

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 384 700**

51 Int. Cl.:
C07C 401/00 (2006.01)
C07C 45/67 (2006.01)
C07C 49/753 (2006.01)
C07C 41/30 (2006.01)
C07C 43/172 (2006.01)
C07C 43/178 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **10305088 .6**
96 Fecha de presentación: **26.01.2010**
97 Número de publicación de la solicitud: **2360145**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **24.08.2011**

54 Título: **Nuevo procedimiento para la isomerización de estructuras bicíclicas fusionadas y la preparación de análogos de vitamina D que comprenden las mismas**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
11.07.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
11.07.2012

73 Titular/es:
Hybrigenics S.A.
3/5, Impasse Reille
75014 Paris, FR

72 Inventor/es:
Moutou, Jean-Luc;
Mouton, Florent;
Pellegrino, Gilles y
Lafay, Jean

74 Agente/Representante:
Carpintero López, Mario

ES 2 384 700 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Nuevo procedimiento para la isomerización de estructuras bicíclicas fusionadas y la preparación de análogos de vitamina D que comprenden las mismas

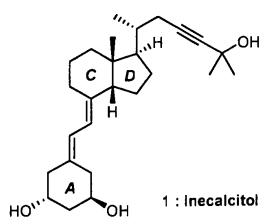
5 La presente invención se refiere a un nuevo procedimiento para isomerizar estructuras bicíclicas fusionadas y a un procedimiento para preparar análogos de vitamina D que comprenden las mismas.

10 La vitamina D es una pro-hormona, lo que significa que no tiene actividad hormonal en sí misma, sino que se convierte en la hormona activa a través de un mecanismo de síntesis regulada. Se han descubierto varias formas de vitamina D, que incluyen D1-D5. Químicamente, las diversas formas de vitamina D son secosteroides, en los que uno de los enlaces de los anillos esteroides está roto. Las diversas formas de vitamina D se diferencian en sus cadenas laterales. Los receptores de vitamina D pertenecen a la super familia de receptores nucleares de los receptores hormonales esteroideos/tiroideos y se expresan en las células en la mayoría de los órganos, incluyendo el cerebro, el corazón, la piel, las gónadas, la próstata y las mamas. La activación del receptor de la vitamina D en las células intestinales, óseas, renales y de la glándula paratiroidea conduce al mantenimiento de niveles de calcio y fósforo en la sangre y al mantenimiento del contenido óseo (Holick y col., American Journal of Clinical Nutrition 81 (6) 1678S-88S). También se sabe que el receptor de la vitamina D está implicado en la proliferación y en la diferenciación celular. La vitamina D también afecta el sistema inmunológico, ya que los receptores de vitamina D se expresan en varios glóbulos blancos como monocitos y linfocitos B y T activados.

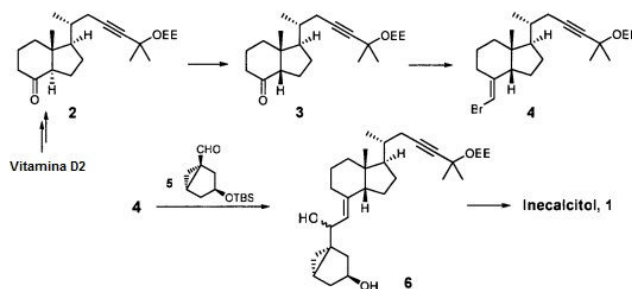
20 Para aumentar el potencial terapéutico de la vitamina D natural, se han sintetizado análogos con mayor potencia para la acción específica y se han desarrollado varios análogos de vitamina D tales como seocalcitol, inecalcitol, elocalcitol, exacalcitol.

Los análogos de vitamina D son reconocidos actualmente por su potente papel en la proliferación y en la diferenciación celular lo que los convierte en fármacos candidatos prometedores para el tratamiento de pacientes con cáncer.

