn (4.46 g, 68.22 mmol) y HOAc (0.78 mL, 13.644 mmol). La disolución se agitó a *ta* durante 0.5 h. Se añadió una disolución saturada de NaHCO₃ (10 mL). La mezcla se filtró a través de una capa de celita. El filtrado se extrajo con EtOAc. La fase orgánica combinada se secó, concentró y purificó por cromatografía rápida, obteniéndose **3** [1.65 g, 6.34 mmol, 93%, $[\alpha]_D^{25} = 3.4$ ($c = 1.7$, CHCl₃)]. ¹H RMN (CDCl₃, 250 MHz) $\delta = 7.46$ -6.76 (5H, m), 5.91 (1H, ddd, $J_1 = 17.3$, $J_2 = 10.4$, $J_3 = 6.0$), 5.31 (1H, dt, $J_1 = 10.4$, $J_2 = 1.3$), 5.20 (1H, dd, $J_1 = 17.0$, $J_2 = 1.3$), 4.27 (1H, dt, $J_1 =$

25

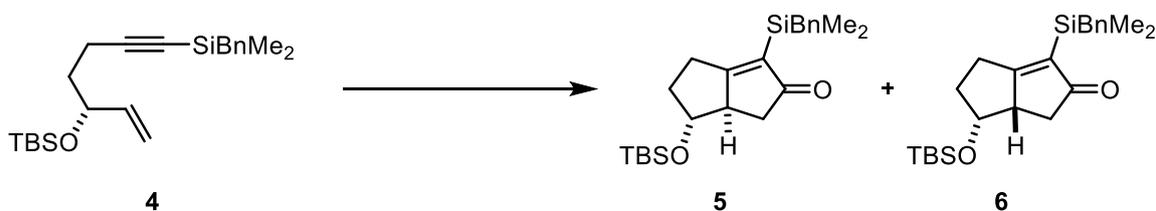
6.2, $J_2 = 6.1$), 2.40 (2H, m), 2.25 (2H, s, CH₂-Si), 1.78 (2H, m), 0.18 (6H, s, 2xCH₃-Si). **HRMS** (ESI-TOF)⁺: m/z: calculado para [C₁₆H₂₃OSi]⁺: 259.1512; encontrado: 259.1519.

Preparación del alcohol alílico protegido (4)



5 Imidazol (3.089 g, 45.378 mmol) y TBSCl (3.419 g, 22.689 mmol) se añadieron sucesivamente sobre una disolución de **7a** (3.920 g, 15.126 mmol) en DMF (80 mL) y se agitó. La reacción se detuvo por adición de una disolución saturada de NaCl. La mezcla se extrajo con hexanos. La fase orgánica combinada se secó, concentró y purificó por cromatografía rápida, obteniéndose **4** [5.306 g, 14.218 mmol, 94%, $[\alpha]_D^{25} = 0.9$ ($c = 0.8$, CHCl₃)]. **¹H RMN** (CDCl₃, 250 MHz) $\delta = 7.24\text{--}7.05$ (5H, m), 5.81 (1H, ddd, $J_1 = 16.9$, $J_2 = 10.3$, $J_3 = 6.1$), 5.20 (1H, d, $J = 10.4$), 5.13 (1H, d, $J = 17.2$), 4.24 (1H, dt, $J_1 = 8.8$, $J_2 = 1.6$), 2.29 (2H, m), 2.20 (2H, s, CH₂-Si), 1.68 (2H, m), 0.93 (9H, s), 0.12 (6H, s), 0.06 (3H, s), 0.05 (3H, s). **HRMS** (ESI-TOF)⁺: m/z: calculado para [C₂₂H₃₇OSi₂]⁺: 373.2377; encontrado: 373.2367.

15 Ciclación carbonilante de (4)

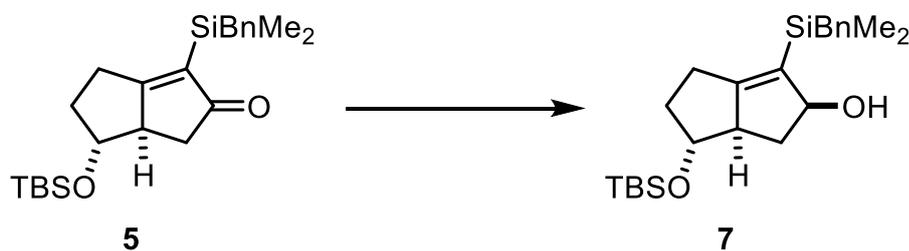


Co₂(CO)₈ (2.13 g, 6.24 mmol) se añadió sobre una disolución de **4** (1.8 g, 4.823 mmol) en CH₂Cl₂ (70 mL). La mezcla se agitó a *ta* durante 4 h y se concentró a vacío. El residuo se disolvió en CH₃CN (70 mL) y la disolución se calentó a 85 °C, se filtró sobre un lecho de SiO₂ cubierto con una capa de celita y se lavó con mezcla EtOAc/hexanos. El filtrado combinado se concentró a vacío y se purificó mediante cromatografía rápida para dar **5** [1.47 g, 3.665 mmol, 76%, $[\alpha]_D^{25} = 41.9$ ($c = 1.5$, CHCl₃), sólido blanco, pf: 93.2-93.7 °C] y **6** [0.310 g, 0.772 mmol, 16%, $[\alpha]_D^{25} = -84.0$ ($c = 1.4$, CHCl₃), sólido blanco, pf: 94.2-94.6 °C]. **Compuesto 5**: **¹H RMN** (CDCl₃, 500 MHz) $\delta = 7.24\text{--}6.84$ (5H, m), 3.55 (1H, td, $J_1 =$

9.2, $J_2 = 7.0$), 2.94-2.75 (1H, m), 2.58 (2H, td, $J_1 = 17.7$, $J_2 = 6.5$), 2.25 (2H, d, $J = 6.3$, CH₂-Si), 1.91-1.76 (4H, m), 0.89 (9H, s), 0.22 (3H, s), 0.17 (3H, s), 0.06 (6H, s). **HRMS** (ESI-TOF)⁺: m/z: calculado para [C₂₃H₃₇O₂Si₂]⁺: 401.2326; encontrado: 401.2310.

Compuesto 6: ¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ 7.20–6.92 (5H, m), 4.24 (1H, dt, $J_1 = 7.3$, $J_2 = 3.6$), 2.87 (1H, m), 2.48 (2H, t, $J = 9.2$), 2.35 (2H, d, $J = 5.4$), 2.30 (2H, s, CH₂-Si), 2.15–2.03 y 2.00–1.92 (2H, m), 0.85 (9H, s), 0.16 (3H, s), 0.13 (3H, s), 0.05 (3H, s), 0.04 (3H, s). **HRMS** (ESI-TOF)⁺: m/z: calculado para [C₂₃H₃₇O₂Si₂]⁺: 401.2326; encontrado: 401.2333.

