

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 536 256**

21 Número de solicitud: 201331689

51 Int. Cl.:

C07C 35/21 (2006.01)

12

PATENTE DE INVENCION CON EXAMEN PREVIO

B2

22 Fecha de presentación:

20.11.2013

43 Fecha de publicación de la solicitud:

21.05.2015

Fecha de la concesión:

25.01.2016

45 Fecha de publicación de la concesión:

01.02.2016

56 Se remite a la solicitud internacional:

PCT/ES2014/070855

Fecha de publicación de la mención al informe de
búsqueda internacional:

15.06.2015

73 Titular/es:

**UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE
COMPOSTELA (33.3%)
Edificio EMPRENDIA, Campus Vida
15782 Santiago de Compostela (A Coruña) ES;
UNIVERSIDADE DA CORUÑA (33.3%) y
SERVIZO GALEGO DE SAÚDE (SERGAS) (33.3%)**

72 Inventor/es:

**PÉREZ FERNÁNDEZ, Román;
SEOANE RUZO, Samuel;
MOURIÑO MOSQUERA, Antonio;
MAESTRO SAAVEDRA, Miguel;
CASTELAO FERNÁNDEZ, Jose Esteban y
GOGOI, Pranjal**

74 Agente/Representante:

TORRENTE VILASANCHEZ, Susana

54 Título: **ANÁLOGOS DE VITAMINA D CON INTERÉS FARMACÉUTICO**

57 Resumen:

Análogos de vitamina D con interés farmacéutico. La presente invención se dirige a compuestos de interés farmacéutico. Más en particular, 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. Los compuestos de fórmula (I) presentan cierta afinidad por el receptor de la vitamina D, son activos en un orden similar a la 1,25 α -dihidroxitamina D₃ (1,25D), con la ventaja de presentar una menor o nula hipercalcemia.

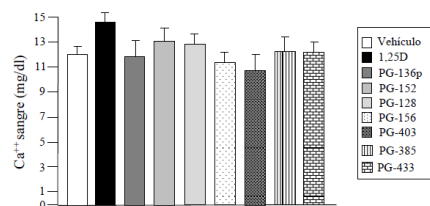


Figura 8

ES 2 536 256 B2

DESCRIPCIÓN

Análogos de vitamina D con interés farmacéutico5 **Sector de la técnica**

La presente invención se dirige a compuestos de interés farmacéutico. Más en particular, 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 éstos últimos.

10

Antecedentes

15

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 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.

20

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 (De Luca H. Historical overview of vitamin D. In Vitamin D, 3rd Ed; Feldman D, Pike JW, Adams JS (Eds). Academic Press, London, UK, 2011, volumen 1, pp 3-12).

25

30

En cáncer, el tratamiento con vitamina D bloquea el ciclo celular e induce apoptosis, inhibiendo así el crecimiento tumoral, y por tanto contribuyendo a la supresión tumoral. Numerosos estudios han evaluado el uso de la vitamina D como agente antineoplásico, solo o en combinación con otros fármacos para el tratamiento del cáncer. La vitamina D se ha combinado con agentes que causan daño en el ADN (como cisplatino o doxorubicina), con agentes que bloquean el ensamblaje de los microtúbulos (como taxanos), con inhibidores de la topoisomerasa (como etopósido), o con agentes antimetabólicos (como 5-fluoracilo) (Rosen CJ, Adams JS, Bikle DD, Black DM, Demay MB, Manson JE, Murad MH, Kovacs CS. The nonskeletal effects of vitamin D: an endocrine society scientific statement. *Endocr Rev.* 2012,33(3):456-92; Deeb K, Trump DL, Johnson CS. Vitamin D signaling pathways in cancer: potential for anticancer therapeutics. *Nature Rev Cancer* 2007; 7:684-700; Ma Y, Trump DL, Johnson CS. Vitamin D in combination cancer treatment. *J Cancer* 2010; 1:101-7). Sin embargo, la principal limitación de la vitamina D para su uso clínico es que su administración a dosis farmacológicas induce hipercalcemia (Deeb K, Trump DL, Johnson CS. Vitamin D signaling pathways in cancer: potential for anticancer therapeutics. *Nature Rev Cancer* 2007; 7:684-700). Por tanto, el desarrollo de análogos de la vitamina D no hipercalcémicos es de especial 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, un análogo de la vitamina D, el calcipotriol, se está comercializando para el tratamiento de la psoriasis, siendo su administración tópica debido a los posibles riesgos de inducir hipercalcemia (Menter A, Korman NJ, Elmets CA, Feldman SR, Gelfand JM, Gordon KB, Gottlieb A, Koo JYM, Lebwohl M, Lim HW, Van Voorhees AS, Beutner KR, Bhushan R. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. *J Am Acad Dermatol* 2009; 60:643-59).

35

40

45

50

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

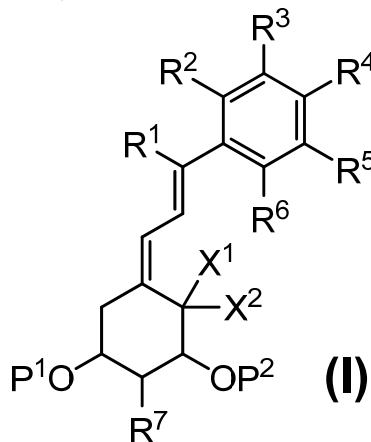
55

Los autores de la presente invención han obtenido compuestos de fórmula (I) que presentan cierta afinidad por el receptor de la vitamina D, son activos en un orden similar a la 1,25 α -dihidroxitamina D₃ (1,25D), con la ventaja de presentar una menor o nula hipercalcemia. Dicha ventaja permite el empleo terapéutico a dosis a las que la vitamina D es tóxica.

60

Aunque estos compuestos de fórmula (I) están altamente funcionalizados, el procedimiento para su preparación consta de pocas etapas de síntesis. Una ventaja adicional es que los intermedios obtenidos en esa ruta sintética presentan una elevada versatilidad en cuanto a la naturaleza de los sustituyentes, incluyendo el marcaje isotópico de los mismos.

Así, en un aspecto la invención se dirige a un compuesto de fórmula (I), o uno de sus estereoisómeros, o sus sales farmacéuticamente aceptables,



5 donde cada uno de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 y R^7 , se selecciona independientemente de entre hidrógeno, (C₁-C₁₂)alquilo, (C₁-C₁₂)hidroxialquilo, (C₂-C₁₂)alquenilo, (C₂-C₁₂)hidroxialquenilo, (C₂-C₁₂)alquinilo, (C₂-C₁₂)hidroxialquinilo, (C₁-C₁₂)heteroalquilo, (C₂-C₁₂)heteroalquenilo, (C₁-C₁₂)heteroalquinilo, (C₆-C₁₀)arilo, (C₃-C₁₅)heteroarilo, (C₆-C₁₀)aril(C₁-C₁₂)alquilo, (C₁-C₁₂)alquilacilo, (C₆-C₁₀)arilacilo, (C₁-C₁₂)alcoxilo, (C₆-C₁₀)ariloxilo, (C₁-C₁₂)alquilcarboxi, (C₆-C₁₀)arilcarboxi, (C₁-C₁₂)carbociclo y (C₃-C₁₅)heterociclo, donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 y R^7 están opcionalmente sustituidos por hidrógeno, (C₁-C₁₂)alquilo o (C₁-C₁₂)hidroxialquilo,

10 X^1 y X^2 son hidrógeno o bien forman conjuntamente con el átomo de carbono al que están unidos un grupo metileno (=CH₂), y

15 cada uno de P^1 y P^2 se selecciona independientemente de entre hidrógeno, (C₁-C₁₂)alquilo, (C₆-C₁₀)arilo, (C₁-C₁₂)alcoxilo, (C₆-C₁₀)ariloxilo, (C₁-C₁₂)alquilcarboxi, (C₆-C₁₀)arilcarboxi y -OSiR^aR^bR^c, donde cada uno de R^a , R^b y R^c se seleccionan de entre (C₁-C₁₂)alquilo, (C₆-C₁₀)arilo, (C₆-C₁₀)aril, (C₁-C₁₂)alquilo, (C₁-C₁₂)alcoxilo, (C₆-C₁₀)ariloxilo y (C₃-C₁₅)heterociclo. Como ejemplos no limitativos de los grupos P^1 y P^2 se pueden citar metoximetiléter, metoximetiléter, benciloximetiléter, metiltiometiléter, trimetilsilietoximetiléter, acetato, pivalato, benzoato y p-nitrobenzoato,

20 donde entre 1 y 9 átomos de hidrógeno en el compuesto de fórmula (I) están opcionalmente reemplazados por isótopos de hidrógeno, deuterio (²H) o tritio (³H), y/o entre 1 y 9 átomos de carbono en el compuesto de fórmula (I) están opcionalmente reemplazados por isótopos ¹¹C, ¹³C, ¹⁴C.

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

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

35 Descripción de las figuras

FIGURA 1. Experimento de unión competitiva de 1,25D y diferentes análogos según la presente invención al receptor de vitamina D. Concentraciones crecientes de 1,25 D y de los análogos (desde 10⁻¹¹ hasta 10⁻⁵ [M]) se incubaron con el receptor de vitamina D en un ensayo de unión competitiva por el receptor. El valor IC₅₀ que corresponde al 50% de la inhibición de la polarización de cada compuesto y que deriva de los valores de las curvas de dosis-respuesta se indica en la descripción (Tabla 1). Los valores representan la media de al menos dos experimentos. Las barras de error representa la desviación estándar (DS).

45 **FIGURA 2.** Experimento de transactivación (reporter assay) de 1,25D y de diferentes análogos según la presente invención. Las células MCF-7 fueron transfectadas con el vector reportador de la 24-hidroxilasa (vector pCYP24A1-Luc) durante 24 horas. Estas células se trataron con 1,25D y los diferentes análogos durante 24 horas a concentración de 10⁻¹¹-10⁻⁶ [M]. A continuación se determinó la actividad luciferasa y se calculó el EC₅₀, que representa la concentración del análogo que incrementa la actividad transcripcional

el 50% según las curvas de dosis-respuesta, como se indica en la descripción (Tabla 2). Los experimentos se realizaron al menos en dos ocasiones. Las barras de error representa la desviación estándar (DS).

5 **FIGURA 3.** Ensayo de proliferación en la línea celular de adenocarcinoma de mama humana MCF-7. Las células MCF-7 se sembraron en placa de 24 pocillos, transcurridas 24 horas las células se trataron con 1,25D y diferentes análogos según la presente invención a 10^{-8} y 10^{-7} [M] durante 48 horas y posteriormente se incubaron con el reactivo MTT durante 1 hora. La absorbancia se determinó a 570 nm. Los valores se representaron en las gráficas como media \pm DS. Como valor de proliferación en el control se consideró en 100% al crecimiento normal de las células MCF-7 tratadas con el vehículo.

10 **FIGURA 4.** Ensayo de proliferación en la línea celular de adenocarcinoma de próstata humana PC-3. Las células PC-3 se sembraron en placa de 24 pocillos, transcurridas 24 horas las células se trataron con 1,25D y diferentes análogos según la presente invención a 10^{-8} y 10^{-7} [M] durante 48 horas y posteriormente se incubaron con el reactivo MTT durante 1 hora. La absorbancia se determinó a 570 nm. Los valores se representaron en las gráficas como media \pm DS. Como valor de proliferación en el control se consideró en 100% al crecimiento normal de las células PC-3 tratadas con el vehículo.

15 **FIGURA 5.** Ensayo de proliferación en la línea celular de adenocarcinoma de ovario humana SKOV-3. Las células SKOV-3 se sembraron en placa de 24 pocillos, y transcurridas 24 horas se trataron con 1,25D y diferentes análogos según la presente invención a 10^{-8} y 10^{-7} [M] durante 48 horas y posteriormente se incubaron con el reactivo MTT durante 1 hora. La absorbancia se determinó a 570 nm. Los valores se representaron en las gráficas como media \pm DS. Como valor de proliferación en el control se consideró en 100% al crecimiento normal de las células SKOV-3 tratadas con el vehículo.

20 **FIGURA 6.** Ensayo de proliferación en la línea celular de queratinocitos humanos HaCaT. Las células HaCaT se sembraron en placa de 24 pocillos, y transcurridas 24 horas se trataron con 1,25D y diferentes análogos según la presente invención a 10^{-8} y 10^{-7} [M] durante 48 horas y posteriormente se incubaron con el reactivo MTT durante 1 hora. La absorbancia se determinó a 570 nm. Los valores se representaron en las gráficas como media \pm DS. Como valor de proliferación en el control se consideró en 100% al crecimiento normal de las células HaCaT tratadas con el vehículo.

25 **FIGURA 7.** Las células MCF-7 se sembraron durante 10 días sobre un colchón de matrigel hasta que formaron una estructura celular en 3D. Estos esferoides se trataron con la 1,25D y diferentes análogos según la presente invención a una concentración de 10^{-7} [M] durante 7 días. Concluido el tratamiento los esferoides se tiñeron con DAPI (4', 6-diamino-2-fenilindol) durante 1 hora y se fotografiaron en un microscopio invertido con luz ultravioleta. Se midió el tamaño de estos esferoides y los valores se representaron como media \pm SD en unidades relativas. En la figura podemos observar que los análogos PG-136p y PG-403 según la presente invención inhiben el crecimiento tridimensional de forma similar a 1,25D. Como valor control se consideran aquellas células tratadas con el vehículo.

30 **FIGURA 8.** El tratamiento con los análogos PG-128, PG-136p, PG-152, PG-156, PG-403, PG-385, y PG-433 según la presente invención no producen hipercalcemia en ratones (ausencia de diferencias significativas con respecto al control). La 1,25D y los diferentes análogos se inyectaron intraperitonealmente cada 2 días durante 21 días a una dosis de 0.3 μ g/Kg. Una vez terminado el tratamiento se valoraron los niveles de calcio en el suero y los valores de representaron como media \pm DS en mg/dL.

35 **FIGURA 9.** El tratamiento con los análogos PG-136p y PG-403 según la presente invención a dosis de 0.1, 0.5, 1, y 5 μ g/kg no produce hipercalcemia en ratones. La 1,25D (dosis de 0.3 μ g/kg) y los análogos (dosis de 0.1, 0.5, 1, y 5 μ g/kg) se inyectaron intraperitonealmente cada 2 días durante 21 días. Una vez terminado el tratamiento se valoraron los niveles de calcio en el suero y los valores de representaron como media \pm DS en mg/dL.

40 **FIGURA 10.** El tratamiento con los análogos PG-136p y PG-403 según la presente invención a dosis de 0.1, 0.5, 1, y 5 μ g/kg no modifica el peso corporal de los ratones con respecto a los animales control (tratados con vehículo). La 1,25D (dosis de 0.3 μ g/kg) y los análogos (dosis de 0.1, 0.5, 1, y 5 μ g/kg) se inyectaron intraperitonealmente cada 2 días durante 21 días. Los animales se pesaron cada dos días durante el tratamiento. Los valores de representaron como media \pm DS en mg/dL.

45 **FIGURA 11 (A y B).** Los análogos según la presente invención regulan genes diana de la vitamina D de forma semejante a 1,25D. Células MCF-7 se trataron durante 24 horas con diferentes análogos a dosis de 10^{-9} , 10^{-8} y 10^{-7} M. Los extractos proteicos se sometieron a electroforesis, se transfirieron a membranas de PVDF, y se incubaron con anticuerpos anti-p21, anti-p27, anti-p53 (A), o anti E-cadherina (B) (anti-

GAPDH se utilizó como control de carga). Las bandas del Western blot se cuantificaron por densitometría y los datos se expresan como la relación entre anti-p21, anti-p27, anti-p53 y anti-GADPH.

Descripción detallada de la invención

5

Definiciones

“(C₁-C₁₂)Alquilo” se refiere a una cadena hidrocarbonada lineal o ramificada, formada por átomos de carbono e hidrógeno, sin insaturaciones, de 1 a 12, preferiblemente 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 (¹¹C), carbono-13 (¹³C) o carbono-14 (¹⁴C), opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo consistente en un átomo de halógeno, un grupo (C₁-C₁₂)alquilcarboxi, un grupo (C₆-C₁₀)arilcarboxi, un grupo (C₁-C₁₂)alcoxilo, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo (C₁-C₁₂)tioalcoxilo, un grupo (C₁-C₁₂)heteroalquilo, un grupo (C₃-C₁₅)heterocíclico o CF₃. Ejemplos de grupos alquilo incluyen sin limitación metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo, *n*-butilo, *t*-butilo, *n*-pentilo, ciclopropilo, etc.

“(C₁-C₁₂)Carbociclo” se refiere a una cadena hidrocarbonada cerrada formada por átomos de carbono e hidrógeno, sin insaturaciones, de 1 a 12, preferiblemente ocho, más preferiblemente de cinco a ocho 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 (¹¹C), carbono-13 (¹³C) o carbono-14 (¹⁴C).

25

“(C₂-C₁₂)Alqueno” se refiere a una cadena hidrocarbonada lineal o ramificada, 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 ¹¹C, ¹³C o ¹⁴C. Los radicales alqueno pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes tales como un átomo de halógeno, un grupo carboxi, un grupo (C₁-C₁₂)alcoxilo, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo (C₁-C₁₂)tioalcoxilo, un grupo (C₁-C₁₂)heteroalquilo, un grupo (C₃-C₁₅)heterocíclico o CF₃. Ejemplos de grupos alqueno incluyen sin limitación vinil, alil, butenil (por ejemplo, 1-butenil, 2-butenil, 3-butenil), o pentenil (por ejemplo, 1-pentenil, 2-pentenil, 3-pentenil, 4-pentenil).

35

“(C₂-C₁₂)Alquino” se refiere a una cadena hidrocarbonada lineal o ramificada, 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, -CH₂CCH, -CCCH₃, -CH₂CCCH₃, 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 ¹¹C, ¹³C o ¹⁴C. Los radicales alquino pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes tales como un átomo de halógeno, un grupo carboxi, un grupo (C₁-C₁₂)alcoxilo, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo (C₁-C₁₂)tioalcoxilo, un grupo (C₃-C₁₅)heterocíclico o CF₃.

40

45

“(C₁-C₁₂)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, y que se une al resto de la molécula mediante un enlace sencillo, que está sustituido por un grupo hidroxilo, opcionalmente protegido mediante un grupo protector como se describe 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. Preferiblemente, la cadena es ramificada y el grupo hidroxilo está protegido con alquiléteres y ésteres, como por ejemplo metoximetiléter, metoximetiléter, benciloximetiléter, metiltiomiléter, trimetilsilietoximetiléter, acetato, pivalato, benzoato, *p*-nitrobenzoato. Ejemplos de hidroalquilos sustituidos, incluyen sin limitación, 5-metil-5-hidroxiheptilo y 6-metil-6-hidroxiheptilo, 5-etil-5-hidroxiheptilo y 6-etil-6-hidroxiheptilo. Ejemplos de hidroalquilos no sustituidos incluyen sin limitación 5-hidroxiheptilo y 6-hidroxiheptilo, 5-hidroxiheptilo y 6-hidroxiheptilo.

50

55

“(C₁-C₁₂)Hidroalqueno” se refiere a una cadena hidrocarbonada lineal o ramificada, 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 ¹¹C, ¹³C o ¹⁴C. Los radicales alqueno pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o

60

más sustituyentes tales como un átomo de halógeno, un grupo carboxi, un grupo (C₁-C₁₂)alcoxilo, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo (C₁-C₁₂)tioalcoxilo, un grupo (C₁-C₁₂)heteroalquilo, un grupo (C₃-C₁₅)heterocíclico.

- 5 "(C₁-C₁₂)Hidroalquino" se refiere a una cadena hidrocarbonada lineal o ramificada, 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, -CH₂CCH, -CCCH₃, -CH₂CCCH₃, 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 ¹¹C, ¹³C o ¹⁴C. Los radicales alquino pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes tales como un átomo de halógeno, un grupo carboxi, un grupo (C₁-C₁₂)alcoxilo, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo (C₁-C₁₂)tioalcoxilo, un grupo (C₃-C₁₅)heterocíclico o CF₃.
- 10
- 15 "(C₆-C₁₀)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 ¹¹C, ¹³C o ¹⁴C. 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 (C₁-C₁₂)alcoxilo, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo (C₁-C₁₂)tioalcoxilo, un grupo (C₁-C₁₂)alquilo o CF₃.
- 20 "(C₆-C₁₀)Aril(C₁-C₁₂)alquilo" 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.
- 25 "(C₃-C₁₅)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 cuaternizado; y el radical heterocíclico puede estar parcial o totalmente saturado. Los radicales (C₃-C₁₅)heterocíclicos pueden ser aromáticos (por ejemplo, pueden tener uno o más anillos aromáticos) en cuyo caso se consideran como "(C₃-C₁₅)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 (C₁-C₁₂)alcoxilo, un grupo (C₁-C₁₂)alquilo, un grupo (C₁-C₁₂)tioalcoxilo, un grupo ciano, un grupo nitro o CF₃. Ejemplos de tales heterociclos incluyen sin limitación, furano, tiofeno, pirrol, imidazol, triazol, isotiazol, benzotiofeno, benzofurano, indol, benzoimidazol, tetrahydrofurano.
- 30
- 35 "(C₁-C₁₂)Alcoxilo" se refiere a un radical de fórmula -O-(C₁-C₁₂)alquilo, por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, etc.
- 40 "(C₁-C₁₂)Tioalcoxilo" se refiere a un radical de fórmula -S-(C₁-C₁₂)alquilo, por ejemplo, tiometoxi, tioetoxi, tiopropoxi, etc.
- 45 "(C₆-C₁₀)Ariloxilo" se refiere a un radical de fórmula -O-(C₆-C₁₀)arilo, por ejemplo fenoxi, benciloxi, etc.
- 50 "(C₁-C₁₂)Alquilcarboxi" se refiere a un grupo alquilo que se une al resto de la molécula mediante el oxígeno de un grupo carboxi (-CO₂-).
- 55 "(C₆-C₁₀)Arilcarboxi" se refiere a un grupo arilo que se une al resto de la molécula mediante el oxígeno de un grupo carboxi (-CO₂-).
- 60 "(C₁-C₁₂)Alquilacilo" se refiere a un grupo alquilo que se une al resto de la molécula mediante un grupo carbonilo (-CO-).
- 65 "(C₆-C₁₀)Arilacilo" se refiere a un grupo arilo que se une al resto de la molécula mediante un grupo carbonilo (-CO-).
- 70 "(C₁-C₁₂)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.

“(C₁-C₁₂)Heteroalqueniilo” se refiere a un grupo alqueniilo 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.

- 5 “(C₁-C₁₂)Heteroalqueniilo” se refiere a un grupo alqueniilo 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.
- 10 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.
- 15 La frase “sal farmacéuticamente aceptable” tal como se usa en la presente descripción, se refiere a sales orgánicas o inorgánicas farmacéuticamente aceptables de un compuesto de la invención. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico y ácido fosfórico; y ácidos orgánicos tales como ácido metansulfónico, ácido bencensulfónico, ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido propiónico, ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido láctico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido etansulfónico, ácido aspártico y ácido glutámico.
- 20 Las sales de ejemplo incluyen, pero sin limitación, sales de sulfato, citrato, acetato, oxalato, cloruro, bromuro, yoduro, nitrato, bisulfato, fosfato, fosfato ácido, isonicotinato, lactato, salicilato, citrato ácido, tartrato, oleato, tannato, pantotenato, bitartrato, ascorbato, succinato, maleato, gentisinato, fumarato, gluconato, glucuronato, sacarato, formiato, benzoato, glutamato, metansulfonato “mesilato”, etansulfonato, bencensulfonato, p-toluensulfonato y pamoato (es decir, 1,1'-metilen-bis-(2-hidroxi-3-naftoato)). Una sal farmacéuticamente aceptable puede comprender la inclusión de otra molécula tales como un ion acetato, un ion succinato u otro contraión. El contraión puede ser una parte orgánica o inorgánica que establezca la carga del compuesto principal. Por otra parte, una sal farmacéuticamente aceptable puede tener más de un átomo cargado en su estructura. Los casos en los que múltiples átomos cargados son parte de la sal farmacéuticamente aceptable pueden tener múltiples contraiones. Por ello, una sal farmacéuticamente aceptable puede tener uno o más átomos cargados y/o uno o más contraiones.
- 25 Si el compuesto de la invención es una base, es posible preparar la sal farmacéuticamente aceptable deseada mediante cualquier método disponible en la técnica, por ejemplo, mediante el tratamiento de la base libre con un ácido inorgánico, tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido metansulfónico, ácido fosfórico, y similares, o con un ácido orgánico, tales como ácido acético, ácido maleico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido malónico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido glicólico, ácido salicílico, un ácido piranosídrico, tal como ácido glucurónico o ácido galacturónico, un ácido α-hidroxi, tal como ácido cítrico o ácido tartárico, un aminoácido tal como ácido aspártico o ácido glutámico, un ácido aromático tal como ácido benzoico o ácido cinámico, un ácido sulfónico, tal como ácido p-toluensulfónico o ácido etanosulfónico, o similares.
- 30 Si el compuesto de la invención es un ácido, es posible preparar la sal farmacéuticamente aceptable deseada mediante cualquier método adecuado, por ejemplo, mediante tratamiento del ácido libre con una base inorgánica u orgánica tal como una amina (primaria, secundaria o terciaria), un dióxido de metal alcalino o un hidróxido de metal alcalinotérreo, o similares. Los ejemplos ilustrativos de sales adecuadas incluyen, pero sin limitación, sales orgánicas derivadas de aminoácidos, tales como glicina y arginina, amoníaco, aminas primarias, secundarias y terciarias, y aminas cíclicas, tales como piperidina, morfina y piperazina, y las sales inorgánicas derivadas de sodio, calcio, potasio, magnesio, hierro, cobre, zinc, aluminio y litio.
- 35 Típicamente la sal es un mesilato, un clorhidrato, un fosfato, un bencensulfonato o un sulfato. Más típicamente, la sal es un mesilato o un clorhidrato.
- 40 Las sales, por ejemplo, sales con cualquiera de los ácidos inorgánicos u orgánicos mencionados arriba, pueden ser monosales o bis-sales. Por lo tanto, por ejemplo, la sal mesilato puede ser el mono-mesilato o el bis-mesilato.

