

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 946 255**

21 Número de solicitud: 202330169

51 Int. Cl.:

C07C 401/00 (2006.01)

C07F 7/08 (2006.01)

A61K 31/59 (2006.01)

A61P 3/02 (2006.01)

12

PATENTE DE INVENCION CON EXAMEN

B2

22 Fecha de presentación:

27.02.2023

30 Prioridad:

28.02.2022 PT 117825

43 Fecha de publicación de la solicitud:

14.07.2023

Fecha de modificación de las reivindicaciones:

03.07.2024

Fecha de concesión:

08.08.2024

45 Fecha de publicación de la concesión:

16.08.2024

73 Titular/es:

**UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE
COMPOSTELA (42.0%)
Avda. das Ciencias, 6-4D
15782 Santiago de Compostela (A Coruña) ES;
REQUIMTE - REDE DE QUIMICA E TECNOLOGIA
(43.0%) y
UNIVERSIDADE DO PORTO (15.0%)**

72 Inventor/es:

**RODRIGUEZ, Borges;
ROMAO DE CASTRO, Baltazar Manuel;
LOUREIRO MARTINEZ, Julian;
SAMPAIO DIAS, Ivo Emmanuel;
PEREZ FERNANDEZ, Roman;
SEOANE RUZO, Samuel y
MOURIÑO MOSQUERA, Antonio**

74 Agente/Representante:

TORRENTE VILASANCHEZ, Susana

54 Título: **SILA-ANÁLOGOS DE COMPUESTOS DE VITAMINA D, MÉTODO DE PRODUCCIÓN DE DICHOS COMPUESTOS Y USOS DE LOS MISMOS**

57 Resumen:

La presente solicitud describe la síntesis e importantes aplicaciones biológicas de nuevos análogos de la vitamina D con un intercambio carbono-silicio en la cadena lateral de la hormona natural y sus análogos. En comparación con el metabolito natural 1 α ,25-dihidroxitamina D3 (1,25D) del receptor de la vitamina D (VDR), los resultados biológicos clave de estos nuevos derivados indican que: a) estos análogos muestran una diferenciación celular similar, b) la proliferación de líneas celulares tumorales es significativamente menor, c) gran capacidad para activar genes diana de la 1,25D y d) alta afinidad al VDR. Además, uno de los análogos induce un aumento significativo del peso de algunos animales, lo que puede sugerir un aumento de la densidad ósea.

Aviso: Se puede realizar consulta prevista por el art. 41 LP 24/2015. Dentro de los seis meses siguientes a la publicación de la concesión en el Boletín Oficial de la Propiedad Industrial cualquier persona podrá oponerse a la concesión. La oposición deberá dirigirse a la OEPM en escrito motivado y previo pago de la tasa correspondiente (art. 43 LP 24/2015).

ES 2 946 255 B2

DESCRIPCIÓN**SILA-ANÁLOGOS DE COMPUESTOS DE VITAMINA D, MÉTODO DE PRODUCCIÓN DE DICHOS COMPUESTOS Y USOS DE LOS MISMOS****5 Sector de la técnica**

La presente solicitud se refiere a compuestos de fórmula (I), los intermedios y sus procedimientos sintéticos. La presente invención se refiere además a sus usos farmacéuticos como agentes terapéuticos para enfermedades relacionadas con el receptor de vitamina D.

Antecedentes

- 10 La 25-hidroxivitamina D₃, el principal metabolito de la vitamina D₃, sufre una hidroxilación en C-1 en los riñones para generar su forma biológicamente activa, la 1 α ,25-dihidroxivitamina D₃ (1,25D, calcitriol). Esta hormona natural tiene un alto espectro de actividades, que van desde la participación en la homeostasis mineral (metabolismo del calcio y el fósforo), a numerosas actividades antiproliferativas, pro-diferenciativas e inmunomoduladoras (*Vitamin D (D. Feldman, J.W. Pike, J.S. Adams); Two-Volume Set, Elsevier, Academic Press, New York, 2011, Bikle DD. Vitamin D metabolism, mechanism of action, and clinical applications, Chem Biol. 2014, 21, 319-329*).

Sin embargo, debido a los efectos secundarios calcémicos de esta hormona a dosis clínicas, se han diseñado, sintetizado y evaluado biológicamente un gran número de ligandos del receptor de la vitamina D (VDR) para conservar o mejorar la actividad biológica de la 1,25D pero con efectos secundarios calcémicos limitados o despreciados. Algunos de estos análogos se aplican actualmente para el tratamiento de diferentes enfermedades (psoriasis, cáncer u osteoporosis), (*J. Chen et al. Eur. J. Med. Chem. 2020, 207, 112738*).

La cadena lateral natural de la 1,25D ha sido el principal objetivo de las modificaciones químicas, mediante la inclusión de unidades rígidas, heteroátomos o enlaces dobles/triples. Los estudios de relación estructura-actividad de estos análogos han demostrado que, en efecto, puede lograrse una disociación significativa entre la diferenciación celular y las actividades calcémicas, (*C. Carlberg et al. J. Med. Chem. 2019, 62, 15, 6854*).

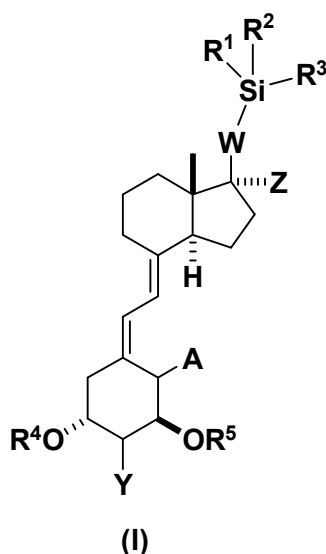
La incorporación de silicio en compuestos bioactivos es una estrategia química que se ha explorado para mejorar el rendimiento farmacológico y biológico, (*R. Tacke. Curr. Opin. Drug Discov. Devel. 2003, 6, 526*). Los derivados del silicio proporcionan una mayor lipofilia, solubilidad y penetración en el tejido celular, mejorando el comportamiento farmacocinético y las propiedades agonistas o antagonistas. El metabolismo del sila-haloperidol representa un

ejemplo en el que la incorporación de silicio altera significativamente el metabolismo en comparación con el haloperidol, evitando la formación de metabolitos tóxicos, (*Tacke et al. Chem. Med. Chem.* 2008, 3, 1, 152).

Otro ejemplo de fármacos sililados con actividades mejoradas es la indometacina sila-éster, que es más potente y menos tóxica que la indometacina utilizada en el tratamiento del cáncer de páncreas humano, (*KA Franz et al. J. Med. Chem.* 2013, 56, 2, 388).

Descripción

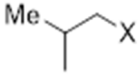
La presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I), sus análogos, o sal del mismo:



10 R^1 y R^2 y R^3 representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxilo o un grupo alquilo ramificado o no ramificado que tiene 1 o 3 átomos de carbono, o un F, Cl, Br, I o un grupo O-(C₁-C₃)alcoxialquilo o un grupo (C₁-C₃)alquilo-OH;

Y representa un átomo de hidrógeno o un grupo (C₁-C₃)alquilo o un grupo O-(C₁-C₃)alcoxialquilo o un grupo O-(C₁-C₃)OH;

15 A es un grupo metileno o un átomo de hidrógeno;

W representa un grupo diino $-C\equiv C-C\equiv C-$ o un grupo  en el que X es un (C₂-C₄)alquilo o un (C₂-C₄)alquenilo o un (C₂-C₄)alquinilo, o un grupo C₆-aromático;

Z representa un grupo (C₁-C₃)alquilo recto o ramificado, sustituido o no sustituido, o un grupo O-(C₁-C₃)alcoxi o un grupo O-(C₁-C₃)OH;

20 R^4 y R^5 , que pueden ser iguales o diferentes, se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno, (C₁-C₁₂)alquilo, (C₆-C₁₀)arilo y $-SiR^aR^bR^c$, donde cada R^a , R^b y R^c se

selecciona independientemente entre (C₁-C₁₂)alquilo, (C₆-C₁₀)arilo, (C₁- C₁₂)alcoxilo, (C₆-C₁₀)ariloxilo y (C₃-C₁₅)heterociclo.

En una realización en el compuesto de fórmula (I) R⁴ y R⁵ representan cada uno un átomo de hidrógeno, un metoximetilo, un metoxietilo, un trimetilsililetoximetilo, un trimetilsililo, un trietilsililo, un terc-butildimetilsililo, un tri-iso-propilsililo, un terc-butildifenilsililo, un dimetilfenilsililo, un dimetilbencilsililo, un benzoato, un p-nitrobenzoato, un pivaloato y un acetato.

En una realización en el compuesto de fórmula (I), el compuesto es (1R,3S,Z)-5-(2-
10 {{(1R,3aS,7aR,E)-7a-Metil-1-[(R)-5-(trimetilsilil)pentan-2-il]octahidro-4H-inden-4-ilideno}etilideno)-4-metilenciclohexano-1,3-diol (P3).

En una realización en el compuesto de fórmula (I) el compuesto es (1R,3S,Z)-5-(2-
{{(1R,3aS,7aR,E)-7a-Metil-1-[(R)-5-(trimetilsilil)pent-4-in-2-il]octahidro-4H-inden-4-ilideno}etilideno)-4-metilenciclohexano-1,3-diol (P4).

En una realización en el compuesto de fórmula (I) el compuesto es (1R,3S,Z)-5-(2-
15 {{(1R,3aS,7aR,E)-1-[(R)-5-(Dimetilsilil)pent-4-in-2-il]-7a-metil octahidro-4H-inden-4-ilideno}etilideno)-4-metilenciclohexano-1,3-diol (P5).

En una realización en el compuesto de fórmula (I) el compuesto es (1R,3S,Z)-5-(2-
((1R,3aS,7aR,E)-1-((R)-5-(hidroxidimetilsilil)pent-4-in-2-il)-7a-metiloctahidro-4H-inden-4-ilideno)etilideno)-4-metilenciclohexano-1,3-diol (P4-OH).

En una realización en el compuesto de fórmula (I) el compuesto es (1R,3S,Z)-5-(2-
20 {{(1R,3aS,7aR,E)-1-[(R)-5-(terc-Butildimetilsilil)pent-4-in-2-il]-7a-metiloctahidro-4H-inden-4-ilideno}etilideno)-4-metilenciclohexano-1,3-diol (P2).

En una realización en el compuesto de fórmula (I), el compuesto es (1R,3S,Z)-5-(2-
25 {{(1R,3aS,7aR,E)-1-[(R)-5-(terc-butildimetilsilil)pentan-2-il]-7a-metiloctahidro-4H-inden-4-ilideno}etilideno)-4-metilciclohexano-1,3-diol (P1).

En una realización en el compuesto de fórmula (I) el compuesto es (1R,3S,Z)-5-(2-
{{(1S,3aS,7aS,E)-7a-Metil-1-[(trimetilsilil)buta-1,3-diin-1-il]octahidro-4H-inden-4-ilideno}etilideno)-4-metilenciclohexano-1,3-diol (P6).

La presente invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende el
30 compuesto de fórmula (I), sus análogos, o sal del mismo.

En una realización, la composición farmacéutica comprende además un diluyente, vehículo, adyuvante y/o excipiente aceptable.

La presente invención también se refiere a un compuesto de fórmula (I), sus análogos, o sal del mismo, o la composición farmacéutica para su uso como un activador del receptor de vitamina D.

5 La invención actual también se relaciona con un compuesto de la fórmula (I), sus análogos, o sus sales, o la composición farmacéutica para el uso como agente profiláctico y/o terapéutico para las enfermedades relacionadas con el receptor de la vitamina D

La invención actual también se relaciona con un compuesto de la fórmula (I), sus análogos, o sal, o la composición farmacéutica para el uso para aumentar el peso de animales.

10 La presente invención también se refiere a un método de producción del compuesto de fórmula (I) que comprende los pasos de:

- Añadir una disolución de n-butil litio o alquil litio en un disolvente orgánico con una concentración entre 0,5 M y 3,0 M a una disolución de óxido de fosfina (III) con una concentración entre 0,1 M y 1,0 M en un disolvente orgánico enfriado a una temperatura entre -40 y -80 °C, y en atmósfera inerte;

15 - Agitar la mezcla durante un tiempo comprendido entre 0,5 h y 4 h;

- Añadir a la mezcla del paso anterior una cetona bicíclica CD sililada en una concentración entre 0,01 M y 1,0 M en un disolvente orgánico;

- Enfriar la mezcla a una temperatura entre -40 y -80 °C;

20 - Agitar la mezcla durante un tiempo comprendido entre 0,5 h y 4 h; y después dejar que alcance una temperatura comprendida entre 20 y 30 °C;

- Adición de NH₄Cl acuoso en una concentración entre 7,0 M y 12 M;

- Extracción con un disolvente orgánico y evaporación del disolvente para obtener el producto como residuo;

25 - Desprotección selectiva de los grupos hidroxilo en C-1 y C-3 del producto obtenido en el paso anterior mediante una reacción de desililación mediante:

- adición de ácido fluorhídrico acuoso (48%) a la solución del residuo con una concentración entre 0,02 M y 0,08 M en un disolvente orgánico y agitando a una temperatura entre 20 y 30 °C durante un tiempo entre 1 y 24 horas; o

30 - adición de una solución de fluoruro de tetra-n-butilamonio con una concentración entre 0,5 M y 2,0 M en un disolvente orgánico al residuo disuelto con una

concentración entre 0,02 M y 1,0 M en un disolvente orgánico y dejándolo agitar a una temperatura entre 20 y 30 °C durante un tiempo entre 12 y 72 h;

- Adición de NaHCO₃ acuoso con una concentración entre 0,9 M y 1,1 M seguido de extracción con un disolvente orgánico y evaporación del disolvente.

5 La invención también se refiere a un método que comprende además los siguientes pasos para producir (1R,3S,Z)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-[(R)-5-(Hidroxidimetilsilil)pent-4-in-2-il]-7a-metiloctahidro-4H-inden-4-ilideno)etilideno)-4-metilenciclohexano-1,3-diol:

10 - añadir cantidades catalíticas entre 0,01 y 20 mol% de dímero de dicloro(p-cimeno)rutenio(II) o Pd(OH)₂/C o Pd/C a una solución de hidrosilano con una concentración entre 0,01 M y 1,0 M en un disolvente orgánico y agitando a una temperatura entre 20 y 30 °C durante un tiempo entre 5 y 120 minutos;

- filtrar la mezcla de reacción para eliminar el catalizador;

- adicionar HCl acuoso en una concentración entre 2,0 M y 5,0 M seguida de extracción con un disolvente orgánico y evaporación del disolvente.

15 **Descripción general**

La presente solicitud está dirigida a compuestos de interés farmacéutico. En particular, se centra en los derivados de 1,25D, los procedimientos para su obtención, sus intermedios y sus aplicaciones farmacológicas y biológicas.

20 Considerando la importancia de la incorporación de silicio como una estrategia conveniente para mejorar el rendimiento biológico de los compuestos bioactivos, la presente invención tiene como objetivo el desarrollo de nuevos análogos de la vitamina D basados en la sustitución de C por Si en la cadena lateral, junto con varios grupos en el átomo de Si, tales como alquilo, hidrógeno o hidroxilo.

Breve descripción de las figuras

25 Para facilitar la comprensión de la presente solicitud, en el anexo se adjuntan figuras que representan las formas de realización preferidas que, no obstante, no pretenden limitar la técnica aquí divulgada.

Figura 1. Muestra el compuesto de Fórmula (I).

Figura 2. Estructuras representativas de sila-derivados de vitamina D.

30 Figura 3. Método general para la preparación de compuestos de fórmula (I).

Figura 4. Ejemplos de obtención de compuestos representados por la fórmula general (I).

Figura 5. Ejemplos de obtención de compuestos diino representativos de la fórmula (I).

Figura 6. Ensayo de diferenciación celular en células HaCaT (línea celular de queratinocitos humanos). Se sembraron células HaCaT en placas de 60 pocillos. Después de 24 h se trataron con etanol (controles) y con 1,25D y los sila-derivados (P1, P2, P3, P4, P4-OH, P5 y P6) a 10^{-7} M durante 48 h. La diferenciación de las células HaCaT se evaluó mediante micrografías de contraste de fase.

Figura 7. Ensayo de proliferación en células HaCaT Ensayo de proliferación en células HaCaT (línea celular de queratinocitos humanos normales). Las células se sembraron en placas de 24 pocillos y 24 h después se trataron con etanol (controles) y 1,25D y los sila-derivados (P1, P2, P3, P4, P4-OH, P5 y P6) a 10^{-7} M durante 48 h, y después se incubaron con el reactivo MTT durante 1 h. La absorbancia se determinó a 570 nm. Los valores se representaron como media \pm DE. La proliferación se consideró del 100% en las células tratadas con vehículo (etanol, células control).