Preparación del alcohol (7)

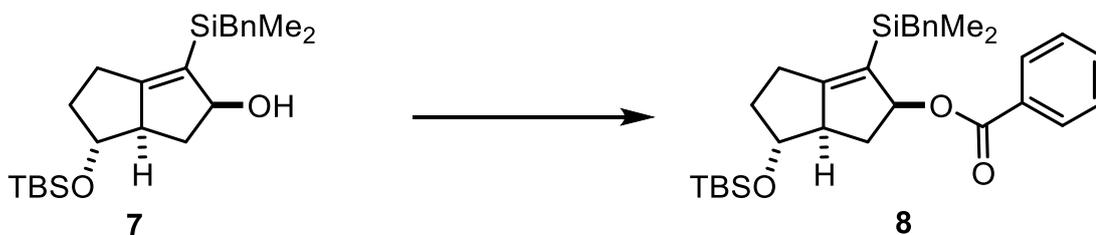


10

Una disolución de DIBAL-H en hexanos (16.2 mL, 16.225 mmol, 1 M) se añadió lentamente sobre una disolución enfriada a -78 °C de **5** (3.1 g, 7.726 mmol) en Et₂O (80 mL) y se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La reacción se detuvo por adición de una disolución acuosa de HCl (5%). La mezcla se extrajo con MTBE. La fase orgánica combinada se secó, filtró, concentró y se purificó por cromatografía rápida en columna para dar **7a** [3.083 g, 99%, $[\alpha]_D^{25} = 20.2$ ($c = 1.5$, CHCl₃)]. ¹H RMN (CDCl₃, 250 MHz) δ = 7.27-6.89 (5H, m), 4.99 (1H, s), 3.66 (1H, td, $J_1 = 15.6$, $J_2 = 7.9$), 2.77–2.43 (2H, m), 2.20 (2H, d, $J = 3.6$, CH₂-Si), 1.85 (3H, m), 1.41-1.01 (2H, m), 0.89 (9H, s), 0.15 (3H), 0.12 (3H), 0.06 (6H, s). **HRMS** (ESI-TOF)⁺: m/z: calculado para [C₂₃H₃₈O₂Si₂]⁺: 402.2405; encontrado: 402.2393.

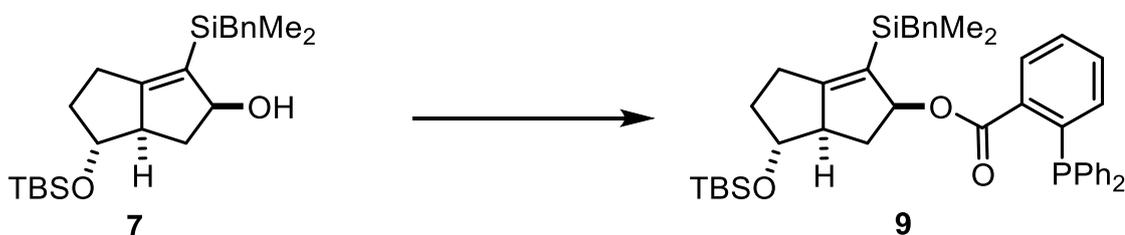
15
20

Preparación del benzoato de (*E*)-vinilsilano alcohol (8)



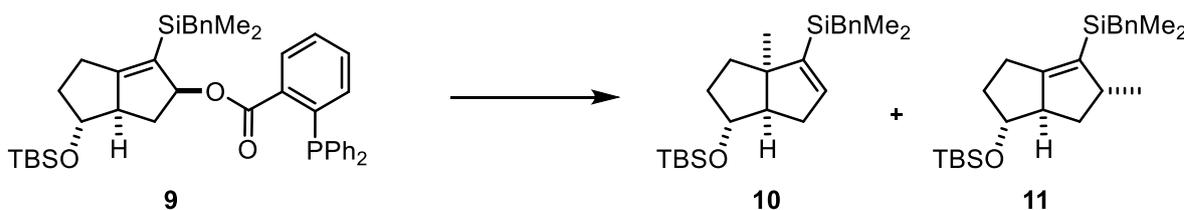
Sobre una disolución de **7** (0.482 g, 1.198 mmol) en THF (15 mL) enfriada a -78 °C se añadió *n*-BuLi (0.98 mL, 1.437 mmol, 1.46 M) y la mezcla se agitó durante 15 min. Después se añadió BzCl (0.17 mL, 1.437 mmol) y se agitó a temperatura ambiente. La reacción se detuvo por adición de una disolución saturada de NaCl. La mezcla se extrajo con
 5 MTBE. Las fases orgánicas combinadas se secaron, filtraron, concentraron a vacío y el residuo se purificó por cromatografía rápida en columna para dar **8** (0.564 g, 93%). **¹H RMN** (CDCl₃, 250 MHz) δ = 8.13–8.01 (2H, m), 7.61–7.40 (3H, m), 7.30–6.94 (5H, m), 6.30 (1H, t, *J* = 5.6), 3.70 (1H, td, *J*₁ = 15.7, *J*₂ = 8.4), 3.01–2.72 (2H, m), 2.24 (2H, d, *J* = 11.6, CH₂-Si), 1.91–1.11 (4H, m,), 0.88 (9H, s), 0.10 (3H, s), 0.08 (3H, s), 0.05 (6H, s). **HRMS**
 10 (ESI-TOF)⁺: *m/z*: calculado para [C₃₀H₄₂NaO₃Si₂]⁺: 529.2570; encontrado: 529.2562.

Preparación del benzoato de (*E*)-vinilsilano alcohol (**8**)



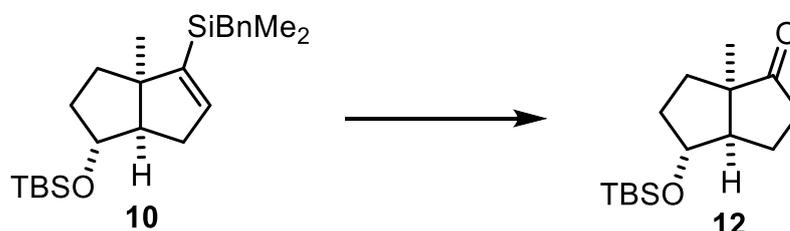
DMAP (0.225 g, 1.839 mmol) y ácido 4-difenilfosfinobenzoico (0.563 g, 1.839 mmol) se añadieron sobre una disolución de **7** (0.618 g, 1.533 mmol) en CH₂Cl₂ (20 mL). Se enfrió a
 15 0 °C y se añadió DCC (0.379 g, 1.839 mmol). Se agitó durante 15 h. La reacción se detuvo filtrando a vacío sobre capa de celita. Las fases orgánicas combinadas se concentraron a vacío. El residuo obtenido se purificó por cromatografía rápida en columna para dar **9**
 20 [0.949 g, 90%, [α]_D²⁵ = 32.6 (*c* = 2.3, CHCl₃)]. **¹H RMN** (CDCl₃, 250 MHz) δ = 8.19–7.57 (4H, m), 7.50–7.17 (10H, m), 7.19–6.83 (5H, m), 6.12 (1H, t, *J* = 6.5), 3.62 (1H, dt, *J*₁ = 19.4, *J*₂ = 11.9), 2.73–2.59 (1H, m), 2.13 (2H, d, *J* = 10.3), 2.02–1.57 (4H, m), 1.32–1.04 (2H, m), 0.84 (9H, s), -0.02 (6H, s). **HRMS** (ESI-TOF)⁺: *m/z*: calculado para [C₄₂H₅₁O₃PSi₂]⁺: 690.3114; encontrado: 690.3217.