60

Compuestos de fórmula (I)

Los compuestos de fórmula (I) 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); además inhiben la proliferación

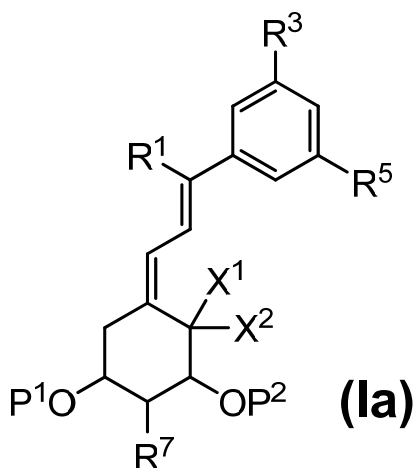
5 celular de forma equivalente a 1,25D en líneas celulares de queratinocitos, cáncer de mama, ovario y próstata, inducen transactivación de genes diana de vitamina D, como 24-hidroxilasa, y regulan la expresión de genes diana de vitamina D como p21, p27, p53 o E-cadherina. Los compuestos de fórmula (I) no inducen hipercalcemia tras su administración *in vivo*, lo cual los hace de especial interés para el tratamiento de enfermedades relacionadas con la deficiencia de vitamina D como raquitismo, osteomalacia, o fracturas, o con patologías en las que la vitamina D pueda tener una especial indicación como, sin descartar otras, psoriasis, diabetes, osteoporosis, enfermedades autoinmunes, degenerativas, endocrinológicas, cardiovasculares, infecciosas, o tumorales.

10 Los compuestos de fórmula (I) están altamente funcionalizados, pueden tener diferentes sustituyentes en las diferentes posiciones del anillo aromático y en otros carbonos del sistema.

15 En una realización particular, en un compuesto de fórmula (I), cada uno de cada uno de R^1 y R^5 se selecciona independientemente de entre hidrógeno, (C_1-C_{12}) alquilo y (C_1-C_{12}) hidroxialquilo y R^3 se selecciona de entre (C_1-C_{12}) alquilo y (C_1-C_{12}) hidroxialquilo. Más preferiblemente, R^1 es (C_1-C_{12}) alquilo y R^3 es (C_1-C_{12}) hidroxialquilo.

20 En otra realización particular, R^7 en un compuesto de fórmula (I) es hidrógeno. En otra realización particular, R^2 , R^4 , y R^6 en un compuesto de fórmula (I) son hidrógeno.

En una realización particular, el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (Ia),



25 donde R^1 es hidrógeno, (C_1-C_{12}) alquilo o (C_1-C_{12}) hidroxialquilo,

R^3 es hidrógeno o (C_1-C_{12}) hidroxialquilo, R^5 es hidrógeno o (C_1-C_{12}) hidroxialquilo,

30 R^7 es hidrógeno, (C_1-C_{12}) alquilo o (C_1-C_{12}) hidroxialquilo, y

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

35 En una realización particular, en un compuesto de fórmula (Ia), R^1 es (C_1-C_{12}) alquilo, R^3 es (C_1-C_{12}) hidroxialquilo y R^5 es hidrógeno. En otra realización particular, en un compuesto de fórmula (Ia), R^1 es (C_1-C_{12}) alquilo, R^3 es (C_1-C_{12}) hidroxialquilo y R^5 es (C_1-C_{12}) hidroxialquilo.

En una realización más particular, R^1 se selecciona del grupo constituido por etilo, propilo, butilo, hexilo y heptilo.

40 En una realización particular, en un compuesto de fórmula (Ia), R^1 es hidrógeno, R^3 es (C_1-C_{12}) hidroxialquilo y R^5 es (C_1-C_{12}) hidroxialquilo.

En otra realización particular, al menos uno de entre R^1 , R^3 y R^5 en un compuesto de fórmula (I) o (Ia) es un (C_1-C_{12}) hidroxialquilo ramificado.

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

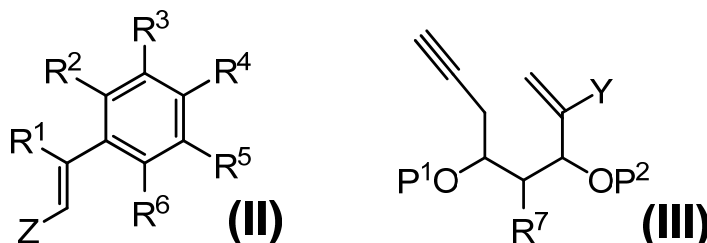
Derivados isotópicos

- 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 , ^2H o ^3H son útiles además como radiofármacos, por ejemplo pero sin limitarnos, para llevar a cabo técnicas de diagnóstico e investigación "in vivo" por imagen, permitiendo la detección externa de la biodistribución del radiofármaco dentro del organismo. En particular el 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 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), según se han definido anteriormente, incorporan marcaje isotópico. En una realización más preferida, el marcaje isotópico se selecciona de entre ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^2H y ^3H . En una realización todavía más preferida, el marcaje isotópico es ^{11}C .
- En una realización particular, un compuesto de fórmula (I) incorpora marcaje isotópico en R^1 , R^3 y/o R^5 . En una realización particular, el marcaje isotópico en R^1 , R^3 y/o R^5 se selecciona de entre el grupo constituido por $^2\text{H}_n$ -alquilo, $^3\text{H}_n$ -alquilo, $^2\text{H}_n$ -hidroxialquilo, $^3\text{H}_n$ -hidroxialquilo y $^2\text{H}_n$ -fenilo, donde n tiene un valor entre 1 y 6. En una realización particular, el marcaje isotópico en R^1 , R^3 y/o R^5 se selecciona de entre el grupo constituido por alquilo (C_1 - C_4) y fenilo, donde uno o más carbonos son ^{11}C , ^{13}C o ^{14}C .
- En otro aspecto la invención se dirige al uso de compuestos de fórmula (I) según se han definido anteriormente, caracterizados porque incorporan marcaje isotópico, como patrones internos en técnicas espectroscópicas y espectrométricas. La invención también se refiere a los compuestos de fórmula (I) según se han definido anteriormente, caracterizados porque incorporan marcaje isotópico, para su uso como patrones internos en técnicas espectroscópicas y espectrométricas.
- En otro aspecto, la invención se refiere a los compuestos de fórmula (I), según se han definido anteriormente, caracterizados porque incorporan marcaje isotópico seleccionado de entre ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^2H o ^3H para su uso como radiofármacos. Un radiofármaco puede servir por ejemplo pero sin limitarnos, para llevar a cabo técnicas de diagnóstico e investigación "in vivo" por imagen, permitiendo la detección externa de la biodistribución del radiofármaco dentro del organismo. Alternativamente, la invención se refiere al uso de los compuestos de fórmula (I), según se han definido anteriormente, caracterizados porque incorporan marcaje isotópico seleccionado de entre ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^2H o ^3H como radiofármacos. De forma preferida, los compuestos de fórmula (I), según se han definido anteriormente, caracterizados porque incorporan ^{11}C son útiles como radiofármacos en técnicas de tomografía de emisión de positrones (PET).
- En una realización particular el compuesto de fórmula (I) se selecciona del grupo que consiste en:
- (1R,3S,Z)-5-((E)-3-(3-(6-hidroxi-6-metilheptil)fenil)pent-2-eniliden)-4-metilenociclohexano-1,3-diol, (1R,3S,Z)-5-((E)-3-(3-(7,7,7-trideutero-6-hidroxi-6-trideuterometilheptil) fenil)pent-2-eniliden)- 4-metilenociclohexano-1,3-diol, (1R,3S,Z)-5-((E)-3-(3-(6-hidroxi-6-metilheptil)fenil)hex-2-eniliden)- 4-metilenociclohexano-1,3-diol, (1R,3S,Z)-5-((E)-3-(3-(7,7,7-trideutero-6-hidroxi-6-trideuterometilheptil)fenil)hex-2-eniliden)- 4-metilenociclohexano-1,3-diol, (1R,3S,Z)-5-((E)-3-(3-(6-hidroxi-6-metilheptil)fenil)hept-2-eniliden)- 4-metilenociclohexano-1,3-diol, (1R,3S,Z)-5-((E)-3-(3-(7,7,7-trideutero-6-hidroxi-6-trideuteroheptil)fenil)hept-2-eniliden)- 4-metilenociclohexano-1,3-diol, (1R,3S,Z)-5-((E)-3-(3-(6-hidroxi-6-metilheptil)fenil)non-2-eniliden)- 4-metilenociclohexano-1,3-diol, (1R,3S,Z)-5-((E)-3-(3-(7,7,7-trideutero-6-hidroxi-6-trideuteroheptil)fenil) non-2-eniliden)- 4-metilenociclohexano-1,3-diol, (1R,3S,Z)-5-((E)-3-(3-(6-hidroxi-6-metilheptil)fenil)dec-2-eniliden)- 4-metilenociclohexano-1,3-diol, (1R,3S,Z)-5-((E)-3-(3-(7,7,7-trideutero-6-hidroxi-6-trideuteroheptil)fenil)dec-2-eniliden)- 4-metilenociclohexano-1,3-diol, (1R,3S,Z)-5-((E)-9-hidroxi-3-(3-(6-hidroxi-6-metilheptil)fenil)-9-metildec-2-eniliden)- 4-metilenociclohexano-1,3-diol, (1R,3S,Z)-5-((E)-9-hidroxi-3-(3-(7,7,7-trideutero-6-hidroxi-6-trideuteroheptil)fenil)-9-metildec-2-eniliden)- 4-metilenociclohexano-1,3-diol,

- (1R,3S,Z)-5-((E)-9-hidroxi-3-(3-(6-hidroxi-6-metilheptil)fenil)-9-metildec-2-eniliden)- 4-metilenociclohexano-1,3-diol,
 (1R,3S,Z)-5-((E)-9-hidroxi-3-(3-(7,7,7-trideutero-6-hidroxi-6-trideuteroheptil)fenil)-9-metildec-2-eniliden)- 4-metilenociclohexano-1,3-diol,
 5 (1R,3S,Z)-5-((E)-3-(3,5-bis(6-hidroxi-6-metilheptil)fenil)aliliden)- 4-metilenociclohexano-1,3-diol,
 (1R,3S,Z)-5-((E)-3-(3,5-bis(7,7,7-trideutero-6-hidroxi-6-trideuteroheptil) fenil) aliliden)- 4-metilenociclohexano-1,3-diol,
 (1R,3S,Z)-5-((E)-3-(3-(5-hidroxi-5-metilhexil)fenil)pent-2-eniliden)- 4-metilenociclohexano-1,3-diol,
 10 (1R,3S,Z)-5-((E)-3-(3-(6,6,6-trideutero-5-hidroxi-5-trideuterohexil)fenil) pent-2-eniliden)-4-metilenociclohexano-1,3-diol,
 (1R,3S,Z)-5-((E)-3-(3-(5-hidroxi-5-metilhexil)fenil)hept-2-eniliden)- 4-metilenociclohexano-1,3-diol, y
 (1R,3S,Z)-5-((E)-3-(3-(6,6,6-trideutero-5-hidroxi-5-trideuterohexil)fenil)hept-2-eniliden)-4-metilenociclohexano-1,3-diol.

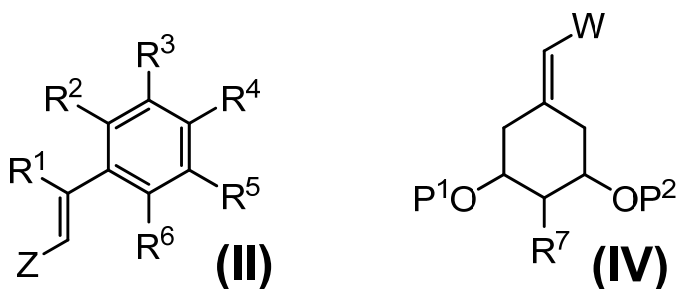
15 Síntesis de los compuestos de fórmula (I)

- En otro aspecto, la invención se dirige a un procedimiento para la preparación de los compuestos de fórmula (I) donde X^1 y X^2 son metileno, que comprende un acoplamiento de los compuestos (II) y (III) en presencia de un catalizador metálico, que se selecciona de entre el grupo típico de catalizadores para una reacción de acoplamiento, por ejemplo y sin sentido limitativo, $Pd(OAc)_2$, $PdCl_2$, $Pd(PPh_3)_4$, $Pd(dba)_2$,
 20 $Ni(PPh_3)_4$, $Pd_2(dba)_3$, $(Ph_3P)_2PdCl_2$, compuestos de Cu y compuestos de Hf.



- 25 donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , P^1 y P^2 tienen los mismos valores que los definidos anteriormente, Y es un halógeno o un grupo atractor de carga seleccionado del grupo que comprende alquilsulfonato, arilsulfonato, triflato y fosfato, y Z se selecciona de entre haluro de indio, di(C_1 - C_{12})alquilindio, di(C_6 - C_{10})arillitio, (C_1 - C_{12})alquil(C_6 - C_{10})arilindio, haluro de cinc, di(C_1 - C_{12})alquilboro y di(C_1 - C_{12})alcoxiboro.

- 30 La invención también se dirige a un procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula (I) que comprende un acoplamiento de los compuestos (II) y (IV) en presencia de un catalizador metálico, que se selecciona de entre el grupo típico de catalizadores para una reacción de acoplamiento, por ejemplo y sin sentido limitativo, $Pd(OAc)_2$, $PdCl_2$, $Pd(PPh_3)_4$, $Pd(dba)_2$, $Ni(PPh_3)_4$, $Pd_2(dba)_3$, $(Ph_3P)_2PdCl_2$, compuestos de Cu y compuestos de Hf.



- 40 donde Z se selecciona de entre cloro, bromo y yodo, W se selecciona de entre (C_1 - C_{12})alquilsulfonato, (C_6 - C_{10})arilsulfonato, halógeno, fosfato y $SiR^aR^bR^c$, y donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , P^1 , P^2 , R^a , R^b y R^c tienen los mismos valores que los definidos anteriormente.

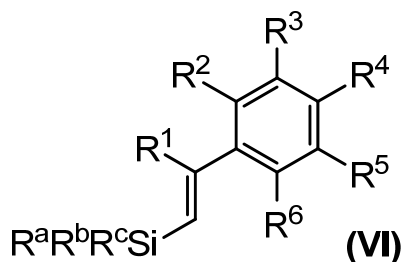
- 45 La elevada funcionalización de los compuestos de fórmula (I) que le confieren una elevada versatilidad, sólo es posible obtenerla a partir de compuestos de fórmula (II) y (III), o alternativamente (II) y (IV), con esa misma elevada funcionalidad.

Los compuestos de fórmula (II) modificados funcionalmente se pueden preparar a partir del compuesto (II) mediante la transformación del grupo funcional Z. Así, en una realización particular la invención se refiere a un procedimiento para la obtención de un compuesto de fórmula (II) modificado funcionalmente a partir de un compuesto de fórmula (II) mediante a) una reacción de metalación, y b) intercambio del metal por un grupo seleccionado de entre haluro de indio, diarilindio, alquilarilindio, haluro de cinc, dialquilboro y 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 e 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). Un experto en la materia también conoce otras posibilidades como por ejemplo, la sustitución del bromuro se puede llevar a cabo por metalación con un organolítico, posterior reacción con tricloruro de indio (*Org. Lett.* **2004** (6) 4555-4558). En otro ejemplo, la sustitución del bromuro se puede llevar a cabo por metalación con un organolítico, posterior reacción con dicloruro de cinc (*Synlett* **2003** 861-863). En otro ejemplo, la sustitución del yoduro se puede llevar a cabo por metalación directa con cinc, posterior reacción con el complejo cianuro de cobre(I)-cloruro de litio (*Angew. Chem. Int. Ed.* **2006** (45) 6040-6044).

En la reacción de intercambio del metal pueden emplearse trihaluro de indio, haluro de dialquilindio, haluro de diarilindio, haluro de alquilarilindio, dihaluro de cinc, haluro de dialquilboro o trialcoxiboro.

En una realización particular, la invención se refiere a un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (II) como se ha descrito anteriormente, que comprende la reacción de un compuesto de fórmula (VI) con un agente halogenante,

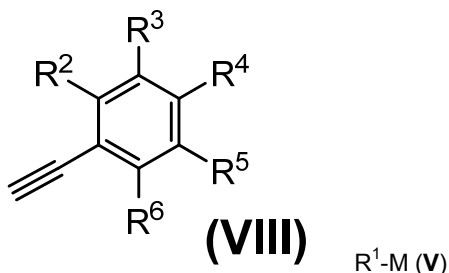


donde R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R^a, R^b y R^c tienen los mismos valores que los definidos anteriormente.

En una realización particular, el agente halogenante es un agente yodante, clorante o bromante. En una realización particular, el agente halogenante se selecciona de entre yodo, *N*-yodosuccinimida, *N*-yodosacarina, 1,3-diiodo-5,5-dimetilhidantoina, tetrafluoro-borato de bis(piridina)yodonio, bromo, *N*-bromosuccinimida, cloro, *N*-clorosuccinimida.

En una realización particular, la invención se refiere a un procedimiento para la preparación de los compuestos de fórmula (VI), como se han descrito anteriormente, que comprende:

a) la reacción de un compuesto de fórmula (VIII) con un compuesto de fórmula (V) en presencia de un catalizador



45

donde R¹ se selecciona de entre (C₁-C₁₂)alquilo y (C₁-C₁₂)hidroxialquilo,

M se selecciona de entre Li, Mg-Hal, Zn-Hal, Sn(R^aR^bR^c) y Si(R^aR^bR^c),

5 Hal es cloro, bromo o yodo y

R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R^a, R^b y R^c tienen los mismos valores que los definidos anteriormente, y

10 b) reacción del intermedio obtenido en la etapa a) con un agente sililante.

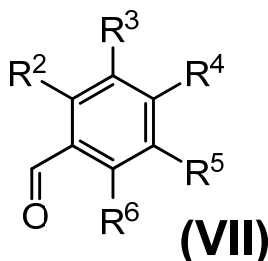
Según una realización preferida, el catalizador que se emplea se selecciona entre el grupo típico de catalizadores para una reacción de acoplamiento, por ejemplo y sin sentido limitativo, Pd(OAc)₂, PdCl₂, Pd(PPh₃)₄, Pd(dba)₂, Ni(PPh₃)₄, Pd₂(dba)₃, (Ph₃P)₂PdCl₂, Cu, Hf, Al. La selección de este catalizador dependerá del resto de condiciones de la reacción como se describe a continuación. Preferiblemente, cuando M es Li, Zn-Hal o Sn(R^aR^bR^c) la reacción es catalizada por catalizadores de Pd; cuando M es Mg-Hal la reacción es catalizada por catalizadores de Cu; cuando M es Si(R^aR^bR^c) la reacción es catalizada por catalizadores de Hf o Al.

20 Alternativamente, en una realización particular la invención se refiere a un procedimiento para la preparación de los compuestos de fórmula (VI), como se han descrito anteriormente, que comprende la reacción de un compuesto de fórmula (VIII) con cianuro de trimetilsililo catalizada por Pd o con hidruros de trialkilsilano, y atrapado posterior del organometálico resultante mediante el tratamiento con un agente sililante.

25 En una realización particular, el agente sililante se selecciona de entre cloruro de trimetilsilicio, cloruro de trietilsilicio y cloruro de tri-*iso*-propilsilicio.

30 Cuando en un compuesto de fórmula (I), R¹ es hidrógeno, necesariamente R¹ en un compuesto de fórmula (II), es hidrógeno.

Así, en una realización particular la invención se dirige a un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (II) donde R¹ es hidrógeno, que comprende la homologación del grupo aldehído de un compuesto de fórmula (VII) por yodo



35

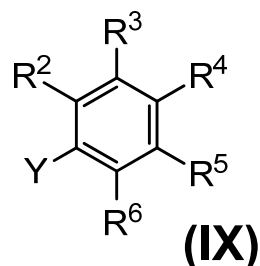
donde R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶ tienen los mismos valores que los definidos anteriormente.

40 La condiciones para llevar a cabo dicha homologación del aldehído por yodo son conocidas por el experto en la materia, y así puede llevarse a cabo, por ejemplo, mediante el tratamiento de (VII) con yodoformo en presencia de cloruro de cromo(II), con tetrayodometano en presencia de trifenilfosfina, con yodometiltriphenilfosfonio en presencia de una base como por ejemplo *n*-butil litio, *t*-butil litio, *n*-hexil litio, hexametildisilazano de litio, hexametildisilazano de sodio, *t*-butóxido de sodio o *t*-butóxido de potasio (*Chem. Rev.* **1999** (99) 991-1045).

45

Los compuestos de fórmula (VIII) son conocidos por un experto en el estado de la técnica ya que un elevado número son comerciales. En todo caso, los procedimientos para la preparación de compuestos de fórmula (VIII) son conocidos por el experto en la materia ya que han sido descritos en bibliografía, como por ejemplo, el procedimiento llevado a cabo a partir de compuestos de fórmula (VII) mediante una reacción de Corey-Fuchs (*Synthesis* **2013**, *45*, 1513-1518), la reacción de Ohira-Bestmann (*Synlett* **1996**, 521-522), o a partir de compuestos aromáticos de estructura (IX) mediante una reacción de Sonogashira por acoplamiento con un alquino catalizada por Pd (*J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7471-7474),

50



5 donde Y es un halógeno (F, Cl, Br, I) o un buen grupo saliente (triflato, mesilato, tosilato, fosfato). De este modo el experto en la materia dispone de herramientas para preparar el compuesto de fórmula (VIII) que sea de su interés o bien adquirirlo a los proveedores habituales.

Actividad biológica

10 La administración de los compuestos de fórmula (I) de la presente invención, inducen una significativa inhibición de la proliferación en líneas celulares no tumorales de queratinocitos, así como en líneas celulares tumorales de mama, ovario y próstata. La inhibición de la proliferación celular es semejante a la obtenida por 1,25D a dosis equivalentes. Por ensayos de *binding* (unión a receptor de vitamina D), se demuestra que los compuestos de fórmula (I) de la presente invención presentan una unión específica a VDR, y por medio de ensayos de transactivación que inducen la expresión de genes diana de 1,25D, como el gen de la 24-hidroxilasa. Los compuestos de fórmula (I) de la presente invención, a 15 concentraciones similares a 1,25D, regulan la expresión de genes diana de 1,25D, como p21, p27, p53 o E-cadherina. Nuestros datos demuestran que, *in vivo*, la administración intraperitoneal de los compuestos de fórmula (I) de la presente invención no inducen hipercalcemia a dosis de 0.3 µg/kg peso, al contrario de lo que ocurre con la administración de 1,25D a las mismas dosis. En particular, los análogos PG-136 y 20 PG-403 inyectados intraperitonealmente en ratones cada dos días durante 21 días a dosis de 5 µg/kg de peso, no elevan significativamente la calcemia, en relación a los animales controles (tratados con placebo).

25 Así, un aspecto de la invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I) para la preparación de un medicamento. En otro aspecto la invención se dirige a un compuesto de fórmula (I) como se ha definido anteriormente para su uso como medicamento.

30 Dicho medicamento puede estar indicado para el tratamiento de enfermedades o condiciones relacionadas con la deficiencia de vitamina D como raquitismo, osteoporosis, osteodistrofia, osteomalacia, o fracturas. Así, otro aspecto de la presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I) para la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades o condiciones relacionadas con la deficiencia de vitamina D. Dicho aspecto también se puede formular como compuesto de fórmula (I) para uso en el tratamiento de enfermedades o condiciones relacionadas con la deficiencia de vitamina D. La presente invención también se refiere a un método de tratamiento de enfermedades o condiciones 35 relacionadas con la deficiencia de vitamina D que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (I) junto con uno o más excipientes o portadores farmacéuticamente aceptables en un sujeto que lo necesite, en particular un ser humano.

40 En una realización particular, las enfermedades y condiciones relacionadas con la deficiencia de vitamina D se seleccionan del grupo que consiste en raquitismo, osteoporosis, osteodistrofia, osteomalacia, y fracturas.

45 Dicho medicamento también puede estar indicado para el tratamiento de patologías en las que la vitamina D pueda tener una especial indicación, como por ejemplo, psoriasis, diabetes, osteoporosis, enfermedades autoinmunes, degenerativas, endocrinológicas, cardiovasculares, infecciosas, o tumorales. Así, otro aspecto de la invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I) para la preparación de un medicamento para el tratamiento de psoriasis, diabetes, enfermedades autoinmunes, degenerativas, endocrinológicas, cardiovasculares, metabólicas, infecciosas, o tumorales. Dicho aspecto también se puede formular como compuesto de fórmula (I) para uso en el tratamiento de psoriasis, diabetes, 50 enfermedades autoinmunes, degenerativas, endocrinológicas, cardiovasculares, metabólicas, infecciosas, o tumorales. La presente invención también se refiere a un método de tratamiento de psoriasis, diabetes, enfermedades autoinmunes, degenerativas, endocrinológicas, cardiovasculares, metabólicas, infecciosas, o tumorales, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de

fórmula (I) junto con uno o más excipientes o portadores farmacéuticamente aceptables en un sujeto que lo necesite, en particular un ser humano.

5 Otro aspecto de la invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I) para la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad neoplásica. Dicho aspecto también se puede formular como compuesto de fórmula (I) para uso en el tratamiento de una enfermedad neoplásica. La presente invención también se refiere a un método de tratamiento una enfermedad neoplásica que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (I) junto con uno o más excipientes o portadores farmacéuticamente aceptables en un sujeto que lo necesite, en particular un ser humano.

10 En una realización particular, las enfermedades neoplásicas se seleccionan de entre el grupo de cáncer de mama, ovario, próstata, pulmón, leucemia, tumores sólidos y tumores hematológicos.

15 En otro aspecto, la invención se refiere a una combinación de al menos un compuesto de fórmula (I) y al menos un compuesto antineoplásico. En una realización particular, el compuesto antineoplásico se selecciona de entre el grupo que consiste en agentes alquilantes, antimetabolitos, antibióticos antineoplásicos, inhibidores de la topoisomerasa, inhibidores de la mitosis, agentes hormonales, reguladores del sistema inmunitario y terapias dirigidas.

