



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

① Número de publicación: **2 366 077**

② Número de solicitud: 201000421

⑤ Int. Cl.:  
**C07C 13/465** (2006.01)  
**C07C 401/00** (2006.01)  
**A61P 3/02** (2006.01)

⑫

SOLICITUD DE PATENTE

A1

⑫ Fecha de presentación: **30.03.2010**

⑬ Fecha de publicación de la solicitud: **17.10.2011**

⑭ Fecha de publicación del folleto de la solicitud:  
**17.10.2011**

⑰ Solicitante/s: **Universidad de Vigo  
Campus Universitario Lagoas - Marcosende  
36310 Vigo, Pontevedra, ES**

⑱ Inventor/es: **Fall Diop, Yagamare;  
Gómez Pacios, Generosa;  
Pérez Vázquez, Manuel;  
Gándara Barreiro, Zoila;  
Pérez García, Xenxo;  
Pazos Aguete, Gonzalo y  
Kurz, Guido**

⑳ Agente: **No consta**

㉔ Título: **Compuestos quirales, procedimientos de obtención y uso.**

㉕ Resumen:

Compuestos quirales, procedimientos de obtención y uso. La presente invención describe dos compuestos quirales, su procedimiento de síntesis y su uso como precursores para la obtención de análogos de tipo Gémini de la vitamina D3. El análogo de la vitamina D llamado Gémini, con dos cadenas laterales unidas al C<sub>20</sub>, así como varios de sus análogos resultan extremadamente potentes en la inhibición de la proliferación celular de distintos tipos de células cancerosas. La presente invención describe dos compuestos claves, precursores de Gémini y de sus análogos.

ES 2 366 077 A1

## DESCRIPCIÓN

Compuestos quirales, procedimientos de obtención y uso.

5 **Campo técnico de la invención**

La presente invención se ubica en el sector de la biotecnología, en concreto en el de la síntesis de proteínas y más en concreto en un nuevo procedimiento de síntesis de análogos de tipo Gémini de la Vitamina D3. Se describen unos compuestos quirales que sirven de nuevos precursores para la síntesis de dichos análogos, y su método de obtención. Estos precursores permiten la obtención rápida de todos los análogos de tipo Gémini descritos hasta la fecha, algunos de los cuales ya están en fase de ensayos clínicos para el tratamiento de diversas enfermedades asociadas a la falta de dicha vitamina, como el raquitismo.

15 **Antecedentes de la invención**

La vitamina D es un heterolípido insaponificable del grupo de los esferoides. Es una provitamina soluble en grasas y se puede obtener por transformación del colesterol o del ergosterol propio de los vegetales con las radiaciones solares.

La vitamina D es la encargada de regular el paso de calcio a los huesos. Por ello si falta los huesos empiezan a debilitarse y a curvarse ocasionando malformaciones, osteomalacia y raquitismo, además de otros desórdenes. Además representa un papel importante en el mantenimiento de órganos y sistemas por medio de la regulación de los niveles de calcio y fósforo en sangre, promoviendo la absorción intestinal de los mismos a partir de los alimentos y la reabsorción de calcio a nivel renal. Con esto contribuye a la formación y mineralización ósea, siendo esencial para el desarrollo del esqueleto.

La Vitamina D es una pro-hormona, no tiene actividad hormonal por sí misma, pero se convierte en la hormona activa  $1\alpha,25\text{-(OH)}_2\text{-D}$  a través de un mecanismo de síntesis muy regulado. Su producción en la naturaleza requiere de la presencia de rayos UV. La forma activa de la vitamina es el calcitriol que se sintetiza a partir de vitamina D2 ó D3 por hidroxilaciones en el hígado y en los riñones. Como resultado de su actuación, se produce el mantenimiento mencionado de los niveles de calcio y fósforo en los huesos y en la sangre con la asistencia de la hormona paratiroides y calcitonina.

Sin embargo, el calcitriol exógeno es tóxico.

El análogo de la vitamina D llamado Gémini, con una cadena lateral doble y descrito por Uskokovic y colaboradores, es cabeza de serie; es decir, prototipo importante a partir del cual se diseñan otras estructuras relacionadas. Los análogos Gémini de la Vitamina D3 deben su importancia precisamente a que son menos tóxicos que el calcitriol y presentan actividad frente a una amplia variedad de enfermedades (Uskokovic, M. R. *et al.* Molecular Pharmacology 2003, 63, 1230-1237; Bury *et al.* J. Cell. Biochem. 2001, 36, 179-190.; WO 9849138). Recientemente se ha conseguido aislar el complejo formado por el dominio de unión a la hormona del n-VDR y el calcitriol y se ha analizado mediante Rayos X. De manera que si se asume que la conformación activa es la misma que la encontrada en el estado cristalino, se podría diseñar una nueva generación de análogos de vitamina D biológicamente activos capaces de inducir la diferenciación celular o de inhibir la proliferación de células cancerosas, pero sin los efectos hipercalcémicos del calcitriol. La presente invención describe la síntesis enantioselectiva de precursores no solo de Gémini si no de un gran abanico de análogos de Gémini.

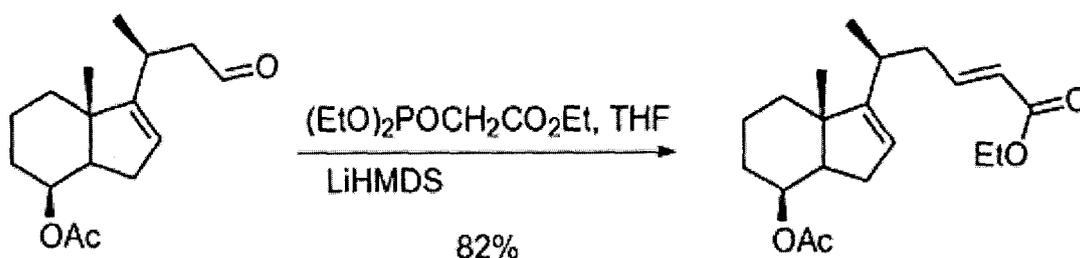
Existe un gran número de publicaciones que describen ciertos precursores de estos análogos de Vit. D3.

La solicitud WO2008034908 describe procedimientos de síntesis y uso de derivados de la Vitamina D3, y en particular para evitar adhesiones de cirugía postoperatoria. Describe la obtención del precursor éster etil 5(R)-((3aR,4S,7aR)-4-acetoxi-7a-metil-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-3H-inden-1-il)-hex-2-E-enoico.

55

60

65



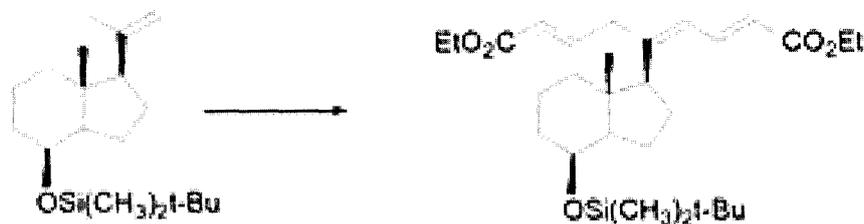
ES 2 366 077 A1

Y en el ejemplo 2 se describe la obtención de un compuesto gémini a partir de un compuesto de partida con cierta similitud a los de la presente invención, reacción que responde al esquema siguiente;

5

10

15



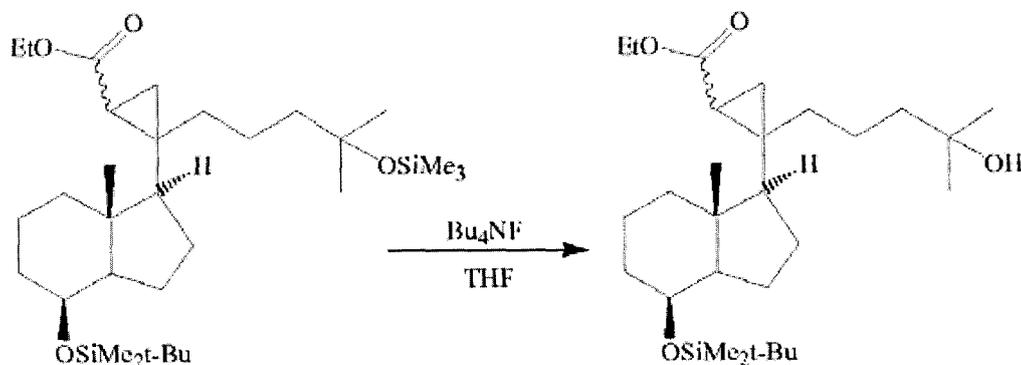
También se describen las reacciones siguientes:

20

25

30

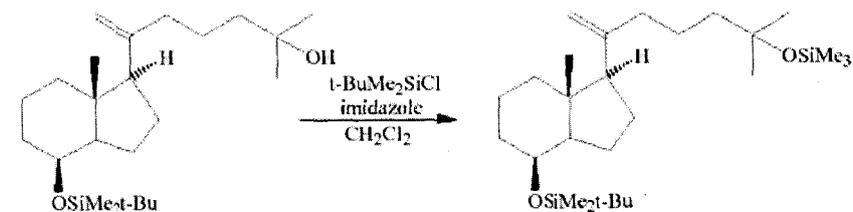
35



40

45

50

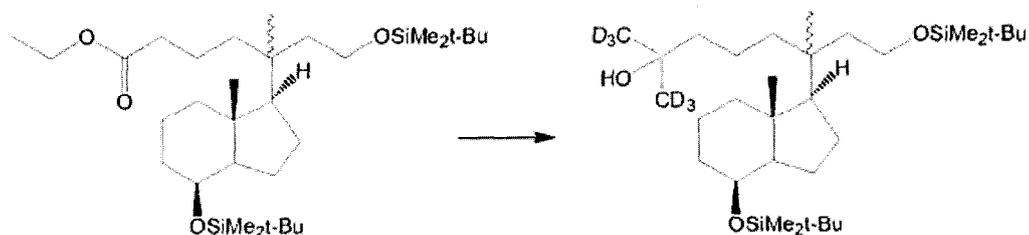


Y en particular la síntesis de 1,25-Dihidroxi-20S-20-(4-hidroxi-5,5,5-trideutero-4-trideuterometil-pentil)-23-ine-26,27-hexafluorocholecalciferol, según el esquema siguiente:

55

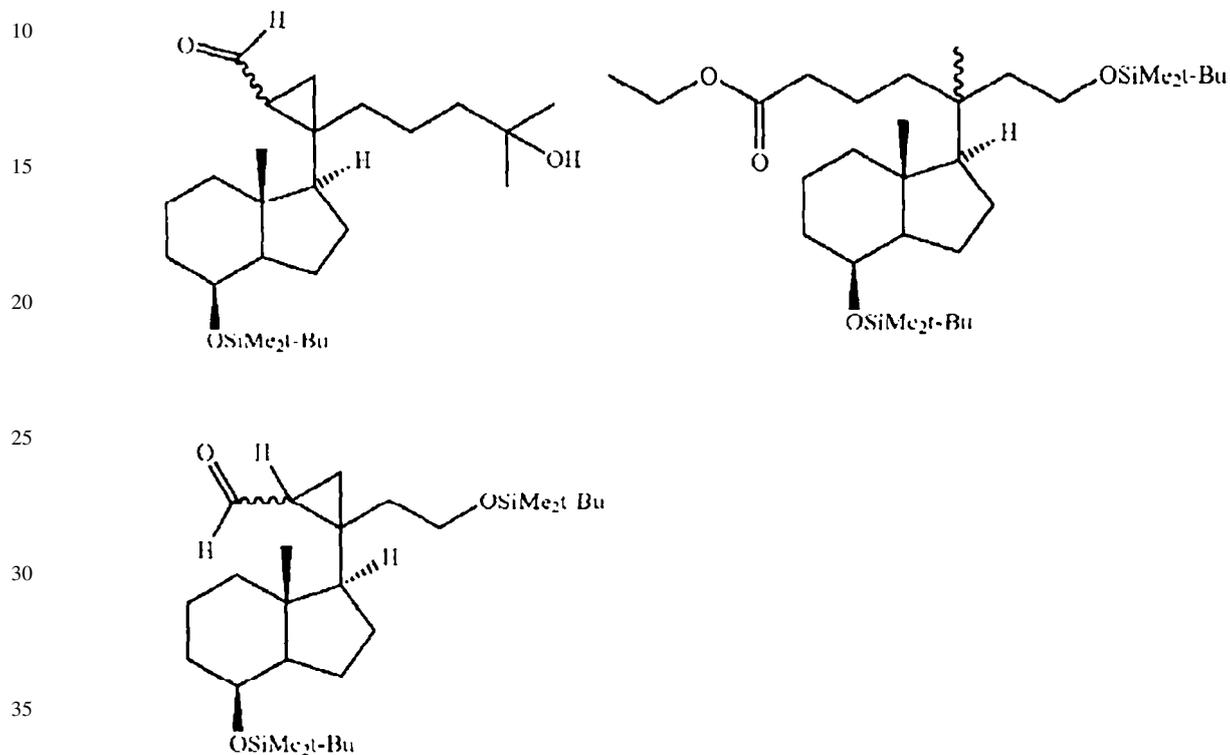
60

65



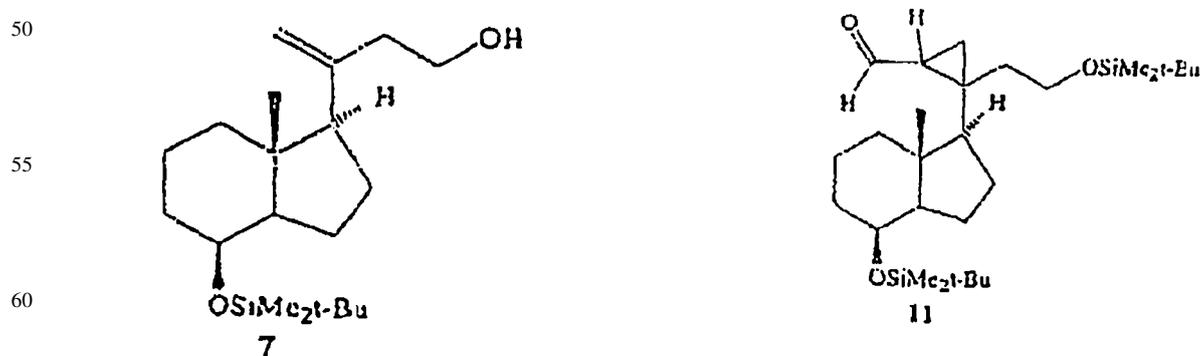
Sin embargo, estos compuestos de partida se diferencian completamente de los de la presente invención en que sólo permiten obtener un número muy restringido de análogos gémini limitándose a cadenas laterales sencillas de poca reactividad.

