(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 714 628**

(21) Número de solicitud: 201731367

(51) Int. Cl.:

C07C 401/00	(2006.01)	***A61P 43/00***	(2006.01)
A61K 31/592	(2006.01)		
A61K 31/593	(2006.01)		
A61K 31/575	(2006.01)		
A61P 3/02	(2006.01)		
A61P 19/10	(2006.01)		
A61P 37/00	(2006.01)		
A61P 35/00	(2006.01)		

(12) PATENTE DE INVENCIÓN CON EXAMEN B2

(22) Fecha de presentación:

29.11.2017

(43) Fecha de publicación de la solicitud:

29.05.2019

Fecha de concesión:

25.09.2019

(45) Fecha de publicación de la concesión:

02.10.2019

(73) Titular/es:

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

(72) Inventor/es:

SIGÜEIRO PONTE, Rita y
MOURIÑO MOSQUERA, Antonio

(74) Agente/Representante:

TORRENTE VILASÁNCHEZ, Susana

(54) Título: **Compuestos derivados de la vitamina D**

(57) Resumen:
Compuestos derivados de la vitamina D. La presente invención se refiere a compuestos derivados de vitamina D. Más en concreto, se refiere a derivados complejos de la vitamina D con sustituciones múltiples, procedimientos de obtención y usos de los mismos. Estos derivados presentan mayor rigidez en ciertas posiciones.

ES 2 714 628 B2

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).

DESCRIPCIÓN

Compuestos derivados de la vitamina D

Sector de la técnica

La presente invención se refiere a compuestos derivados de vitamina D. Más en concreto, se refiere a derivados complejos de la vitamina D con sustituciones múltiples, procedimientos de obtención y usos de los mismos.

Antecedentes de la invención

La 1,25α-dihidroxivitamina D_3 (1,25D) es el metabolito más activo de la vitamina D. Ejerce sus acciones biológicas uniéndose de forma específica a su receptor nuclear, el receptor de la vitamina D (VDR). El sistema endocrino de la vitamina D juega un papel fundamental en una amplia gama de acciones biológicas. Por ejemplo, en la regulación del metabolismo fosfo-cálcico, estimulando la absorción intestinal de estos minerales esenciales y su movilización en el tejido óseo, promueve la diferenciación celular e inhibe la proliferación celular de varias células tumorales, lo que sugiere su posible uso en el tratamiento del cáncer. Sin embargo, como agente antitumoral encuentra graves limitaciones debido a su actividad calcémica.

Por otro lado, se han sintetizado algunos derivados de la vitamina D con elevadas restricciones de rotación en la cadena lateral mediante la introducción de un grupo alquino en dicha cadena lateral (Org.Lett., 2003, vol.5, 22, 4033-4036). Sin embargo, este tipo de estructuras aunque son capaces de estabilizar el complejo formado con el receptor VDR, no activan la transcripción génica tanto como la 1,25D.

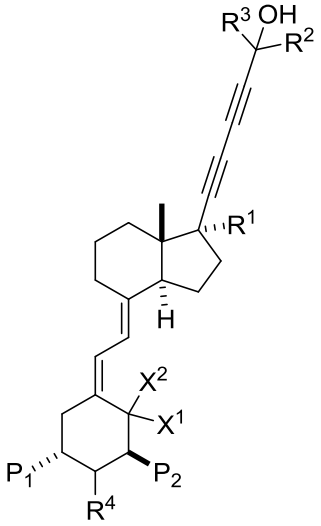
Así, todavía persiste la necesidad de disponer de derivados no hipercalcémicos de la vitamina D que se enlacen al receptor VDR con el fin de conseguir una mayor eficacia en la hora de obtener análogos selectivos.

Descripción breve de la invención

Los autores de la presente invención han diseñado nuevos compuestos derivados de la vitamina D. En concreto, han diseñado compuestos derivados de la vitamina D que poseen mayor sustitución en la posición C-17. Además uno de los sustituyentes de la posición C-17 es una cadena con mayor rigidez que la de la vitamina. Una de las ventajas de estos

compuestos al presentar mayor rigidez e impedimento estérico en la cadena lateral, bien porque uno de los sustituyentes aporta mayor rigidez dada su conformación, bien porque en la posición C-17 hay dos sustituyentes es que permite una mayor estabilidad en la complejación con el receptor VDR.

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



(I)

donde R^1 es $(C_1\text{-}C_{12})$alquilo, $(C_1\text{-}C_{12})$alquenilo, $(C_1\text{-}C_{12})$alquinilo, $(C_1\text{-}C_{12})$heteroalquilo, $(C_2\text{-}C_{12})$heteroalquenilo o $(C_1\text{-}C_{12})$heteroalquinilo,

cada uno de R^2 y R^3 se selecciona independientemente de entre $(C_1\text{-}C_{12})$alquilo, $(C_1\text{-}C_{12})$alquenilo, $(C_1\text{-}C_{12})$alquinilo,

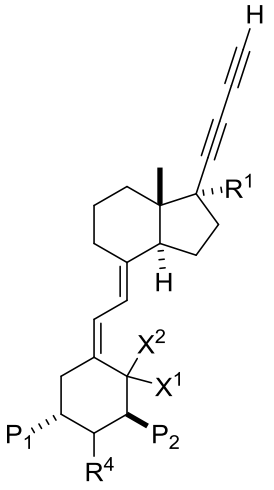
R^4 se selecciona de entre hidrógeno, $(C_1\text{-}C_{12})$alquilo, $(C_1\text{-}C_{12})$hidroxialquilo, $(C_2\text{-}C_{12})$alquenilo, $(C_2\text{-}C_{12})$hidroxialquenilo, $(C_2\text{-}C_{12})$alquinilo, $(C_2\text{-}C_{12})$hidroxialquinilo, $(C_1\text{-}C_{12})$heteroalquilo, $(C_2\text{-}C_{12})$heteroalquenilo, $(C_1\text{-}C_{12})$heteroalquinilo, $(C_6\text{-}C_{10})$arilo, $(C_3\text{-}C_{15})$heteroarilo, $(C_6\text{-}C_{10})$aril$(C_1\text{-}C_{12})$alquilo, $(C_1\text{-}C_{12})$alquilacilo, $(C_6\text{-}C_{10})$arilacilo, $(C_1\text{-}C_{12})$alcoxilo, $(C_6\text{-}C_{10})$ariloxilo, $(C_1\text{-}C_{12})$alquilcarboxi, $(C_6\text{-}C_{10})$arilcarboxi, $(C_1\text{-}C_{12})$carbociclo, $(C_3\text{-}C_{15})$heterociclo, -O-$(C_1\text{-}C_{12})$alquilo y -O-$(C_1\text{-}C_{12})$heteroalquilo,

cada uno de P^1 y P^2 se selecciona independientemente de entre hidrógeno, -OH, $(C_1\text{-}C_{12})$alcoxilo, $(C_6\text{-}C_{10})$ariloxilo, $(C_1\text{-}C_{12})$alquilcarboxi, $(C_6\text{-}C_{10})$arilcarboxi y –$OSiR^aR^bR^c$, donde cada uno de R^a, R^b y R^c se seleccionan de entre $(C_1\text{-}$

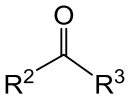
C_{12})alquilo, (C_6-C_{10})arilo, (C_6-C_{10})aril, (C_1-C_{12})alquilo, (C_1-C_{12})alcoxilo, (C_6-C_{10})ariloxilo y (C_3-C_{15})heterociclo, y

X^1 y X^2 son hidrógeno o bien forman conjuntamente con el átomo de carbono al que están unidos un grupo metileno (=CH_2).

Otro aspecto de la invención se dirige a un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I), que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II) con un compuesto de fórmula (IIIa) en presencia de una base,



(II)



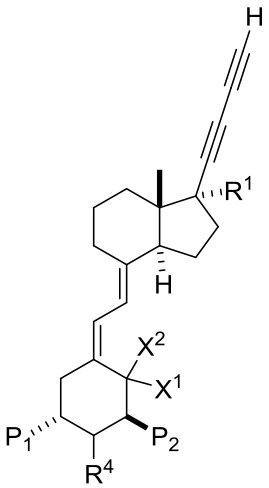
(IIIa)

donde R^1, R^2, R^3, R^4, P_1, P_2, X^1, X^2 son como se han descrito anteriormente.

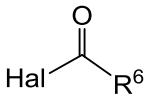
Otro aspecto de la invención se dirige a un procedimiento alternativo para la preparación de un compuesto de fórmula (I) que comprende:

(a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II) con un compuesto de fórmula (IIIb) en presencia de una base, y

(b) reacción del intermedio obtenido en la etapa (a) con un compuesto de fórmula R^2M y/o R^3M,



(II)



(IIIb)

donde R^6 se selecciona de $(C_1\text{-}C_{12})$alquilo y $(C_6\text{-}C_{10})$arilo,

Hal es un halógeno de entre cloro, bromo, yodo,

M es un metal o un haluro metálico, y

R^1, R^2, R^3, R^4, P_1, P_2, X^1, X^2 son como se han descrito anteriormente.

Otro aspecto de la invención se dirige a un compuesto de fórmula (I) según se ha descrito anteriormente, para uso como medicamento.

En otro aspecto la invención se dirige a un compuesto de fórmula (I), para su uso en el tratamiento de enfermedades o condiciones relacionadas con la deficiencia de vitamina D. En una realización particular, las enfermedades o condiciones relacionadas con la deficiencia de vitamina D se seleccionan del grupo que consiste en raquitismo, osteoporosis, osteodistrofia, osteomalacia y fracturas.

En otra realización particular, la invención se dirige a un compuesto de fórmula (I), como se ha descrito anteriormente, para su uso en el tratamiento de psoriasis, diabetes, enfermedades autoinmunes, degenerativas, endocrinológicas, cardiovasculares, metabólicas, infecciosas, o tumorales. En otra realización particular, la invención se dirige a un compuesto de fórmula (I), como se ha descrito anteriormente, para su uso en el tratamiento de enfermedades neoplásicas. En una realización más particular, las enfermedades neoplásicas se seleccionan del grupo que consiste en cáncer de mama, ovario, próstata, pulmón, leucemia, tumores sólidos y tumores hematológicos.

En otra realización particular, la invención se dirige a la combinación de al menos un compuesto de fórmula (I), como se ha descrito anteriormente, y al menos un compuesto antineoplásico.

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

Descripción detallada de la invención

Definiciones

"(C_1-C_{12})Alquilo" se refiere a una cadena hidrocarbonada lineal o ramificada, formada por átomos de carbono e hidrógeno, sin insaturaciones, de 1 a 12, preferiblemente seis, más preferiblemente de uno a cuatro átomos de carbono, y que se une al resto de la molécula mediante un enlace sencillo, que opcionalmente puede estar marcado isotópicamente de modo que uno o más hidrógenos se sustituyen por deuterio (^2H) o tritio (^3H) y/o uno o más carbonos se sustituyen por carbono-11 (^{11}C), carbono-13 (^{13}C) o carbono-14 (^{14}C), opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo consistente en un átomo de halógeno, un grupo (C_1-C_{12})alquilcarboxi, un grupo (C_6-C_{10})arilcarboxi, un grupo (C_1-C_{12})alcoxilo, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo (C_1-C_{12})tioalcoxilo, un grupo (C_1-C_{12})heteroalquilo, un grupo (C_3-C_{15})heterocíclico o CF_3. Ejemplos de grupos alquilo incluyen sin limitación metilo, trifluorometilo, trideuterometilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo, *n*-butilo, *t*-butilo, *n*-pentilo, ciclopropilo, etc.