Sustitución alílica del benzoato (**9**), preparación de silano vinílico (**10**)



Sobre una disolución de **9** (2.635 g, 3.81 mmol) en Et₂O (100 mL) se añadió CuBr·SMe₂ (0.392 g, 1.905 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. Se añadió MeMgBr (1.4 mL, 4.191 mmol, 3 M) y se agitó. La reacción se detuvo por adición de una mezcla de NH₃ y disolución saturada de NH₄Cl. La mezcla se extrajo con MTBE. La fase orgánica combinada se secó, filtró, concentró a vacío y se purificó por cromatografía rápida para dar **10** [0.804 g, 2.019 mmol, 53%, $[\alpha]_D^{25} = -34.6$ ($c = 1.2$, CHCl₃)] y **11** [0.488 g, 1.219 mmol, 32%, $[\alpha]_D^{25} = 80.2$ ($c = 1.4$, CHCl₃)]. **Compuesto 10:** ¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) $\delta = 7.23\text{--}6.92$ (5H, m), 5.77 (1H, t, $J = 1.9$), 3.76 (1H, dt, $J_1 = 3.7$, $J_2 = 4.3$), 2.75–2.47 (1H, m), 2.17 (2H, s, CH₂-Si), 2.12–1.96 (2H, m), 1.62–1.38 (4H, m), 1.24 (3H, s), 0.89 (9H, s), 0.07 (6H, s), 0.05 (6H, s), 0.04 (6H, s). **HRMS** (ESI-TOF)⁺: m/z : calculado para [C₂₄H₄₀OSi₂]⁺: 400.2612; encontrado: 400.2609. **Compuesto 11:** ¹H RMN (CDCl₃, 250 MHz) $\delta = 7.31\text{--}6.97$ (5H, m), 3.62 (1H, dt, $J_1 = 16.2$, $J_2 = 8.0$), 3.17–3.00 (2H, m), 2.16 (2H, s, CH₂-Si), 2.11–1.54 (6H, m), 1.03 (3H, d, $J = 6.9$), 0.96 (9H, s), 0.15 (3H, s), 0.13 (3H, s), 0.12 (3H, s), 0.11 (3H, s). **HRMS** (ESI-TOF)⁺: m/z : calculado para [C₂₄H₄₀OSi₂]⁺: 400.2612; encontrado: 400.2608.

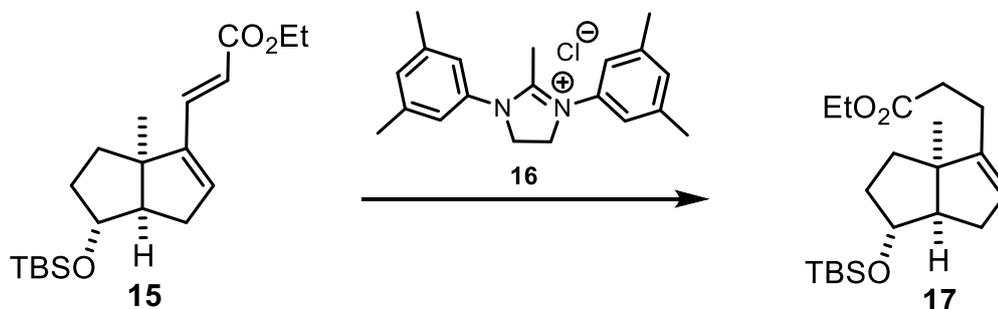
Preparación de la cetona (**12**)



Una disolución de TBAF en THF (3.6 mL, 3.614 mmol, 1 M) se añadió sobre una disolución de **5a** (0.630 g, 1.572 mmol) en THF (5 mL) y se agitó. Se añadió MeOH (10 mL), NaHCO₃ (0.264 g, 3.143 mmol) y H₂O₂ (3.2 mL, 30 %) y se agitó durante 18 h. La reacción se detuvo añadiendo Na₂S₂O₃ (3 g). La mezcla se filtró a vacío sobre una capa de SiO₂. El residuo se purificó por cromatografía rápida en columna proporcionando **12** [0.360 g, 85%, $[\alpha]_D^{25} = -59.3$ ($c = 1.3$, CHCl₃)]. ¹H RMN (CDCl₃, 250 MHz) $\delta = 3.94$ (1H, dt, $J_1 = 6.7$, $J_2 = 3.3$), 2.46–1.27 (9H, m), 1.17 (3H, s), 0.85 (9H, s), 0.03 (3H, s), 0.02 (3H, s). **HRMS** (ESI-TOF)⁺: m/z : calculado para [C₁₅H₂₈O₂Si]⁺: 269.1931; encontrado: 269.1395.

2.27-1.97 (2H, m), 1.90-1.47 (4H, m), 1.31 (3H, s), 1.30 (3H, t, $J = 7.2$), 0.87 (9H, s), 0.05 (6H, s). **HRMS** (ESI-TOF)⁺: m/z : calculado para $[C_{20}H_{34}O_3NaSi]^+$: 373.2169; encontrado: 373.2171

Preparación del éster γ,δ -insaturado (17)

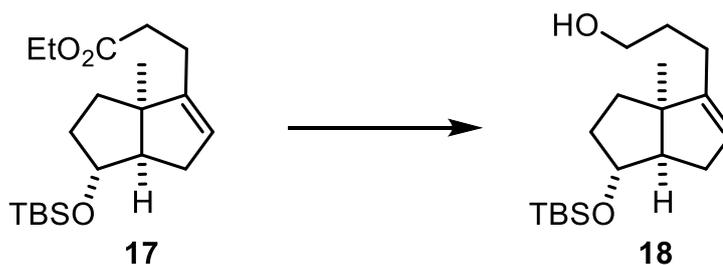


5

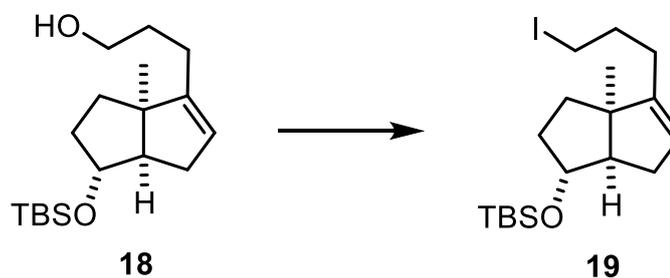
PHMS (0.57 mL, 9.448 mmol) se añadió sobre una mezcla de CuCl (0.041 g, 0.413 mmol), hexanos (13 mL), KO^t-Bu (0.28 mL, 0.443 equiv, 1.6 M) y cloruro de 1,3-bis(2,4,6-trimetilfenil)imidazolinio **16** (0.024 g, 0.071 mmol). La mezcla se sometió a la acción de ultrasonidos. Después se añadió una disolución de 15 (0.207 mg, 0.591 mmol) en hexanos (16 mL), se goteó lentamente *i*-PrOH (0.180 mL, 2.362 mmol) y se agitó la reacción a temperatura ambiente. Se filtró y las fases orgánicas combinadas se concentraron a vacío. El residuo obtenido se disolvió en Et₂O y se trató con una disolución de TBAF en THF (1 mL, 1 mmol, 1.6 M) durante 0.5 h. Se añadió disolución saturada de NH₄Cl. La mezcla se extrajo con mezcla 20% EtOAc/hexano. Las fases orgánicas combinadas se secaron, filtraron, concentraron a vacío y se purificaron por cromatografía rápida en columna para dar **16** [0.207 g, 0.585 mmol, 99%, $[\alpha]_D^{25} = -25.1$ ($c = 1.5$, CHCl₃). **¹H RMN** (CDCl₃, 500 MHz) $\delta = 5.06$ (1H, t, $J = 1.8$), 4.12 (2H, q, $J = 7.1$), 3.80 (1H, dt, $J_1 = 6.5$, $J_2 = 3.5$), 2.55–2.50 (1H, m), 2.50–2.45 (2H, m), 2.11–2.05 (1H, m), 1.88–1.81 (1H, m), 1.69–1.34 (4H, m), 1.24 (3H, t, $J = 7.1$), 1.18 (3H, s), 0.87 (9H, s), 0.03 (3H, s), 0.02 (3H, s). **HRMS** (ESI-TOF)⁺: m/z : calculado para $[C_{20}H_{36}O_3NaSi]^+$: 375.2325; encontrado: 375.2336.