5 La solicitud US2009009140 describe otros precursores también semejantes, que responden a las fórmulas



40 Estos precursores de nuevo no son nada versátiles y dan origen a un número muy limitado de análogos Gémini. En general ésta es la limitación de los compuestos que obtienen en la técnica por distintos métodos, también en las publicaciones que se mencionan a continuación.

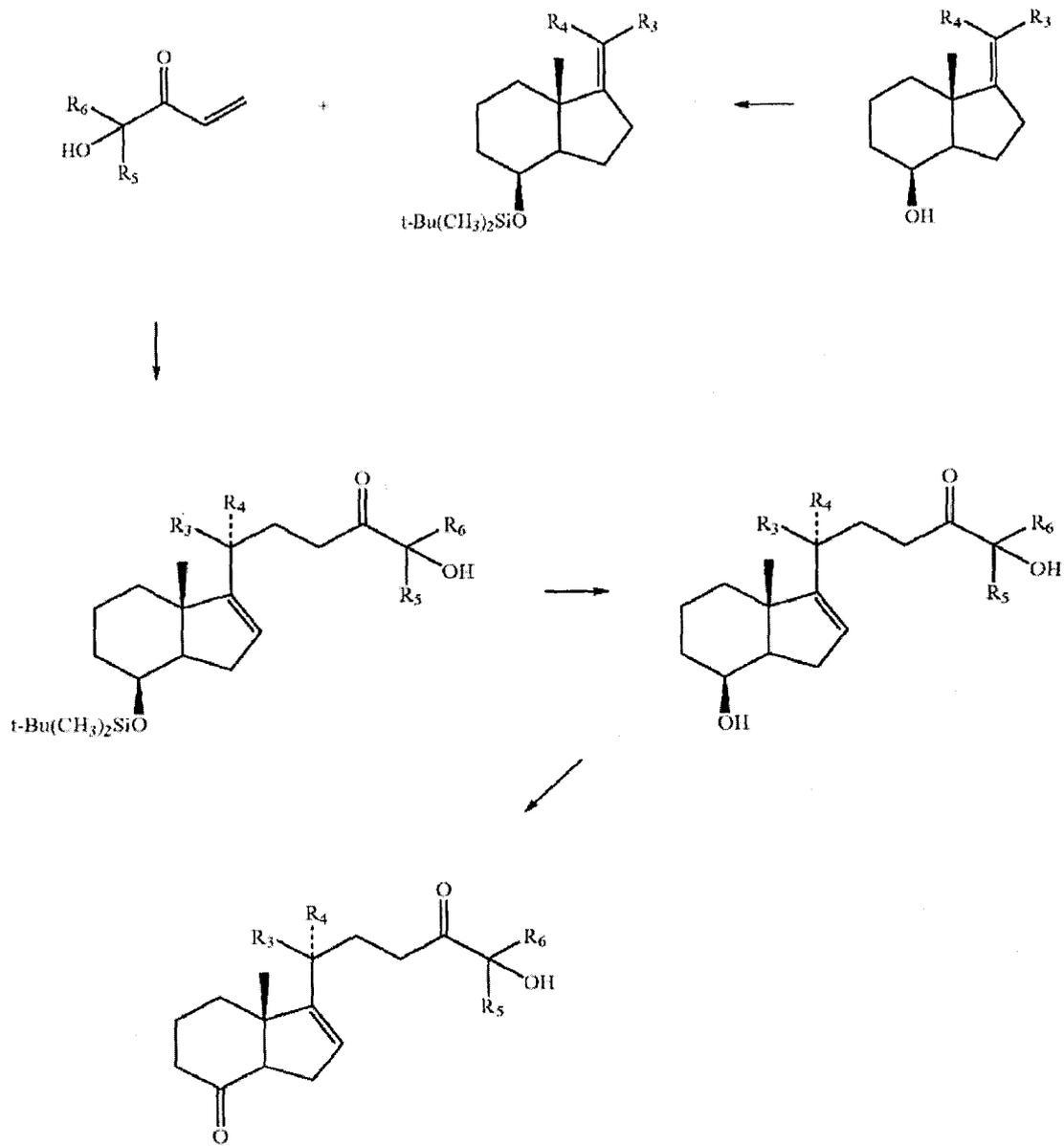
45 La solicitud WO2006117684 describe el uso de derivados Gémini de la Vit. D3 para el tratamiento de osteoporosis y hiperparatiroidismo. En ella se describe la ruta de síntesis del compuesto 11 a partir del compuesto 7



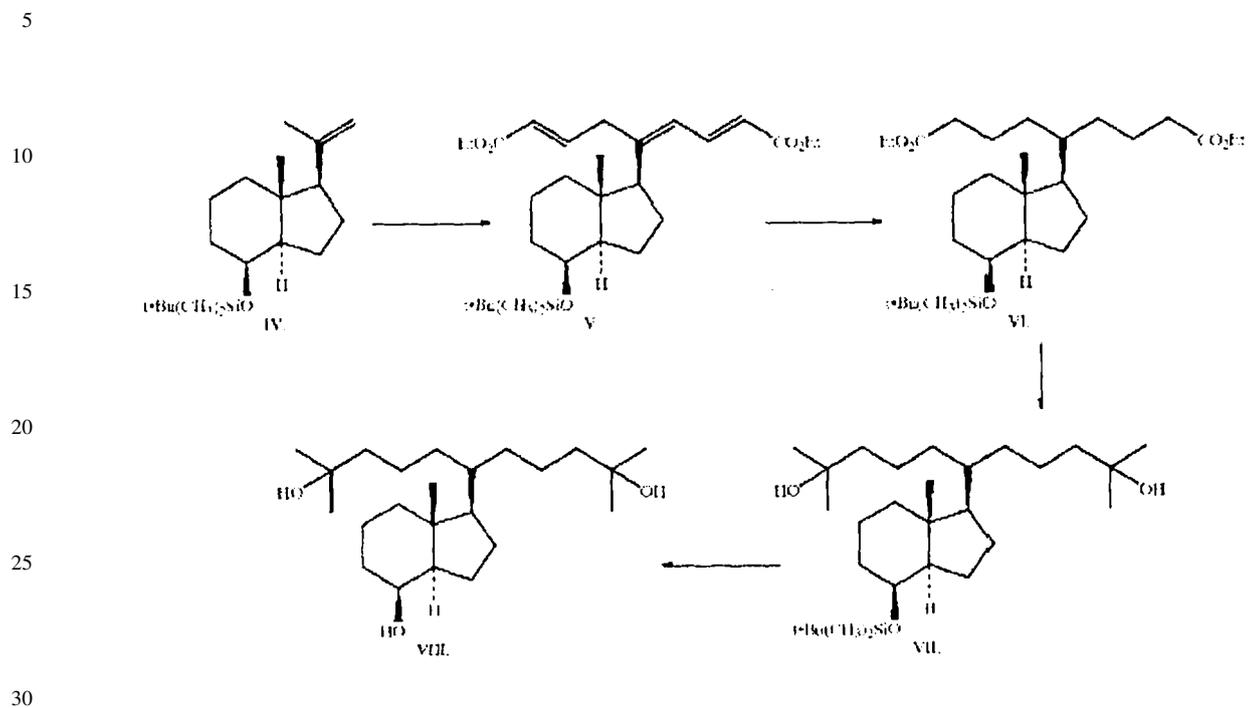
ES 2 366 077 A1

La solicitud US20070054887 describe precursores de la Vit. D3 con la misma estructura en los anillos que los compuestos de la invención, siendo los más próximos la siguiente serie de estructuras

5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

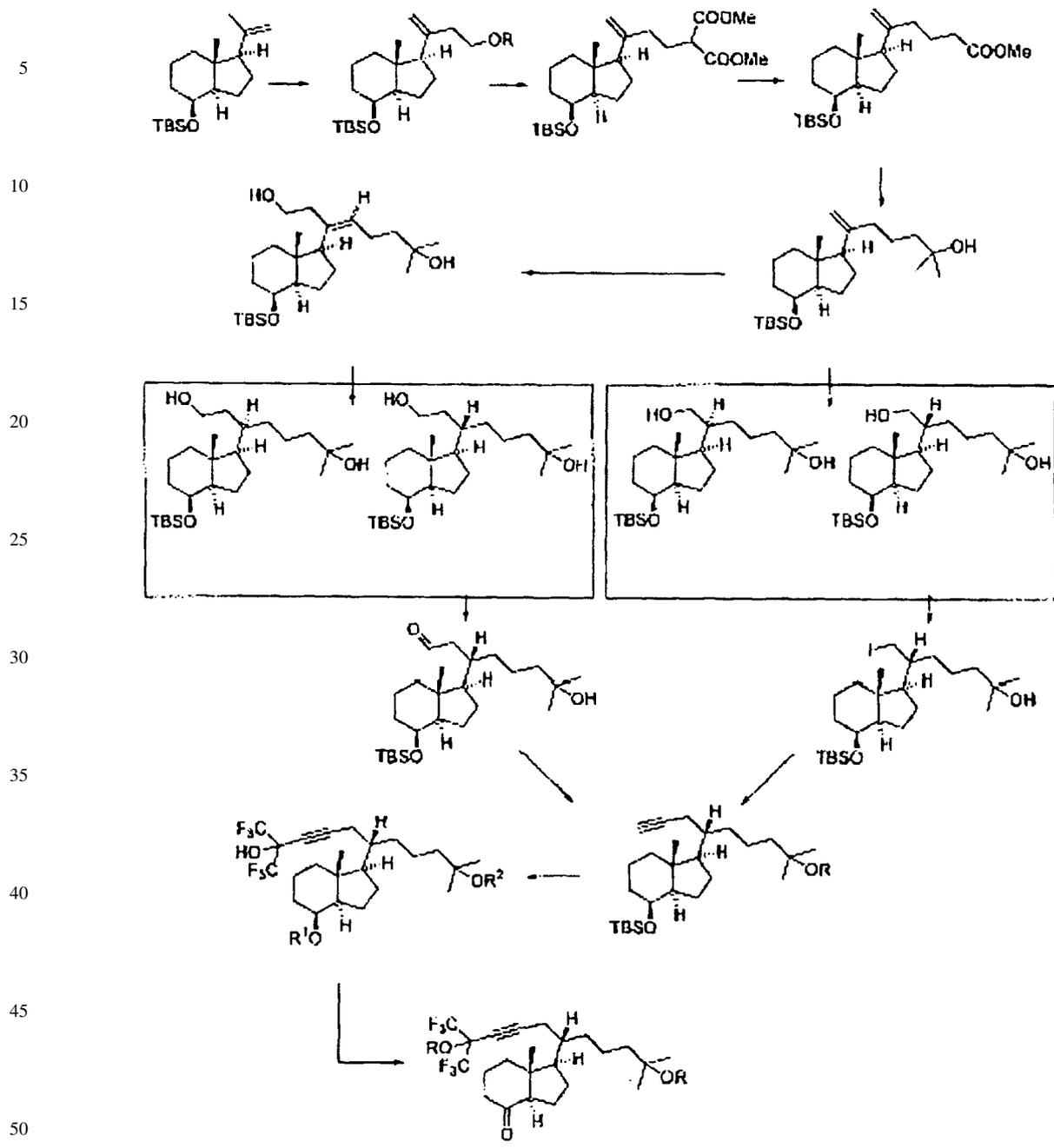


La solicitud US 6,030,962 describe un procedimiento para la síntesis de análogos de la vitamina D que presentan dos cadenas laterales idénticas, los primeros análogos llamados tipo Gémini. El compuesto se obtuvo según la secuencia siguiente:

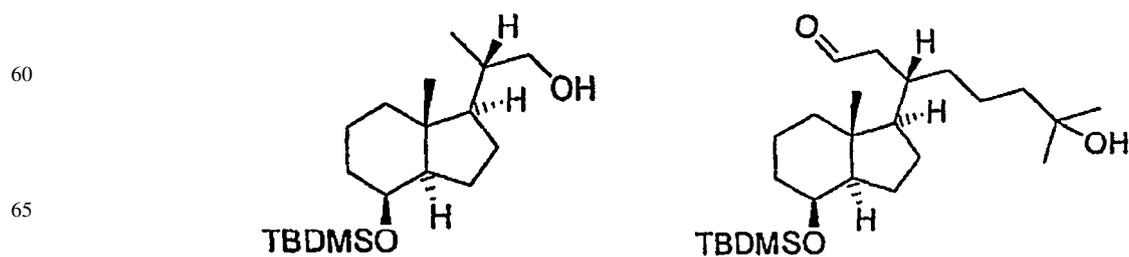


El antecedente más cercano de la técnica es la solicitud WO 2004/098522 A2, que describe la preparación de varios análogos tipo Gémini en un sentido más amplio, sin necesidad de que las dos cadenas laterales sean idénticas. El inconveniente de este método es que, además de ser muy poco versátil en la preparación de análogos Gémini, la separación de las mezclas de los productos que se obtienen es muy poco eficiente. El procedimiento de obtención respondería al esquema siguiente:

(Esquema pasa a página siguiente)



55 Los compuestos de partida más semejantes a los de la invención descritos por esta publicación responden a las fórmulas

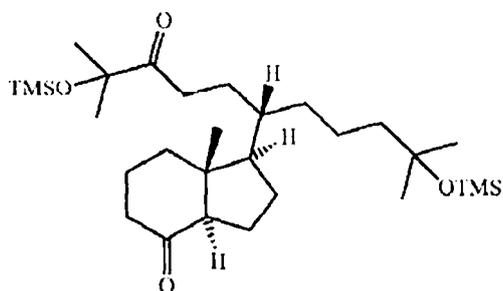


O bien, el compuesto

5

10

15



20 Los métodos de síntesis de la técnica presentan el inconveniente general de que son poco flexibles. La separación de las mezclas de diastereoisómeros para obtener los compuestos enantioméricamente puros es difícil y hay que realizarla mediante HPLC con rendimientos pobres. Los inventores han desarrollado un método de obtención más versátil, enantioselectivo y que permite acceder a muchos más análogos de tipo gémini sin necesidad de utilizar métodos de separación por HPLC al tratarse de rutas independientes, lo cual supone una ventaja tecnológica definitiva sobre la técnica.