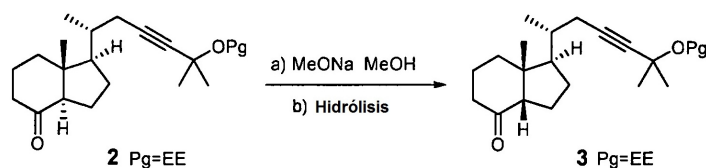
25 Inecalcitol 1 es la denominación común internacional del (7E)-19-nor-9,10-seco-14-β-colesta-5,7-dien-23-ino-1α,3β,25-triol (C₂₆H₄₀O₃) (Información Farmacéutica OMS, Vol. 17, N^o 2, 2003), de fórmula:



30 Se trata de un derivado sintético del calcitriol, el metabolito activo natural de la vitamina D3. Sin embargo, el inecalcitol, es diez veces más potente y cien veces menos tóxico que el calcitriol. Este perfil ha situado al inecalcitol como un fármaco candidato eficaz, en un principio para el tratamiento del cáncer de próstata resistente a hormonas. A diferencia de otros análogos de vitamina D, la estructura del inecalcitol se caracteriza por una unión de anillo C/D *cis*. Los procedimientos de análogos de vitamina D que comprenden un anillo C/D *cis* se desvelan en concreto en el documento US 6.017.907. Incluye el acoplamiento del derivado de resto C/D *cis* con un derivado de anillo A correspondiente, que, en el caso del inecalcitol, puede ilustrarse mediante el siguiente esquema:



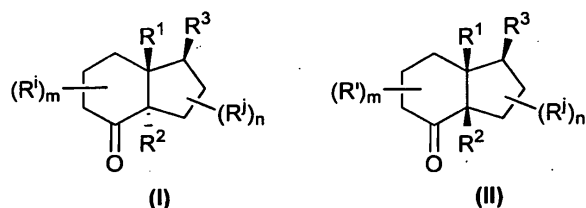
35 La unión de anillo C/D *cis* se obtiene a partir de la epimerización del anillo C/D *trans* correspondiente. En el documento US 6.017.907 se muestra que el intento de epimerización en diversas cetonas protegidas puede llevarse a cabo en presencia de NaOMe, MeOH, a temperatura ambiente, durante 24 horas, y siempre conduce a la epimerización esperada con una relación de aproximadamente 3/1 a favor del isómero *cis* y un rendimiento del 60-70 %, de acuerdo con el esquema:



Sin embargo, esta reacción, realizada en la escala de gramos, produjo el isómero *cis* puro deseado sólo después de una cuidadosa separación por HPLC, lo que parecía ser un problema en la síntesis a mayor escala y los procedimientos industriales. Por ejemplo, en la escala de 100 g, los inventores obtuvieron una relación *cis/trans* de 78/22, lo que requería tres purificaciones cromatográficas sucesivas con el fin de producir el compuesto *cis* puro (98/02 *cis/trans*) con sólo el 49 % de rendimiento. También descubrieron que en la escala de kg, las separaciones cromatográficas iterativas conducían a una pureza de la cetona C/D *cis* y a una relación diastereomérica poco satisfactoria: se necesitaron realmente varias purificaciones con el fin de elevar la pureza deseada (95/05) que incluía el reciclado de mezclas 50/50.

Por consiguiente, resulta sumamente deseable proporcionar un nuevo procedimiento para isomerizar una estructura bicíclica fusionada *trans* en la correspondiente estructura bicíclica fusionada *cis* con mayor selectividad. Los autores de la presente invención han descubierto recientemente de manera sorprendente nuevas condiciones experimentales que permiten rendimientos muy satisfactorios y mayores relaciones de isomerización, condiciones de trabajo convenientes, compatibles con las escalas industriales. Esto representa una importante simplificación del procedimiento de preparación de Inecalcitol y otros supuestos análogos de vitamina D con uniones de anillo C/D *cis*.