20 En una realización particular, el agente alquilante se selecciona de entre mostazas nitrogenadas, nitrosoureas, alquilsulfonatoestriazinas, etileniminas y medicamentos con platino; el antimetabolito se selecciona de entre 5-fluorouracilo, 6-mercaptopurina, capecitabina, cladribina, clofarabina, citarabina, floxiridina, fludarabina, gemcitabina, hidroxiurea, metotrexato, pemetrexed, pentostatin y tioguanina; el antibiótico antineoplásico se selecciona entre antraciclinas y no antracinas; el inhibidor de la topoisomerasa se selecciona de entre inhibidores de la topoisomerasa I e inhibidores de la topoisomerasa II; el inhibidor de la mitosis se selecciona de entre taxenos, epotilones, alcaloides de la vinca y estramustina; el agente hormonal se selecciona de entre antiestrogénicos, inhibidores de la aromatasa, progestinas, antiandrógenos, agonistas de la hormona liberadora de la hormona gonadotropina (GNRH) y análogos de la hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH); el regulador del sistema inmunitario se selecciona de entre terapia con anticuerpos monoclonales (inmunoterapias pasivas) inmunoterapias y adyuvantes no específicos, medicamentos inmunomodulantes y vacunas contra el cáncer; y la terapia dirigida se selecciona de entre imatinib (Gleevec®), gefitinib (Iressa®), sunitinib (Sutent®), bortezomib (Velcade®) y trastuzumab (Herceptin®).

35 En una realización más particular, las mostazas nitrogenadas se seleccionan de entre mecloretamina, clorambucil, ciclofosfamida, ifosfamida y melfalán; las nitrosoureas se seleccionan de entre estreptozocina, carmustina y lomustina; los alquilsulfonatos consisten en busulfan; las triazinas se seleccionan de entre dacarbazina y temozolomida; las etileniminas se seleccionan de entre tiotepa y altretamina; los medicamentos con platino se seleccionan de entre cisplatino, carboplatino y oxaliplatino; las antraciclinas se seleccionan de entre daunorubicina, doxorubicina, epirubicina e idarubicina; las no antracinas se seleccionan de entre actinomicina D, bleomicina y mitomicina-C; los inhibidores de la topoisomerasa I se seleccionan de entre topotecan e irinotecán; los inhibidores de la topoisomerasa II se seleccionan de entre etopósido, tenipósido y omitoxantrona; los taxenos se seleccionan de entre paclitaxel y docetaxel; los epotilones consisten en ixabepilone; los alcaloides de la vinca se seleccionan de entre vinblastina, vincristina y vinorelbina; los antiestrogénicos se seleccionan de entre fulvestrant, tamoxifeno y toremifeno; los inhibidores de la aromatasa se seleccionan de entre anastrozol, exemestano y letrozol; las progestinas consisten en acetato de megestrol; los antiandrógenos se seleccionan de entre bicalutamida, flutamida y nilutamida; los análogos de la hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH) se seleccionan de entre leuprolida y goserelin; la terapia con anticuerpos monoclonales (inmunoterapias pasivas) se selecciona de entre rituximab y alemtuzumab; las inmunoterapias y adyuvantes no específicos se seleccionan de entre BCG, interleucina-2 e interferón-alfa; los medicamentos inmunomodulantes se seleccionan de entre talidomida y lenalidomida; y las vacunas contra el cáncer consisten en sipuleucel-T (Provenge®).

55 Otro aspecto de la invención se refiere al uso de la combinación de al menos un compuesto de fórmula (I) y al menos un compuesto antineoplásico según se ha descrito anteriormente, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad neoplásica. Dicho aspecto también se puede formular como la combinación de al menos un compuesto de fórmula (I) y al menos un compuesto antineoplásico según se ha descrito anteriormente, para su uso en el tratamiento de una enfermedad neoplásica. La presente invención también se refiere a un método de tratamiento una enfermedad neoplásica que comprende administrar a un paciente en necesidad de dicho tratamiento, en particular un ser humano, una cantidad terapéuticamente efectiva de la combinación de al menos un compuesto de

fórmula (I) y al menos un compuesto antineoplásico según se ha descrito anteriormente, junto con uno o más excipientes o portadores farmacéuticamente aceptables.

5 La terapia en combinación se puede llevar a cabo mediante la administración simultánea, separada o secuencial de al menos una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (I) y de al menos un compuesto antineoplásico. La administración simultánea se refiere a que al menos un compuesto de fórmula (I) y al menos un compuesto antineoplásico se administran por la misma ruta y al mismo tiempo o sustancialmente al mismo tiempo. La administración separada se refiere a que al menos un compuesto de fórmula (I) y al menos un compuesto antineoplásico se administran por diferentes rutas.

10 La administración secuencial se refiere a que al menos un compuesto de fórmula (I) y al menos un compuesto antineoplásico se administran a diferentes tiempos por una ruta igual o diferente.

15 En otro aspecto la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (I) como se ha descrito anteriormente junto con uno o más excipientes o portadores farmacéuticamente aceptables.

20 La composición farmacéutica de la invención puede obtenerse mediante la mezcla de un compuesto de fórmula (I) 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.

25 Dado que los compuestos de fórmula (I) no causan hipercalcemia, es posible administrar la composición farmacéutica por diferentes vías de administración, como por ejemplo por vía oral, bucal, sublingual, tópica, ocular, nasal, pulmonar, ótica, o vaginal, intrauterina, rectal, entérica o parenteral o cualquier composición en la forma de gel, pomada, crema o bálsamo para su administración por vía tópica, ocular, nasal, vaginal o rectal. De forma preferida, la invención se refiere a la administración oral. La composición farmacéutica puede administrarse en una única administración, en aplicaciones múltiples o mediante liberación controlada.

30 La expresión "cantidad terapéuticamente efectiva" tal como se utiliza en este documento, se refiere a la cantidad de un compuesto que, cuando se administra, es suficiente para prevenir el desarrollo de, o aliviar, en cierta medida, uno o más de los síntomas de la enfermedad o condición contemplada. La dosis particular de compuesto administrado de acuerdo con esta invención, por supuesto, se determinará por las circunstancias particulares que rodean el caso, incluyendo el compuesto administrado, la vía de administración, la condición particular que se trata, y consideraciones similares.

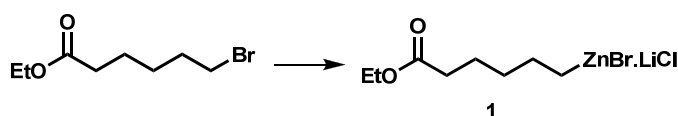
35 En una realización particular, el compuesto de fórmula (I) en la composición farmacéutica está comprendido en cantidades de entre 0.0001 y 10 mg/Kg al día, preferiblemente de entre 0.001 y 1 mg/Kg al día, más preferiblemente de entre 0.005 y 0.1 mg/Kg al día.

40 La expresión "excipientes o portadores farmacéuticamente aceptables" se refiere a que cada componente debe ser compatible con los otros componentes de la composición farmacéutica y también debe ser adecuado para su uso en contacto con el tejido u órgano de seres humanos y animales sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica, inmunogenicidad u otros problemas o complicaciones acordes con una relación beneficio/riesgo razonable.

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

50 A lo largo de la descripción y las reivindicaciones la palabra "comprende" y sus variantes no pretenden excluir otras características técnicas, aditivos, componentes o pasos. Además, la palabra "comprende" incluye el caso "consiste en". Para los expertos en la materia, otros objetos, ventajas y características de la invención se desprenderán en parte de la descripción y en parte de la práctica de la invención. Los siguientes ejemplos y dibujos se proporcionan a modo de ilustración, y no se pretende que sean limitativos de la presente invención. Además, la presente invención cubre todas las posibles combinaciones de realizaciones particulares y preferidas aquí indicadas.

55 **Preparación del organocincato (1)**

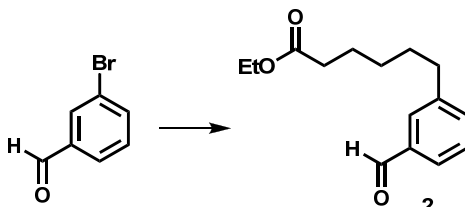


60 LiCl anhidro (1.14g, 26.89 mmol) se secó en un tubo de reacción a 160 °C durante 20 min con alto vacío. Zn en polvo (1.75 g, 26.89 mmol) se añadió bajo argón y la mezcla se secó de nuevo a 160 °C con alto

vacío. El tubo de reacción se evacuó y se rellenó con argón tres veces. THF (15 mL) se añadió y el Zn se activó con 1,2-dibromoetano (0.06 mL, 0.67 mmol) y TMSCl (0.017 mL, 0.13 mmol). 6-Bromohexanoato de etilo (3 g, 13.45 mmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a 55 °C durante toda la noche. La disolución de **1** se separó cuidadosamente del cinc sobrante usando una jeringa seca.

5

Preparación del éster (**2**)

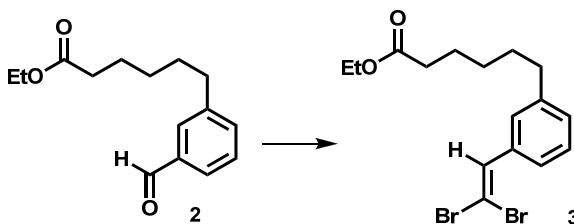


3-Bromobenzaldehyde (1.5 g, 8.1 mmol) se disolvió en THF (5 mL). Pd₂(dba)₃ (0.074 g, 0.08 mmol) y *t*-Bu₃P (0.162 mL, 0.162 mmol, 1M) se añadieron. La disolución del organocincato **1** en THF (~1.5 equivalentes) se añadió a la reacción. La mezcla se agitó durante 30 min a ta (temperatura ambiente) y entonces se detuvo con NH₄Cl (sat. ac.: disolución acuosa saturada). La mezcla se extrajo con Et₂O. La fase orgánica combinada se secó, concentró y purificó por cromatografía rápida, obteniéndose el éster **2** (1.95 g, 7.858 mmol, 97%). ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 9.96 (s, 1H), 7.60-7.72 (m, 2H), 7.37-7.46 (m, 2H), 4.08 (q, *J*=7.1 Hz, 2H), 2.66 (t, *J*=7.5 Hz, 2H), 2.26 (t, *J*=7.4 Hz, 2H), 1.56-1.71 (m, 4H), 1.26-1.42 (m, 2H), 1.21 (t, *J*=7.1 Hz, 3H); HRMS (EI+): [M]⁺ calculado para C₁₅H₂₀O₃ 248.1412, encontrado 248.1413.

10

15

Preparación del dibromuro vecinal (**3**)



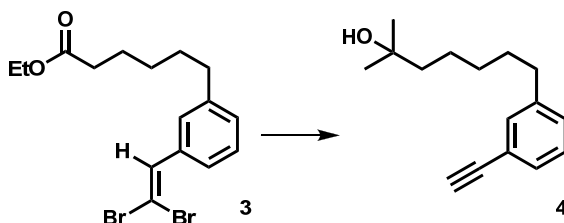
20

25

Ph₃P (3.96 g, 15.1 mmol) y Zn (0.987 g, 15.1 mmol) se agitaron en CH₂Cl₂ (40 mL) a ta. Después de agitar 15 min, la mezcla se enfrió a 0 °C. CBr₄ (5 g, 15.1 mmol) y se añadió. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h y a ta durante 1.5 h. La disolución del éster **2** (1.5 g, 6.04 mmol) en CH₂Cl₂ (10 mL) se añadió a la reacción via cánula. Después de agitar durante 1 h a ta, la reacción se filtró a través de celita y los sólidos se lavaron con Et₂O. La fase orgánica se concentró y el residuo se purificó por cromatografía rápida proporcionando el dibromuro **3** (2.24 g, 5.54 mmol, 92%). ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 7.3 (s, 1H), 7.2-6.9 (m, 4H), 3.97 (q, *J*=7.1 Hz, 2H), 2.47 (t, *J*=7.6 Hz, 2H), 2.14 (t, *J*=7.5 Hz, 2H), 1.4-1.58 (m, 4H), 1.16-1.28 (m, 2H), 1.09 (t, *J*=7.1 Hz, 3H); HRMS (EI+): [M]⁺ calculado para C₁₆H₂₀Br₂O₂ 401.9830, encontrado 401.9841.

30

Preparación del alquino (**4**)

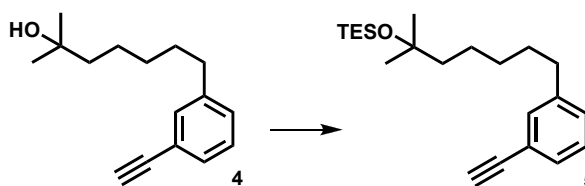


35

40

Una disolución de MeLi en Et₂O (19.8 mL, 29.7 mmol, 1.5 M) se añadió a una disolución del dibromuro **3** (2 g, 4.95 mmol) en THF (30 mL) a -78 °C. La mezcla de reacción se dejó alcanzar ta y se detuvo con NH₄Cl (ac. sat.). La mezcla se extrajo con Et₂O. La fase orgánica se secó, concentró y se purificó por cromatografía rápida proporcionando el alquino **4** (0.89 g, 3.86 mmol, 78%). ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 6.91-7.16 (m, 4H), 2.85 (s, 1H), 2.38 (t, *J*=7.5 Hz, 2H), 1.35-1.49 (m, 2H), 1.07-1.29 (m, 6H), 0.99 (s, 6H); HRMS (EI+): [M+H]⁺ calculado para C₁₆H₂₃O 231.1749, encontrado 231.1754.

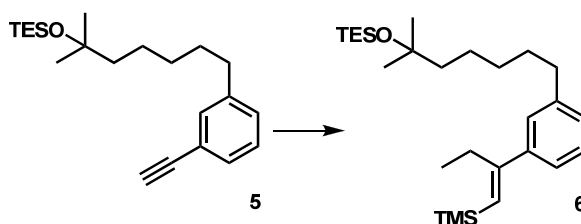
Preparación del silileter (**5**)



5 TESOTf (2.34 mL, 10.33 mmol) y Et₃N (2.86 mL, 20.66 mmol) se añadieron a una disolución del alquino **4** (1.58 g, 6.89 mmol) en CH₂Cl₂ (30 mL) a -78 °C. Tras agitar durante 3 h a -78 °C, la reacción se detuvo con NH₄Cl (sat. ac.). La mezcla se extrajo con Et₂O. La fase orgánica se secó, concentró y se purificó por cromatografía rápida proporcionando el silileter **5** (2.25 g, 6.53 mmol, 95%). ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 6.98-7.2 (m, 4H), 2.9 (s, 1H), 2.44 (t, J=7.5 Hz, 2H), 1.39-1.55 (m, 2H), 0.99-1.08 (m, 6H), 1.04 (s, 6H), 0.81 (t, J=7.9 Hz, 9H), 0.42 (q, J=7.5 Hz, 6H); HRMS (CI⁺): [M+H]⁺ calculado para C₂₂H₃₇OSi 345.2614, encontrado 345.2618.

10

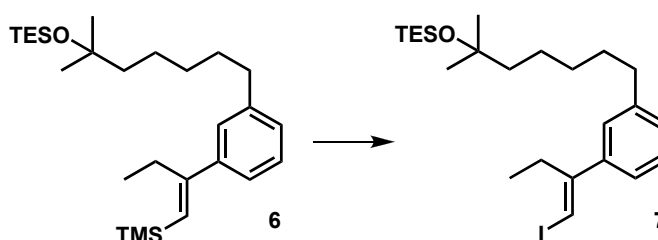
Preparación del (E)-vinilsilano (6)



15 LiCl anhidro (0.177 g, 4.18 mmol) y CuI (0.206 g, 2.081 mmol) se secaron en un tubo de reacción a 120 °C durante 3 h a vacío. Se añadió THF (3 mL) y se agitó durante 30 min a ta. La mezcla se enfrió a -60 °C. Después de 5 min, una disolución de EtMgBr in THF (1.4 mL, 4.18 mmol, 3M) se añadió gota a gota. La mezcla se agitó a -60 °C durante 1h. Una disolución del alquino **5** (0.3 g, 0.87 mmol) y HMPA (0.7 mL) en THF (5 mL) se añadió via cánula a la mezcla de reacción a -60 °C. Tras 15 min, se añadió una mezcla de HMPA (0.3 mL) y TMSCl (0.53 mL, 4.18 mmol, recién destilada). La mezcla se dejó alcanzar ta durante 20 7 h y entonces se vertió sobre NH₄Cl (ac. sat.). La disolución se extrajo con Et₂O. La fase orgánica se secó, concentró y se purificó por cromatografía rápida proporcionando el vinilsilano **6** (0.309 g, 0.691 mmol, 79%). ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 6.9-7.2 (m, 4H), 5.66 (s, 1H), 2.44-2.67 (m, 4H), 1.16-1.69 (m, 8H), 1.12 (s, 6H), 0.79-0.98 (m, 12H), 0.5 (q, J=7.8 Hz, 6H), 0.13 (bs, 9H); HRMS (EI⁺): [M]⁺ calculado para C₂₇H₅₀OSi₂ 446.3400, encontrado 446.3405.

25

Preparación del (E)-yoduro vinílico (7)

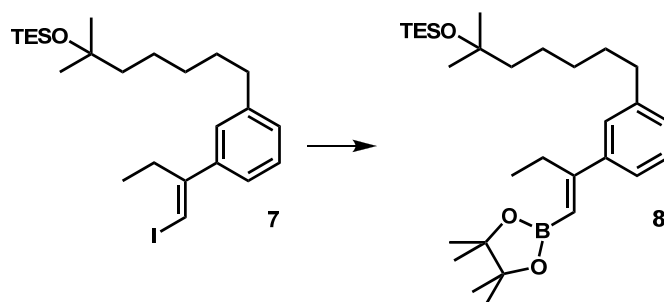


30

Una disolución de vinilsilano **6** (0.3 g, 0.671 mmol) en CH₂Cl₂ (20 mL) se enfrió a -45 °C. N-yodosuccinimida (0.151 g, 0.671 mmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó durante 3 h a -45 °C. La reacción se detuvo con Na₂S₂O₃ (sat. ac.) a -45 °C y entonces dejó que alcanzara ta. La mezcla se extrajo con CH₂Cl₂. La fase orgánica combinada se secó, concentró y purificó por cromatografía rápida proporcionando el yoduro vinílico **7** (0.331 g, 0.661 mmol, 99%). ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 6.91-7.13 (m, 4H), 6.19 (s, 1H), 2.38-2.61 (m, 4H), 1.09-1.56 (m, 8H), 1.02 (bs, 6H), 0.73-0.89 (m, 12H), 0.41 (q, J=7.8 Hz, 6H); HRMS (EI⁺): [M]⁺ calculado para C₂₄H₄₁OSi 500.1971, encontrado 500.1974.

35

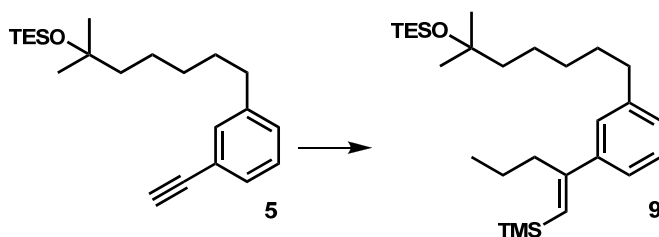
Preparación del (E)-1-alqueniilboronato (8)



- 5 Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (0.0155 g, 0.019 mmol), KOAc (0.188 g, 1.92 mmol, secado a vacío a 120 °C durante 2h) y bis(pinacolato)diborano (0.195 g, 0.77 mmol) se añadieron sucesivamente a una disolución del yoduro vinílico **7** (0.32 g, 0.64 mmol) en DMSO (3 mL). Después de agitar 1 h a 80 °C, la mezcla de reacción se enfrió a ta y se añadió agua. La mezcla se extrajo con Et₂O. La fase organica combinada se secó, se concentró y se purificó por cromatografía rápida proporcionando el éster vinilborónico **8** (0.227 g, 0.453 mmol, 71%). ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 6.97-7.25 (m, 4H), 5.54 (s, 1H), 2.82 (t, J=7.5 Hz, 2H), 2.52 (t, J=7.5 Hz, 2H), 1.23 (bs, 12H), 1.1 (bs, 6H), 0.79-1 (m, 12H), 0.48 (q, J=7.6 Hz, 6H); HRMS (EI+): [M]⁺ calculado para C₃₀H₅₃BO₃Si 500.3857, encontrado 500.3853.

10

Preparación del (*E*)-vinilsilano (**9**)



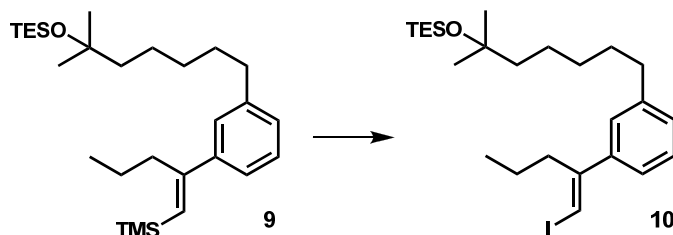
15

- 15 Siguiendo el procedimiento de preparación del (*E*)-vinilsilano (**6**), utilizando LiCl anhidro (0.177 g, 4.18 mmol), CuI (0.207 g, 2.09 mmol), THF (5 mL), cloruro de propilmagnesio en THF (2.09 mL, 4.18 mmol, 2M), alquino **5** (0.3 g, 0.87 mmol), HMPA (0.7 mL), THF (5 mL), HMPA (0.3 mL) y TMSCl (0.53 mL, 4.18 mmol); proporcionó el vinilsilano **9** (0.280 g, 0.607 mmol, 70%). ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 7.05-7.31 (m, 4H), 5.78 (s, 1H), 2.57-2.72 (m, 4H), 1.6-1.77 (m, 2H), 1.29-1.53 (m, 8H), 1.23 (bs, 6H), 0.88-1.06 (m, 12H), 0.61 (q, J₁=7.9 Hz, J₂=8 Hz, 6H), 0.24 (s, 3H); HRMS (EI+): [M]⁺ calculado para C₂₈H₅₂OSi₂ 460.3556, encontrado 460.3552.

20

Preparación del (*E*)-yoduro vinílico (**10**)

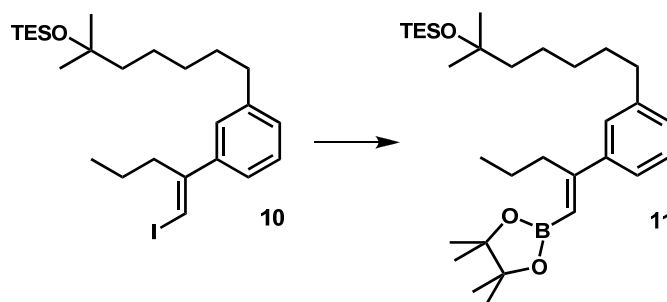
25



30

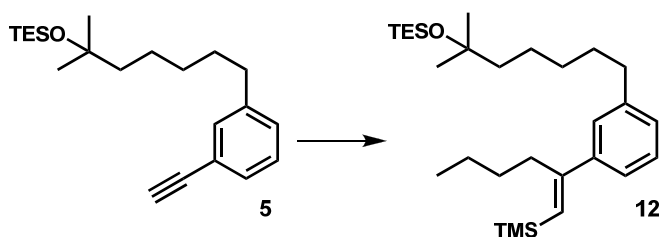
- 30 Siguiendo el procedimiento de preparación del (*E*)-vinilyoduro (**7**), utilizando vinilsilano **9** (0.28 g, 0.61 mmol), CH₂Cl₂ (15 mL), *N*-yodosuccinimida (0.137 g, 0.61 mmol); proporcionó el yoduro vinílico **10** (0.3 g, 0.583 mmol, 96%). ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 7.07-7.25 (m, 4H), 6.38 (s, 1H), 2.56-2.73 (m, 4H), 1.56-1.71 (m, 2H), 1.19 (bs, 6H), 0.89-1.01 (m, 12H), 0.57 (q, J=7.5 Hz, 6H); HRMS (EI+): [M]⁺ calculado para C₂₅H₄₃OSi 514.2127, encontrado 514.2125.

Preparación del (*E*)-1-alquenilboronato (**11**)



5 Siguiendo el procedimiento de preparación del (*E*)-1-alkenilboronato (**8**), utilizando Pd(dppf)Cl₂.CH₂Cl₂ (0.0095 g, 0.0116 mmol), KOAc (0.115 g, 1.17 mmol), bis(pinacolato)diborano (0.119 g, 0.47 mmol) yoduro vinílico **10** (0.2 g, 0.39 mmol), DMSO (3 mL); proporcionó el éster vinilborónico **11** (0.172 g, 0.334 mmol, 86%). ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 6.96-7.23 (m, 4H), 5.57 (s, 1H), 2.8 (t, *J*=7.4 Hz, 2H), 2.51 (t, *J*=7.4 Hz, 2H), 1.45-1.6 (m, 2H), 1.22 (bs, 12H), 1.1 (bs, 6H), 0.79-0.92 (m, 12H), 0.48 (q, *J*=7.6 Hz, 6H); HRMS (EI+): [M]⁺ calculado para C₃₁H₅₅BO₃Si 514.4013, encontrado 514.4014.

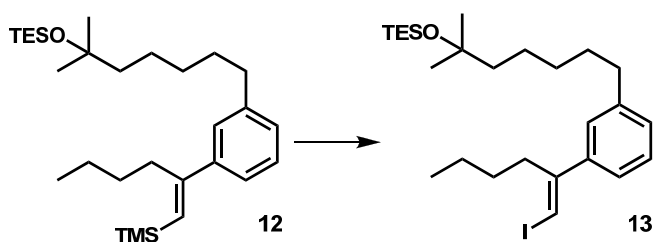
10 Preparación del (*E*)-Vinilsilano (**12**)



15 Siguiendo el procedimiento de preparación del (*E*)-vinilsilano (**6**), utilizando LiCl anhidro (0.177 g, 4.18 mmol), CuI (0.207 g, 2.09 mmol), THF (3 mL), cloruro de butilmagnesio en THF (2.09 mL, 4.18 mmol, 2M), alquino **5** (0.3 g, 0.87 mmol), HMPA (0.6 mL), THF (5 mL), HMPA (0.3 mL) y TMSCl (0.53 mL, 4.18 mmol); proporcionó el vinilsilano **12** (0.273 g, 0.575 mmol, 66%). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.18-7.25 (m, 3H), 7.08 (d, *J*=6.8, 1H), 5.73 (s, 1H), 2.59-2.66 (m, 4H), 1.62-1.7 (m, 2H), 1.30-1.46 (m, 10H), 1.21 (s, 6H), 0.97 (t, *J*=7.9, 9H), 0.89 (t, *J*=6.9 Hz, 3H), 0.59 (q, *J*=7.9 Hz, 6H), 0.21 (s, 9H); HRMS (EI+): [M]⁺ calculado para C₂₉H₅₄OSi₂ 474.3713, encontrado 474.3715.