25

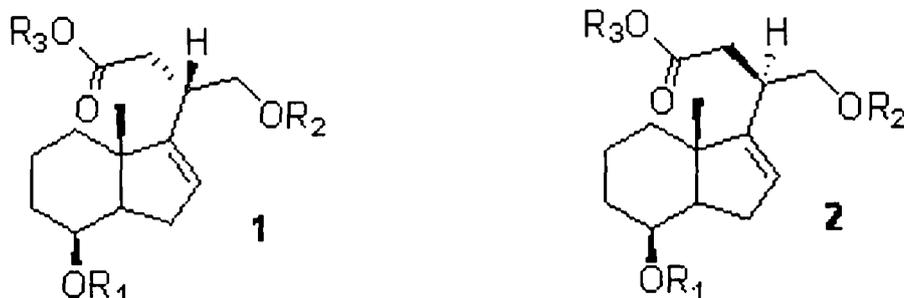
### Descripción de la invención

30 La presente invención son los compuestos quirales de fórmula 1 y 2

35

40

45



50 en los que  $R_1$  y  $R_2$  son de forma independiente Hidrógeno ( $H^+$ ) o un grupo protector del alcohol, preferiblemente trimetilsililo (TBS), y  $R_3$  es un grupo alquilo, preferiblemente metilo.

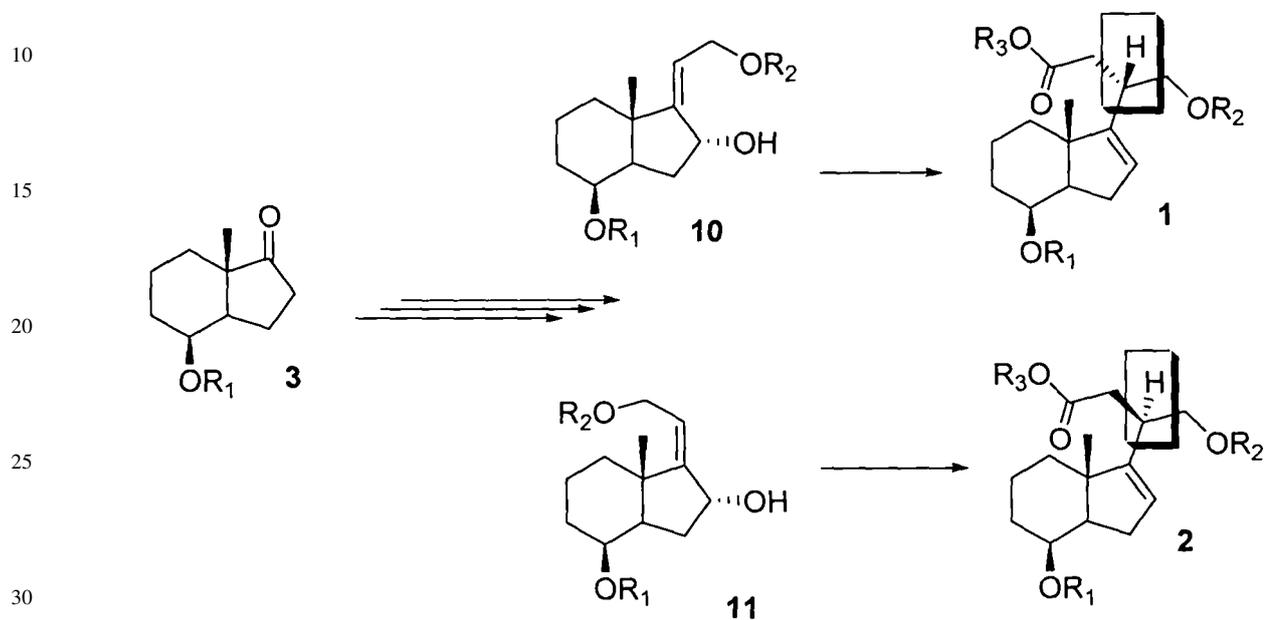
55 En la presente solicitud se entiende por “grupo protector del alcohol” a aquel grupo o reactivo químico que induce una modificación química del grupo alcohol de los compuestos 1 ó 2 donde se introduce, con el fin de obtener quimioselectividad en la reacción química subsecuente.

En la presente solicitud se entiende por análogos Gémini de la vitamina D3 a aquellos análogos de dicha vitamina D3 que presentan dos cadenas laterales no necesariamente idénticas, unidas al carbono  $C_{20}$ .

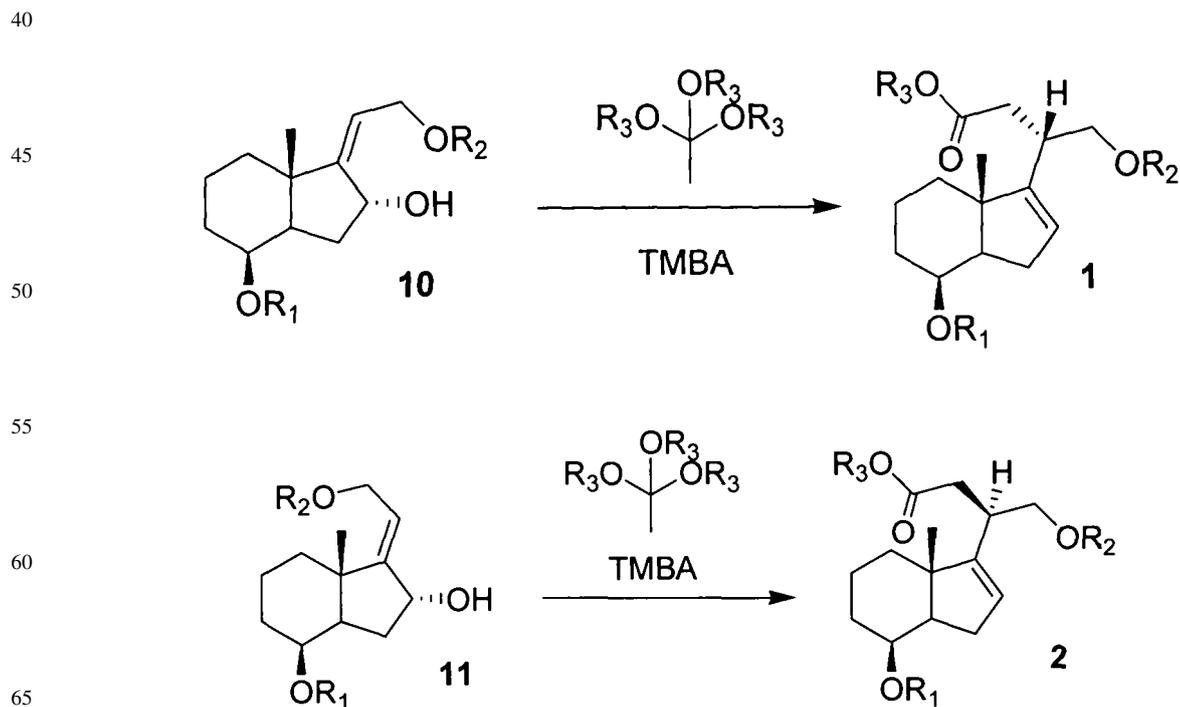
60 Los compuestos de fórmula 1 y 2 representan el aspecto más relevante de la invención, ya que a partir de ellos se pueden obtener un número prácticamente infinito de análogos de vitamina D3 de tipo Gémini por procedimientos estándar y conocidos de la técnica.

65

Otra realización de la invención es el proceso de obtención de dichos compuestos 1 y 2. De forma esquemática, a partir de la cetona de fórmula 3, fácilmente asequible a partir de la vitamina D2 (Fernández B *et al.* "Synthesis of hydrindan derivatives related to vitamin D" *J. Org. Chem.* 1992, 57, 3173), se sintetizan los alcoholes alílicos de fórmula 10 y 11, que por transposición de Claisen dan lugar a la formación de los ésteres de fórmula 1 y 2, objeto de la presente invención.

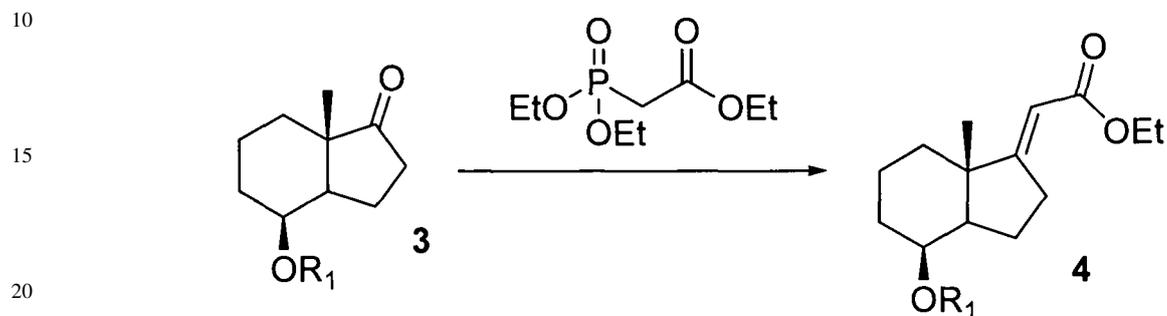


Esta última etapa, la transposición de Claisen de los compuestos 10 y 11, es la más novedosa del procedimiento. De forma que una realización de la invención es un procedimiento que comprende la etapa de hacer reaccionar los compuestos de fórmula 10 u 11 con ortoacetato de trialquilo en presencia de ácido trimetilbenzoico (TMBA) catalítico, para preparar respectivamente los compuestos de fórmula 1 y 2. En una realización preferible, dicho ortoacetato de trialquilo es ortoacetato de trimetilo.

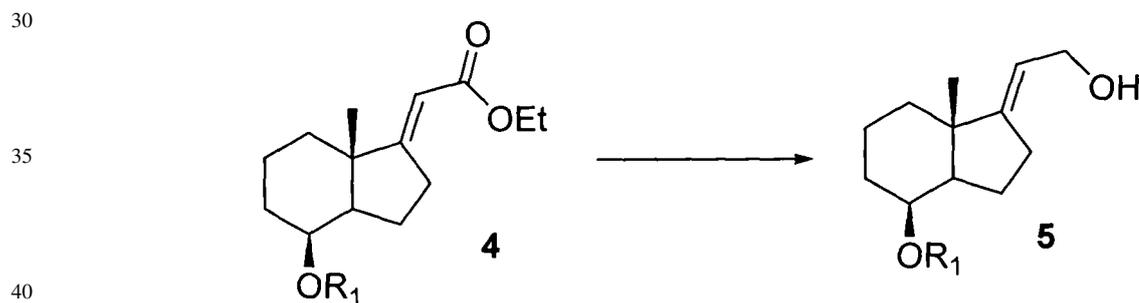


A partir del compuesto de partida, la cetona de fórmula 3, el procedimiento de la invención comprende la síntesis completa de los compuestos 1 y 2. De forma que otra realización de la invención es un procedimiento que comprende las siguientes etapas:

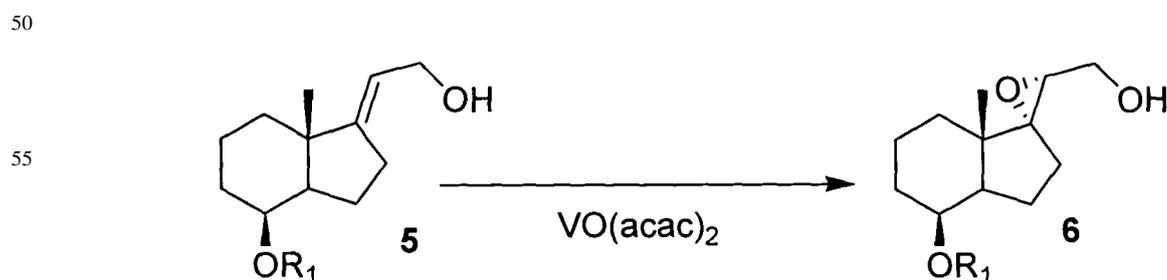
- 5 Fosfatización de la cetona de fórmula 3 en presencia de acetato de 2-dietoxifosforiletilo para preparar el compuesto de fórmula 4, preferiblemente en presencia de hidruro sódico y etanol y preferiblemente a temperatura de 70°C;



- 25 Reducción del compuesto de fórmula 4 en un disolvente polar, preferiblemente diclorometano, para preparar el compuesto de fórmula 5;



- 45 Seguidamente se hace reaccionar el compuesto de fórmula 5 en medio oxidante, preferiblemente peróxido de terciobutilo, en presencia de VO(acac)<sub>2</sub> en un disolvente apolar, preferiblemente tolueno, para preparar el compuesto de fórmula 6;



65

Y se hace reaccionar el compuesto de fórmula 6 con un nucleófilo, preferiblemente difenilfosfina (HPPh<sub>2</sub>) y preferiblemente a 0°C, en presencia de n-BuLi y yodometano para preparar el compuesto de fórmula 7.