Figura 8. Ensayo de proliferación en células Ensayo de proliferación en la línea celular MCF-7 de adenocarcinoma de mama humano. Las células MCF-7 se sembraron en placas de 24 pocillos y 24 h después se trataron con etanol (controles) y 1,25D y los sila-derivados (P1, P2, P3, P4, P4-OH, P5 y P6) a 10^{-7} M durante 48 h, y después se incubaron con el reactivo MTT durante 1 h. La absorbancia se determinó a 570 nm. Los valores se representaron como media \pm DE. La proliferación se consideró del 100% en las células tratadas con vehículo (etanol, células control).

Figura 9. Ensayo de proliferación en células Ensayo de proliferación en células SKOV-3 de adenocarcinoma de ovario humano. Las células se sembraron en placas de 24 pocillos y 24 h después se trataron con etanol (controles) y 1,25D y los sila-derivados (P1, P2, P3, P4, P4-OH, P5 y P6) a 10^{-7} M durante 48 h, y después se incubaron con el reactivo MTT durante 1 h. La absorbancia se determinó a 570 nm. Los valores se representaron como media \pm DE. La proliferación se consideró del 100% en las células tratadas con vehículo (etanol, células control).

Figura 10. Ensayo de proliferación en la línea celular PC-3 de adenocarcinoma de próstata humano. Las células se sembraron en placas de 24 pocillos y 24 h después se trataron con etanol (controles) y 1,25D y los sila-derivados (P1, P2, P3, P4, P4-OH, P5 y P6) a 10^{-7} M durante 48 h, y después se incubaron con el reactivo MTT durante 1 h. La absorbancia se determinó a 570 nm. Los valores se representaron como media \pm DE. La proliferación se consideró del 100% en las células tratadas con vehículo (etanol, células control).

- Figura 11. Regulación de los genes diana de la 1,25D Regulación de genes diana de 1,25D en células HaCaT. Las células se sembraron en placas de 24 pocillos y 24 h después se trataron con etanol (controles), 1,25D y los sila-derivados (P1, P2, P3, P4, P4-OH, P5 y P6) a 10^{-7} M durante 48 h. Los niveles de ARNm de CYP24A1 (24-hidroxilasa, un gen diana de 1,25D) se cuantificaron mediante una PCR en tiempo real.
- Figura 12. Ensayo de unión a VDR. Ensayo de unión a VDR. La 1,25D y los sila-derivados (P1, P2, P3, P4, P4-OH, P5 y P6) (de 10^{-11} a 10^{-6} M) se incubaron con VDR en un ensayo de unión competitiva. Se muestra el valor IC₅₀ (calculado a partir de los valores de las curvas dosis-respuesta, correspondientes al 50% de la inhibición de cada compuesto).
- Figura 13. Niveles de calcio in vivo. Ratones CD-1 (6-8 semanas de edad, n=5 por grupo) fueron inyectados por vía intraperitoneal (ip) con 0,5 µg/kg de peso en días alternos durante 21 días con 1,25D y los sila-derivados (P1, P2, P3, P4, P4-OH, P5 y P6), y con aceite de sésamo (controles). Los niveles de calcio se determinaron mediante el QuantiChomCalciumAssay Kit. Los valores se expresan en mg/dl.
- Figura 14. Peso corporal de los ratones tratados como se describe en la figura 10. Los valores se expresan en gramos.
- Figura 15. Esquema de reacción para obtener el compuesto 2a.
- Figura 16. Esquema de reacción para obtener el compuesto 3a.
- Figura 17. Esquema de reacción para la obtención del compuesto 4a.
- Figura 18. Esquema de reacción para la obtención del compuesto 5a.
- Figura 19. Esquema de reacción para la obtención del compuesto 6a.
- Figura 20. Esquema de reacción para la obtención del compuesto P3.
- Figura 21. Esquema de reacción para la obtención del compuesto P4.
- Figura 22. Esquema de reacción para la obtención del compuesto 8.
- Figura 23. Esquema de reacción para la obtención del compuesto P5.
- Figura 24. Esquema de reacción para la obtención del compuesto P4-OH.
- Figura 25. Esquema de reacción para la obtención del compuesto 2b.
- Figura 26. Esquema de reacción para la obtención del compuesto 3b.
- Figura 27. Esquema de reacción para la obtención del compuesto 4b.

Figura 28. Esquema de reacción para la obtención del compuesto P2.

Figura 29. Esquema de reacción para la obtención del compuesto 5b.

Figura 30. Esquema de reacción para obtener el compuesto 6b.

Figura 31. Esquema de reacción para la obtención del compuesto P1.

5 Figura 32. Esquema de reacción para la obtención del compuesto P6.

Figura 33. Esquema de reacción para la obtención del compuesto 10.

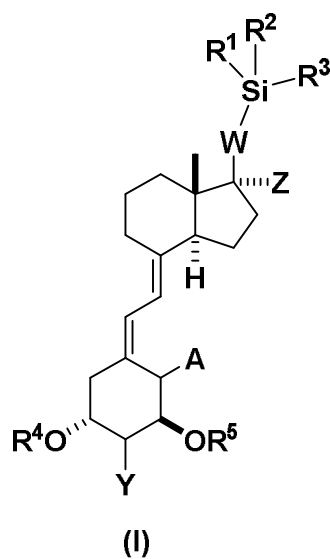
Figura 34. Esquema de reacción para la obtención del compuesto 11.

Descripción de realizaciones

10 A continuación, se describirán en detalle las realizaciones preferidas de la presente solicitud haciendo referencia a los dibujos adjuntos. Sin embargo, éstos no pretenden limitar el alcance de la presente solicitud.

La presente solicitud está dirigida a compuestos de interés farmacéutico. En particular, se centra en los derivados de 1,25D, los procedimientos para obtenerlos, sus intermedios y sus aplicaciones farmacológicas y biológicas. Los sila-derivados bioactivos de la vitamina D nunca
15 se habían descrito en bibliografía.

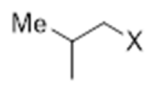
La presente invención está relacionada con compuestos de fórmula (I) representados en la Figura 1, con un átomo de silicio en la cadena lateral, así como varias otras sustituciones en este átomo.



R¹ y R² y R³ representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxilo o un grupo alquilo ramificado o no ramificado que tiene 1 o 3 átomos de carbono, o un F, Cl, Br, I o un grupo O-(C₁-C₃)alcoxialquilo o un grupo (C₁-C₃)alquilo-OH;

Y representa un átomo de hidrógeno o un grupo (C₁-C₃)alquilo o un grupo O-(C₁-C₃)alcoxialquilo o un grupo O-(C₁-C₃)OH;

A es un grupo metileno o un átomo de hidrógeno;

W representa un grupo diino -C≡C-C≡C- o un grupo  en el que X es un grupo (C₂-C₄)alquilo o (C₂-C₄)alquenilo o (C₂-C₄)alquinilo, o un grupo C₆-aromático;

Z representa un grupo (C₁-C₃)alquilo recto o ramificado, sustituido o no sustituido, o un grupo O-(C₁-C₃)alcoxi o un grupo O-(C₁-C₃)OH;

R⁴ y R⁵, que pueden ser iguales o diferentes, se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno, (C₁-C₁₂)alquilo, (C₆-C₁₀)arilo y -SiRaRbRc, donde cada Ra, Rb y Rc se selecciona independientemente entre (C₁-C₁₂)alquilo, (C₆-C₁₀)arilo, (C₁-C₁₂)alcoxilo, (C₆-C₁₀)ariloxilo y (C₃-C₁₅)heterociclo.

Preferiblemente, R⁴ y R⁵ representan cada uno un átomo de hidrógeno, un metoximetilo, un metoxietilo, un trimetilsililetoximetilo, un trimetilsililo, un trietilsililo, un tert-butildimetilsililo un tri-iso-propilsililo, un terc-butildifenilsililo, un dimetilfenilsililo, un dimetilbencilsililo, un benzoato, un p-nitrobenzoato, un pivaloato y un acetato.

Estos nuevos análogos de la vitamina D muestran perfiles biológicos interesantes con efectos secundarios disminuidos o no calcémicos que pueden encontrar aplicación como tratamiento de varias patologías relacionadas con el receptor de vitamina D.

Los compuestos de fórmula (I) tienen un átomo de silicio unido a una posición C de diferentes cadenas laterales unidas al resto bicíclico CD. Estos análogos muestran: a) una diferenciación celular similar en comparación con la 1,25D, b) menores tasas de proliferación de células tumorales, c) la capacidad de activar genes diana de la 1,25D, y d) una elevada afinidad por el receptor de vitamina D. Además, uno de los análogos induce un aumento significativo del peso corporal de los animales (ratones), lo que puede sugerir un aumento de la densidad ósea.

Estos análogos inéditos pueden proporcionar a la Industria Farmacéutica y a la sociedad una nueva generación de fármacos más eficaces en términos de acción antitumoral y para el tratamiento de otras enfermedades relacionadas con los receptores de vitamina D (psoriasis,

Alzheimer, osteoporosis, diabetes, obesidad, hipertensión, baja inmunidad, raquitismo) con efectos secundarios calcémicos tóxicos bajos o insignificantes.

La presente solicitud también se refiere a una composición farmacéutica que comprende el compuesto de fórmula (I), su análogo o sal del mismo. La composición farmacéutica
5 comprende además un diluyente, portador, adyuvante y/o excipiente aceptable.

El compuesto de fórmula (I) o la composición farmacéutica que comprende el compuesto de fórmula (I) se utilizan como activador del receptor de vitamina D.

El compuesto de fórmula (I) o la composición farmacéutica que comprende el compuesto de fórmula (I) se utilizan como agente profiláctico y/o terapéutico para enfermedades
10 relacionadas con el receptor de vitamina D.

El compuesto de fórmula (I) o la composición farmacéutica que comprende el compuesto de fórmula (I) se utilizan para aumentar el peso de los animales.

Síntesis de compuestos

Métodos y resultados

15 Se han sintetizado varios derivados de 1,25D-silicio de fórmula general (I) representados en la Figura 2. La presente solicitud proporciona un método sintético para diferentes compuestos de la fórmula general (I) pero no se limita a los ejemplos presentados en la Figura 2.

Los compuestos representados por la fórmula (I) pueden utilizarse como fármacos o profármacos. Tras ser administrado a un organismo vivo, el profármaco es un compuesto
20 farmacéuticamente activo por la acción de una enzima, hidrólisis metabólica y otras vías.

La preparación de los compuestos de fórmula (I) se logró utilizando un método general que incluye la reacción de tipo Wittig-Horner entre una cetona bicíclica CD sililada de tipo Windaus-Grundmann (II) con el óxido de fosfina alílico de anillo A (III) seguida de la desprotección selectiva de los grupos hidroxilo en las posiciones C-1 y C-3 (Figura 3).

25 El método para producir el compuesto de fórmula (I) comprende las siguientes etapas:

- Adición de una solución de n-butil litio o alquil litio en un disolvente orgánico (por ejemplo seleccionado entre: hexano, heptano, tetrahidrofurano (THF), terc-butil metil éter (TBME), Et₂O) con una concentración entre 0,5 M y 3. 0 M a una solución de óxido de fosfina (III) con una concentración entre 0,1 M y 1,0 M en un disolvente orgánico (por ejemplo
30 seleccionado entre THF, hexano, heptano, TBME, Et₂O) que se enfría a una temperatura entre -40 y -80 °C, y en una atmósfera inerte (Ar o N₂);

- Agitar la mezcla durante un tiempo comprendido entre 0,5 h y 4 h;
- Añadir una cetona bicíclica CD sililada (por ejemplo, 4a, 4b, 6a, 6b y 9) en una concentración entre 0,01 M y 1,0 M en un disolvente orgánico (por ejemplo, seleccionado entre: THF, hexano, heptano, TBME, Et₂O) a la mezcla de la etapa anterior;
- 5 - Enfriar la mezcla a una temperatura comprendida entre -40 y -80 °C;
- Agitar la mezcla durante un tiempo comprendido entre 0,5 h y 4 h; y después dejar que alcance una temperatura comprendida entre 20 °C y 30 °C;
- Añadir NH₄Cl acuoso en una concentración entre 7,0 M y 12 M;
- Extracción con un disolvente orgánico (por ejemplo, Et₂O, TBME, EtOAc, Hexanos) y
10 evaporación del disolvente para obtener el producto como residuo;
- Desprotección selectiva de los grupos hidroxilo en C-1 y C-3 del producto obtenido en la etapa anterior mediante una reacción de desililación por:
 - añadiendo ácido fluorhídrico (HF) acuoso (48%) a la solución del residuo con una
15 concentración entre 0,02 M y 0,08 M en un disolvente orgánico (por ejemplo seleccionado entre: CH₂Cl₂, CHCl₃, 1,2-dicloroetano, acetonitrilo, acetonitrilo (MeCN)) y agitando a una temperatura entre 20 y 30 °C durante un tiempo entre 1 y 24 horas; o bien
 - añadiendo al residuo disuelto una solución de fluoruro de tetra-n-butilamonio (TBAF)
20 con una concentración comprendida entre 0,5 M y 2,0 M en un disolvente orgánico (por ejemplo seleccionado entre: THF, TBME, Et₂O, MeCN, DMSO) con una concentración comprendida entre 0. 02 M y 1,0 M en un disolvente orgánico (por ejemplo seleccionado entre: THF, hexano, heptano, TBME, Et₂O) y se deja agitar a una temperatura comprendida entre 20 y 30 °C durante un tiempo comprendido entre 12 y 72 h;
- 25 - Añadiendo NaHCO₃ acuoso en una concentración entre 0,9 M y 1,1 M seguido de extracción con un disolvente orgánico (por ejemplo seleccionado entre: Et₂O, TBME, EtOAc, Hexanos, CH₂Cl₂, CHCl₃, 1,2-dicloroetano) y evaporación de los disolventes.

El producto se purifica por cromatografía y se obtiene en altos rendimientos (60-80%).

- Más concretamente, el silanol (P4-OH) se prepara a partir del hidrosilano correspondiente
30 (P5) mediante oxidación añadiendo cantidades catalíticas (entre 0,01 y 20 mol%) de dímero de dicloro(p-cimeno)rutenio(II) o Pd(OH)₂/C o Pd/C a una solución de hidrosilano con una concentración entre 0,01 M y 1,0 M en un disolvente orgánico (por ejemplo seleccionado entre:

agua, MeCN, THF, TBME, Et₂O, DMSO) y agitando a una temperatura entre 20 y 30 °C durante un tiempo entre 5 y 120 minutos. La mezcla de reacción se filtró para eliminar el catalizador. Adición de HCl acuoso en una concentración entre 2,0 M y 5,0 M seguido de extracción con un disolvente orgánico (por ejemplo, seleccionado entre: EtOAc, Et₂O, TBME, Hexanos, CH₂Cl₂, CHCl₃, 1,2-dicloroetano), evaporación del disolvente. La purificación cromatográfica proporciona el silanol en altos rendimientos (80-87%).

Todos los compuestos de fórmula (I) y algunos precursores se obtuvieron utilizando la misma metodología. Todos ellos incluyen átomos de silicio unidos a la terminación del carbono de la cadena lateral. Los intermedios de la fracción de cadena lateral alquílica se utilizaron para preparar los derivados saturados.

Los métodos para producir compuestos representativos englobados por la fórmula general (I) se describen en detalle mediante los siguientes ejemplos, pero la invención no se limita a los ejemplos dados.

El método para la preparación de compuestos de fórmula (I) con la cadena lateral natural de la hormona o con una fracción alquílica entre los átomos C₂₃ y C₂₄ se describe en la Figura 4 a partir del compuesto 1 según K. Nagasawa *et al. Molecules* 2003, 8, 6, 488-499. Los ejemplos son P1 a P6.

En la Figura 5 se describe el método para la preparación de compuestos de fórmula (I) que poseen una fracción de cadena lateral diino. La síntesis de estos compuestos (ejemplificada para los compuestos P6 y P7) parte de la cetona 9, que se sintetizó siguiendo procedimientos conocidos, (R. Siqueiro *et al. Org. Lett.* 2018, 20, 9, 2641-2644).