"(C_1-C_{12})Carbociclo" se refiere a una cadena hidrocarbonada cerrada formada por átomos de carbono e hidrógeno, sin insaturaciones, de 1 a 12, preferiblemente ocho, más preferiblemente de cinco a ocho átomos de carbono, y que se une al resto de la molécula mediante un enlace sencillo, que opcionalmente puede estar marcado isotópicamente de modo que uno o más hidrógenos se sustituyen por deuterio (^2H) o tritio (^3H) y/o uno o más carbonos se sustituyen por carbono-11 (^{11}C), carbono-13 (^{13}C) o carbono-14 (^{14}C).

"(C_2-C_{12})Alquenilo" se refiere a una cadena hidrocarbonada lineal o ramificada, formada por átomos de carbono e hidrógeno, que contiene al menos una insaturación, conjugada o

no, de 2 a 12, preferiblemente de dos a ocho, más preferiblemente de dos a cuatro átomos de carbono, y que se une al resto de la molécula mediante un enlace sencillo y que opcionalmente puede estar marcado isotópicamente de modo que uno o más hidrógenos se sustituyen por ^{2}H o ^{3}H y/o uno o más carbonos se sustituyen por ^{11}C, ^{13}C o ^{14}C. Los radicales alquenilo pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes tales como un átomo de halógeno, un grupo carboxi, un grupo (C_1-C_{12})alcoxilo, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo (C_1-C_{12})tioalcoxilo, un grupo (C_1-C_{12})heteroalquilo, un grupo (C_3-C_{15})heterocíclico o CF_3. Ejemplos de grupos alquenilo incluyen sin limitación vinil, alil, butenil (por ejemplo, 1-butenil, 2-butenil, 3-butenil), o pentenil (por ejemplo, 1-pentenil, 2-pentenil, 3-pentenil, 4-pentenil).

"(C_2-C_{12})Alquinilo" se refiere a una cadena hidrocarbonada lineal o ramificada, formada por átomos de carbono e hidrógeno, que contiene al menos un triple enlace carbono-carbono, conjugado o no, de dos a doce, preferiblemente de dos a ocho, más preferiblemente de dos a cuatro átomos de carbono, y que se une al resto de la molécula mediante un enlace sencillo, tal como -CCH, -CH_2CCH, -$CCCH_3$, -CH_2CCCH_3, y que opcionalmente puede estar marcado isotópicamente de modo que uno o más hidrógenos se sustituyen por ^{2}H o ^{3}H y/o uno o más carbonos se sustituyen por ^{11}C, ^{13}C o ^{14}C. Los radicales alquinilo pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes tales como un átomo de halógeno, un grupo carboxi, un grupo (C_1-C_{12})alcoxilo, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo (C_1-C_{12})tioalcoxilo, un grupo (C_3-C_{15})heterocíciclo o CF_3.

“(C_1-C_{12})Hidroxialquilo” se refiere a una cadena hidrocarbonada lineal o ramificada, cíclica o acíclica formada por átomos de carbono e hidrógeno, sin insaturaciones, de 1 a 12, preferiblemente de uno a ocho átomos de carbono, y que se une al resto de la molécula mediante un enlace sencillo, que está sustituido por un grupo hidroxilo, opcionalmente protegido mediante un grupo protector como se describe en Wuts, P. G. M., Greene, T. W.; “Protective Groups in Organic Synthesis”, 4rd Ed., John Wiley & Sons, Inc. 2007, New Jersey, páginas 24-222. Preferiblemente, la cadena es ramificada y el grupo hidroxilo está protegido con alquiléteres y ésteres, como por ejemplo metoximetiléter, metoximetiléter, benciloximetiléter, metiltiometiléter, trimetilsilietoximetiléter, acetato, pivalato, benzoato, p-nitrobenzoato. Ejemplos de hidroxialquilos sustituidos, incluyen sin limitación, 5-metil-5-hidroxihexilo y 6-metil-6-hidroxiheptilo, 5-etil-5-hidroxiheptilo y 6-etil-6-hidroxioctilo.

Ejemplos de hidroxialquilos no sustituidos incluyen sin limitación 5-hidroxihexilo y 6-hidroxiheptilo, 5-hidroxiheptilo y 6-hidroxioctilo.

“(C_1-C_{12})Hidroxialquenilo” se refiere a una cadena hidrocarbonada lineal o ramificada, formada por átomos de carbono e hidrógeno, que contiene al menos una insaturación, conjugada o no, de 2 a 12, preferiblemente de dos a ocho, más preferiblemente de dos a cuatro átomos de carbono, y que se une al resto de la molécula mediante un enlace sencillo y que opcionalmente puede estar marcado isotópicamente de modo que uno o más hidrógenos se sustituyen por ^{2}H o ^{3}H y/o uno o más carbonos se sustituyen por ^{11}C, ^{13}C o ^{14}C. Los radicales alquenilo pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes tales como un átomo de halógeno, un grupo carboxi, un grupo (C_1-C_{12})alcoxilo, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo (C_1-C_{12})tioalcoxilo, un grupo (C_1-C_{12})heteroalquilo, un grupo (C_3-C_{15})heterocíclico.

“(C_1-C_{12})Hidroxialquinilo” se refiere a una cadena hidrocarbonada lineal o ramificada, formada por átomos de carbono e hidrógeno, que contiene al menos un triple enlace carbono-carbono, conjugado o no, de dos a doce, preferiblemente de dos a ocho, más preferiblemente de dos a cuatro átomos de carbono, y que se une al resto de la molécula mediante un enlace sencillo, tal como -CCH, -CH_2CCH, -$CCCH_3$, -CH_2CCCH_3, y que opcionalmente puede estar marcado isotópicamente de modo que uno o más hidrógenos se sustituyen por ^{2}H o ^{3}H y/o uno o más carbonos se sustituyen por ^{11}C, ^{13}C o ^{14}C. Los radicales alquinilo pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes tales como un átomo de halógeno, un grupo carboxi, un grupo (C_1-C_{12})alcoxilo, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo (C_1-C_{12})tioalcoxilo, un grupo (C_3-C_{15})heterocíciclo o CF_3.

"(C_6-C_{10})Arilo" se refiere a un hidrocarburo aromático de 6 a 10 átomos de carbono, tal como fenilo o naftilo, y que opcionalmente puede estar marcado isotópicamente de modo que uno o más hidrógenos se sustituyen por ^{2}H o ^{3}H y/o uno o más carbonos se sustituyen por ^{11}C, ^{13}C o ^{14}C. Los radicales arilo pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo consistente en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo carboxi, un grupo (C_1-C_{12})alcoxilo, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo (C_1-C_{12})tioalcoxilo, un grupo (C_1-C_{12})alquilo o CF_3.

"(C_6-C_{10})Aril(C_1-C_{12})alquilo" se refiere a uno o varios grupos arilo unidos al resto de la molécula mediante un radical alquilo, por ejemplo, bencil, 3-(fenil)-propil, etc.

"(C_3-C_{15})Heterociclo" se refiere a un anillo estable de 3 a 15 miembros formado por átomos de carbono y entre 1 a 5 heteroátomos escogidos entre nitrógeno, oxígeno y azufre, preferiblemente un anillo de 4 a 8 miembros formado por uno o más heteroátomos, y más preferiblemente un anillo de 5 a 6 miembros con uno o más heteroátomos. Para los propósitos de esta invención, los grupos heterociclico pueden ser sistemas monocíclicos, bicíclicos o triciclicos, que pueden incluir anillos fusionados; y el átomo de nitrógeno o de azufre en el anillo heterocíclico puede estar opcionalmente oxidado; el átomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuartenarizado; y el radical heterocíciclo puede estar parcial o totalmente saturado. Los radicales (C_3-C_{15})heterocíciclos pueden ser aromáticos (por ejemplo, pueden tener uno o más anillos aromáticos) en cuyo caso se consideran como "(C_3-C_{15})heteroarilos" para los propósitos de la presente invención. El anillo heterocíclico puede estar sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo consistente en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo carboxi, un grupo (C_1-C_{12})alcoxilo, un grupo (C_1-C_{12})alquilo, un grupo (C_1-C_{12})tioalcoxilo, un grupo ciano, un grupo nitro o CF_3. Ejemplos de tales heterociclos incluyen sin limitación, furano, tiofeno, pirrol, imidazol, triazol, isotiazol, benzotiofeno, benzofurano, indol, benzoimidazol, tetrahidrofurano.

"(C_1-C_{12})Alcoxilo" se refiere a un radical de fórmula -O-(C_1-C_{12})alquilo, por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, etc.

"(C_1-C_{12})Tioalcoxilo" se refiere a un radical de fórmula -S-(C_1-C_{12})alquilo, por ejemplo, tiometoxi, tioetoxi, tiopropoxi, etc.

“(C_6-C_{10})Ariloxilo” se refiere a un radical de fórmula –O-(C_6-C_{10})arilo, por ejemplo fenoxi, benciloxi, etc.

“(C_1-C_{12})Alquilcarboxi” se refiere a un grupo alquilo que se une al resto de la molécula mediante el oxígeno de un grupo carboxi (-CO_2-).

“(C_6-C_{10})Arilcarboxi” se refiere a un grupo arilo que se une al resto de la molécula mediante el oxígeno de un grupo carboxi (-CO_2-).

“(C_1-C_{12})Alquilacilo” se refiere a un grupo alquilo que se une al resto de la molécula mediante un grupo carbonilo (-CO-).

"(C_6-C_{10})Arilacilo" se refiere a un grupo arilo que se une al resto de la molécula mediante un grupo carbonilo (-CO-).

"(C_1-C_{12})Heteroalquilo" se refiere a un grupo alquilo en el que uno o más carbonos están sustituidos por heteroátomos, preferentemente de 1 a 5, donde el heteroátomo se puede seleccionar de entre oxígeno, azufre, selenio, teluro, nitrógeno, fósforo, arsénico.

"(C_1-C_{12})Heteroalquenilo" se refiere a un grupo alquenilo en el que uno o más carbonos están sustituidos por heteroátomos, preferentemente de 1 a 5, donde el heteroátomo se puede seleccionar de entre oxígeno, azufre, selenio, teluro, nitrógeno, fósforo, arsénico.

"(C_1-C_{12})Heteroalquinilo" se refiere a un grupo alquinilo en el que uno o más carbonos están sustituidos por heteroátomos, preferentemente de 1 a 5, donde el heteroátomo se puede seleccionar de entre oxígeno, azufre, selenio, teluro, nitrógeno, fósforo, arsénico.

Los compuestos de la presente invención pueden incluir diastereoisómeros y/o enantiómeros, dependiendo de la presencia de centros quirales, o isómeros dependiendo de la presencia de enlaces múltiples (por ejemplo *Z*, *E*). Dichos isómeros, diastereómeros, enantiómeros y sus mezclas están dentro del alcance de la presente invención.

La frase "sal farmacéuticamente aceptable" tal como se usa en la presente descripción, se refiere a sales orgánicas o inorgánicas farmacéuticamente aceptables de un compuesto de la invención. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico y ácido fosfórico; y ácidos orgánicos tales como ácido metansulfónico, ácido bencensulfónico, ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido propiónico, ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido láctico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido etansulfónico, ácido aspártico y ácido glutámico.