5

10

15



20

25

Para el caso en que se desee obtener el compuesto de la invención de fórmula 2, ha sido necesario cambiar la estereoquímica del doble enlace del compuesto 5 y obtener el compuesto de fórmula 7. De forma que, una vez cambiada la estereoquímica del doble enlace del compuesto 5, ya se dispone de los dos compuestos quirales de fórmula 5 y 7 de forma independiente. El procedimiento seguirá ahora los mismos pasos a partir de cada uno de estos reactivos de fórmula 5 y 7 según se desee obtener uno u otro de los dos compuestos enantioméricamente puros de la invención representados por las fórmulas 1 y 2.

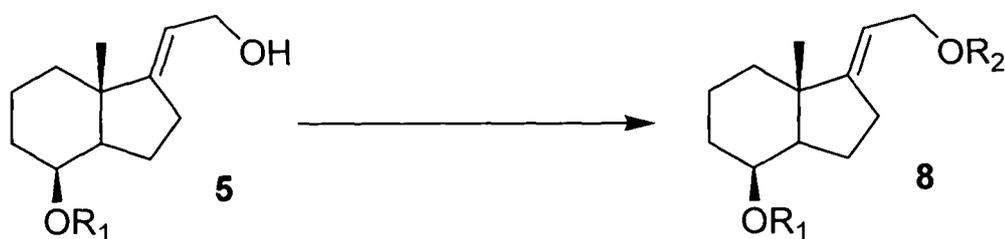
30

De forma que el siguiente paso del procedimiento de la invención es proteger el grupo alcohólico de los compuestos de fórmula 5 ó 7 en un disolvente polar, preferiblemente diclorometano y preferiblemente en presencia de imidazol, para preparar los compuestos de fórmula 8 y 9 respectivamente;

35

40

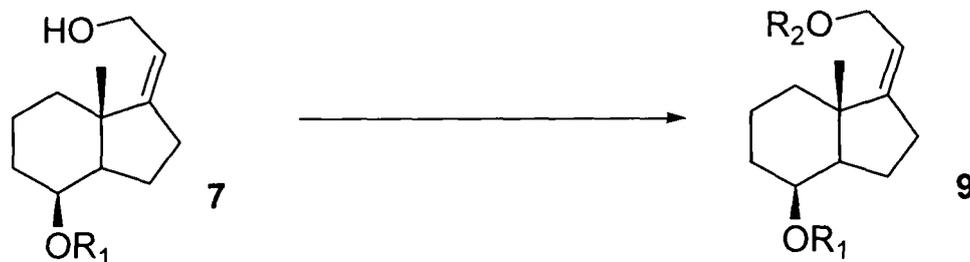
45



50

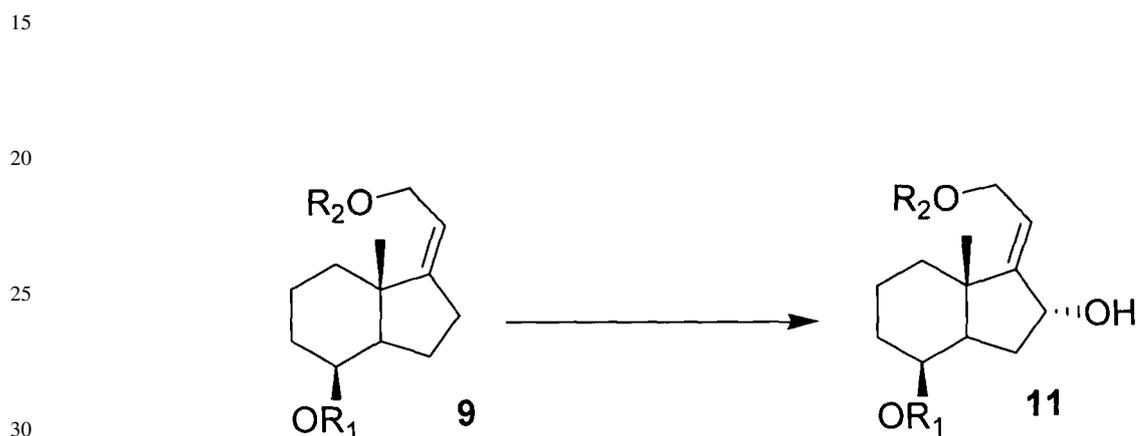
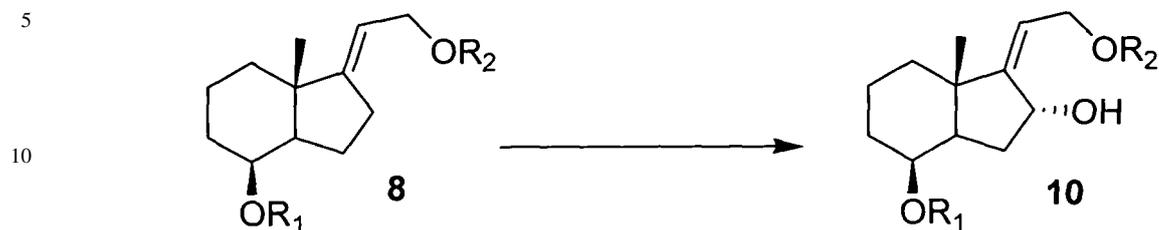
55

60



65

Seguido de hidroxilación alílica de los compuestos de fórmula 8 ó 9 en medio medio oxidante, preferiblemente peróxido de terciobutilo, en un disolvente polar, preferiblemente diclorometano y preferiblemente en presencia de óxido de selenio como catalizador, para preparar los compuestos de fórmula 10 y 11 respectivamente, y



hacer reaccionar los compuestos de fórmula 10 u 11 con ortoacetato de trialquilo, preferiblemente ortoacetato de trimetilo, en presencia de ácido trimetilbenzoico (TMBA) catalítico, para preparar respectivamente los compuestos de fórmula 1 y 2.

Los compuestos 10 y 11 resultan respectivamente en los compuestos enantioméricamente puros de la invención de fórmulas 1 y 2 gracias a la transposición de Claisen descrita anteriormente.

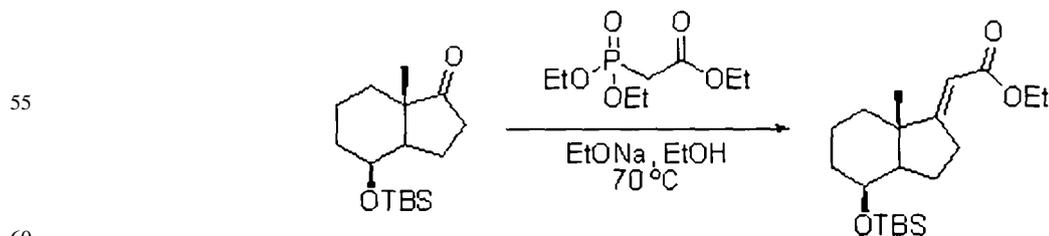
La realización más preferible de la invención es el uso de un compuesto enantioméricamente puro de fórmula 1 ó 2, o de sus formas activas, como precursor para la obtención de análogos de tipo Gémini de la vitamina D3.

Con la intención de mostrar la presente invención de un modo ilustrativo aunque en ningún modo limitante, se aportan los siguientes ejemplos.

## Ejemplos

### Ejemplo 1

Obtención de acetato de (E)-etil 2-((4S,7aS)-4-(tert-butildimetilsililo)-7a-metiloctahidro-1H-inden-1-iliden)



Se añadió una disolución de NaOH (60%, 4,5 g, 113 mmol) en EtOH (70 ml) a una mezcla de cetona (3,2 g, 11,3 mmol) y acetato de 2-dietoxifosforiletilo (11,8 ml, 56,3 mmol). La mezcla de la reacción se calentó a 70°C durante 16 h de acuerdo con una reacción de Horner-Wadsworth-Emmons ("Synthesis and Conformational Analysis of 17 $\alpha$ ,21-Cyclo-22-Unsaturated Analogues of Calcitriol" J. Org. Chem. 2007, 72, 5477-5485). Al resultado de la mezcla anterior se le añadió salmuera y AcOEt. El producto se extrajo y la fase acuosa se lavó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y luego se filtró y se sometió a evaporación. El aceite obtenido fue finalmente purificado por cromatografía flash (SiO<sub>2</sub>, Hexanos/AcOEt, 99:1), resultando 3,7 g de éster (94%).

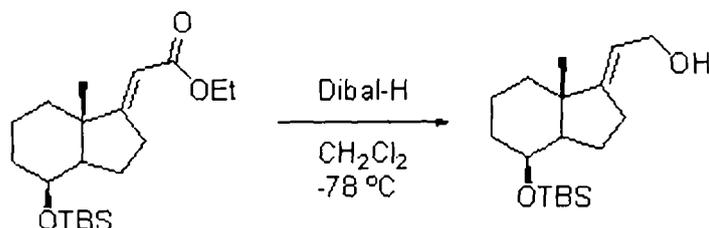
## Ejemplo 2

Obtención de (E)-2-((4S,7aS)-4-(tert-butildimetilsililo)-7a-metiloctahidro-1H-inden-1-iliden)etanol

5

10

15



20

Reducción del éster insaturado para dar el alqueno de configuración E. Se añadió Dibal-H (1,0 M, 37 ml, 37 mmol) a una mezcla de éster etilo obtenido según el ejemplo anterior (4,3 g, 12,1 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (180 ml) a  $-78^\circ\text{C}$ , y se agitó 12 h a esa misma temperatura. El producto de la reacción se diluyó con  $t\text{BuOMe}$  (120 ml) y agua (15 ml), y se agitó hasta que la aparición de un gel blanco. Se volvió a diluir entonces con agua (15 ml) and  $\text{NaOH}$  (4,0 N, 15 ml). Cuando apareció el sólido blanco se añadieron  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y sílica-gel y se agitó durante 30 min. La mezcla obtenida se filtró y se sometió a evaporación. El aceite fue finalmente purificado por cromatografía flash ( $\text{SiO}_2$ , Hexanos/ $\text{AcOEt}$ , 97:3), resultando 3,8 g de alcohol alílico (99%).

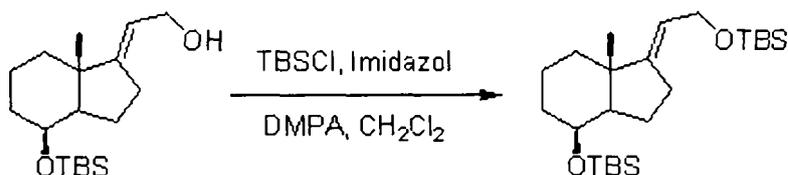
25

## Ejemplo 3

Obtención de (4S,7aS)-4-(tert-butildimetilsililo)-7a-metil octahidro-1H-inden-1-iliden)etoxi)tert-butil dimethylsilano

30

35



40

Protección del alcohol alílico. Se añadieron imidazol (820 mg, 12,0 mmol), imidazol, DMPA catalítico y TBSCl (1,07 g, 7,09 mmol) sobre una disolución del alcohol alílico obtenido en el ejemplo anterior (2,0 g, 6,4 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (15 ml). La mezcla se agitó durante 10 min. Al resultado de esta mezcla se le añadió salmuera y se extrajo con  $\text{AcOEt}$ . La fase orgánica se secó en  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se sometió a evaporación. El aceite obtenido se purificó finalmente por cromatografía flash ( $\text{SiO}_2$ , Hexanos/ $\text{AcOEt}$ , 95:5), resultando 2,4 g de alcohol protegido (87%).

45

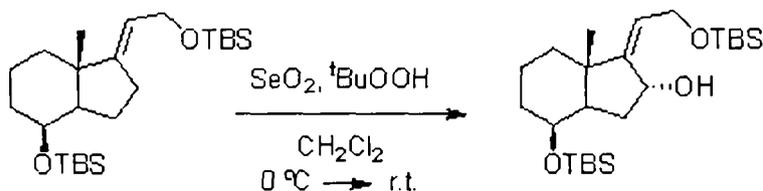
## Ejemplo 4

Obtención de (2R,4S,7aS,Z)-4-(tert-butildimetilsililo)-1-(2-(tert-butildimetilsililo)etiliden)-7a-metil octahidro-1H-inden-2-ol

50

55

60

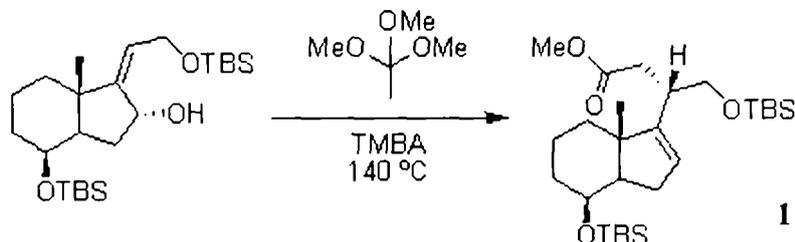


65

Oxidación alílica. Se preparó  $t\text{BuOOH}$  (70%, 208,4  $\mu\text{L}$ , 1,5 mmol) en una suspensión de  $\text{SeO}_2$  (42,3 mg, 0,38 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (6 ml) a  $0^\circ\text{C}$  con agitación durante 1 h. Se añadió entonces el alcohol protegido obtenido en el ejemplo anterior (323,6 mg, 0,76 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. Al producto obtenido se le añadió  $\text{NaOH}$  (1,0 N, 30 ml) y se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . La fase orgánica se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y sometió a evaporación. El aceite obtenido se purificó por cromatografía de flash ( $\text{SiO}_2$ , Hexanos/ $\text{AcOEt}$ , 98:2), resultando en 300 mg de alcohol de vinilo (90%).