De acuerdo con un primer objeto, la presente invención se refiere de esta manera a un procedimiento de preparación de un derivado bicíclico fusionado *cis* a partir de un derivado bicíclico fusionado *trans* correspondiente, comprendiendo dicho procedimiento la etapa de hacer reaccionar dicho derivado bicíclico fusionado *trans* con una base de hidruro, siendo dichas estructuras bicíclicas fusionadas *trans* y *cis*, respectivamente, de fórmula (I) y (II):




en las que:

- R^1 representa H o un grupo alquilo C_1-C_6 ;
- R^2 representa H o D; en los que D representa un átomo de deuterio;
- R^3 representa un alquilo C_1-C_{20} , que comprende opcionalmente uno o más enlaces dobles o triples, y/o interrumpidos opcionalmente por uno o más heteroátomos seleccionados de entre O, N, S, Si, preferentemente, R^3 es un alquilo C_1-C_{20} , alquenilo C_2-C_{20} , alquinilo C_2-C_{20} , lineal o ramificado, estando dicho alquilo, alquenilo o alquinilo opcionalmente sustituido por uno o más grupos elegidos de entre OH o un grupo protector de la función OH. Dicho grupo protector se elige preferentemente de entre grupos lábiles ácidos tales como cetales: etoxietilo (EE), o grupos lábiles fluoruro tales como grupos sililos trialquilos: trimetilsililo (TMS), trietilsililo (TES), terc-butildimetilsililo (TBS), trisisopropilsililo (TIPS), terc-butildifenilsililo (TBDPS);
- m es un número entero elegido de entre 0, 1, 2, 3;
- n es un número entero elegido de entre 0, 1 ó 2;
- cuando están presentes, cada R^i y R^j , idénticos o diferentes, representan respectivamente 1 a m ó 1 a n grupos, idénticos o diferentes entre sí, y se eligen independientemente de entre un átomo de halógeno, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , OR, NRR', CN, NO₂, perhaloalquilo (C_1-C_6), COR, COOR, CONRR', alquilarilo, alquenilarilo, en los que R, R^i , idénticos o diferentes, se eligen de entre H, alquilo, arilo.

Más preferentemente:

- m = n = 0;
- R^1 = metilo;
- R^2 = H; y/o
- R^3 es de fórmula:



en la que X es H o X es un grupo protector de la función OH, el enlace roto  es el enlace con el núcleo ciclopentilo.

5 Bases adecuadas pueden elegirse de entre las de fórmula M-H, en la que M es un átomo del grupo IA, tal como KH o NaH, más preferentemente NaH.

La base está preferentemente en exceso. La concentración de la base está comprendida entre 1 y 2 equivalentes de la del producto de partida *trans*, preferentemente aproximadamente 1,5.

10 Dicha reacción puede llevarse a cabo a una temperatura comprendida entre la temperatura ambiente y la temperatura de ebullición de la mezcla de reacción. Preferentemente, la reacción puede llevarse a cabo a temperatura de reflujo.

Dicha reacción puede llevarse a cabo durante un tiempo suficiente para lograr un rendimiento satisfactorio. La duración puede estar comprendida entre unos minutos y un día, más preferentemente entre 1 y 12 horas.

La reacción se lleva a cabo generalmente en un disolvente orgánico adecuado tal como THF, THF alquilado incluyendo Me-THF, tolueno, más preferentemente THF.

15 «Opcionalmente sustituido» en el presente documento se refiere a uno o más sustituyentes opcionales de dicha cicloalcanona y dicho cicloalquilo, eligiéndose independientemente de entre H, átomo de halógeno, alquilo C₁-C₆, alqueniilo C₂-C₆, OR, NRR', CN, NO₂, perhaloalquilo (C₁-C₆), COR, COOR, CONRR', alquilarilo, alquenilarilo, en los que R, R', idénticos o diferentes, se eligen de entre H, alquilo, arilo. En general, el procedimiento de la invención también comprende una etapa de hidrólisis, llevada a cabo después de la etapa de isomerización anteriormente indicada. Dicha hidrólisis se lleva a cabo mediante un procedimiento de hidrólisis de rutina, tal como poner en contacto la mezcla de reacción con agua.

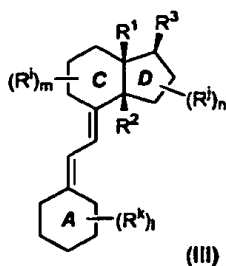
El procedimiento de la invención puede comprender también la purificación del derivado bicíclico fusionado *cis* obtenido, por procedimientos convencionales. Como la HPLC ya no es necesaria, dicha purificación es preferentemente no HPLC, de acuerdo con una forma de realización concreta del procedimiento de la invención.