Los compuestos de la presente invención son nuevos derivados de 1 α ,25(OH)₂D₃ que muestran una alta actividad biológica en comparación con la hormona natural 1 α ,25(OH)₂D₃. Son útiles como fármacos que muestran la inhibición de la proliferación celular en un panel de diferentes líneas celulares (HaCat, MCF-7, SKOV-3, y PC-3 líneas celulares) con valores similares a la hormona natural 1 α ,25(OH)₂D₃. Todos los compuestos activan la expresión de la enzima CYP24A, con valores más altos para P2 y P3, mientras que los compuestos P1 a P6 muestran efectos secundarios calcémicos menores que la hormona madre, excepto P4-OH que tiene un efecto calcémico similar al de la hormona natural. Los análogos P1 y P2 no muestran efectos calcémicos.

Actividad biológica

Métodos y resultados

Cultivo celular

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

1,25D y sila-derivados (P1, P2, P3, P4, P4-OH, P5 y P6) se resuspendieron en etanol absoluto a una concentración de 10⁻⁴ M, y a partir de esta solución se obtuvieron las concentraciones utilizadas para cada experimento mediante dilución de la solución madre (de 10⁻⁵ a 10⁻¹¹M).

Diferenciación celular

El ensayo de diferenciación celular se llevó a cabo en células HaCaT. Las células HaCaT se sembraron en placas de 60 pocillos y se trataron con 1,25D y sila-derivados (P1, P2, P3, P4, P4-OH, P5 y P6) a 10⁻⁷ M durante 48 h. La diferenciación de las células HaCaT se confirmó mediante micrografías de contraste de fase. Los resultados obtenidos indicaron que las células tratadas con los sila-derivados presentan un fenotipo de diferenciación similar al de las tratadas con 1,25D (Figura 6).

Inhibición de la proliferación celular

La proliferación/toxicidad celular en líneas celulares se evaluó mediante el ensayo MTT, un método indirecto de determinación de células vivas, en el que el MTT amarillo hidrosoluble se reduce en las mitocondrias, generando así un producto insoluble de color púrpura (formazán). Tras sembrar 5x10⁴ células por pocillo en placas de 24 pocillos durante 24 h, se administraron sila-derivados (P1, P2, P3, P4, P4-OH, P5 y P6) y 1,25D a una concentración de 10⁻⁷ M y se incubaron durante 48 h. Se añadió MTT (500 mg/ml) durante 1 h. Se retiró el medio de cultivo y se añadieron 500 µL de DMSO a cada pocillo para solubilizar el formazán incorporado por las células. Por último, se midió la absorbancia en cada pocillo en un lector de placas automático a una longitud de onda de 590 nm.

Los resultados obtenidos indicaron que la proliferación celular en diferentes líneas celulares tras el tratamiento con 10⁻⁷ M de 1,25D o de análogos de sila-derivados es significativamente menor en todas las líneas celulares analizadas con respecto al grupo control (no tratado) (100% en las células control) (Figuras 7-11; Tabla 1).

En concreto, la proliferación de la línea celular HaCaT tras el tratamiento con 1,25D a 10^{-7} M fue del 85% (100% en las células control), y con 10^{-7} M de sila-derivados: P1: 80%; P2: 65%; P3: 72%; P4: 82%; P4-OH: 72%, P5: 72%; y P6: 76% (Figura 7; Tabla 1). La proliferación de las células MCF-7 tras el tratamiento con 1,25D a 10^{-7} M fue del 80% (100% en las células control), y con 10^{-7} M de sila-derivados P1: 71%; P2: 68%; P3: 67%; P4: 76%; P4-OH: 66%, P5: 71%; y P6: 69% (Figura 8; Tabla 1). La proliferación de las células SKOV-3 tras el tratamiento con 1,25D a 10^{-7} M fue del 88% (100% en las células control), y con 10^{-7} M de sila-derivados P1: 82%; P2: 81%; P3: 78%; P4: 84%; P4-OH: 72%, P5: 78%; y P6: 78% (Figura 9; Tabla 1). La proliferación de las células PC-3 tras el tratamiento con 1,25D a 10^{-7} M fue del 84% (100% en las células control), y con 10^{-7} M de sila-derivados P1: 59%; P2: 62%; P3: 60%; P4: 77%; P4-OH: 67%, P5: 64%; y P6: 65% (Figura 10; Tabla 1).

Tabla 1. Análisis de la proliferación celular (MTT).

	Porcentaje de proliferación celular (%)			
	HaCaT (%)	MCF-7 (%)	SKOV-3 (%)	PC-3 (%)
Control	100	100	100	100
1,25D	85	80	88	84
P1	80	71	82	59
P2	65	68	81	62
P3	72	67	78	60
P4	82	76	84	77
P4-OH	72	66	74	67
P5	72	71	78	64
P6	76	69	78	65

Ensayos de transactivación

15 Para evaluar el efecto de la administración de 1,25D y sila-derivados sobre los genes diana de 1,25D, se cuantificaron los niveles de ARNm de la vitamina D 24-hidroxilasa (CYP24A1) mediante una PCR en tiempo real tras el tratamiento de células HaCaT con 1,25D y P1, P2, P3, P4, P4-OH, P5 y P6 a 10^{-7} M durante 48 h. Los resultados indicaron que los compuestos P2 y P3 son los que tienen mayor capacidad para activar el CYP24A1 (398 y 309 veces, respectivamente) en relación con la hormona natural 1,25D (335 veces, en comparación con el control). Los demás compuestos presentan los siguientes valores de capacidad de

20

transactivación (en relación con el control) P1: 136, P4: 110, P4-OH: 166, P5: 214, y P6: 240 (Figura 11; Tabla 2).

Tabla 2. Regulación del ARNm del CYP24A1 por 1,25D y derivados de la sila (P1, P2, P3, P4, P4-OH, P5 y P6) en células HaCaT.

	Actividad transcripcional (veces de cambio)
Control	1
1,25D	335
P1	136
P2	398
P3	309
P4	110
P4-OH	166
P5	214
P6	240

5

Afinidad de unión de la 1,25D y los sila-derivados (P1, P2, P3, P4, P4-OH, P5 y P6) al VDR

La afinidad de los derivados de la sila por el receptor de la vitamina D se determinó mediante un ensayo de desplazamiento competitivo (Polarscreen Vitamin D receptor competitor assay, Red, Invitrogen). La fluorescencia polarizada se determinó en placas negras de 384 pocillos para 200 ms/pocillo utilizando un dispositivo Mithras LB 940. Los sila-derivados y la 1,25D (como control) se evaluaron en un rango de concentraciones de 10^{-11} a 10^{-6} M, y se calculó la concentración inhibitoria media máxima (IC₅₀) para la 1,25D y cada sila-derivado (P1, P2, P3, P4, P4-OH, P5 y P6). La actividad de cada sila-derivado también se expresó como porcentaje relativo a la actividad de la hormona natural (1,25D), que se normalizó al 100%. Los resultados indicaron que los sila-derivados P1 y P6 tienen mayor afinidad por la VDR (IC₅₀: $3,96 \times 10^{-9}$ M: 70%; y $4,14 \times 10^{-9}$ M: 67% respectivamente), con respecto a la hormona 1,25D (IC₅₀: $2,78 \times 10^{-9}$ M: 100% de unión). Los demás compuestos presentan los siguientes porcentajes de afinidad: P2: 46%, P3: 31%; P4: 28%; P4-OH: 44%, y P5: 55% (Figura 12; Tabla 3).

20

Tabla 3. Ensayos de unión al VDR de la 1,25D y los sila-derivados.

Unión a VDR (porcentaje %)
2,78 x 10 ⁻⁹ (100)
3,96 x 10 ⁻⁹ (70)
6,07 x 10 ⁻⁹ (46)
9,04 x 10 ⁻⁹ (31)
1,04 x 10 ⁻⁸ (28)
6,39 x 10 ⁻⁹ (44)
5,02 x 10 ⁻⁹ (55)
4,14 x 10 ⁻⁹ (67)

Efectos calcémicos y peso corporal en ratones

Se determinó la movilización de calcio en 45 ratones CD-1 macho (6-8 semanas de edad). Se utilizaron nueve grupos de 5 ratones cada uno. A los ratones se les inyectó por vía intraperitoneal (ip) 1,25D o sila-derivados a una dosis de 0,5 µg/kg de peso corporal disueltos en aceite de sésamo (vehículo) en días alternos durante 21 días. El grupo de control fue tratado únicamente con vehículo (aceite de sésamo). Los niveles de calcio en sangre se determinaron mediante el QuantiChomCalciumAssay Kit (BioAssaySystems, Hayward, CA, EE.UU.). Los resultados indicaron que el tratamiento con 1,25D indujo un aumento significativo de los niveles plasmáticos de calcio (13,7 ± 2,0 mg/dl, 143%) en comparación con los controles (9,6 ± 1,7 mg/dl, 100%) (Figura 13 y Tabla 4). Los niveles de calcio en los ratones tratados con sila-derivados (expresados en porcentaje con respecto a los ratones control, 100%) fueron: P1: 106%; P2: 104%; P3: 121%; P4: 113%; P4-OH: 140%; P5: 122%, y P6: 112% (Figura 13); Tabla 4).

15 Tabla 4. Niveles de calcio.

	Niveles de Calcio (porcentaje %)
Control	100
1,25D	143
P1	106
P2	104
P3	121
P4	113
P4-OH	140

P5	122
P6	112

Peso corporal

También se cuantificó el peso corporal de los animales tratados con 1,25D y sila-derivados y de los controles. El tratamiento con 1,25D durante 21 días produjo una disminución significativa del peso corporal de los ratones ($34,3 \pm 5,4$ g) en comparación con el grupo de control ($40,1 \pm 3,9$ g). El tratamiento con los sila-derivados P1, P2, P3, P4, P5 y P6 no induce cambios significativos en el peso corporal con respecto a los controles. Sin embargo, el grupo de ratones tratados con P4-OH aumentó significativamente su peso corporal ($49,2 \pm 4,7$) con respecto tanto al grupo control como al grupo tratado con 1,25D (Figura 14; Tabla 5).

10 Tabla 5. Peso corporal en los ratones control y tratados con 1,25D y sila-derivados.

	Valores de peso (media en g)
Control	40,1±3,9
1,25D	34,3±5,4
P1	41,1±3,4
P2	37,8±2,4
P3	40,9±4,3
P4	40,1±5,5
P4-OH	49,2±4,7
P5	40,8±3,3
P6	40,1±3,7

Análisis estadístico

Cada experimento se realizó al menos tres veces. Los valores se expresan como media±DS. Las medias se compararon mediante la prueba t de Student de 2 colas o ANOVA de 1 vía, con la prueba de comparación múltiple de Tukey-Kramer.

Síntesis de compuestos

Terc-butildimetil{[(1R,3aR,4S,7aR)-7a-metil-1-[(R)-5-(trimetilsilil)pent-4-il-2-il]octahidro-1H-inden-4-il]oxi}silano (2a) (Figura 15)

Se añadió gota a gota una disolución de n-butil-litio en hexanos (2,5 M, 3,65 mL, 9,12 mmol, 4,0 equiv.) a una disolución enfriada a 0 °C de TMS \equiv CH (1,4 mL, 9,8 mmol, 4,3 equiv) en dioxano (10 mL). La mezcla se agitó durante 1 h. Después se añadió una disolución de 1 (1,1 g, 2,28 mmol, 1 equiv) en dioxano (7 mL). La mezcla se calentó a 100 °C con agitación durante 48 h. La mezcla de reacción se dejó alcanzar la temperatura ambiente. La reacción se apagó añadiendo gotas de agua. La mezcla se extrajo con TBME (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄ anhidro), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se sometió a cromatografía flash (SiO₂ 1 x 8 cm, hexanos) para dar 2a [740 mg, 80%, R_f = 0,58 (hexanos), aceite incoloro, [α]_D + 122,4 (c1,48, CHCl₃).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 4,00 (d, J = 2,5 Hz, 1H, H-8), 2,28 (dd, J = 16,8, 3,5 Hz, 1H), 2,02 – 1,92 (m, 2H), 1,85 – 1,75 (m, 2H), 1,68 (dd, J = 14,5, 3,1 Hz, 1H), 1,61 – 1,52 (m, 2H), 1,41 – 1,33 (m, 3H), 1,28 – 1,22 (m, 2H), 1,18 – 1,10 (m, 2H), 1,05 (d, J = 6,6 Hz, 3H, Me-21), 0,92 (s, 3H, Me-18), 0,89 (s, 9H, tBu-Si), 0,15 (s, 9H, 3xMe-Si), 0,01 (s, 3H, Me-Si), -0,00 (s, 3H, Me-Si).

¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) δ 106,9 (C, C-24), 85,5 (C, C-23), 69,6 (CH, C-8), 56,2 (CH), 53,2 (CH), 42,3 (C, C-13), 40,7 (CH₂), 35,4 (CH), 34,6 (CH₂), 27,3 (CH₂), 27,1 (CH₂), 26,0 (CH₃, tBu-Si), 23,2 (CH₂), 19,0 (CH₃, Me-21), 18,2 (C, C-Si), 17,8 (CH₂), 14,0 (CH₂, Me-18), 0,4 (CH₃, 3xMe-Si), -4,6 (CH₃, Me-Si), -5,0 (CH₃, Me-Si).

(1*R*,3*aR*,4*S*,7*aR*)-7*a*-metil-1-((*R*)-5-(trimetilsilil)pent-4-il-2-il)octahidro-1*H*-inden-4-ol (3a)

(Figura 16)

Se añadió HF (48% en agua, 5 gotas) a una solución de 2a (105 mg, 0,26 mmol, 1 equiv) en CH₂Cl₂/MeCN (2/1, 5 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h y se añadió a una solución saturada de NaHCO₃ (20 mL). La mezcla se agitó durante 30 min y después se extrajo con CH₂Cl₂ (4 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄ anhidro), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se sometió a cromatografía flash (SiO₂ 1 x 8 cm, 10% EtOAc/hexanos) para dar 3a [77 mg, 89%, R_f = 0,24 (20% EtOAc/hexanos), aceite incoloro, [α]_D +126,0 (c1,0, CHCl₃).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 4,08 (dd, J = 5,4, 2,6 Hz, 1H, H-8), 2,29 (dd, J = 16,8, 3,5 Hz, 1H), 2,04 – 1,96 (m, 2H), 1,83 (tdt, J = 11,3, 9,2, 5,6 Hz, 3H), 1,59 – 1,44 (m, 6H), 1,37 – 1,27 (m, 2H), 1,21 – 1,13 (m, 2H), 1,06 (d, J = 6,6 Hz, 3H, Me-21), 0,94 (s, 3H, Me-18), 0,15 (s, 9H, 3xMe-Si).

¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) δ 106,7 (C, C-23), 85,7 (C, C-24), 69,5 (CH, C-8), 55,9 (CH), 52,7 (CH), 42,0 (C, C-13), 40,4 (CH₂), 35,4 (CH), 33,7 (CH₂), 27,1 (CH₂), 27,0 (CH₂), 22,7 (CH₂), 19,0 (CH₃, Me-21), 17,5 (CH₂), 13,8 (CH₃, Me-18), 0,4 (CH₃, 3xMe-Si).

(1R,3aR,7aR)-7a-Metil-1-[(R)-5-(trimetilsilil)pent-4-il-2-il]octahidro-4H-inden-4-ona (4a)
(Figura 17)

A una solución de 3a (77 mg, 0,23 mmol, 1 equiv) en CH₂Cl₂ se añadió Dess-Martin periodinano (DMP, 107 mg, 0,25 mmol, 1,1 equiv). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de celita. El residuo después de la concentración se sometió a cromatografía flash (SiO₂, 1 x 6 cm, 5% EtOAc/hexanos) para dar 4a [63 mg, 95%, R_f = 0,45 (10% EtOAc/hexanos), aceite amarillo, [α]_D +48,8 (c1,03, CHCl₃).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 2,46 (dd, J = 11,6, 7,5 Hz, 1H), 2,33 – 2,20 (m, 3H), 2,06 (dddd, J = 12,9, 9,3, 4,3, 2,3 Hz, 3H), 1,95 – 1,85 (m, 2H), 1,77 – 1,70 (m, 1H), 1,63 – 1,50 (m, 4H), 1,30 (ddd, J = 7,3, 6,0, 2,2 Hz, 1H), 1,10 (d, J = 6,2 Hz, 3H, Me-21), 0,64 (s, 3H, Me-18), 0,15 (s, 9H, 3xMe-Si).

¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) δ 211,9 (C, C-8), 106,0 (C, C-23), 86,1 (C, C-24), 62,0 (CH), 55,8 (CH), 49,9 (C, C-13), 41,0 (CH₂), 39,0 (CH₂), 35,4 (CH), 27,5 (CH₂), 27,0 (CH₂), 24,1 (CH₂), 19,2 (CH₂), 19,1 (CH₃, Me-21), 12,7 (CH₃, Me-18), 0,3 (CH₃, 3xMe-Si).