Las sales de ejemplo incluyen, pero sin limitación, sales de sulfato, citrato, acetato, oxalato, cloruro, bromuro, yoduro, nitrato, bisulfato, fosfato, fosfato ácido. isonicotinato, lactato, salicilato, citrato ácido, tartrato, oleato, tannato, pantotenato, bitartrato, ascorbato, succinato, maleato, gentisinato, fumarato, gluconato, glucuronato, sacarato, formiato, benzoato, glutamato, metansulfonato "mesilato", etansulfonato, bencensulfonato, p-toluensulfonato y pamoato (es decir, 1,1'-metilen-bis-(2-hidroxi-3-naftoato)). Una sal

farmacéuticamente aceptable puede comprender la inclusión de otra molécula tales como un ion acetato, un ion succinato u otro contraión. El contraión puede ser una parte orgánica o inorgánica que estabilice la carga del compuesto principal. Por otra parte, una sal farmacéuticamente aceptable puede tener más de un átomo cargado en su estructura. Los casos en los que múltiples átomos cargados son parte de la sal farmacéuticamente aceptable pueden tener múltiples contraiones. Por ello, una sal farmacéuticamente aceptable puede tener uno o más átomos cargados y/o uno o más contraiones.

Si el compuesto de la invención es una base, es posible preparar la sal farmacéuticamente aceptable deseada mediante cualquier método disponible en la técnica, por ejemplo, mediante el tratamiento de la base libre con un ácido inorgánico, tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido metansulfónico, ácido fosfórico, y similares, o con un ácido orgánico, tales como ácido acético, ácido maleico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido malónico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido glicólico, ácido salicílico, un ácido piranosidílico, tal como ácido glucurónico o ácido galacturónico, un ácido α-hidroxi, tal como ácido cítrico o ácido tartárico, un aminoácido tal como ácido aspártico o ácido glutámico, un ácido aromático tal como ácido benzoico o ácido cinámico, un ácido sulfónico, tal como ácido p-toluensulfónico o ácido etanosulfónico, o similares.

Si el compuesto de la invención es un ácido, es posible preparar la sal farmacéuticamente aceptable deseada mediante cualquier método adecuado, por ejemplo, mediante tratamiento del ácido libre con una base inorgánica u orgánica tal como una amina (primaria, secundaria o terciaria), un dióxido de metal alcalino o un hidróxido de metal alcalinotérreo, o similares. Los ejemplos ilustrativos de sales adecuadas incluyen, pero sin limitación, sales orgánicas derivadas de aminoácidos, tales como glicina y arginina, amoníaco, aminas primarias, secundarias y terciarias, y aminas cíclicas, tales como piperidina, morfolina y piperazina, y las sales inorgánicas derivadas de sodio, calcio, potasio, magnesio, hierro, cobre, zinc, aluminio y litio.

Típicamente la sal es un mesilato, un clorhidrato, un fosfato, un bencensulfonato, oxalacetato o un sulfato. Más típicamente, la sal es un mesilato o un clorhidrato.

Las sales, por ejemplo, sales con cualquiera de los ácidos inorgánicos u orgánicos mencionados arriba, pueden ser monosales o bis-sales. Por lo tanto, por ejemplo, la sal mesilato puede ser el mono-mesilato o el bis-mesilato.

Compuestos de fórmula (I)

Los compuestos de fórmula (I) de la presente invención se unen específicamente al receptor de la vitamina VDR. Además están altamente funcionalizados y dicha funcionalización les aporta rigidez y mayor estabilidad en su unión con el receptor.

En una realización particular, P^1 y P^2 en un compuesto de fórmula (I) son –OH o –$OSiR^aR^bR^c$, donde cada uno de R^a, R^b y R^c son como se han descrito anteriormente.
En otra realización particular, X^1 y X^2 en un compuesto de fórmula (I) forman conjuntamente con el átomo de carbono al que están unidos un grupo metileno ($=CH_2$).
En otra realización particular, R^2 y R^3 en un compuesto de fórmula (I) son un (C_1-C_{12})alquilo.

De especial interés para la invención son los compuestos de fórmula (I) donde R^2 y R^3 son trifluorometil-(C1-C6)alquilo, y más en particular, trifluorometilo.

Los derivados isotópicos de los compuestos de la invención son útiles para su uso como patrones internos en diferentes técnicas de espectrometría de masas o cromatografía líquida de alta eficacia acoplada a resonancia magnética nuclear. Los compuestos de la invención que incorporan ^2H o ^3H son útiles además como radiofármacos, por ejemplo pero sin limitarnos, para llevar a cabo técnicas de diagnóstico e investigación ¨in vivo¨ por imagen, permitiendo la detección externa de la biodistribución del radiofármaco dentro del organismo.

En la presente invención, un compuesto que “incorpora marcaje isotópico” se refiere a un compuesto de la invención en donde de entre 1 y 6 átomos de hidrógeno están sustituidos por isótopos de hidrógeno, deuterio o tritio, y/o de entre 1 a 3 átomos de carbono están sustituidos por isótopos, como por ejemplo ^{11}C, ^{13}C o ^{14}C.

Así, en una realización particular los compuestos de fórmula (I), según se han definido anteriormente, incorporan marcaje isotópico. En una realización más preferida, el marcaje isotópico se selecciona de entre ^{2}H, ^{3}H y ^{13}C.

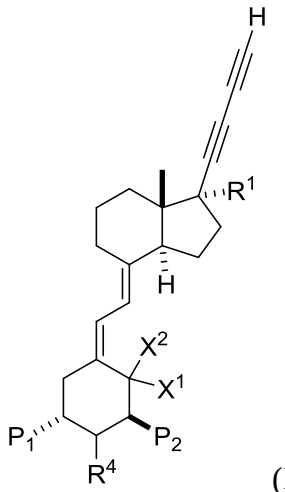
En una realización particular, un compuesto de fórmula (I) incorpora marcaje isotópico en R^2 y R^3. En una realización particular, el marcaje isotópico en R^2 y R^3 son iguales y selecciona de entre el grupo constituido por $^{2}H_n$-(C_1-C_{12})alquilo, $^{3}H_n$-(C_1-C_{12})alquilo, donde n tiene un valor entre 1 y 6. En una realización particular, el marcaje isotópico en R^2 y R^3 se selecciona de entre el grupo constituido por (C_1-C_4)alquilo. En una realización más particular, R^2 y R^3 son trideuterometilo.

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

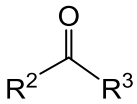
En otro aspecto, la invención se refiere a los compuestos de fórmula (I), según se han definido anteriormente, caracterizados porque incorporan marcaje isotópico seleccionado de entre ^{2}H y ^{3}H para su uso como radiofármacos. Un radiofármaco puede servir por ejemplo pero sin limitarnos, para llevar a cabo técnicas de diagnóstico e investigación ¨in vivo¨ por imagen, permitiendo la detección externa de la biodistribución del radiofármaco dentro del organismo. Alternativamente, la invención se refiere al uso de los compuestos de fórmula (I), según se han definido anteriormente, caracterizados porque incorporan marcaje isotópico seleccionado de entre ^{2}H y ^{3}H como radiofármacos.

<u>Preparación de los compuestos de fórmula (I)</u>

Los compuestos de fórmula (I) de la presente invención, se pueden preparar mediante un procedimiento que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II) con un compuesto de fórmula (III) en presencia de una base,



(II)



(III)

donde R^1, R^2, R^3, R^4, P_1, P_2, X^1, X^2 son como se han descrito anteriormente.

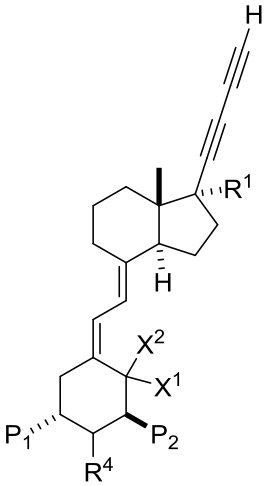
En una realización particular, la base puede ser una base orgánica como por ejemplo, (C1-C12) alquil litio, alcóxidos potásicos, hidruros alcalinos o hidruros alcalino-térreos. En una realización preferida la base es hexil litio o butil litio. En otras realizaciones, la base puede ser una base inorgánica, como por ejemplo, *t*-butóxido potásico o hidruro de sodio.

En una realización particular el compuesto de fórmula (III) está marcado isotópicamente. En una realización más particular, de entre 1 a 3 carbonos de un compuesto de fórmula (III) están sustituidos por isótopos ^{11}C, ^{13}C y ^{14}C.

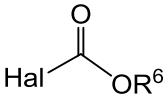
Otro aspecto de la invención se dirige a un procedimiento alternativo para la preparación de un compuesto de fórmula (I) que comprende:

(a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II) con un compuesto de fórmula (IIIb) en presencia de una base, y

(b) reacción del intermedio obtenido en la etapa (a) con un compuesto de fórmula R^2M y/o R^3M,



(II)



(IIIb)

donde R^6 se selecciona de $(C_1\text{-}C_{12})$alquilo y $(C_6\text{-}C_{10})$arilo,

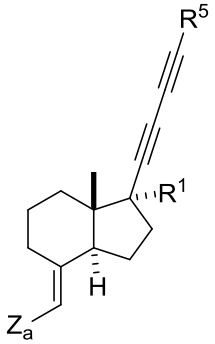
Hal es un halógeno de entre cloro, bromo, yodo,

M es un metal o un haluro metálico, y

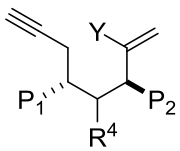
R^1, R^2, R^3, R^4, P_1, P_2, X^1, X^2 son como se han descrito anteriormente.

En una realización particular, los compuestos de fórmula R^2M o R^3M se seleccionan de entre alquil-litio, haluros de magnesio y dialquilcincatos.

Los compuestos de fórmula (II) donde X^1 y X^2 forman conjuntamente con el átomo de carbono al que están unidos un grupo metileno ($=CH_2$), se pueden preparar mediante un procedimiento que comprende un acoplamiento entre un compuesto de fórmula (IVa) con un compuesto de fórmula (V) en presencia de un catalizador metálico,



(IVa)



(V)

donde R^5 se selecciona de entre hidrógeno y $-SiR^aR^bR^c$, donde cada uno de R^a, R^b y R^c se seleccionan de entre $(C_1\text{-}C_{12})$alquilo, $(C_6\text{-}C_{10})$arilo, $(C_6\text{-}C_{10})$aril, $(C_1\text{-}C_{12})$alquilo, $(C_1\text{-}C_{12})$alcoxilo, $(C_6\text{-}C_{10})$ariloxilo y $(C_3\text{-}C_{15})$heterociclo,

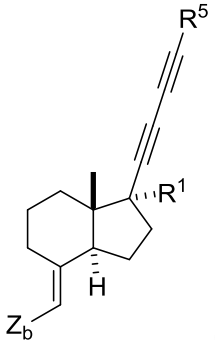
Z_a se selecciona de entre di(C_1-C_{12})alcoxiboro, di(C_1-C_{12})alquilboro, haluro de indio, di(C_1-C_{12})alquilindio, di(C_1-C_{12})arilindio, (C_1-C_{12})alquil(C_6-C_{10})arilindio, litio, haluro de cinc y (C_1-C_{12})alquilcinc.

Y es un halógeno o un grupo atractor de carga seleccionado del grupo que comprende (C_1-C_{12})alquilsulfonato, (C_6-C_{10})arilsulfonato, triflato y fosfato,

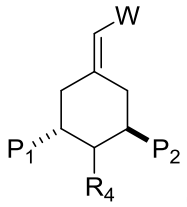
R^1, R^4, P_1 y P_2 son como se han descrito anteriormente.