20

Preparación del (*E*)-yoduro vinílico (**13**)

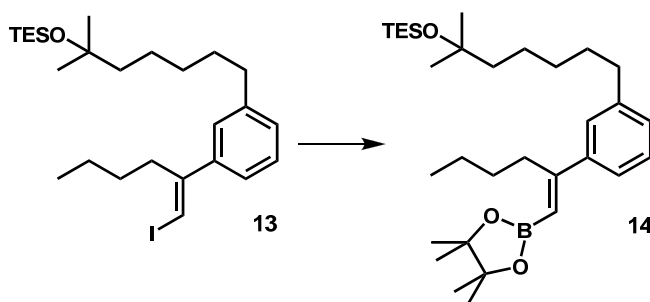


25

Siguiendo el procedimiento de preparación del (*E*)-vinilyoduro (**7**), utilizando vinilsilano **12** (0.176 g, 0.37 mmol), CH₂Cl₂ (10 mL), *N*-yodosuccinimida (0.084 g, 0.37 mmol); proporcionó el yoduro vinílico **13** (0.195 g, 0.37 mmol, >99%). ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 6.9-7.1 (m, 4H), 6.2 (s, 1H), 2.4-2.58 (m, 4H), 1.38-1.4 (m, 2H), 1.13-1.3 (m, 10H), 1.02 (s, 6H), 0.79 (m, 12H), 0.41 (q, *J*=7.6 Hz, 6H); HRMS (EI+): [M]⁺ calculado para C₂₆H₄₅OSi 528.2284, encontrado 528.2293.

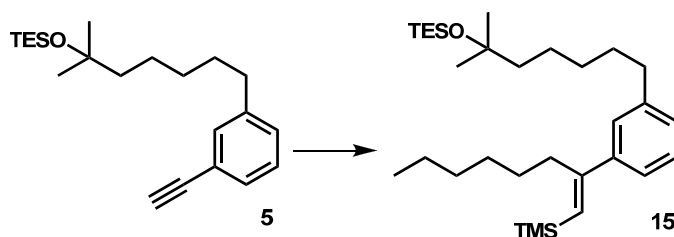
30

Preparación del (*E*)-1-alkenilboronato (**14**)



5 Siguiendo el procedimiento de preparación del (*E*)-1-alkenilboronato (**8**), utilizando Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (0.005 g, 0.0061 mmol), KOAc (0.057 g, 0.58 mmol), bis(pinacolato)diborano (0.053 g, 0.21 mmol) yoduro vinílico **13** (0.1 g, 0.19 mmol), DMSO (3 mL); proporcionó el éster vinilborónico **14** (0.086 g, 0.163 mmol, 86%). ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 7.03-7.14 (m, 3H), 6.93 (t, *J*=6.4 Hz, 1H), 5.47 (s, 1H), 2.73 (t, *J*=7.2 Hz, 2H), 2.43 (t, *J*=7.5 Hz, 2H), 1.35-1.57 (m, 3H), 1.14 (s, 12H), 1.02 (s, 6H), 0.67-0.84 (m, 12H), 0.40 (q, *J*=7.3 Hz, 6H) HRMS (EI⁺): [M]⁺ calculado para C₃₂H₅₇BO₃Si 528.4170, encontrado 528.4169.

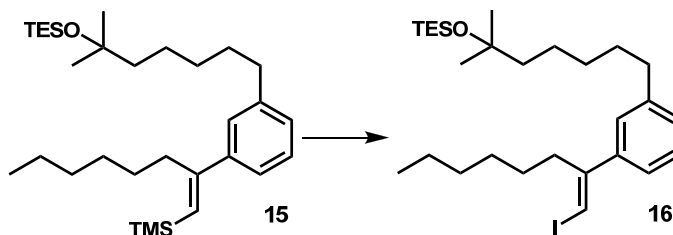
10 Preparación del (*E*)-vinilsilano (**15**)



15 Siguiendo el procedimiento de preparación del (*E*)-vinilsilano (**6**), utilizando LiCl anhidro (0.236 g, 5.57 mmol), CuI (0.276 g, 2.786 mmol), THF (3 mL), bromuro de hexilmagnesio en THF (2.8 mL, 5.572 mmol, 2M), alquino **5** (0.4 g, 1.16 mmol), HMPA (0.9 mL), THF (5 mL), HMPA (0.3 mL) y TMSCl (0.7 mL, 5.57 mmol); proporcionó el vinilsilano **15** (0.375 g, 0.746 mmol, 64%). ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 6.8-7.13 (m, 4H), 5.57 (s, 1H), 2.38-2.54 (m, 4H), 1.04 (s, 6H), 0.66-0.87 (m, 12H), 0.42 (q, *J*=7.5 Hz, 6H), 0.04 (s, 9H); HRMS (CI⁺): [M+H]⁺ calculado para C₃₁H₅₉OSi₂ 503.4104, encontrado 503.4107.

20

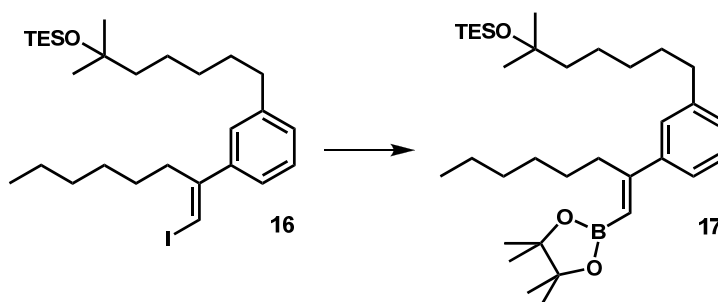
Preparación del (*E*)-yoduro vinílico (**16**)



25 Siguiendo el procedimiento de preparación del (*E*)-vinilyoduro (**7**), utilizando vinilsilano **15** (0.28 g, 0.557 mmol), CH₂Cl₂ (15 mL), *N*-yodosuccinimida (0.125 g, 0.557 mmol); proporcionó el yoduro vinílico **16** (0.26 g, 0.467 mmol, 84%). ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 6.9-7.12 (m, 4H), 6.2 (s, 1H), 2.36-2.58 (m, 4H), 1.35-1.58 (m, 2H), 1.02 (s, 6H), 0.66-0.84 (m, 12H), 0.4 (q, *J*=7.5 Hz, 6H); HRMS (EI⁺): [M]⁺ calculado para C₂₈H₄₉OSi 556.2597, encontrado 556.2608.

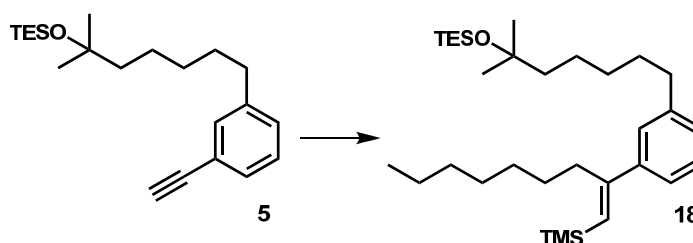
30

Preparación del (*E*)-1-alkenilboronato (**17**)



5 Siguiendo el procedimiento de preparación del (*E*)-1-alquenilboronato (**8**), utilizando Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (0.0114 g, 0.014 mmol), KOAc (0.138 g, 1.4 mmol), bis(pinacolato)diborano (0.142 g, 0.56 mmol) yoduro vinílico **16** (0.26 g, 0.467 mmol), DMSO (3 mL); proporcionó el éster vinilborónico **17** [0.156 g, 0.28 mmol, 60%]. ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 6.92-7.27 (m, 4H), 5.55 (s, 1H), 2.81 (t, *J*=7.2 Hz, 2H), 2.5 (t, *J*=7.5 Hz, 2H), 1.45-1.64 (m, 2H), 1.22 (s, 12H), 1.01 (s, 6H), 0.72-0.92 (m, 12H), 0.48 (q, *J*=7.5 Hz, 6H); HRMS (EI⁺): [M]⁺ calculado para C₃₄H₆₁BO₃Si 556.4483, encontrado 556.4461.

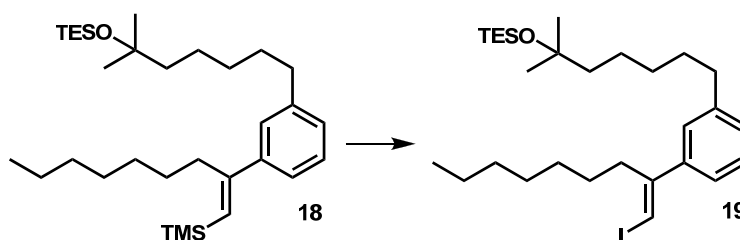
10 Preparación del (*E*)-Vinilsilano (**18**)



15 Siguiendo el procedimiento de preparación del (*E*)-vinilsilano (**6**), utilizando LiCl anhidro (0.233 g, 5.5 mmol), CuI (0.276 g, 2.786 mmol), THF (3 mL), bromuro de heptilmagnesio en Et₂O (5.5 mL, 5.5 mmol, 1M), alquino **5** (0.4 g, 1.16 mmol), HMPA (1 mL), THF (5 mL), HMPA (0.5 mL) y TMSCl (0.7 mL, 5.57 mmol); proporcionó el vinilsilano **18** (0.506 g, 0.979 mmol, 84%). ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 7.01-7.13 (m, 3H), 6.88-6.98 (m, 1H), 5.58 (s, 1H), 2.38-2.53 (m, 4H), 1.42-1.58 (m, 2H), 1.05 (bs, 6H), 0.67-0.87 (m, 12H), 0.43 (q, *J*=7.5 Hz, 6H), 0.04 (bs, 9H); HRMS (EI⁺): [M]⁺ calculado para C₃₂H₆₀OSi 516.4183, encontrado 516.4180.

20

Preparación del (*E*)-yoduro vinílico (**19**)

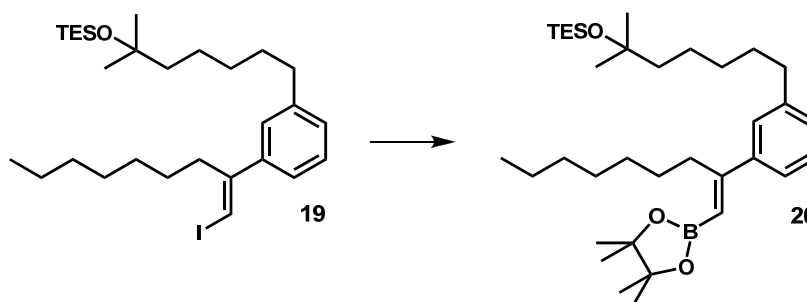


25

30 Siguiendo el procedimiento de preparación del (*E*)-vinilyoduro (**7**), utilizando vinilsilano **18** (0.4 g, 0.774 mmol), CH₂Cl₂ (15 mL) y *N*-yodosuccinimida (0.174 g, 0.774 mmol); se obtuvo el yoduro vinílico **19** [0.44 g, 0.771 mmol, >99%]. ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 7.02-7.13 (m, 1H), 6.89-7.01 (m, 3H), 6.21 (bs, 1H), 2.39-2.59 (m, 4H), 1.40-1.58 (m, 2H), 1.04 (bs, 6H), 0.66-0.86 (m, 12H), 0.41 (q, *J*=7.5 Hz, 6H); HRMS (EI⁺): [M]⁺ calculado para C₂₉H₅₁IOSi 570.2754, encontrado 570.2755.

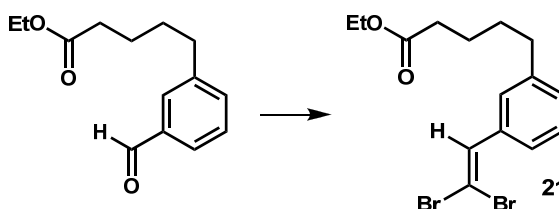
30

Preparación del (*E*)-1-alquenilboronato (**20**)



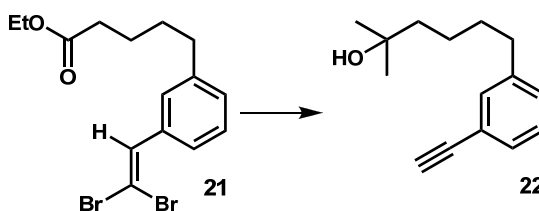
- 5 Siguiendo el procedimiento de preparación del (*E*)-1-alkenilboronato (**8**), utilizando Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (0.017 g, 0.021 mmol), KOAc (0.206 g, 2.1 mmol), bis(pinacolato)diborano (0.213 g, 0.84 mmol) yoduro vinílico **19** (0.4 g, 0.7 mmol), DMSO (3 mL); proporcionó el éster vinilborónico **20** (0.343 g, 0.6 mmol, 86). ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 6.91-7.23 (m, 4H), 5.54 (s, 1H), 2.79 (t, *J*=7.0 Hz, 2H), 2.49 (t, *J*=7.3 Hz, 2H), 1.44-1.63 (m, 2H), 1.19 (bs, 12H), 1.08 (bs, 6H), 0.71-0.91 (m, 12H), 0.46 (q, *J*=7.8 Hz, 6H); HRMS (EI⁺): [M]⁺ calculado para C₃₅H₆₃BO₃Si 570.4640, encontrado 570.4641.

10 Preparación del dibromuro vecinal (**21**)



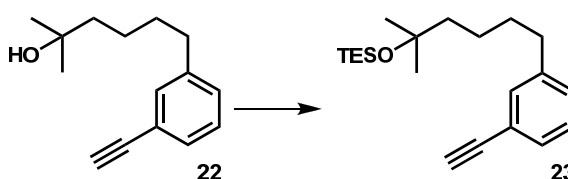
- 15 Siguiendo el procedimiento de preparación del dibromuro vecinal (**3**), utilizando Ph₃P (3.162 g, 12.056 mmol), Zn (0.788 g, 12.056 mmol), CH₂Cl₂ (40 mL), CBr₄ (3.998 g, 12.056 mmol), 3-formilbencenopentanoato de etilo (1.13 g, 4.822 mmol), CH₂Cl₂ (10 mL); proporcionó el dibromuro vecinal **21** (1.571 g, 4.027 mmol, 84%). ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 7.36 (s, 1H), 7.00-7.32 (m, 4H), 4.02 (q, *J*=7.1 Hz, 2H), 2.44-2.67 (m, 2H), 2.13-2.33 (m, 2H), 1.48-1.67 (m, 4H), 1.15 (t, *J*=7.1 Hz, 3H); HRMS (EI⁺): [M]⁺ calculado para C₁₅H₁₈Br₂O₂ 387.9673, encontrado 387.9673.

20 Preparación del alquino (**22**)



- 25 Siguiendo el procedimiento de preparación del alquino (**4**), utilizando MeLi en Et₂O (16.1 mL, 24.15 mmol, 1.5 M), dibromuro germinal **21** (1.57 g, 4.02 mmol), THF (20 mL); se obtuvo el **22** (0.765 g, 3.536 mmol, 88%). ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 7.03-7.29 (m, 4H), 2.98 (s, 1H), 2.53 (t, *J*=7.7 Hz, 2H), 1.47-1.61 (m, 2H), 1.22-1.47 (m, 4H), 1.12 (bs, 6H); HRMS (EI⁺): [M+H]⁺ calculado para C₁₅H₂₀O 216.1514, encontrado 216.1517.

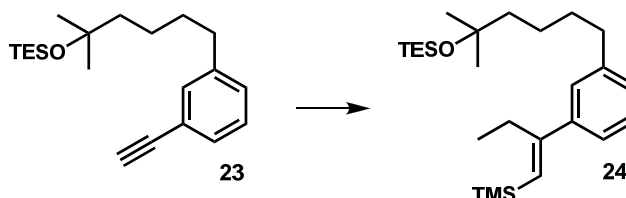
30 Preparación del sililéter (**23**)



- 35 Siguiendo el procedimiento de preparación del sililéter (**5**), utilizando TESOTf (1.1 mL, 4.86 mmol), Et₃N (1.345 mL, 9.71 mmol), alquino **22** (0.7 g, 3.24 mmol), CH₂Cl₂ (25 mL); proporcionó el sililéter **23** (1.023 g,

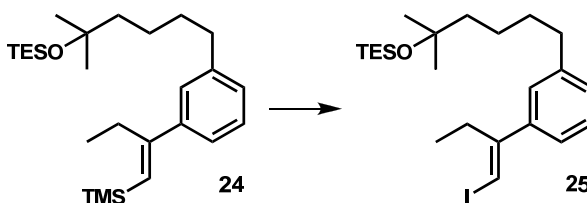
3.098 mmol, 96%). $^1\text{H NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): δ = 7.07-7.3 (m, 4H), 2.99 (s, 1H), 2.54 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 1.46 (m, 2H), 1.13 (s, 6H), 0.88 (t, $J=7.8$ Hz, 9H), 0.5 (q, $J=7.5$ Hz, 6H); **HRMS (CI+):** $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{35}\text{OSi}$ 331.2457, encontrado 331.2461.

5 Preparación del (*E*)-vinilsilano (**24**)



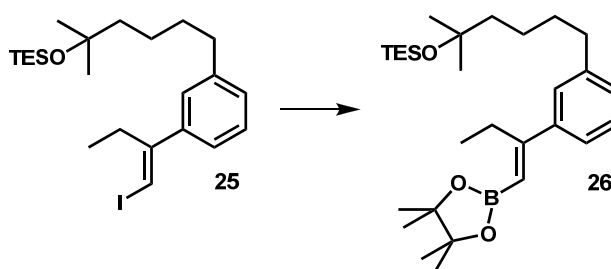
10 Siguiendo el procedimiento de preparación del (*E*)-vinilsilano (**6**), utilizando LiCl (0.154 g, 3.63 mmol), CuI (0.179 g, 1.82 mmol), THF (3 mL), disolución de EtMgBr en THF (1.21 mL, 3.63 mmol, 3M), alquino **23** (0.25 g, 0.757 mmol), HMPA (0.7 mL), THF (5 mL), HMPA (0.3 mL) y TMSCl (0.46 mL, 3.63 mmol); se obtuvo el vinilsilano **24** (0.246 g, 0.568 mmol, 75%). $^1\text{H NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): δ = 7.05-7.17 (m, 3H), 6.19-7.01 (m, 1H), 5.62 (s, 1H), 2.53 (q, $J=7.6$ Hz, 4H), 1.44-1.59 (m, 2H), 1.06 (s, 6H), 0.78-0.94 (m, 12H), 0.46 (q, $J=7.8$ Hz, 6H), 0.09 (bs, 6H); **HRMS (EI+):** $[\text{M}]^+$ calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{48}\text{OSi}_2$ 432.3243, encontrado 432.3247.

15 Preparación del (*E*)-yoduro vinílico (**25**)



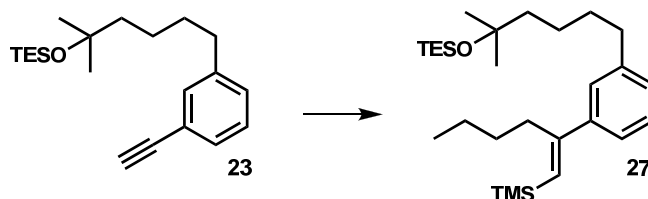
20 Siguiendo el procedimiento de preparación del (*E*)-vinilyoduro (**7**), utilizando el vinilsilano **24** (0.322 g, 0.744 mmol), CH_2Cl_2 (20 mL) y *N*-yodosuccinimida (0.167 g, 0.744 mmol) proporcionó el yoduro vinílico **25** (0.322 g, 0.662 mmol, 89%). $^1\text{H NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): δ = 6.92-7.12 (m, 4H), 6.19 (s, 1H), 2.36-2.64 (m, 4H), 1.37-1.53 (m, 2H), 1.03 (bs, 6H), 0.73-0.89 (m, 12H), 0.40 (q, $J=7.9$ Hz, 6H); **HRMS (EI+):** $[\text{M}]^+$ calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{39}\text{OSi}$ 486.1815, encontrado 486.1822.

25 Preparación del (*E*)-1-alquenilboronato (**26**)



30 Siguiendo el procedimiento de preparación del (*E*)-1-alquenilboronato (**8**), utilizando $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (0.0146 g, 0.018 mmol), KOAc (0.182 g, 1.85 mmol), bis(pinacolato)diborano (0.188 g, 0.74 mmol) y disolución de yoduro vinílico **25** (0.3 g, 0.62 mmol) en DMSO (3 mL); se obtuvo el 1-alquenilboronato **26** (0.216 g, 0.444 mmol, 72%). $^1\text{H NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): δ = 6.94-7.24 (m, 4H), 5.53 (s, 1H), 2.81 (q, $J=7.4$ Hz, 2H), 2.52 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 1.44-1.59 (m, 2H), 1.21 (bs, 12H), 1.1 (bs, 6H), 0.94 (t, $J=7.5$ Hz, 3H), 0.85 (t, $J=7.8$ Hz, 9H), 0.46 (q, $J=7.6$ Hz, 6H); **HRMS (EI+):** $[\text{M}]^+$ calculado para $\text{C}_{29}\text{H}_{52}\text{BO}_3\text{Si}$ 487.3778, encontrado 487.3773.

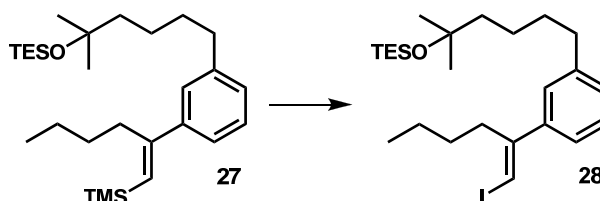
40 Preparación del (*E*)-vinilsilano (**27**)



5 Siguiendo el procedimiento de preparación del (*E*)-vinilsilano (**6**), utilizando LiCl (0.148 g, 3.49 mmol), CuI (0.173 g, 1.74 mmol), THF (3 mL), una disolución de BuMgCl en THF (1.74 mL, 3.49 mmol, 2M), el alquino **23** (0.24 g, 0.73 mmol), HMPA (0.61 mL), THF (5 mL), HMPA (0.3 mL) y TMSCl (0.44 mL, 3.49 mmol); proporcionó el vinilsilano **27** (0.221 g, 0.479 mmol, 66%). ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 7.02-7.15 (m, 3H), 6.9-6.99 (m, 1H), 5.58 (s, 1H), 2.42-2.57 (m, 4H), 1.42-1.57 (m, 2H), 1.06 (bs, 6H), 0.69-0.88 (m, 12H), 0.43 (q, *J*=7.8, 6H), 0.06 (bs, 9H); HRMS (EI+): [M]⁺ calculado para C₂₈H₂₈OSi₂ 460.3556, encontrado 460.3552.

10

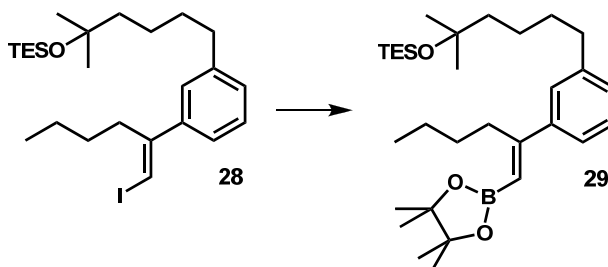
Preparación del (*E*)-yoduro vinílico (**28**)



15 Siguiendo el procedimiento de preparación del (*E*)-vinilyoduro (**7**), utilizando el vinilsilano **27** (0.19 g, 0.412 mmol), CH₂Cl₂ (15 mL) y *N*-yodosuccinimida (0.093 g, 0.412 mmol) se obtuvo el yoduro vinílico **28** (0.21 g, 0.408 mmol, >99%). ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 6.89-7.11 (m, 4H), 6.19 (s, 1H), 2.4-2.57 (m, 4H), 1.38-1.53 (m, 4H), 1.37-1.53 (m, 2H), 1.03 (bs, 6H), 0.69-0.84 (m, 12H), 0.39 (q, *J*=7.8 Hz, 6H); HRMS (EI+): [M]⁺ calculado para C₂₅H₄₃OSi 514.2128, encontrado 514.2130.

20

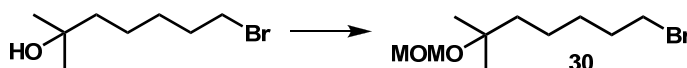
Preparación del (*E*)-1-alquenilboronato (**29**)



25 Siguiendo el procedimiento de preparación del (*E*)-1-alquenilboronato (**8**), utilizando Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (0.0095 g, 0.0116 mmol), KOAc (0.1145 g, 1.167 mmol), bis(pinacolato)diborano (0.1185 g, 0.4668 mmol) y disolución de yoduro vinílico **28** (0.2 g, 0.389 mmol) en DMSO (2 mL); proporcionó el 1-alquenilboronato **29** (0.144 g, 0.28 mmol, 72%). ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 6.82-7.35 (m, 4H), 5.53 (s, 1H), 2.80 (t, *J*=7.2 Hz, 2H), 2.49 (t, *J*=7.6 Hz, 2H), 1.21 (bs, 12H), 1.08 (bs, 6H), 0.69-0.95 (m, 12H), 0.46 (q, *J*=7.9 Hz, 6H); HRMS (EI+): [M]⁺ calculado para C₃₁H₅₅BO₃Si 514.4013, encontrado 514.4013.

30

Preparación del éter (**30**)

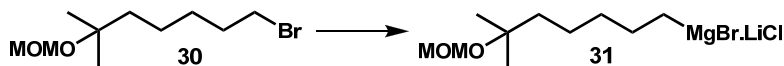


35

40 DMAP (0.088 g, 0.72 mmol) y *i*-Pr₂NEt (2.5 mL, 14.35 mmol) se añadieron sucesivamente a una disolución de 7-bromo-2-metil-heptan-2-ol (1.5 g, 7.17 mmol) en CH₂Cl₂ (15 mL) a ta. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C. Después de agitar 15 min a 0 °C, MOMCl (1.36 mL, 17.93 mmol) se añadió gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C 1 h y luego a ta durante 1.5 h. La reacción se detuvo con disolución acuosa saturada de NH₄Cl y se extrajo con Et₂O. La fase orgánica se secó y se concentró. El residuo se purifica por cromatografía rápida y se obtuvo el compuesto **30** (1.56 g, 6.162 mmol, 86%). ¹H

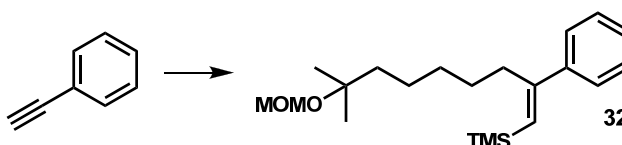
NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 4.61 (bs, 2H), 3.32 (t, J =6.8 Hz, 2H), 3.27 (bs, 3H), 1.12 (bs, 6H); **HRMS (EI+):** $[M]^+$ calculado para C₁₀H₂₁BrO₂ 251.0725, encontrado 251.0729.