## Ejemplo 5

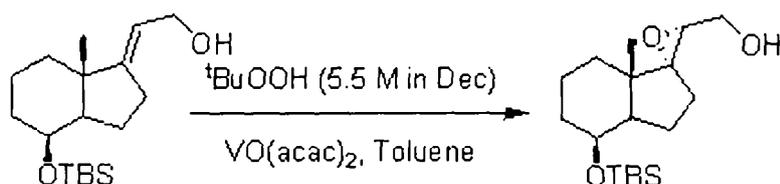
Obtención del compuesto 1, butanoato de (3S)-methyl 4-(tert-butildimetilsililoxi)-3-((3aS,7S)-7-(tert-butildimetilsililoxi)-3a-metil-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-1H-inden-3-il)



Transposición de Claisen del alcohol alílico. Se añadió TMBA catalítico a una disolución del alcohol de vinilo obtenido en el ejemplo anterior (737 mg, 1,7 mmol) en ortoacetato de trimetilo (10 ml) en un tubo sellado, a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 120°C durante 14 h. La disolución obtenida se sometió a evaporación. El aceite obtenido se purificó por cromatografía flash (SiO<sub>2</sub>, Hexanos/AcOEt, 99:1), resultando 690 mg de éster (83%).

## Ejemplo 6

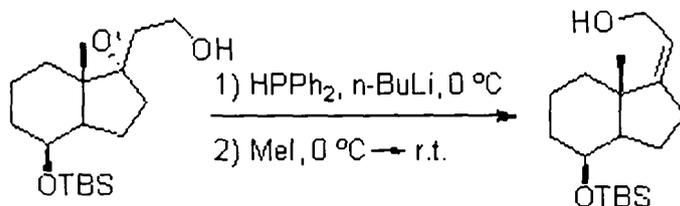
Obtención de ((1R,3'R,4S,7aS)-4-(tert-butildimetilsililoxi)-7a-metiloctahidro espiro[inden-1,2'-oxirano]-3'-il)metanol



Epoxidación del alcohol alílico. Se añadió VO(acac)<sub>2</sub> catalítico y t-BuOOH (5,5 M, 1,16 ml, 6,4 mmol) a una mezcla del alcohol alílico obtenido en el ejemplo 2 (1,8 g, 5,8 mmol) en tolueno (20 ml) a -20°C. Se agitó la mezcla a esa misma temperatura durante 24 h. Al producto anterior se le añadió NaHCO<sub>3</sub> saturado y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se sometió a evaporación. El aceite obtenido (2,5 g) se utilizó directamente en el ejemplo siguiente.

## Ejemplo 7

Obtención de (Z)-2-((4S,7aS)-4-(tert-butildimetilsililoxi)-7a-metiloctahidro-1H-inden-1-iliden)ethanol

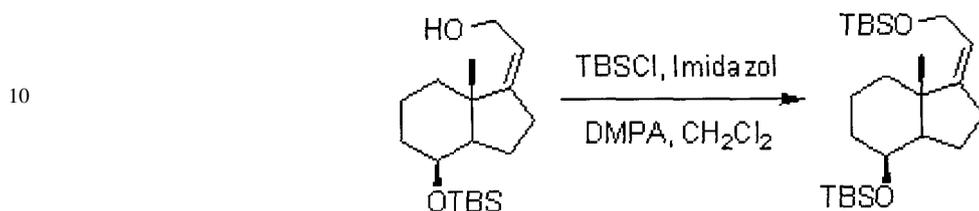


Se añadió n-BuLi (2,5 M, 6,03 ml, 15,1 mmol) a una mezcla de HPPH<sub>2</sub> (2,6 ml, 15,1 mmol) en THF (15 ml) a 0°C y se dejó reposar durante 4 h. Transcurrido ese tiempo se añadió el aceite producto de la etapa anterior (2,5 g) en THF (15 ml) y se agitó durante 1 h. Finalmente, se añadió a la disolución MeI (1,7 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La disolución resultante se diluyó con agua y se extrajo con Et<sub>2</sub>O. La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se sometió a evaporación. El aceite se purificó por cromatografía flash (SiO<sub>2</sub>, Hexanos/AcOEt, 96:4), resultando 981 mg de alcohol alílico (55%, dos etapas).

## Ejemplo 8

Obtención de *tert*-butil((*Z*)-2-((4*S*,7*aS*)-4-(*tert*-butildimetilsililo)-7*a*-metiloctahidro-1*H*-inden-1-iliden)etoxi)dime-

5



15

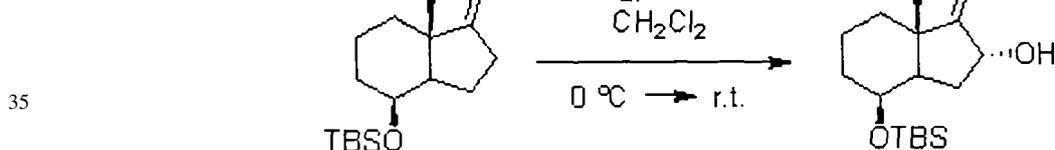
Protección del alcohol. Se añadieron imidazol (431 mg, 6,3 mmol), DMPA catalítico y TBSCl (523 mg, 3,5 mmol) a una disolución del alcohol alílico obtenido en el ejemplo anterior (0,98 g, 3,2 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml), y la mezcla se agitó durante 1 h. Al resultado de la mezcla anterior se le añadió salmuera y se extrajo con AcOEt. La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se sometió a evaporación. El aceite obtenido se purificó por cromatografía flash (SiO<sub>2</sub>, Hexanos/AcOEt, 95:5), resultando 1,2 g de alcohol protegido (91%).

20

## Ejemplo 9

25 Obtención de (2*R*,4*S*,7*aS*,*E*)-4-(*tert*-butildimetilsililo)-1-(2-(*tert*-butildimetilsililo)etiliden)-7*a*-metiloctahidro-1*H*-inden-2-ol

30



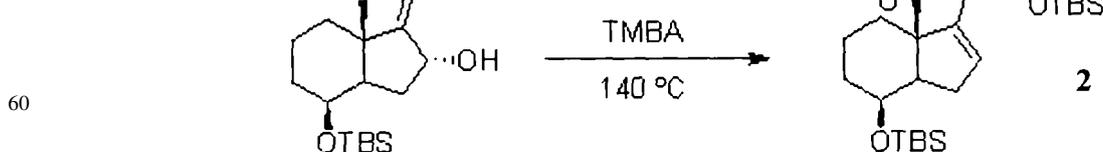
40 Oxidación alílica del alqueno. Se añadió <sup>t</sup>BuOOH (70%, 876,1 μL, 5,7 mmol) a una suspensión de SeO<sub>2</sub> (159 mg, 1,4 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (7,5 ml) a 0°C y se agitó durante 1 h. Se añadió entonces alcohol protegido obtenido en el ejemplo anterior (1,2 g, 2,9 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (13 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. A la disolución resultante se añadió NaOH (1,0 N, 30 ml) y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se sometió a evaporación. El aceite obtenido se purificó por cromatografía flash (SiO<sub>2</sub>, Hexanos/AcOEt, 99:1), resultando 993 mg de alcohol de vinilo (79%).

45

## Ejemplo 10

50 Obtención del compuesto 2, butanoato de (3*R*)-metil,4-(*tert*-butildimetilsililo)-3-((3*aS*,7*S*)-7-(*tert*-butildimetilsililo)-3*a*-metil-3*a*,4,5,6,7,7*a*-hexahidro-1*H*-inden-3-il)

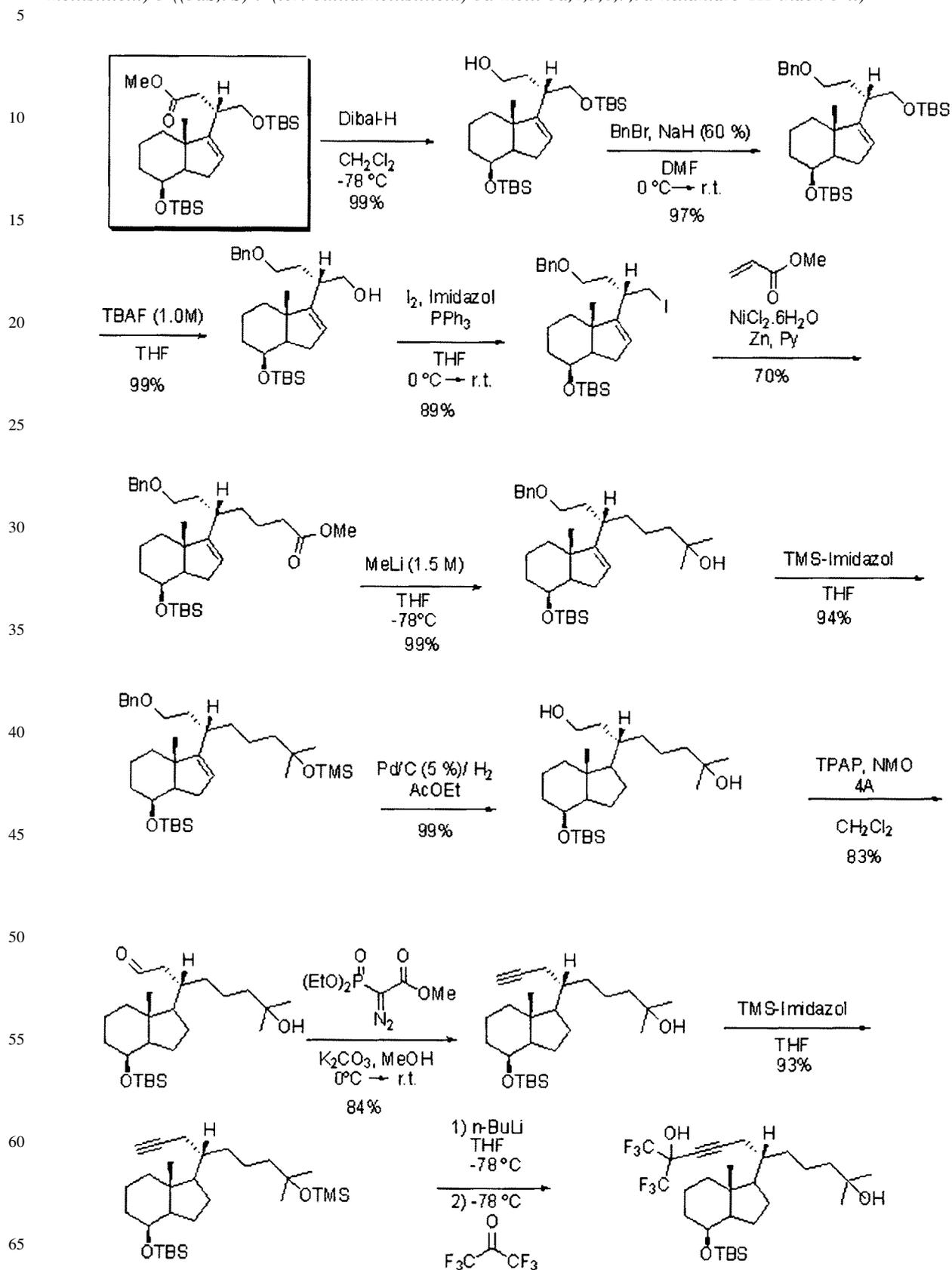
55

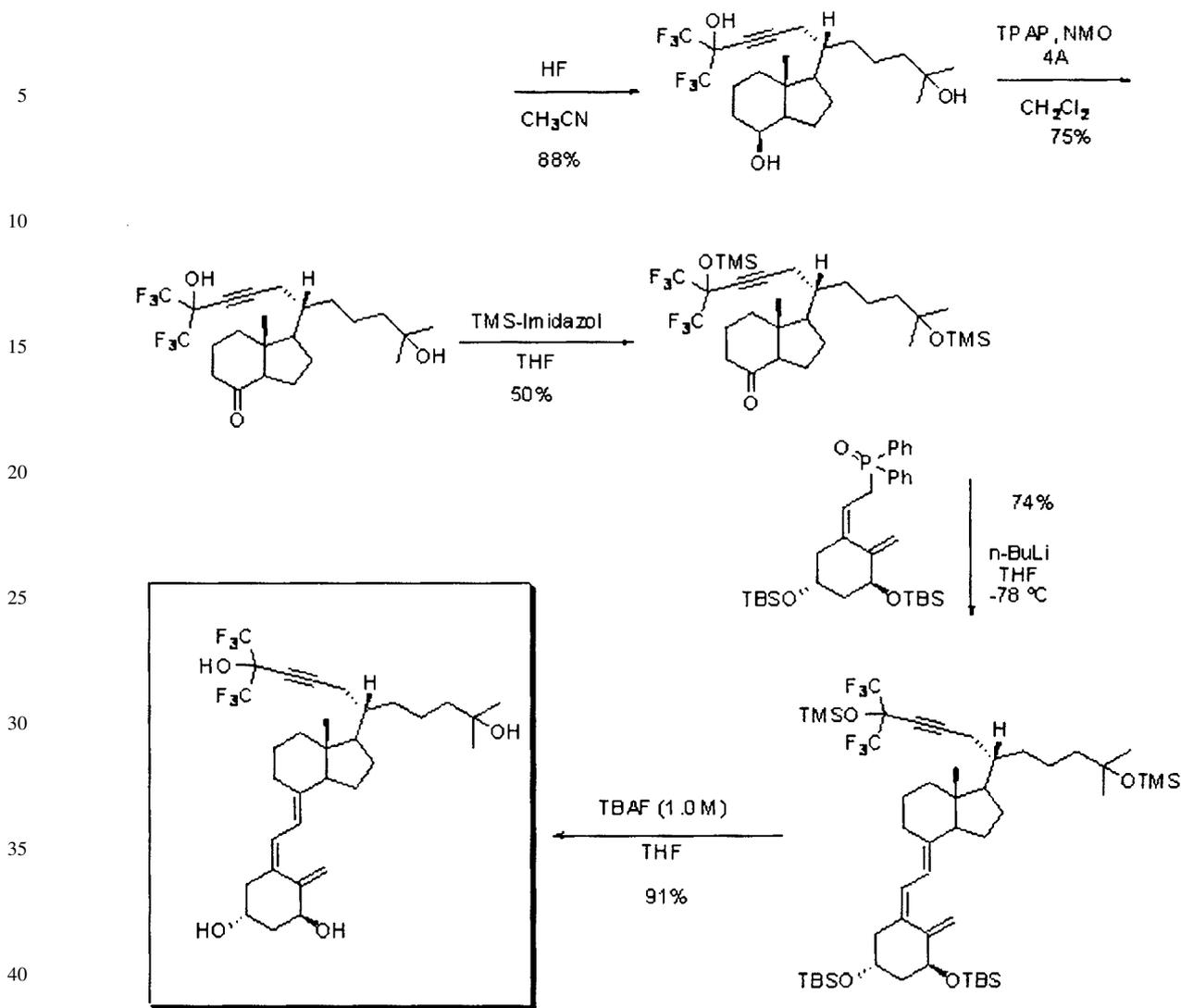


65 Transposición de Claisen del alcohol alílico. Se añadió TMBA catalítico a una disolución del alcohol vinilo obtenido en el ejemplo anterior (993 mg, 2,25 mmol) en ortoacetato de trimetil (30 ml) en un tubo sellado a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 140°C durante 16 h, y transcurrido ese tiempo se evaporó. El aceite obtenido se purificó por cromatografía flash (SiO<sub>2</sub>, Hexanos/AcOEt, 99:1), resultando 1,05 g de éster (95%).