(1R,3aR,4S,7aR)-7a-Metil-1-[(R)-5-(trimetilsilil)pentan-2-il]octahidro-1H-inden-4-ol (5a)
(Figura 18)

Se añadió Pd/C (10%, 2 mg) a una solución de 3a (20 mg, 0,068 mmol, 1 equiv) en EtOAc (5 mL). La mezcla se agitó bajo atmósfera de H₂ (presión de globo) a temperatura ambiente durante 16h. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de celita. El residuo después de la concentración se sometió a cromatografía flash (SiO₂, 1x6 cm, 5% EtOAc/hexanos) para dar 5a [19 mg, 0,06 mmol, 93%, R_f = 0,25 (20% EtOAc/hexanos), aceite incoloro], [α]_D +119,5 (c1,0, CHCl₃).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 4,07 (dd, J = 5,4, 2,6 Hz, 1H, H-8), 2,00 (dd, J = 10,1, 3,0 Hz, 1H), 1,85 – 1,78 (m, 3H), 1,52 – 1,40 (m, 5H), 1,29 – 1,02 (m, 8H), 0,93 (s, 3H, Me-18), 0,88 (d, J = 6,6 Hz, 3H, Me-21), 0,51 – 0,34 (m, 2H, H-24), -0,03 (s, 9H, 3xMe-Si).

¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) δ 213,7 (C, C-8), 63,6 (CH), 58,4 (CH), 51,5 (C, C-13), 42,6 (CH₂), 41,4 (CH₂), 40,6 (CH₂), 37,0 (CH), 29,1 (CH₂), 25,7 (CH₂), 22,1 (CH₂), 20,7 (CH₂), 20,2 (CH₃, Me-21), 18,6 (CH₂), 14,1 (CH₃, Me-18), 0,00 (CH₂, 3xMe-Si).

(1R,3aR,7aR)-7a-Metil-1-[(R)-5-(trimetilsilil)pentan-2-il]octahidro-4H-inden-4-ona (6a) (Figura 19)

Se añadió DMP (42 mg, 0,10 mmol, 1,1 equiv) a una solución de 5a (26 mg, 0,09 mmol, 1 equiv) en CH₂Cl₂ (5 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La

mezcla de reacción se filtró a través de celita. El residuo después de la concentración se sometió a cromatografía Flash (SiO₂, 1 x 6 cm, 5% EtOAc/hexanos) para dar 6a [25 mg, 98%, R_f = 0,25 (10% EtOAc/hexanos), aceite amarillo, [α]_D +48,8 (c1,03, CHCl₃)].

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 2,43 (dd, J = 11,6, 7,5 Hz, 1H), 2,29 – 2,19 (m, 2H), 2,14 – 2,09 (m, 1H), 2,02 – 1,96 (m, 1H), 1,95 – 1,85 (m, 2H), 1,71 (ddd, J = 11,6, 6,3, 1,6 Hz, 1H), 1,61 – 1,49 (m, 2H), 1,40 – 1,26 (m, 5H), 0,93 (d, J = 6,1 Hz, 3H, Me-21), 0,63 (s, 3H, Me-18), -0,04 (s, 9H, 3xMe-Si).

¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) δ 213,7 (C, C-8), 63,6 (CH), 58,4 (CH), 51,5 (C, C-13), 42,6 (CH₂), 41,4 (CH₂), 40,6 (CH₂), 37,0 (CH), 29,1 (CH₂), 25,7 (CH₂), 22,1 (CH₂), 20,7 (CH₂), 20,2 (CH₃, Me-21), 18,6 (CH₂, C-22), 14,1 (CH₃, Me-18), 0,0 (CH₃, 3xMe-Si).

(1R,3S,Z)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-7a-Metil-1-[(R)-5-(trimetilsilil)pentan-2-il]octahidro-4H-inden-4 ilideno)etilideno)-4-metilenciclohexano-1,3-diol (P3) (Figura 20)

Se añadió una disolución de n-butil-litio en hexanos (1 M, 0,14 mL, 0,19 mmol, 3 equiv) a una disolución enfriada a -80 °C de óxido de fosfina 7 (118 mg, 0,2 mmol, 3,1 equiv) en THF (1,5 mL). La mezcla se agitó durante 1,5 h. Se añadió por cánula la cetona 6a (19 mg, 0,064 mmol, 1 equiv) en THF (1,5 mL). La mezcla se agitó durante 1,5 h y se dejó alcanzar la temperatura ambiente. Se añadió una disolución saturada de NH₄Cl (10 mL). La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL). La capa orgánica se secó, se filtró y se concentró al vacío. Se añadieron sucesivamente una mezcla de CH₂Cl₂ y MeCN (1:1, 5 mL) y HF (48% acuoso, 10 gotas). La mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente y después se vertió sobre una solución saturada de NaHCO₃. La mezcla se agitó durante 30 min. Las capas orgánicas combinadas se extrajeron con CH₂Cl₂ (4 x 10 mL), se secaron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por HPLC (cromatógrafo de líquidos preparativo Shimadzu modelo LC-8A equipado con un detector de absorbancia TSP UV-1, usando columna HPLC Phenomenex Luna (SiO₂, 5 μm, Ø 250 mmx21,2 mm, 10% iPrOH/hexanos)) para dar P3 [17,5 mg, 63%, sólido blanco, R_f = 0,3 (75% EtOAc/hexanos), [α]_D +31,2 (c 0,87, CHCl₃)].

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 6,38 (d, J = 11,2 Hz, 1H, =CH), 6,02 (d, J = 11,3 Hz, 1H, =CH), 5,33 (s, 1H, H-19), 5,00 (s, 1H, H-19), 4,43 (dd, J = 7,6, 4,3 Hz, 1H, H-1), 4,25 – 4,20 (m, 1H, H-3), 2,85 – 2,79 (m, 1H), 2,60 (dd, J = 13,4, 3,0 Hz, 1H), 2,31 (dd, J = 13,4, 6,5 Hz, 1H), 2,04 – 1,85 (m, 6H), 1,72 – 1,61 (m, 5H), 1,55 – 1,39 (m, 6H), 1,12 – 0,99 (m, 2H), 0,91 (d, J = 6,4 Hz, 3H, Me-21), 0,54 (s, 3H, Me-18), 0,50 – 0,35 (m, 2H, H-24), -0,03 (s, 9H, 3xMe-Si).

¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) δ 147,8 (C, C-10), 143,5 (C, C-5), 132,9 (C, C-8), 125,2 (CH, C-6), 117,1 (CH, C-7), 111,9 (CH₂, C-19), 71,0 (CH, C-1), 67,0 (CH, C-3), 56,9 (CH), 56,5 (CH), 46,1 (C, C-13), 45,4 (CH₂), 43,0 (CH₂), 40,7 (CH₂), 40,2 (CH₂), 36,1 (CH), 29,3 (CH₂), 27,8

(CH₂), 23,8 (CH₂), 22,4 (CH₂), 20,7 (CH₂), 18,9 (CH₃, Me-21), 17,2 (CH₂, C-24), 12,2 (CH₂, Me-18), -1,41 (CH₃, 3xMe-Si).

(1R,3S,Z)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-7a-Metil-1-((R)-5-(trimetilsilil)pent-4-il-2-il)octahidro-4H-inden-4-ilideno)etilideno)-4-metilenciclohexano-1,3-diol (P4) (Figura 21)

- 5 Se añadió una disolución de n-butil-litio en hexanos (1M, 0,165 mL, 0,23 mmol, 2,9 equiv) a una disolución enfriada a -80 °C de óxido de fosfina 7 (140 mg, 0,24 mmol, 3 equiv) en THF (1,5 mL). La mezcla se agitó durante 1,5 h. Se añadió por cánula la cetona 4a (23 mg, 0,08 mmol, 1 equiv) en THF (1,5 mL). La mezcla se agitó durante 1,5 h. La mezcla resultante se dejó alcanzar la temperatura ambiente y se trató con una disolución saturada de NH₄Cl (10 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron, filtraron y concentraron al vacío. Se añadieron sucesivamente una mezcla de CH₂Cl₂ y MeCN (1:1, 5 mL) y HF acuoso (48%, 10 gotas). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y se vertió sobre NaHCO₃ saturado (10 mL). La mezcla se agitó durante 30 min y después se extrajo con CH₂Cl₂ (4 x 10 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron, filtraron y concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía flash (SiO₂, 1 x 7 cm, 70% EtOAc/hexanos) para dar P4 [22 mg, 67% (2 pasos), R_f = 0,3 (75% EtOAc/hexanos), sólido blanco, [α]_D +48,8 (c1,03, CHCl₃)].

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 6,35 (d, J = 11,2 Hz, 1H, =CH), 6,00 (d, J = 11,3 Hz, 1H, =CH), 5,31 (s, 1H, H-19), 4,98 (s, 1H, H-19), 4,40 (dd, J = 7,6, 4,3 Hz, 1H, H-1), 4,23 – 4,17 (m, 1H, H-3), 2,81 (dd, J = 12,1, 3,9 Hz, 1H), 2,57 (dd, J = 13,4, 3,2 Hz, 1H), 2,32 – 2,26 (m, 2H), 2,09 – 1,96 (m, 6H), 1,89 (m, 2H), 1,68 (m, 2H), 1,59 – 1,45 (m, 4H), 1,37 – 1,23 (m, 3H), 1,07 (d, J = 6,5 Hz, 3H, Me-21), 0,54 (s, 3H, Me-18), 0,14 (s, 9H, 3xMe-Si).

¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) δ 147,7 (C, =C), 142,9 (C, =C), 133,3 (C, =C), 124,9 (CH), 117,3 (CH), 112,0 (CH₂, C-19), 106,7 (C, ≡C), 85,7 (C, ≡C), 70,9 (CH, C-1), 66,9 (CH, C-3), 56,4 (CH), 55,8 (CH), 45,9 (C, C-13), 45,3 (CH₂), 42,9 (CH₂), 40,4 (CH₂), 36,1 (CH), 29,1 (CH₂), 27,6 (CH₂), 27,1 (CH₂), 23,6 (CH₂), 22,4 (CH₂), 19,2 (CH₃, Me-21), 12,2 (CH₃, Me-18), 0,3 (3xCH₃, Me-Si).

(1R,3S,Z)-5-{2-[(1R,3aS,7aR,E)-7a-Metil-1-((R)-pent-4-in-2-il)octahidro-4H-inden-4-ilideno]etilideno}-4-metilenciclohexano-1,3-diol (8) (Figura 22)

- 30 Se añadió una disolución de n-butil-litio en hexanos (1M, 0,250 mL, 0,348 mmol, 2,9 equiv) a una disolución enfriada a -80 °C de óxido de fosfina 7 (212 mg, 0,36 mmol, 3 equiv) en THF (1,5 mL). La mezcla se agitó durante 1,5 h. Se añadió por cánula la cetona 4a (40 mg, 0,12 mmol, 1 equiv) en THF (1,5 mL). La mezcla se agitó durante 1,5 h. La mezcla resultante se dejó alcanzar la temperatura ambiente y se trató con una disolución saturada de NH₄Cl (10

mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron, filtraron y concentraron al vacío. El residuo se disolvió en THF seco (10 mL) y se añadió una disolución de TBAF (1M en THF) (0,48 mL, 0,48 mmol, 4 equiv) y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla resultante se trató con una disolución acuosa saturada de NH₄Cl y se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron, filtraron y concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía flash (SiO₂, 1 x 7 cm, 70% EtOAc/hexanos) para dar 8 [36 mg, 86 % (2 pasos), R_f = 0,25 (70% EtOAc/hexanos), espuma blanca, [α]_D + 25,6 (c1,05, CHCl₃)].

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 6,37 (d, J = 11,2 Hz, 1H, =CH), 6,02 (d, J = 11,3 Hz, 1H, =CH), 5,37 – 5,30 (m, 1H, H-19), 5,00 (s, 1H, H-19), 4,43 (dd, J = 7,8, 4,4 Hz, 1H, H-1), 4,26 – 4,19 (m, 1H, H-3), 2,83 (dd, J = 12,1, 4,2 Hz, 1H), 2,60 (dd, J = 13,4, 3,4 Hz, 1H), 2,34 – 2,23 (m, 2H), 2,09 – 1,97 (m, 4H), 1,95 (t, J = 2,6 Hz, 1H, H-24), 1,89 (ddd, J = 13,2, 8,8, 5,7 Hz, 2H), 1,68 – 1,24 (m, 12H), 1,10 (d, J = 6,6 Hz, 3H, Me-21), 0,56 (s, 3H, Me-18).

¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) δ 147,6 (C, C-10), 142,9 (C, C-5), 133,0 (C, C-8), 124,9 (CH, C-7), 117,1 (CH, C-6), 111,8 (CH₂, C-19), 83,3 (C, C-23), 70,8 (CH, C-1), 69,2 (CH, C-24), 66,8 (CH, C-3), 56,2 (CH), 55,3 (CH), 45,8 (C, C-13), 45,3 (CH₂), 42,8 (CH₂), 40,2 (CH₂), 35,6 (CH), 29,0 (CH₂), 27,4 (CH₂), 25,6 (CH₂), 23,5 (CH₂), 22,2 (CH₂), 19,1 (CH₃, Me-21), 12,1 (CH₃, Me-18).

(1R,3S,Z)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-[(R)-5-(Dimetilsilil)pent-4-il-2-il]-7a-metil octahidro-4H-inden-4-ilideno)etilideno)-4-metilenciclohexano-1,3-diol (P5) (Figura 23)

Se añadió una disolución de n-butil litio en hexanos (0,195 mL, 0,293 mmol, 4 equiv) a una disolución enfriada a 0 °C de diol 8 (26 mg, 0,073 mmol, 1 equiv) en THF (5 mL). La mezcla se agitó durante 30 min. Se añadió gota a gota ClSiHMe₂ (0,045 mL, 0,401 mmol, 5,5 equiv). La mezcla se dejó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se apagó añadiendo una disolución de HCl (10%, 10 mL). La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron, filtraron y concentraron. Después se purificó por cromatografía flash (SiO₂, 1 x 7 cm, 70% EtOAc/hexanos) para dar P5 [21 mg, 70%, R_f = 0,29 (70% EtOAc/hexanos), espuma blanca], [α]_D +37,8 (c0,78, CHCl₃)].

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 6,37 (d, J = 11,2 Hz, 1H, =CH), 6,01 (d, J = 11,3 Hz, 1H, =CH), 5,32 (s, 1H, H-19), 5,00 (s, 1H, H-19), 4,43 (dd, J = 7,7, 4,3 Hz, 1H, H-3), 4,22 (dt, J = 10,2, 3,4 Hz, 1H, H-1), 4,15 – 4,08 (m, 1H, H-Si), 2,83 (dd, J = 12,1, 4,0 Hz, 1H), 2,59 (dd, J = 13,4, 3,3 Hz, 1H), 2,31 (dd, J = 12,4, 5,4 Hz, 2H), 2,06 – 1,97 (m, 4H), 1,90 (ddd, J = 8,8, 6,6, 3,2 Hz, 2H), 1,68 (d, J = 10,3 Hz, 3H), 1,52 – 1,47 (m, 2H), 1,38 (dt, J = 7,7, 2,5 Hz, 2H), 1,28

(ddd, J = 19,3, 11,3, 6,0 Hz, 4H), 1,09 (d, J = 6,6 Hz, 3H, Me-18), 0,55 (s, 3H, Me-18), 0,22 (d, J = 3,7 Hz, 6H, 2xMe-Si).

¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) δ 147,8 (C, C-10), 143,0 (C, C-5), 133,2 (C, C-8), 125,1 (CH, C-6), 117,3 (CH, C-7), 112,0 (CH₂, C-19), 108,3 (C, C-23), 82,7 (C, C-24), 71,0 (CH, C-1), 67,0 (CH, C-3), 56,4 (CH), 55,8 (CH), 46,0 (CH₂), 45,4 (CH₂), 43,0 (CH₂), 40,4 (CH₂), 36,1 (CH), 29,2 (CH₂), 27,6 (CH₂), 27,2(CH₂), 23,7 (CH₂), 22,4 (CH₂), 19,3 (CH₃, Me-21), 12,2, (CH₃, Me-18) -2,5 (CH₃, 2xMe-Si).