25 La purificación puede llevarse a cabo ventajosamente por cromatografía, tal como cromatografía en columna. Puede usarse cualquier tipo de columna, incluyendo las columnas de vidrio habituales, aunque pueden resultar preferentes columnas preempaquetadas, tales como las columnas Flashsmart. El disolvente de elución es ventajosamente una mezcla de un alcano, un éster o una mezcla de los mismos, tal como una mezcla de heptano y acetato de etilo. Una mezcla preferente es heptano/acetato de etilo en una relación de 70:30 a 95:5, preferentemente aproximadamente 90:10.

El disolvente de elución puede comprender adicionalmente una base tal como TEA.

De acuerdo con un objetivo adicional, la presente invención se refiere también al procedimiento de preparación de un derivado de esteroide o secosteroide que tiene una función de anillo C/D *cis*, comprendiendo dicho procedimiento el procedimiento de preparación de un derivado bicíclico fusionado *cis* acuerdo con la invención.

35 Dicho secosteroide es preferentemente un análogo de vitamina D, más preferentemente incalcitol o un derivado del mismo, de fórmula (III)



40 en la que R¹, R², R³, R^k, R^j, m, n se definen como en la fórmula (I) e l es un número entero elegido de entre 0, 1, 2, 3 ó 4 y cada R^k, idénticos o diferentes entre sí, se elige independientemente de entre átomo de halógeno, alquilo C₁-C₆, alqueniilo C₂-C₆, OR, NRR', CN, NO₂, perhaloalquilo (C₁-C₆), COR, COOR, CONRR', alquilarilo, alquenilarilo,

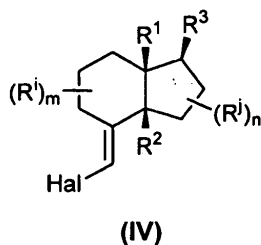
en los que R, R', idénticos o diferentes, se eligen de entre H, alquilo, arilo.

El procedimiento de preparación de dicho análogo de vitamina D comprende adicionalmente:

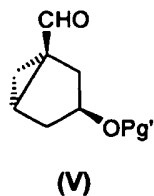
- 5
- llevar a cabo una reacción de Wittig;
 - acoplar el compuesto obtenido con un derivado de ciclohexano correspondiente o un precursor del mismo, y, opcionalmente,
 - hidrolizar el compuesto obtenido.

10 La reacción de Wittig que conduce a un derivado de haluro de vinilo se lleva a cabo generalmente por medio de un derivado de trifenilfosfina, tal como un iluro, tal como $\text{Ph}_3\text{PCH}(\text{Hal})_2$ en el que Hal representa un átomo de halógeno tal como Br. Esta reacción puede llevarse a cabo bajo condiciones de Wittig habituales, en concreto, a una temperatura entre $-80\text{ }^\circ\text{C}$ y $-50\text{ }^\circ\text{C}$. Esta etapa puede estar seguida por una o más etapas de purificación tales como cromatografía. El iluro puede prepararse haciendo reaccionar un halogenuro de alquilo correspondiente con trifenilfosfina (PPh_3). Vandewalle y col. (Tetrahedron Lett, 37, 7637-7640, 1996), demostraron que la epimerización no tiene lugar en esta etapa.

15 Después de la reacción de Wittig, se obtiene el siguiente compuesto, de acuerdo con una forma de realización preferente:



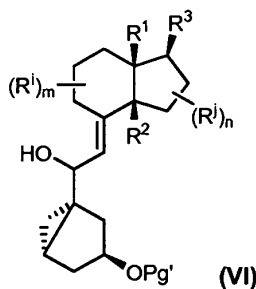
La etapa de acoplamiento se lleva a cabo preferentemente por medio de un derivado de ciclohexano o precursor bicíclico del mismo, tal como un compuesto de fórmula (V):



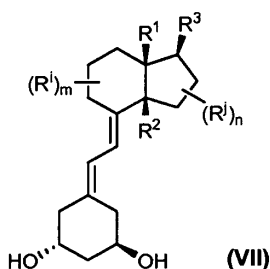
20 en la que Pg' es un grupo protector de la función OH. La preparación de compuestos de fórmula (V) se describe en el documento US6191292.