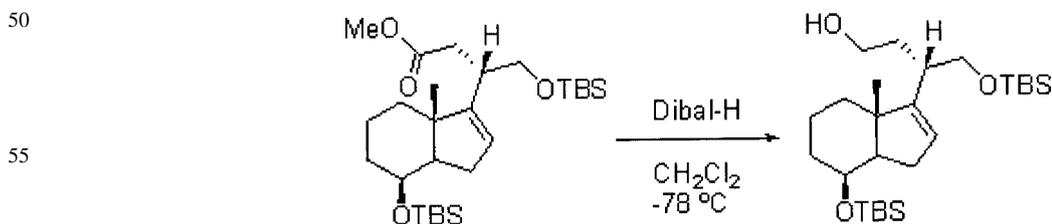
## Ejemplo 11

Esquema de la preparación de análogos Gémini de a partir del compuesto 1. Obtención de (3S)-metil 4-(tert-butildimetilsililoxi)-3-((3aS,7S)-7-(tert-butildimetilsililoxi)-3a-metil-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-1H-inden-3-il)





45 - Preparación de (3S)-4-(tert-butildimetilsililo)-3-((3aS,7S)-7-(tert-butildimetil sililo)-3a-metil-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-1H-inden-3-il)butan-1-ol



60 Reducción del éster. Se añadió Dibal-H (1,0 M, 8,3 ml, 8,3 mmol) a una mezcla de éster de metilo (1,4 g, 2,7 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15 ml) a -78°C. Se agitó la reacción a esa misma temperatura durante 3 h. Se diluyó entonces con 'BuOMe (26 ml), se añadió H<sub>2</sub>O (3,2 ml) y se agitó hasta la formación de un gel blanco. Se añadió entonces H<sub>2</sub>O (3,2 ml) y NaOH (4,0 N, 3,2 ml). Cuando apareció el sólido blanco se añadieron Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y silica-gel, y se agitó durante 30 min. La mezcla se filtró y se evaporó. El aceite obtenido se purificó finalmente por cromatografía flash (SiO<sub>2</sub>, Hexanos/AcOEt, 97:3). Se obtuvieron 1,22 g de alcohol (99%).

65

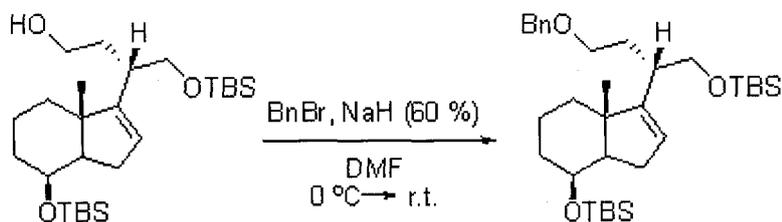
## ES 2 366 077 A1

- Preparación de ((3a*S*,7*S*)-3-((*S*)-4-(benziloxi)-1-(*tert*-butildimetilsililoxi)butan-2-il)-3a-metil-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-1*H*-inden-7-iloxi)(*tert*-butil) dimethylsilano

5

10

15



20

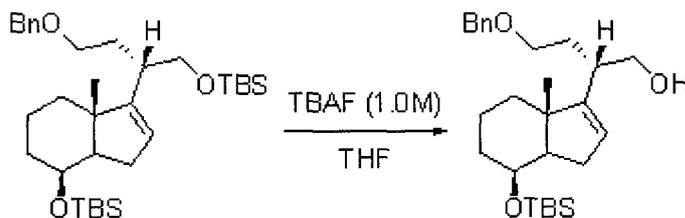
Protección del alcohol. A una disolución de alcohol (1,12 g, 2,5 mmol) en DMF (3,0 ml) a 0°C se le añadió NaH (60%, 205 mg, 5,1 mmol). A los 30 min se añadió se añadió BnBr (0,4 mL, 3,6 mmol). Esta mezcla a temperatura ambiente se agitó durante 27 h. A esa disolución se le añadió H<sub>2</sub>O y se extrajo con AcOEt. La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó. El aceite se purificó entonces con cromatografía-flash (SiO<sub>2</sub>, Hexanos/AcOEt, 99,5:0,5). Se obtuvieron 1,3 g de éter de bencilo (97%).

25

- Preparación de (2*S*)-4-(benziloxi)-2-((3a*S*,7*S*)-7-(*tert*-butildimetilsililoxi)-3a-metil-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-1*H*-inden-3-il)butan-1-ol

30

35



40

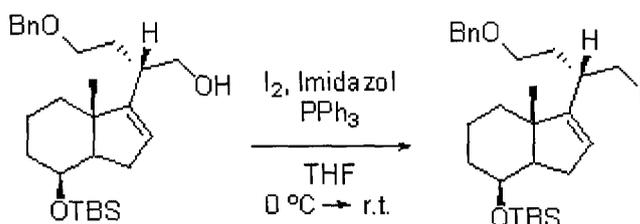
Eliminación del grupo protector sililado. A la disolución de alcohol sililado (1,4 g, 2,7 mmol) en THF (20 ml) se le añadió TBAF (1,0 M, 5,4 ml, 5,4 mmol). La mezcla se agitó durante 2 h. A esa disolución se le añadió NH<sub>4</sub>Cl (sat.) y se extrajo con AcOEt. La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó. El aceite obtenido se purificó por cromatografía-flash (SiO<sub>2</sub>, Hexanos/AcOEt, 99:1). Se obtuvieron 1,1 g de alcohol (99%).

45

- Preparación de ((3a*S*,7*S*)-3-((*S*)-4-(benziloxi)-1-iodobutan-2-il)-3a-metil-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-1*H*-inden-7-iloxi)(*tert*-butil)dimethylsilano

50

55



60

65

Yodación del alcohol. Se añadió I<sub>2</sub> (352 mg, 1,4 mmol) sobre la mezcla de alcohol (521 mg, 1,26 mmol), imidazol (258 mg, 3,8 mmol) y PPh<sub>3</sub> (397 mg, 1,5 mmol) en THF (20 ml), a 0°C. La mezcla se dejó reposar hasta temperatura ambiente durante 30 min. Sobre la disolución se añadió NaHCO<sub>3</sub> (sat.) y se extrajo con AcOEt. La fase orgánica se lavó con Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, se añadió salmuera y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó. El aceite obtenido se purificó por cromatografía-flash (SiO<sub>2</sub>, Hexanos/AcOEt, 99:1). Se obtuvieron 618 mg de yoduro (89%).

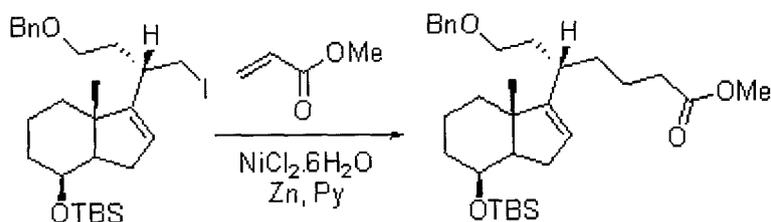
## ES 2 366 077 A1

- Preparación de (5S)-metil 7-(benziloxi)-5-((3aS,7S)-7-(tert-butildimetil sililoxi)-3a-metil-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-1H-inden-3-il)heptanoato

5

10

15



20

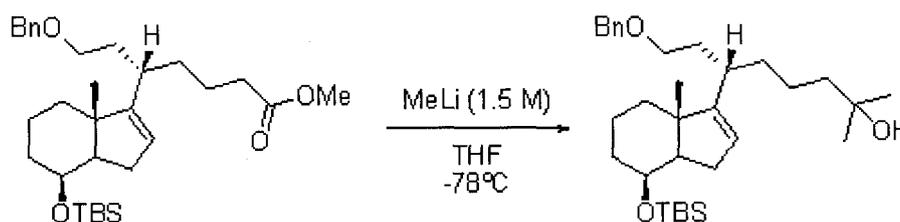
Reacción de Michael del yoduro con el acrilato de metilo. Se añadió metil acrilato (0,26 ml, 2,9 mmol) a una mezcla de Zn (189 mg, 2,9 mmol) y NiCl<sub>2</sub>·6H<sub>2</sub>O (137 mg, 0,58 mmol) en Piridina (Py) (3,6 ml) y se calentó a 65°C. Después de 30 min, sobre la disolución resultante marrón rojiza se añadió el yoduro (106 mg, 0,18 mmol) en Py (3,6 ml), a temperatura ambiente, y se agitó durante 2 h. La suspensión se filtró y se lavó con AcOEt. La fase orgánica se lavó con HCl (10%), se añadió salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó. El aceite se purificó por cromatografía-flash (SiO<sub>2</sub>, Hexanos/AcOEt, 99:1). Se obtuvieron 22 mg de yoduro (22%) y 76 mg de éster (70%).

25

- Preparación de (6S)-8-(benziloxi)-6-((3aS,7S)-7-(tert-butildimetilsililoxi)-3a-metil-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-1H-inden-3-il)-2-metiloctan-2-ol

30

35



40

Metilación del éster. Sobre una disolución de éster (180 mg, 0,31 mmol) en THF (3 ml) a -78°C, se añadió MeLi (1,5 M, 1,1 ml, 1,6 mmol). La reacción se agitó a esa misma temperatura durante 30 min. Sobre la disolución se añadió H<sub>2</sub>O y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó. El aceite se purificó por cromatografía-flash (SiO<sub>2</sub>, Hexanos/AcOEt, 9:1). Se obtuvieron 180 mg del metil alcohol (99%).

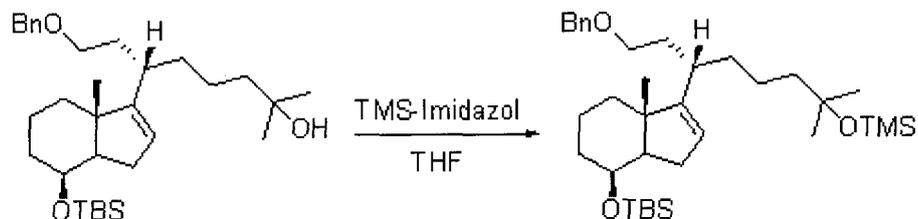
45

- Preparación de ((6S)-8-(benziloxi)-6-((3aS,7S)-7-(tert-butildimetilsililoxi)-3a-metil-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-1H-inden-3-il)-2-metiloctan-2-iloxi)trimetilsilano

50

55

60

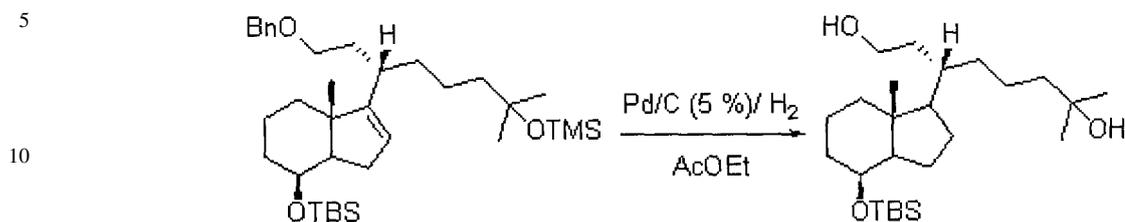


65

Sililación del alcohol. Sobre la disolución del metil alcohol (180 mg, 0,31 mmol) en THF (3 ml), se añadió TMS-Imidazol (0,33 ml, 2,2 mmol). La reacción se agitó a esa misma temperatura durante 12 h. Sobre esa disolución se añadió H<sub>2</sub>O y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó. El aceite se purificó por cromatografía-flash (SiO<sub>2</sub>, Hexanos/AcOEt, 99,9:0,1). Se obtuvieron 191 mg de alcohol sililado (94%).

ES 2 366 077 A1

- Preparación de (3S)-3-((4S,7aR)-4-(tert-butildimetilsililo)-7a-metiloctahidro-1H-inden-1-il)-7-metiloctan-1,7-diol

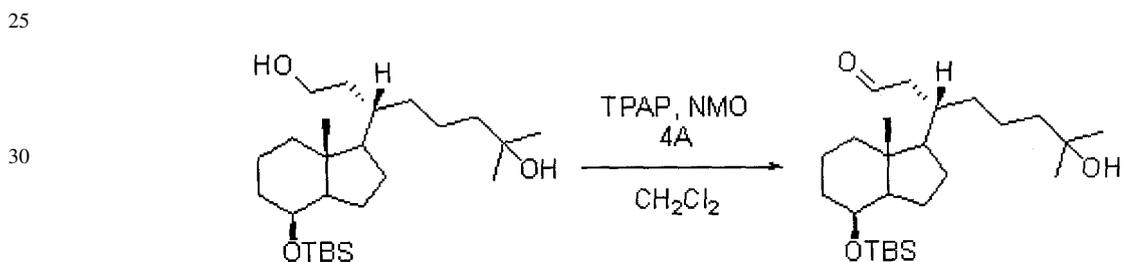


15

20

Hidrogenación catalítica. Sobre la disolución de benciléter (191 mg, 0,30 mmol) en AcOEt (5 ml) se añadió Pd/C (5%, 35 mg, 0,06 mmol). La mezcla se agitó 45 h en atmósfera de H<sub>2</sub>. La reacción se filtró sobre silica-gel y se evaporó. El aceite se purificó por cromatografía-flash (SiO<sub>2</sub>, Hexanos/AcOEt, 9:1). Se obtuvieron 125 mg de diol (98%).