Los compuestos de fórmula (V) pueden prepararse según se describe en ES2331289B2, J.Med.Chem., 2000, 43, 4247-4265 y Chem. Eur. J. 2010, 16, 1432 – 1435 que quedan incorporados por referencia.

Los compuestos de fórmula (II) donde X^1 y X^2 son hidrógeno, se pueden preparar mediante un procedimiento que comprende un acoplamiento entre un compuesto de fórmula (IVb) y un compuesto de fórmula (VI) en presencia de un catalizador metálico,



(IVb)



(VI)

donde R^5 se selecciona de entre hidrógeno y $–SiR^aR^bR^c$, donde cada uno de R^a, R^b y R^c se seleccionan de entre (C_1-C_{12})alquilo, (C_6-C_{10})arilo, (C_6-C_{10})aril, (C_1-C_{12})alquilo, (C_1-C_{12})alcoxilo, (C_6-C_{10})ariloxilo y (C_3-C_{15})heterociclo,

Z_b se selecciona de entre cloro, bromo yodo,

W se selecciona de entre (C_1-C_{12})alquilsulfonato, (C_6-C_{10})arilsulfonato, halógeno, metilen alquilsulfona y metilen arilsulfona,

R^1, R^4, P_1 y P_2 son como se han descrito anteriormente.

En una realización particular, el catalizador metálico de la reacción de acoplamiento se selecciona de entre el grupo típico de catalizadores para una reacción de acoplamiento, por ejemplo y sin sentido limitativo, $(Ph_3P)_2PdCl_2$, $Pd(OAc)_2$, $PdCl_2$, $Pd(PPh_3)_4$, $Pd(dba)_2$, $Ni(PPh_3)_4$, $Pd_2(dba)_3$, compuestos de Cu y compuestos de Hf.

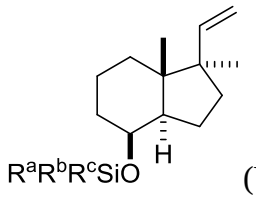
Los compuestos (VI) pueden prepararse según se describe en "*Novel synthetic approach to 19-nor-1α,25-dihydroxyvitamin D3 and its derivatives by Suzuki-Miyaura coupling in solution and on solid support*", Organic Letters (2001), 3(24), 3975-3977 y "*Preparation of 2-hydroxy A-ring precursors for synthesis of vitamin D3 analogues from lyxose*", Tetrahedron Letters, (2015), 56(18), 2315-2318, que se incorporan como referencia.

Un compuesto de fórmula (IVb) puede transformarse en un compuesto de fórmula (IVa) mediante la transformación del grupo funcional Z. Así, en una realización particular la invención se refiere a un procedimiento para la obtención de un compuesto de fórmula (IVa) a partir de un compuesto de fórmula (IVb) mediante a) una reacción de metalación, y b) intercambio del metal por un grupo seleccionado de entre dialcoxiboro, dialquilboro, haluro de indio, diarilindio, alquilarilindio y haluro de cinc.

Un experto en la materia conoce las condiciones para realizar dicha transformación, como por ejemplo, la sustitución del bromuro se puede llevar a cabo por metalación con un organolítico, posterior atrapado con isopropóxido de boro e intercambio de los sustituyentes del boro (*Org. Lett.* **2003** (*5*) 523-525), también se puede llevar a cabo mediante una reacción de Suzuki por acoplamiento, por ejemplo con bis(pinacol)diborano en presencia de un catalizador de paladio, como por ejemplo, $Pd(OAc)_2$, $Pd(PPh_3)_4$, $Pd(dppf)Cl_2$, en presencia de una base como por ejemplo carbonato de sodio, hidróxido de bario, fosfato potásico, carbonato de cesio, carbonato potásico, hidróxido de talio, fluoruro de cesio, fluoruro de potasio, hidróxido sódico. (*J. Am. Chem. Soc.* **2002** (27) 8001-8006). Un experto en la materia también conoce otras posibilidades como por ejemplo, la sustitución del bromuro se puede llevar a cabo por metalación con un organolítico, posterior reacción con tricloruro de indio (*Org. Lett.* **2004** (6) 4555-4558). En otro ejemplo, la sustitución del bromuro se puede llevar a cabo por metalación con un organolítico, posterior reacción con dicloruro de cinc (*Synlett* **2003** 861-863). En otro ejemplo, la sustitución del yoduro se puede llevar a cabo por metalación directa con cinc, posterior reacción con el complejo cianuro de cobre(I)-cloruro de litio (*Angew. Chem. Int. Ed.* **2006** (45) 6040-6044).

La invención también se dirige al procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula (IVb) que comprende:

a) epoxidación de un compuesto de fórmula (VII),



(VII)

b) apertura del epóxido obtenido en la etapa a) con un reactivo reductor,

c) oxidación del hidroxilo resultante en la etapa b),

d) desprotonación hasta la obtención de un grupo alquinilo,

e) yodación,

f) acoplamiento con $HC{\equiv}CSiR^aR^bR^c$,

g) oxidación,

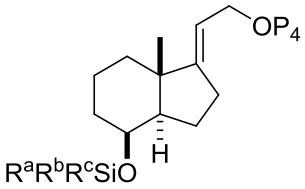
h) halogenación,

y opcionalmente entre algunas de las etapas descritas se lleva a cabo protecciones y desprotecciones de grupos hidroxilo,

donde R^a, R^b y R^c son como se han descrito anteriormente.

Las protecciones y desprotecciones son habituales para los expertos en la materia en el sector de la síntesis de compuestos orgánicos y las condiciones de reacción se describen en Wuts, P. G. M., Greene, T. W.; "Protective Groups in Organic Synthesis", 4rd Ed., John Wiley & Sons, Inc. 2007, New Jersey.

La invención también se dirige al procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula (VII) que comprende la reacción de un compuesto de fórmula (VIII) con un compuesto R^1-Li,



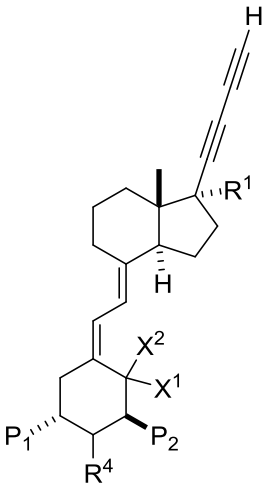
(VIII)

donde P_4 es un buen grupo saliente, y

R^1, R^a, R^b y R^c son como se han descrito anteriormente.

En una reacción particular, P_4 es fenilcarbamato, *o*-metoxifenilcarbamato, *p*-metoxifenilcarbamato, *o*-diphenylphosphanylbenzoato, benzoato, pivalato.

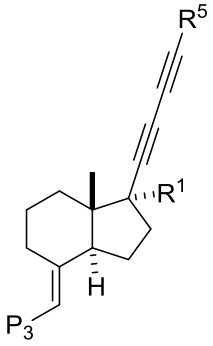
La invención también se dirige a los compuestos de fórmula (II)



(II)

donde R^1, R^4, P_1, P_2, X^1 y X^2 son como se han descrito anteriormente.

La invención también se dirige a los compuestos de fórmula (IV)



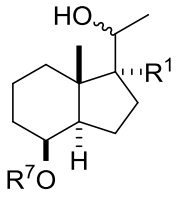
(IV)

donde R^5 se selecciona de entre hidrógeno y $–SiR^aR^bR^c$, donde cada uno de R^a, R^b y R^c se seleccionan de entre $(C_1\text{-}C_{12})$alquilo, $(C_6\text{-}C_{10})$arilo, $(C_1\text{-}C_{12})$alquilo, $(C_1\text{-}C_{12})$alcoxilo, $(C_6\text{-}C_{10})$ariloxilo y $(C_3\text{-}C_{15})$heterociclo,

P_3 se selecciona de entre di$(C_1\text{-}C_{12})$alcoxiboro, di$(C_1\text{-}C_{12})$alquilboro, haluro de indio, di$(C_1\text{-}C_{12})$alquilindio, di$(C_1\text{-}C_{12})$arilindio, $(C_1\text{-}C_{12})$alquil$(C_6\text{-}C_{10})$arilindio, litio, haluro de cinc, $(C_1\text{-}C_{12})$alquilcinc, cloro, bromo y yodo, y

R^1 como se ha descrito anteriormente.

La invención también se dirige a los compuestos de fórmula (V)



(V)

donde R^7 es–$SiR^aR^bR^c$, donde cada uno de R^a, R^b y R^c se seleccionan de entre (C_1-C_{12})alquilo, (C_6-C_{10})arilo, (C_6-C_{10})aril, (C_1-C_{12})alquilo, (C_1-C_{12})alcoxilo, (C_6-C_{10})ariloxilo y (C_3-C_{15})heterociclo, y

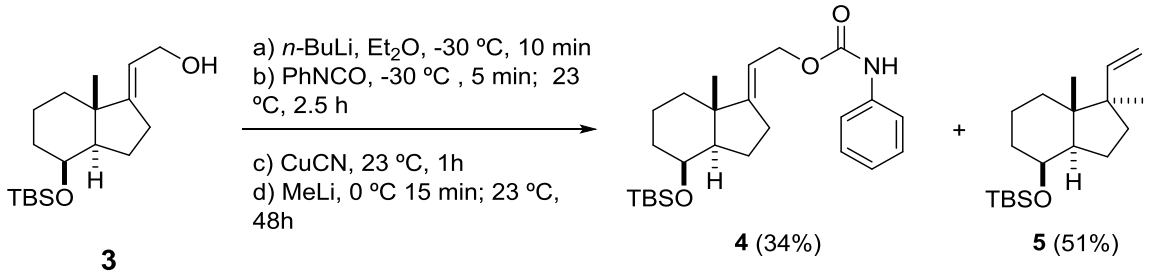
R^1 como se ha descrito anteriormente.

Los siguientes ejemplos sirven para ilustrar la presente invención, aunque no se deben de considerar una limitación de la misma.

Procedimientos generales.

Para determinar la pureza de los análogos de la vitamina D sintetizados se utilizó un análisis por HPLC (>95%). Todos los análogos sintetizados presentan un único pico en HPLC (Phenomenex Luna 5u Silica(2) 100A, 250x21.2 mm, fase normal, isocrático).