El acoplamiento transcurre mediante intercambio metal-halógeno generalmente llevado a cabo en presencia de una base litiada fuerte tal como *n*-BuLi, *s*-BuLi o *t*-BuLi, más preferentemente *t*-BuLi.

La reacción de acoplamiento conduce a un compuesto de fórmula (VI):



25 La hidrólisis opcional del compuesto de fórmula (VI) conduce mediante un reordenamiento a un compuesto de fórmula (VII):

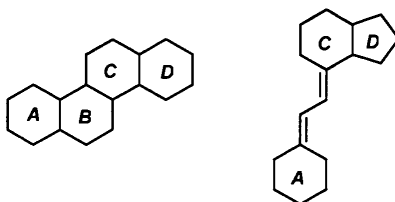


En general, la hidrólisis puede llevarse a cabo mediante una solvólisis catalizada por ácido en dioxano/agua, en presencia de un ácido tal como TsOH. Con estas condiciones, se lleva a cabo la eliminación del grupo protector etoxietilo lo que produce el Inecalcitol bruto, purificado mediante cristalización.

- 5 Las etapas que empiezan desde el compuesto de fórmula (II) hasta la vitamina D o un análogo de la misma son conocidas en la técnica, en concreto a partir del documento US 6.017.907, y pueden ser completadas por el experto aplicando o adaptando tales procedimientos conocidos.

Los productos de partida de los procedimientos de la invención están disponibles en el mercado o pueden ser preparados por el experto aplicando y adaptando los procedimientos conocidos.

- 10 Como se usa en el presente documento, "derivado de esteroide o secosteroide que tiene una unión de anillo C/D *cis*" se refiere a derivados que comprenden los siguientes armazones:



en los que los ciclos C y D están dispuestos para formar una unión de anillo *cis*.

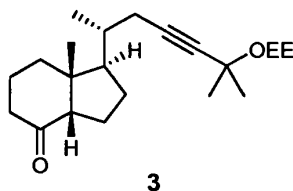
- 15 Como se usa en el presente documento, la expresión "análogo de vitamina D" se refiere a derivados de la vitamina D que comprenden un sistema de anillo C/D *cis*, tales como inecalcitol.

La expresión "precursor de la misma" usada en el presente documento se refiere a un compuesto que difiere del compuesto indicado o deseado por la presencia y/o la ausencia de una o más funciones. Tal función o funciones pueden introducirse, transformarse y/u omitirse mediante reacciones de funcionalización comunes, conocidas por la persona experta.

- 20 El término "correspondiente" como se usa en el presente documento se refiere a compuestos de partida, reactivos, intermediarios y/o compuestos obtenidos implicados en una reacción y que, por tanto, tienen la misma sustitución, exceptuada del resto afectado por dicha reacción.

Los siguientes ejemplos se dan para ilustrar el fin no limitativo.

Ejemplo 1: (1*R*,3*aS*,7*aR*)-1-((2*S*)-5-(1-etoxietoxi)-5-metilhex-3-in-2-il)-7*a*-metilhexahidro-1*H*-inden-4(2*H*)-ona (3)



- 25 La cetona *trans* **2** (1 g) se agitó a reflujo en THF en presencia de un exceso (1,5 eq) de NaH durante 4 horas. Se obtuvo una relación *cis/trans* de 96/4 (determinada por HPLC). A continuación se vertió la mezcla de reacción a temperatura ambiente en agua a 10 °C. La relación *cis/trans* no se vio influida por esta hidrólisis. La cromatografía en gel se llevó a cabo sobre sílice (15 equivalentes en peso), eluyendo con una mezcla de heptano/AcOEt+TEA (90/10). Se obtuvieron 680 mg (68 %) del producto *cis* deseado con una pureza > 99 %. Los datos analíticos recogidos estuvieron en conformidad con la estructura de **3**.
- 30