(1R,3S,Z)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-[(R)-5-(Hidroxidimetilsilil)pent-4-il-2-il]-7a-metiloctahidro-4H-inden-4-ilideno)etilideno)-4-metilenciclohexano-1,3-diol(P4-OH) (Figura 24)

10 El dímero de dicloro(p-cimeno)rutenio(II) (3 mg, cat) se añadió a una disolución de hidrosilano P5 (30 mg, 0,07 mmol, 1 equiv) en acetonitrilo (5 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 min. Se añadió agua (0,5 mL). La mezcla se agitó durante 10 min. La mezcla de reacción se filtró para eliminar el catalizador. Se añadió HCl acuoso (10%, 10 mL). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se
15 secaron (Na₂SO₄ anhidro), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía flash (SiO₂ 1 x 8 cm, EtOAc/hexanos al 70%) para dar P4-OH [25 mg, 0,06 mmol, 82%, R_f = 0,34 (EtOAc/hexanos al 70%), espuma blanca, [α]_D + 30,9 (c1,02, CHCl₃).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 6,37 (d, J = 11,2 Hz, 1H, =CH), 6,01 (d, J = 11,3 Hz, 1H, =CH), 5,32 (s, 1H, H-19), 4,99 (s, 1H, H-19), 4,43 (dd, J = 7,7, 4,3 Hz, 1H, H-1), 4,22 (dt, J = 10,2, 3,4 Hz, 1H, H-3), 2,82 (dd, J = 12,2, 4,0 Hz, 1H), 2,59 (dd, J = 13,4, 3,4 Hz, 1H), 2,34 – 2,28 (m, 2H), 2,02 – 1,85 (m, 6H), 1,81 (br s, 3H, 3xOH), 1,70 – 1,35 (m, 9H), 1,09 (d, J = 6,6 Hz, 3H, Me-21), 0,55 (s, 3H, Me-18), 0,28 (s, 6H, 2xMe-Si).

¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) δ 147,8 (C, =C), 143,0 (C, =C), 133,2 (C, =C), 125,1 (CH, =C), 117,3 (CH, =C), 112,0 (CH₂, C-19), 106,8 (C, ≡C), 84,9 (C, ≡C), 71,0 (CH, C-1), 67,0 (CH, C-3), 56,4 (CH), 55,8 (CH), 46,0 (C, C-13), 45,4 (CH₂), 43,0 (CH₂), 40,4 (CH₂), 36,0 (CH), 29,2 (CH₂), 27,6 (CH₂), 27,0 (CH₂), 23,6 (CH₂), 22,4 (CH₂), 19,3 (CH₃, Me-21), 12,2 (CH₃, Me-18), 1,9 (CH₃, 2xMe-Si).

Terc-butil((R)-4-((1R,3aR,4S,7aR)-4-[(terc-butildimetilsilil)oxi]-7a-metilloctahidro-1H-inden-1-il)pent-1-il-1-il)dimetilsilano (2b) (Figura 25)

30 Se añadió gota a gota una disolución de n-butil litio en hexanos (1,4 M, 0,93 mL, 1,30 mmol, 4,8 equiv) a una disolución enfriada a 0 °C de TBSC≡CH (0,252 mL, 1,35 mmol, 5,0 equiv) en tolueno (10 mL), La disolución de la mezcla se agitó durante 1 h. Se añadió por cánula una disolución de 1 (130 mg, 0,027 mmol, 1 equiv) en tolueno (5 mL). La mezcla se agitó a 100 °C durante 24 h. La mezcla de reacción se dejó alcanzar la temperatura ambiente. La reacción

se apagó añadiendo gotas de agua. La mezcla se extrajo con hexanos. Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4 anhidro), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (SiO_2 1 x 8 cm, hexanos) para dar 2b [105 mg, 0,23 mmol, 87%, $R_f = 0,64$ (hexanos), aceite incoloro, $[\alpha]_D + 30,9$ (c1,02, CHCl_3)].

5 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 4,00 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H, H-8), 2,26 (dd, $J = 16,8, 3,5$ Hz, 1H), 2,07 (dd, $J = 16,8, 7,5$ Hz, 1H), 1,94 (dt, $J = 5,0, 2,7$ Hz, 1H), 1,86 – 1,76 (m, 2H), 1,70 – 1,65 (m, 1H), 1,57 (ddd, $J = 11,1, 5,9, 2,8$ Hz, 2H), 1,38 (ddd, $J = 12,2, 7,4, 4,3$ Hz, 3H), 1,28 – 1,18 (m, 4H), 1,06 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H, Me-21), 0,94 (s, 9H, tBu-Si), 0,92 (s, 3H, Me-18), 0,89 (s, 9H, tBuSi), 0,08 (s, 6H, 2xMe-Si), 0,01 (s, 3H, Me-Si), -0,00 (s, 3H, Me-Si).

10 ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3) δ 107,2 (C, C-23), 83,6 (C, C-24), 69,5 (CH, C-8), 55,8 (CH), 53,2 (CH), 42,2 (C, C-13), 40,7 (CH_2), 35,3 (CH), 34,6 (CH_2), 27,3 (CH_2), 27,1 (CH_2), 26,3 (CH_3 tBu-Si), 26,0 (CH_3 tBu-Si), 23,2 (CH_2), 19,1 (CH_3 , Me-21), 18,2 (C, tBu-Si), 17,8 (CH_2), 16,8 (C, tBu-Si), 14,0 (CH_3 , Me-18), -4,23 (CH_3 , 2xMe-Si), -4,6 (CH_3 , Me-Si), -5,0 (CH_3 , Me-Si).

(1R,3aR,4S,7aR)-1-[(R)-5-(terbutildimetilsilil)pent-4-il-2-il]-7a-metiloctahidro-1H-inden-4-ol
15 (3b) (Figura 26)

Se añadió HF (48% en agua, 5 gotas) a una solución de 2b (110 mg, 0,245 mmol, 1 equiv) en $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeCN}$ (2/1, 5 mL). La mezcla se mantuvo a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se vertió sobre NaHCO_3 saturada y se agitó durante 30 min. La capa orgánica se extrajo con CH_2Cl_2 (4 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron
20 (Na_2SO_4 anhidro), se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación mediante cromatografía flash (SiO_2 1 x 6 cm, 15% EtOAc/hexanos) dio 3b [80 mg, 0,24 mmol, 98%, $R_f = 0,24$ (20% EtOAc/hexanos), aceite incoloro, $[\alpha]_D -64,9$ (c0,92, CHCl_3)].

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 4,08 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H, H-8), 2,27 (dd, $J = 16,8, 3,6$ Hz, 1H), 2,07 (dd, $J = 15,1, 7,7$ Hz, 1H), 2,01 – 1,96 (m, 1H), 1,84 (ddt, $J = 14,4, 11,0, 5,2$ Hz, 3H), 1,62
25 – 1,54 (m, 2H), 1,49 – 1,40 (m, 4H), 1,30 – 1,23 (m, 4H), 1,07 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H, Me-21), 0,94 (s, 3H, Me-18), 0,93 (s, 9H, tBu-Si), 0,08 (s, 6H, 2x Me-Si).

^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3) δ 106,8 (C, C-24), 83,7 (C, C-23), 69,3 (CH, C-8), 55,5 (CH), 52,6 (CH), 41,8 (C, C-13), 40,2 (CH_2), 35,0 (CH), 33,5 (CH_2), 27,0 (CH_2), 26,9 (CH_2), 26,1 (CH_3 , tBu-Si), 22,5 (CH_2), 18,9 (CH_3 , Me-21), 17,4 (CH_2), 16,6 (CH, tBu-Si), 13,7 (CH_3 , Me-18), -4,4
30 (CH_3 , 2xMe-Si).

(1R,3aR,7aR)-1-[(R)-5-(terc-butildimetilsilil)pent-4-il-2-il]-7a-metiloctahidro-4H-inden-4-ona
(4b) (Figura 27)

Se añadió DPM (50 mg, 0,12 mmol, 1,1 equiv) a una solución de 3b (36 mg, 0,11 mmol, 1 equiv) en CH₂Cl₂ (5 mL). La mezcla se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de celita. El residuo después de la concentración se sometió a cromatografía flash (SiO₂, 1 x 6 cm, 5% EtOAc-Hexanos) para dar
 5 4b [35 mg, 0,11 mmol, 98%, R_f = 0,73 (20% EtOAc-Hexanos), aceite amarillo, [α]_D +25,1 (c1,4, CHCl₃)].

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 2,44 (dd, J = 11,6, 7,5 Hz, 1H), 2,26 (ddd, J = 11,1, 9,2, 4,2 Hz, 2H), 2,16 – 1,87 (m, 5H), 1,74 (ddd, J = 17,5, 9,4, 5,6 Hz, 1H), 1,64 – 1,50 (m, 4H), 1,35 – 1,23 [(m, 2H, H-20), d, J = 6,1 Hz, 3H, Me-21], 0,93 (s, 9H, tBu-Si), 0,64 (s, 3H, Me-18), 0,08
 10 (s, 6H, 2xMe-Si).

¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) δ 211,9 (C, C-8), 106,2 (C, C-24), 84,2 (C, C-23), 62,1 (CH), 55,5 (CH), 49,9 (C, C-13), 41,0 (CH₂), 39,0 (CH₂), 35,2 (CH), 27,4 (CH₂), 27,1 (CH₂), 26,2 (CH₃, tBu-Si), 24,1 (CH₂), 19,2 (CH₃, Me-21), 19,2(CH₂, C-22), 16,7 (C, C-tBu-Si), 12,7 (CH₃, Me-18), -4,28 (CH₃, 2xMe-Si).

15 (1R,3S,Z)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-[(R)-5-(terc-butildimetilsilil)pent-4-il-2-il]-7a-metiloctahidro-4H-inden-4-ilideno)etilideno)-4-metilenciclohexano-1,3-diol (P2) (Figura 28)

Se añadió una disolución de n-butil litio en hexanos (1M, 0,081 mL, 0,13 mmol, 2,0 equiv) a una disolución enfriada a -80 °C de óxido de fosfina 7 (76 mg, 0,13 mmol, 2,1 equiv) en THF (1,5 mL). La mezcla se agitó durante 1,5 h. Se añadió por cánula la cetona 4b (22 mg, 0,065
 20 mmol, 1 equiv) en THF (1,5 mL). La mezcla se agitó durante 1,5 h y se dejó alcanzar la temperatura ambiente. Se añadió NH₄Cl saturado(10 mL). La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL). La capa orgánica se secó, se filtró y se concentró al vacío. Se añadieron sucesivamente una mezcla de CH₂Cl₂ y MeCN (1:2, 5 mL) y HF (48% acuoso, 5 gotas). La mezcla se agitó durante 4 h a temperatura ambiente y después se vertió sobre una solución
 25 saturada de NaHCO₃. La mezcla se agitó durante 30 min. Las capas orgánicas combinadas se extrajeron con EtOAc (3 x 10 mL), se secaron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (SiO₂, 1 x 7 cm, 70% EtOAc/Hexanos) para dar P2 [19,0 mg, 62% (2 pasos), espuma blanca, R_f = 0,3 (70% EtOAc-Hexanos), [α]_D +175,6 (c0,85 CHCl₃)].

30 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 6,37 (d, J = 11,2 Hz, 1H, =CH), 6,01 (d, J = 11,2 Hz, 1H, =CH), 5,32 (s, 1H, H-19), 5,00 (s, 1H, H-19), 4,43 (dd, J = 7,5, 4,3 Hz, 1H, H-1), 4,22 (dt, J = 10,1, 3,4 Hz, 1H, H-3), 2,82 (dd, J = 12,0, 3,9 Hz, 1H), 2,60 (dd, J = 13,3, 3,3 Hz, 1H), 2,33 – 2,25 (m, 2H), 2,13 – 2,07 (m, 1H), 2,02 – 1,87 (m, 5H), 1,72 – 1,47 (m, 11H), 1,09 (d, J = 6,5 Hz, 3H, Me-21), 0,94 (s, 9H, tBu-Si), 0,55 (s, 3H, Me-18), 0,08 (s, 6H, 2xMe-Si).

¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) δ 147,8 (C, C-8), 143,1 (C, C-5), 133,1 (C, C-10), 125,1 (CH, C-7), 117,3 (CH, C-6), 112,0 (CH₂, C-19), 106,9 (C, C-23), 83,9 (C, C-24), 71,0 (CH, C-1), 67,0 (CH, C-3), 56,4 (CH), 55,6 (CH), 45,9 (CH₂), 45,4 (C, C-13), 43,0 (CH₂), 40,5 (CH₂), 36,0 (CH), 29,2 (CH₂), 27,6 (CH₂), 27,2 (CH₂), 26,3 (CH₃, tBu-Si), 23,7 (CH₂), 22,4 (CH₂), 19,3 (CH₃, Me-21), 16,8 (C, C-tBu-Si), 12,3 (CH₃, Me-18), -4,25 (CH₃, 2xMe-Si).

(1R,3aR,4S,7aR)-1-[(R)-5-(terc-butildimetilsilil)pentan-2-il]-7a-metiloctahidro-1H-inden-4-ol (5b) (Figura 29)

Se añadió una cantidad catalítica de Pd/C (10%, 2 mg) a una disolución de 3b (80 mg, 0,24 mmol, 1 equiv) en EtOAc (5 mL). La mezcla se agitó bajo una atmósfera de H₂ (presión de globo) a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de celita. El residuo después de la concentración se purificó por cromatografía flash (SiO₂, 1 x 6 cm, 5% EtOAc/hexanos) 5b para dar [81 mg, 0,24 mmol, 99%, [α]_D +99,9 (c1,00 CHCl₃), R_f = 0,48 (15% EtOAc/hexanos), aceite incoloro].

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 4,07 (d, J = 2,6 Hz, 1H, H-8), 2,02 – 1,97 (m, 1H), 1,88 – 1,78 (m, 3H), 1,62 (s, 1H), 1,48 – 1,28 (m, 10H), 1,20 – 0,99 (m, 5H), 0,93 (s, 3H, Me-18), 0,88 (d, J = 6,6 Hz, 3H, Me-21), 0,86 (s, 9H, tBu-Si), -0,08 (s, 6H, 2xMe-Si).

¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) δ 69,5 (CH, C-8), 56,8 (CH), 52,6 (CH), 41,9 (C, C-13), 40,4 (CH₂), 40,3 (CH₂), 35,2 (CH₃), 33,6 (CH₂), 27,2 (CH₂), 26,6 (CH₃, tBu-Si), 22,5 (CH₂), 20,9 (CH₂), 18,5 (CH₃, Me-18), 17,4 (CH₂), 16,5 (C, C-tBu-Si), 13,5 (CH₃, Me-21), 12,9 (CH₂, C-24), -6,2 (CH₃, Me-Si), -6,3 (CH₃, Me-Si).

(1R,3aR,7aR)-1-((R)-5-(terc-butildimetilsilil)pentan-2-il)-7a-metiloctahidro-4H-inden-4-ona (6b) (Figura 30)

A una solución de 5b (37 mg, 0,11 mmol, 1 equiv) en CH₂Cl₂ (5 mL) se añadió DPM (51 mg, 0,12 mmol, 1,1 equiv). La mezcla se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de celita. El residuo después de la concentración se sometió a cromatografía flash (SiO₂, 1 x 6 cm, 5% EtOAc-Hexanos) para dar 6b [36 mg, 0,11 mmol, 98%, R_f = 0,60 (15% EtOAc/Hexanos), aceite amarillo, [α]_D +55,1 (c0,9, CHCl₃)].

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 2,44 (dd, J = 11,6, 7,5 Hz, 1H), 2,32 – 2,19 (m, 2H), 2,15 – 2,09 (m, 1H), 2,03 – 1,97 (m, 1H), 1,94 – 1,85 (m, 2H), 1,77 – 1,69 (m, 1H), 1,65 – 1,48 (m, 3H), 0,93 (d, J = 6,0 Hz, 3H, Me-21), 0,86 (s, 9H, tBu-Si), 0,63 (s, 3H, Me-18), 0,52 – 0,35 (m, 2H, H-24), -0,08 (s, 6H, 2xMe-Si).

^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3) δ 212,2 (C, C-8), 62,0 (CH), 56,9 (CH), 50,0 (C, C-13), 41,0 (CH_2), 40,3 (CH_2), 39,0 (CH_2), 35,4 (CH), 27,6 (CH_2), 26,6 (CH_3 , tBu-Si), 24,1 (CH_2), 20,9 (CH_2), 19,1 (CH_2), 18,7 (CH_3 , Me-21), 16,5 (C, tBu-Si), 12,9 (CH_2 , C-24), 12,5 (CH_3 , Me-18), -6,2 (CH_2 , Me-Si), -6,2 (CH_2 , Me-Si).

5 (1R,3S,Z)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-[(R)-5-(terc-butildimetilsilil)pentan-2-il]-7a-metiloctahidro-4H-inden-4-ilideno)etilideno)-4-metilenciclohexano-1,3-diol (P1) (Figura 31).