15

20

Preparación del alcohol (18)

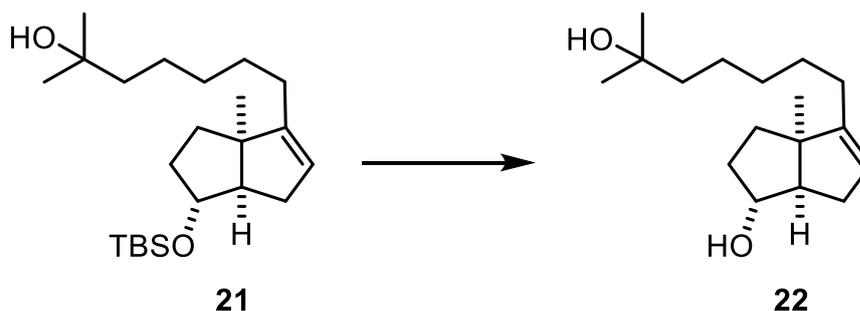
LiAlH₄ (0.045 g, 1.1742 mmol) se añadió sobre una disolución de **17** (0.207 g, 0.587 mmol) en Et₂O (8 mL) enfriada a 0 °C. La mezcla se agitó. La reacción se detuvo por
 5 adición de H₂O y una disolución acuosa de HCl y se extrajo con una mezcla 30% EtOAc/hexanos. Las fases orgánicas combinadas se secaron, filtraron, concentraron a vacío y se purificaron por cromatografía rápida en columna para dar **18** [0.180 g, 0.581 mmol, 99% $[\alpha]_D^{25} = -30.3$ ($c = 1.6$, CHCl₃)]. ¹H RMN (CDCl₃, 250 MHz) $\delta = 5.10$ (t, $J = 1.8$), 3.84–3.78 (1H, dt, $J_1 = 3.6$, $J_2 = 2.9$), 3.68 (2H, t, $J = 6.4$), 2.12–1.62 (6H, m), 1.63–
 10 1.47 (4H, m), 1.17 (3H, s), 0.87 (9H, s), 0.03 (6H). HRMS (ESI-TOF)⁺: m/z: calculado para [C₁₈H₃₄O₂NaSi]⁺: 333.2200; encontrado: 333.2218.

Preparación del yoduro (19)

Sobre una disolución de **18** (0.208 g, 0.670 mmol) en THF (15 mL) se añadieron PPh₃
 15 (0.211 g, 0.804 mmol), imidazol (0.087 g, 1.272 mmol) y I₂ (0.204 g, 0.804 mmol). La mezcla se agitó durante 0.5 h a temperatura ambiente. La reacción se detuvo enfriando a 0 °C y añadiendo una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ y una disolución acuosa de Na₂S₂O₃. La mezcla se extrajo con una mezcla 20% EtOAc/hexanos. Las fases orgánicas combinadas se secaron, filtraron, concentraron a vacío y se purificaron por
 20 cromatografía rápida en columna para dar **19** [0.278 g, 0.663 mmol, 99%, $[\alpha]_D^{25} = -27.3$ ($c = 1.2$, CHCl₃)]. ¹H RMN (CDCl₃, 250 MHz) $\delta = 5.09$ (1H, s), 3.81 (1H, dt, $J_1 = 2.8$, $J_2 = 3.4$), 3.22 (2H, t, $J = 6.6$), 2.71–2.36 (1H, m), 2.13–1.72 (6H, m), 1.70–1.41 (4H,

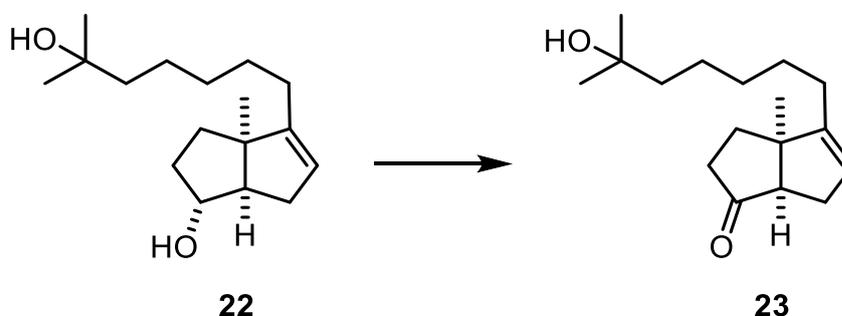
columna para dar **21** [0.116 g, 0.307 mmol, 89%, $[\alpha]_D^{25} = -23.3$ ($c = 1.9$, CHCl_3)]. ^1H RMN (CDCl_3 , 250 MHz) $\delta = 5.06$ (1H, s), 3.80 (1H, dt, $J_1 = 2.9$, $J_2 = 3.5$), 2.64–2.40 (1H, m), 2.12–1.78 (4H, m), 1.68–1.29 (12H, m), 1.21 (6H, s), 1.15 (3H, s), 0.88 (9H, s), 0.01 (6H, s). HRMS (ESI-TOF) $^+$: m/z: calculado para $[\text{C}_{23}\text{H}_{44}\text{O}_2\text{NaSi}]^+$: 403.3002; encontrado: 403.3014.

Preparación del diol (**22**)



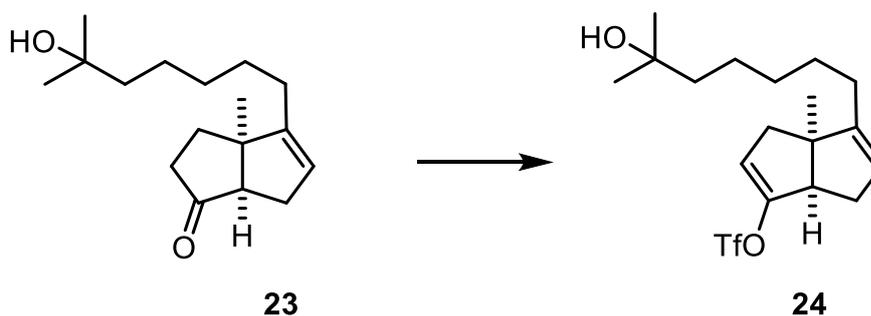
Una disolución de TBAF en THF (0.311 mL, 0.311 mmol, 1 M) se añadió sobre otra de **35a** (0.079 g, 0.2075 mmol) en THF (5 mL) y DMF (0.2 mL) y se agitó a temperatura ambiente. La reacción se detuvo por adición de una disolución acuosa saturada de NH_4Cl . La mezcla se extrajo con MTBE. Las fases orgánicas combinadas se secaron, filtraron y concentraron a vacío. El residuo se purificó por cromatografía rápida para dar **36a** [0.047 g, 0.018 mmol, 85%, $[\alpha]_D^{25} = -25.1$ ($c = 0.8$, CHCl_3)]. ^1H RMN (CDCl_3 , 250 MHz) $\delta = 5.09$ (1H, s), 3.89 (1H, dt, $J_1 = 3.7$, $J_2 = 2.6$), 2.73–2.43 (1H, m), 2.13–1.84 (4H, m), 1.61 (3H, s), 1.55–1.21 (12H, m), 1.20 (6H, s). HRMS (ESI-TOF) $^+$: m/z: calculado para $[\text{C}_{17}\text{H}_{29}\text{O}_2]^+$: 265.2173; encontrado: 265.2186.