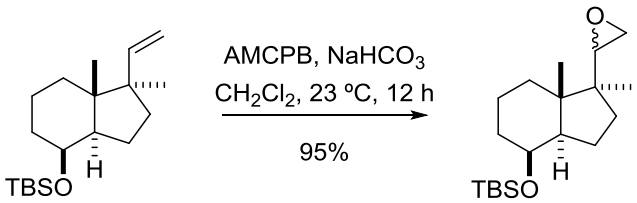
Preparación de *terc*-butil{[(1*R*,3a*R*,4*S*,7a*S*)-1,7a-dimetil-1-viniloctahidro-1H-inden-4-il]oxi} dimetilsilano (5)



Una disolución de *n*BuLi en hexanos (2.6 mL, 1.3 M) se añadió gota a gota sobre una disolución del alcohol **3** (1 g, 3.22 mmol) en Et_2O (30 mL) enfriada a -30 ºC. Tras 10 min, se goteó isocianato de fenilo (PhNCO, 0.40 mL, 3.54 mmol). La mezcla de reacción se retiró del baño y se agito a temperatura ambiente durante 2.5 h. A continuación, se añadió en una única porción CuCN (0.29 g, 3.22 mmol). La mezcla se agito a temperatura ambiente durante 1h y luego se enfrió a 0 ºC. Después de 5 min, una disolución de MeLi en Et_2O (2.4 mL, 1.5 M) se añadió lentamente y gota a gota. Tras 15 min, la suspensión amarilla se retiró del baño y se agito a temperatura ambiente protegida de la luz durante 48 h. La reacción de color negro se detuvo por adicion de una disolucion acuosa saturada de NH_4Cl (20 mL). La fase acuosa se extrajo con MTBE (50 mL) y la fase orgánica

combinada se secó, filtró y concentro. El residuo se purifico por cromatografía rápida en columna SiO_2, 0-5% AcOEt/hexanos) para dar el carbamato **4** (0.474 g, 34%, aceite amarillo) y el alqueno **5** (0.506 g, 51%, aceite incoloro). **5: ^{1}H RMN** (250 MHz, $CDCl_3$): δ 5.92 (dd, J_1 = 17.2, J_2 = 10.3, 1H, =CH), 4.94 (d, J = 10.3, 1H, =CH_2 *cis*), 4.92 (d, J = 17.2, 1H, =CH_2 *trans*), 4.10 (sa, 1H, H-8), 2.01 (t, J = 10.5, 1H, H-9), 1.85-1.56 (m, 4H), 1.51-1.23 (m, 6H), 0.94 (s, 6H, Me-28 y Me-18), 0.90 (s, 9H, Me_3CSi), 0.03 (s, 3H, MeSi), 0.02 (s, 3H, MeSi).

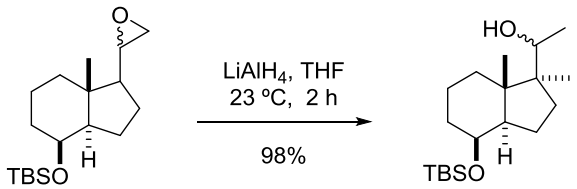
Preparación *de terc*-butil-{[(1*S*,3a*R*,4*S*,7a*S*)-1,7a-dimetil-1-(oxiran-2-il)octahidro-1H-inden-4-il]oxi} dimetilsilano (6)



5 **6**

$NaHCO_3$ (0.480 g, 5.71 mmol) se añadió sobre una disolución del alqueno **5** (1.1 g, 3.57 mmol) en CH_2Cl_2 (35 mL). Después de 5 min, se añadió ácido *m*-cloroperbenzoico (*m*CPBA, 0.740 g, 4.28 mmol) en una única porción. La suspensión blanca resultante se agitó a temperatura ambiente y en ausencia de luz durante 12 h. La reacción se detuvo por adición de H_2O (20 mL). La fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (60 mL) y la fase orgánica combinada se secó, filtró y concentró a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía rápida en columna (SiO_2, 5% AcOEt/hexanos) para la mezcla de epóxidos **6** (1.10 g, 95%, aceite incoloro). **^{1}H RMN** (250 MHz, $CDCl_3$): δ 4.06 (sa, 2H, 2xH-8), 2.89 (t, J = 3.4, 1H, H-22), 2.81 (t, J = 3.5, 1H, H-22), 2.74 (t, J = 3.7, 1H, H-22), 2.66 (t, J = 4.2, 1H, H-22), 2.59 (t, J = 4.6, 1H, H-20), 2.25 (dd, J_1 = 4.8, J_2 = 3.0, 1H, H-20), 1.89-1.20 (m, 2x11H), 1.10 (s, 3H, Me-28), 1.09 (s, 3H, Me-28), 0.88 (s, 9H, Me_3CSi), 0.87 (s, 9H, Me_3CSi), 0.87 (s, 3H, Me-18), 0.85 (s, 3H, Me-18), 0.00 (s, 3H, MeSi), 0.02 (s, 3H, MeSi), -0.01 (s, 3H, MeSi), -0.02 (s, 3H, MeSi).

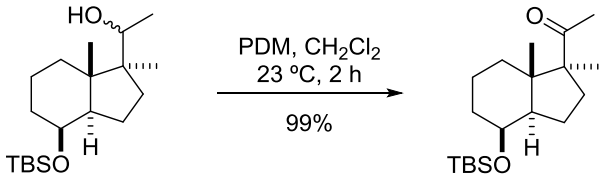
Preparación de 1-{(1*S*,3a*R*,4*S*,7a*S*)-4-(*terc*-butildimetilsililoxi)-1,7a-dimetiloctahidro-1H-inden-1-il} etan-1-ol (7)



6 **7**

Una disolución de $LiAlH_4$ (3.3 mL, 2M) en THF se goteo cuidadosamente sobre una disolución de los epóxidos **6** (0.850 g, 2.62 mmol) en THF (10 mL). La mezcla de la reacción se agito a temperatura ambiente durante 2 h. A continuación, se enfrió a 0 ºC y se añadió una disolución acuosa de HCl (15 mL, 10%). La fase acuosa se extrajo con MTBE (30 mL) y la fase orgánica combinada se secó, filtró y concentró. El residuo se purificó por cromatografía rápida en columna (SiO_2, 5% AcOEt/hexanos) para dar la mezcla de alcoholes **7** (0.843 g, 98%, aceite incoloro). **EMBR** ([ESI-TOF]$^+$, m/z, %): 349.2 ([M+Na]$^+$, 17), 347.2 ([M+Na-2H]$^+$, 100), 309.2 ([M-OH]$^+$, 4), 281.0 ([M-Me_3]$^+$, 11), 279 ([M-Me_2-OH]$^+$, 13). **EMAR** ([ESI-TOF]$^+$, m/z): calculado para $C_{19}H_{38}O_2SiNa$ (M+Na), 349.2539; encontrado 349.2546.

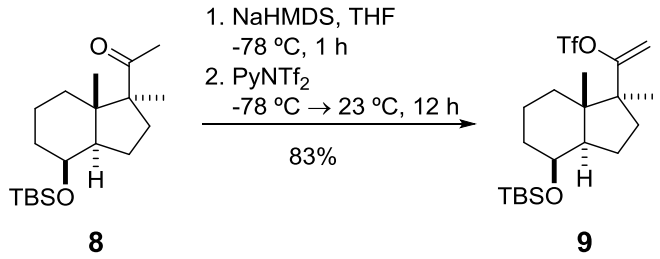
Preparación de 1-{(1*S*,3a*R*,4*S*,7a*S*)-4-(*terc*-butildimetilsililoxi)-1,7a-dimetiloctahidro-1H-inden-1-il} etan-1-ona (8)



7 **8**

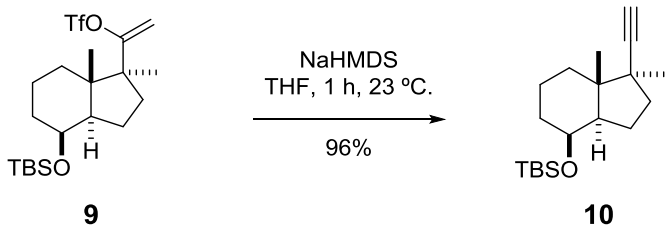
Peryodinano de Dess-Martin (DMP, 1.6 g, 3.70 mmol) se añadió sobre una disolución de los alcoholes **7** (0,460 g, 3.37 mmol) en CH_2Cl_2 (30 mL). La mezcla de reacción se agito a temperatura ambiente durante 1.5 h. La reacción se detuvo por adición de una disolución acuosa saturada de NaCl (15 mL). La fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (45 mL) y la fase orgánica combinada se secó, filtró y concentró. El residuo se purificó por cromatografía rápida en columna (SiO_2, 3% AcOEt/hexanos) para dar la cetona **8** (1.1 gr, 99%). **^{1}H RMN** (250 MHz, $CDCl_3$): δ 4.03 (sa, 1H, H-8), 2.62 (dd, J_1 = 13.5, J_2 = 10.5, 1H, H-9), 2.05 (s, 3H, Me-22), 1.83-1.29 (m, 9H), 1.21-1.11 (m, 1H), 1.06 (s, 3H, Me-28), 0.87 (s, 3H, Me-18), 0.82 (s, 9H, Me_3CSi), -0.03 (s, 3H, MeSi), -0.05 (s, 3H, MeSi).

Preparación de trifluorometanosulfonato de 1-{(1*S*,3a*R*,4*S*,7a*S*)-4-(*terc*-butildimetilsililoxi)-1,7a-dimetiloctahidro-1H-inden-1-ilo}-vinilo (9).



Una disolución de bis(trimetilsilil)amiduro de sodio en hexanos (NaHMDS, 1.5 mL, , 2M) se goteó sobre una disolución de la cetona **8** (0.650 g, 2.0 mmol) en THF (20 mL) enfriada a -78 °C. Al cabo de 1 h, se añadió una disolución de *N*-(2-piridil)-triflimida (2.15 g, 6.0 mmol) en THF (10 mL). La temperatura de la mezcla de la reacción se dejó subir lentamente a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se detuvo por adición de una disolución acuosa saturada de NaCl (30 mL). La fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (60 mL) y la fase orgánica combinada se secó, filtró y concentró. El residuo se purificó por cromatografía rápida en columna (SiO_2, hexanos) para dar el triflato **9** (0.728 g, 83%). **^{1}H RMN** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 5.12 (d, J = 4.5, 1H, =CH_2), 4.95 (d, J = 4.5, 1H, =CH_2), 4.07 (sa, 1H, H-8), 2.08 (tt, J_1 = 11.5, J_2 = 7.9, 1H, H-9), 1.89-1.59 (m, 4H), 1.55-1.28 (m, 5H), 1.17 (s, 3H, Me-28), 1.03 (s, 3H, Me-18), 0.89 (s, 9H, Me_3CSi), 0.02 (s, 3H, MeSi), 0.01 (s, 3H, MeSi).

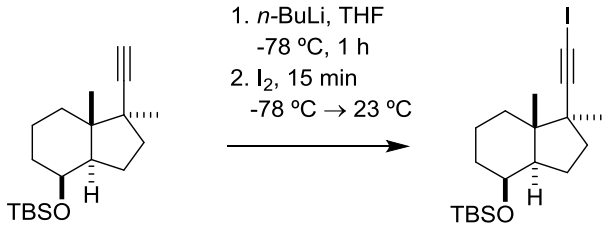
Preparación de *terc*-butidimetilsililoxi de (1*R*,3a*R*,4*S*,7a*S*)-1-etinil-1,7a-dimetiloctahidro-1H-inden-4-ilo (10).



Una disolución de hexametildisilazanuro de sodio (NaHMDS, 1.5 mL, 3.1 mmol, 2M) en hexanos se goteó sobre una disolución enfriada a -78 °C del triflato **9** (0.710 g, 1.55 mmol) en THF (15 mL). Tras 15 min, se retiró el baño y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se detuvo por adición de una disolución acuosa saturada

de NaCl (20 mL). La fase acuosa se extrajo con MTBE (40 mL) y la fase orgánica combinada se secó, filtró y concentró. El residuo se purificó por cromatografía rápida en columna (SiO_2, hexanos) para dar el alquino **10** (0.460 g, 96%). **^{1}H RMN** (250 MHz, $CDCl_3$): δ 4.08 (s, 1H, H-8), 2.11 (m, 1H, H-9), 2.12 (s, 1H, C-22), 1.89-1.03 (m, 16H), 1.20 (s, 3H, Me-28), 1.15 (s, 3H, Me-18), 0.89 (s, 9H, Me_3CSi), 0.02 (s, 3H, MeSi), 0.00 (s, 3H, MeSi).