Se añadió una disolución de n-butil-litio en hexanos (84 μL , 0,1 mmol, 2,9 equiv) a una disolución enfriada a -78°C de óxido de fosfina 7 (59 mg, 0,1 mmol, 3 equiv) en THF (1,5 mL). La mezcla se agitó durante 1,5 h. Se añadió por cánula una disolución de cetona 6b (12 mg, 0,035 mmol, 1 equiv) en THF (1,5 mL). La mezcla se agitó durante 1,5 h y después se dejó alcanzar la temperatura ambiente. La mezcla resultante se trató con una disolución saturada de NH_4Cl (10 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron, filtraron y concentraron al vacío. Se añadieron sucesivamente una mezcla de CH_2Cl_2 y MeCN (5 mL, 1:1) y HF acuoso (48%, 10 gotas). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y después se vertió sobre NaHCO_3 sat. La mezcla se agitó durante 30 min. Las capas orgánicas combinadas se extrajeron con CH_2Cl_2 (4 x 10 mL), se secaron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía flash (SiO_2 , 1x7 cm, 70% EtOAc/hexanos) y HPLC (cromatógrafo líquido preparativo Shimadzu modelo LC-8A equipado con un detector de absorbancia TSP UV-1, usando columna HPLC Phenomenex Luna (SiO_2 , 5 μm , \varnothing 250 mmx21. 2 mm, 10% iPrOH/hexanos) para dar P1 [11 mg, 65% (2 pasos), R_f = 0,3 (70% EtOAc/hexanos), espuma blanca, $[\alpha]_D^{+175,6}$ (c0,85 CHCl_3)].

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 6,38 (d, J = 11,2 Hz, 1H, =CH), 6,02 (d, J = 11,2 Hz, 1H, =CH), 5,33 (s, 1H, H-19), 5,00 (s, 1H, H-19), 4,43 (dd, J = 7,6, 4,3 Hz, 1H, H-1), 4,23 (dd, J = 6,7, 3,4 Hz, 1H, H-3), 2,85 – 2,78 (m, 1H), 2,63 – 2,55 (m, 1H), 2,31 (dd, J = 13,3, 6,6 Hz, 1H), 2,06 – 1,86 (m, 5H), 1,69 – 1,55 (m, 5H), 1,40 – 1,25 (m, 10H), 0,91 (d, J = 6,4 Hz, 3H, Me-21), 0,86 (s, 9H, tBu-Si), 0,55 (s, 3H, Me-18), 0,51 – 0,36 (m, 2H, H-24), -0,08 (s, 6H, 2xMe-Si),

^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3) δ 147,8 (C, C-10), 143,5 (C, C-5), 132,9 (C, C-8), 125,2 (CH, C-6), 117,1 (CH, C-7), 111,9 (CH_2 , C-19), 71,0 (CH, C-1), 67,0 (CH, C-3), 56,9 (CH), 56,5 (CH), 46,1 (C, C-13), 45,4 (CH_2), 43,0 (CH_2), 40,7 (CH_2), 40,6 (CH_2), 36,2 (CH), 29,3 (CH_2), 27,8 (CH_2), 26,8 (CH_3 , tBu-Si), 23,8 (CH_2), 22,4 (CH_2), 21,1 (CH_2), 19,0 (CH_3 , Me-21), 16,7 (C, tBu-Si), 13,0 (CH_2), 12,2 (CH_3 , Me-18), -6,0 (CH_2 , C-24), -6,1 (CH_2 , 2xMe-Si).

30 (1R,3S,Z)-5-(2-((1S,3aS,7aS,E)-7a-Metil-1-[(trimetilsilil)buta-1,3-diin-1-il]octahidro-4H-inden-4-ilideno)etilideno)-4-metilenciclohexano-1,3-diol (P6) (Figura 32)

Se añadió una disolución de n-butil litio en hexanos (1M, 0,66 mL, 0,86 mmol, 2,0 equiv) a una disolución enfriada a -78 °C de óxido de fosfina 7 (513 mg, 0,88 mmol, 2,1 equiv) en THF (1,5 mL). La mezcla se agitó durante 1,5 h. Se añadió por cánula la cetona 9 (120 mg, 0,44 mmol, 1,0 equiv) en THF (0,5 mL). La mezcla se agitó durante 1,5 h. La mezcla resultante se dejó alcanzar la temperatura ambiente y se trató con NH₄Cl saturado(10 mL). La mezcla se extrajo con EtOAc (4 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron, filtraron y concentraron al vacío. Se añadieron sucesivamente una mezcla de CH₂Cl₂ y MeCN (5 mL, 1:2) y 0,5 mL de HF acuoso (48%). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y después se vertió sobre NaHCO₃ saturado(20 x mL). La mezcla se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 10 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron, filtraron y concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía flash (SiO₂, 1 x 6 cm, 50% EtOAc/hexanos) para dar P6 [140 mg, 78% (2 pasos), R_f = 0,89 (20% EtOAc/hexanos), aceite incoloro, [α]_D +1,5 (c 1,05 CHCl₃).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 6,35 (d, J = 11,2 Hz, 1H, H-7), 6,01 (d, J = 11,2 Hz, 1H, H-6), 5,32 (s, 1H, H-19), 4,98 (s, 1H, H-19), 4,43 (dd, J = 7,6, 4,3 Hz, 1H, H-1), 4,25 – 4,21 (m, 1H, H-3), 2,87 – 2,82 (m, 1H), 2,59 (dd, J = 13,3, 3,2 Hz, 1H), 2,42 (t, J = 9,3 Hz, 1H), 2,34 – 2,29 (m, 1H), 2,05 – 1,98 (m, 2H), 1,95 – 1,88 (m, 3H), 1,76 – 1,58 (m, 7H), 0,67 (s, 3H, Me-18), 0,18 (s, 9H, 3xMe-Si).

¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) δ 147,7 (C, C-8), 141,9 (C, C-5), 134,0 (C, C-10), 124,7 (CH, C-7), 117,7 (CH, C-6), 112,0 (CH₂, C-19), 88,6 (C, C≡), 83,8 (C, C≡), 81,4 (C, C≡), 70,9 (CH, C-1), 67,4 (C, C≡), 67,0 (CH, C-3), 54,7 (CH), 48,0 (C, C-13), 45,4 (CH₂), 43,0 (CH₂), 42,9 (CH), 38,1 (CH₂), 29,8 (CH₂), 28,8 (CH₂), 28,2 (CH₂), 23,2 (CH₂), 22,8 (CH₂), 14,0 (CH₃, Me-18), -0,17 (CH₃, 3xMe-Si).

(1R,3S,Z)-5-(2-((1S,3aS,7aS,E)-1-(Buta-1,3-diin-1-il)-7a-metiloctahidro-4H-inden-4-ilideno)etilideno)-4-metilciclohexano-1,3-diol (10) (Figura 33)

Se añadió una disolución de n-butil-litio en hexanos (1 M, 133 µL, 0,186 mmol, 2,0 equiv) a una disolución enfriada a -78 °C de óxido de fosfina 7 (113,8 mg, 0,195 mmol, 2,1 equiv) en THF (1,5 mL). La mezcla se agitó durante 1,5 h. Se añadió por cánula la cetona 9 (25 mg, 0,093 mmol, 1,0 equiv) en THF (0,5 mL). La mezcla se agitó durante 1,5 h. La mezcla resultante se dejó alcanzar la temperatura ambiente y se trató con NH₄Cl saturado(10 mL) y se extrajo con EtOAc (4 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron, filtraron y concentraron al vacío. El residuo se disolvió en THF seco (5 mL) y se añadió una disolución de TBAF (1M en THF) (0,465 mL, 0,465 mmol, 5 equiv) y se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. La mezcla resultante se trató con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (20 mL) y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 20 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron,

filtraron y concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía flash (SiO₂, 1 x 6 cm, 50% EtOAc/hexanos) para dar 10 [26 mg, 83% (2 pasos), R_f = 0,25 (70% EtOAc/hexanos), aceite incoloro, [α]_D -18,2° (c1,3, CHCl₃).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 6,35 (d, J = 11,2 Hz, 1H, H-6), 6,01 (d, J = 11,2 Hz, 1H, H-7),
5 5,32 (s, 1H, H-19), 4,98 (s, 1H, H-19), 4,43 (dd, J = 7,8, 4,3 Hz, 1H, H-1), 4,26 – 4,20 (m, 1H,
H-3), 2,88 – 2,82 (m, 1H), 2,59 (dd, J = 13,4, 3,3 Hz, 1H), 2,40 (t, J = 9,3 Hz, 1H), 2,33 – 2,28
(m, 1H), 2,10 – 2,03 (m, 2H), 1,95 – 1,86 (m, 4H), 1,74 – 1,57 (m, 5H), 1,29 – 1,20 (m, 4H),
0,67 (s, 3H, Me-18).

¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) δ 147,7 (C, C-10), 141,8 (C, C-8), 134,0 (C, C-5), 124,7 (CH, C-
10 6), 117,8 (CH, C-7), 112,0 (CH₂, C-19), 79,8 (C, C≡), 70,9 (CH, C-1), 68,7 (C, C≡), 67,0 (CH,
C-3), 66,6 (C, C≡), 65,3 (CH, C-24), 54,7 (CH), 47,9 (C, C-13), 45,3 (CH₂), 43,0 (CH₂), 42,7
(CH), 38,1 (CH₂), 28,8 (CH₂), 28,1 (CH₂), 23,2 (CH₂), 22,8 (CH₂), 14,0 (CH₃, Me-18).

(1R,3S,Z)-5-(2-((1S,3aS,7aS,E)-1-[(Dimetilsilil)buta-1,3-diin-1-il]-7a-metiloctahidro-4H-inden-
4-ilideno)etilideno)-4-metilenciclohexano-1,3-diol (11) (Figura 34).

15 Se añadió gota a gota una solución de n-butil litio (212 μL, 0,297 mmol, 4 equiv) en hexanos
a una solución enfriada a -78 °C de alquino 10 (25 mg, 0,074 mmol, 1 equiv) en THF (5 mL).
La mezcla se agitó durante 30 min. Se añadió ClSiHMe₂ (35 μL, 0,312 mmol, 4,2 equiv). La
mezcla se dejó alcanzar la temperatura ambiente bajo agitación. Se añadió agua (20 mL). La
mezcla se extrajo con TBME (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron,
20 filtraron y concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía flash (SiO₂, 1 x 6 cm,
50% EtOAc/hexanos) para dar 11 [27 mg, 92%, R_f = 0,25 (70% EtOAc/hexanos), sólido
blanco, [α]_D +21,0 (c1,1, CHCl₃)].

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 6,35 (d, J = 11,2 Hz, 1H, H-7), 6,01 (d, J = 11,2 Hz, 1H, H-6),
5,34 – 5,31 (m, 1H, H-19), 4,98 (s, 1H, H-19), 4,43 (dd, J = 7,8, 4,3 Hz, 1H, H-1), 4,25 – 4,21
25 (m, 1H, H-3), 4,14 (dp, J = 7,5, 3,7 Hz, 1H, H-Si), 2,87 – 2,81 (m, 1H), 2,59 (dd, J = 13,3, 3,2
Hz, 1H), 2,42 (t, J = 9,3 Hz, 1H), 2,33 – 2,28 (m, 1H), 2,06 – 1,99 (m, 2H), 1,95 – 1,88 (m, 3H),
1,79 – 1,57 (m, 9H), 0,67 (s, 3H, Me-18), 0,24 (d, J = 3,8 Hz, 6H, 2xMe-Si).

¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) δ 147,6 (C, C-8), 141,7 (C, C-5), 133,9 (C, C-10), 124,6 (CH, C-
7), 117,6 (CH, C-6), 111,9 (CH₂, C-19), 89,8 (C, C-20), 81,6 (C, C-22), 80,6 (C, C-23), 70,8
30 (CH, C-1), 67,2 (C, C-24), 66,8 (CH, C-3), 54,5 (CH), 47,8 (CH), 45,2 (CH₂), 42,8 (CH₂), 42,7
(CH), 38,0 (CH₂), 28,7 (CH₂), 28,1 (CH₂), 23,1 (CH₂), 22,7 (CH₂), 13,8 (CH₃, Me-18), -3,3 (CH₃,
2xMe-Si).

El proyecto relacionado con esta invención: PTDC/BIA-MIB/29059/2017 - "Síntesis y
evaluación biológica de sila-ecosteroides".

Por supuesto, esta descripción no se limita en modo alguno a las formas de realización aquí presentadas y cualquier persona con conocimientos medios en la materia puede aportar numerosas posibilidades de modificación de las mismas sin apartarse de la idea general definida por las reivindicaciones. Evidentemente, las formas de realización preferidas 5 descritas anteriormente pueden combinarse entre sí. Las reivindicaciones siguientes definen además las formas de realización preferidas.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto (1R,3S,Z)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-7a-Metil-1-[(R)-5-(trimetilsilil)pentan-2-il]octahidro-4H-inden-4-ilideno)etilideno)-4-metilenciclohexano-1,3-diol (P3).
- 5 2. Compuesto (1R,3S,Z)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-7a-Metil-1-[(R)-5-(trimetilsilil)pent-4-in-2-il]octahidro-4H-inden-4-ilideno)etilideno)-4-metilenciclohexano-1,3-diol (P4).
3. Compuesto (1R,3S,Z)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-[(R)-5-(Dimetilsilil)pent-4-in-2-il]-7a-metil octahidro-4H-inden-4-ilideno)etilideno)-4-metilenciclohexano-1,3-diol (P5).
4. Compuesto (1R,3S,Z)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-[(R)-5-(hidroxidimetilsilil)pent-4-
10 in-2-il]-7a-metil octahidro-4H-inden-4-ilideno)etilideno)-4-metilenciclohexano-1,3-diol (P4-OH).
5. Compuesto (1R,3S,Z)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-[(R)-5-(terc-butildimetilsilil)pent-4-in-2-il]-7a-metil octahidro-4H-inden-4-ilideno)etilideno)-4-metilenciclohexano-1,3-diol (P2).
- 15 6. Compuesto (1R,3S,Z)-5-(2-((1R,3aS,7aR,E)-1-[(R)-5-(terc-butildimetilsilil)pentan-2-il]-7a-metil octahidro-4H-inden-4-ilideno)etilideno)-4-metilenciclohexano-1,3-diol (P1).
7. Compuesto (1R,3S,Z)-5-(2-((1S,3aS,7aS,E)-7a-metil-1-[(trimetilsilil)buta-1,3-diin-1-il]octahidro-4H-inden-4-ilideno)etilideno)-4-metilenciclohexano-1,3-diol (P6).
- 20 8. Compuesto (1R,3S,Z)-5-(2-((1S,7aS,E)-1-[(hidroxidimetilsilil)buta-1,3-diin-1-il]-7a-metil octahidro-4H-inden-4-ilideno)etilideno)-4-metilenciclohexano-1,3-diol (P7).
9. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según cualquier de las reivindicaciones 1-8.
10. Composición farmacéutica según la reivindicación anterior, donde la
25 composición comprende además un diluyente, vehículo, adyuvante y/o excipiente aceptable.
11. Compuesto descrito en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o la composición farmacéutica descrita en cualquiera de las reivindicaciones 9 a 10, para su uso como activador del receptor de vitamina D.
- 30 12. Compuesto descrito en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o la composición farmacéutica descrita en cualquiera de las reivindicaciones 9 a 10, para su uso como agente profiláctico y/o terapéutico para enfermedades relacionadas con el receptor de vitamina D.