Preparación de la cetona (**23**)



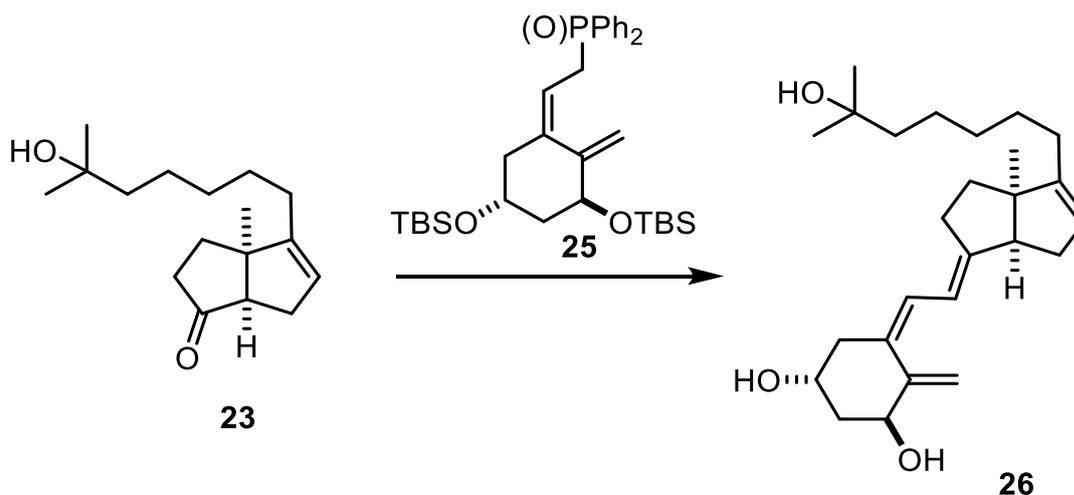
Sobre una disolución de **22** (0.039 g, 0.1466 mmol) en CH₂Cl₂ (5 mL) se añadió peryodinano de Dess-Martin (0.081 g, 0.1898 mmol) y se agitó a temperatura ambiente. Se filtró a través de una capa de SiO₂ y se concentró a vacío, se purificó por cromatografía rápida en columna para dar **23** [0.038 g, 0.144 mmol, 98%, $[\alpha]_D^{25} = -$
 5 112.0 (*c* = 1.5, CHCl₃)]. **¹H RMN** (CDCl₃, 250 MHz) $\delta = 5.25$ (1 H, s), 2.63–2.45 (1H, m), 2.41–1.85 (8H, m), 1.73–1.28 (8H, m), 1.21 (3H, s), 1.17 (6H, s). **HRMS** (ESI-TOF)⁺: m/z: calculado para [C₁₇H₂₈O₂Na]⁺: 287.1981; encontrado: 287.1992.

Preparación del enoltrifalato (**24**)



10 LDA (2.01 mL, 1 M) se añadió lentamente sobre una disolución de **23** (0.270 g, 1.005 mmol) en THF (9 mL) enfriada a -78 °C. Se agitó a *ta* durante 0.5 h. Se enfrió a -78 °C y se añadió una disolución de PyNTf₂ (0.987 g, 2.513 mmol) en THF (6 mL) y se agitó a temperatura ambiente. Se filtró sobre un lecho de SiO₂ lavando con mezcla 20% EtOAc/hexanos y se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía rápida
 15 en columna para dar **24** [0.360 g, 0.965 mmol, 96%, $[\alpha]_D^{25} = -84.3$ (*c* = 2.1, CHCl₃)]. **¹H RMN** (CDCl₃, 250 MHz) $\delta = 5.29$ (1H, c, *J* = 3.5), 5.25 (1 H, s), 2.63–2.45 (1H, m), 2.41–1.85 (8H, m), 1.73–1.28 (7H, m), 1.21 (3H, s), 1.17 (6H, s). **HRMS** (ESI-TOF)⁺: m/z: calculado para [C₁₈H₂₇F₃O₄SNa]⁺: 419.1480; encontrado: 419.1487.

Preparación del análogo (26)



Un disolución de *n*-BuLi en hexano (0.45 mL, 0.726 mmol) se añadió sobre una disolución del óxido de ((Z)-2-((3S,5R)-3,5-*t*-butildimetilsililoxi-2-

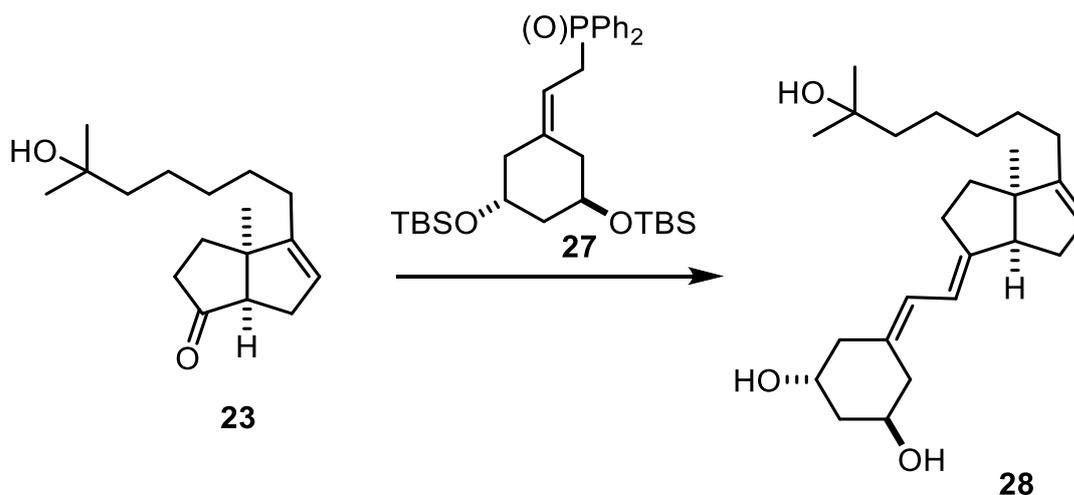
5 metilenociclohexilideno)etil)difenilfosfina **25** (0.110 g, 0.29 mmol) (preparado según se ha descrito en E. G. Baggiolini, J. A. Iacobelli, B. M. Hennessy, M. R. Uskoković. Stereoselective total synthesis of 1 α ,25-dihydroxycholecalciferol. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 2945-2948) en THF (8 mL) a -78 °C. La disolución se agitó a -78 °C durante 1 h. Se añadió una disolución de la cetona **23** (0.030 g, 0.114 mmol) in THF (5 mL). La reacción

10 se agitó en ausencia de luz. La reacción se detuvo a -78 °C por adición de NH₄Cl (sat.) y se agitó a temperatura ambiente, se concentró a un pequeño volumen y se vertió sobre NaCl (ac. sat.). La mezcla se extrajo con Et₂O. La fase orgánica combinada se lavó con H₂O, se secó, filtró y concentró. El residuo se disolvió en THF (4 mL) y se añadió una disolución