5 **Preparación del reactivo de Grignard (31)**



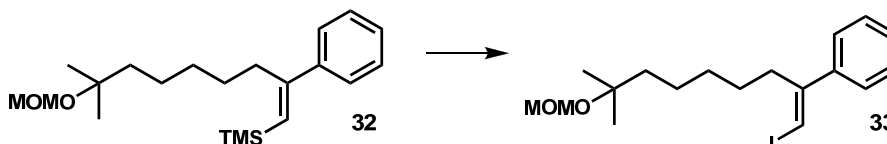
10 LiCl anhidro (1.67 g, 39.5 mmol) y Mg (1.2 g, 49.37 mmol) se secaron en un tubo de reacción durante 12 h a 110 °C a vacío. THF (20 mL) se añadió y se agitó durante 5 min a ta. El Mg se activó con unas gotas de dibromoetano. Una disolución del compuesto **30** (5 g, 19.75 mmol) en THF (14 mL) se añadió a la mezcla via cánula. La mezcla se agitó vigorosamente durante 3 h a ta. La disolución del reactivo de Grignard **31** fue transferida, con cuidado de no remover el Mg sobrante, a un matraz seco via cánula.

15 **Preparación del (E)-vinilsilano (32)**



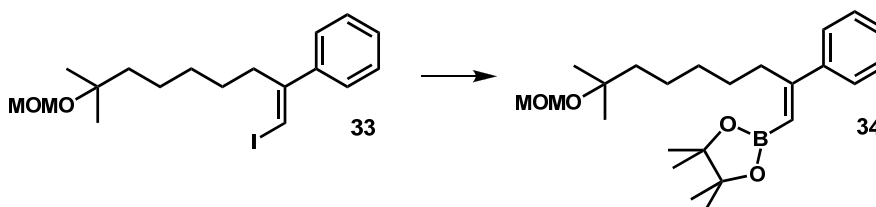
20 Siguiendo el procedimiento de preparación del (E)-vinilsilano (**6**), utilizando LiCl (0.149 g, 3.50 mmol), CuI (0.349 g, 3.52 mmol), THF (3 mL), una disolución de **31** en THF (14.68 mL, 8.81 mmol, 0.6M), fenilacetileno (0.15 g, 1.468 mmol), HMPA (1.2 mL), THF (5 mL), HMPA (0.6 mL) y TMSCl (0.46 mL, 3.67 mmol); proporcionó el vinilsilano **32** (0.358 g, 1.027 mmol, 70%). **¹H NMR (250 MHz, CDCl₃):** δ = 7.04-7.25 (m, 5H), 5.60 (s, 1H), 4.55 (s, 2H), 3.20 (s, 3H), 2.48 (t, J =7.2 Hz, 2H), 1.05 (bs, 6H), 0.07 (bs, 9H); **HRMS (EI+):** $[M]^+$ calculado para C₂₁H₃₆O₂Si 348.2485, encontrado 348.2488.

25 **Preparación del (E)-yoduro vinílico (33)**



30 Siguiendo el procedimiento de preparación del (E)-vinilyoduro (**7**), utilizando el vinilsilano **32** (0.35 g, 1.004 mmol), CH₂Cl₂ (15 mL) y *N*-yodosuccinimida (0.226 g, 1.01 mmol) proporcionó el yoduro vinílico **33** (0.343 g, 0.853 mmol, 85%). **¹H NMR (250 MHz, CDCl₃):** δ = 7.19-7.25 (m, 5H), 6.32 (bs, 1H), 4.62 (bs, 2H), 3.28 (bs, 3H), 2.63 (t, J =7.4 Hz, 2H), 1.13 (bs, 6H); **HRMS (EI+):** $[M]^+$ calculado para C₁₈H₂₇O₂I 402.1056, encontrado 402.1056.

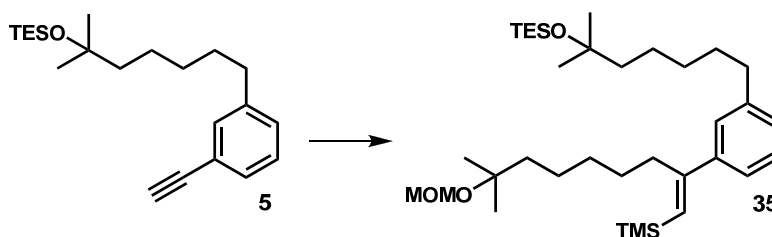
35 **Preparación del (E)-1-alquenilboronato (34)**



40 Siguiendo el procedimiento de preparación del (E)-1-alquenilboronato (**8**), utilizando Pd(dppf)Cl₂.CH₂Cl₂ (0.017 g, 0.0212 mmol), KOAc (0.207 g, 2.117 mmol), bis(pinacolato)diborano (0.215 g, 0.847 mmol) y una disolución de yoduro vinílico **33** (0.285 g, 0.708 mmol) en DMSO (2 mL); se obtuvo el 1-alquenilboronato **34** (0.22 g, 0.547 mmol, 77%). **¹H NMR (250 MHz, CDCl₃):** δ = 7.18-7.29 (m, 2H), 7.02-7.18 (m, 3H), 5.44 (bs, 1H), 4.48 (bs, 2H), 3.14 (bs, 3H), 2.71 (t, J =7.2 Hz, 2H), 1.11 (bs, 12H), 0.99 (bs, 6H); **HRMS (EI+):** $[M]^+$ calculado para C₂₄H₃₉BO₄ 402.2941, encontrado 402.2944.

45

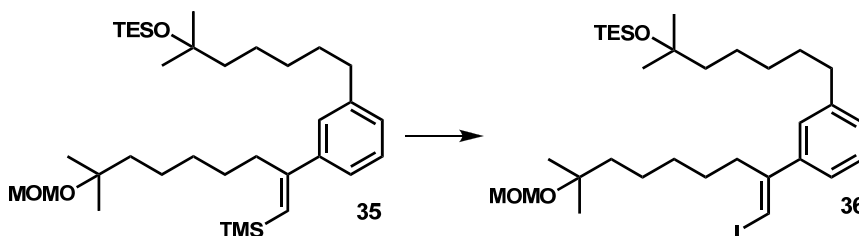
Preparación del (E)-vinilsilano (35)



5 Siguiendo el procedimiento de preparación del (*E*)-vinilsilano (**6**), utilizando LiCl (0.074 g, 1.741 mmol), CuI (0.1724 g, 1.741 mmol), THF (3 mL), una disolución de **31** en THF (7.25 mL, 4.35 mmol, 0.6M), el alquino **5** (0.25 g, 0.725 mmol), HMPA (0.8 mL), THF (5 mL), HMPA (0.4 mL) y TMSCl (0.23 mL, 1.81 mmol); proporcionó el vinilsilano **35** (0.384 g, 0.649 mmol, 89%). ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 7.15-7.25 (m, 3H), 7.04-7.11 (m, 1H), 5.71 (bs, 1H), 4.71 (bs, 2H), 3.37 (bs, 3H), 2.61 (t, *J*=7.7 Hz, 4H), 1.57-1.73 (m, 2H), 1.21 (bs, 6H), 1.19 (bs, 3H), 1.18 (bs, 3H), 0.95 (t, *J*=7.8 Hz, 9H), 0.57 (q, *J*=7.6 Hz, 6H), 0.19 (bs, 9H); HRMS (EI+): [M]⁺ calculado para C₃₅H₆₆O₃Si₂ 590.4550, encontrado 590.4557.

10

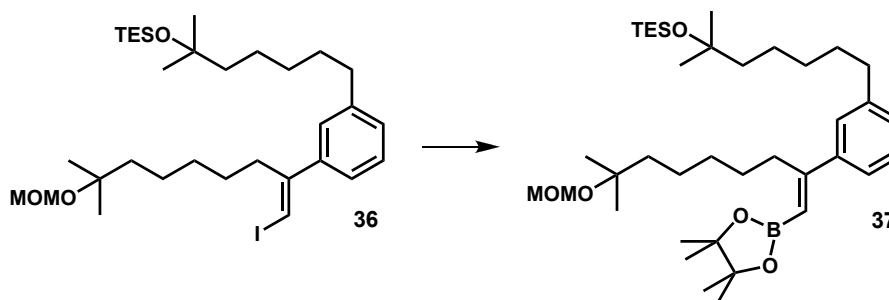
Preparación del (*E*)-yoduro vinílico (**36**)



15 Siguiendo el procedimiento de preparación del (*E*)-vinilyoduro (**7**), utilizando el vinilsilano **35** (0.3 g, 0.5075 mmol), CH₂Cl₂ (10 mL) y *N*-yodosuccinimida (0.114 g, 0.5075 mmol); se obtuvo el yoduro vinílico **36** (0.248 g, 0.385 mmol, 76%). ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 7.07-7.25 (m, 4H), 6.38 (bs, 1H), 4.71 (bs, 2H), 3.36 (bs, 3H), 2.57-2.76 (m, 4H), 1.58-1.73 (m, 2H), 1.21 (bs, 12H), 0.97 (t, *J*=7.8 Hz, 9H), 0.59 (q, *J*=8.4 Hz, 6H); HRMS (EI+): [M]⁺ calculado para C₃₂H₅₇I₃O₃Si 644.3122, encontrado 644.3125.

20

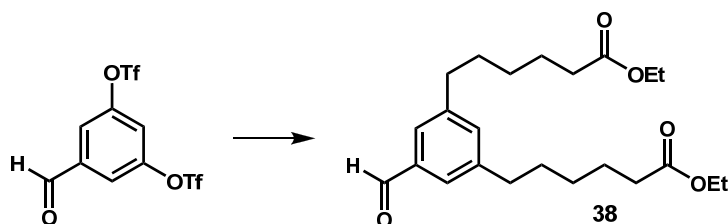
Preparación del (*E*)-1-alquenilboronato (**37**)



25 Siguiendo el procedimiento de preparación del (*E*)-1-alquenilboronato (**8**), utilizando Pd(dppf)Cl₂.CH₂Cl₂ (0.008 g, 0.0093 mmol), KOAc (0.0912 g, 0.93 mmol), bis(pinacolato)diborano (0.0945 g, 0.372 mmol) y una disolución de yoduro vinílico **36** (0.2 g, 0.31 mmol) en DMSO (3 mL); se obtuvo el 1-alquenilboronato **37** (0.127 g, 0.197 mmol, 64%). ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 7.05-7.3 (m, 4H), 5.62 (bs, 1H), 4.67 (bs, 2H), 3.33 (bs, 3H), 2.88 (t, *J*=7.1 Hz, 2H), 2.58 (t, *J*=7.6 Hz, 2H), 1.53-1.73 (m, 2H), 1.29 (bs, 12H), 1.17 (bs, 12H), 0.94 (t, *J*=7.8 Hz, 9H), 0.55 (q, *J*=7.8 Hz, 6H); HRMS (EI+): [M]⁺ calculado para C₃₈H₆₉BO₅Si 644.5007, encontrado 644.5007.

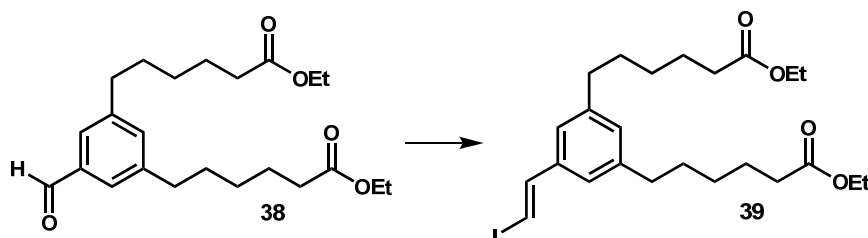
30

Preparación del éster (**38**)



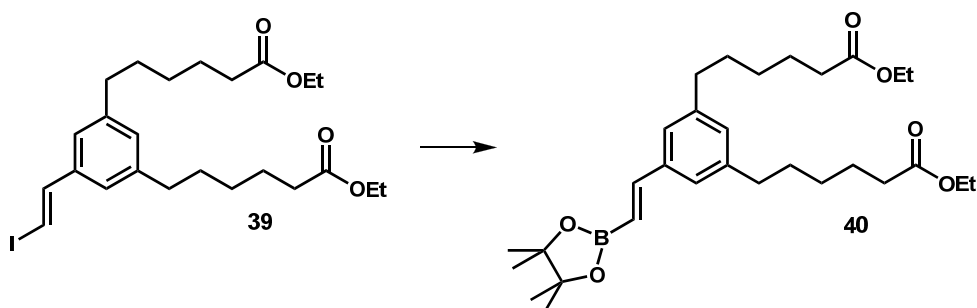
5 Pd(OAc)₂ (0.0145 g, 0.065 mmol) y S-Phos (0.053 g, 0.129 mmol) se agitaron en dioxano (3 mL) durante 15 min a ta. Una disolución de trifluorometanosulfonato de 5-formil-1,3-fenileno (1.3 g, 3.23 mmol) en dioxano (7 mL) y una disolución del organocincato **31** en THF (13 mmol) se añadieron sucesivamente. La mezcla de reacción se agitó durante 30 min a ta y luego se detuvo con NH₄Cl (ac. sat). La mezcla se extrajo con Et₂O. La fase orgánica se secó y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía rápida obteniéndose el éster **38** (0.964 g, 2.469 mmol, 76%). ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 9.9 (s, 1H), 7.45 (d, J=1.5 Hz, 2H), 7.19 (bs, 1H), 4.05 (q, J=7.1 Hz, 4H), 2.6 (t, J=7.7 Hz, 4H), 2.24 (t, J=7.4 Hz, 4H), 1.53-1.68 (m, 8H), 1.24-1.39 (m, 4H), 1.18 (t, J=7.1 Hz, 6H); HRMS (EI+): [M]⁺ calculado para C₂₃H₃₄O₅ 390.2406, encontrado 390.2410.

Preparación del (E)-yoduro vinílico (39)



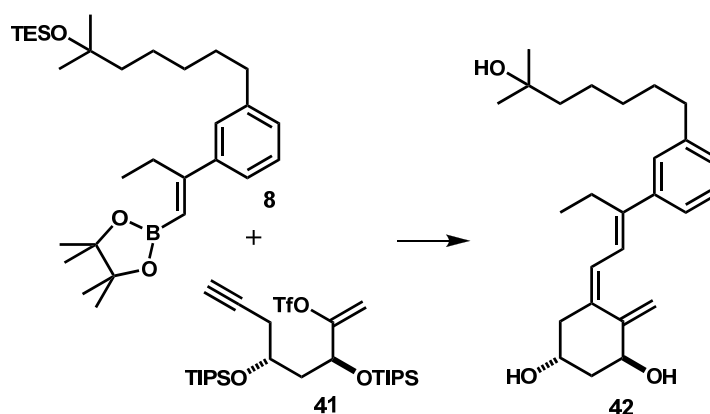
15 CrCl₂ anhidro (0.567 g, 4.61 mmol) se suspendió en THF (10 mL) bajo argón. Una disolución del aldehído **38** (0.3 g, 0.768 mmol) e yodoformo (0.605 g, 1.536 mmol) en THF (5 mL) se añadió gota a gota a la suspensión a 0 °C. Tras agitar 4h a 0 °C, la mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con Et₂O. La fase orgánica se secó y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía rápida obteniéndose el yoduro vinílico **39** [0.296 g, 0.575 mmol, 75% (E/Z = 14/1)]. ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 7.37 (d, J=14.9 Hz, 1H), 6.91 (bs, 3H), 6.79 (d, J=14.9 Hz, 1H), 4.11 (q, J=7.1 Hz, 4H), 2.56 (t, J=7.7 Hz, 4H), 2.28 (t, J=7.5 Hz, 4H), 1.53-1.75 (m, 8H), 1.29-1.43 (m, 4H), 1.24 (t, J=7.1 Hz, 6H); HRMS (EI+): [M]⁺ calculado para C₂₄H₃₅O₄I 514.1580, encontrado 514.1577.

Preparación del (E)-1-alquenilboronato (40)



30 Siguiendo el procedimiento de preparación del (E)-1-alquenilboronato (**8**), utilizando Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (0.012 g, 0.0146 mmol), KOAc (0.143 g, 1.458 mmol), bis(pinacolato)diborano (0.185 g, 0.729 mmol) y una disolución de yoduro vinílico **39** (0.25 g, 0.486 mmol) en DMSO (3 mL); se obtuvo el éster borónico vinílico **40** (0.17 g, 0.33 mmol, 68%). ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 7.31 (d, J=18.4 Hz, 1H), 7.06 (d, J=1.1 Hz, 2H), 6.86 (bs, 1H), 6.08 (d, J=18.4 Hz, 1H), 4.06 (q, J=7.1 Hz, 4H), 2.52 (t, J=7.6 Hz, 4H), 2.23 (t, J=7.5 Hz, 4H), 1.48-1.68 (m, 8H), 1.25 (bs, 12H), 1.18 (t, J=7.1 Hz, 6H); HRMS (EI+): [M]⁺ calculado para C₃₀H₄₇BO₆ 514.3466, encontrado 514.3470.

EJEMPLO 1. Preparación del triol (42) – cód. PG-136p

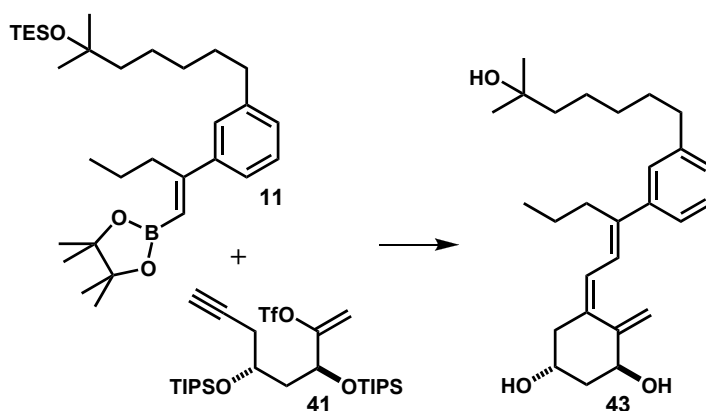


5 K_3PO_4 (3 mL, 2M ac.) y $(Ph_3P)_2PdCl_2$ (0.007 g, 0.01 mmol) se añadieron sucesivamente a una disolución del éster borónico **8** (0.1 g, 0.2 mmol) y enol triflato **41a** (0.14 g, 0.233 mmol) en THF (10 mL). La mezcla se agitó vigorosamente durante 1.5 h a ta. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O y se extrajo con Et_2O . La fase orgánica se secó y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía rápida obteniéndose el compuesto protegido que se disolvió en THF (5 mL). Una disolución de TBAF en THF (1.2 mL, 1.2 mmol, 1M) se adicionó. La mezcla de reacción se agitó durante 24 h a ta y entonces se diluyó con NH_4Cl (ac. sat). La mezcla se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía rápida proporcionando el triol **42** (0.053 g, 0.133 mmol, 67%). 1H NMR (250 MHz, $CDCl_3$): δ = 6.99-7.24 (m, 4H), 6.66 (d, $J=11.4$ Hz, 1H), 6.43 (d, $J=11.4$ Hz, 1H), 5.35 (bs, 1H), 5.03 (bs, 1H), 4.45 (t, $J=5.7$ Hz, 1H), 4.17-4.29 (m, 1H), 2.51-2.73 (m, 5H), 2.37 (q, $J_1=7.0$ Hz, $J_2=13.3$ Hz, 1H), 1.97 (t, $J=5.5$ Hz, 2H), 1.55-1.73 (m, 3H), 1.19 (bs, 6H), 1.06 (t, $J=7.5$ Hz, 3H); HRMS (EI+): $[M]^+$ calculado para $C_{26}H_{38}O_3$ 398.2820, encontrado 398.2819; $[\alpha]_D^{25} = +19.1^\circ$ ($c=1.2$ in EtOH).

10

15

EJEMPLO 2. Preparación del triol (**43**)- cód. PG-152

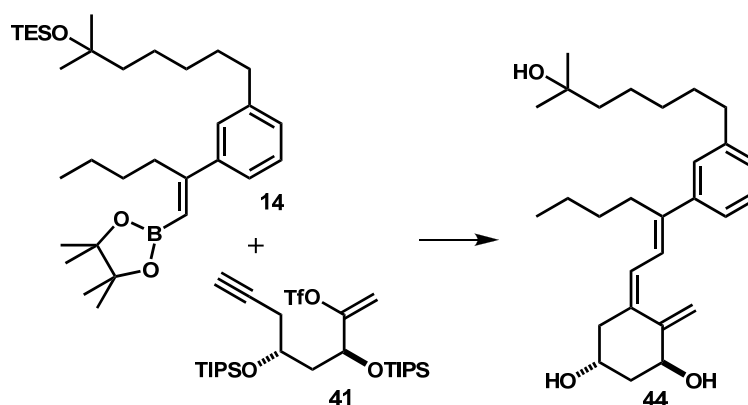


20 Siguiendo el procedimiento de preparación del triol (**42**), utilizando K_3PO_4 (3 mL, 2M ac.), $(Ph_3P)_2PdCl_2$ (0.0116 g, 0.0165 mmol), una disolución de éster borónico **11** (0.17 g, 0.33 mmol) y de enol triflato **41** (0.252 g, 0.419 mmol) en THF (10 mL), THF (5 mL) y una disolución de TBAF en THF (1.98 mL, 1.98 mmol, 1M), proporcionó el triol **43** (0.095 g, 0.23 mmol, 70%). 1H NMR (250 MHz, $CDCl_3$): δ = 6.98-7.24 (m, 4H), 6.68 (d, $J=11.4$ Hz, 1H), 6.42 (d, $J=11.3$ Hz, 1H), 5.34 (bs, 1H), 5.04 (bs, 1H), 4.45 (t, $J=5.6$ Hz, 1H), 4.16-4.29 (m, 1H), 2.50-2.72 (m, 5H), 2.37 (q, $J_1=7.0$ Hz, $J_2=13.3$ Hz, 1H), 1.97 (t, $J=5.5$ Hz, 2H), 1.53-1.72 (m, 3H), 1.19 (bs, 6H), 0.92 (t, $J=7.3$ Hz, 3H); HRMS (EI+): $[M]^+$ calculado para $C_{27}H_{40}O_3$ 412.2977, encontrado 412.2979; $[\alpha]_D^{25} = +18.9^\circ$ ($c=1.7$ in EtOH).

25

30

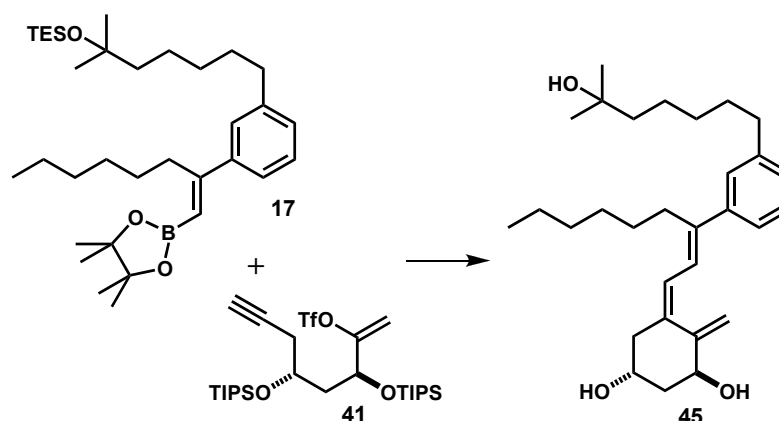
EJEMPLO 3. Preparación del triol (**44**) – cód. PG-128



5 Siguiendo el procedimiento de preparación del triol (**42**), utilizando K_3PO_4 (3 mL, 2M ac), $(Ph_3P)_2PdCl_2$ (0.0066 g, 0.0094 mmol), una disolución de éster borónico **14** (0.1 g, 0.189 mmol) y de enol triflato **41** (0.167 g, 0.278 mmol) en THF (10 mL), THF (5 mL) y una disolución de TBAF en THF (1.134 mL, 1.134 mmol, 1M), proporcionó el triol **44** (0.061 g, 0.143 mmol, 76%). 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.00-7.24 (m, 4H), 6.66 (d, $J=11.4$ Hz, 1H), 6.42 (d, $J=11.5$ Hz, 1H), 5.35 (bs, 1H), 5.04 (bs, 1H), 4.46 (t, $J=5.7$ Hz, 1H), 4.2-4.3 (m, 1H), 2.53-2.73 (m, 5H), 2.38 (q, $J_1=7.1$ Hz, $J_2=13.3$ Hz, 1H), 1.98 (t, $J=5.4$ Hz, 2H), 1.54-1.72 (m, 3H), 1.19 (bs, 6H), 0.89 (t, $J=6.8$ Hz, 3H); HRMS (EI+): $[M]^+$ calculado para $C_{28}H_{42}O_3$ 426.3133, encontrado 426.3127; $[\alpha]_D^{25} = +14.2^\circ$ ($c=1.1$ in EtOH).