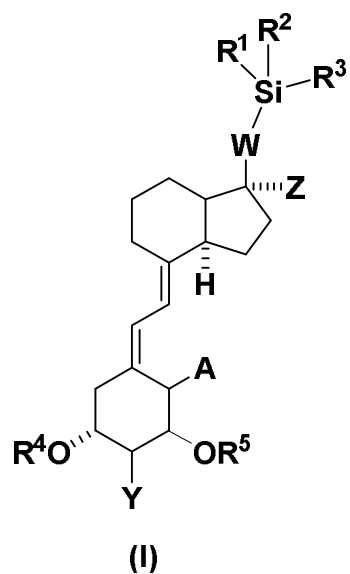


Figura 1

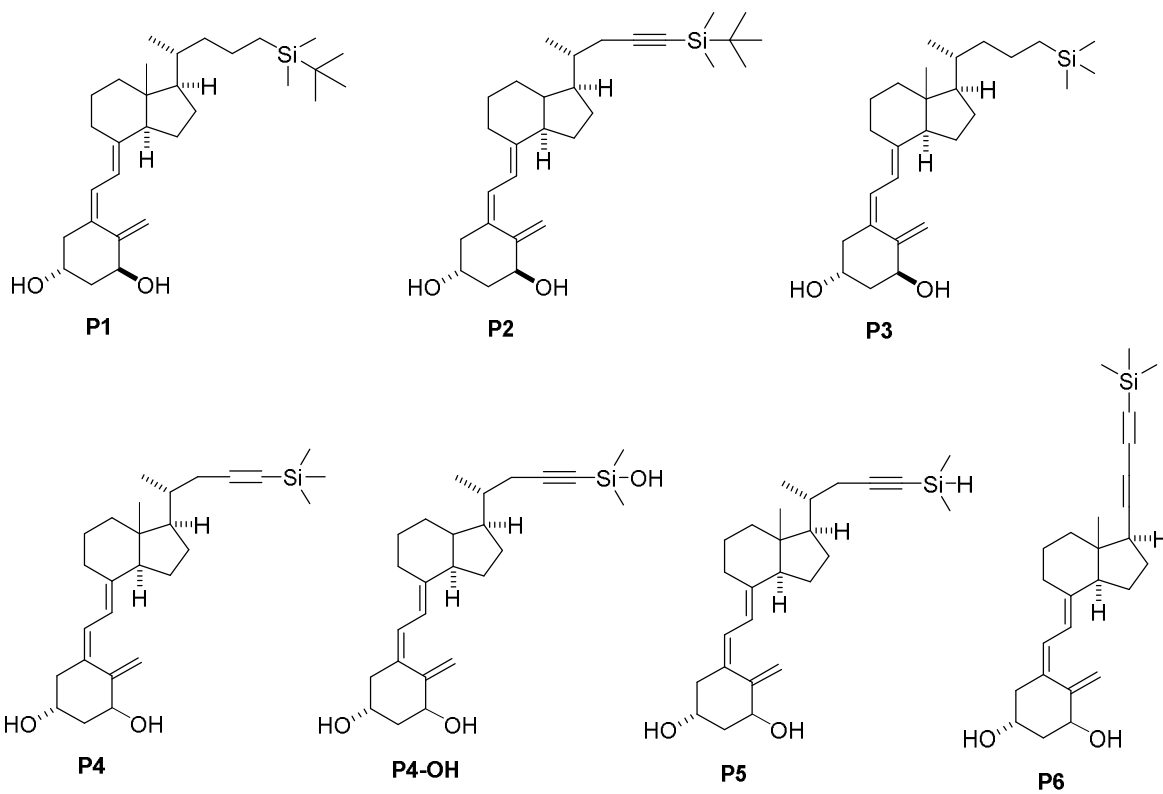


Figura 2

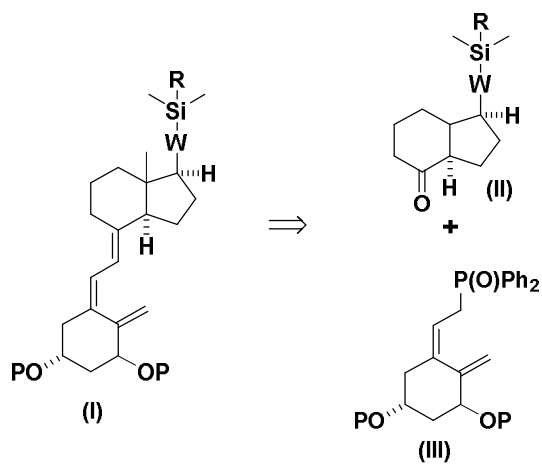


Figura 3

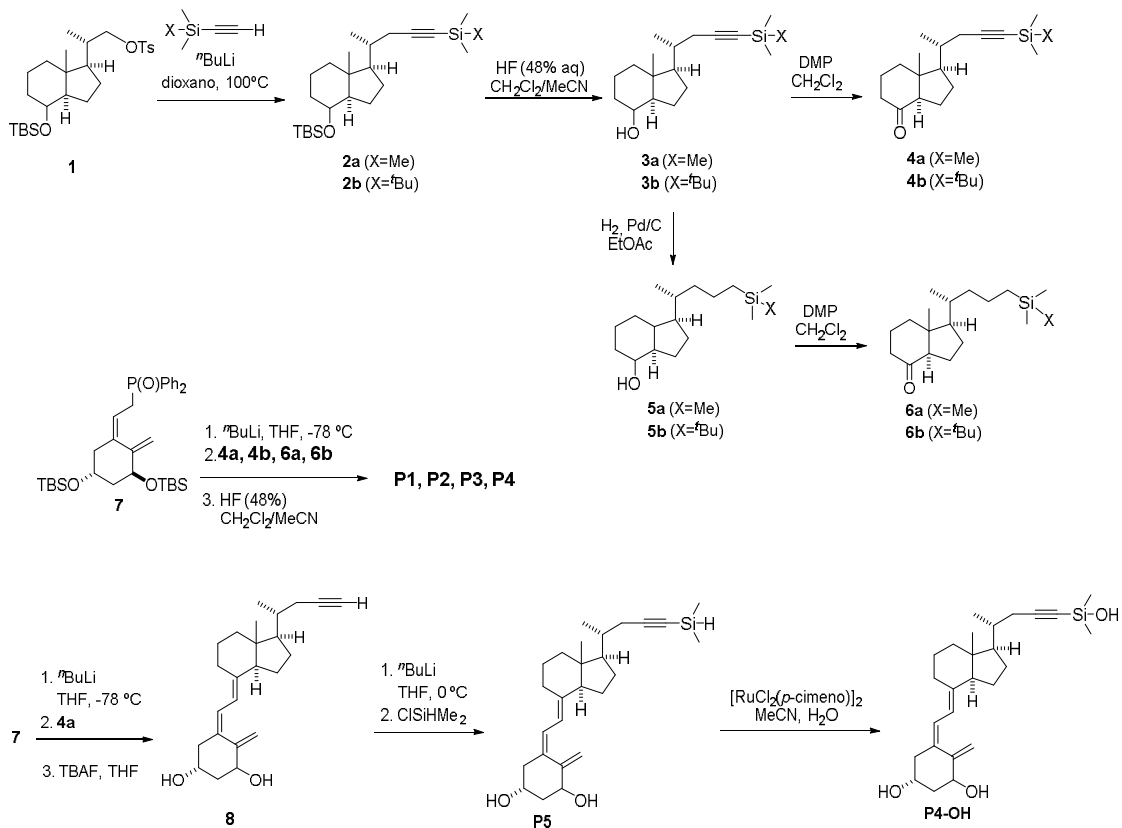


Figura 4

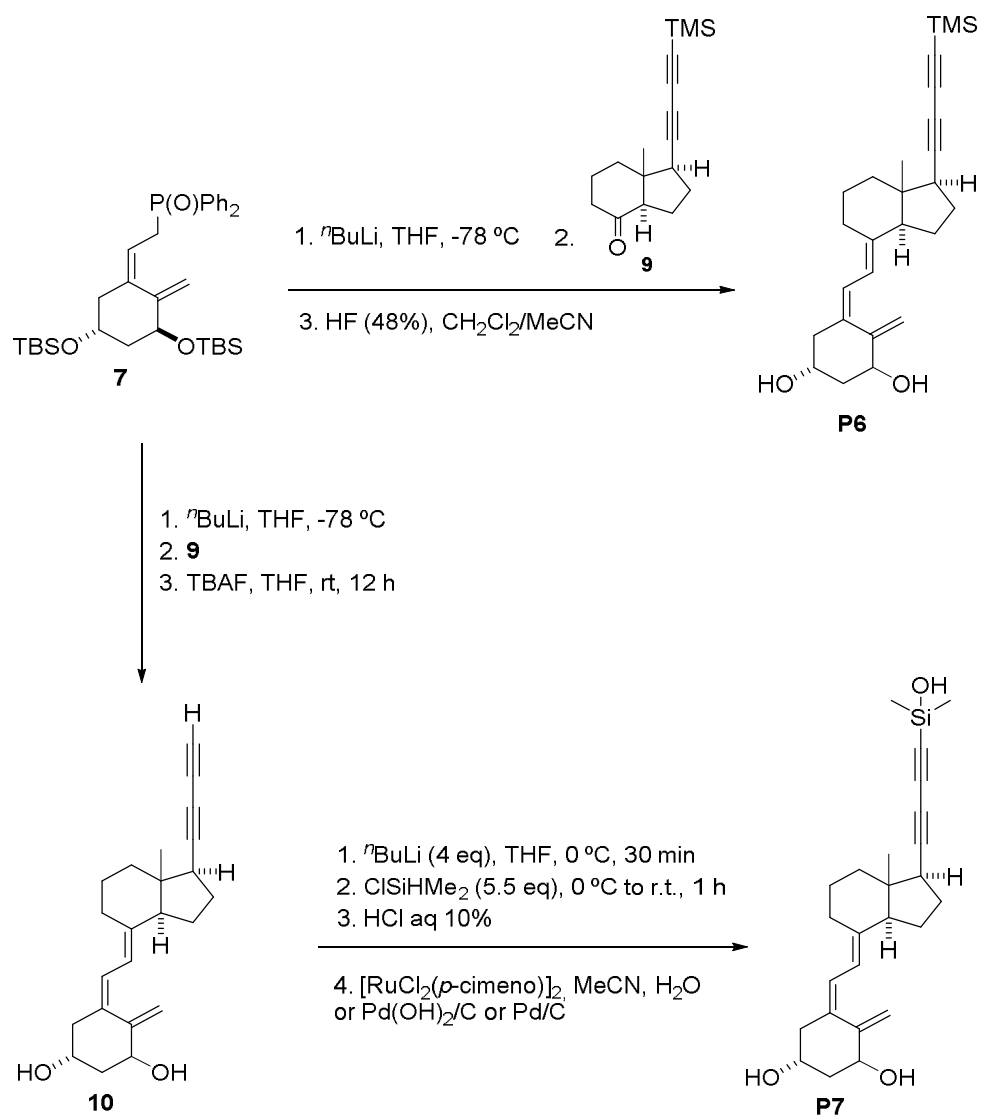


Figure 5

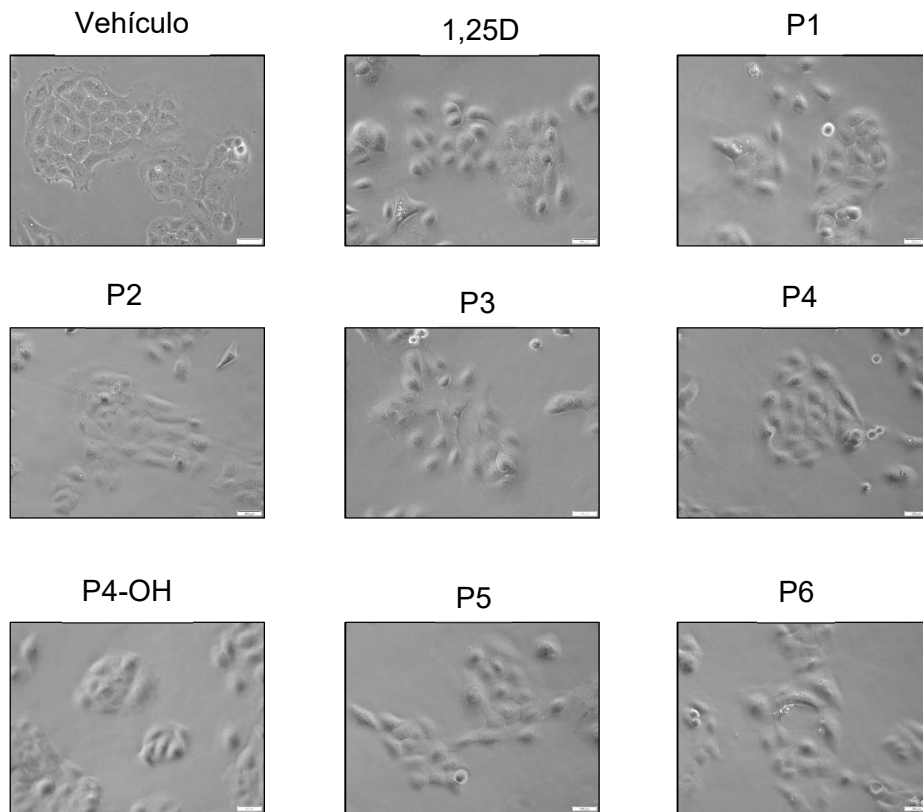


Figura 6

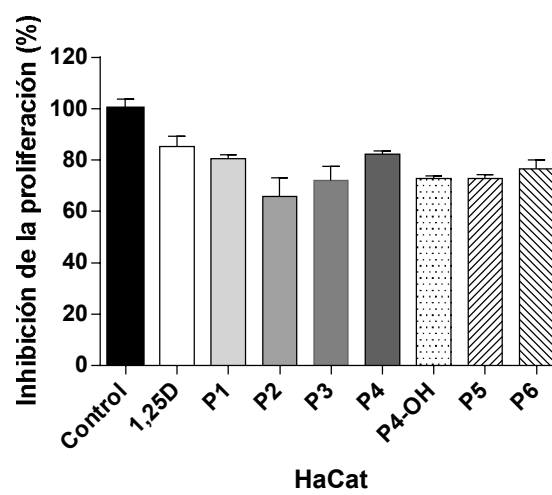


Figura 7

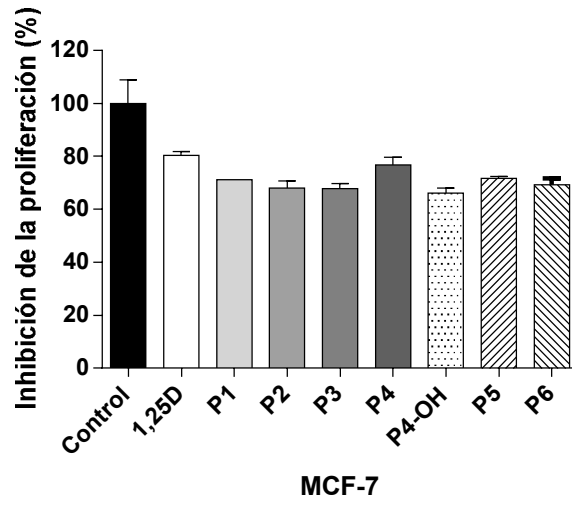


Figura 8

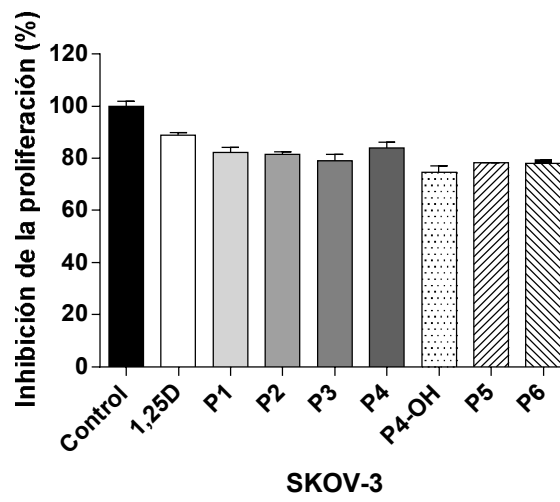


Figura 9

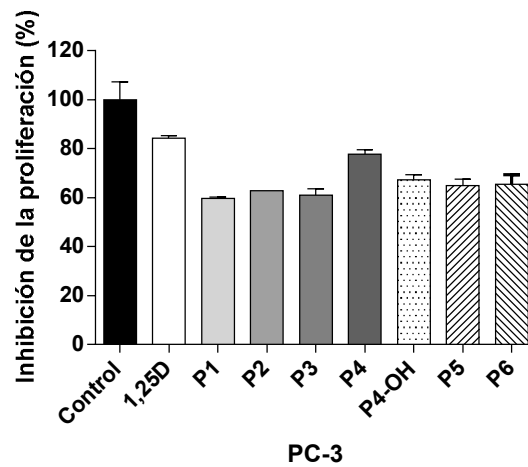


Figura 10

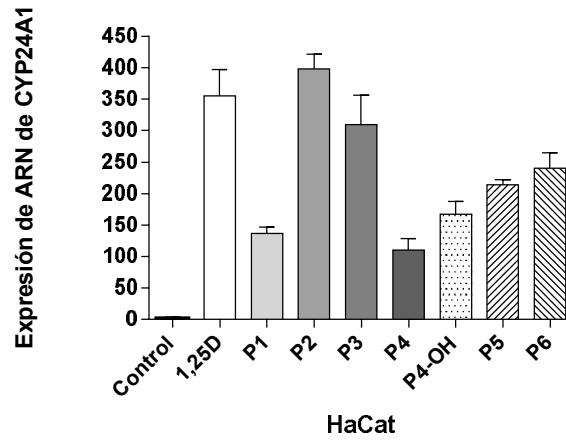


Figura 11

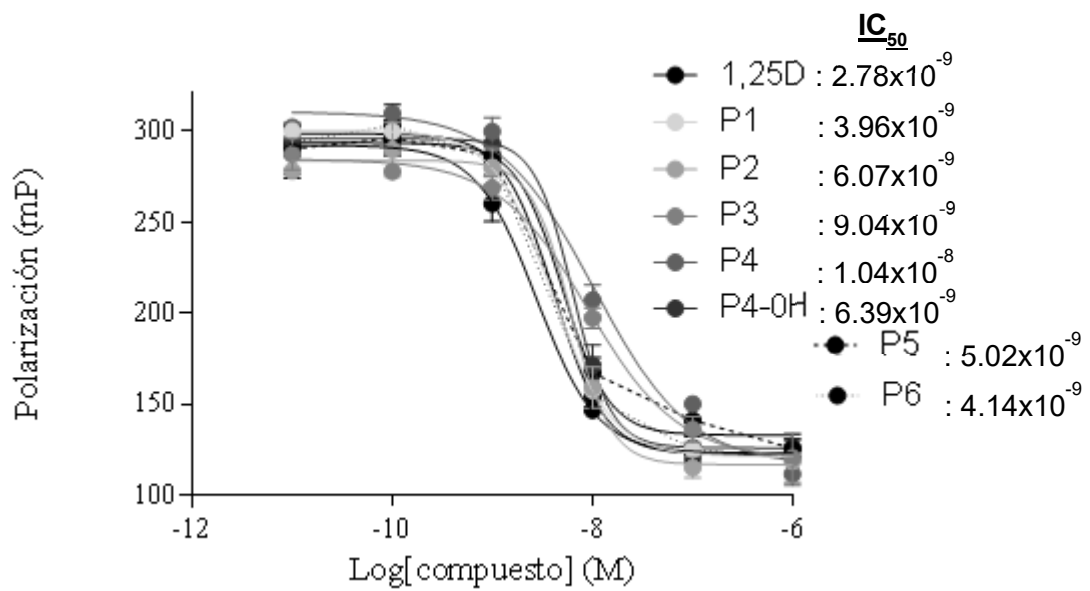


Figura 12

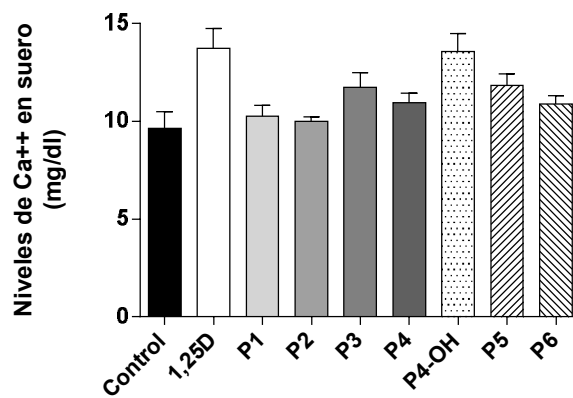


Figura 13

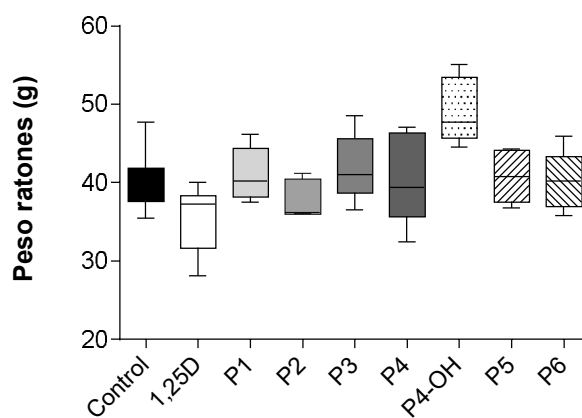


Figura 14

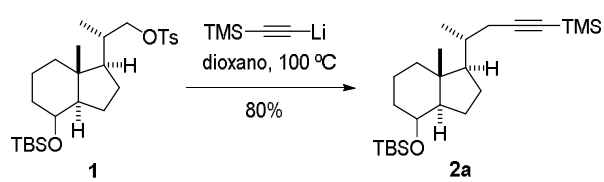


Figura 15

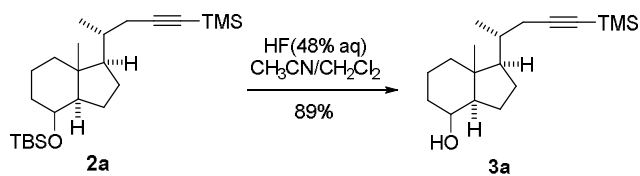


Figura 16

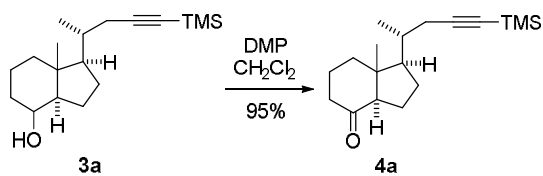


Figura 17