Ejemplo 2:

Se repitió el Ejemplo 1, con cantidades aumentadas proporcionalmente, de la siguiente manera:

- 5 2.1. Se añadió, lentamente, una solución de cetona *trans* **2** (299 g, 0,851 moles) en tetrahidrofurano (1,5 l) a hidruro de sodio al 60 % (52 g, 2,16 moles) en suspensión en tetrahidrofurano (1,5 l). Cuando se completó la adición se agitó la mezcla durante 0,5 horas a temperatura ambiente y se sometió a ebullición a reflujo durante 4 horas. A continuación se enfrió la solución y se añadió agua (1,5 l). Se agitó la mezcla y se extrajo con n-heptano. La capa orgánica se lavó con agua y se concentró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice para dar cetona *cis* pura **3** (215 g, rendimiento 75 %, relación *cis/trans* 97/3). Los datos analíticos recogidos estuvieron en conformidad con la estructura de **3**.
- 10 2.2. Se añadió, lentamente, una solución de la cetona *trans* **2** (2,640 kg, 7,57 moles) en tetrahidrofurano (13 l) a hidruro de sodio al 60 % (464 g, 19,33 moles) en suspensión en tetrahidrofurano (14 l). Cuando se completó la adición, se agitó la mezcla durante 0,5 horas a temperatura ambiente y se sometió a ebullición a reflujo durante 4 horas. A continuación se enfrió la solución y se añadió agua (14 l). Se agitó la mezcla y se extrajo con n-heptano. La capa orgánica se lavó con agua y se concentró. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía flash en gel de sílice para dar la cetona *cis* **3** (1,850 kg, rendimiento 69 %, relación *cis/trans* 97/3). Los datos analíticos
- 15 recogidos estuvieron en conformidad con la estructura de **3**.

Ejemplo 3: Preparación de inecalcitol3.1. Formación de bromuro de vinilo **4**

- 20 Se añadió, lentamente, una solución de potasio bis (trimetilsilil) amida (484 g, 2,42 moles) en tetrahidrofurano (2,2 l) a -30 °C, a una solución de bromuro de (bromometil) trifenilfosfonio (1,124 kg, 2,57 moles) en tetrahidrofurano (2,2 l). Cuando se completó la adición, la mezcla se mantuvo durante 1,5 horas a -30 °C y luego se calentó a 0 °C. A continuación se añadió una solución de cetona *cis* **3** (340 g, 0,975 mol) en tetrahidrofurano (0,5 l) a 0 °C y se agitó la mezcla durante 2,5 horas. A continuación se añadió agua lentamente, manteniendo al mismo tiempo la temperatura inferior a 20 °C. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró. El resto bruto se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice para dar vinilbromuro puro **4** (200 g, rendimiento 48 %).
- 25

3.2. Condensación con aldehído **5**

- 30 Se añadió, gota a gota, una solución de terc-butil-litio (1,7 M en pentano, 1,25 l) a -70 °C a una solución de **4** (431 g, 1,01 moles) en tetrahidrofurano (3,4 l). Cuando se completó la adición, se agitó la mezcla durante 1,5 horas a C y se añadió a la mezcla, gota a gota, una solución de aldehído **5** (253 g, 1,05 moles) en tetrahidrofurano (0,5 l). A continuación, se mantuvo la solución 1 hora a -70 °C y se interrumpió mediante adición de una solución saturada de cloruro amónico. La solución se extrajo con acetato de etilo y las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron. El resto bruto se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice para dar el compuesto puro **6** (308 g, rendimiento 51 %).
- 35

3.3. Síntesis de inecalcitol **1**

- 40 Se añadió una solución de ácido p-toluenosulfónico (57 g, 0,299 moles) en dioxano/agua (120 ml, 7/3) a una solución del compuesto **6** (305 g, 0,505 moles) en dioxano/agua (4 l). Se agitó la mezcla a 60 °C durante 4 horas, y la continuación se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió acetato de etilo, y se lavó la solución con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y salmuera. La capa orgánica se separó, se secó y se concentró. El resto bruto se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice y se cristalizó en éter diisopropílico/etanol para dar inecalcitol puro **1** (145 g, rendimiento 71 %).