10

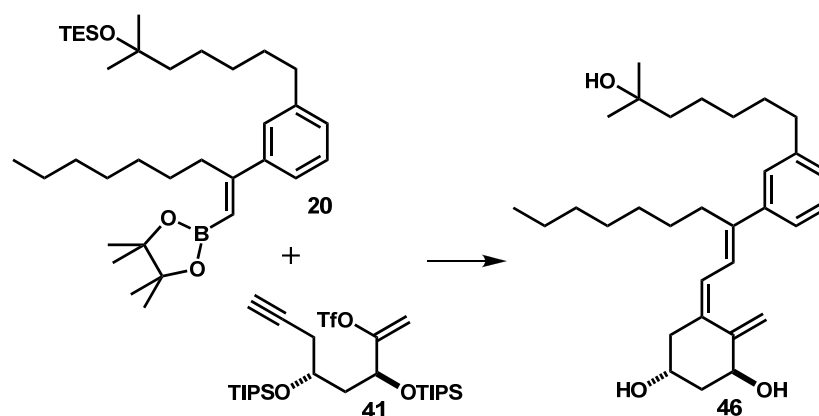
EJEMPLO 4. Preparación del triol (**45**) – cód. PG-156



15 Siguiendo el procedimiento de preparación del triol (**42**), utilizando K_3PO_4 (3 mL, 2M ac), $(Ph_3P)_2PdCl_2$ (0.0063 g, 0.009 mmol), una disolución de éster borónico **17** (0.1 g, 0.179 mmol) y de enol triflato **41** (0.107 g, 0.179 mmol) en THF (10 mL), THF (5 mL) y una disolución de TBAF en THF (1.07 mL, 1.07 mmol, 1M), se obtuvo el triol **45** (0.055 g, 0.121 mmol, 68%). 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.14-7.24 (m, 3H), 7.04 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 6.66 (d, $J=11.4$ Hz, 1H), 6.43 (d, $J=11.3$ Hz, 1H), 5.36 (bs, 1H), 5.05 (bs, 1H), 4.46 (t, $J=5.7$ Hz, 1H), 4.23-4.29 (m, 1H), 2.56-2.72 (m, 5H), 2.38 (q, $J_1=7.0$ Hz, $J_2=13.3$ Hz, 1H), 1.99 (t, $J=5.3$ Hz, 2H), 1.57-1.70 (m, 3H), 1.2 (bs, 6H), 0.86 (t, $J=6.9$ Hz, 3H); $[M]^+$ calculado para $C_{30}H_{46}O_3$ 454.3446, encontrado 454.3448; $[\alpha]_D^{25} = +20.0^\circ$ ($c=1.3$ in EtOH).

20

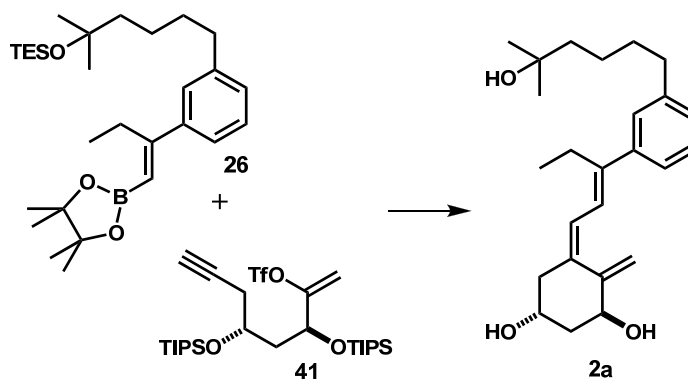
25 EJEMPLO 5. Preparación del triol (**46**) – cód. PG-403



5 Siguiendo el procedimiento de preparación del triol (**42**), utilizando K_3PO_4 (4.5 mL, 2M ac), $(Ph_3P)_2PdCl_2$ (0.012 g, 0.0175 mmol), una disolución de éster borónico **20** (0.2 g, 0.35 mmol) y de enol triflato **41** (0.252 g, 0.42 mmol) en THF (10 mL), THF (5 mL) y una disolución de TBAF en THF (2.1 mL, 2.1 mmol, 1M), se obtuvo el triol **46** (0.129 g, 0.275 mmol, 79%). 1H NMR (250 MHz, $CDCl_3$): δ = 6.99-7.24 (m, 4H), 6.66 (d, $J=11.4$ Hz, 1H), 6.42 (d, $J=11.4$ Hz, 1H), 5.35 (bs, 1H), 5.04 (bs, 1H), 4.45 (t, $J=5.5$ Hz, 1H), 4.16-4.32 (m, 1H), 2.53-2.74 (m, 5H), 2.37 (q, $J_1=6.9$ Hz, $J_2=13.3$ Hz, 1H), 1.97 (t, $J=5.4$ Hz, 2H), 1.54-1.72 (m, 3H), 1.19 (bs, 6H), 0.87 (t, $J=6.6$ Hz, 3H); HRMS (EI+): $[M]^+$ calculado para $C_{31}H_{48}O_3$ 468.3603, encontrado 468.3606; $[\alpha]_D^{25} = +21.7^\circ$ ($c=0.3$ in EtOH).

10

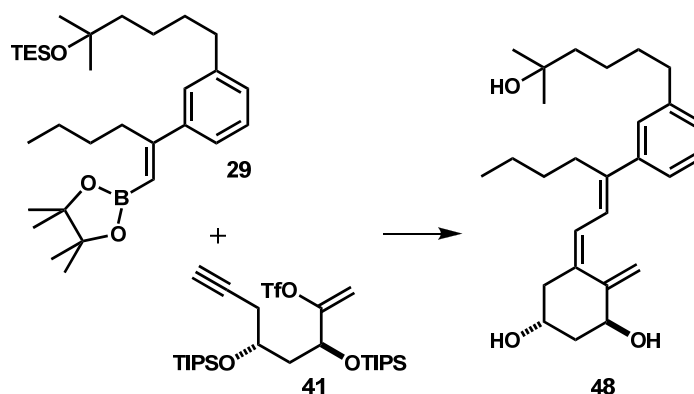
EJEMPLO 6. Preparación del triol (**47**) – cód. PG-149



15 Siguiendo el procedimiento de preparación del triol (**42**), utilizando K_3PO_4 (3 mL, 2M ac), $(Ph_3P)_2PdCl_2$ (0.0094 g, 0.0134 mmol), una disolución de éster borónico **26** (0.13 g, 0.267 mmol) y de enol triflato **41** (0.204 g, 0.339 mmol) en THF (10 mL), THF (5 mL) y una disolución de TBAF en THF (1.6 mL, 1.6 mmol, 1M), se obtuvo el triol **47** (0.069 g, 0.179 mmol, 67%). 1H NMR (250 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.15-7.23 (m, 3H), 6.99-7.08 (m, 1H), 6.66 (d, $J=11.4$ Hz, 1H), 6.41 (d, $J=11.4$ Hz, 1H), 5.32 (bs, 1H), 5.02 (bs, 1H), 4.43 (t, $J=5.4$ Hz, 1H), 4.15-4.27 (m, 1H), 2.54-2.75 (m, 6H), 2.35 (q, $J_1=7.2$ Hz, $J_2=13.2$ Hz, 1H), 1.91-2.0 (m, 2H), 1.18 (bs, 6H), 1.04 (t, $J=7.5$ Hz, 3H); HRMS (EI+): $[M]^+$ calculado para $C_{25}H_{36}O_3$ 384.2664, encontrado 384.2654; $[\alpha]_D^{25} = +17.1^\circ$ ($c=0.15$ in EtOH).

20

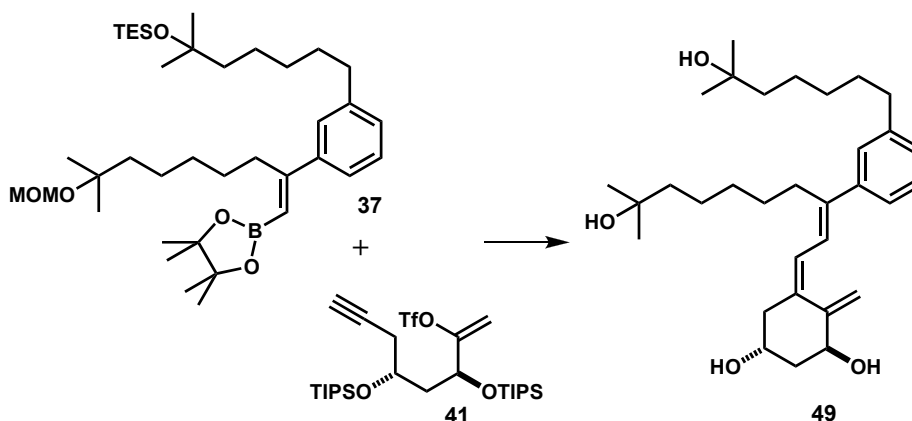
25 EJEMPLO 7. Preparación del triol (**48**) – cód. PG-141



5 Siguiendo el procedimiento de preparación del triol (**42**), utilizando K_3PO_4 (3 mL, 2M ac), $(Ph_3P)_2PdCl_2$ (0.0068 g, 0.0097 mmol), una disolución de éster borónico **29** (0.1 g, 0.194 mmol) y de enol triflato **41** (0.171 g, 0.284 mmol) en THF (10 mL), THF (5 mL) y una disolución de TBAF en THF (1.16 mL, 1.16 mmol, 1M), se obtuvo el triol **48** [0.053 g, 0.128 mmol, 66%]. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.01-7.07 (m, 3H), 7.04 (d, $J=6.8$ Hz), 6.66 (d, $J=11.3$ Hz, 1H), 6.43 (d, $J=11.3$ Hz, 1H), 4.45 (t, $J=4.9$ Hz, 1H), 4.25 (bs, 1H), 2.58-2.71 (m, 5H), 2.51 (t, $J=7.4$ Hz, 1H), 2.37 (q, $J_1=7.1$ Hz, $J_2=13.1$ Hz, 1H), 1.89-2.07 (m, 3H), 1.57-1.69 (m, 3H), 1.19 (bs, 6H), 0.89 (t, $J=6.7$ Hz, 3H); HRMS (EI+): $[M]^+$ calculado para $C_{27}H_{40}O_3$ 412.2977, encontrado 412.2969; $[\alpha]_D^{25} = +17.1^\circ$ ($c=1.5$ in EtOH).

10

EJEMPLO 8. Preparación del tetraol (**49**) – cód. PG-385



15 K_3PO_4 (2 mL, 2M ac.) y $(Ph_3P)_2PdCl_2$ (0.0054 g, 0.008 mmol) se añadieron sucesivamente a una disolución del éster borónico **37** (0.1 g, 0.155 mmol) y enol triflato **41** (0.112 g, 0.186 mmol) en THF (2 mL). La mezcla se agitó vigorosamente durante 2 h a ta. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O y se extrajo con Et_2O . La fase orgánica se secó y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía rápida obteniéndose el compuesto protegido que se disolvió en THF (5 mL). Una disolución de TBAF en THF (0.93 mL, 0.93 mmol, 1M) se adicionó. La mezcla de reacción se agitó durante 12 h a ta y entonces se diluyó con NH_4Cl (ac. sat). La mezcla se extrajo con $EtOAc$. La fase orgánica se secó y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía rápida proporcionando el triol, que se disolvió en MeOH (10 mL). La resina AG50W-X4 (3 g, peso húmedo, recién lavada con MeOH) se añadió y la mezcla se agitó durante 10 h a ta. La mezcla se filtró y se lavó varias veces con $EtOAc$. La disolución se evaporó a vacío y el residuo se purificó por cromatografía rápida en columna proporcionando el tetraol **49** (0.041 g, 0.0822 mmol, 53%). 1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ = 7.12-7.17 (m, 3H), 6.98-7.02 (m, 1H), 6.71 (d, $J=11.3$ Hz, 1H), 6.40 (d, $J=11.3$ Hz, 1H), 5.33 (bs, 1H), 4.94 (d, $J=2$ Hz, 1H), 4.39 (q, $J_1=4.5$ Hz, $J_2=6.6$ Hz, 1H), 4.14 (m, 1H), 3.27-3.29 (m, 1H), 2.65 (t, $J=7.4$ Hz, 2H), 2.54-2.62 (m, 3H), 2.32 (q, $J_1=7.2$ Hz, $J_2=13.2$ Hz, 1H), 1.83-1.97 (m, 2H), 1.55-1.66 (m, 2H), 1.13 (bs, 6H), 1.12 (bs, 6H); HRMS (EI+): $[M]^+$ calculado para $C_{32}H_{50}O_4$ 498.3709, encontrado 498.3691; $[\alpha]_D^{25} = +11.7^\circ$ ($c=1.15$ in EtOH).

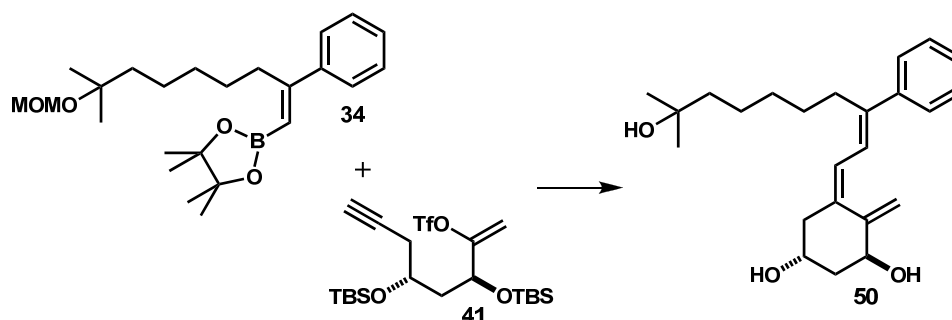
20

25

30

EJEMPLO 9. Preparación del triol (**50**) – cód. PG-366

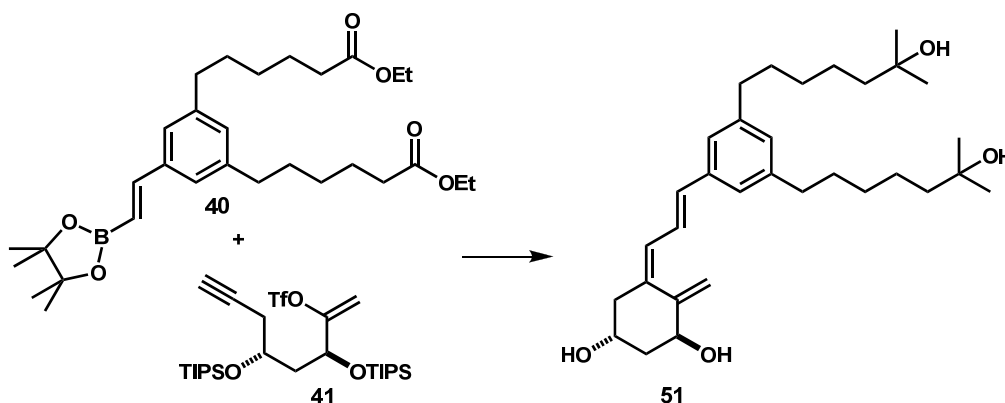
35



5 Siguiendo el procedimiento de preparación del tetraol (**50**), utilizando K_3PO_4 (6 mL, 2M ac.), $(Ph_3P)_2PdCl_2$ (0.0174 g, 0.0245 mmol), una disolución de éster borónico **34** (0.2 g, 0.497 mmol) y enol triflato **41** (0.308 g, 0.596 mmol) en THF (8 mL), THF (5 mL), una disolución de TBAF en THF (2 mL, 2 mmol, 1M), MeOH (15 mL) y resina AG50W-X4 (3 g, peso húmedo, recién lavada con MeOH); se obtuvo el tetraol **50** (0.14 g, 0.378 mmol, 76%). 1H NMR (250 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.03-7.25 (m, 5H), 6.59 (d, J =11.4 Hz, 1H), 6.29 (d, J =11.4 Hz, 1H), 5.2 (bs, 1H), 4.94 (bs, 1H), 4.25-4.36 (m, 1H), 4.01-4.16 (m, 1H), 2.38-2.95 (m, 6H), 2.24 (q, J_1 =7.0 Hz, J_2 =13.1 Hz, 1H), 1.76-1.89 (m, 2H), 1.04 (bs, 6H); HRMS (EI+): $[M]^+$ calculado para $C_{24}H_{34}O_3$ 370.2508, encontrado 370.2492; $[\alpha]_D^{25}$ = +33.61° (c =2.11 in EtOH).

10

EJEMPLO 10. Preparación del tetraol (**51**) – cód. PG-433



15 K_3PO_4 (2.5 mL, 2M ac.) y $(Ph_3P)_2PdCl_2$ (0.007 g, 0.0097 mmol) se añadieron sucesivamente a una disolución del éster borónico **40** (0.1 g, 0.194 mmol) y enol triflato **41** (0.14 g, 0.233 mmol) en THF (3 mL). La mezcla se agitó vigorosamente durante 1 h a ta. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O y se extrajo con Et_2O . La fase orgánica se secó y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía rápida obteniéndose el compuesto protegido que se disolvió en THF (5 mL) y se enfrió a -78 °C. Se agitó 15 min y entonces se añadió una disolución de MeMgBr en THF (0.97 mL, 0.97 mmol, 1M). La mezcla se agitó 4 h a ta y se diluyó con NH_4Cl (ac. sat) y la mezcla se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía rápida obteniéndose el diol protegido que se disolvió en THF (5 mL). Una disolución de TBAF en THF (0.78 mL, 0.78 mmol, 1M) se adicionó. La mezcla de reacción se agitó durante 5 h a ta y entonces se diluyó con NH_4Cl (ac. sat). La mezcla se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía rápida proporcionando el tetraol **51** (0.07 g, 0.14 mmol, 72%). 1H NMR (250 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.09 (dd, J_1 =10.9 Hz, J_2 =15.6 Hz, 1H), 6.97 (bs, 2H), 6.83 (bs, 1H), 6.49 (d, J =15.6 Hz, 1H), 6.18 (d, J =10.9 Hz, 1H), 5.37 (bs, 1H), 5.05 (bs, 1H), 4.46 (t, J =5.5 Hz, 1H), 4.15-4.27 (m, 1H), 2.47-2.66 (m, 6H), 2.25-2.39 (m, 2H), 1.96 (t, J =5.3 Hz, 2H), 1.52-1.69 (m, 4H), 1.18 (bs, 12H); HRMS (EI+): $[M]^+$ calculado para $C_{32}H_{50}O_4$ 498.3709, encontrado 498.3691; $[\alpha]_D^{25}$ = +12.3° (c =1.46 in EtOH).

20

25

30

ACTIVIDAD BIOLÓGICA MÉTODOS Y RESULTADOS

35

Cultivo celular

Las líneas celulares de adenocarcinoma mamario humano (MCF-7), de próstata (PC3), y de ovario (SKOV-3) se obtuvieron de la Colección Europea de Cultivos Celulares. La línea celular de keratinocitos

5 HaCaT se obtuvo del Dr. Miguel Quintanilla (Departamento de Biología del Cáncer, IIB Alberto Sols, CSIC, Madrid). Las células se cultivaron en placas de 90-mm en medio de cultivo esencial, DMEM, suplementado con un 10% de suero fetal bovino libre de hormonas esteroideas, 100 U/ml de penicilina, 100 µg/ml de estreptomycin y 2 mM de aminoácidos no esenciales (L-glutamina) a 37°C en atmósfera húmeda O₂/CO₂(95/5%).

Compuestos

10 La 1,25-dihidroxitamina D3 (1,25D) y los diferentes análogos PG-136p; PG-152; PG-128; PG-156; PG-403; PG-385, y PG-433 se resuspendieron en etanol absoluto a una concentración de 10⁻³ M, y a partir de esta solución, se obtuvieron las concentraciones usadas para cada experimento (desde 10⁻⁵ hasta 10⁻¹¹ M).

Afinidad de unión de 1,25D y sus análogos por el receptor de la vitamina D (VDR)

15 La afinidad de la 1,25-dihidroxitamina D3 (1,25D) y sus análogos por VDR se determinó por ensayo de desplazamiento competitivo (Polarscreen Vitamin D receptor competidor assay, Red, Invitrogen). La fluorescencia polarizada se determinó en placas negras de 384 pocillos durante 200 ms/pocillo utilizando un aparato Mithras LB 940 (Berthold Technologies). Los compuestos se evaluaron en un rango de concentraciones que osciló entre 10⁻¹¹ M - 10⁻⁵ M, calculando la IC₅₀ para la 1,25D y cada análogo. La actividad de cada análogo se expresó como porcentaje en relación a la actividad de la hormona natural (1,25D), que se normaliza al 100%.

20 Los resultados obtenidos indican que de los compuestos analizados, el compuesto PG-136p es el que presenta mayor afinidad por VDR (IC₅₀: 7.11x10⁻⁹, 24%), en relación a la hormona 1,25D (IC₅₀:1.74x10⁻⁹, 100% unión). Los otros compuestos tienen el siguiente porcentaje de afinidad: PG-152: 10%, PG-128: 12%; PG-156: 9%, y PG-403: 7% (FIGURA 1; TABLA 1).

30 TABLA 1. Unión de 1,25D y análogos al receptor de vitamina D (VDR).

Compuestos	Unión a VDR	
	IC ₅₀ (M)	%
1,25D	1.74x10 ⁻⁹	100
PG-136p	7.11x10 ⁻⁹	24
PG-152	1.76x10 ⁻⁸	10
PG-128	1.36x10 ⁻⁸	12
PG-156	1.84x10 ⁻⁸	9
PG-403	2.35x10 ⁻⁸	7

Ensayos de transactivación

35 Para evaluar *in vivo* el efecto de la administración de análogos de 1,25D, se realizaron transfecciones transitorias con el promotor de un gen diana de vitamina D unido a un vector reportador de luciferasa (promotor de 24-hidroxiolasa, CYP24A1, pCYP24A1-Luc). Las células MCF-7 se transfectaron con el vector pCYP24A1-Luc o su control pGL2B durante 48 h, y se trataron 24 h más con cada uno de los análogos y con 1,25D a concentraciones que fueron desde 10⁻¹¹ M hasta 10⁻⁶ M. A las 72 h (desde el inicio de la transfección) las células se trataron con luciferina (100 mg/L) y se visualizó la bioluminiscencia en un IVIS (CaliperLifeSciences, Alameda, CA, USA). Se determinó el EC₅₀ para cada análogo y para la 1,25D, que sirvió como patrón.

40 Los resultados obtenidos indican que los compuestos PG-433, PG-385 y PG-136p son los que presentan mayor capacidad de activar genes diana de 1,25D (67, 35, y 33%, respectivamente) en relación a la hormona natural 1,25D (100% transactivación). Los otros compuestos tienen el siguiente porcentaje de capacidad de transactivación (en relación a 1,25D): PG-152: 21%, PG-128: 20%; PG-156: 17%; PG-403: 6% (FIGURA 2; TABLA 2).

50 TABLA 2. Actividad transcripcional de 1,25D y análogos en células MCF-7 (gen reportador: pCYP24A1-Luc).

Compuestos	Actividad transcripcional	
	EC ₅₀ (M)	%
1,25D	1.97x10 ⁻⁹	100
PG-136p	5.97x10 ⁻⁹	33

PG-152	9.27x10 ⁻⁹	21
PG-128	1.00x10 ⁻⁸	20
PG-156	1.14x10 ⁻⁸	17
PG-403	3.46x10 ⁻⁸	6
PG-385	5.60x10 ⁻⁹	35
PG-433	2.95x10 ⁻⁹	67

Inhibición de la proliferación celular

5 La proliferación/toxicidad celular en líneas de cáncer de mama se evaluó por medio de ensayos de incorporación de bromuro de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolium (MTT) y por cultivo celular en tres dimensiones (3D).

10 El primero de ellos se trata de un método indirecto de estimación de células vivas en el que el MTT, soluble en agua y de color amarillo, es reducido en las mitocondrias, generando un producto insoluble de color púrpura (formazán). La medición de la densidad óptica del formazán una vez se ha solubilizado permite estimar la tasa de citotoxicidad celular que sufren las células con los diferentes tratamientos (1,25D, como control, y los análogos). Tras sembrar 30.000 células por pocillo en placas de 24 pocillos, a las 24 horas se administraron los distintos análogos y la 1,25D a una concentración de 10⁻⁸ y 10⁻⁷ M y se incubó durante 48 horas más. Una vez transcurrido el tiempo de tratamiento se añadió MTT (500 mg/ml) y se incubó 1 hora. Transcurrido este tiempo se retiró el medio de cultivo y se añadieron 500 µl de dimetilsulfóxido (DMSO) en cada pocillo para solubilizar el formazán incorporado por las células. Finalmente se midió la absorbancia en cada pocillo en un lector automático de placas, a una longitud de onda de 590 nm.

20 Los resultados obtenidos indican que la proliferación celular en la línea MCF-7 tras el tratamiento con 10⁻⁷ M de 1,25D es de 66% (100% en células control), y con los análogos: PG-136p: 65%; PG-152: 69%; PG-128: 74%; PG-156: 78%; PG-403: 69%; PG-385: 69%, y PG-433: 69% (FIGURA 3; TABLA 3).

25 TABLA 3. Porcentaje de proliferación celular en distintas líneas celulares de 1,25 D y análogos (100% células control).

Porcentaje de proliferación celular					
	MCF-7	MCF-7	PC-3	SKOV-3	HaCaT
Compuesto	2D (%)	3D (%)	2D (%)	2D (%)	2D (%)
1,25D	66	61	77	78	69
PG-136p	65	69	78	78	68
PG-152	69	74	83	82	71
PG-128	74	84	84	81	71
PG-156	78	79	80	76	74
PG-403	69	55	79	83	71
PG-385	69				
PG-433	69				

30 En la línea celular de cáncer de próstata PC-3, la proliferación celular tras el tratamiento con 10⁻⁷ M de 1,25D es de 77% (100% en células control), y con 10⁻⁷ M de los análogos: PG-136p: 78%; PG-152: 83%; PG-128: 84%; PG-156: 80%, y PG-403: 79% (FIGURA 4; TABLA 3).

35 En la línea celular de cáncer de Ovario SKOV-3, la proliferación celular tras el tratamiento con 10⁻⁷ M de 1,25D es de 78% (100% en células control), y con 10⁻⁷ M de los análogos: PG-136p: 78%; PG-152: 82%; PG-128: 81%; PG-156: 76%, y PG-403: 83% (FIGURA 5; TABLA 3).

En la línea celular de keratinocitos HaCaT, la proliferación celular tras el tratamiento con 10⁻⁷ M de 1,25D es de 69% (100% en células control), y con 10⁻⁷ M de los análogos: PG-136p: 68%; PG-152: 71%; PG-128: 71%; PG-156: 74%, y PG-403: 71% (FIGURA 6; TABLA 3).

40 Para el cultivo celular en 3D, se utilizó un fondo de 200 µl de Matrigel (BD Biosciences) en cada uno de los pocillos de placas multi-well (multipocillo) de 24. Se incubaron a 37°C durante 20 minutos para que solidificasen y posteriormente se cargó sobre el matrigel solidificado la suspensión celular (5x 10³ células por cada 100 µl de volumen de medio) y se realizó otra incubación a 37 °C durante 30 minutos para que las células penetrasen correctamente en la base de matrigel. Se añadieron 500 µl de medio DMEM a cada pocillo, y las células se mantuvieron en cultivo durante 10 días. Transcurrido este tiempo, se empezaron a tratar las células con cada uno de los 5 análogos utilizados y con 1,25D. Pasados otros 10

días se realizaron fotografías de los pocillos con un microscopio (Nikon eclipse Ti-S) equipado con una cámara ProgRes C3 y se cuantificó el diámetro de las esferas manualmente.