15 de TBAF en THF (0.6 mL, 0.60 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 24h, se concentró a un pequeño volumen y se vertió sobre NH₄Cl (ac. sat.) La mezcla se extrajo con EtOAc. La fase orgánica combinada se lavó con NaCl (sat.), se secó, filtró y concentró. Se purificó por cromatografía rápida en columna para dar **26** [0.037 g, $[\alpha]_D^{25} = +18.3^\circ$ ($c=1.1$ in EtOH), 81%]. ¹H RMN (CDCl₃, 250 MHz) δ 6.23 and 6.05 (2H, AB system, d, $J = 11.3$), 5.23 (1 H, s), 5.20 (1H, br s), 4.89 (1H, br d, $J = 2.3$), 4.39

20 (1H, m), 4.20 (1H, m), 2.77 (2H, d, $J = 13.8$), 2.52 (2H, m), 2.23 (4H, m), 1.98 (4H, m), 1.80 (2H, m), 1.66 (4H, m), 1.48 (4H, m), 1.42 (2H, m), 1.17 (4H, s), 0.88 (3H, d, $J = 5.5$). HRMS (ESI-TOF)⁺: m/z: calculado para [C₂₆H₄₀O₃Na]⁺: 423.2875; encontrado: 423.2869.

Preparación del análogo (28)



Una disolución de *n*-BuLi en hexano (0.29 mL, 0.18 mmol) se añadió sobre una disolución del óxido de ((*Z*)-2-((3*S*,5*R*)-3,5-*t*-butildimetilsililoxi-

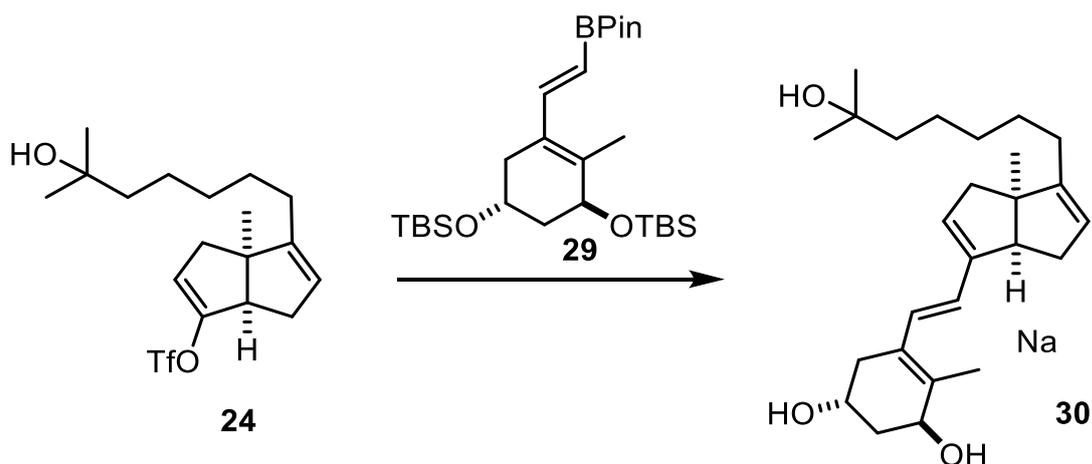
5 ciclohexilideno)etil)difenilfosfina **27** (0.103 g, 0.18 mmol) (preparado según se ha descrito en R. Samala, S. Sharma, M. K. Basu, K. Mukkanti, F. Porstmann. A new metabolite of Paricalcitol: stereoselective synthesis of (22*Z*)-isomer of 1 α ,25-dihydroxy-19-norvitamin D₂. *Tetrahedron Lett.* **2016**, 57, 1309-1312) en THF (5 mL) a -78 °C. La disolución se agitó a -78 °C durante 1 h. Se añadió una disolución de la cetona **23** (0.023 g, 0.087

10 mmol) in THF (4 mL). La reacción se agitó en ausencia de luz. La reacción se detuvo a -78 °C por adición de NH₄Cl (sat.) y se agitó a temperatura ambiente, se concentró a un pequeño volumen y se vertió sobre NaCl (ac. sat.). La mezcla se extrajo con Et₂O. La fase orgánica combinada se lavó con H₂O, se secó, filtró y concentró. El residuo se disolvió en THF (4 mL) y se añadió una disolución de TBAF en THF (0.4 mL, 0.40 mmol) a

15 temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 24h, se concentró a un pequeño volumen y se vertió sobre NH₄Cl (ac. sat.) La mezcla se extrajo con EtOAc. La fase orgánica combinada se lavó con NaCl (sat.), se secó, filtró y concentró. Se purificó por cromatografía rápida en columna para dar **26** [0.025 g, $[\alpha]_D^{25} = +21.7^\circ$ (*c*=0.9 in EtOH), 75%]. ¹H RMN (CDCl₃, 250 MHz) δ 6.19 and 6.02 (2H, sistem AB, *d*, *J* = 11), 5.29 (1H, *s*), 4.39 (1H, *m*), 4.20 (1H, *m*), 2.75 (2H, *m*), 2.50 (2H, *m*), 2.25 (4H, *m*), 2.00 (4H, *m*), 1.83 (2H, *m*), 1.62 (4H, *m*), 1.46 (6H, *m*), 1.15 (6H, *s*), 0.86 (3H, *d*, *J* = 5.5). HRMS (ESI-TOF)⁺: *m/z*: calculado para [C₂₅H₄₀O₃Na]⁺: 411.2875; encontrado: 411.2883.

20

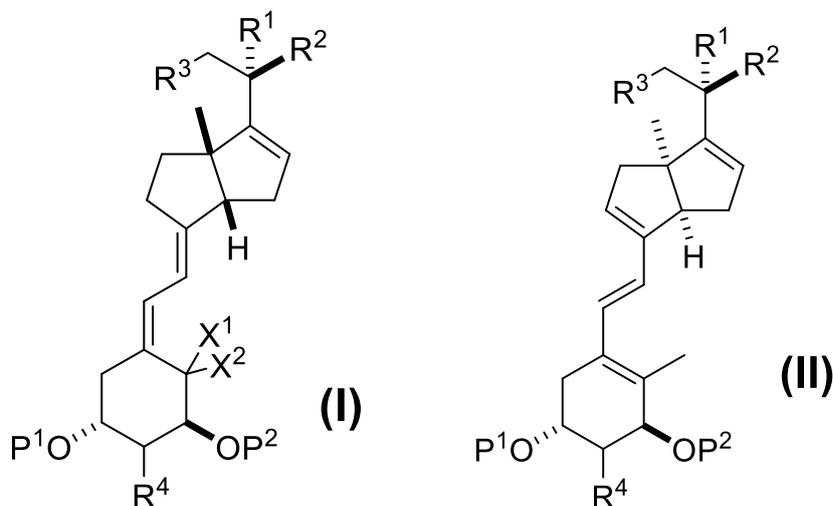
Preparación del análogo (30)