Ejemplo Comparativo 1 (de acuerdo con el documento US 6.017.907):

- 45 La isomerización de 370 mg del compuesto *trans* usado en el ejemplo 1 se lleva a cabo en presencia de una mezcla de MeONa/MeOH, a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla se evapora bajo presión reducida, el resto se purifica en una columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano 2/8) y la cetona *cis* pura se obtiene tras la separación mediante HPLC (acetato de etilo: hexano 2:8) con un rendimiento del 65 %.

Ejemplo comparativo 2:

Se repitió el Ejemplo Comparativo 1 sobre cantidades aumentadas proporcionalmente:

- 50 Se añadió, gota a gota, una solución de metóxido de sodio (30 % en peso en metanol, 73 ml) a una solución de la cetona *trans* **2** (538 g, 1,55 moles) en metanol (5,4 l) a 10 °C. Cuando se completó la adición se agitó la mezcla durante 3 horas a 50 °C. A continuación se enfrió la solución a temperatura ambiente y se filtró en gel de sílice (1 kg). El filtrado se concentró para producir 522 g de cetona *cis* bruta **3** (relación *cis/trans* de 80/20). El resto bruto se separó en dos partes y cada parte se purificó por cromatografía flash en gel de sílice (2 x 2 kg, eluyente n-heptano/acetato de etilo (9/1)). La purificación se monitorizó mediante HPLC.

5 Las fracciones que presentaban una relación *cis/trans* $\geq 95/5$ se combinaron y se concentraron para dar cetona *cis* pura **3** (144 g, rendimiento 27 %, relación *cis/trans* 97/3). Las fracciones que presentaban una relación *cis/trans* entre 85/5 y 95/5 se combinaron, se concentraron y se enviaron a una segunda cromatografía flash en gel de sílice (2 kg, eluyente n-heptano/acetato de etilo (9/1)). Las fracciones que presentaban una relación *cis/trans* $\geq 95/5$ se combinaron y se concentraron para dar cetona *cis* pura adicional **3** (117 g, rendimiento 22 %, relación *cis/trans* 98/2). Finalmente, los materiales puros se combinaron para producir 261 g de cetona *cis* pura **3** (rendimiento 49 %, relación *cis/trans* 97/3).

10 Comentario: Las fracciones que presentaban una relación *cis/trans* $\leq 85/15$ de las 3 columnas se combinaron y se concentraron para dar 217 g de una mezcla bruta que contenía principalmente cetona *cis* **3** y cetona *trans* **2** (relación *cis/trans* 52/48). Esta fracción podría isomerizarse nuevamente usando las condiciones descritas anteriormente para proporcionar una mezcla bruta de **3** (relación *cis/trans* 80/20). Podría repetirse la tediosa técnica de purificación usando varias cromatografías flash con el fin de aumentar ligeramente el rendimiento total de la síntesis.

Ejemplo Comparativo 3:

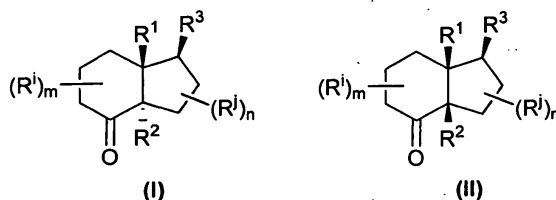
15 La isomerización del compuesto *trans* usado en el ejemplo 1 se lleva a cabo en las diversas condiciones siguientes. Las relaciones obtenidas se presentan en la siguiente tabla:

Disolvente	Base	Temperatura	Duración	Rendimientos (<i>cis:trans</i>)
MeOH/H ₂ O	NaOH	50 °C	24h	76:24
MeOH	MeONa	Reflujo	24h	80:20
THF	MeONa 5 %	Reflujo	24h	84:16
Me-THF/H ₂ O	NaOH 5 %	Reflujo	24h	84:16
tBuOH	tBuOK 5 %	Reflujo	24h	75:25

Es evidente que ninguna de las diversas bases sometidas a ensayo conduce a una relación *cis:trans* superior a 84/16, en la que el uso de una base de hidruro conduce a una relación *cis:trans* $> 96/4$.