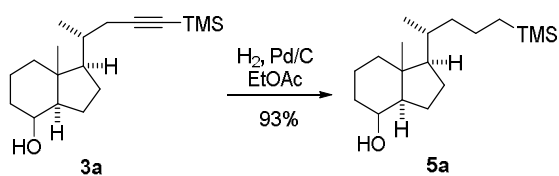


Figura 18

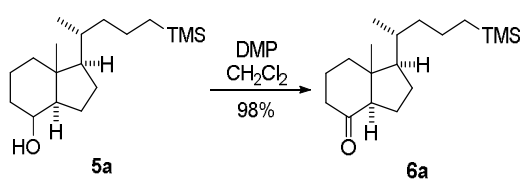


Figura 19

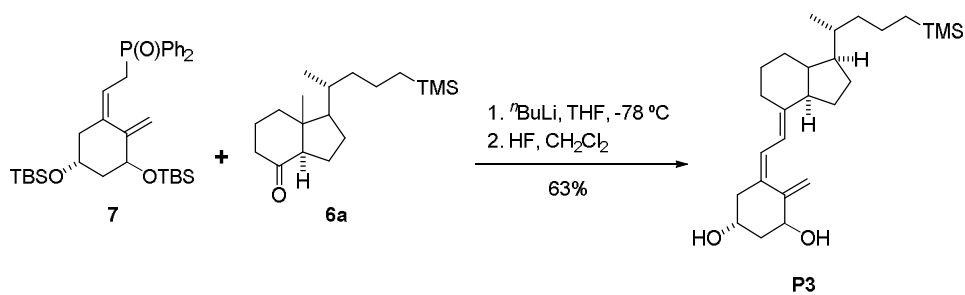


Figura 20

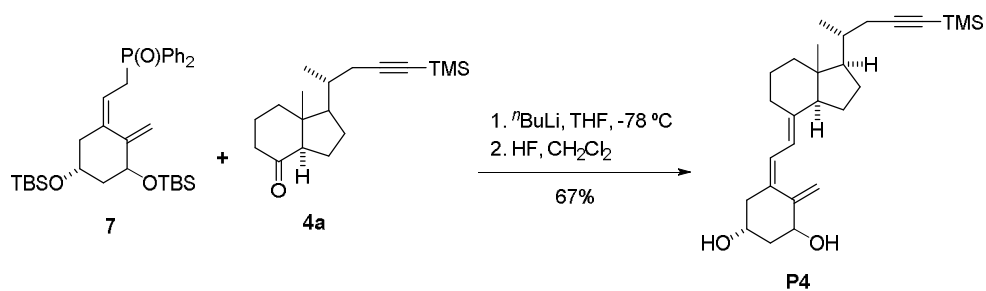


Figura 21

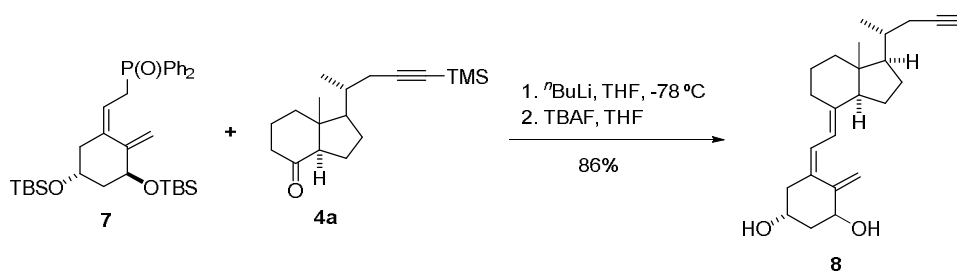


Figura 22

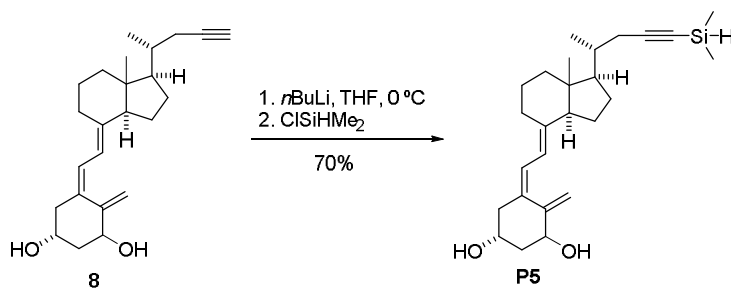


Figura 23

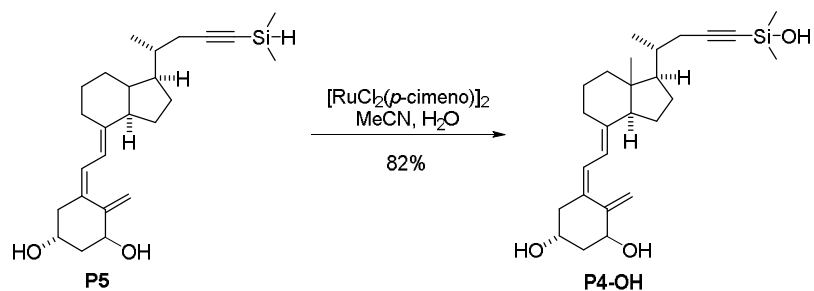


Figure 24

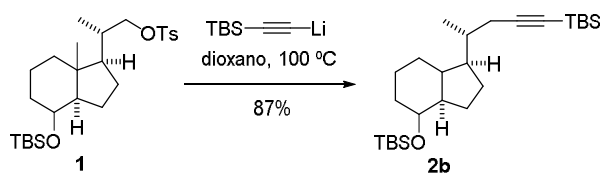


Figura 25

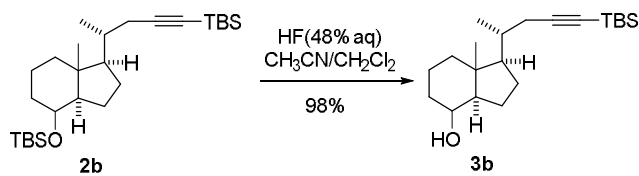


Figura 26

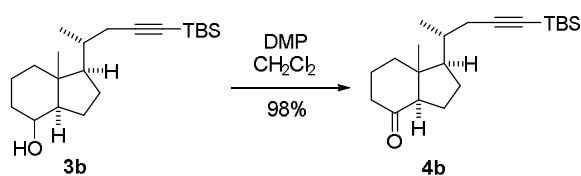


Figura 27

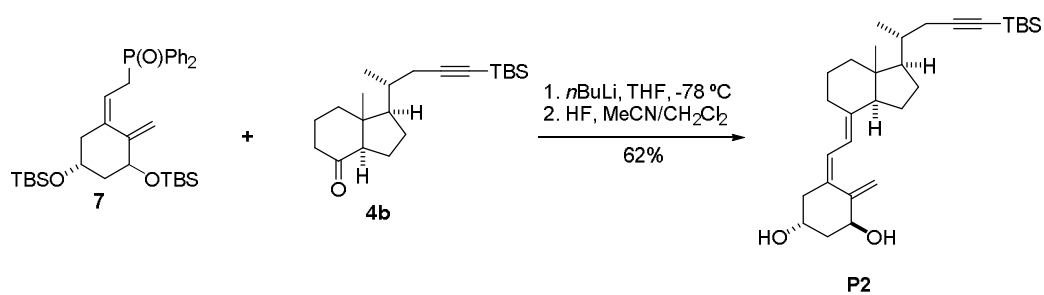


Figura 28

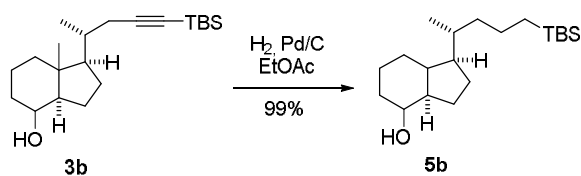


Figura 29

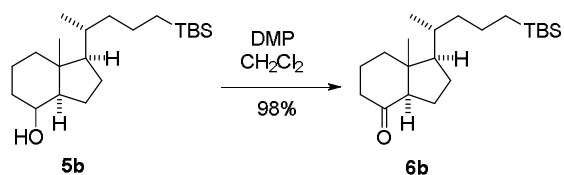


Figura 30

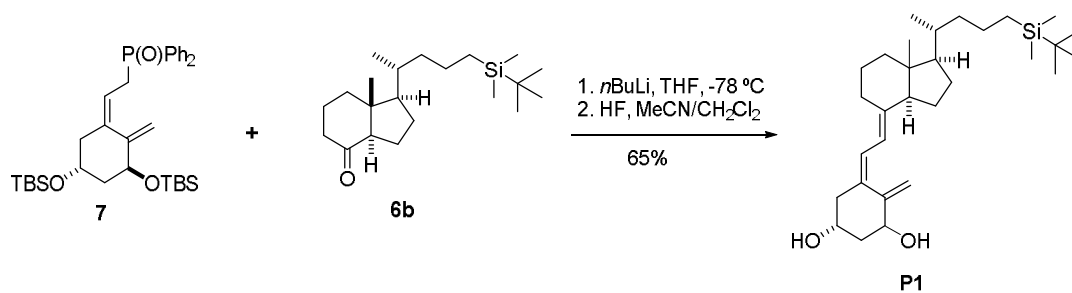


Figura 31

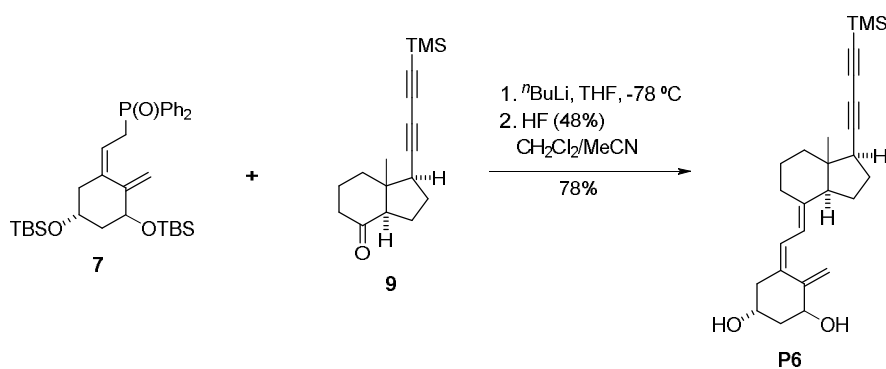


Figura 32

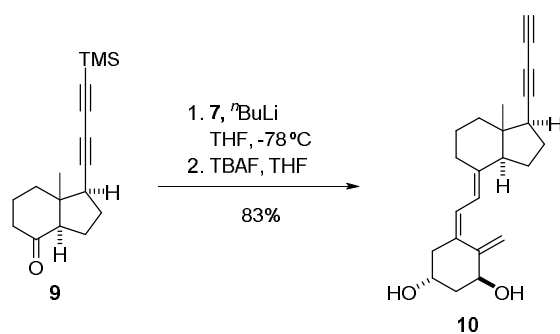


Figura 33

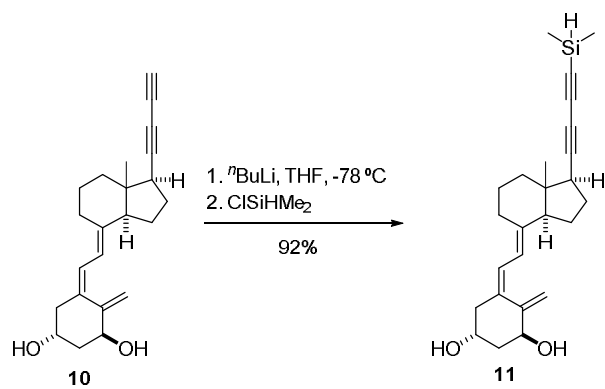


Figura 34