A una disolución del triflato **24** (0.095 g, 0.25 mmol) y del *trans*-boronato **29** (0.107 g, 0.28 mmol) (preparado según se ha descrito en U. Kulesza, L. A. Plum, H. F. DeLuca, A. Mourño, R. R. Sicinski. *J. Med. Chem.* **2013**, 58, 6237-6247) en THF (5 mL) se añadió una disolución acuosa de K₃PO₄ (1.25 mL, 3.75 mmol) y Pd(PPh₃)₂Cl₂ (15 mg, 0.022 mmol, 2%). La mezcla se agitó en ausencia de luz a temperatura ambiente. La reacción se detuvo por adición de NaCl (ac. sat.) y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica combinada se lavó con NaCl (ac. sat.), se secó, filtró y concentró. El residuo se disolvió en THF (4 mL) y se añadió una disolución de TBAF en THF (0.2 mL, 0.20 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 24h, se concentró a un pequeño volumen y se vertió sobre NH₄Cl (ac. sat.) La mezcla se extrajo con EtOAc. La fase orgánica combinada se lavó con NaCl (sat.), se secó, filtró y concentró. Se purificó por cromatografía rápida en columna para dar **30** [0.025 g, $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +21.7^\circ$ ($c=0.9$ in EtOH), 75%]. El residuo se purificó por cromatografía rápida en columna para dar **30** [0.132 g, $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +63.4^\circ$ ($c=0.9$ in EtOH), 84%]. ¹H RMN (CDCl₃, 250 MHz) δ 6.23 and 6.05 (2H, sistem AB, d, $J = 11.3$), 5.29 (1H, c, $J = 3.5$), 4.39 (1H, m), 4.20 (1H, m), 2.79 (2H, d, $J = 13.5$), 2.47 (1H, d, $J = 9.3$), 2.18 (2H, m), 2.05(1H, d, $J = 9.3$), 1.82 (2H, m), 1.65 (6H, m), 1.47 (4H, m), 1.44 (4H, m), 1.16 (6H, s), 0.87 (3H, d, $J = 5.5$). HRMS (ESI-TOF)⁺: m/z: calculado para [C₂₆H₄₀O₃Na]⁺: 423.2875; encontrado: 423.2866.

REIVINDICACIONES

- 1.- Compuesto de fórmula (I) o (II), sus diastereoisómeros o uno de sus enantiómeros, o sus sales farmacéuticamente aceptables,



5

donde cada uno de R¹, R², R³ y R⁴, se seleccionan independientemente de entre hidrógeno, alquilo, hidroxialquilo, alquenilo, hidroxialquenilo, alquínilo, hidroxialquínilo, heteroalquilo, heteroalquenilo, heteroalquínilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, alquilacilo, arilacilo, alcóxilo, ariloxi, alquilcarboxi, arilcarboxi, y heterociclo.

10

X¹ y X² pueden ser hidrógenos, o conjuntamente formar un grupo metileno (=CH₂), y cada uno de P¹ y P² se seleccionan independientemente de entre hidrógeno, alquilo, arilo, alquilcarboxi, arilcarboxi y -SiR^aR^bR^c, donde cada uno de R^a, R^b y R^c se seleccionan de entre alquilo, arilo, arilalquilo y heterociclo.

15

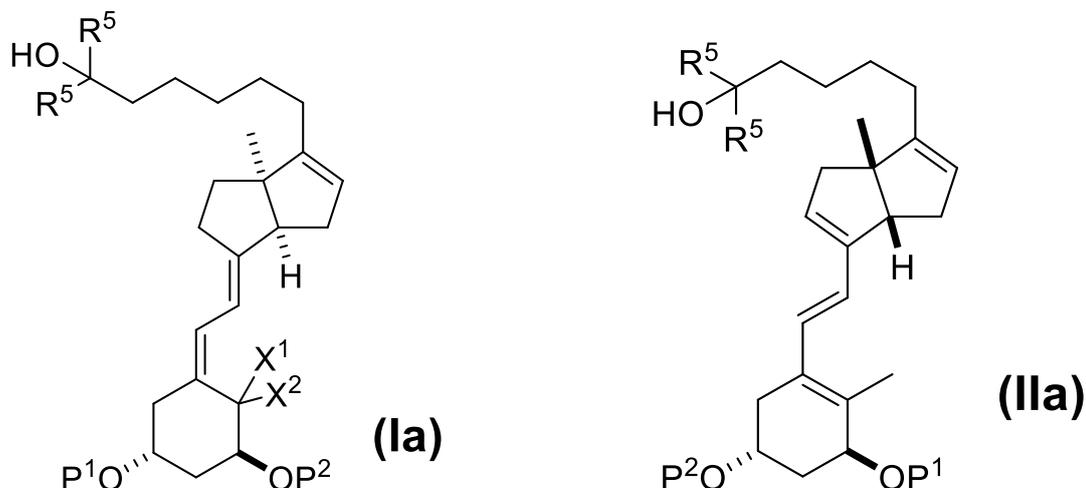
- 2.- Compuesto según la reivindicación 1, donde cada uno de R¹ y R² se seleccionan independientemente de entre hidrógeno, alquilo y hidroxialquilo y R³ se selecciona de entre alquilo, hidroxialquilo y alquilcarboxi.

20

- 3.- Compuesto según la reivindicación 1, donde R¹ y R² son hidrógenos y R³ es hidroxialquilo.

- 4.- Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde R⁴ es hidrógeno.

5.- Compuesto según la reivindicación 1, seleccionado de entre un compuesto de fórmula (Ia) y (IIa), sus diastereoisómeros o sus enantiómeros



donde R⁵ es hidrógeno, alquilo o hidroxialquilo, y

5 X¹, X², P¹ y P² tienen los mismos valores que se definieron en la reivindicación 1.

6.- Compuesto de fórmula (I), según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, seleccionado del grupo que consiste en:

10 (1R,3S,Z)-5-(2-((3aR,6aS,E)-4-((R)-6-hidroxi-6-metilheptan-2-il)-3a-metil-3,3a,6,6a-tetrahidropentalen-1(2H)-iliden)etiliden)-4-metilenociclohexan-1,3-diol,

(1R,3S,Z)-5-(2-((3aR,6aS,E)-4-((R)-6-etil-6-hidroxiocetan-2-il)-3a-metil-3,3a,6,6a-tetrahidropentalen-1(2H)-iliden)etiliden)-4-metilenociclohexan-1,3-diol,

15 (1R,3S,Z)-5-(2-((3aR,6aS,E)-4-((R)-6-hidroxi-6-(metil-d₃)heptan-2-il-7,7,7-d₃)-3a-metil-3,3a,6,6a-tetrahidropentalen-1(2H)-iliden)etiliden)-4-metilenociclohexan-1,3-diol,

(1R,3S,Z)-5-(2-((3aR,6aS,E)-3a-metil-4-((R)-7,7,7-trifluoro-6-hidroxi-6-(trifluorometil)heptan-2-il)-3,3a,6,6a-tetrahidropentalen-1(2H)-iliden)etiliden)-4-metilenociclohexano-1,3-diol,

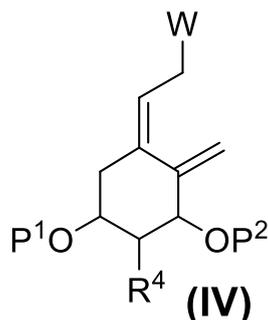
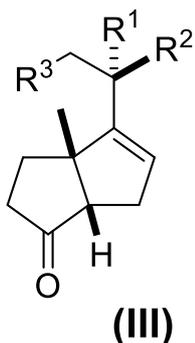
20 (1R,3S)-5-((E)-2-((3aS,6aR)-4-((S)-6-hidroxi-6-metilheptan-2-il)-3a-metil-3,3a,6,6a-tetrahidropentalen-1-il)vinil)-4-metilciclohex-4-en-1,3-diol,