REINVINDICACIONES

1. Un procedimiento de preparación de un derivado bicíclico fusionado *cis* a partir de un derivado bicíclico fusionado *trans* correspondiente, comprendiendo dicho procedimiento la etapa de hacer reaccionar dicho derivado bicíclico fusionado *trans* con una base de hidruro, en el que dichas estructuras bicíclicas fusionadas *cis* y *trans* son, respectivamente, de fórmula (I) y (II):



en las que:

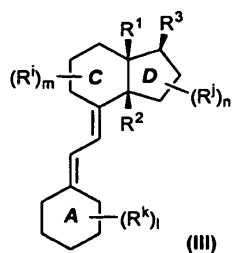
- R¹ representa H o un grupo alquilo C₁-C₆;
- R² representa H o D;
- en los que D representa un átomo de deuterio;
- R³ representa un alquilo C₁-C₂₀, que comprende opcionalmente uno o más enlaces dobles o triples, y/o comprende opcionalmente uno o más heteroátomos seleccionados de entre O, N, S, Si;
- m es un número entero elegido de entre 0, 1, 2, 3;
- n es un número entero elegido de entre 0, 1 ó 2;
- cuando están presentes, cada Rⁱ y R^j, idénticos o diferentes, representan respectivamente, 1 a m ó 1 a n grupos, idénticos o diferentes entre sí, que se eligen independientemente de entre un átomo de halógeno, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆ OR, NRR', CN, NO₂, perhaloalquilo (C₁-C₆), COR, COOR, CONRR', alquilarilo, alquilarilo, en los que R, R', idénticos o diferentes, se eligen de entre H, alquilo, arilo.

2. El procedimiento según la reivindicación 1, en el que m = n = 0, R¹ = metilo, R² = H; y/o R³ es de fórmula:

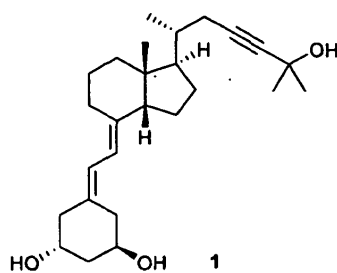


en la que X es H o X es un grupo protector de la función OH, y el enlace roto — es el enlace al núcleo ciclopentilo.

3. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que dicha base es de fórmula M-H, en la que M es un átomo del grupo IA.
4. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que dicha base es NaH.
5. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que dicha etapa se lleva a cabo en un disolvente elegido de entre THF o un THF alquilado.
6. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores que comprende adicionalmente una etapa de hidrólisis, llevada a cabo después de la etapa de isomerización anteriormente indicada.
7. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores que comprende adicionalmente la purificación del derivado bicíclico fusionado *cis* obtenido.
8. El procedimiento según la reivindicación 7, en el que dicha purificación se lleva a cabo mediante cromatografía en columna.
9. El procedimiento según la reivindicación 8, en el que el disolvente de elución es una mezcla de heptano y acetato de etilo.
10. Un procedimiento de preparación de un derivado de esteroide o secosteroide que tiene una unión de anillo C/D *cis*, comprendiendo dicho procedimiento el procedimiento de preparación de un derivado bicíclico fusionado *cis* a partir de un derivado bicíclico fusionado *trans* correspondiente según cualquiera de las reivindicaciones anteriores.
11. El procedimiento según la reivindicación 10, en el que dicho secosteroide es un análogo de vitamina D de fórmula (III):



12. El procedimiento según la reivindicación 10 u 11, en el que dicho secosteroide es inecalcitol de fórmula:



13. El procedimiento según la reivindicación 10, 11 ó 12 que comprende adicionalmente las etapas de:

- 5
- llevar a cabo una reacción de Wittig que conduce a un derivado de halogenuro de vinilo;
 - acoplar el compuesto obtenido con un derivado de ciclohexano correspondiente o un precursor del mismo, y opcionalmente
 - hidrolizar el compuesto obtenido.