- 5 Los resultados obtenidos indican que la proliferación-crecimiento celular en 3-D en la línea MCF-7 tras el tratamiento con 10^{-7} M de 1,25D fue de 61% (100% en células control), y con 10^{-7} M de los análogos: PG-136p: 69%; PG-152: 74%; PG-128: 84%; PG-156: 79%, y PG-403: 55% (FIGURA 7; TABLA 3).

Efectos calcémicos

- 10 La movilización de calcio de los análogos se determinó en 28 ratones macho CD-1 (edad entre 6-8 semanas). Se establecieron 6 grupos de 4 ratones a los cuales se les inyectaron 0.3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ peso de cada análogo o 1,25D disueltos por vía intraperitoneal (i.p.) en aceite de sésamo cada dos días durante 3 semanas. Un séptimo grupo de 4 ratones tratados con el vehículo (aceite de sésamo) sirvió como control.
- 15 Los niveles de calcio en sangre se determinaron por medio de *QuantiChomCalciumAssay Kit* (BioAssaySystems, Hayward, CA, USA). Además, se realizó un ensayo de dosis-respuesta para valorar el efecto de la administración de los análogos PG136p y PG-403 y la hormona (1,25D) a distintas dosis sobre los niveles de calcio. Este ensayo se realizó en ratones macho (5 ratones por grupo), y las dosis utilizadas fueron: 0.1, 0.5, 1, y 5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ peso de cada uno de los análogos o de 1,25D, administradas i.p. cada dos días durante 21 días. Además, se utilizó un grupo control (ratones tratados con aceite de
- 20 sésamo).

- 25 Los resultados obtenidos en el primer ensayo indican que el tratamiento con 1,25D a dosis de 0.3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ peso induce un significativo incremento de calcio en sangre (14.7 ± 0.58 mg/dl) en relación a los ratones tratados con vehículo (11.9 ± 0.7 mg/dl) (FIGURA 8, TABLA 4). Los niveles de calcio en sangre en los ratones tratados con los análogos, expresados en porcentaje con respecto al inducido tras el tratamiento con 1,25D, fueron: PG-136p: 0%; PG-152: 41%; PG-128: 34%; PG-156: 0%; PG-403: 0%; PG-385: 9%, y PG-433: 8% (FIGURA 8; TABLA 4).

- 30 TABLA 4. Actividad calcémica de 1,25D y análogos en ratones inyectados con 0.3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ peso cada dos días durante 21 días.

	Actividad calcémica
Compuestos	%
1,25D	100
PG-136	0
PG-152	41
PG-128	34
PG-156	0
PG-403	0
PG-385	9
PG-433	8

- 35 Los resultados obtenidos en el segundo ensayo de dosis-respuesta (valoración de calcemia con distintas concentraciones de 1,25D y los análogos PG136p y PG-403), indican que 1,25D induce un incremento significativo en la calcemia (con respecto a los controles) a dosis de 0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ peso. Ninguno de los dos análogos analizados (PG136p y PG-403) induce aumento de calcemia (respecto a los controles) a ninguna dosis utilizada (0.1, 0.5, 1, y 5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ peso) (FIGURA 9). En este experimento, se cuantificó también el peso de los animales, para ver si había modificación a lo largo del tratamiento. Mientras que el
- 40 tratamiento con 1,25D a dosis de 0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ peso produjo una disminución significativa en el peso de los animales, el tratamiento con los análogos PG136p y PG-403 a la misma dosis o a dosis superiores (1 y 5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ peso), no modificó significativamente el peso corporal de los ratones (FIGURA 10).

Western blot

- 45 Para valorar la expresión proteica de genes regulados por 1,25D tras la administración de los análogos, se realizaron siembras de MCF-7 en placas petri que se trataron durante 48 h a concentraciones diferentes con cada análogo o con 1,25D (10^{-7} , 10^{-8} , 10^{-9}). Posteriormente se realizó una extracción proteica que se utiliza para la electroforesis. Cada muestra se resuspendió en tampón de carga compuesto por 50 mM Tris-HCl pH 6.8, 2% SDS, 2% de β -mercaptoetanol y azul de bromofenol. Las
- 50 muestras se cargaron en un gel de SDS-PAGE al 12% y se transfirieron a membranas de nitrocelulosa durante 2 horas a 4°C. Tras bloqueo con PBS (al que se le añadió 0.1 gr de caseína y 0.1% de Tween 20 durante 1 hora a temperatura ambiente), las membranas se incubaron toda la noche a 4°C con

anticuerpos policlonales anti-p21, anti-p27 y anti-p53. Para los compuestos PG-385 y PG-433 se realizó un Western blot con E-cadherina.

5 Después de varios lavados con tampón PBST, se incubó con un segundo anticuerpo *anti-IgG anti-rabbit* (1:5000) conjugado con peroxidasa durante 1 hora a temperatura ambiente. La membrana se volvió a lavar 5 veces con tampón PBST y finalmente se añadió el reactivo de quimioluminiscencia (Pierce, ECL Western blotting substrate) para su marcaje. El inmunomarcaje fue detectado utilizando placas de autorradiografía.

10 Los resultados obtenidos indican que al igual que 1,25D, todos los análogos utilizados a dosis de 10^{-7} M inducen la expresión proteica de p53, p27 y p21 (FIGURA 11A), que como se ha comentado son genes diana de 1,25D implicados en el control del ciclo celular (p21 y p27) y en muerte celular/reparación del ADN (p53). Para los compuestos PG-385 y PG-433 se utilizó E-cadherina como gen diana de 1,25D (FIGURA 11B).

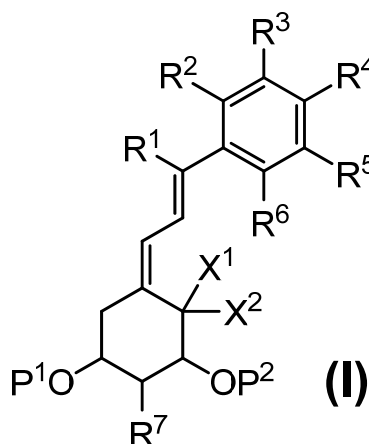
15

Análisis estadístico

20 Los valores resultantes para cada experimento se expresan como media \pm desviación estándar. Los resultados se compararon mediante el análisis de la varianza de un factor, también denominado como ANOVA, utilizando un nivel de significación de $p < 0,05$.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula (I), o uno de sus estereoisómeros, o sus sales farmacéuticamente aceptables,



5

donde cada uno de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 y R^7 , se selecciona independientemente de entre hidrógeno, (C₁-C₁₂)alquilo, (C₁-C₁₂)hidroxialquilo, (C₂-C₁₂)alquenilo, (C₂-C₁₂)hidroxialquenilo, (C₂-C₁₂)alquinilo, (C₂-C₁₂)hidroxialquinilo, (C₁-C₁₂)heteroalquilo, (C₂-C₁₂)heteroalquenilo, (C₁-C₁₂)heteroalquinilo, (C₆-C₁₀)arilo, (C₃-C₁₅)heteroarilo, (C₆-C₁₀)aril(C₁-C₁₂)alquilo, (C₁-C₁₂)alquilacilo, (C₆-C₁₀)arilacilo, (C₁-C₁₂)alcoxilo, (C₆-C₁₀)ariloxilo, (C₁-C₁₂)alquilcarboxi, (C₆-C₁₀)arilcarboxi, (C₁-C₁₂)carbociclo y (C₃-C₁₅)heterociclo, donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 y R^7 están opcionalmente sustituidos por hidrógeno, (C₁-C₁₂)alquilo o (C₁-C₁₂)hidroxialquilo,

10

X^1 y X^2 son hidrógeno o bien forman conjuntamente con el átomo de carbono al que están unidos un grupo metileno (=CH₂), y

15

cada uno de P^1 y P^2 se selecciona independientemente de entre hidrógeno, (C₁-C₁₂)alquilo, (C₆-C₁₀)arilo, (C₁-C₁₂)alcoxilo, (C₆-C₁₀)ariloxilo, (C₁-C₁₂)alquilcarboxi, (C₆-C₁₀)arilcarboxi y -OSiR^aR^bR^c, donde cada uno de R^a , R^b y R^c se seleccionan de entre (C₁-C₁₂)alquilo, (C₆-C₁₀)arilo, (C₆-C₁₀)aril, (C₁-C₁₂)alquilo, (C₁-C₁₂)alcoxilo, (C₆-C₁₀)ariloxilo y (C₃-C₁₅)heterociclo,

20

donde entre 1 y 9 átomos de hidrógeno en el compuesto de fórmula (I) están opcionalmente reemplazados por isótopos de hidrógeno, deuterio (²H) o tritio (³H), y/o entre 1 y 9 átomos de carbono en el compuesto de fórmula (I) están opcionalmente reemplazados por isótopos ¹¹C, ¹³C, ¹⁴C.

25

2. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, donde cada uno de R^1 y R^5 se seleccionan independientemente de entre hidrógeno, (C₁-C₁₂)alquilo y (C₁-C₁₂)hidroxialquilo y R^3 se selecciona de entre (C₁-C₁₂)alquilo y (C₁-C₁₂)hidroxialquilo.

30

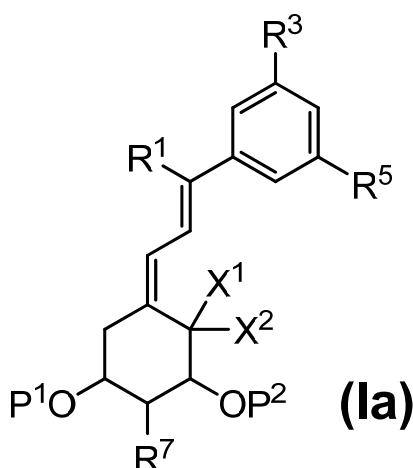
3. Compuesto de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, donde R^1 es (C₁-C₁₂)alquilo y R^3 es (C₁-C₁₂)hidroxialquilo.

35

4. Compuesto de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde R^7 es hidrógeno.

5. Compuesto de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde R^2 , R^4 , y R^6 son hidrógeno.

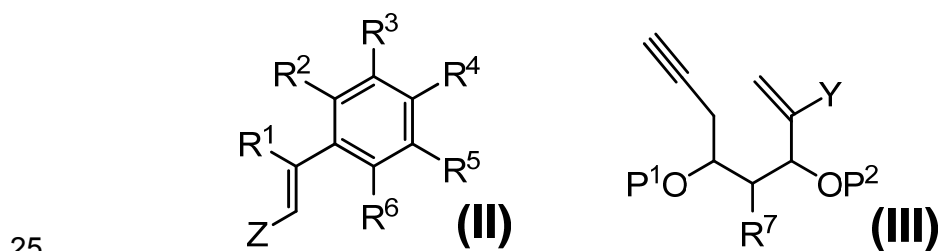
6. Compuesto de fórmula (Ia) según la reivindicación 1,



donde R¹ es hidrógeno, (C₁-C₁₂)alquilo o (C₁-C₁₂)hidroxialquilo,

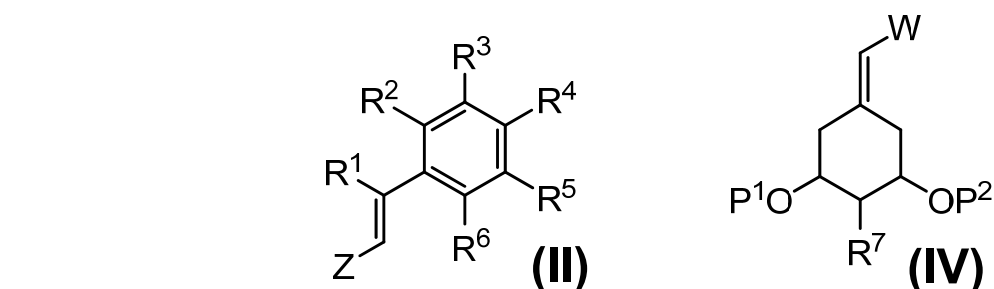
- 5 R³ es hidrógeno o (C₁-C₁₂)hidroxialquilo, R⁵ es hidrógeno o (C₁-C₁₂)hidroxialquilo,
 R⁷ es hidrógeno, (C₁-C₁₂)alquilo o (C₁-C₁₂)hidroxialquilo, y
 X¹ y X², P¹ y P² son como se han definido en la reivindicación 1.
- 10 7. Compuesto de fórmula (Ia), según la reivindicación 6, donde R¹ es (C₁-C₁₂)alquilo, R³ es (C₁-C₁₂)hidroxialquilo y R⁵ es hidrógeno.
- 15 8. Compuesto de fórmula (Ia), según la reivindicación 6, donde R¹ es (C₁-C₁₂)alquilo, R³ es (C₁-C₁₂)hidroxialquilo y R⁵ es (C₁-C₁₂)hidroxialquilo.
9. Compuesto de fórmula (Ia), según la reivindicación 6, donde R¹ es hidrógeno, R³ es (C₁-C₁₂)hidroxialquilo y R⁵ es (C₁-C₁₂)hidroxialquilo.
- 20 10. Compuesto de fórmula (I) o (Ia), según las reivindicaciones 1 ó 6 respectivamente, donde al menos uno de entre R¹, R³ y R⁵ es un (C₁-C₁₂)hidroxialquilo ramificado.
11. Compuesto de fórmula (I) o (Ia), según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde X¹ y X² son metileno.
- 25 12. Compuesto de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque incorpora marcaje isotópico.
13. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 12, donde el marcaje isotópico se selecciona de entre ¹¹C, ¹³C, ¹⁴C, ²H y ³H.
- 30 14. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 13, donde el marcaje isotópico es ¹¹C.
- 35 15. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, seleccionado de entre el grupo que consiste en:
 (1R,3S,Z)-5-((E)-3-(3-(6-hidroxi-6-metilheptil)fenil)pent-2-eniliden)-4-metilenociclohexano-1,3-diol,
 (1R,3S,Z)-5-((E)-3-(3-(7,7,7-trideutero-6-hidroxi-6-trideuterometilheptil) fenil)pent-2-eniliden)- 4
 metilenociclohexano-1,3-diol, (1R,3S,Z)-5-((E)-3-(3-(6-hidroxi-6-metilheptil)fenil)hex-2-eniliden)- 4
 metilenociclohexano-1,3-diol, (1R,3S,Z)-5-((E)-3-(3-(7,7,7-trideutero-6-hidroxi-6
 trideuterometilheptil)fenil)hex-2-eniliden)- 4-metilenociclohexano-1,3-diol,
 40 (1R,3S,Z)-5-((E)-3-(3-(6-hidroxi-6-metilheptil)fenil)hept-2-eniliden)- 4-metilenociclohexano-1,3-diol,
 (1R,3S,Z)-5-((E)-3-(3-(7,7,7-trideutero-6-hidroxi-6-trideuteroheptil)fenil)hept-2-eniliden)- 4-
 metilenociclohexano-1,3-diol,
 (1R,3S,Z)-5-((E)-3-(3-(6-hidroxi-6-metilheptil)fenil)non-2-eniliden)- 4-metilenociclohexano-1,3-diol,
 (1R,3S,Z)-5-((E)-3-(3-(7,7,7-trideutero-6-hidroxi-6-trideuteroheptil)fenil) non-2-eniliden)- 4-
 45 metilenociclohexano-1,3-diol,
 (1R,3S,Z)-5-((E)-3-(3-(6-hidroxi-6-metilheptil)fenil)dec-2-eniliden)- 4-metilenociclohexano-1,3-diol,
 (1R,3S,Z)-5-((E)-3-(3-(7,7,7-trideutero-6-hidroxi-6-trideuteroheptil)fenil)dec-2-eniliden)- 4-
 metilenociclohexano-1,3-diol,

- (1R,3S,Z)-5-((E)-9-hidroxi-3-(3-(6-hidroxi-6-metilheptil)fenil)-9-metildec-2-eniliden)- 4-metilenociclohexano-1,3-diol,
 (1R,3S,Z)-5-((E)-9-hidroxi-3-(3-(7,7,7-trideutero-6-hidroxi-6-trideuteroheptil)fenil)-9-metildec-2-eniliden)- 4-metilenociclohexano-1,3-diol,
 5 (1R,3S,Z)-5-((E)-9-hidroxi-3-(3-(6-hidroxi-6-metilheptil)fenil)-9-metildec-2-eniliden)- 4-metilenociclohexano-1,3-diol,
 (1R,3S,Z)-5-((E)-9-hidroxi-3-(3-(7,7,7-trideutero-6-hidroxi-6-trideuteroheptil)fenil)-9-metildec-2-eniliden)- 4-metilenociclohexano-1,3-diol,
 10 (1R,3S,Z)-5-((E)-3-(3,5-bis(6-hidroxi-6-metilheptil)fenil)aliliden)- 4-metilenociclohexano-1,3-diol,
 (1R,3S,Z)-5-((E)-3-(3,5-bis(7,7,7-trideutero-6-hidroxi-6-trideuteroheptil) fenil) aliliden)- 4-metilenociclohexano-1,3-diol,
 (1R,3S,Z)-5-((E)-3-(3-(5-hidroxi-5-metilhexil)fenil)pent-2-eniliden)- 4-metilenociclohexano-1,3-diol,
 (1R,3S,Z)-5-((E)-3-(3-(6,6,6-trideutero-5-hidroxi-5-trideuterohexil)fenil) pent-2-eniliden)-4-metilenociclohexano-1,3-diol,
 15 (1R,3S,Z)-5-((E)-3-(3-(5-hidroxi-5-metilhexil)fenil)hept-2-eniliden)- 4-metilenociclohexano-1,3-diol, y
 (1R,3S,Z)-5-((E)-3-(3-(6,6,6-trideutero-5-hidroxi-5-trideuterohexil)fenil)hept-2-eniliden)-4-metilenociclohexano-1,3-diol.
16. Procedimiento para la preparación de los compuestos de fórmula (I) tal como se han definido en la reivindicación 1, donde X¹ y X² son metileno, que comprende un acoplamiento de los compuestos (II) y (III) en presencia de un catalizador metálico, que se selecciona de entre Pd(OAc)₂, PdCl₂, Pd(PPh₃)₄, Pd(dba)₂, Ni(PPh₃)₄, Pd₂(dba)₃, (Ph₃P)₂PdCl₂, compuestos de Cu y compuestos de Hf.



- 30 donde R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, P¹ y P² son como se han definido en la reivindicación 1, Y es un halógeno o un grupo atractor de carga seleccionado del grupo que comprende alquilsulfonato, arilsulfonato, triflato y fosfato, y Z se selecciona de entre haluro de indio, di(C₁-C₁₂)alquilindio, di(C₆-C₁₀)arillitio, (C₁-C₁₂)alquil(C₆-C₁₀)arilindio, haluro de cinc, di(C₁-C₁₂)alquilboro y di(C₁-C₁₂)alcoxiboro.

- 35 17. Procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula (I) tal como se han definido en la reivindicación 1 que comprende un acoplamiento de los compuestos (II) y (IV) en presencia de un catalizador metálico, que se selecciona de entre Pd(OAc)₂, PdCl₂, Pd(PPh₃)₄, Pd(dba)₂, Ni(PPh₃)₄, Pd₂(dba)₃, (Ph₃P)₂PdCl₂, compuestos de Cu y compuestos de Hf,



- 40 Z se selecciona de entre cloro, bromo y yodo, W se selecciona de entre (C₁-C₁₂)alquilsulfonato, (C₆-C₁₀)arilsulfonato, halógeno, fosfato y SiR^aR^bR^c, y donde R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, P¹, P², R^a, R^b y R^c son como se han definido en la reivindicación 1.

- 45 18. Uso de un compuesto de fórmula (I), tal como se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones 12 a 14, como patrón interno en técnicas espectroscópicas y espectrométricas.

19. Uso de un compuesto de fórmula (I), tal como se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones 12 a 14, para la preparación de un radiofármaco.
- 5 20. Uso de un compuesto de fórmula (I), tal como se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones 12 a 14, para la preparación de un radiofármaco para su uso en técnicas de tomografía de emisión de positrones (PET).
21. Uso de un compuesto de fórmula (I) tal como se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, para la preparación de un medicamento.
- 10 22. Uso de un compuesto de fórmula (I), tal como se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades o condiciones relacionadas con la deficiencia de vitamina D.
- 15 23. Uso según la reivindicación 22, donde las enfermedades o condiciones relacionadas con la deficiencia de vitamina D se seleccionan del grupo que consiste en raquitismo, osteoporosis, osteodistrofia, osteomalacia y fracturas.
- 20 24. Uso de un compuesto de fórmula (I), tal como se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de psoriasis, diabetes, enfermedades autoinmunes, degenerativas, endocrinológicas, cardiovasculares, metabólicas, infecciosas, o tumorales.
- 25 25. Uso de un compuesto de fórmula (I), tal como se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades neoplásicas.
26. Uso según la reivindicación 25, donde las enfermedades neoplásicas se seleccionan del grupo que consiste en cáncer de mama, ovario, próstata, pulmón, leucemia, tumores sólidos y tumores hematológicos.
- 30 27. Combinación de al menos un compuesto de fórmula (I), tal como se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, y al menos un compuesto antineoplásico.
- 35 28. Combinación según la reivindicación 27, donde el compuesto antineoplásico se selecciona de entre el grupo que consiste en agentes alquilantes, antimetabolitos, antibióticos antineoplásicos, inhibidores de la topoisomerasa, inhibidores de la mitosis, agentes hormonales, reguladores del sistema inmunitario y terapias dirigidas.
- 40 29. Combinación según la reivindicación 28, donde el agente alquilante se selecciona de entre mostazas nitrogenadas, nitrosoureas, alquilsulfonatos, triazinas, etileniminas y medicamentos con platino; el antimetabolito se selecciona de entre 5-fluorouracilo, 6-mercaptopurina, capecitabina, cladribina, clofarabina, citarabina, floxiridina, fludarabina, gemcitabina, hidroxiurea, metotrexato, pemetrexed, pentostatin y tioguanina; el antibiótico antineoplásico se selecciona de entre antraciclinas y no antraciclinas; el inhibidor de la topoisomerasa se selecciona de entre inhibidores de la topoisomerasa I e inhibidores de la topoisomerasa II; el inhibidor de la mitosis se selecciona de entre taxenos, epotilones, alcaloides de la vinca y estramustina; el agente hormonal se selecciona de entre antiestrogénicos, inhibidores de la aromatasa, progestinas, antiandrógenos, agonistas de la hormona liberadora de la hormona gonadotropina (GNRH) y análogos de la hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH); el regulador del sistema inmunitario se selecciona de entre terapia con anticuerpos monoclonales, inmunoterapias y adyuvantes no específicos, medicamentos inmunomodulantes y vacunas contra el cáncer; y la terapia dirigida se selecciona de entre imatinib, gefitinib, sunitinib, bortezomib y trastuzumab.
- 50 30. Combinación según la reivindicación 29, donde las mostazas nitrogenadas se seleccionan de entre mecloretamina, clorambucil, ciclofosfamida, ifosfamida y melfalán; las nitrosoureas se seleccionan de entre estreptozocina, carmustina y lomustina; los alquilsulfonatos consisten en busulfan; las triazinas se seleccionan de entre dacarbazina y temozolomida; las etileniminas se seleccionan de entre tiotepa y altretamina; los medicamentos con platino se seleccionan de entre cisplatino, carboplatino y oxaliplatino; las antraciclinas se seleccionan de entre daunorubicina, doxorubicina, epirubicina e idarubicina; las no antraciclinas se seleccionan de entre actinomicina D, bleomicina y mitomicina-C; los inhibidores de la topoisomerasa I se seleccionan de entre topotecan e irinotecán; los inhibidores de la topoisomerasa II se seleccionan de entre etopósido, tenipósido y omitoxantrona; los taxenos se seleccionan de entre paclitaxel y docetaxel; los epotilones consisten en ixabepilone; los alcaloides de la vinca se seleccionan de entre vinblastina, vincristina y vinorelbina; los antiestrogénicos se seleccionan de entre fulvestrant,
- 55 60

- 5 tamoxifeno y toremifeno; los inhibidores de la aromatasa se seleccionan de entre anastrozol, exemestano y letrozol; las progestinas consisten en acetato de megestrol; los antiandrógenos se seleccionan de entre bicalutamida, flutamida y nilutamida; los análogos de la hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH) se seleccionan de entre leuprolida y goserelin; la terapia con anticuerpos monoclonales se selecciona de entre rituximab y alemtuzumab; las inmunoterapias y adyuvantes no específicos se seleccionan de entre BCG, interleucina-2 e interferón-alfa; los medicamentos inmunomodulantes se seleccionan de entre talidomida y lenalidomida; y las vacunas contra el cáncer consisten en sipuleucel-T.
- 10 31. Composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (I), tal como se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, junto con uno o más excipientes o portadores farmacéuticamente aceptables.