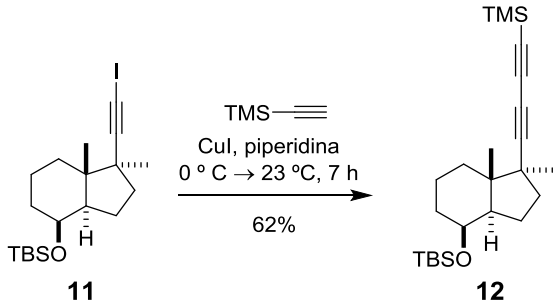
Preparación de *terc*-butildimetilsililoxi de (1*S*,3a*R*,4*S*,7*aS*)-1-(iodoetinil)-1,7a-dimetiloctahidro-1H-inden-4-ilo (11)



10 **11**

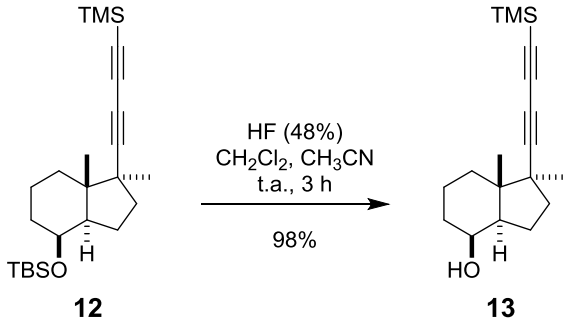
Una disolución de *n*-BuLi en hexanos (8.3 mL, 12.4 mmol, 1.5M) se goteó sobre una disolución enfriada a -78 ºC del alquino **10** (0.9 g, 3.1 mmol) en THF (30 mL). Después de 1h, se añadió en una sola porción yodo (3.9 g, 15.5 mmol). La mezcla de reacción se dejó agitando que viniese a temperatura ambiente durante 12 h. La reacción se detuvo por adición de una disolución acuosa saturada de NaCl (20 mL). La fase acuosa se extrajo con MTBE (40 mL) y la fase orgánica combinada se secó, filtró y concentró. El residuo se purificó por cromatografía rápida en columna (SiO_2, hexanos) para dar el yoduro **11** (1.20 g, 95%). **^{1}H RMN** (250 MHz, $CDCl_3$): δ 4.07 (s, 1H, H-8), 2.12 (t, J = 12.2, 1H, H-9), 1.84-1.07 (m, 10H), 1.18 (s, 3H, Me-28), 1.15 (s, 3H, Me-18), 0.89 (s, 9H, Me_3CSi), 0.02 (s, 3H, MeSi), 0.00 (s, 3H, MeSi).

Preparación de *terc*-butil{[(1*S*,3a*R*,4*S*,7a*S*)-1,7a-dimetil-1-((trimetilsilil)buta-1,3-diin-1-il)octahidro-1H-inden-4-il]oxi} dimetilsilano (12).



CuI (88 mg, 0.46 mmol) se añadió sobre una disolución del compuesto **11** (1.0 g, 2.32 mmol) y trimetilsililacetileno (1 mL, 6.96 mmol) en piperidina (10 mL) enfriada a 0 ºC. Al cabo de 5 min, se retira del baño y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 7 h. La reacción se detuvo por adición de una disolución acuosa saturada de NH_4Cl (8 mL). La fase acuosa se extrajo con MTBE (40 mL) y la fase orgánica combinada se secó, filtró y concentró. El residuo se purificó por cromatografía rápida en columna (SiO_2, hexanos) y posteriormente por HPLC preparativo (columna Luna 5μm, SiO_2, 250x210 mm, hexanos) para dar el diino **12** (0.576 g, 62%). **^{1}H RMN** (250 MHz, $CDCl_3$): δ 4.06 (sa, 1H, H-8), 2.13 (t, *J* = 12.2, 1H, H-9), 1.85-1.07 (m, 10H), 1.19 (s, 3H, Me-28), 1.14 (s, 3H, Me-18), 0.88 (s, 9H, Me_3CSi), 0.17 (s, 9H, Me_3Si), 0.02 (s, 3H, MeSi), 0.00 (s, 3H, MeSi).

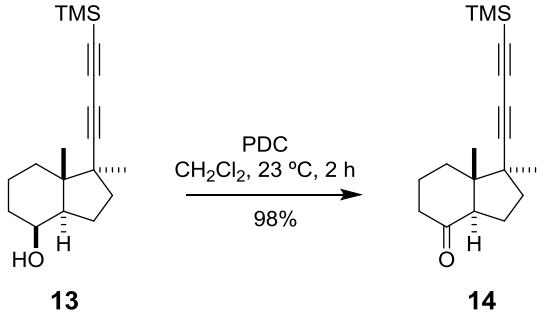
Preparación de (1*S*,3a*R*,4*S*,7a*S*)-1,7a-dimetil-1-((trimetillsilil)buta-1,3-diin-1-il)octahidro-1H-inden-4-ol (13)



HF (2 mL, 48% ac.) se añadió a una disolución de **12** (0.350 g, 0.87 mmol) en CH_3CN (6 mL) y CH_2Cl_2 (3 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se detuvo por adición lenta de una disolución saturada de $NaHCO_3$ (20 mL). La fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (20 mL) y la fase orgánica combinada se secó, filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía rápida en columna (SiO_2, 5% EtOAc-hexanos) proporcionando **13** (0.247 g, 98%). **^{1}H NMR** (250 MHz, $CDCl_3$): δ 4.12 (br s,

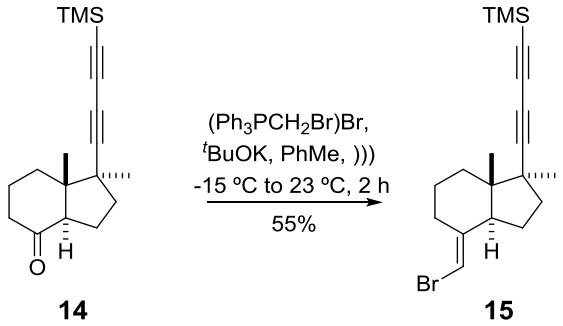
1H, H-8), 2.12 (br t, *J* = 12.1, 1H, H-9), 1.90-1.01 (m, 11H), 1.18 (s, 3H, Me-28), 1.14 (s, 3H, Me-18), 0.15 (s, 9H, Me_3Si).

Preparación de (1*S*,3a*R*,7a*S*)-1,7a-dimetil-1-[(trimetilsilil)buta-1,3-diin-1-il]octahidro-4H-inden-4-ona (14)



Dicromato de piridinio (PDC, 960 mg, 2.55 mmol) se añadió sobre una disolución del alcohol **13** (245 mg, 0.85 mmol) en CH_2Cl_2 (15 mL). La suspensión se agitó a 23 ºC durante 5h. La mezcla de reacción se diluyó con Et_2O, se agitó durante 15 min y se filtró a través de una capa de Celita®. El filtrado orgánico se concentró a vacío y el residuo se purificó por cromatografía rápida en columna (SiO_2, 5% EtOAc/hexanos) proporcionando la cetona **14** (247 mg, 98%). **^{1}H NMR** (250 MHz, $CDCl_3$): δ 2.64 (t, *J* = 9.1, 1H, H-9), 2.39-1.79 (m, 6H), 1.76-1.50 (m, 4H), 1.26 (s, 3H, Me-28), 0.86 (s, 3H, Me-18), 0.17 (s, 9H, Me_3Si).

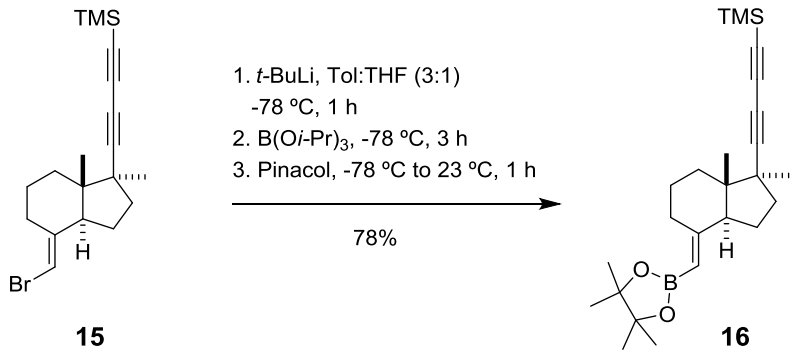
Preparación de {[(1*S*,3a*R*,7a*S*,*E*)-4-(bromometilen)-1,7a-dimetiloctahidro-1H-inden-1-il]buta-1,3-diin-1-il} trimetilsilano (15).



Una suspensión de $(Ph_3PCH_2Br)Br$ (2.45 g, 5.58 mmol) en tolueno (20 mL) se sonicó durante 30 min (dos periodos de 15 min). La suspensión se enfrió a -15 ºC y se añadió gota a gota una disolución de KO*t*Bu en THF (5.5 mL, 1M,). La mezcla se agitó durante 2h a -

15 ºC, entonces se atemperó a 0 ºC y se volvió a enfriar a -15 ºC y se agitó por 15 min. Una disolución de la cetona **14** (0.2 g, 0.70 mmol, 1 equiv) en THF (5 mL) se enfrió a 0 ºC y se transfirió con un cánula sobre la suspensión del iluro enfriada a -15 ºC. La mezcla se agitó a -15 ºC durante 1 h, y a 0 ºC durante otra hora. La reacción se detuvo por adición lenta de una disolución saturada de NH_4Cl (1 mL). La mezcla se purificó directamente por cromatografía rápida en columna (SiO_2, hexanos) proporcionando **15** (0.140 g, 55%). **^{1}H NMR** (250 MHz, $CDCl_3$): δ 5.67 (s, 1H, H-7), 2.91 (d, *J* = 10.7, 1H, H-9), 2.20 (m, 2H), 1.76-1.40 (m, 8H), 1.23 (s, 3H, Me-28), 0.81 (s, 3H, Me-18), 0.18 (s, 9H, Me_3Si).