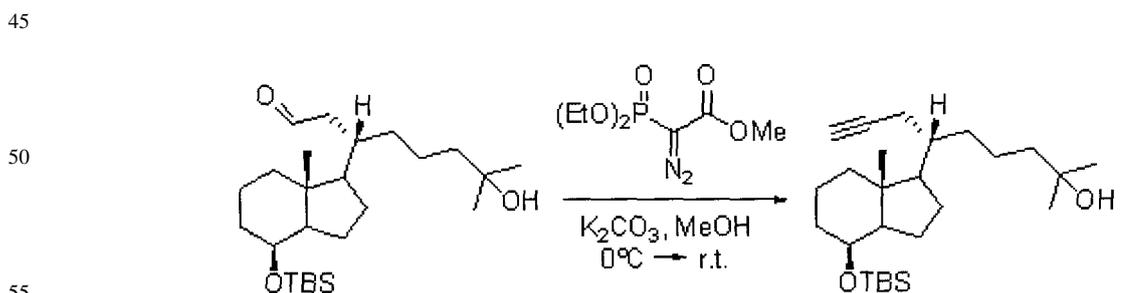
- Preparación de (3S)-3-((4S,7aR)-4-(tert-butildimetilsililo)-7a-metiloctahidro-1H-inden-1-il)-7-hidroxi-7-metiloc-tanal



40

Oxidación del diol. A una disolución de alcohol (237 mg, 0,56 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (9 ml) se le añadieron NMO (195 mg, 1,7 mmol), Tamices Moleculares (348 mg) y TPAP (catalítica). Esta mezcla se agitó durante 1 h. La mezcla se evaporó. El aceite se purificó por cromatografía-flash (SiO<sub>2</sub>, Hexanos/AcOEt, 4:1). Se obtuvieron 196 mg de aldehído (83%).

- Preparación de (6S)-6-((4S,7aR)-4-(tert-butildimetilsililo)-7a-metiloctahidro-1H-inden-1-il)-2-metilnon-8-in-2-ol



60

65

Reacción de Corey-Fuchs del aldehído. A la disolución de aldehído (152 mg, 0,36 mmol) y metil 2-diazo-2-(dietoxifosforil)acetato (748 mg, 3,6 mmol) en MeOH (20 ml) se le añadió 0°C K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (497 mg, 3,6 mmol). Esta mezcla se agitó durante 10 h. Sobre la disolución se añadió H<sub>2</sub>O y se extrajo con AcOEt. La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó. El aceite se purificó por cromatografía-flash (SiO<sub>2</sub>, Hexanos/AcOEt, 95:5). Se obtuvieron 127 mg de alcohol (84%).

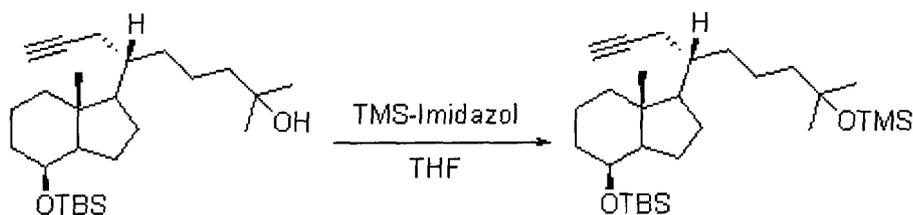
ES 2 366 077 A1

- Preparación de *tert*-butildimetil((4*S*,7*aR*)-7*a*-metil-1-((*S*)-8-metil-8-(trimetilsililoxi)non-1-in-4-il)octahidro-1*H*-inden-4-iloxi)silano

5

10

15



20

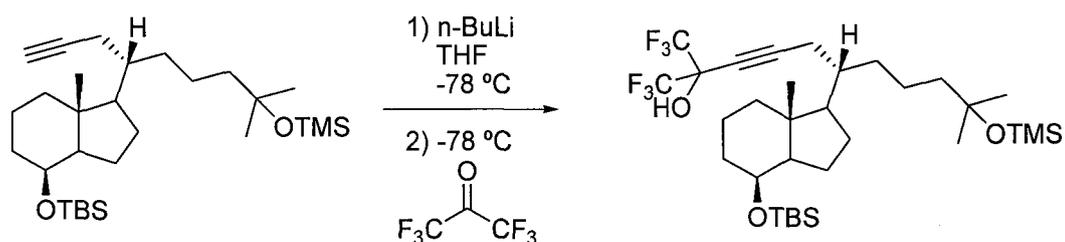
Protección del alcohol. Sobre una disolución de metil alcohol (143 mg, 0,34 mmol) en THF (1 ml), se añadió TMS-Imidazol (0,5 ml, 3,4 mmol). La reacción se agitó a esa misma temperatura durante 10 h. Sobre esa disolución se añadió H<sub>2</sub>O y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó. El aceite se purificó por cromatografía-flash (SiO<sub>2</sub>, Hexanos/AcOEt, 95:5). Se obtuvieron 156 mg de alcohol sililado (93%).

25

- Preparación de (6*S*)-6-((4*S*,7*aR*)-4-(*tert*-butildimetilsililoxi)-7*a*-metiloctahidro-1*H*-inden-1-il)-1,1,1-trifluoro-10-metil-2-(trifluorometil)undec-3-in-2,10-diol

30

35



40

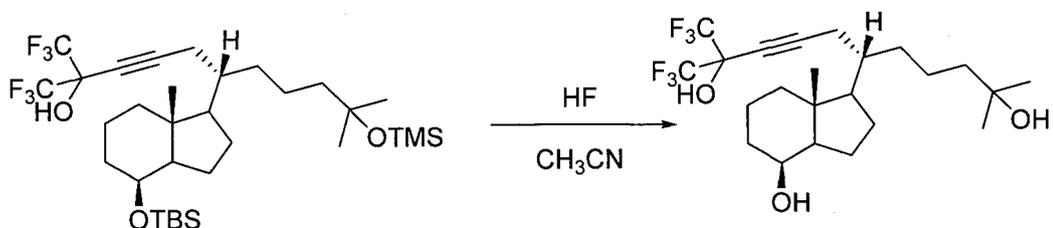
Alquilación del alquino con hexafluoroacetona. A una disolución del acetileno (0,19 g, 0,38 mmol) en THF (5 ml) en baño de hielo se le añadió gota a gota n-BuLi (2,5 M, 0,23 ml, 0,57 mmol) durante un periodo de tiempo de 8 min. Se le añadió hexafluoroacetona (aprox. 5-10 ml) previamente condensada en una trampa de hielo. Sobre esa disolución se añadió NaCl (sat.) y se extrajo con AcOEt. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó. El aceite se purificó por cromatografía-flash (SiO<sub>2</sub>, Hexanos/AcOEt, 99.1:0,1). Se obtuvieron 230 mg de alcohol (91%).

45

- Preparación de (6*S*)-1,1,1-trifluoro-6-((4*S*,7*aR*)-4-hidroxi-7*a*-metiloctahidro-1*H*-inden-1-il)-10-metil-2-(trifluorometil)undec-3-in-2,10-diol

50

55



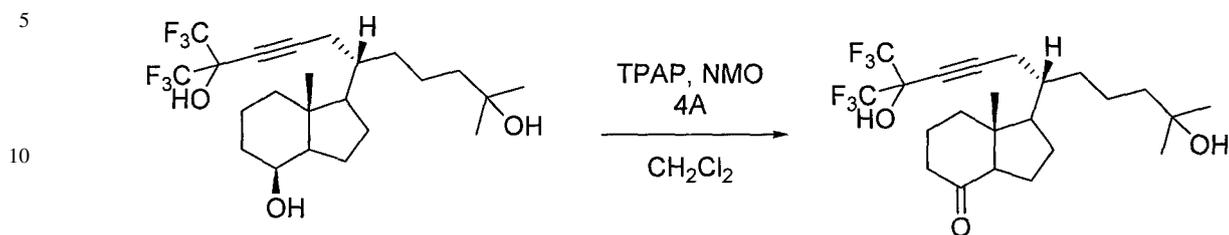
60

65

Desprotección. A una disolución de alcohol sililado (181 mg, 0,27 mmol) en CH<sub>3</sub>CN (20 ml) se le añadió HF (30%, aprox. 1,4 ml). La mezcla se agitó durante 30 min. Sobre esa disolución se añadió NaHCO<sub>3</sub> (sat.) y se extrajo con AcOEt. La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó. El aceite se purificó por cromatografía-flash (SiO<sub>2</sub>, Hexanos/AcOEt, 95:5). Se obtuvieron 115 mg de alcohol (88%).

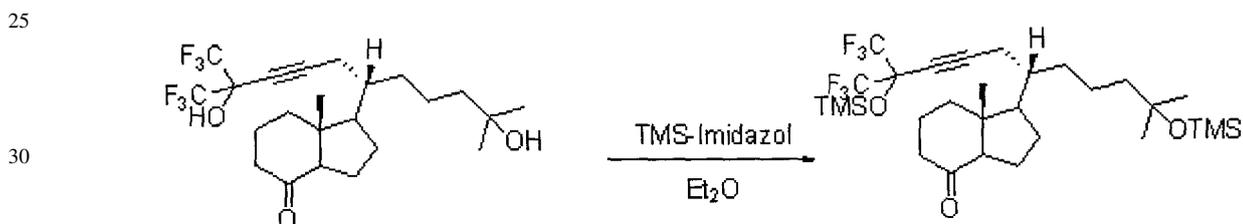
ES 2 366 077 A1

- Preparación de (7aR)-7a-metil-1-((S)-1,1,1-trifluoro-2,10-dihidroxi-10-metil-2-(trifluorometil)undec-3-in-6-il)hexahidro-1H-inden-4(2H)-ona



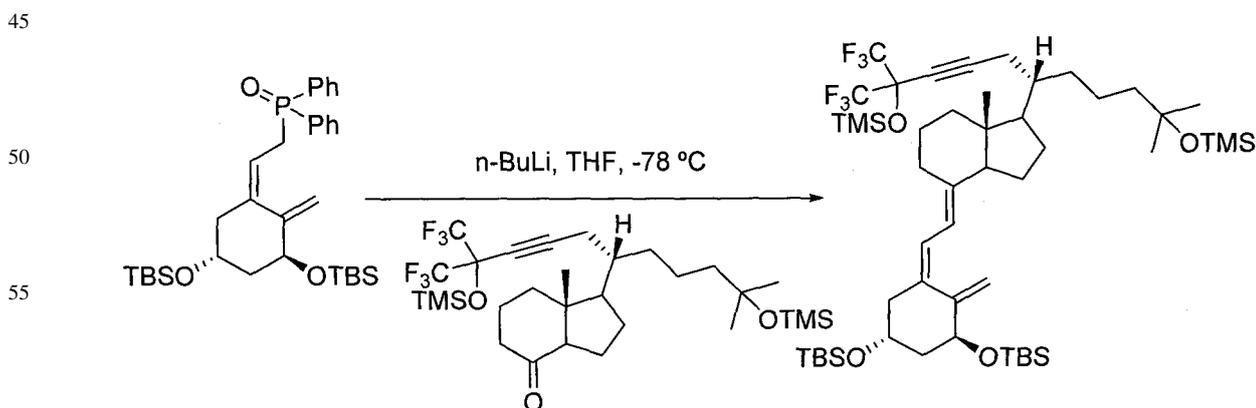
15 Oxidación del triol. A una disolución de alcohol (796 mg, 0,24 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 ml) se le añadieron NMO (86 mg, 0,73 mmol), Tamices Moleculares (151 mg) y TPAP (catalítico). Esta mezcla se agitó durante 2 h. La mezcla se sometió a evaporación. El aceite se purificó por cromatografía-flash (SiO<sub>2</sub>, Hexanos/AcOEt, 7:3). Se obtuvieron 85 mg de aldehído (75%).

20 Preparación de (7aR)-1-((S)-2,2,12,12,14,14)-hexametil-4,4-bis(trifluorometil)-3,13-dioxa-2,14-disilapentadec-5-in-8-il)-7a-metilhexahidro-1H-inden-4(2H)-ona



35 Sobre una disolución de alcohol (40 mg, 0,085 mmol) en Et<sub>2</sub>O (1 mL), se añadió TMS-Imidazol (0,12 mL, 0,85 mmol). La reacción se agitó a esa misma temperatura durante 16 h. A esa disolución se le añadió H<sub>2</sub>O y se extrajo con tres volúmenes de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó. El aceite que se obtuvo se purificó por chromatografía flash (SiO<sub>2</sub>, Hexanos/AcOEt, 90:10), resultando 42 mg de alcohol sililado. El rendimiento de la reacción fue del 82%.

40 - Preparación de (8S)-8-((7aR,E)-4-((Z)-2-((3S,5R)-3,5-bis(tert-butildimetilsililoxi)-2-metilciclohexiliden)etiliden)-7a-metiloctahidro-1H-inden-1-il)-2,2,12,12,14,14-hexametil-4,4-bis(trifluorometil)-3,13-dioxa-2,14-disilapentadec-5-in



65 Acoplamiento de Wittig-Horner de la cetona con el óxido de fosfina. Se enfrió en baño de hielo una disolución del óxido de fosfina (0,27 g, 0,46 mmol) en THF (6,5 ml) a la que se añadió gota a gota n-BuLi (2,5 M, 0,17 ml, 0,43 mmol), y la mezcla se agitó en esas mismas condiciones. Después de 1 h, a esta disolución roja se le añadió una disolución de cetona (41 mg, 0,07 mmol) en THF (3 ml) a -78°C y se agitó durante 16 h. Sobre dichas disolución se añadió NH<sub>4</sub>Cl (sat.) y se extrajo con AcOEt. La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó. El aceite fue purificado por cromatografía-flash (SiO<sub>2</sub>, Hexanos/AcOEt, 95:5). Se obtuvieron 47 mg de trieno (73%).