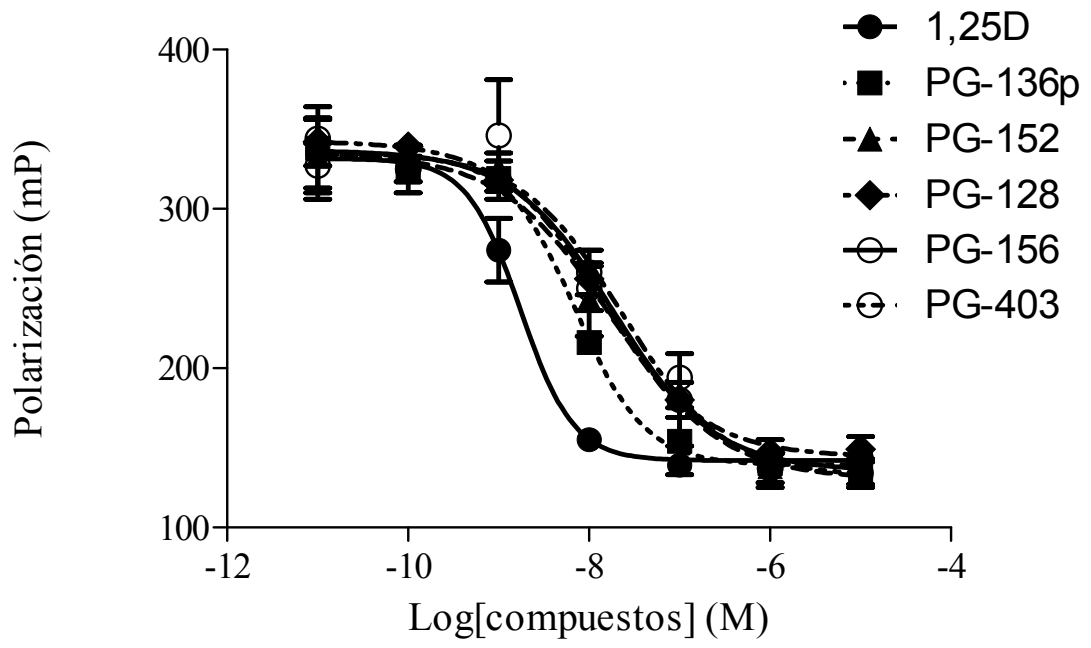


Figura 1

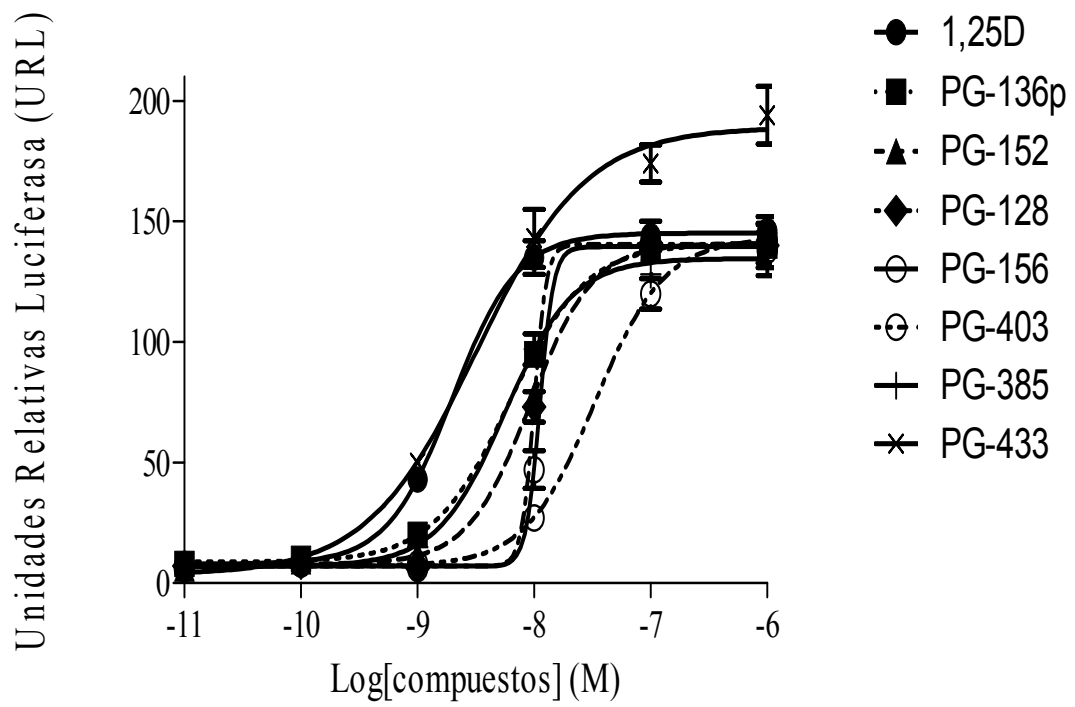


Figura 2

Células MCF-7

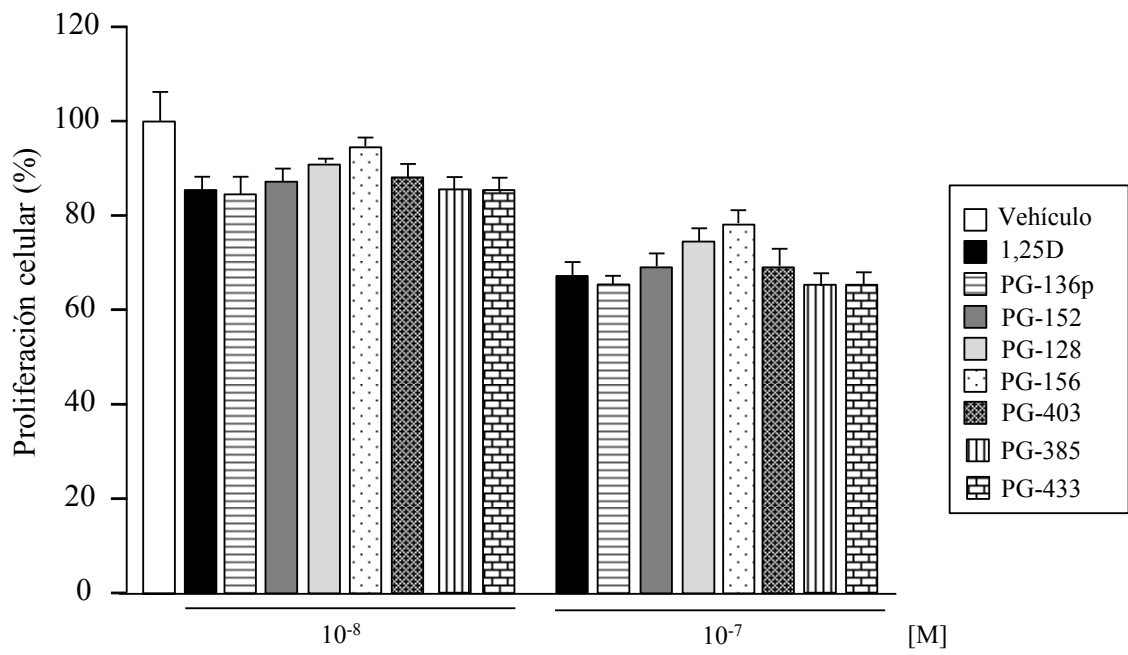


Figura 3

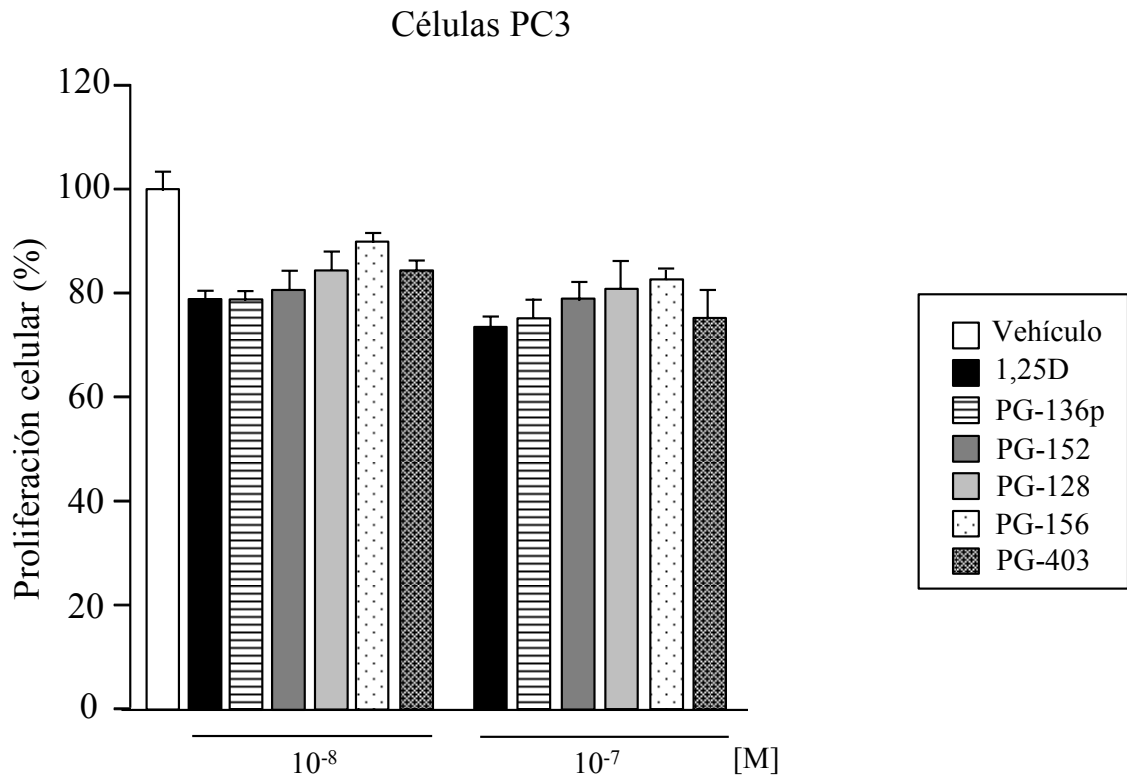


Figura 4

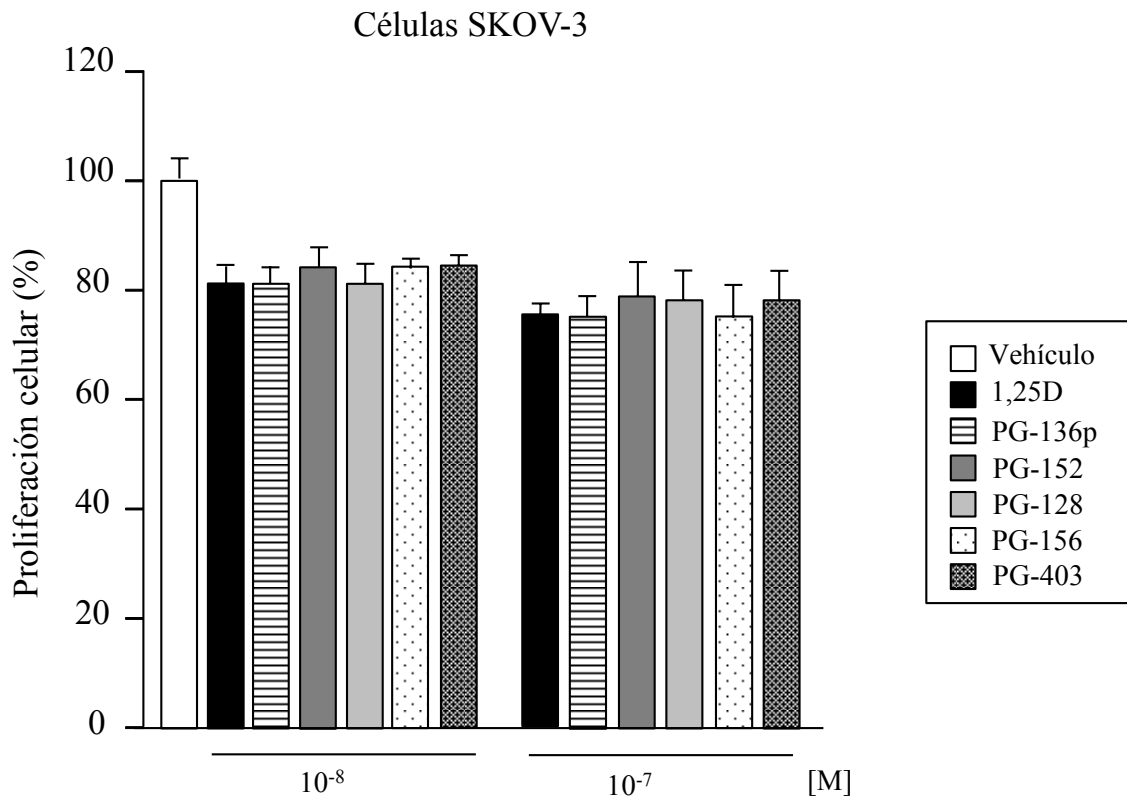


Figura 5

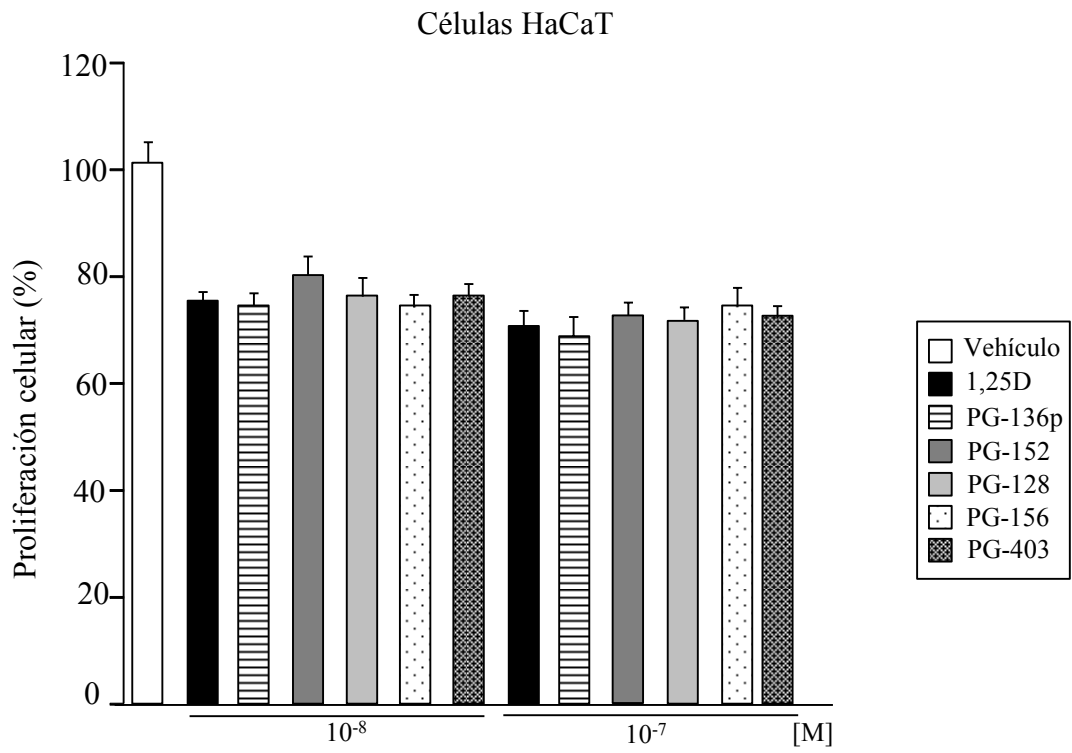


Figura 6

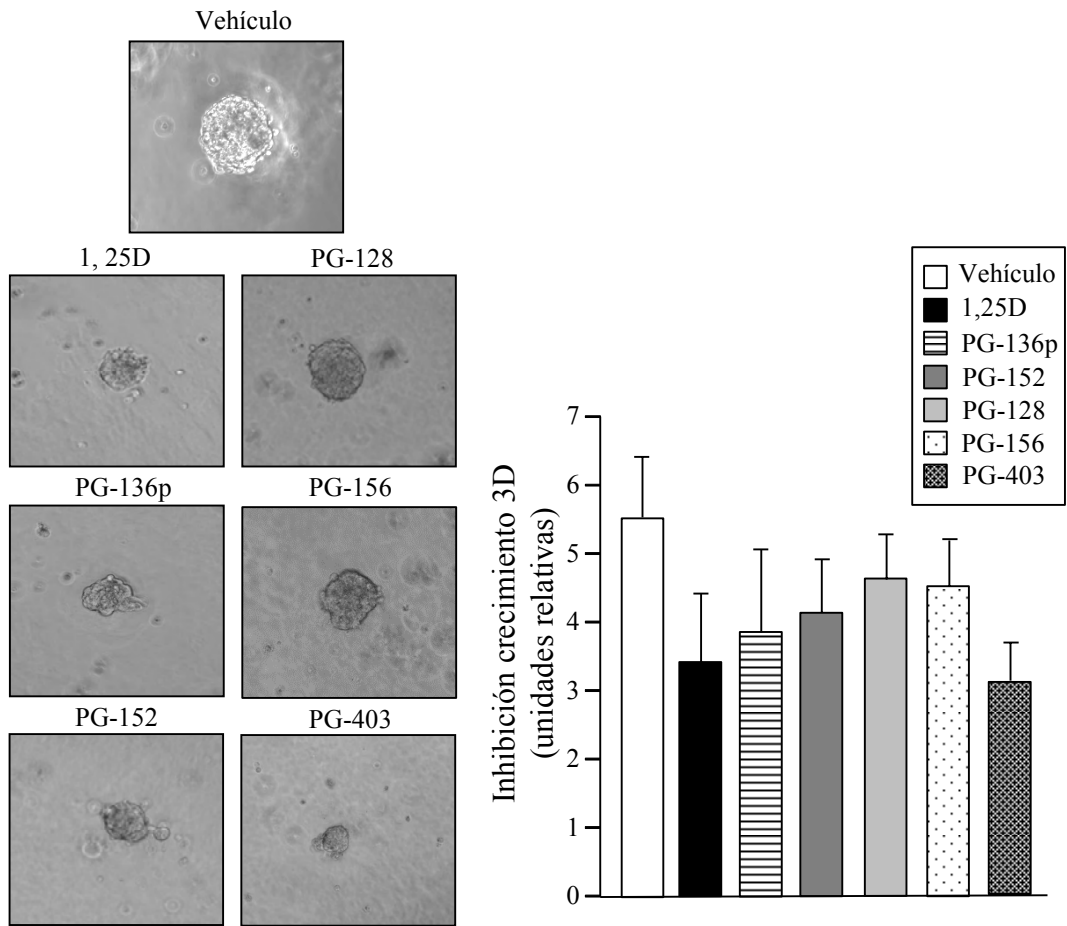


Figura 7

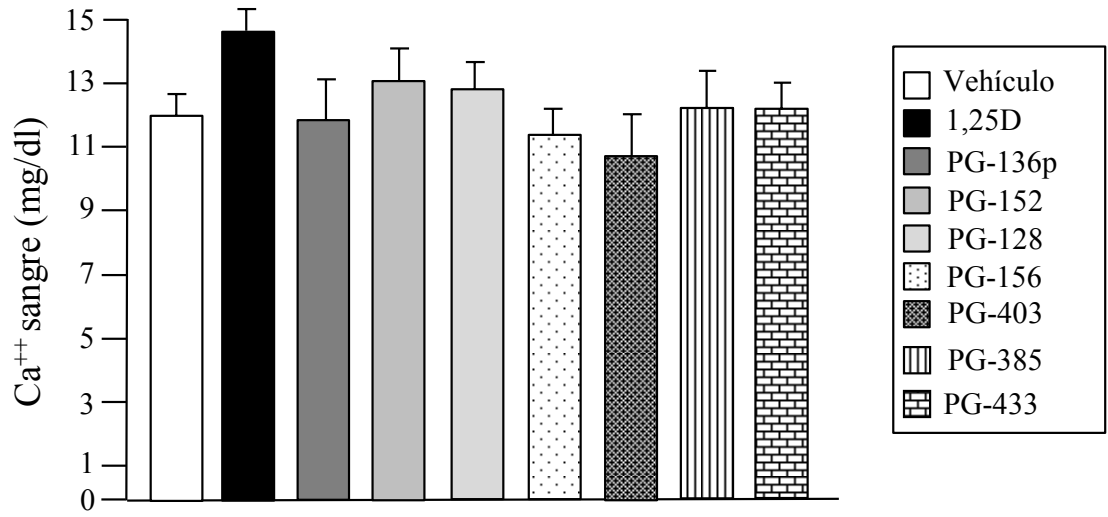


Figura 8

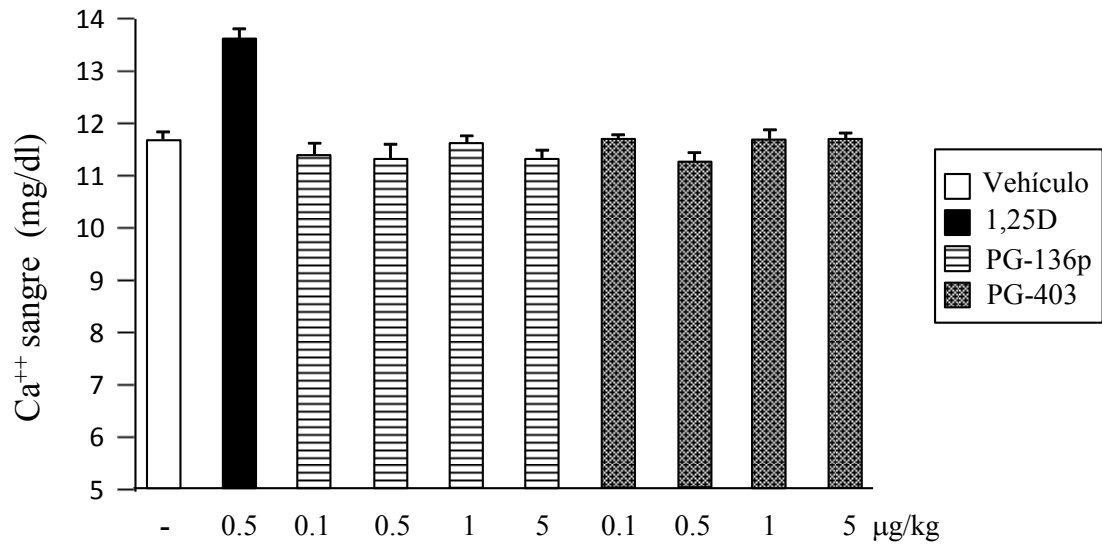


Figura 9

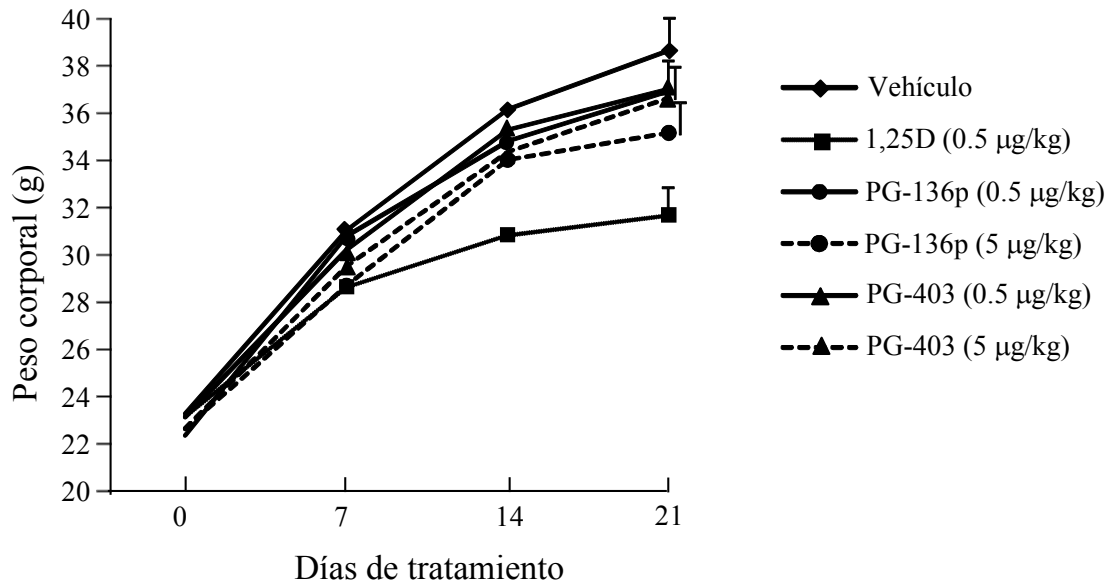


Figura 10

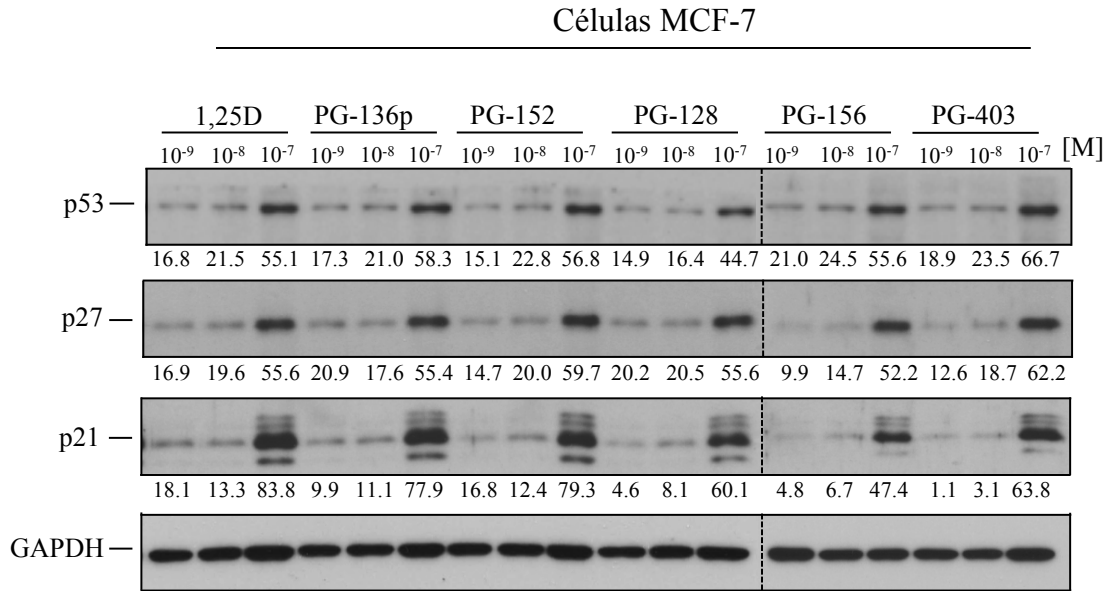


Figura 11A

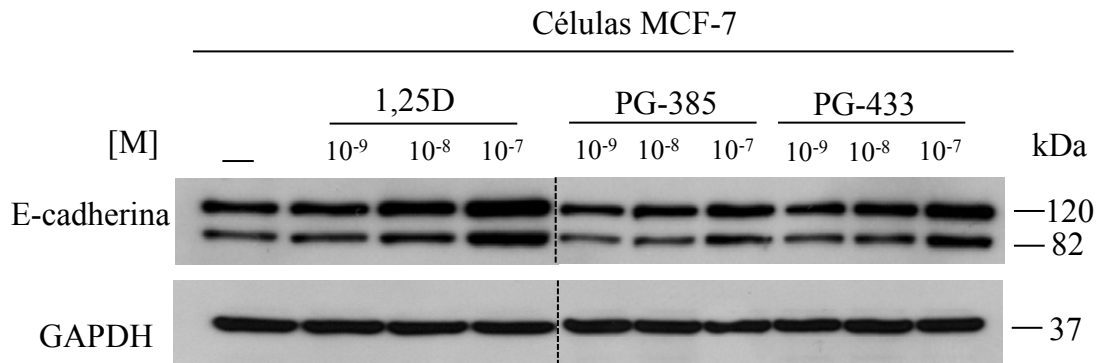


Figura 11B