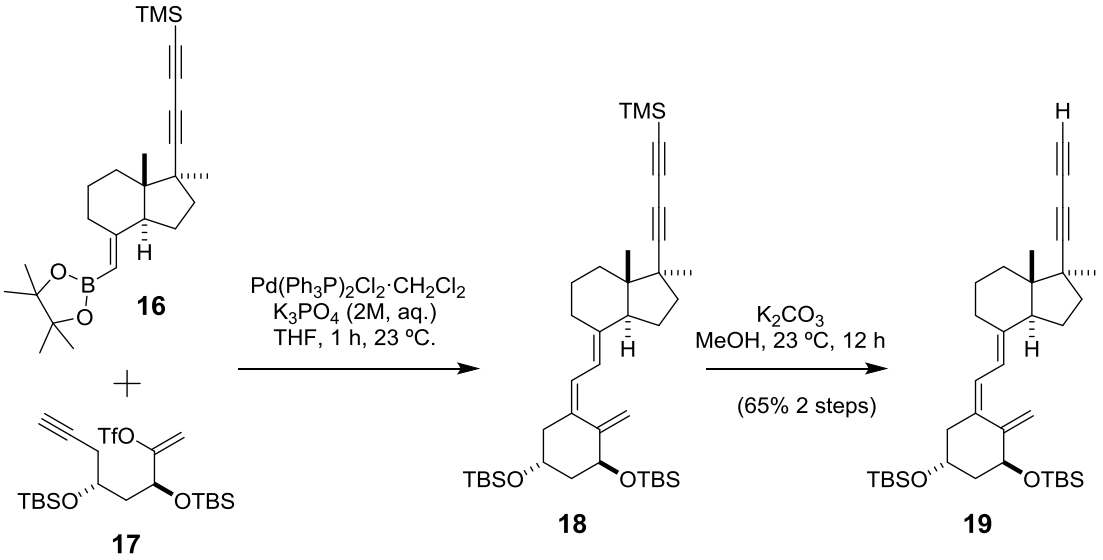
Preparación de {[((1*S*,3a*S*,7a*S*,*E*)-1,7a-dimetil-4-[(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)metilen]-octahidro-1H-inden-1-il]buta-1,3-diin-1-il} trimetilsilano (16)



Una disolución de *t-B*uLi en pentano (0.48 mL, 1.46M) se añadió lentamente a una disolución de **15** (120 mg, 0.33 mmol) en THF/tolueno (6 mL, 1:3) enfriada a -78 ºC. La mezcla de reacción amarilla se agitó a -78 ºC durante 1 h y entonces se añadió lentamente gota a gota B(O*i*-Pr)$_3$ (0.12 mL, 0.50 mmol). Después de 2h, pinacol (0.051 g, 0.43 mmol) se añadió. El baño criogénico se retiró y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se detuvo por adición de H_2O (10 mL). La fase acuosa se extrajo con MTBE (30 mL). La fase orgánica conjunta se secó, filtró y concentró. El residuo se purificó por cromatografía rápida en columna (SiO_2, 1% EtOAc/Hexano) para dar **16** (0.106 g, 78%). **^{1}H NMR** (250 MHz, $CDCl_3$): δ 4.93 (s, 1H, H-7), 3.19 (dd, J_1 = 9.8, J_2 = 3.8, 1H), 2.28 (t, *J* = 7.3, 1H), 2.13 (br t, J_1 = 11.3, 1H), 1.74-1.41 (m, 8H), 1.25 (s, 12H, 2 x Me_2COB), 1.23 (s, 3H, Me-28), 0.78 (s, 3H, Me-18), 0.16 (s, 9H, Me_3Si).

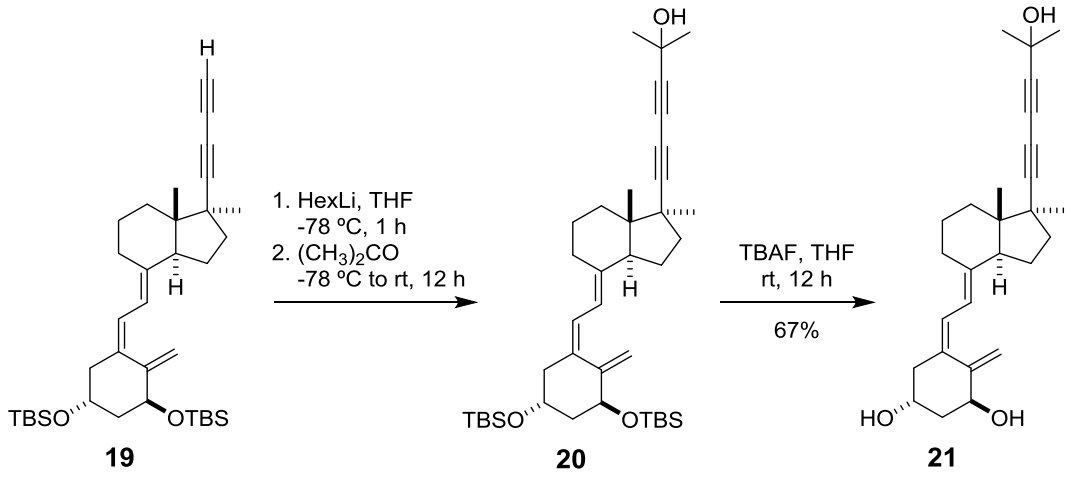
Preparación de {[(1*R*,3*S*,*Z*)-5-{2-[(1*S*,3a*S*,7a*S*,*E*)-1-(buta-1,3-diin-1-il)-1,7a-dimetiloctahidro-4H-inden-4-iliden]etiliden}-4-metileneciclohexano-1,3-diil]bis(oxi)}

bis(tert-butildimetilsilano) (19).



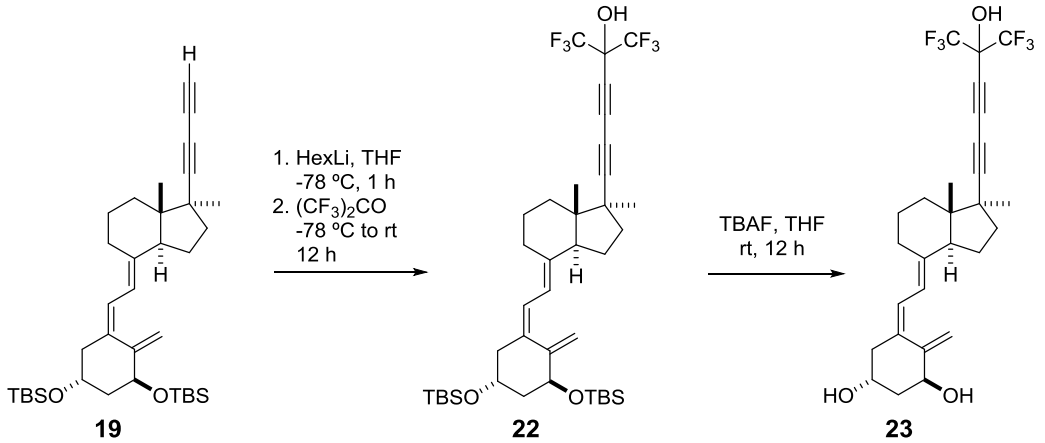
Una disolución acuosa de K_3PO_4 (1.5 mL, 2 M) se añadió a una disolución de **16** (70 mg, 0.17 mmol) y del enoltrifalto **17** (100 mg, 0.193 mmol) en THF (2.5 mL). Entonces se añadió $PdCl_2(PPh_3)_2 \cdot CH_2Cl_2$ (6.0 mg, 0.0085 mmol, 0.05 equiv). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h. La reacción se detuvo por adición de H_2O (10 mL). La fase acuosa se extrajo con hexanos (30 mL). La fase orgánica conjunta se secó, filtró, concentró y se filtró a través de una capa de gel de sílice. El residuo (**18**) se redisolvió en MeOH (2 mL) y THF (1 mL). Entonces se añadió K_2CO_3 (70 mg, 0.51 mmol). La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La reacción se detuvo por adición de disolución acuosa saturada de NH_4Cl (5 mL) y de H_2O (5 mL). La mezcla se concentró hasta un pequeño volumen y se extrajo con MTBE (30 mL). La fase orgánica conjunta se secó, filtró y concentró. El residuo se purificó por cromatografía rápida en columna (SiO_2, hexanos) proporcionando **19** [63 mg, 65% (2 pasos)]. **^{1}H NMR** (250 MHz, $CDCl_3$): δ 6.23 (d, J = 11.1, 1H, H-7), 6.03 (d, J = 11.1, 1H, H-6), 5.17 (s, 1H, H-19), 4.85 (s, 1H, H-19), 4.36 (dd, J_1 = 6.0, J_2 = 3.9, H-1), 4.20 (dt, J_1 = 10.7, J_2 = 3.6, 1H, H-3), 2.85 (m, 1H), 2.46 (dd, J_1 = 13.1, J_2 = 3.4, 1H), 2.34-2.08 (m, 2H), 2.03 (s, 1H, ≡C-H), 1.95-1.39 (m, 10H), 1.25 (s, 3H, Me-28), 0.87 (s, 18H, 2xMe_3CSi), 0.79 (s, 3H, Me-18), 0.06 (s, 12H, 4xMeSi).

Preparación de (1*R*,3*S*,*Z*)-5-{2-[(1*S*,3a*S*,7a*S*,*E*)-1-(5-hidroxi-5-metilhexa-1,3-diin-1-il)-1,7a-dimetiloctahidro-4H-inden-4-iliden]etiliden}-4-metilen-cyclohexano-1,3-diol (21)



Una disolución de *n*-HexLi en hexanos (0.045 mL, 2.3M) se añadió gota a gota sobre una disolución enfriada a -78 ºC del compuesto **19** (0.030 g, 0.052 mmol) en THF (1 mL). Después de agitar durante 1 h, acetona seca se añadió gota a gota (0.020 mL, 0.273 mmol). La mezcla de reacción se agitó mientras alcanzaba lentamente temperatura ambiente. La reacción se detuvo por adición de disolución acuosa saturada de NH_4Cl (10 mL). La mezcla se concentró hasta un pequeño volumen y se extrajo con MTBE (3x10 mL). La fase orgánica conjunta se secó, filtró y concentró. El residuo se purificó por cromatografía rápida en columna (SiO_2, 5% EtOAc/hexanos) proporcionando **21** [0.030 g, 93%]. El análogo protegido **20** (30 mg, 0.047 mmol) se disolvió en THF (1 mL) bajo argon. Se añadió una disolución de TBAF en THF (0.140 mL, 1M). La mezcla se agitó a temperatura ambiente. Después de 48 h, la reacción se detuvo por adición de disolución acuosa saturada de NH_4Cl (5 mL). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (15 mL). La fase orgánica combinada se secó, filtró y concentró. El residuo se purificó por cromatografía rápida en columna (SiO_2, 50% EtOAc/hexanos) y se repurificó por HPLC (Phenomenex SiO_2, Luna preparativa 5 μm, 20% *i*-PrOH/Hexanes) para dar **21** (0.014 g, 67%). **^{1}H NMR** (250 MHz, $CDCl_3$): δ 6.36 (d, *J* = 11.0, 1H, H-7), 6.03 (d, *J* = 11.4, 1H, H-6), 5.32 (s, 1H, H-19), 4.98 (s, 1H, H-19), 4.43 (t, *J* = 5.7, H-1), 4.23 (m, 1H, H-3), 2.85 (d, *J* = 10.9, 1H), 2.60 (d, *J* = 11.4, 1H), 2.39-1.85 (m, 5H), 1.74-1.44 (m, 11H), 1.52 (s, 6H, Me-26 y Me-27), 1.24 (s, 3H, Me-28), 0.79 (s, 3H, Me-18).