(1R,3S,Z)-5-(2-((3aR,6aS,E)-4-(5-hidroxi-5-metilhexil)-3a-metil-3,3a,6,6a-tetrahidropentalen-1(2H)-ilidene)etiliden)-4-metilenociclohexan-1,3-diol,

(1R,3S,Z)-5-(2-((3aR,6aS,E)-4-(5-etil-5-hidroxiheptil)-3a-metil-3,3a,6,6a-tetrahidropentalen-1(2H)-iliden)etiliden)-4-metilenociclohexan-1,3-diol,

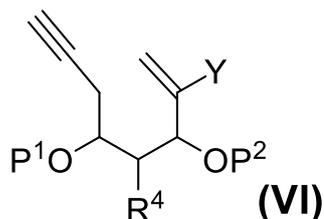
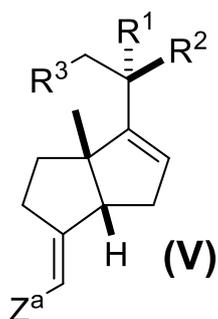
(1R,3S,Z)-5-(2-((3aR,6aS,E)-4-(5-hidroxi-5-(metil-d₃)hexil-6,6,6-d₃)-3a-metil-3,3a,6,6a-tetrahidropentalen-1(2H)-iliden)etiliden)-4-metilenociclohexan-1,3-diol.

- 7.- Compuesto de fórmula **(I)** o **(II)**, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores,
5 caracterizado porque incorpora marcaje isotópico.
- 8.- Compuesto de fórmula **(I)** o **(II)**, según la reivindicación 7, donde el marcaje isotópico se incorpora en los extremos de R¹, R² o, R³, en los elementos unidos al grupo hidroxilo terminal.
- 9.- Compuesto de fórmula **(I)** o **(II)**, según la reivindicación 7, donde el marcaje isotópico
10 se selecciona de entre el grupo constituido por ²H_n-alquilo (C₁-C₂), ³H_n-alquilo (C₁-C₂), ²H_n-fenilo, donde n tiene un valor entre 1 y 6, y alquilo (C₁-C₄) o fenilo donde uno o más carbonos son ¹¹C, ¹³C o ¹⁴C.
- 10.- Composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula **(I)** o de un compuesto de fórmula **(II)**, junto con uno o más
15 excipientes o portadores farmacéuticamente aceptables.
- 11.- Compuesto de fórmula **(I)** o compuesto de fórmula **(II)**, para su uso como medicamento.
- 12.- Uso de un compuesto de fórmula **(I)** o **(II)** según se han definido en cualquiera de las reivindicaciones 7-9, como patrones internos en técnicas espectroscópicas y
20 espectrométricas.
- 13.- Compuesto de fórmula **(I)** o **(II)**, según cualquiera de las reivindicaciones 7-9, para su uso como radiofármaco.
- 14.- Compuesto de fórmula **(I)** o **(II)**, según la reivindicación 13, para su uso como radiofármacos en técnicas de tomografía de emisión de positrones (PET).
- 25 15.- Procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula **(I)** o de fórmula **(II)** según la reivindicación 1, que comprende:
- a) para la preparación de un compuesto de fórmula **(I)** cuando X¹ y X² son conjuntamente metileno, un acoplamiento de los compuestos **(III)** y **(IV)** en presencia de una base fuerte



donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , P^1 y P^2 tienen los mismos valores que los definidos en la reivindicación 1, y W se selecciona de entre trialquilfosonio, triarilfosfonio, diarilfosfonato y dialcoxifosfonato;

- 5 b) alternativamente, para la preparación de un compuesto de fórmula (I) cuando X^1 y X^2 son conjuntamente metileno, un acoplamiento de los compuestos (V) y (VI) en presencia de un catalizador metálico



donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , P^1 y P^2 tienen los mismos valores que los definidos en la reivindicación 1,

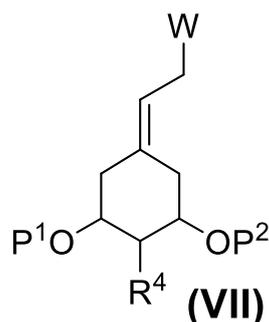
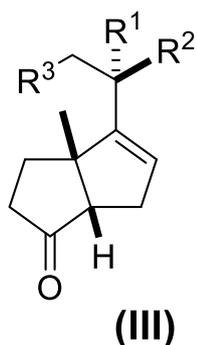
10

Y se selecciona de entre un halógeno o un grupo atractor de carga seleccionado de entre alquilsulfonato, arilsulfonato, triflato y fosfato, y

Z^a se selecciona de entre haluro de indio, dialquilindio, diarilindio, alquilarilindio, haluro de cinc, dialquilboro y dialcoxiboro;

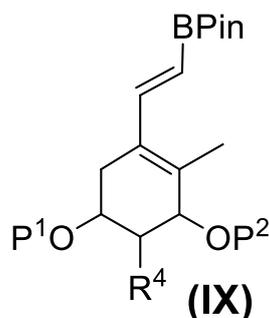
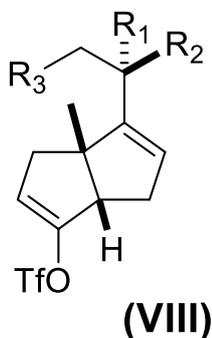
15

c) para la preparación de un compuesto de fórmula (I) cuando X^1 y X^2 son hidrógeno, un acoplamiento de los compuestos (III) y (VII) en presencia de una base fuerte,



donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , P^1 y P^2 tienen los mismos valores que los definidos en la reivindicación 1, y W se selecciona de entre trialquilfosonio, triarilfosfonio, diarilfosfonato y dialcoxifosfonato;

- 5 d) para la preparación de un compuesto de fórmula (II), un acoplamiento de los compuestos (VIII) y (IX) en presencia de un catalizador metálico,



donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , P^1 y P^2 tienen los mismos valores que los definidos en la reivindicación 1.



- ②① N.º solicitud: 201830466
②② Fecha de presentación de la solicitud: 15.05.2018
③② Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑤① Int. Cl.: **C07C401/00** (2006.01)
A61K31/593 (2006.01)

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑤⑥ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	WO 2014/091046 A1 (UNIVERSIDAD DE SANTIAGO DE COMPOSTELA) 19/06/2014, resumen, reivindicaciones	1-15
A	EP 1464640 A2 (HOFFMANN LA ROCHE) 06/10/2004, resumen, reivindicaciones	1-15
A	U KULESZA et al. Novel 9-alkyl and 9-alkylidene substituted 1 α , 25-dihydroxyvitamin D3 analogues: Synthesis and biological examinations. Journal Medicinal Chemistry, 24/07/2015, Vol. 58, Páginas 6237-6247. todo el documento	1-15
A	R SAMALA et al. A new metabolite of paricalcitol: stereoselective synthesis of (22Z)-isomer of 1 α ,25-dihydroxy-19-norvitamin D2. Tetrahedron Letters, 13/02/2016, Vol. 57, Páginas 1309-1312. página 1309	1-11,15

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
13.09.2018

Examinador
P. Fernández Fernández

Página
1/2

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

C07C, A61K

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, ESPACENET, CAS, REGISTRY, NPL