## ES 2 366 077 A1

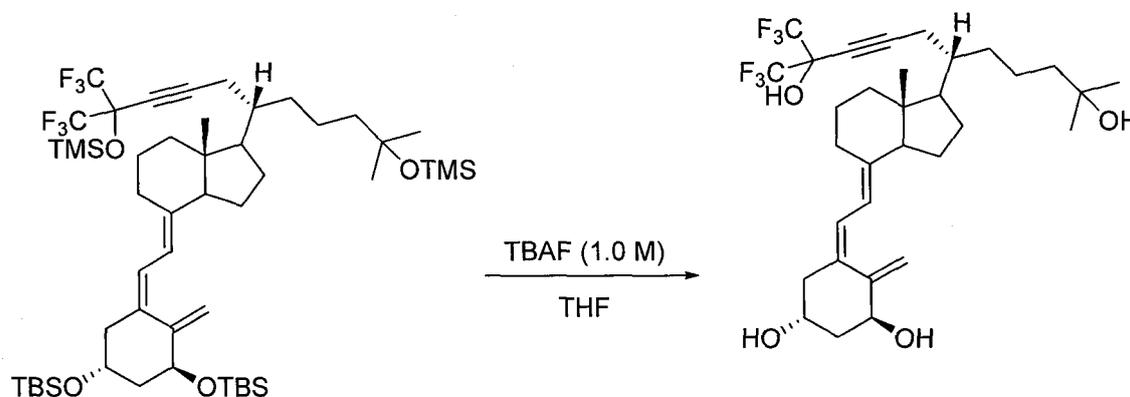
- Preparación de (1R,3S,Z)-5-((E)-2-((7aR)-7a-metil-1-((S)-1,1,1-trifluoro-2,10-dihidroxi-10-metil-2-(trifluorometil)undec-3-in-6-il)dihidro-1H-inden-4(2H,5H,6H,7H,7aH)-iliden)etiliden)-4-metilenciclohexano-1,3-diol

5

10

15

20



25

Desprotección. A una disolución de alcohol sililado (31 mg, 0,032 mmol) en THF (1 ml) se le añadió TBAF (1,0 M, 0,64 ml, 0,64 mmol). La mezcla se agitó durante 3 días. Sobre esa disolución se añadió  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (sat.) y se extrajo con AcOEt. La fase orgánica se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se evaporó. El aceite se purificó por cromatografía-flash ( $\text{SiO}_2$ , Hexanos/AcOEt, 1:1). Se obtuvieron 18 mg de alcohol (91%). Este compuesto es un análogo de gémini conocido en la técnica, y descrito en *Eur. J. Org. Chem.* 2004, 1703-1713.

30

### Ejemplo 12

El esquema de la preparación del análogo Gémini (3R)-metil 4-(tert-butildimetilsililoxi)-3-((3aS,7S)-7-(tert-butildimetilsililoxi)-3a-metil-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-1H-inden-3-il) a partir del compuesto de fórmula 2, sigue las mismas etapas en las mismas condiciones de reacción que el ejemplo 11 tomando en este caso como reactivo de partida dicho compuesto enantioméricamente puro de fórmula 2.

35

40

45

50

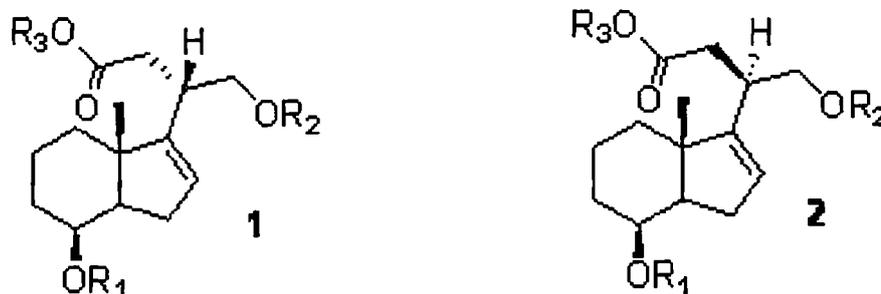
55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Compuestos quirales de fórmula 1 y 2



en los que:

R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son de forma independiente H<sup>+</sup> o un grupo protector del alcohol, y

R<sub>3</sub> es un grupo alquilo.

2. Compuestos quirales según la reivindicación 1, en los que dicho grupo protector de alcohol es TBS.

3. Compuestos quirales según las reivindicaciones 1 ó 2, en los que dicho grupo alquilo es metilo.

4. Procedimiento de obtención de los compuestos de fórmula 1 ó 2 según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que comprende la etapa de hacer reaccionar los compuestos de fórmula 10 u 11

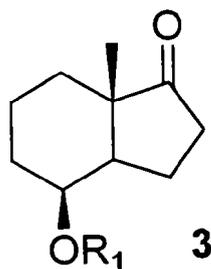


con ortoacetato de trialquilo en presencia de TMBA catalítico para preparar respectivamente dichos compuestos de fórmula 1 y 2.

5. Procedimiento según la reivindicación 4, en el que dicho ortoacetato de trialquilo es ortoacetato de trimetilo.

6. Procedimiento de obtención de los compuestos de fórmula 1 ó 2 según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que comprende las etapas de

- fosfatación de la cetona de fórmula 3 en presencia de acetato de 2-dietoxifosforiletilo

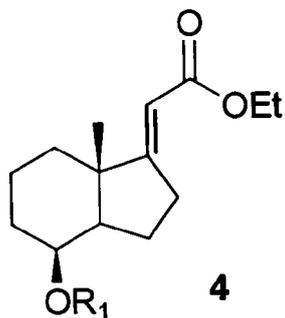


para preparar el compuesto de fórmula 4,

5

10

15

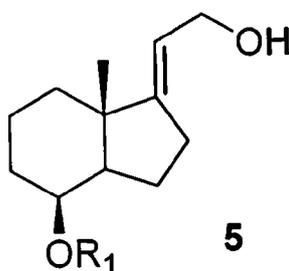


- reducción del compuesto de fórmula 4 en un disolvente polar para preparar el compuesto de fórmula 5,

20

25

30



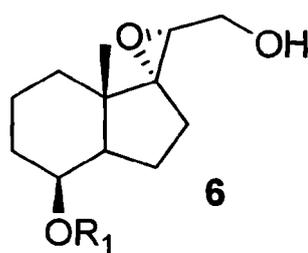
- hacer reaccionar el compuesto de fórmula 5 en medio oxidante en presencia de VO(acac)<sub>2</sub> en un disolvente apolar para preparar el compuesto de fórmula 6,

35

40

45

50

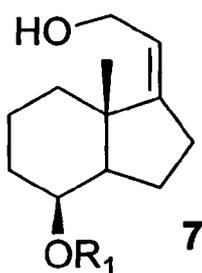


- reacción del compuesto de fórmula 6 con un nucleófilo en presencia de n-BuLi y yodometano para preparar el compuesto de fórmula 7,

55

60

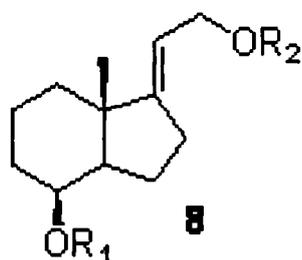
65



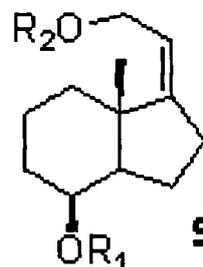
## ES 2 366 077 A1

- proteger el grupo alcoholico de los compuestos de fórmula 5 ó 7 en un disolvente polar para preparar los compuestos de fórmula 8 y respectivamente,

5



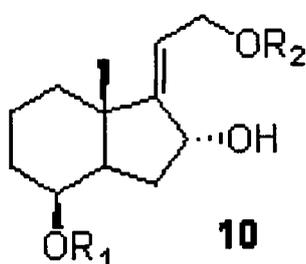
10



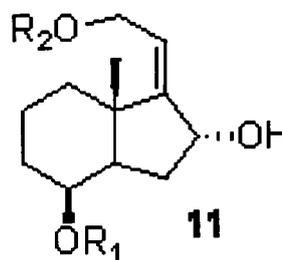
15

- hidroxilación aliflica de los compuestos de fórmula 8 ó 9 en medio oxidante en un disolvente polar para preparar los compuestos de fórmula 10 y 11, respectivamente, y

20



25



30

- hacer reaccionar los compuestos de fórmula 10 u 11 con ortoacetato de trialquilo en presencia de TMBA catalítico para preparar respectivamente dichos compuestos de fórmula 1 y 2.

35

7. Procedimiento según la reivindicación 6, en el que dicha fosfatación de la cetona de fórmula 3 se realiza en presencia de hidruro sódico y etanol.

40

8. Procedimiento según una de las reivindicaciones 6 ó 7, en el que dicho disolvente polar de la reducción del compuesto de fórmula 4 es diclorometano.

45

9. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 6 a 8, en el que dicho medio oxidante en el que reacciona el compuesto de fórmula 5 en presencia de VO(acac)<sub>2</sub>, es peróxido de terciobutilo.

10. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 6 a 9, en el que dicho disolvente apolar en el que reacciona el compuesto de fórmula 5 en presencia de VO(acac)<sub>2</sub>, es tolueno.

50

11. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 6 a 10, en el que dicho nucleófilo con el que reacciona el compuesto de fórmula 6 en presencia de n-BuLi y yodometano, es HPPH<sub>2</sub>.

55

12. Uso de un compuesto enantiomericamente puro de fórmula 1 ó 2 según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o de sus formas activas, como precursor para la obtención de análogos de tipo Gémini de la vitamina D3.

60

65



OFICINA ESPAÑOLA  
DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

②<sup>1</sup> N.º solicitud: 201000421

②<sup>2</sup> Fecha de presentación de la solicitud: 30.03.2010

③<sup>2</sup> Fecha de prioridad:

## INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑤<sup>1</sup> Int. Cl.: Ver Hoja Adicional

### DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	WO 2007022433 A2 (BIOXPELL S.P.A.) 22.02.2007, página 5, línea 4 – página 10, línea 18.	1-12
A	EP 1464640 A2 (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG) 06.10.2004, párrafo [0001]; página 5, esquema 1.	1-12
A	EP 1048661 A2 (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG) 02.11.2000, párrafo [0001]; página 3, esquema.	1-12
A	MAEHR, H. et al. "Calcitriol derivatives with two different side chains at C-20. V. Potent Inhibitors of Mammary Carcinogenesis and Inducers of Leukemia Differentiation". Journal of Medicinal Chemistry 2009, Volumen 52, Número 17, páginas 5505-5519. [Disponible en línea el 10.12.2009]. Ver página 5505, resumen e introducción; esquemas 1-3.	1-12

#### Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

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

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

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

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

#### El presente informe ha sido realizado

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe  
25.02.2011

Examinador  
G. Esteban García

Página  
1/4

CLASIFICACIÓN OBJETO DE LA SOLICITUD

**C07C13/465** (2006.01)

**C07C401/00** (2006.01)

**A61P3/02** (2006.01)

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

C07C, A61P

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

INVENES, EPODOC, WPI, TXTE, REGISTRY, CAPLUS, PUBMED, MEDLINE, XPESP, NPL, EMBASE

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 25.02.2011

**Declaración**

<b>Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)</b>	Reivindicaciones 1-12	<b>SI</b>
	Reivindicaciones	<b>NO</b>
<b>Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986)</b>	Reivindicaciones 1-12	<b>SI</b>
	Reivindicaciones	<b>NO</b>

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

**Base de la Opinión.-**

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

**1. Documentos considerados.-**

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

Documento	Número Publicación o Identificación	Fecha Publicación
D01	WO 2007022433 A2	22.02.2007
D02	EP 1464640 A2	06.10.2004
D03	EP 1048661 A2	02.11.2000
D04	MAEHR, H. et al. J. Med. Chem. 2009, Vol. 52, Nº 17, pp. 5505-5519.	10.12.2009

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

El objeto de la invención son los compuestos isómeros quirales de fórmulas **1** y **2**, un procedimiento de obtención de los mismos y el uso de un compuesto enantioméricamente puro de fórmula **1** ó **2** para la obtención de análogos de tipo Gémini de la vitamina D3.

El documento D01 divulga un procedimiento para la síntesis de un compuesto de vitamina D3 de fórmula **I** a partir de un compuesto de fórmula **X** que aporta el esqueleto de indeno de la molécula final. Este compuesto se obtiene a su vez a partir de un compuesto de fórmula VII, alcohol alílico que presenta similitudes estructurales con los compuestos **10** y **11** de la invención (ver página 5, línea 4-página 10, línea 18).

El documento D02 y D03 divulgan una serie de análogos de vitamina D3 y un procedimiento para su síntesis a partir de derivados de indano (ver párrafo [0001] y página 5, esquema 1, en D02; ver párrafo [0001]; página 3, esquema, en D03).

El documento D04 divulgan una serie de análogos de vitamina D de tipo Gémini, que poseen dos cadenas laterales en C-20 (ver página 5505, resumen e introducción) y un procedimiento para su obtención a partir de un derivado de indano de fórmula **5** (ver esquemas 1-3).

Los documentos citados muestran sólo el estado de la técnica del campo al que pertenece la invención. Ninguno de ellos, tomado solo o en combinación con los otros divulga o contiene sugerencia alguna que pudiera dirigir al experto en la materia hacia los compuestos de fórmula **1** y **2** (reivindicación independiente **1**), y por tanto, tampoco hacia un procedimiento de obtención de los mismos (reivindicación independiente **4**), ni hacia el uso de dichos compuestos como precursores para la obtención de análogos de tipo Gémini de la vitamina D3 (reivindicación independiente **12**).

Por tanto, se considera que la invención recogida en las reivindicaciones **1-12** reúne los requisitos de novedad y actividad inventiva exigidos en los Artículos 6.1 y 8.1 de la Ley de Patentes.