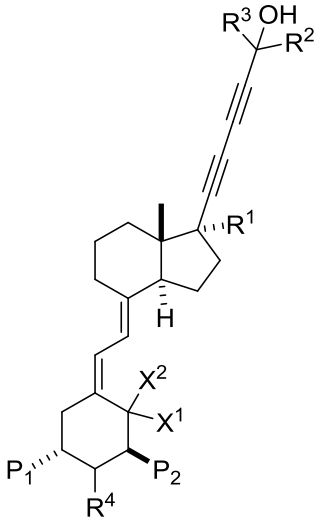
Preparación de (1*R*,3*S*,*Z*)-5-{2-[(1*S*,3a*S*,7a*S*,*E*)-1,7a-dimetil-1-(6,6,6-trifluoro-5-hidroxi-5-(trifluorometil)hexa-1,3-diin-1-il)octahidro-4H-inden-4-iliden]etiliden]}-4-metilen-ciclohexano-1,3-diol (23)



Una disolución de *n*-HexLi en hexanos (0.060 mL, 2.3M) se añadió gota a gota sobre una disolución enfriada a -78 ºC del compuesto **19** (0.040 g, 0.069 mmol) en THF (1 mL). Después de agitar durante 1 h, se añadió via cánula una disolución enfriada a -78 ºC de hexafluoroacetona en THF (1 mL), obtenida por disolución de la hexafluoroacetona (10 gotas) recogida en una trampa enfriada con hielo seco en THF (2 mL) enfriado a -78 ºC. La mezcla de reacción se agitó durante 30 min a -78 ºC en la oscuridad. La reacción se detuvo por adición de disolución acuosa saturada de NH_4Cl (10 mL). La mezcla se concentró hasta un pequeño volumen y se extrajo con MTBE (30 mL). La fase orgánica conjunta se secó, filtró y concentró. El residuo (**22**, 33 mg, 0.044 mmol) se disolvió en THF (1 mL) bajo argon. Se añadió una disolución de TBAF en THF (0.150 mL, 1M). La mezcla se agitó a temperatura ambiente en la oscuridad. Después de 24 h, la reacción se detuvo por adición de disolución acuosa saturada de NH_4Cl (5 mL). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (15 mL). La fase orgánica combinada se secó, filtró y concentró. El residuo se purificó por cromatografía rápida en columna (SiO_2, 60% EtOAc/hexanos) y se repurificó por HPLC (Phenomenex SiO_2, Luna preparativa 5 μm, 20% *i*-PrOH/Hexanes) para dar **23** (0.020 g, 57%). **^{1}H NMR** (250 MHz, $CDCl_3$): δ 6.36 (d, *J* = 11.2, 1H, H-7), 6.03 (d, *J* = 11.4, 1H, H-6), 5.33 (s, 1H, H-19), 4.99 (s, 1H, H-19), 4.44 (t, *J* = 6.0, H-1), 4.25 (m, 1H, H-3), 2.85 (d, *J* = 11.7, 1H), 2.60 (d, *J* = 13.5, 1H), 2.43-2.10 (m, 3H), 2.10-1.84 (m, 3H), 1.84-1.41 (m 10H), 1.27 (s, 3H, Me-28), 0.80 (s, 3H, Me-18).

REIVINDICACIONES

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



(I)

donde R^1 es $(C_1\text{-}C_{12})$alquilo, $(C_1\text{-}C_{12})$alquenilo, $(C_1\text{-}C_{12})$alquinilo, $(C_1\text{-}C_{12})$heteroalquilo, $(C_2\text{-}C_{12})$heteroalquenilo y $(C_1\text{-}C_{12})$heteroalquinilo,

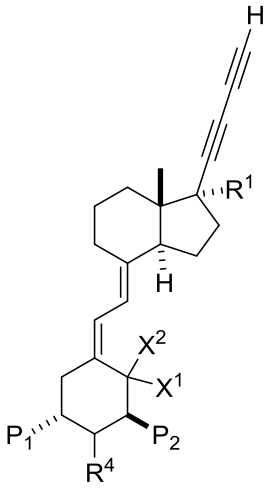
cada uno de R^2 y R^3 se selecciona independientemente de entre $(C_1\text{-}C_{12})$alquilo, $(C_1\text{-}C_{12})$alquenilo, $(C_1\text{-}C_{12})$alquinilo,

R^4 se selecciona de entre hidrógeno, $(C_1\text{-}C_{12})$alquilo, $(C_1\text{-}C_{12})$hidroxialquilo, $(C_2\text{-}C_{12})$alquenilo, $(C_2\text{-}C_{12})$hidroxialquenilo, $(C_2\text{-}C_{12})$alquinilo, $(C_2\text{-}C_{12})$hidroxialquinilo, $(C_1\text{-}C_{12})$heteroalquilo, $(C_2\text{-}C_{12})$heteroalquenilo, $(C_1\text{-}C_{12})$heteroalquinilo, $(C_6\text{-}C_{10})$arilo, $(C_3\text{-}C_{15})$heteroarilo, $(C_6\text{-}C_{10})$aril$(C_1\text{-}C_{12})$alquilo, $(C_1\text{-}C_{12})$alquilacilo, $(C_6\text{-}C_{10})$arilacilo, $(C_1\text{-}C_{12})$alcoxilo, $(C_6\text{-}C_{10})$ariloxilo, $(C_1\text{-}C_{12})$alquilcarboxi, $(C_6\text{-}C_{10})$arilcarboxi, $(C_1\text{-}C_{12})$carbociclo, $(C_3\text{-}C_{15})$heterociclo, O-$(C_1\text{-}C_{12})$alquilo y O-$(C_1\text{-}C_{12})$heteroalquilo,

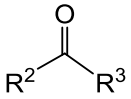
cada uno de P^1 y P^2 se selecciona independientemente de entre hidrógeno, -OH, $(C_1\text{-}C_{12})$alcoxilo, $(C_6\text{-}C_{10})$ariloxilo, $(C_1\text{-}C_{12})$alquilcarboxi, $(C_6\text{-}C_{10})$arilcarboxi y –$OSiR^aR^bR^c$, donde cada uno de R^a, R^b y R^c se seleccionan de entre $(C_1\text{-}C_{12})$alquilo, $(C_6\text{-}C_{10})$arilo, $(C_6\text{-}C_{10})$aril, $(C_1\text{-}C_{12})$alquilo, $(C_1\text{-}C_{12})$alcoxilo, $(C_6\text{-}C_{10})$ariloxilo y $(C_3\text{-}C_{15})$heterociclo, y

X^1 y X^2 son hidrógeno o bien forman conjuntamente con el átomo de carbono al que están unidos un grupo metileno ($=CH_2$).

2. Compuesto según la reivindicación 1, donde P^1 y P^2 son –OH o $–OSiR^aR^bR^c$, donde cada uno de R^a, R^b y R^c son como se han descrito en la reivindicación 1.
3. Compuesto según la reivindicación 1, donde X^1 y X^2 forman conjuntamente con el átomo de carbono al que están unidos un grupo metileno ($=CH_2$).
4. Compuesto según la reivindicación 1, donde R^2 y R^3 son un (C_1-C_{12})alquilo.
5. Compuesto según la reivindicación 1, donde R^2 y R^3 son trifluorometilo.
6. Compuesto según la reivindicación 1, que incorpora marcaje isotópico.
7. Compuesto según la reivindicación 1, donde R^2 y R^3 son iguales y se seleccionan de entre el grupo constituido por ^2H_n-(C_1-C_{12})alquilo, ^3H_n-(C_1-C_{12})alquilo, donde n tiene un valor entre 1 y 6.
8. Procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I), como se ha descrito en la reivindicación 1, que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II) con un compuesto de fórmula (IIIa) en presencia de una base,



(II)

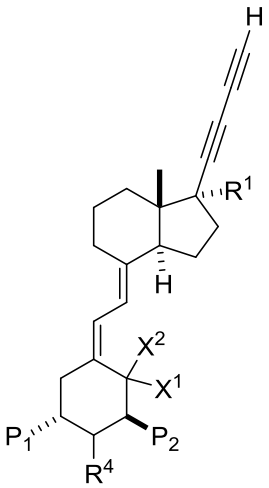


(IIIa)

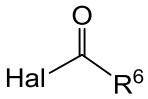
donde R^1, R^2, R^3, R^4, P_1, P_2, X^1, X^2 son como se han descrito en la reivindicación 1.

9. Procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I), como se ha descrito en la reivindicación 1, que comprende:
   (a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II) con un compuesto de fórmula (IIIb) en presencia de una base, y

(b) reacción del intermedio obtenido en la etapa (a) con un compuesto de fórmula R^2M y/o R^3M,



(II)



(IIIb)

donde R^6 se selecciona de (C_1-C_{12})alquilo y (C_6-C_{10})arilo,

Hal es un halógeno de entre cloro, bromo, yodo,

M es un metal o un haluro metálico, y

R^1, R^2, R^3, R^4, P_1, P_2, X^1, X^2 son como se han descrito en la reivindicación 1.

10. Compuesto de fórmula (I) según se ha descrito en la reivindicación 1, para uso como medicamento.

11. Compuesto de fórmula (I) según se ha descrito en la reivindicación 1, para su uso en el tratamiento de enfermedades o condiciones relacionadas con la deficiencia de vitamina D.

12. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 11, donde las enfermedades o condiciones relacionadas con la deficiencia de vitamina D se seleccionan del grupo que consiste en raquitismo, osteoporosis, osteodistrofia, osteomalacia y fracturas.

13. Compuesto de fórmula (I), según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, para su uso en el tratamiento de psoriasis, diabetes, enfermedades autoinmunes, degenerativas, endocrinológicas, cardiovasculares, metabólicas, infecciosas, o tumorales.

14. Compuesto de fórmula (I), según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, para su uso en el tratamiento de enfermedades neoplásicas.

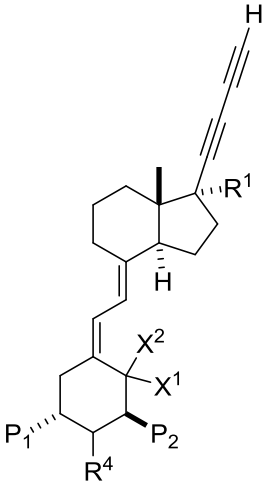
15. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 14, donde las enfermedades neoplásicas se seleccionan del grupo que consiste en cáncer de mama, ovario, próstata, pulmón, leucemia, tumores sólidos y tumores hematológicos.

16. Combinación de al menos un compuesto de fórmula (I), como se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, y al menos un compuesto antineoplásico.

17. Uso de un compuesto de fórmula (I), como se ha definido en la reivindicación 6 o 7, como patrón interno en técnicas espectroscópicas y espectrométricas.

18. Uso de un compuesto de fórmula (I), como se ha definido en la reivindicación 6 o 7, para la preparación de un radiofármaco.

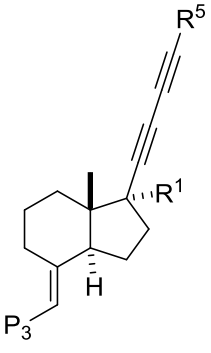
19. Compuesto de fórmula (II)



(II)

donde R^1, R^4, P_1, P_2, X^1, X^2 son como se han descrito en la reivindicación 1.

20. Compuesto de fórmula (IV)



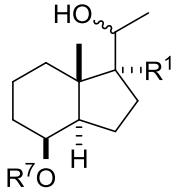
(IV)

donde R^5 se selecciona de entre hidrógeno y $–SiR^aR^bR^c$, donde cada uno de R^a, R^b y R^c se seleccionan de entre (C_1-C_{12})alquilo, (C_6-C_{10})arilo, (C_6-C_{10})aril, (C_1-C_{12})alquilo, (C_1-C_{12})alcoxilo, (C_6-C_{10})ariloxilo y (C_3-C_{15})heterociclo,

P_3 se selecciona de entre di(C_1-C_{12})alcoxiboro, di(C_1-C_{12})alquilboro, haluro de indio, di(C_1-C_{12})alquilindio, di(C_1-C_{12})arilindio, (C_1-C_{12})alquil(C_6-C_{10})arilindio, litio, haluro de cinc, (C_1-C_{12})alquilcinc, cloro, bromo y yodo, y

R^1 como se ha descrito en la reivindicación 1.

21. Compuesto de fórmula (V)



(V)

donde R^7 es–$SiR^aR^bR^c$, donde cada uno de R^a, R^b y R^c se seleccionan de entre (C_1-C_{12})alquilo, (C_6-C_{10})arilo, (C_6-C_{10})aril, (C_1-C_{12})alquilo, (C_1-C_{12})alcoxilo, (C_6-C_{10})ariloxilo y (C_3-C_{15})heterociclo, y

R^1 como se ha descrito en la reivindicación 1.

22. Composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (I), tal como se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, junto con uno o más excipientes o portadores farmacéuticamente aceptables.